

A C T A

RHEUMATOLOGICA

BELGRADENSIA

.....

Godište 51 * Saplement 1 * 2021
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)



ZBORNİK RADOVA

Beograd, Hotel Mona Plaza, 19 - 22. septembar 2021



Институт за
реуматологију

Welcome to the future of medicine



 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine

Predstavništvo Novartis Pharma Services Inc. Beograd
Omladinskih brigada 90a, 11070 Novi Beograd
tel. +381 11 2014000, fax +381 11 3112602

Samo za stručnu javnost
COS_BA_No3_09.21.RS

A C T A

RHEUMATOLOGICA

BELGRADENSIA

.....

Godište 51 * Supplement 1 * 2021
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

**GODIŠNJI KONGRES UDRUŽENJA REUMATOLOGA SRBIJE (UReS) i
UDRUŽENJA OBOLELIH OD REUMATSKIH BOLESTI SRBIJE (ORS)**

POD POKROVITELJSTVOM MINISTARSTVA ZDRAVLJA REPUBLIKE SRBIJE

ORGANIZACIONI ODBOR:

Predsednik:

Prof. dr Mirjana Šefik Bukilica

Generalni sekretar:

Doc. dr Bojana Stamenković

Sekretari:

Dr Jelena Čolić

Tehnički sekretar:

Gordana Ristanović

Članovi

Prof. dr Ksenija Bošković,
Prof. dr Marina Deljanin Ilić,
Prim. dr Mirjana Lapčević,
Prof. dr Aleksandra Tomić Lučić,
Prof. dr Dejan Čelić,
Mr sci. med. dr Jovan Nedović,
Prof. dr Milan Petronijević,
Doc. dr Goran Radunović,
Prof. dr Mirjana Veselinović,
Doc. dr Jelena Svorcan Zvekić

NAUČNI ODBOR:

Predsednik:

Prof. dr. Milan Petronijević

Sekretari:

Dr Silvija Stevic Carević

Asist. dr Ksenija Božić

Članovi:

Prof. dr. Mirjana Šefik Bukilica,
Prof. dr. Jelena Vojinović,
Prof. dr. Branislava Glisić,
Prof. dr. Tatjana Ilić,
Prof. dr. Aleksandra Tomić Lučić,
Prof. dr. Mirjana Veselinović,
Doc. Valentina Živković.
Doc. dr. Goran Radunović,
Doc. dr. Predrag Ostojić,
Doc. dr. Gorica Ristić,
Doc. dr. Bojana Stamenković,
Doc. dr. Sonja Stojanović,
Prim. dr. sci. med. dr. Gordana Sušić, naučni saradnik

**DOBRODOŠLI NA GODIŠNJI KONGRES UDRUŽENJA
REUMATOLOGA SRBIJE (UReS) I UDRUŽENJA OBOLELIH
OD REUMATSKIH BOLESTI (ORS)
BEOGRAD 2021**

Poštovane kolegice i kolege, dragi prijatelji!

Veliko nam je zadovoljstvo da vas pozovemo na Godišnji kongres Udruženja reumatologa Srbije (UReS) i Udruženja obolelih od reumatskih bolesti (ORS) koji će se održati u periodu 19-22. septembra 2021. godine u Kongresnom centru hotela "Mona Plaza" u Beogradu.

Prošle, 2020. godine, u uslovima pandemije SARS-CoV2-virusa, uspele smo da organizujemo prvi virtuelni Kongres reumatologa sa velikim uspehom. Ove godine organizujemo prvi put kongres reumatologa u hibridnoj formi - fizički i virtuelno, i nadamo se da ćemo ponovo ispuniti vaša očekivanja.

Kongres će kao i uvek biti izvrsna prilika za prenošenje iskustava i sticanje novih znanja. Kroz predavanja vodećih stručnjaka biće obuhvaćene najnovije preporuke za lečenje, dijagnostiku i praćenje aktivnosti sistemskih bolesti vezivnog tkiva. Multidisciplinarno će biti sagledani koristi i rizici primene imunomodulatornih lekova u reumatologiji. Radionice će biti posvećene praktičnim aspektima najčešćih reumatskih bolesti. Deo programa Kongresa će biti posvećen reumatskim komplikacijama Covid-19 infekcije kod dece i odraslih i našim iskustvima u lečenju ovih teških manifestacija. Takođe, biće razmotrene smernice za vakcinaciju reumatskih bolesti protiv Covid-19 infekcije. Mlađim reumatolozima biće prikazane mogućnosti za bazična istraživanja i učešće u međunarodnim projektima.

Oboleli od reumatskih bolesti imaju priliku da se dodatno edukuju i informišu o pravilnom stilu života i rada, efikasnosti i neželjenim efektima savremene terapije reumatskih bolesti, kao i o značaju onlajn konsultacija sa lekarima.

Aktuelna naučna i stručna dostignuća reumatologa Srbije će biti predstavljena u vidu usmenih i poster prezentacija.

Prateći program sponzoriranih predavanja i simpozijuma će biti posvećen iskustvima sa savremenim terapijskim opcijama za lečenje reumatskih bolesti kao i predstavljanju novih terapijskih mogućnosti.

Verujemo da ćemo svi zajedno učiniti da ovo bude uspešan i produktivan Kongres.

Dobro došli na razmenu iskustava, učenje i druženje!

Predsednik Udruženja obolelih od reumatskih bolesti Srbije
Prim. dr Mirjana Lapčević

Predsednik Udruženja reumatologa Srbije
Prof. dr Mirjana Šefik Bukilica



SADRŽAJ:

A. AKTUELNE TEME

Prof. Dr Mirjana Šefik Bukilica

EULAR PREPORUKE ZA LEČENJE I INDEKSI ZA PROCENU AKTIVNOSTI SJEGRENOVOG SINDROMA	9
--	----------

VASKULITISI

Prof. dr Milan Petronijević

ACR/EULAR DCVAS INICIJATIVA ZA NOVE KLASIFIKACIONE KRITERIJUME ZA POJEDINE OBLIKE VASKULITISA	13
--	-----------

Prof. dr Milan Petronijević

AKTUELNE PREPORUKE ZA LEČENJE VASKULITISA	21
--	-----------

Asist. dr Ksenija Božić

INDEKSI ZA PROCENU AKTIVNOSTI I OŠTEĆENJA U VASKULITISIMA (BVAS i VDI)	29
---	-----------

SISTEMSKE BOLESTI VEZIVNOG TKIVA

Ivica Jeremić

LEČENJE, PROGNOZA I PROCENA AKTIVNOSTI IDIOPATSKIH INFLAMATORNIH MIOPATIJA	33
---	-----------

DIJAGNOSTIKA INTERSTICIJSKE BOLESTI PLUĆA U SISTEMSKOJ SKLEROZI

Predrag Ostojić

PRISTUP BOLESNIKU SA SISTEMSKOM SKLEROZOM I SUMNJOM NA INTERSTICIJSKU BOLEST PLUĆA	37
---	-----------

Ruža Stević

ZNAČAJ HRCT-a U PROCENI OPSEŽNOSTI PROMENA NA PLUĆIMA	39
--	-----------

B. AKTUELNE TEME

Bošković Ksenija

NEZADOVOLJENE POTREBE U TRETMANU HRONIČNIH ARTRITISA	45
---	-----------

Jelena Zvekić-Svorcan, Ksenija Bošković, Tanja Janković

ZAMOR U HRONIČNIM ARTRITISIMA	53
--	-----------

C. AKTUELNE TEME

Prof. dr Nataša Petronijević

EKSPERIMENTALNI MODELI U REUMATOLOGIJI (ANIMALNI MODELI) – KOJE SU NAŠE MOGUĆNOSTI?	61
--	-----------

Sonja Misirlić Denčić i Anđelka M. Isaković

EKSPERIMENTALNI MODELI U REUMATOLOGIJI (KULTURE TKIVA) – KOJE SU NAŠE MOGUĆNOSTI?	69
--	-----------

Jelena Čolić

PREDSTAVLJANJE AKTIVNOSTI EMEUNET-a	81
--	-----------

D. AKTUELNE TEME

Slobodan Obradović

ANTIMALARICI I KARDIOLOŠKI NEŽELJENI EFEKTI - IZ UGLA KARDIOLOGA	83
---	-----------

<i>Milan Petronijević</i> ANTIMALARICI I KARDIOLOŠKI NEŽELJENI EFEKTI - IZ UGLA REUMATOLOGA	87
---	----

SARS CoV-2 I REUMATSKE BOLESTI

<i>Sonja Stojanović</i> EULAR/ACR PREPORUKE ZA LEČENJE REUMATOLOŠKIH OBOLJENJA TOKOM PANDEMIJE; VAKCINACIJA PROTIV COVID-19 KOD REUMATOLOŠKIH BOLESNIKA - PREPORUKE	95
---	----

<i>Jelena Vojinović</i> MULTISISTEMSKI INFLAMATORNI SINDROM KOD DECE (MIS-C)	105
--	-----

<i>Snežana Rsovac, Jasna Kalanj, Katarina Milošević, Marko Petrović, Marija Karličić, Svetlana Buljugić, Maja Bjelić, Igor Stefanović, Andrija Pavlović</i> MULTISISTEMSKI INFLAMATORNI SINDROM (MIS-C) I KAWASAKIJEVA BOLEST KOD DECE	107
---	-----

<i>Slavica Pavlov-Dolijanović</i> REUMATOLOŠKE MANIFESTACIJE POST-COVID SINDROMA	115
--	-----

E. AKTUELNE TEME

<i>Gordana Sušić</i> JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS - OD SOLI ZLATA DO BIOLOŠKIH LEKOVA	127
--	-----

ZAJEDNIČKA SESIJA URES/ORS

<i>Mirjana I. Zlatković-Švenda</i> ŽIVOTNE NAVIKE KOD OBOLELIH OD REUMATSKIH MUSKULOSKELETNIH BOLESTI	133
---	-----

<i>Mirjana Lapčević</i> ON LINE SAVETOVALIŠTE ZA OBOLELE OD ARTRITISA IZ UGLA BOLESNIKA	139
---	-----

KLINIČKE RADIONICE

<i>Jovan Nedović, Bojana Stamenković, Sonja Stojanović, Valentina Živković</i> KLINIČKA RADIONICA 1: OSTEOARTROZA	147
---	-----

<i>Aleksandra Tomić Lučić i Mirjana Veselinović</i> KLINIČKA RADIONICA 2: OSTEOPOROZA	157
---	-----

<i>Mirjana Veselinović</i> ZNAČAJ TBS SKORA U DIJAGNOSTICI OSTEOPOROZE U KLINIČKOJ PRAKSI	161
---	-----

<i>Aleksandra Tomić Lučić</i> DEFINICIJA I DIJAGNOSTIKA SARKOPENIJE	163
---	-----

<i>Mirjana Veselinović</i> FAKTORI KOJI POVEZUJU OSTEOPOROZU I SARKOPENIJU	167
--	-----

USMENA SAOPŠTENJA (US)

US 01-US16	173
------------------	-----

POSTERI (P)

P01-P19.....	191
--------------	-----

IZ PROGRAMA ORS-A	211
--------------------------------	-----

IN MEMORIAM	233
--------------------------	-----

**PLENARNA
PREDAVANJA (PL)**

A. AKTUELNE TEME

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za reumatologiju, Beograd

**EULAR PREPORUKE ZA LEČENJE I INDEKSI ZA PROCENU
AKTIVNOSTI SJEGRENOVOG SINDROMA**

Prof. dr MIRJANA ŠEFIK BUKILICA

Sjogrenov sindrom (SjS) je hronična sistemska autoimunska reumatska bolest koju karakteriše limfoplazmocitna infiltracija egzokrinih žlezda (prevashodno pljuvačnih i suznih) odgovorna za "sicca" sindrom kao i prisustvo autoantitela (ANA, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB i dr.). Međutim, SjS može da zahvati praktično svaki organ. Tri četvrtine bolesnika sa SjS će imati najmanje jednu ekstraglandularnu manifestaciju, od blagog artritisa pa do po život ugrožavajućih manifestacija. Kliničke manifestacije mogu da se jave u početku bolesti ili tokom praćenja, čak i posle više od 10 godina, što ukazuje da je neophodno pažljivo pratiti bolesnike sa SjS. Manifestacije koje su posledica limfocitne infiltracije epitelijuma ciljnog organa kao što su "sicca" sindrom, renalna tubularna acidoza i zahvaćenost pluća, uobičajeno imaju stabilan i spor tok, dok autoimunski poremećaji posredovani imunskim kompleksima ili autoantitelima imaju nepredvidljiv tok, sa periodima pogoršanja i remisije.

Lečenje bolesnika sa SjS se primarno baziralo na simptomatskom tretmanu i dekadama se nije značajno menjalo. Tokom 2010. godine započet je projekat EULAR-a sa ciljem da se donesu prve preporuke za tretman SjS bazirane na dokazima ili konsenzusu eksperata. Projekat je završen 2019. god. kada su definisane nove preporuke sveobuhvatnog tretmana SjS koje su sinteza savremenog shvatanja ove bolesti. Preporuke sadrže tri opšta principa i 12 specifičnih preporuka za tretman SjS. Opšti principi se odnose na neophodnost multidisciplinarnog pristupa u lečenju SjS, kao i da prva linija tretmana suvoće očiju i usta treba da bude lokalna terapija za ublažavanje simptoma, a da sistemska imunomodulatorna i imunosupresivna terapija (glukokortikoidi, antimalarici, imunosupresivni agensi, intravenski imunoglobulini i biološki lekovi) treba da bude rezervisana za bolesnike sa aktivnom sistemskom bolešću. Dvanaest specifičnih preporuka predstavljene su po sekvencijalnom pristupu, počevši od glavnih simptoma suvoće očiju i usta, umora i bola, do organ-specifičnih manifestacija.

U cilju adekvatnog izbora terapije prema težini bolesti specifičnoj za svaki organ, preporuke se baziraju na indeksu aktivnosti bolesti (ESSDAI - *EULAR Sjögren's syndrome disease activity index*) koji se sastoji od 12 organ-specifičnih domena: kutani, plućni, bubrežni, zglobni, mišićni, perifernog nervnog sistema, centralnog nervnog sistema, hematopoeznog sistema, glandularni, konstitucionalni, limfadenopatije i biološki. Biološki domen uključuje nivo imunoglobulina G u serumu, nivo komplementa, krioglobulinemiju i monoklonsku gamapatiju.

Svaki domen je podeljen u 3 ili 4 nivoa aktivnosti (0 - bez aktivnosti; 1 - niska aktivnost; 2-srednja aktivnost; 3 - visoka aktivnost) i ima težinu od 1 do 6. Skor domena se dobija množenjem nivoa aktivnosti sa težinom domena. Validirane granične vrednosti ESSDAI skora su omogućile da se definiše aktivnost bolesti: niska - ESSDAI skor < 5, srednja - ESSDAI skor 5 - 13 i visoka - ESSDAI skor ≥14. Minimalno klinički značajno poboljšanje je definisano kao smanjenje ESSDAI skora za ≥3.

Na primer za artikularni domen procena aktivnosti se procenjuje na sledeći način:

Domen (težina 2)	Nivo aktivnosti (ESSDAI skor)	Opis
Artikularni (Isključiti osteoartritis)	Bez = 0	Odsustvo trenutno aktivne zahvaćenosti zglobova
	Niska = 2	Artralgija šaka, ručja, skočnih zglobova i stopala praćena jutarnjom ukoćenošću (> 30 minuta)
	Srednja = 4	Sinovitis 1-5 zglobova (od 28)
	Visoka = 6	Sinovitis > 5 zglobova (od 28)

Na osnovu EULAR preporuka lećenje zglobnih manifestacija SjS sprovodi se na sledeći način:

	Niska aktivnost	Srednja aktivnost	Visoka aktivnost
1.terapijska linija	NSAIL	NSAIL i Hidroksihlorokin	Glukokortikoidi i Hidroksihlorokin
2.terapijska linija	Hidroksihlorokin		Oralni imunosupresivni lekovi (metotreksat, leflunomid, azatioprin)
3.terapijska linija (terapija spasa)			Rituksimab ili abatacept

U slučaju da bolesnici sa srednjom stepenom aktivnosti artritisa ne odgovore na terapiju, leće se kao bolesnici sa visokim stepenom aktivnosti. Savetuje se i da se kod bolesnika sa SjS iskljući dijagnoza reumatoidnog artritisa.

Očekuje se da će nove terapijske preporuke za lećenje Sjögrenovog sindroma koje uključuju redovno praćenje aktivnosti bolesti i primenu lekova prema određenom redosledu, dovesti do postizanja boljeg terapijskog ishoda kod većine bolesnika.

LITERATURA

1. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren’s syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jan;79(1):3-18.
2. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, et al. EULAR Sjögren’s syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open* 2015;1:e000022. doi:10.1136/rmdopen-2014-000022.
3. Parisi D, Chivasso C, Perret J, Soyfoo MS, Delporte C. Current State of Knowledge on Primary Sjögren’s Syndrome, an Autoimmune Exocrinopathy. *J Clin Med.* 2020 Jul 20;9(7):2299

4. Vitali C, Minniti A, Pignataro F, Maglione W, Del Papa N. Management of Sjögren's Syndrome: Present Issues and Future Perspectives. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jun 7;8:676885.
5. Seror R, Bootsma H, Saraux A, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis*

VASKULITISI

Klinika za reumatologiju, Vojnomedicinska akademija,
Medicinski fakultet VMA, Univerzitet odbrane, Beograd

ACR/EULAR DCVAS INICIJATIVA ZA NOVE KLASIFIKACIONE KRITERIJUME ZA POJEDINE OBLIKE VASKULITISA

Prof. dr MILAN PETRONIJEVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Na osnovu International Chapel Hill Consensus Conference iz 2012. godine revidirana je nomenklatura i podela sistemskih vaskulitisa. Ostvaren je i veliki napredak usvajanjem i unapređivanjem međunarodnih vodiča za lečenje većine vaskulitisa. Međutim, još uvek važeći i široko primenjivani klasifikacioni kriterijumi za pojedine vaskulitise - vaskulitis džinovskih čelija (GCA), Takayasu arteritis (TAK), granulomatozni poliangitis (GPA), mikroskopski poliangitis (MPA), eozinofilni granulomatozni poliangitis (EGPA), nodozni poliarteritis (PAN), IgA vaskulitis IgAV) i hipokomplementemijski vaskulitis (HUS) su American College of Rheumatology (ACR) iz 1990. godine (ACR-1990). U međuvremenu se dosta toga promenilo u saznanjima o etiopatogenezi, obeležjima i vrlo heterogenoj kliničkoj prezentaciji vaskulitisa. Primena dijagnostičkih procedura, magnetne rezonance, ultrazvuka, pozitronske emisije tomografije, rutinsko određivanje antineutrofilnih citoplazmatskih antitela, uz činjenicu da kriterijumi ACR-1990 ne prepoznaju MPA kao poseban klinički entitet, doveli su u pitanje njihovu senzitivnost. Posledica je odlaganje postavljanja dijagnoze i početka odgovarajuće terapije. DCVAS inicijativa (Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis) je prospektivna multicentrična studija dizajnirana sa ciljem razvoja i eventualnog usvajanja novih savremenih klasifikacionih kriterijuma za pojedine sistemske vaskulitise. Preliminarni kriterijumi uz stalno unapređivanje se već četiri godine predstavljaju medicinskoj javnosti. Samo su DCVAS kriterijumi za EGPA usvojeni i uskoro će biti objavljeni.

Ključne reči: sistemski vaskulitisi, klasifikacioni kriterijumi, DCVAS inicijativa

UVOD

Sistemske vaskulitise kao veliku grupu međusobno različitih oboljenja (po etiologiji, patogenezi, histološkim promenama, kliničkoj prezentaciji i načinu lečenja) u osnovi spaja zapaljenska destrukcija krvnih sudova zbog infiltracije zidova krvnih sudova inflamatornim ćelijama sa oštećenjem elastične membrane i leukocitoklazijom, fibrinoidnom nekrozom zida krvnih sudova, posledičnim suženjem, trombozom, okluzijom, formiranjem aneurizmi, rupturom i krvarenjem iz krvnog suda i ishemijom tkiva distalno od mesta oštećenja (1).

Aktuelna podela sistemskih vaskulitisa je u skladu sa revidiranom nomenklaturom *International Chapel Hill Consensus Conference* iz 2012. godine (2). Međutim, prva podela vaskulitisa Pearl Zeek-Minzing iz 1952. i 1953. godine postavila je osnovu današnje podele vaskulitisa (3). Ona je 1950-ih, ne samo na osnovu prisustva zapaljenja, već i na osnovu veličine i specifičnog oštećenja zida zahvaćenog krvnog suda, prepoznala pet tipova vaskulitisa (koristeći izraz „nekrotizirajući an-

gitesi“): (i) hipersenzitivni angiitis; (ii) alergijski granulomatozni angiitis; (iii) reumatski arteritis; (iv) nodozni periarteritis; (v) temporalni arteritis. Većina kasnijih pa delom i savremenih podela vaskulitisa, kombinujući histološke promene, kliničke i laboratorijske karakteristike, zapravo je zasnovana na njenom radu. Posle pokušaja Alarcon Segovie iz 1977. godine, koji je podelio vaskulitise na grupu nodoznog poliarteritisa, grupu imunoloških vaskulitisa i grupu arteritisa džinovskih ćelija, prva *International Chapel Hill Consensus Conference* iz 1994. godine napravila je veliki pomak u podeli vaskulitisa i sprečila da sistemski vaskulitisu budu „*wastebasket*“ u koje se svrstavaju sva sistemska oboljenja polimorfne etiologije (4, 5). Unapređena podela iz 2012. godine je još uvek aktuelna.

Klinička slika sistemskih vaskulitisa je izrazito heterogena i polimorfna. O heterogenosti kliničke slike sistemskih vaskulitisa, najbolje govori podatak da indeks za procenu aktivnosti bolesti *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS) u verziji 3 iz 2009. godine sadrži 56 različitih stavki, dok je verzija 2 iz 1997. godine imala 66 manifestacija. Takođe, indeks oštećenja (*Vasculitis Damage Index*, VDI) iz 1997. godine sadrži 64 stavke (6, 7).

U takvom kontekstu, dijagnoza pojedinih oblika vaskulitisa i danas se uglavnom postavlja na osnovu *American College of Rheumatology* (ACR) klasifikacionih kriterijuma iz 1990. godine (ACR-1990) (8). Ovi klasifikacioni kriterijumi su zasnovani na simptomima, znacima, laboratorijskim i morfološkim rezultatima iz velikih serija i na definiciji bolesti. Tada procenjena njihova senzitivnost je bila 71,0-95,3% a specifičnost 78,7-99,7% .

Široko prihvaćeni, ACR-1990 kriterijumi iako korisni, više nisu potpuno konzistentni sa trenutnim definicijama pojedinih vaskulitisa i naročito posle revidirane nomenklature *International Chapel Hill Consensus Conference* iz 2012. godine pokazuju brojna ograničenja. Zbog značajnog napretka u razumevanju etiologije i patogeneze pojedinih vaskulitisa, u poslednjih 20 godina su uglavnom nezadovoljavajući za klinička istraživanja i praksu (9). Tome je doprineo i razvoj dijagnostičkih procedura, imunofluorescencije, magnetne rezonance, ultrazvuka, pozitronske emisijne tomografije... Pošto je udruženost antineutrofilnih citoplazmatskih antitela (ANCA) i pojedinih vaskulitisa opisana 1985.godine, ANCA nisu uključena u ACR-1990 kriterijume a njihovo određivanje je danas rutinsko. ACR-1990 kriterijumi ne pominju uopšte mikroskopski poliangitis (MPA), koji je opisan 1948. godine, i široko prepoznat kao poseban entitet osamdesetih godina prošlog veka, i ne odvajaju ga od nodoznog poliarteritisa (PAN). Više puta je pokazano da upotrebom ACR-1990 kriterijuma može doći do preklapanja, tj. da bolesnici mogu ispunjavati više od jedne vrste kriterijuma, što je posebno dokazano za Henoch-Schoenlein purpuru (sada IgA vaskulitis, IgAV) i hipersenzitivni vaskulitis (HSV) ili PAN i granulomatozni poliangitis (GPA) (10).

Proizilazi da novi klasifikacioni kriterijumi za vaskulitise predstavljaju izazov koji traje decenijama. Odsustvo potvrđenih kriterijuma može dovesti do odlaganja postavljanja tačne dijagnoze i početka odgovarajuće terapije.

U septembru 2004. godine i januaru 2006. godine, Evropska medicinska agencija napravila je Algoritam za diferenciranje ANCA udruženih vaskulitisa od PAN (11). Algoritam je imao za cilj da definiše nove klasifikacione kriterijume najpre za eozinofilni granulomatozni poliangitis (EGPA) u odnosu na GPA, MPA i PAN, s obzirom da EGPA klasifikacioni kriterijumi iz 1990. godine imaju najveću senzitivnost i specifičnost. Planirano je da se zatim sastave algoritmi za GPA, zatim MPA i konačno PAN. Cilj algoritma bio je svođenje na minimum pacijenata koji imaju dijagnozu „neklasifikovanih vaskulitisa“.

U međuvremenu su 2014. godine usvojeni su novi kriterijumi za klasifikaciju Behcet-ove bolesti, koji su uključili vaskularne i neurološke manifestacije, kao i za krioglobulinemijski vaskulitis. Pokazana je njihova visoka senzitivnost i specifičnost (12, 13).

ACR-1990 kriterijumi takođe nisu uključivali klasifikacione kriterijume za vaskulitise dece i adoloscenata. Kako je zaključeno da se ovi klasifikacioni kriterijumi treba da razlikuju od krite-

rijuma kod odraslih, na osnovu međusobne saradnje EULAR (*European League against rheumatism*), PRINTO (*Paediatric Rheumatology International Trials Organization*) i PRES (*Paediatric Rheumatology European Society*) 2010. godine objavljeni su klasifikacioni kriterijumi za Henoch-Schonlein purpuru, juvenilni PAN, GPA i TAK (14, 15). Senzitivnost i specifičnost ovih kriterijuma su veoma visoki i iznose 89,6-100%, odnosno 87,0-99,9%.

Godine 2018, EULAR je usvojio preporuke za korišćenje radioloških metoda u dijagnostici vaskulitisa velikih krvnih sudova arteritisa džinovskih ćelija (GCA) i Takayasu arteritisa (TAK) (16). Usvojene radiološke metode bi trebalo da zamene ili dopune biopsiju temporalne arterije i konvencionalne angiografije kao do tada suverene metode u dijagnostici ovih vaskulitisa. Postoji ukupno dvanaest preporuka o primeni ultrazvuka, magnetne rezonance, kompjuterizovane tomografije i pozitronske emisije tomografije u cilju dijagnoze, procene aktivnosti bolesti i odluke o lečenju vaskulitisa velikih krvnih sudova. Magnetna rezonanca i kompjuterizovana tomografija mogu se dopunuti angiografijom. Weinrich i saradnici su definisali prednosti i mane rnmorfoloških metoda kod kranijalnih i ekstrakranijalnih oblika GCA i TAK (17).

DCVAS (*Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis*) inicijativa

DCVAS projekat ili inicijativa je prospektivna multicentrična studija dizajnirana sa ciljem razvoja i eventualnog usvajanja novih klasifikacionih kriterijuma za sistemske vaskulitise (18). DCVAS inicijativa je sponzorisana i koordinisana od strane Univerziteta Oksford, *Vasculitis Foundation*, ACR i EULAR.

Uključivanje ispitanika u ovu studiju je trajalo od septembra 2010. godine do juna 2014. godine (19). Prikupljeni su detaljni klinički, serološki, radiološki, histopatološki podaci ispitanika obolelih od sistemskih vaskulitisa. Lekari koji su učestvovali u studiji i prijavljivali ispitanike sa sistemskim vaskulitisima podnosili su podatke o pacijentu, uključujući svoju dijagnozu i njihov nivo sigurnosti u dijagnozu (izvesno: $\geq 75\%$; umereno izvesno 50-74%; neizvesno 25-49%; vrlo neizvesno $< 25\%$) za svakog pacijenta. U definitivnu analizu uključeni su podaci pacijenata sa dijagnozom bilo kog sistemskog vaskulitisa sa pouzdanošću dijagnoze $\geq 75\%$ za GCA, TAK, EGPA, GPA, MPA, PAN i IgAV. Svaki od šest skupova ACR-1990 kriterijuma je testiran kod svih pacijenata sa sistemskim vaskulitisom u DCVAS kohorti (uključujući ispitanike sa drugim vrstama vaskulitisa koji nisu obuhvaćeni ACR-1990 kriterijumima) za procenu senzitivnosti i specifičnosti kriterijuma za klasifikaciju GCA, TAK, GPA, EGPA, PAN i IgAV. ACR kriterijumi za HSV nisu procenjavani zbog malog broja ispitanika ($n=9$). Zbog nepostojanja ACR-1990 kriterijuma za MPA, ACR-1990 kriterijumi za PAN su korišćeni i za PAN i za MPA u DCVAS kohorti.

Dostupni su bili podaci od 2116 ispitanika (1570 sa sistemskim vaskulitisom i 564 ispitanika kao komparatori) iz 85 centara. Iz analize je isključeno 606 ispitanika (475 sa sistemskim vaskulitisom i 131 komparator). Na kraju je definitivno analizirano 1095 pacijenata sa dijagnozom sistemskog vaskulitisa i 415 komparatora za procenu dijagnostičkih performansi kriterijuma. Uključivanjem kriterijuma kao što su ANCA, histopatološke analize biopsija i novije radiološke metode (magnetna rezonanca, ultrazvuk, pozitronska emisija tomografija) ustanovljen je značajan pad senzitivnosti za određene ACR-1990 kriterijume. Senzitivnost ACR-1990 kriterijuma za PAN sa originalnih 82,2% smanjila se na 28,9% za MPA (što i nije iznenađujuće) ali i na 40,6% za PAN. Od značaja je da se specifičnost ACR-1990 kriterijuma za PAN zadržala na 87,8% za PAN odnosno na 88,5% za MPA.

Na kraju analize, senzitivnost i specifičnost ACR-1990 kriterijuma su iznosili 81,1% i 94,9% za GCA, 73,6% i 98,3% za TAK, 65,6% i 88,7% za GPA, 57,0% i 99,8% za EGPA, 40,6% i 87,8% za PAN, 28,9% i 88,5% za MPA, odnosno 72,7% i 96,3% za IgAV (19). Prosečna senzitivnost ACR-

1990 je iznosila 67,1%, a 16,9% ispitanika koji su ispunjavali kriterijume za određeni tip vaskulitisa prema ACR-1990 kriterijumima ispunjavali su i kriterijume za drugi tip vaskulitisa. Prosečna specifičnost ACR-1990 kriterijuma je bila 64,2-98,9%, a 27,2% komparatora ispunjavalo je ACR-1990 kriterijume za barem jedan od tri vaskulitisa.

DCVAS predloženi i usvojeni klasifikacioni kriterijumi

DCVAS kriterijumi predloženi od strane ACR i EULAR 2017.godine, pretrpeli su izvesne izmene i toku je njihova validacija, dok je ista završena za kriterijume za EGPA i oni su definitivno usvojeni, po istom hijerarhijskom modelu kao u algoritmu Evropske medicinske agencije. Pokazuju senzitivnost od 85% a specifičnost 99%. Potvrđeni su za kliničku upotrebu i upotrebu u istraživanju i njihovo zvanično objavljivanje je u toku (20)

Tabela 1. DCVAS klasifikacioni kriterijumi za EGPA

Klinički simptomi	Obstruktivna bolest pluća	+3
	Nazalni polipi	+3
	Mononeuritis multiplex ili motorna polineuropatija koji nisu izazvani radikulopatijom	+1
Laboratorijski testovi	Maksimalan broj eozinofila $\geq 1 \times 10^9/L$	+5
	Ekstravaskularna inflamacija sa predominacijom eozinofila	+2
	Hematurija	-1
	Pozitivna p-ANCA ili anti-PR3 ANCA	-3
Za klasifikaciju EGPA ≥ 6 poena		

Tabela 2. DCVAS klasifikacioni kriterijumi za GCA

Obavezan kriterijum ≥ 40 godina života			
Kliničke karakteristike		Laboratorijske analize	
Jutarnja ukočenost u ramenima ili vratu	+2	SE ≥ 50 mm/h ili CRP ≥ 10 mg/L	+3
Nagli gubitak vida	+2	Biopsija temporalne arterije	
Klaudikacije u jeziku ili vilici	+2	Definitivni vaskulitis	+5
Novonastala temporalna glavobolja	+2	Radiološki dokazi	
Bol u poglavini	+2	„Halo“ znak na ultrazvuku temporalne arterije	+5
Fizikalni nalaz na temporalnoj arteriji		Obostrane promene na aksilarnim arterijama	+3
Oslabljen puls, zadebljala arterija ili bolna osetljivost	+1	PET-CT aktivnost na aorti	+3
Klasifikacija GCA: obavezan kriterijum $i \geq 6$ poena			

Tabela 3. DCVAS klasifikacioni kriterijumi za TAK

Dva obavezna kriterijuma			
£ 60 godina života		Dokazan vaskulitis radiološkim metodama	
Kliničke karakteristike		Angiografski ili ehosonografski rezultat	
Ženski pol	+1	Broj zahvaćenih arterija (jedna opcija)	
Ishemijska bolest srca koja se pripisuje vaskulitisu	+2	Jedna arterija	+1
Klaudikacije u gornjim ili donjim ekstremitetima	+2	Dve arterije	+2
Fizikalni nalaz na krvnim sudovima		Tri arterije	+3
Šum nad arterijama	+2	Vaskulitis koji zahvata obostrane oarne arterije	+1
Oslabljen puls na donjim ekstremitetima	+2	Promene na abdominalnoj aorti sa promenama na renalnim ili mezenterijalnim arterijama	+3
Oslabljen puls na karotidnim arterijama	+2		
Razlika u srednjem TA \geq 20 mmHg	+1		
Klasifikacija TAK: Dva obavezna kriterijuma i \geq 5 poena			

Tabela 4. DCVAS klasifikacioni kriterijumi za GPA

Klinički	Sukrvičav sekret iz nosa, ulceracije, kraste, kongestija ili zalušenost nosa ili nazalni septalni defekt/perforacija	+3
	Oštećenje hrskavice	+2
	Konduktivni ili senzorneuralni gubitak sluha	+1
Testovi	Pozitivna c-ANCA	+5
	Nodularni infiltrati	+2
	Granulomi, ekstravaskularna granulomatozna inflamacija ili gigantske ćelije na biopsiji	+2
	Inflamacija, konsolidacija ili izliv u nazalnim ili paranazalnim šupljinama ili mastoidnim nastavcima	+1
	Glomerulonefritis na biopsiji bubrega	+1
	Pozitivna p-ANCA	-1
	Broj eozinofila \geq $1 \times 10^9/L$	-4
Klasifikacija GPA: \geq 5 poena		

Tabela 5. DCVAS klasifikacioni kriterijumi za MPA

Klinički	Sukrvičav sekret iz nosa, ulceracije, kraste, kongestija ili zapuštenost nosa ili nazalni septalni defekt/perforacija	-3
Testovi	Pozitivna p-ANCA ili anti-MPO antitela	+6
	Fibroza ili intersticijalna bolest na snimku pluća	+3
	Glomerulonefritis na biopsiji	+3
	Pozitivna c-ANCA ili anti-PR3 antitela	-1
	Broj eozinofila $\geq 1 \times 10^9/L$	-4
Klasifikacija MPA: ≥ 5 poena		

DCVAS inicijativa nije još predložila preliminarne kriterijume za PAN, mada je oktobra 2020. godine izvršena njihova analiza i revizija, ali još nisu dostupni stručnoj javnosti. Yamamoto i Oiwa su avgusta 2020. godine predložili preliminarne kriterijume za PAN nazvane kriterijumi od sedam stavki (21). Prema preliminarnim rezultatima njihova senzitivnost je 92,3% a specifičnost 91,7%.

Tabela 6. „Sedam stavki“ klasifikacioni kriterijumi za PAN

Kriterijum	Definicija
Mononeuritis multipleks	Dokazan neurološkim pregledom ili elektroneurografijom
Manifestacije digestivnog sistema	Ishemijske lezije u digestivnom sistemu ili apendicitis ili holecistitis zbog vaskulitisa, dokazani morfološki (MSCT sa kontrastom)
Odsustvo p-ANCA	ELISA metodom
Proteini u urinu < 2+	Analizom urina „dipstick“ metodom
Febrilnost koja traje > jedne nedelje ili gubitak težine ≥ 4 kg	Febrilnost $\geq 38C$ ili gubitak težine ≥ 4 kg bez poznatih uzroka
Patološka angiografija	Aneurizme, stenozе ili okluzije visceralnih arterija bez drugih uzroka (direktna angiografija, CT- ili MR-angiografija)
Histopatološki dokaz	Granulocitni ili limfocitni infiltrati u zidu srednjih i malih arterija
Klasifikacija PAN: ≥ 4 kriterijuma	

LITERATURA

1. Felicetti M, Treppo E, Posarelli C, i sar. One year in review 2021: systemic vasculitis. Clin Exp Rheumatol 2021; 39, Suppl. 129: 3-12.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA i sar. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. Arthritis & Rheumatism 2013; 65 (1): 1–11.
3. Zeek PM. Periarteritis nodosa and other forms of necrotizing angiitis. N Engl J Med. 1953; 248(18):764-2.

4. Alarcon-Segovia D. The Necrotizing Vasculitides: A New Pathogenetic Classification. *Medical Clinics of North America* 1977; 61 (2): 241-60.
5. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, i sar. Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187–92.
6. C Mukhtyar, R Lee, D Brown, i sar. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009; 68(12): 1827-32.
7. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, i sar. Examination of disease severity in systemic vasculitis from the novel perspective of damage using the vasculitis damage index (VDI). *Br J Rheumatol* 1998; 37(1): 57-63.
8. Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis & Rheumatism* 1990; 33 (8): 1068-73.
9. Watts RA, Robson J. Introduction, epidemiology and classification of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018; 32(1): 3-20.
10. Watts RA. Evolving concepts in classification of systemic vasculitis: where are we and what is the way forward? *Int J Rheum Dis* 2019; 22 (Suppl 1): 21-7.
11. Watts R, Lane S, Hanslik T, i sar. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 222–7.
12. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, i sar. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(3): 338-47.
13. Quartuccio L, Isola M, Corazza L, i sar. Validation of the classification criteria for cryoglobulinemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(12): 2209-13.
14. Ruperto N, Ozen S, Pistorio A, i sar. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(5): 790-7.
15. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, i sar. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(5): 798-806.
16. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, i sar. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2018;77: 636–43.
17. Weinrich JM, Lenz A, Adam G, i sar. Radiologic Imaging in Large and Medium Vessel Vasculitis. *Radiol Clin North Am* 2020; 58(4): 765-79.
18. Craven A, Robson J, Ponte C, i sar. ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS). *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 619–21.
19. Seeliger B, Sznajd J, Robson JC, i sar. Are the 1990 American College of Rheumatology vasculitis classification criteria still valid? *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(7): 1154-61.
20. Grayson P, Ponte C, Suppiah R, i sar. 2021 American College of Rheumatology /European League Against Rheumatism classification criteria for Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis and Rheumatology* 2021; in press.
21. Yamamoto S, Oiwa H. Provisional seven-item criteria for the diagnosis of polyarteritis nodosa. *Rheumatol Int* 2020; 40(8): 1223-7.

S U M M A R Y

*Clinic of Rheumatology and Immunology Military Medical Academy
Medical Faculty of the Military Medical Academy , University of Defence, Belgrade*

**ACR/EULAR DCVAS - ENDORSED INITIATIVE TO DEVELOP DIAGNOSTIC
AND CLASSIFICATION CRITERIA FOR VASCULITIS**

MILAN PETRONIJEVIĆ

The 2012 International Chapel Hill Consensus Conference revised the nomenclature and division of systemic vasculitides. Great progress has been made in the field of treatment of these diseases, today there are international recommendations for almost all forms of vasculitides. However, there are still widely used and valid classification criteria for certain forms of vasculitides - giant cell vasculitis (GCA), Takayasu arteritis (TAK), granulomatous polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA), eosinophilic granulomatous polyarteritis (PAN), IgA vasculitis and hypocomplementemic vasculitis dated from 1990. In the meantime, a lot has changed in the knowledge about the etiology and pathogenesis of these diseases, as well as about the most common and very heterogeneous clinical presentation based on large series of patients. The development of diagnostic procedures, magnetic resonance imaging, ultrasound, positron emission tomography, routine determination of antineutrophil cytoplasmic antibodies with the fact that the ACR criteria from 1990 do not recognize MPA as a separate clinical entity have led to their sensitivity being questioned. The consequence is the delay in making an accurate diagnosis and the beginning of appropriate therapy. The DCVAS initiative (Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis) is a prospective multicenter study designed to develop and possibly adopt new classification criteria for systemic vasculitides. Preliminary criteria with continuous improvement have been presented to the medical public for four years, and the DCVAS criteria for EGPA have been adopted and will be published soon.

Key words: systemic vasculitis, classification criteria, DCVAS initiative

Klinika za Reumatologiju, Vojnomedicinska akademija,
Medicinski fakultet VMA, Univerzitet odbrane, Beograd

AKTUELNE PREPORUKE ZA LEČENJE VASKULITISA

Prof. dr MILAN PETRONIJEVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: *Lečenje sistemskih vaskulitisa glukokortikoidima i kasnije imunosupresivima značajno je poboljšalo preživljavanje bolesnika koje je nekada prosečno bilo svega 5 meseci za pojedine oblike ove heterogene grupe bolesti. Primena biološke terapije je još više unapredila terapijske ishode ne samo u smislu efikasnosti, već i u smislu smanjivanja neželjenih efekata glukokortikoida na čiju primenu su bolesnici praktično doživotno osuđeni. Pored preporuka za lečenje ANCA-udruženih vaskulitisa i vaskulitisa velikih krvnih sudova od strane EULAR-a (European League Against Rheumatism) iz 2016. i 2018. godine, ACR (American College of Rheumatology) objavio je ove godine svoje preporuke za lečenje pojedinih vaskulitisa. Njihova važna osobina je što preporuke uključuju i lečenje nekih oblika vaskulitisa koje nisu ovuhvaćene EULAR-ovim preporukama i što terapijske režime prilagođavaju definicijama novodijagnostikovane, visoko aktivne, umereno aktivne, nisko aktivne bolesti, remisije, relapsa i refraktarne bolesti. Date su i izmene vezane za način primene i prednosti nekih terapijskih protokola.*

Ključne reči: *Vaskulitisi, Preporuke za lečenje*

Uvod

Empirijska i opservaciona iskustva o primeni glukokortikoida i imunosupresiva udružena sa rezultatima kontrolisanih studija o primeni biološke terapije Rituksimabom (Rtx), Tocilizumabom (TCZ), anti-TNF-alfa inhibitorima, Mepolizumabom i Omalizumabom su značajno unapredila lečenje sistemskih vaskulitisa. Rezultat je usvajanje savremenih preporuka za lečenje ANCA-udruženih vaskulitisa (granulomatozni poliangitis - GPA i mikroskopski poliangitis - MPA) i vaskulitisa velikih krvnih sudova (arteritis džinovskih ćelija - GCA i Takayasu arteritis - TAK) od strane EULAR-a (European League Against Rheumatism) 2016. i 2018. godine (1, 2).

Ove godine, ACR (American College of Rheumatology) objavio je svoje preporuke za lečenje pojedinih vaskulitisa (ACR-2021). Bez predrasude da su ove preporuke bolje, njihova važna osobina je što odvojeno uključuju i lečenje eozinofilnog granulomatoznog poliangitisa (EGPA) i nodoznog poliarteritisa (PAN) i što se baziraju na definicijama novodijagnostikovane bolesti, visoko aktivne, umereno aktivne, nisko aktivne, remisije, relapsa i refraktarne bolesti (3, 4, 5). Postoje i izmene vezane za način primene, mišljenje o prednosti nekih terapijskih protokola ali su preporuke ipak ograničene na mogućnosti lečenja u Sjedinjenim Američkim Državama.

Preporuke za lečenje ANCA udruženih vaskulitisa

Preporuke za GPA i MPA sadrže 26 a za EGPA 15 konkretnih preporuka. Za razliku od GPA i MPA, u literaturi ima malo randomizovanih kontrolisanih studija u lečenju EGPA, tako da su preporuke zasnovane na iskustvima autora preporuka i podacima manjeg kvaliteta.

Definicija aktivnosti bolesti u GPA, MPA i EGPA

Kao aktivna bolest definiše se stanje sa novim, permanentnim ili pogoršanim kliničkim znaci-
ma i simptomima vezanim za GPA, MPA i EGPA koje nisu posledica prethodnih oštećenja. U okviru
aktivne bolesti, kao visoko aktivna bolest definiše se vaskulitis sa manifestacijama koje ugrožavaju
život ili funkciju pojedinih organa (alveolarne hemoragije, glomerulonefritis, vaskulitis centralnog
nervnog sistema, mononeuritis multiplex, kardiološke manifestacije, mezenterijalna ishemija, ishe-
mija ekstremiteta ili prstiju). Kao umereno aktivna bolest definiše se vaskulitis sa manifestacijama
koje ne ugrožavaju život ili funkciju pojedinih organa (rinosinuzitis, astma, blagi sistemski simpto-
mi, nekomplikovane kožne manifestacije, artritis). Refraktarna bolest je kontinuirano visoko aktivna
bolesti uprkos adekvatnoj imunosupresivnoj terapiji. Kao remisija definiše se stanje odsustva klinič-
kih znakova i simptoma koji se pripisuju GPA, MPA ili EGPA, sa ili bez imunosupresivne terapije.
Relaps je ponovno ispoljavanje aktivne bolesti posle perioda remisije.

Indukciona terapija kod visoko aktivne bolesti

ACR-2021 preporuke za indukciju remisije kod visoko aktivnog GPA i MPA daju prednost
primeni Rtx u odnosu na Ciklofosfamid (CyP). Predložena su dva režima primene Rtx u prvom
meseu terapije: 375 mg/m² nedeljno tokom četiri nedelje ili 1000 mg prvog i petnaestog dana sa
podjednakom efikasnošću, a izbor režima zavisi od odluke lekara i pacijenta. CyP se primenjuje
peroralno (do 2 mg/kg/dnevno tokom 3–6 meseci) ili češće intravenskim pulsним dozama (15 mg/
kg na svake dve nedelje ukupno tri doze, a potom 15 mg/kg na svake tri nedelje najmanje tri doze
do postizanja remisije ili neuspeha terapije). CyP se preporučuje u slučaju kontraindikacija za Rtx ili
u slučaju izostanka efekta Rtx i ima prednost u slučaju određenih stanja kao što je akutna bubrežna
slabost definisana serumskom koncentracijom kreatinina iznad 350 micg/L.

Kod bolesnika sa visoko aktivnom GPA ili MPA sa aktivnim glomerulonefritom ili alveolar-
nom hemoragijom, uslovno se ne preporučuje terapijska izmena plazme (TIP) na osnovu rezultata
dve velike studije koje su pokazale da TIP značajno ne smanjuje rizik od terminalne bubrežne sla-
bosti, niti povećava preživljavanje a povećava rizik od ozbiljnih infekcija. Rizik od TIP prevazilazi
potencijalni korist, i treba ga razmotriti kao dopunsku terapijsku opciju u slučaju odsustva odgovora
na terapiju Rtx i CyP. Kod bolesnika sa visoko aktivnom bolešću kao indukciona terapija podrazu-
mevaju se pulsne doze glukokortikoida (tri dnevne pulsne doze maksimalno 3 grama koje slede doze
od 1 mg/kg tokom sedam dana sa postepenim smanjivanjem doze) ili ređe dnevne visoke doze glu-
kokortikoida (1 mg/kg dnevno do maksimalnih 80 mg/d). Doziranje glukokortikoida treba biti pri-
lagodeno pacijentu. Kod bolesnika sa visoko aktivnom EGPA inicijalna terapija su visoke ili pulsne
doze glukokortikoida. CyP se češće koristi u indukciji remisije kod ovih pacijenata u odnosu na Rtx.
U nedostatku komparativnih studija, postignuta je saglasnost da CyP treba pre dati kod bolesnika sa
dominantnim kardiološkim, gastrointestinalnim i neurološkim manifestacijama i ANCA negativnih.
Rtx bi mogao imati prednost kod bolesnika koji su ANCA pozitivni, imaju aktivan glomerulonefri-
tis, nisu imali adekvatan odgovor na CyP ili imaju rizik od gonadalne toksičnosti. Kod bolesnika sa
visoko aktivnom bolesti, CyP i Rtx imaju prednost u odnosu na Mepolizumab.

Indukciona terapija kod umereno aktivne bolesti

Kod ovakvih bolesnika uz glukokortikoidnu terapiju u GPA i MPA preporučuje se inicijalna
terapija Metotreksatom (MTX) do 25 mg nedeljno peroralno ili subkutano u odnosu na terapiju sa

CyP ili Rtx. Rtx može imati prednost u odnosu na MTX kod bolesnika sa značajnim poremećajem funkcije jetre ili bubrega i ponavljanim relapsima tokom terapija sa MTX. U slučaju nepodnošljivosti MTX, predlažu se Azatioprin (AZA) do 2 mg/kg/dnevno ili Mikofenolat mofetil (MFM) do 1500 mg dva puta dnevno. Iako nema komparativnih studija, odluka se donosi na osnovu aktuelne kliničke slike. MTX treba izbegavati kod umerene ili ozbiljne bubrežne slabosti, AZA treba primeniti kod graviditeta dok MFM ima prednost kod bolesnika sa deficijensijom tiopurin S-metiltransferaze. Sulfometoksazol-trimetoprim treba primeniti samo u slučaju dokazane stafilokokne infekcije. Kod EGPA preporučena je terapija glukokortikoidima i Mepolizumabom (300 mg subkutano na svake 4 nedelje), a kao alternativa kombinacija glukokortikoida sa MTX ili AZA ili MFM. U ovoj kategoriji bolesnika ovi lekovi imaju prednost u odnosu na CyP ili Rtx. Glukokortikoide ne treba davati kao monoterapiju.

Održavanje remisije

Kod bolesnika sa GPA i MPA koji su imali visoko aktivnu bolest i trenutno su u remisiji posle lečenja CyP ili Rtx, preporučuje se nastavak lečenja sa Rtx u odnosu na AZA ili MTX. Rtx ima manju učestalost relapsa u odnosu na AZA, a MTX i AZA podjednaku efikasnost u održavanju remisije. Sa druge strane, MTX i AZA imaju bolju dugoročnu bezbednost i manju cenu. U remisiji se predlažu druge doze Rtx koje nisu međusobno upoređivane, tako da optimalan način primene nije utvrđen (500 mg na svakih šest meseci ili 1000 mg na svaka četiri meseca (20) ili 1000 mg na šest meseci. U slučaju hipogamaglobulinemije i rekurentnih infekcija može se razmotriti supstitucija imunoglobulinima (400–800 mg/kg/mesečno). AZA i MTX imaju manju učestalost relapsa u odnosu na MFM koji treba primenjivati u slučaju nepodnošljivosti ili kontraindikacija za Rtx, MTX ili AZA. Primena Sulfometoksazol-trimetoprima takođe nije preporučena bilo kao monoterapija održavanja remisije ili kao dodatak imunosupresivnim efektima. Optimalna dužina terapije u održavanju remisije nije utvrđena. Predlaže se da traje najmanje 18 meseci a u zavisnosti od prethodne učestalosti relapsa, opsega zahvaćenih organadugoročnim neželjenim efektima i titra ANCA. Kod bolesnika sa EGPA koji su dostigli remisiju bolesti primenom CyP, preporučuje se nastavak terapije glukokortikoidima uz MTX ili AZA ili MFM. U održavanju remisije ova tri leka imaju prednost u odnosu i na Mepolizumab. Nema dokaza za primenu Rtx. Trajanje terapije glukokortikoidima u remisiji EGPA treba prilagoditi kliničkom stanju.

Lečenje relapsa bolesti

U relapsu GPA i MPA sa visokom aktivnosti, Rtx ima prednost u odnosu na CyP. Ukoliko se relaps dogodio tokom terapije održavanja remisije sa Rtx, predlaže se primena CyP. Relaps bolesti tokom terapije sa Rtx ne odlaže primenu CyP. U relapsu EGPA sa visokom aktivnosti koja je bila uvedena u stanje remisije pomoću CyP, Rtx ima prednost u odnosu na CyP. CyP treba razmotriti kod recidiva kardioloških manifestacija EGPA. Kod bolesnika u relapsu koji su prethodno do remisije lečeni sa Rtx, lečenje relapsa treba nastaviti sa Rtx pre nego sa CyP. Ukoliko se radi o relapsu sa umerenim manifestacijama bolesti (astma i/ili bolest paranazalnih šupljina) koji su u remisiji lečeni sa MTX, AZA ili MFM, bolje je primeniti Mepolizumab nego dati drugi sintetski lek. Kao standard, podrazumeva se povećanje doze glukokortikoida. U umerenom relapsu bolesti pored umerenog povećanja doze glukokortikoida treba dati Mepolizumab a kao rezervnu opciju MTX, AZA ili MFM. Pacijentima u umerenom relapsu tokom lečenja sa MTX, AZA ili MFM sa visokim serumskim vrednostima IgE treba dodati umesto ovih lekova Mepolizumab pre nego Omalizumab (300-600 mg subkutano na svake 2-4 nedelje).

Lečenje refraktarne bolesti

Kod pacijenata sa permanentno visokom aktivnosti GPA i MPA koja se održava i pored terapije sa glukokortikoidima i Rtx treba dati CyP i obrnuto. Kao pomoćna terapija mogu se dati IVIG. Iste su preporuke za EGPA

Lečenje regionalnih manifestacija bolesti

Kod lokalnih manifestacija bolesti (defekt nazalnog septuma, subglotična stenoza, retrobulbarni granulom) odluku o lečenju treba doneti u saradnji sa otorinolaringologom, oftalmologom odnosno pulmologom (dekompresija očnog živca, endoskopska dilatacija subglotične stenozе) u periodu remisije bolesti osim u stanjima koja ugrožavaju funkciju organa ili život kada se intervencija odmah izvodi a mogu se primeniti lokalno glukokortikoidi.

Ostale preporuke

Imunosupresivna terapija se ne prilagođava titru ANCA. Kod bolesnika u remisiji i 5. stadijumu bubrežne slabosti može se razmotriti transplantacija bubrega. IVIG nisu predviđeni za rutinsku hroničnu primenu ali se mogu davati u dužem periodu kada se tokom aktivne bolesti ne može primeniti druga imunosupresivna terapija (sepsa, trudnoća...). GPA i MPA su praćeni povećanim rizikom od tromboembolijskih događaja i tada treba primeniti vremenski ograničenu antikoagulantnu terapiju. Pacijenti kojima je postavljena dijagnoza EGPA tokom lečenja astme inhibitorima leukotriena, ove lekove ne treba prekidati, već nastaviti njihovu primenu dokle god je to potrebno s obzirom da retrospektivne studije nisu dokazale povezanost inhibitora leukotriena i EGPA. Primena inhibitora leukotriena nije kontraindikovana kod pacijenata sa EGPA i aktivnom astmom ili upalom paranazalnih šupljina. Kod bolesnika sa EGPA treba u početku bolesti a i kasnije ponavljati ehokardiografiju pošto je kardiomiopatija ona najčešći uzrok smrti. Lečenje paranazalnih šupljina kapima i lokalnom terapijom (antibiotici, lubrikanti, glukokortikoidi...) treba primeniti.

Preporuke za lečenje GCA i TAK

Preporuke za lečenje GCA sadrže 22 a za TAK 20 preporuka.

Definicija aktivnosti GCA i TAK

- U početku treba definisati kranijalne i ekstrakranijalne manifestacije. Kranijalne manifestacije uključuju glavobolje, bol u pogravini, poremećaj vida do gubitka, klaudikacije u vilici. Kranijalnu ishemijsku defniciju definišu oftalmološke i neurološke uključujući *amaurosis fugax*, gubitak vida i cerebrovaskularni inzulat. Ekstrakranijalne manifestacije karakterišu smanjenje ili odsustvo pulsa i klaudikacije u ekstremitetima. Kao suspektan GCA ili TAK smatra se prisustvo kliničkih znakova i simptoma koji se ne mogu objasniti drugim oboljenjima.

- Kao aktivna bolest definiše se stanje sa novim, permanentnim ili pogoršanim kliničkim znacima i simptomima vezanim za GCA ili TAK koje nisu posledica prethodnih oštećenja.

- U okviru aktivne bolesti, kao visoko aktivna bolest definiše se vaskulitis sa manifestacijama koje ugrožavaju život ili funkciju pojedinih organa (gubitak vida, cerebrovaskularna ishemijska, koronarna ishemijska, ishemijska ekstremiteta).

- Kao umereno aktivna bolest definiše se vaskulitis sa manifestacijama koje ne ugrožavaju život ili funkciju pojedinih organa (konstucionalni simptomi, glavobolja, klaudikacije u vilici, simptomi reumatične polimialgije)
- Kao remisija definiše se stanje odsustva kliničkih znakova i simptoma koji se pripisuju GCA ili TAK sa ili bez imunosupresivne terapije.
- Relaps je ponovno ispoljavanje aktivne bolesti posle perioda remisije.
- Refraktarna bolest je kontinuirano visoko aktivna bolest uprkos adekvatnoj imunosupresivnoj terapiji.

Lečenje novodijagnostikovanog GCA i TAK

Kod bolesnika kojima je novodijagnostikovan GCA i koji nemaju manifestacije kranijalne ishemije predlaže se inicijalna terapija visokim dozama glukokortikoida (1 mg/kg telesne težine do maksimalno 80 mg dnevno) ili pulsni dozama (500-1000 mg dnevno metilprednizolona tokom 3-5 dana). Kod bolesnika kojima je novodijagnostikovan GCA i koji imaju manifestacije kranijalne ishemije inicijalna terapija pulsni dozama glukokortikoida ima prednost u odnosu na visoke doze glukokortikoida. Svakodnevna primena glukokortikoida ima prednost u odnosu na alternativnu primenu. Kombinovana peroralna primena glukokortikoida sa TCZ ima prednost u odnosu na monoterapiju glukokortikoidima sa ciljem bržeg smanjenja doze glukokortikoida. Usporedna primena statina nije neophodna i ne preporučuje se sem u slučaju indikacija za njihovu primenu. Kod TAK, kao deo inicijalne terapije uz glukokortikoide treba dodati imunosupresivnu terapiju, MTX, AZA ili TNF-alfa inhibitore. Kod bolesnika sa aktivnom bolesti i kritičnim kranijalnim (karotidnim) ili vertebrobazilarnim manifestacijama, dodavanje acetilsalicilne kiseline ili druge antiagregacione terapije je obavezno. Optimalno trajanje terapije glukokortikoidima nije definisano, i treba da traje u zavisnosti od kliničkog stanja.

Lečenje aktivne ekstrakranijalne i kranijalne bolesti je isto što se tiče reumatološke terapije. .

Lečenje remisije GCA i TAK

Kod bolesnika koji su dostigli remisiju bolesti tokom 6-12 meseci primene glukokortikoida dozu treba smanjiti na niske doze (< 10 mg/d) uz imunosupresivnu terapiju.

Lečenje relapsa GCA i TAK

Ukoliko se održava aktivnost bolesti ili se ispolji relaps bolesti sa kranijalnim manifestacijama, treba uz povećanje doze glukokortikoida od GCA odmah dati i imunosupresivne lekove (MTX ili TCZ), pri čemu TCZ ima bolju efikasnost u odnosu na MTX u smanjenju doze glukokortikoida, a kod TAK umesto TCZ TNFalfa inhibitore. .

Lečenje refraktarnog GCA i TAK

Za bolesnike kojima se i pored terapije glukokortikoidima održava aktivnost bolesti povećavaju se njihove doze i dodaju se TCZ odnosno TNFalfa inhibitori sa drugim imunosupresivima (MTX, AZA).

Hirurško lečenje GCA i TAK

Odluka o vrsti i trenutku hirurškog lečenja GCA donosi se u saglasnosti vaskularnog hirurga i reumatologa. Kod bolesnika sa pogoršanjem ishemije ekstremiteta ili organa, povećanje doze glukokortikoida i imunosupresivne terapije treba pokušati pre hirurške intervencije. Preporučuje se primena visokih doza glukokortikoida tokom perioperativnog perioda ukoliko bolesnik ima aktivnu bolest. Observacione studije su pokazale bolje efekte hirurške intervencije kada bolest nije aktivna. Hirurška intervencija je hitna i neophodna i u aktivnoj bolesti ako se radi o kritičnoj ishemiji mozga, ekstremiteta ili miokarda. Kod bolesnika sa TAK i renovaskularnom hipertenzijom ili stenozom renalne arterije treba prvo povećati doze imunosupresivne terapije i antihipertenziva. Hirurška intervencija (uključujući i kateterom vođenu dilataciju se radi bez odlaganja ako je hipertenzija refraktarna na terapiju i ako dolazi do pogoršanja bubrežne funkcije.

Hirurške intervencije podrazumevaju angioplastiku, implantacije stentova, vaskularni bypass, i vaskularne graftove.

Preporuke za lečenje PAN

Preporuke za lečenje PAN imaju 20 preporuka.

Definicija aktivnosti PAN

- Suspekti PAN podrazumeva prisustvo kliničkih znakova i/ili simptoma sugestivnih na PAN koji se ne mogu objasniti drugim uzrocima.
- Aktivna bolest: novo, permanentno ili pogoršanje simptoma PAN koje nije povezano sa prethodnim oštećenjima.
- Visoko aktivna bolest: stanje životne ugroženosti ili ugroženosti funkcije organa (bubrega, mononeuritis multiplex, mišićna slabost, mezenterička i/ili koronarna ishemija, ishemija ekstremiteta).
- Umereno aktivna bolest: vaskulitis bez životne ugroženosti ili ugroženosti funkcije organa (blagi sistemski simptomi, nekomplikovana bolest kože, blagi artritis)
- Remisija: odsustvo kliničkih simptoma i znakova PAN sa ili bez imunosupresivne terapije.
- Relaps bolesti: Aktivnost bolesti posle perioda remisije.
- Refraktarna bolest: permanentno visoko aktivna bolest uprkos imunosupresivnoj terapiji.

Lečenje visoko aktivne bolesti u PAN

Kod bolesnika sa novodijagnostikovanim PAN i visokom aktivnosti bolesti terapiju treba započeti pulsni dozama glukokortikoida (500-1000 mg/g tokom 3-5 dana) eventualno visokim dozama glukokortikoida 1 mg/kg/dnevno do 80 mg dnevno i pulsni dozama CyP. Alternativa je Rtx uz glukokortikoide. Kod bolesnika sa novodijagnostikovanim PAN i visokom aktivnosti bolesti ukoliko se ne toleriše terapija CyP uz glukokortikoide treba dati imunosupresive u kombinaciji sa glukokortikoidima. Kod bolesnika sa novodijagnostikovanim PAN i visokom aktivnosti bolesti kombinaciji CyP i glukokortikoida ne treba dodavati TIP (iste preporuke kao i u GPA i MPA..

Lečenje nisko aktivne bolesti i remisije PAN

Kod bolesnika sa nisko aktivnim PAN treba primeniti umerene doze glukokortikoida (0,25–0,5 mg/kg/d odnosno 10–49 mg/d) uz postepeno smanjenje i dodavanje imunospresivne terapije (AZA, MTX, MMF)

Kod bolesnika sa PAN u remisiji treba davati niske doze glukokortikoida (≤ 10 mg/dnevno) uz imunospresivnu terapiju. Kod pacijenata sa PAN u remisiji koji dobijaju imunospresive, treba ih prekinuti posle 18 meseci, a ne davati kontinuirano. Optimalna dužina primene glukokortikoida u remisiji nije definisana, dužina primene zavisi od kliničkog stanja uz pokušaj postepenog smanjenja doze posle 6 meseci ili kasnije. Fizikalna terapija je važna kod manifestacija od strane perifernog nervnog sistema i mišića.

Lečenje refraktarnog PAN

Kod refraktarne visoko aktivne bolesti uz glukokortikoide treba primeniti CyP. Kada se pomoću CyP dostigne remisija, treba uvesti druge imunospresive. Postoje podaci o dobrim efektima TNFalfa inhibitora.

LITERATURA

1. Yates M, Watts RA, Bajema IM, i sar. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1583–94.
2. Hellmich B, Agueda A, Monti S, i sar. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(1): 19–30.
3. Chung SA, Langford CA, Maz M, i sar. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. *Arthritis & Rheumatology* 2021; 1–18. DOI 10.1002/art.41773
4. Maz M, Chung SA, Abril A, i sar. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis & Rheumatology* 2021; 1–17. DOI 10.1002/art.41774
5. Chung SA, Gorelik M, Langford CA i saradnici. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Polyarteritis Nodosa. *Arthritis & Rheumatology* 2021; 1–10. DOI 10.1002/art.41776

S U M M A R Y

*Clinic of Rheumatology and Immunology Military Medical Academy
Medical Faculty of the Military Medical Academy , University of Defence, Belgrade*

CURRENT RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF VASKULIS

MILAN PETRONIJEVIĆ

Treatment of systemic vasculitis with glucocorticoids and later with immunosuppressants significantly improved the survival of patients, which used to be only 5 months on average for certain forms of this heterogeneous group of diseases. The application of biological therapy has further improved the therapeutic outcomes not only in terms of efficacy, but also in terms of reducing the side effects of glucocorticoids, the use of which patients are practically doomed to for life. In addition to the recommendations for the treatment of ANCA-associated vasculitis and vasculitis of large blood vessels by EULAR (European League Against Rheumatism) from 2016 and 2018, ACR (American College of Rheumatology) published its recommendations for the treatment of certain vasculitis this year. Their important feature is that the recommendations include the treatment of some forms of vasculitis that are not covered by EULAR recommendations and that they adapt therapeutic regimens to the definitions of newly diagnosed, highly active, moderately active, low-active diseases, remissions, relapses and refractory diseases. Changes related to the method of application and advantages of some therapeutic protocols are also given.

Key words: Vasculitis, Recommendations for treatment

Klinika za reumatologiju Vojnomedicinske Akademije
Medicinski fakultet VMA Univerziteta odbrane, Beograd

INDEKSI ZA PROCENU AKTIVNOSTI I OŠTEĆENJA U VASKULITISIMA (BVAS i VDI)

Asist. dr KSENIJA BOŽIĆ

KRATAK SADRŽAJ: *Sistemske vaskulitise su raznovrsna grupa bolesti, koji međusobno preklapaju kliničke i laboratorijske manifestacije. U poslednje dve decenije je značajno napredovao razvoj podesnih i opsežno primenjivanih meranja toka i ishoda vaskulitisa u kliničkim studijama. Odlučujući faktori optimalne terapije su određivanje aktivnosti i opsega bolesti, određivanje terapijskog odgovora kroz sledeće domene: aktivnost, oštećenje, prognoza i kvalitet života bolesnika. Aktivnost bolesti označava reverzibilne aspekte bolesti, dok oštećenja ukazuju na ireverzibilne promene. Birminghamov skor aktivnosti u vaskulitisima (BVAS) i njegove revizije su najčešće korišćeni indeksi za merenje aktivnosti vaskulitisa u kliničkim studijama. Indeks oštećenja u vaskulitisima (VDI) je razvijen kao standardizovano merenje oštećenja u vaskulitisima.*

Ključne reči: *vaskulitise, ishod, procena, aktivnost, oštećenje*

Sistemske vaskulitise su raznovrsna grupa bolesti, koja se odlikuje zapaljenjem zidova krvnih sudova, što ima za posledicu oštećenje funkcije različitih organa i/ili organskih sistemima. To su hronične bolesti čiju prirodu i tok obeležavaju dve različite komponente: aktivnost bolesti i stepen oštećenja. Aktivnost bolesti označava reverzibilne aspekte bolesti, dok oštećenja ukazuju na ireverzibilne promene. Određivanje aktivnosti bolesti u vaskulitisima je kompleksno zbog nepostojanja jedinstvenog biomarkera aktivnosti, kao i same multisistemske prirode ovih oboljenja. Aktivnost bolesti se klasifikuje kao remisija (potpuno odsustvo aktivnosti bolesti), dobar odgovor (kvantifikovano poboljšanje aktivnosti bolesti) i relaps (povećanje aktivnosti bolesti u odnosu na predhodno stanje niske aktivnosti ili odsustva bolesti). Postizanje remisije i njena dužina trajanja, smanjivanje broja relapsa su primarni ciljevi u kliničkim studijama koje određuju efikasnost indukcione i terapije održavanja u bolesnika sa vaskulitisima. Određivanje stepena oštećenja u vaskulitisima je značajno radi kliničke procene i odluke koje manifestacije bolesti ne zahtevaju imunosupresivnu terapiju i izbegavanja prekomerne terapije, a značajan su uzrok morbiditeta i mortaliteta u ovih bolesnika.

Indeksi aktivnosti u sistemskim vaskulitisima

Indeks aktivnosti u sistemskim vaskulitisima BVAS (*Birmingham Vasculitis Activity Score*) je efikasan i validan metod određivanja aktivnosti bolesti. Originalni BVAS datira iz 1994.g., ali je vremenom modifikovan u više navrata do verzije 3 (BVAS v.3). Evropsko udruženje reumatologa (*EULAR, European League Against Rheumatism*) je preporučilo primenu BVAS indeksa u kliničkim studijama, radi standardizovanja procene aktivnosti bolesti u vaskulitisima. Ostale verzije BVAS validne za pojedinačne forme vaskulitisa su: BVAS/WG za bolesnike sa granulomatozom sa poliangiitizom i PVAS (*Pediatric Vasculitis Activity Score*) u pedijatrijskoj populaciji.

BVAS v.3 je klinički indeks stepena aktivnosti vaskulitisa kojim je obuhvaćeno 66 odlika u devet organskih sistema. Za utvrđivanje većina odlika je dovoljni su klinička procena i anamnestički podaci, mada pojedine zahtevaju dopunske pretrage. Svaka odlika bolesti se skoruje samo ako je uzrokovana aktivnim vaskulitisom, pri čemu je neophodno isključiti moguće druge uzroke: oštećenje, infekcije, neželjene efekte lekova, komorbiditeti i dr. Na osnovu procene lekara, odlika se pripisuje aktivnoj bolesti ukoliko je aktuleno prisutna ili je skorašnjeg početka unutar 4 nedelje. Za razliku od originalnog BVAS, verzija 3 uključuje i odeljak za verifikovanje odlika bolesti koje su perzistentne. Perzistentna bolest označava aktivnu, stalnu odliku vaskulitisa, dužine trajanja do 3 meseca, koja zahteva dalju imunosupresivnu terapiju, mada ne i povećanje iste. Perzistentnu bolest je neophodno razlikovati od oštećenja. Ono traje duže od 3 meseca i posebno se ubraja u indekse oštećenja u vaskulitisima.

Svaka odlika aktivne bolesti se beleži u određenim poljima. Potrebno je naglasiti, da ukoliko je odlika aktivne bolesti novonastala ili je u pogoršanju unutar 3 meseca, beleži se kao nova/pogoršanje. Ukoliko je odlika bolesti perzistentna, ona se beleži u odgovarajuće polje. Maksimalan skor BVAS za prisutne aktivne odlike vaskulitisa je 63, a za perzistentne je 33.

Iako na prvi pogled primena indexa BVAS izleda kompleksno, njegova primena u kliničkoj praksi je značajna radi unapređenja odluke o terapiji, proceni opsega bolesti, praćenja i poređenju efikasnosti lečenja kod različitih manifestacija bolesti.

Indeksi oštećenja u sistemskim vaskulitisima

Indeks oštećenja u vaskulitisima VDA (*Vasculitis Damage Index*) je jednostavna, standardizovana metoda određivanja oštećenja u sistemskim vaskulitisima, a neovisna je od aktivnosti same bolesti. Nastao je kao konsenzus grupe eksperata za vaskulitise za praćenje ishoda toka bolesti u kliničkim studijama. Obzirom na veliki broj i različita oštećenja u sistemskim vaskulitisima, određivanje VDI omogućava dobijanje uniformnih podataka među bolesnicima.

VDI obuhvata 64 odlike grupisane u 11 grupa, odnosno 10 organskih sistema: mišićno-skeletni, kožno-sluzokožni, oftalmološki, uši i gornji respiratorni putevi (*ETN, Ear-Nose-Throat*), donji respiratorni - pluća, kardiovaskularni, periferna vaskularna bolest, gastrointerstinalni, bubrežni, neuropsihijatrijski; uz dodatak jedanaeste grupe u kojoj se ubrajaju: oštećenje gonada ili kosne srži, diabetes melitus, maligniteti i drugo. Pod oštećenjem se podrazumevaju sve odlike koje su nastale od početka bolesti, trajanja duže od 3 meseca, bilo da su posledica same bolesti ili primenjene terapije. Takođe, promene koje su se dogodile u prošlosti a trajale duže od 3 meseca, iako nisu aktuelno prisutne, npr. kožne ulceracije koje su potpuno zacelile, se ubrajaju u oštećenja.

Sam VDI je kumulativna mera oštećenja, to znači da se skor ne može popraviti, odn. može biti isti ili se povećati. U kliničkoj praksi primena VDI pomaže u izboru dalje terapije, jer postojanje oštećenja ne zahteva povećanje imunosupresivne terapije, već specifične mere. Određivanje VDI je kumulativna mera terapijske efikasnosti ka prevenciji i/ili akumulaciji oštećenja i parametar prognoze bolesti. Skor ≥ 1 u vreme dijagnoze povećava mortalitet i kasnije oštećenje organa.

Vremenom je uočeno da primena VDI ne obuhvata sva oštećenja, naročito ona koja se javljaju u vaskulitisima malih i srednjih krvnih sudova. S toga je internacionalna grupa eksperata za vaskulitise, definisala novi indeks oštećenja CDA (*Combined Damage Assessment Index*). On se bazira na VDI, ali uključuje i odlike koje su sastavni deo WGET (*Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial*). CDA obuhvata 135 odlika svrstanih u 17 kategorija, a pojedina oštećenja se pojedinačno skoruju kod bilateralnih organa i neka se stepeniju. On je obimniji od VDI, ima veću senzitivnost i mogućnost utvrđivanja i manjih promena u toku bolesti.

LITERATURA

1. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. QJM 1994;87:671-8
2. Mukhtyar C, Lee R, Brown D. et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). Ann Rheum Dis. 2009; 68:1827-1832
3. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA et al. A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. International Network for the Study of the systemic Vasculitides (INSSYS). Arthritis Rheum 2001;44:912-20
4. Suppiah R, Flossmann O, Mukhtyar C. et al. Measurement of damage in systemic vasculitis: a comparison of the Vasculitis Damage Index with the Combined Damage Assessment Index. Ann Rheum Dis. 2011 Jan;70(1):80-5.
5. Koldingsnes W, Nossent H, Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. Rheumatology (Oxford). 2002;41:572-81.
6. Merkel PA, Aydin ZA, Boers M, et al. Current Status of Outcome Measure Development in Vasculitis. J Rheumatol. 2014; 41(3):593-598.

S U M M A R Y

*Clinic of Rheumatology Military Medical Academy
Faculty of Medicine MMA of the University of Defense, Belgrade*

INDICES FOR ASSESSMENT OF ACTIVITY AND DAMAGE IN VASCULITIS (BVAS and VDI)

KSENIJA BOŽIĆ

Systemic vasculitides are a group of heterogeneous conditions with overlapping patterns of clinical and laboratory manifestations. Major progress has been made in the past two decades in the development of validated and widely accepted outcome measures for use in clinical trials. A major factor in defining optimal therapy and measuring treatment response is careful disease assessment targeting four domains: activity, damage, prognosis and quality of life. Disease activity represents the reversible aspects of disease, while disease damage denotes irreversible aspects of disease. The Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) and its revisions are the most widely accepted measures of disease activity in clinical trials. The Vasculitis Damage Index (VDI) was developed to standardize the assessment of damage in patients with systemic vasculitides.

Key words: vasculitis, outcome, activity, damage, assessment

SISTEMSKE BOLESTI VEZIVNOG TKIVA

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za reumatologiju, Beograd

LEČENJE, PROGNOZA I PROCENA AKTIVNOSTI IDIOPATSKIH INFLAMATORNIH MIOPATIJA

Klin.asist. dr sci. med. dr IVICA JEREMIĆ, naučni saradnik

KRATAK SADRŽAJ: Idiopatske inflamatorne miopatije-IIM su autoimunska oboljenja koja karakteriše mišićna slabost, porast aktivnosti mišićnih enzima u serumu i često pojava karakterističnih autoantitela. Antitela mogu da budu specifična za IIM pa se nazivaju antitela specifična za miozitis (engl. *Myositis-specific antibodies-MSA*), ali nekad mogu da se javljaju i u drugim bolestima pa se nazivaju antitela udružena sa miozitisom (engl. *myositis-associated antibodies-MAA*). Tip antitela č esto je bliskoj korelaciji sa kliničkom prezentacijom bolesti, odgovorom na terapiju i ima važnu ulogu u prognozi bolesti. Lečenje IIM podrazumeva upotrebu kortikosteroida koji su osnova terapije, a vrlo često i upotrebu imunosupresivnih lekova (metotreksata, azatioprina i mikofenolat-mofetila). Biološki lek rituksimab je pokazao značajnu efikasnost, kako na mišićnu slabost, tako i na intersticijumsku bolest pluća

Ključne reči: idiopatske inflamatorne miopatije, miozitis

Idiopatske inflamatorne miopatije-IIM predstavljaju grupu autoimunskih oboljenja mišića koje karakteriše mišićna slabost uglavnom proksimalnih mišića ruku i nogu, porast mišićnih enzima i često pojava karakterističnih autoantitela. U određenim oblicima bolesti karakteristično je zahvatanje pluća i kože.

U IIM spada više različitih bolesti koje se obično klasifikuju na sledeći način:

1. Dermatomiozitis
2. Polimiozitis
3. Overlap miozitis odnosno miozitis udružen sa drugim sistemskim bolestima vezivnog tkiva
4. Miozitis sa inkluzionim telima
5. Imunski posredovana nekrotizujuća miopatija
6. Juvenilni dermatomiozitis

U nekim klasifikacijama se posebno izdvajaju polimiozitis i dermatomiozitis udruženi sa malignom bolešću.

Tok IIM može biti varijabilan, kod nekih oblika bolesti čak se dešava da nema uopšte zahvatanja mišića, a da je na primer vrlo izražena intersticijumska bolest pluća, ili su pak prominentne promene po koži. U IIM mogu da se jave različite vrste autoantitela koja imaju dijagnostički i prognostički značaj. Antitela mogu da budu specifična za IIM pa se nazivaju antitela specifična za miozitis (engl. *Myositis-specific antibodies-MSA*), ali nekad mogu da se javljaju i u drugim bolestima pa se nazivaju antitela udružena sa miozitisom (engl. *myositis-associated antibodies-MAA*) [1]. Kod određenog pacijenta sa IIM se skoro isključivo javlja samo jedno MSA i vrlo često prisutno antitelo

dobro određuje fenotipske karakteristike bolesti, što ima veliki značaj za dijagnozu ali ima i važne terapijske implikacije. MSA mogu da budu udružena sa MAA, najčešće sa antitelima na Ro-52. MSA se nalaze kod približno 70 % bolesnika sa IIM, a verovatno će sa daljim napretkom nauke ovaj broj da bude i veći.

U zavisnosti od vrste autoantitela koja je prisutno, IIM imaju određeni spektar kliničkih manifestacija [2].

Antisintetazni sindrom karakteriše pojava antitela usmerenih aminoacil-tRNK sintetaze. Najpoznatije i najčešće antitelo je anti-Jo1 koje je usmereno na histidil-tRNK sintetazu. Pacijenti sa antisintetaznim sindromom imaju miozitis, intersticijumsku bolest pluća, promene po koži (mehaničarske šake ili raš tipičan za dermatomiozitis), Rejnoov fenomen, artritis i povišenu temperaturu. Nekada ovi pacijenti imaju nekompletnu prezentaciju koja uključuje samo artritis i intersticijumsku bolest pluća. Pacijenti nikad nemaju 2 antitela na aminoacil-tRNK sintetaze, ali mogu da imaju pridružene antitela, kao što je anti-Ro 52 i takvi pacijenti obično imaju ozbiljniju intersticijumsku bolest pluća. Ostala opisana antitela usmerena na sintetaze uključuju: anti-PL7 (anti-treonil), anti-PL12 (anti-alanil), anti-EJ (anti-glicil), anti-OJ (anti-izoleucil), anti-Ha (anti-tirozil), anti-KS (anti-asparagil) i anti-Zo (anti-fenilalanil)[1, 2].

Antitela tipična za dermatomiozitis uključuju: anti-Mi2, anti-MDA-5, anti-TIF-1Y, anti-NXP2, anti-SAE. Sva ova antitela su udružena sa rašom tipičnom za dermatomiozitis. Anti-Mi2 karakteriše tipičan V raš akutnog toka i miozitis koji dobro odgovara na terapiju kortikosteroidima. Nije udruženo sa pojavom intersticijumske bolesti pluća. Podaci za udruženost sa malignitetima su varijabilni, od studija koje potpuno isključuju bilo kakvu vezu, do studija koje ukazuju na udruženost sa malignim bolestima. Anti-MDA-5 se klinički prezentuje ulceracijama, artritismom, temperaturom i rapidno progresivnim zahvatanjem intersticijuma pluća. Obično nema značajno zahvatanja mišića-klinički amiotički dermatomiozitis. Pacijenti sa anti-TIF-1Y i anti-NXP2 antitelima obično imaju vrlo blago zahvatanje mišića, ali vrlo često imaju maligne bolesti.

Kod mizotisa sa inkluzionim telima dugo se smatralo da nema autoantitela. Ipak kod 30-60 % pacijenata mogu da se nađu antitela usmerena na citosolni 5-nukleotid 1A (anti-CN1a ili anti-NT-5C1a). Pacijenti sa ovim antitelima imaju sporoprogresivnu bolest koja generalno loše reaguje na imunosupresivnu terapiju [3].

U imunski posredovanim nekrotizujućim miopatijama najčešće se u sporadičnim formama javljaju anti-SRP antitela (eng. signal recognition particle). Često je udružen artritis, disfagija, ali nema zahvatanja pluća. Imaju vrlo akutan početak i često je loš odgovor na terapiju kortikosteroidima.

Antitela na 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzima A reduktazu, koja je ključni enzim u sintezi holesterola se javljaju uglavnom kod pacijenata koji su bili izloženi statinima [4].

U mizotisima kod kojih postoji preklapanje sa drugim sistemskim bolestima vezivnog tkiva najčešće se nalaze: anti-PMSCl-75, anti-PMSCl-100, anti-U1-RNP, anti-Ro 52, anti-Ku. Pacijenti sa anti-PMSCl antitelima mogu da imaju raš tipičan za dermatomiozitis, sklerodermne promene po koži, a ipak je najtipičnije zahvatanje intersticijuma pluća. Pacijenti sa anti-U1-RNP antitelima mogu da imaju mešovitu bolest vezivnog tkiva sa elementima miozitisa, ili overlap sindrom sa sistemskim lupusom. Anti-Ku antitela se javljaju uglavnom u overlap sindromima miozitisa sa sistemskim lupusom ili sklerodemom.

Praćenje aktivnosti IIM

Iako je danas razvijen veliki broj setova različitih mernih instrumenata za praćenje aktivnosti i kvaliteta života obolelih od IIM oni se i dalje relativno retko koriste, bar u našoj zemlji. Za praće-

nje odgovora na terapiju najvažnije je ispitivanje mišićne snage (često se koristi manuelni mišićni test), praćenje aktivnosti mišićnih enzima u serumu, različite vizuelno analogne skale i magnetna rezonanca.

U terapiji IIM se gotovo univerzalno koriste kortikosteroidi dugotrajno što može da bude povezano sa nastankom takozvane steroidne miopatije, što klinički takođe može da se prezentuje kao slabost i nekada je teško razlikovati od aktivacije miozitisa. Aktivnosti mišićnih enzima, pre svega kreatin kinaze pokazuje dosta dobru korelaciju sa aktivnošću bolesti. Međutim, neki pacijenti nemaju povišenu kreatin-kinazu ili je pak mišićna masa u velikoj meri izgubljena, pa nivoi kreatin kinaze nisu relevantni. Kod pacijenata koji nemaju povišenu kreatin kinazu nekada je povišena aktivnost aldolaze.

Magnetna rezonanca ima sve veći značaj za dijagnostiku i praćenje aktivnosti inflamatornih miopatija. Magnetnom rezonancom je moguće razlikovati akutna od hroničnih dešavanja u mišićima. Na T2 sekvencama sa suprisijom masti u mišićima se uočava edem koji prati inflamaciju, regeneraciju i nekrozu mišićnih vlakana, dok se u T1 sekvencama dobro uočava atrofija mišića, intramuskularna akumulacija masti i fibroza [5].

Lečenja IIM

Lečenje IIM započinje se kortikosteroidima u dozi 1-1.5mg/kg u trajanju od 4-6 nedelja, a zatim se doza postepeno redukuje. Većina pacijenata zahteva uvođenje i imunosupresivnog leka zbog neadekvatnog odgovora na kortikosteroide ili u cilju bržeg smanjenja doze kortikosteroida. Neki autori smatraju da lečenje imunosupresivnim lekom treba započeti odmah paralelno sa započinjanjem kortikosteroida [6]. Kao imunosupresivni lekovi prve linije koriste se azatioprin, metotreksat i mikofenolat mofetil. Mikofenolatu se daje prednost ako je izražena intersticijska bolest pluća. Kod pacijenata koji ne reaguju adekvatno može se pokušati lečenje kalcineurinskim inhibitorima (ciklosporin A, takrolimus) ili kombinacijom metotreksata i azatioprina. Kod rezistentnih slučajeva, naročito sa zahvatanjem pluća primenjuje se i ciklofosamid. Postoji nekoliko serija slučajeva gde je pokazana efikasnost i inhibitora janus kinaza-baricitiniba i tofacitiniba. Efikasnost rituksimaba prikazana je u nekoliko serija slučajeva, ali i u randomizovanom kliničkom ispitivanju. Rituksimab se može koristiti kao dodatna terapija, uz klasične imunosupresivne lekove, gde je pokazano da redukuje potrebu za kortikosteroidima. Pored toga pokazano je značajno pozitivno delovanje na plućnu funkciju [7]. Intravenski imunoglobulini mogu da budu vrlo efikasni u određenim formama miozitisa, međutim njihovo delovanje je relativno kratko, ne uvode bolesnika u dugotrajnu remisiju i povezani su sa vrlo visokim troškovima.

LITERATURA

1. McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14(5):290-302.
2. Moghadam-Kia S, Aggarwal R, Oddis CV. Myositis in clinical practice-relevance of new antibodies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32(6):887-901.
3. Greenberg SA. Inclusion body myositis: clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15(5):257-272.
4. Allenbach Y, Benveniste O, Stenzel W, Boyer O. Immune-mediated necrotizing myopathy: clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16(12):689-701.
5. Rider LG, Aggarwal R, Machado PM, Hogrel JY, Reed AM, Christopher-Stine L, Ruperto N. Update on outcome assessment in myositis. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14(5):303-318.

6. Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. *J Neuromuscul Dis* 2018;5(2):109-129.
7. Fasano S, Gordon P, Hajji R, Loyo E, Isenberg DA. Rituximab in the treatment of inflammatory myopathies: a review. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jan;56(1):26-36.

S U M M A R Y

*Medical Faculty, University of Belgrade,
Institute of Rheumatology, Belgrade*

**TREATMENT, PROGNOSIS AND ASSESSMENT OF ACTIVITY
OF IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES**

IVICA JEREMIĆ

Idiopathic inflammatory myopathies-IIM are autoimmune diseases characterized by muscle weakness, elevation of muscle specific enzymes and appearance of characteristic antibodies. Myositis specific antibodies appear almost exclusively in patients with IIM, while myositis associated antibodies appear in overlap syndromes and other connective tissue disorders. Type of antibody is in close association with clinical presentation, response to therapy and prognosis. The cornerstone of therapy are corticosteroids, but most patients require immunosuppressant drugs-methotrexate, azathioprine or mycophenolate. Rituximab has significant efficacy, not only for muscle weakness, but also for interstitial lung disease.

DIJAGNOSTIKA INTERSTICIJSKE BOLESTI PLUĆA U SISTEMSKOJ SKLEROZI

Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

PRISTUP BOLESNIKU SA SISTEMSKOM SKLEROZOM I SUMNJOM NA INTERSTICIJSKU BOLEST PLUĆA

Doc. dr PREDRAG OSTOJIĆ

Uvod

Sistemska skleroze (SSc) je hronično sistemsko oboljenje pluća, koje se karakteriše povećanim stvaranjem i nagomilavanjem vlakana vanćelijskog veziva u zidove krvnih sudova, kožu i unutrašnje organe. Dve osnovne kliničke manifestacije oštećenja pluća u SSc su intersticijska bolest pluća (IBP) i plućna hipertenzija (PH). Autopsijske studije ukazuju da je IBP prisutna kod 70% bolesnika¹. Češće se javlja kod bolesnika sa difuznim oblikom bolesti (dSSc)² i kod bolesnika sa antitelima na topoizmerazu-I (ATA). Klinički značajan oblik IBP se javlja kod 48% bolesnika sa dSSc i 24% sa oSSc². IBP je vodeći uzrok skraćenja životnog veka bolesnika sa SSc³.

Oblici IBP u SSc

Bolesnici sa SSc mogu da imaju dva oblika IBP – uobičajenu intersticijsku pneumoniju (UIP) i nespecifičnu intersticijsku pneumoniju (NSIP). NSAIP je češća u SSc i ima bolju prognozu u odnosu na UIP u pogledu preživljavanja⁴. NSIP se karakteriše heterogenom histološkom slikom, sa isprepletenim poljima zapaljenja, fibroze i zdravog plućnog tkiva. U zavisnosti od odnosa zapaljenskog infiltrata i fibroze razlikujemo dva oblika NSIP – celularni i fibrozni NSIP. UIP se karakteriše više homogenom patohistološkom slikom, sa homogeno raspoređenom fibrozom.

Dijagnostika IBP u SSc

Simptomi i znaci IBP su nespecifični i javljaju se relativno kasno. Bolesnici se žale na osećaj nedostatka vazduha pri naporu (lakše zamaranje) i suv nadražajni kašalj. Fizički nalaz uključuje oslabljen disajni šum i kasno-inspirijumske pukote obostrano bazalno. Levo parasternalno odizanje i naglašen II ton nad plućnom arterijom su znaci PH.

Ispitivanje plućne funkcije – kod bolesnika sa uznapredovalom fibrozom beleži se restriktivan poremećaj ventilacije sa sniženim forsiranim vitalnim kapacitetom (FVC) i totalnim plućnim kapacitetom (TLC). U ranom stadijumu IBP, FVC ostaje stabilan, ali se registruje smanjenje ostvarene vrednosti transfer-faktora za ugljen-monoksid (DLCO). Preporuka je da se ispitivanje plućne funkcije sa difuzijskim kapacitetom radi najmanje jednom godišnje. Smanjenje DLCO za više od 15% i/ili FVC za više od 10% u odnosu na prethode vrednosti, kao i ostvareni DLCO < 80% u odnosu na očekivanu, indikacija je za visokorezolutivni CT (HRCT) grudnog koša. Kod većine bolesnika sa SSc i intersticijskom bolešću pluća uočava se smanjenje protoka kroz male disajne puteve (MEF50 i MEF25), što ukazuje na opstrukciju malih disajnih puteva usled širenja IBP ushodno na bronhiole⁵.

HRCT grudnog koša – kod bolesnika sa IBP u SSc HRCT pregledom se otkrivaju retikularne senke, sa ili bez tracionih bronhiektazija, kao znak sigurne fibroze. Pored toga, naročito kod bole-

snika sa NSIP, uočava se zasenčenje u vidu mlečnog stakla („ground glass“) što je znak ćelijskog infiltrata (alveolitisa) ili fine fibroze.

Terapijski pristup bolesniku sa IBP u SSc

Terapijski pristup zavisi od oblika IBP u SSc. Ukoliko bolesnik ima celularni oblik NSIP primenjuju se imunosupresivni lekovi (pre svega ciklofosamid i mikofenolat mofetil), dok se kod bolesnika sa nezadovoljavajućim odgovorom preporučuje biološka terapija. U prvoj polovini 2021. godine od strane američke agencije za lekove (FDA) odobrena je primena tocilizumaba (antitela na receptor za IL-6) u lečenju SSc⁶. Kod bolesnika sa fibroznim oblikom NSAIP opravdana je kombinovana primena imunosupresivnih i antifibrotičkih lekova (nintedanib)⁷, dok se kod bolesnika sa UIP preporučuje primena antifibrotičkog leka u monoterapiji. Zbog toga je uloga iskusnog radiologa od neprocenjivog značaja za procenu oblika IBP na HRCT. Bolesnici sa opstrukcijom malih disajnih puteva, koji su udruženi sa opstrukcijom velikih puteva, indikovani su za inhalacionu bronhodilatatornu i kortikosteroidnu terapiju, koja dovodi do delimičnog popravljavanja respiratorne funkcije ovih bolesnika.

LITERATURA

1. D Angelo WA, Fries JF, Masi AT et al. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1964; 46(3):428-40
2. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinzadeh P, Coghlan JG, Wells AU, Denton CP. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2014 Jun;66(6):1625-35
3. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):94
4. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, Haslam PL, Vassilakis DA, Black CM, du Bois RM. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jun 15;165(12):1581-6
5. Ostojic P, Vujovic M. Prevalence and clinical correlates of small airway obstruction in patients with systemic sclerosis. *Clinical Rheumatol* 2021; 40(4) 1417-1422
6. Roofeh D, Lin C, Goldin J et al. Tocilizumab Prevents Progression of Early Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73 (7): 1301-1310
7. Distler O, Highland K, Gahlemann M et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019; 380:2518-2528

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,
Centar za radiologiju i magnetnu rezonancu
Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije

ZNAČAJ HRCT-a U PROCENI OPSEŽNOSTI PROMENA NA PLUĆIMA

Prof. dr RUŽA STEVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: *Kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije (HRCT) je zbog svoje visoke senzitivnosti postala integralni deo rutinske dijagnostike i praćenja intersticijske bolesti pluća (IBP) kod sistemske skleroze (SS). Ovom metodom je moguće detektovati promene od vrlo diskretnih pa do manifestne fibroze pluća. Najčešće promene u plućima kod bolesnika sa SS na HRCT-u se manifestuju po tipu nespecifične intersticijske pneumonije (NSIP). Za procenu težine bolesti, pored detaljnog prikaza svih promena u plućima, neophodna je procena dominantnih nalaza (GGO-ground glass opacities, retikulacije, sačasto pluće) i njihove opsežnosti kako u pojedinim delovima pluća tako i u plućima u celini. Ove procene se mogu bazirati na vizuelnoj ili kompjuterskoj šemi kvantifikacije. Vizuelna metoda je korisna ali je manje precizna pošto je podložna subjektivnosti ispitivača. Kvantitativna analiza se vrši pomoću softverskih programa koji se baziraju na primeni kompjuterskog, tj. volumetrijskog HRCT izračunavanja opsežnosti IBP kod pacijenata sa SS. Ova metoda je preciznija od vizuelne i posebno je značajna u praćenju toka bolesti s obzirom da je pravovremena detekcija progresije izuzetno značajna za dalji tretman i prognozu pacijenta. Napredak u kvantitativnim merenjima omogućio je da HRCT postane dragoceno sredstvo u praćenju evolucije bolesti i za utvrđivanje odgovora na primenjenu terapiju*

Ključne reči: *HRCT, sistemska skleroza, intersticijska bolest pluća*

UVOD

Sistemska skleroza (SS) predstavlja kompleksnu bolest sa multiorganskim zahvatanjem i širokim spektrom sistemskih manifestacija. Intersticijska bolest pluća (IBP) je teška manifestacija i značajn uzrok smrtnosti kod pacijenata obolelih od SS. Kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije (HRCT) je zbog svoje visoke senzitivnosti postala integralni deo rutinske dijagnostike i praćenja IBP kod SS.

Najčešće promene na HRCT-u kod bolesnika sa SS-IBP su po tipu NSIP. U ranoj fazi nalaz karakteriše dominacija promena izgleda „mlečnog stakla“ (*eng. ground glass opacities - GGO*) sa diskretnim retikularnim promenama i tipičnom perifernom distribucijom. Ovakav nalaz ukazuje na celularni tip NSIP. Tokom evolucije bolesti češće je prisutan fibrozirajući tip NSIP kod koga se uz GGO promene nalaze i retikularne promene i tracione bronhiektazije. Ređa manifestacija SS u plućima je uobičajena intersticijska pneumonija (UIP). Kod UIP-a dominiraju grublje retikularne promene sa trakcionim bronhiektazijama i bronhioloektazijama i subpleuralnim „sačastim plućem“. Mogu biti prisutna i minimalna zasenčenja u vidu „mlečnog stakla“ u okviru retikularnih promena. Pored navedenih promena u plućima, na HRCT-u mogu da se vide dodatni znaci koji ukazuju na

plućnu hipertenziju (PH) i proširenje jednjaka. Precizan prikaz i definisanje tipa promena u plućima na HRCT-u doprinelo je značajnom smanjenju potrebe za biopsijom pluća kod ovih pacijenata (1,2,3).

Za procenu težine bolesti, pored detaljnog prikaza svih promena u plućima, neophodna je procena dominantnih nalaza (GGO, retikulacije, saćasto pluće) i njihove opsežnosti kako u pojedinim delovima pluća tako i u plućima u celini. Ove procene se mogu bazirati na vizuelnoj ili kompjuterskoj šemi kvantifikacije (4,5,6). Ubrzan tehnološki razvoj omogućio je da se poslednjih godina kod pacijenata sa SS primenjuje kompjuterska tj. volumetrijska HRCT procena intersticijskih promena u plućima.

Vizuelna HRCT analiza

Kod vizuelnog izračunavanja opsežnosti promena u plućima vrši se njihova procena na pet standardnih preseka (Sl.1). Na svakom nivou pluća je podeljeno povlačenjem horizontalne linije na merljivu površinu od 50%; druga linija, koja je ide okomito na horizontalnu, deli ovu površinu na dve procenjive površine od po 25%. Svakih 25% je podeljeno na pet delova, sa površinom od po 5% (sl.2). Opsežnost bolesti se procenjuje tako što se najpre odredi procentualna zastupljenost intersticijskih promena na svakom od pet CT preseka. Zatim se ukupni skor IBP izračunava kao srednji procenat od pet već dobijenih na pojedinačnim CT presecima. Na svakom preseku i u svakom pluću, opsežnost radioloških promena procenjuje se dodeljivanjem sledećih ocena: 0 (nema), 1 ($\leq 10\%$ zahvaćeno), 2 (11-20%), 3 (21-30 %), 4 (31-40%), 5 (41-50%) i 6 ($> 50\%$). Na osnovu definisanih preporuka ukupni skor $\leq 10\%$ označava ograničenu, a $\geq 30\%$ kao opsežnu bolest (7).

Pored opsežnosti promena, izračunava se i modifikovana "grubost" retikularnih promena na svakom od pet preseka na sledeći način (2,8): 0, normalno; 1 samo promene izgleda mlečnog stakla; 2 fina intra-lobularna fibroza; 3 mikrocistično saće (≤ 4 mm); 4 makrocistično saće (> 4 mm) (slika). Uzima se u obzir promena sa najvećom ocenom na svakom preseku, a ukupni skor je zbirna ocena za svih pet nivoa. Vrednost skora ≤ 10 je definisana kao blaga retikulacija a > 10 kao teška retikulacija. Na ovaj način se kvantitativnom dodaje i kvalitativni skor što doprinosi preciznijoj proceni težine radiološkog nalaza.

Praćenje izgleda i opsežnosti promena ovom metodom je korisno, ali manje precizno jer je ipak podložno subjektivnosti ispitivača (6,7).

Kvantitativna analiza

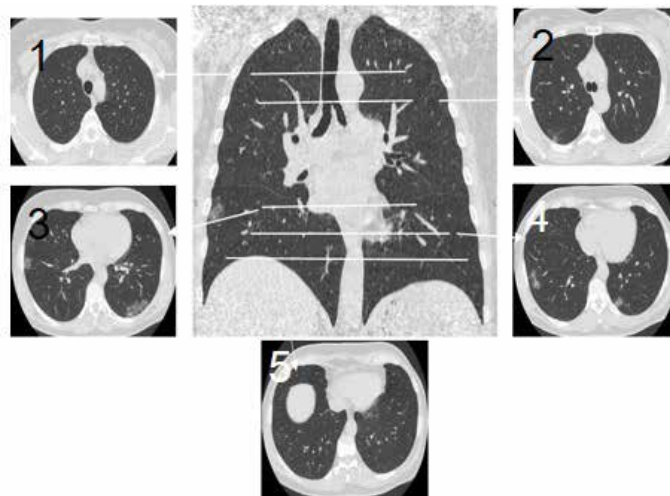
Poslednjih godina je razvijeno nekoliko softverskih programa koji se baziraju na primeni kompjuterskog, tj. volumetrijskog HRCT izračunavanja opsežnosti IBP kod pacijenata sa SS. Kvantitativna analiza HRCT slika pomoću potpuno automatizovanog programa pretvara standardnu CT sliku grudnog koša u mapu koja prikazuje "teksturu" pluća (5,7). Stoga je ova metoda preciznija od vizuelne jer isključuje subjektivnost ispitivača. Ovom analizom se određuje ukupan volumen pluća, relativne i apsolutne zapremine plućnih promena i njihova regionalna distribucija unutar tri različite plućne zone u svakom pluću (gornja, srednja, donja). Promene u plućima na odgovarajućim presecima se prikazuju bojom odabranom za određeni tip promena (GGO, retikularne promene i saćasto pluće). Distribucija boja je proporcionalna procentualnoj zastupljenosti određenih promena u svakoj zoni pluća (Slika 3a,b). Pored distribucije, program tabelarno prikazuje i relativne zapremine GGO, retikularnih promena i saćastog pluća čime se procenjuje ukupna aktivnost bolesti. Prikaz svakog tipa promene u plućima različitim bojom, omogućava da se na prvi pogled proceni obim

bolesti, dominantan tip promena i njihova lokalizacija. Ovako precizan izveštaj o tipu i opsegu promena omogućava lako poređenje između početnog stanja i kontrolnog nalaza tokom praćenja bolesti (9,10).

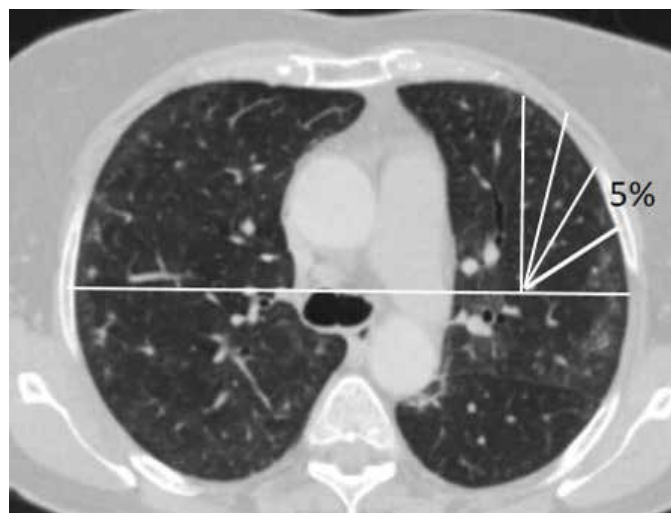
HRCT je zlatni standard u praćenju toka bolesti i efekta terapije kod pacijenata sa SS. Komputerskom analizom HRCT skenova može se bolje uočiti blaga progresija koja ne može biti detektovana ljudskim okom (vizuelno). Ipak, volumetrijska kvantifikacija evolucije plućnih promena zbog mogućih tehničkih ograničenja može ponekad i da potceni pogoršanje bolesti tokom vremena kod pacijenata progresivnim fibroznim fenotipom IBP (11,12).

ZAKLJUČAK

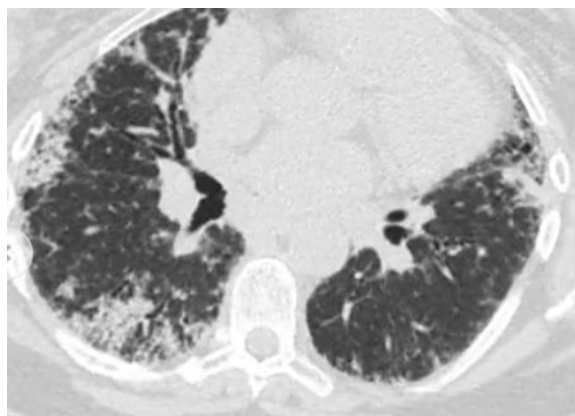
Napredak u kvantitativnim merenjima omogućio je da HRCT postane dragoceno sredstvo u praćenju evolucije bolesti i za utvrđivanje odgovora na primenjenu terapiju kao i za detekciju drugih značajnih promena koje uključuju plućnu hipertenziju, abnormalnosti srca i jednjaka .



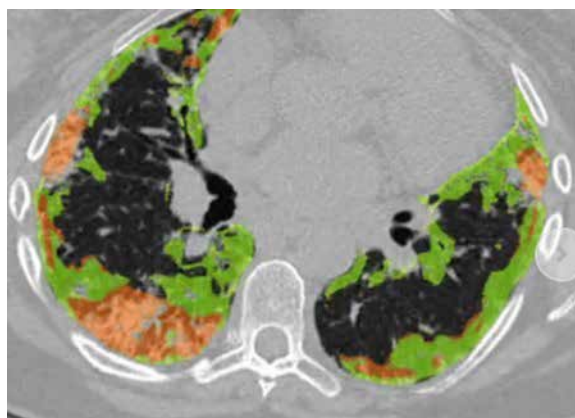
Slika 1. Prikaz CT preseka na kojima se analiziraju intersticijske promene u plućima. 1. ishodište velikih krvnih sudova na luku aorte, 2. račva traheje, 3. ušća donjih plućnih vena, 4. na pola puta između trećeg i petog preseka, 5. neposredno iznad desne hemidijafragme.



Slika 2. Shematski prikaz vizuelnog određivanja opsežnosti promena na svakom preseku



Slika 3a. Aksijalni CT presek pacijenta u nivou donjih reznjeva sa intersticijumskim promenama koje odgovaraju fibrozirajućem NSIP.



Slika 3b. CALIPER (Computer-Aided Lung Informatics for Pathology Evaluation and Rating) na istom preseku različitim bojama prikazuje distribuciju i opsežnost promena: oker boja-retikularne promene; zelena boja- GGO promene.

LITERATURA

1. Herzog EL, Mathur A, Tager AM, et al. Review: interstitial lung disease associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis: how similar and distinct? *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:1967–1978.
2. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology* 2004; 232: 560–567.
3. Jacob J. Serial CT analysis in idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of visual features that determine patient outcome. *Thorax* 2020;75:648–654.
4. Silver KC, Silver RM. Management of systemic-sclerosis-associated interstitial lung disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41: 439–457.
5. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S et al. Serial automated quantitative CT analysis in idiopathic pulmonary fibrosis: functional correlations and comparison with changes in visual CT scores. *Eur Radiol* 2018;28(3):1318-1327.

6. Salaffia F, Carottib M, Tardellaa et al. Computed tomography assessment of evolution of interstitial lung disease in systemic sclerosis: Comparison of two scoring systems. *Eur J Intern Med* 2020; (76):71-75.
7. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S et al. Predicting outcomes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis using automated computed tomographic analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(6):767-776.
8. Ufuk, F, Demirci, M, Altinisik, G. Quantitative computed tomography assessment for systemic sclerosis-related interstitial lung disease: comparison of different methods. *Eur Radiol* 2020; 30:4369–4380.
9. Kim HJ, Tashkin DP, Gjertson DW et al. Transitions to different patterns of interstitial lung disease in scleroderma with and without treatment. *Ann Rheum Dis* 2016;75(7):1367-1371.
10. Goldin J, Kim G, Tseng C et al. Longitudinal changes in quantitative Interstitial Lung Disease on computed tomography after immunosuppression in the Scleroderma Lung Study II. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15(11):1286-1295.
11. Jankharia, Bhavin G; Angirish, Bhoomi A Computer-Aided quantitative analysis in interstitial lung diseases – A pictorial review using CALIPER, *Lung India* 2021;38(2): 161-167.
12. Chen A, Karwoski RA, Gierada DS, Bartholmai BJ, Koo CW. Quantitative CT analysis of diffuse lung diseases. *Radiographics* 2020;40:28-43.

S U M M A R Y

*Medical Faculty University of Belgrade
Center for Radiology and Magnetic Resonance Imaging
University Clinical center Serbia*

THE IMPORTANCE OF HRCT IN ASSESSING THE EXTENSION OF CHANGES IN THE LUNGS

RUŽA STEVIĆ

Due to its high sensitivity, high-resolution computed tomography (HRCT) has become an integral part of routine diagnosis and monitoring of interstitial lung disease (ILD) in systemic sclerosis (SS). This method enables detection of changes from very discrete ones to manifest lung fibrosis. The most common lung abnormalities on HRCT in patients with SS are manifested by the nonspecific interstitial pneumonia (NSIP). To assess the severity of the disease, in addition to a detailed presentation of all changes in the lungs, it is necessary to assess the dominant findings (GGO-ground glass opacities, reticulation, honeycomb lungs) and their extent in particular parts of the lungs and in the whole lungs also. These estimation can be based on a visual or computerized quantification scheme. The visual method is useful but less accurate as it is dependent on the subjectivity of the examiner. Quantitative analysis is performed using software programs that are based on the application of computer, ie. volumetric HRCT calculation of IBP extent in patients with SS. This method is more precise than the visual one and is especially important in monitoring the course of the disease,

considering that the timely detection of progression is extremely important for further treatment and prognosis of patient. Advances in quantitative measurements have enabled HRCT to become a valuable tool in monitoring disease evolution and in determining responses to applied therapy.

Key words: HRCT, systemic sclerosis, interstitial lung disease

B. AKTUELNE TEME

¹Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu,

²Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad

NEZADOVOLJENE POTREBE U TRETMANU HRONIČNIH ARTRITISA

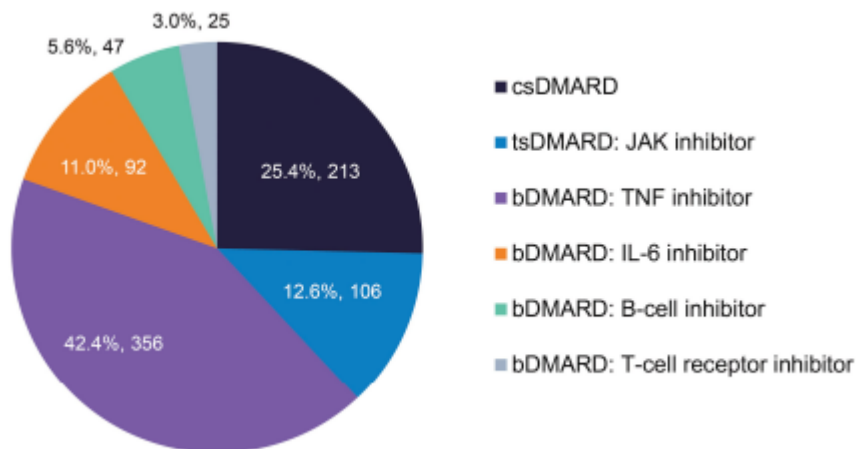
Prof. dr BOŠKOVIĆ KSENIJA

KRATAK SADRŽAJ: *Hronični artritis (HA) su zapaljenska reumatska oboljenja čija je karakteristika postojanje hroničnog destruktivnog sinovitisisa i multisistemske disfunkcije. Kod mnogih bolesnika sa HA ne postignu se terapijski ciljevi što može ostaviti posledice na psihosocijalni aspekt života kao i na svakodnevno funkcionisanje. Kako bi postigli suštinsku efikasnost lečenja neophodno je da se ukaže na značaj identifikovanja i kvantifikovanja nezadovoljenih medicinskih potreba kod bolesnika sa HA koji se adekvatno leče savremenim reumatološkim pristupom. Standardizovani su mnogobrojni testovi u tu svrhu kao što su Upitnik o ishodu lečenja prijavljenog od strane bolesnika PRO (patient reported outcomes), Upitnik o potrebama pacijenta (Patient preference information-PPI), Upitnik o zadovoljstvu vezanim za medikamentno lečenje (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-TSQM), Upitnik o korišćenju zdravstvenih ustanova za lečenje (Healthcare resource utilization-HRU), Upitnik o kvalitetu života (Quality of life-QoL)... Većina bolesnika od terapijskog tretmana očekuje smanjenje otoka i bola u zglobovima, jer su se kod oko polovine zaposlenih ispitivanih bolesnika zbog ovih simptoma javile poteškoće u obavljanju poslova. Isto tako očekuju da nemaju neželjenih pojava, da primena terapije bude konforna uz globalno zadovoljstvo bolesnika.*

Zaključak: *Treat-to-target pristup lečenju HA bi trebalo da bude cilj svakog lekara, s tim da je važno uzimati u obzir da uspeh lečenja pored toga zavisi i od potreba bolesnika sa psihosocijalnog aspekta života kao i od sposobnosti svakodnevnog funkcionisanja.*

Ključne reči: *hronični artritis, lečenje, potrebe bolesnika*

Hronični artritis (HA) su zapaljenska reumatska oboljenja čija je karakteristika postojanje hroničnog destruktivnog sinovitisisa ali i postojanje multisistemske disfunkcije. Danas kada se toliko mnogo postiglo u razvoju biološke terapije (bDMARD) i target-to-treat (tsDMARD) zapaljenskih reumatskih bolesti i kada se susrećemo sa sve efikasnijim vidovima lečenja HA, pored uspeha lečenja sa stanovišta lekara postavlja se potreba za praćenjem odgovora na efikasnost lečenja u odnosu na očekivanja pacijenta i na zadovoljenje potreba bolesnika tokom lečenja. Uspešnost lečenja se uvođenjem bDMARDs značajno povećala, stopa remisije je porasla sa 36.7% u 2009 god. na 53.5% u 2014 god., procenat bolesnika sa umerenom aktivnošću bolesti smanjio se sa 33% u 2009 god. na 11% u 2014 god., odnosno procenat bolesnika sa visokom aktivnošću bolesti smanjio sa 11% u 2009 god. na 6.8% u 2014 god.

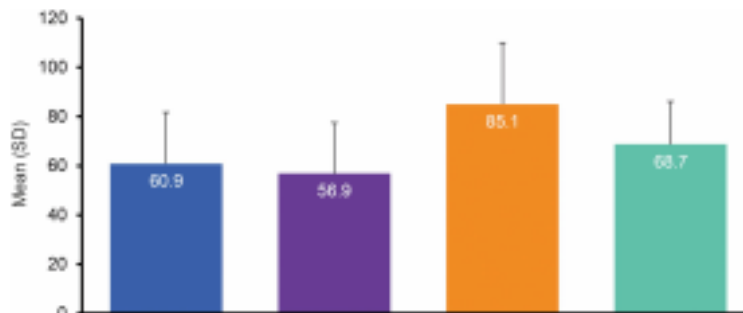


Grafikon 1. Procenat lečernih bolesnika sa HA različitim terapijskim modalitetima u SENSE studiji (Taylor P, Ancuta c, Nagy O, et all. *Treatment Satisfaction, Patient Preferences, and the Impact of Suboptimal Disease Control in a Large International Rheumatoid Arthritis Cohort: SENSE Study. Patient Preference and Adherence 2021;15:359-73*).

Pitanje je da li smo zaista uspeli savremenim načinom lečenja da ispunimo očekivanja obolelog i pomognemo u zadovoljenju svih njegovih potreba. Da bi to postigli osim svih testova aktivnosti bolesti (DAS28, CDAI, SDAI...) u cilju praćenja efikasnosti lečenja postavlja se potreba definisanja potreba i parametara sposobnosti bolesnika da učestvuje u svim aktivnostima svakodnevnog života, kao i da li je primenjeni tretman doprineo ispunjenju istih. Bolesnici iskazuju zadovoljenje različitih potreba sa sopstvenog aspekta a ne onako kako mi to procenjujemo standardizovanim testovima efikasnosti lečenja. Naravno da je uspeh lečenja u postizanju remisije ili niske aktivnosti bolesti, ali se u obzir mora uzeti i ocena bolesnika, koliko smo zaista u postavljenim ciljevima iste dostigli. Različite posledice nezadovoljenih potreba bolesnika (umor, bol, jutarnja ukočenost zglobova, poremećaj spavanja, seksualna disfunkcija, depresija, anksioznost, socijalna disfunkcija, radna nesposobnost) i pored postignute remisije ili niske aktivnosti bolesti kao osnovnog cilja lečenja mogu obeležiti neuspeh lečenja.

ZNAČAJ IDENTIFIKOVANJA NEZADOVOLJENIH POTREBA KOD BOLESNIKA SA HRONIČNIM ARTRITISOM

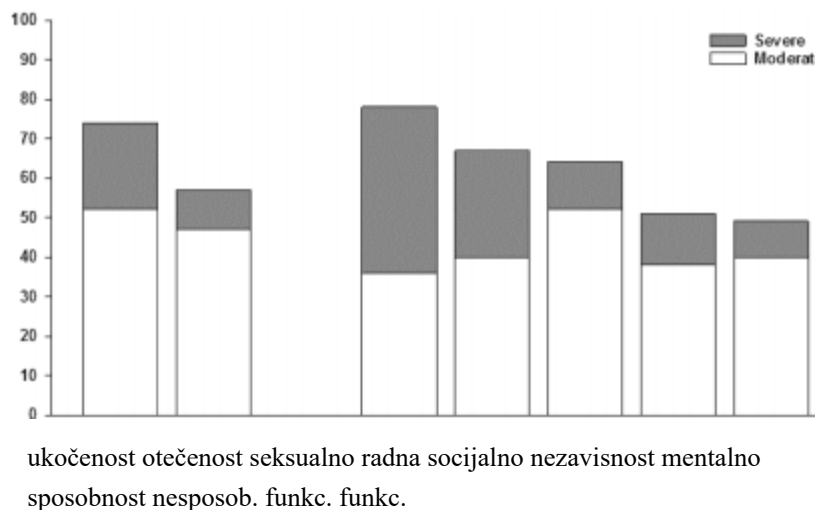
Zadovoljstvo bolesnika primenjenim načinom lečenja HA ispitivano je u nekoliko studija preseka medju kojima je i studija SENSE, sprovedena u Engleskoj. Anliziran je uticaj neadekvatnog odgovora bolesnika sa HA na zadovoljstvo tretmanom, na ishode lečenja bolesti, vezane za lečenje antireumatskim lekovima koji modifikuju bolest (DMARDs) kao i na perspektivu bolesnika vezanu za lečenje osnovnog oboljenja.



Globalno zadovoljstvo efikasnost th. neželjene nuspojave konformnoist th.

Grafikon 2. Rezultati Upitnika o zadovoljstvu vezanim za medikamentno lečenje (TSQM) u SENSE studiji (Taylor P, Ancuta c, Nagy O, et all. Treatment Satisfaction, Patient Preferences, and the Impact of Suboptimal Disease Control in a Large International Rheumatoid Arthritis Cohort: SENSE Study. Patient Preference and Adherence 2021;15:359-73).

Kroz osmomesечно ispitivanje uz pomoć upitnika o ishodu lečenja prijavljenog od strane bolesnika PRO (patient reported outcomes) i upitnika o potrebama bolesnika (Patient preference information-PPI), ispitano je 1629 bolesnika. U okviru PPI upitnika, korišten je Upitnik o zadovoljstvu vezanim za medikamentno lečenje (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-TSQM), o lečenju u zdravstvenim ustanovama (Healthcare resource utilization-HRU), o kvalitetu života bolesnika (Quality of life-QoL) kao i o radnoj sposobnosti, digitalnoj zdravstvenoj pismenosti (Digital health literacy-DHL) bolesnika sa hroničnim artritisa. Tretmanom je zadovoljno 13,5% bolesnika, iako je komplikacija bolesnika iznosila 87,4%. Većina bolesnika preferira peroralno uzimanje leka, a 31,3% upotrebu samo jednog leka. Od neželjenih nuspojava, najprihvatljivije je povećanje telesne mase, dok su povišen rizik od malignih i kardiovaskularnih bolesti najneprihvatljiviji. Najviše bolesnika smatra da je pristup online informacijama važan kada je reč o lečenju HR i iznosilo je 38,6%. Većina bolesnika od terapijskog tretmana je očekivala smanjenje otoka i bola u zglobovima, jer su se kod oko polovine zaposlenih ispitivanih bolesnika zbog ovih simptoma javile poteškoće u obavljanju poslova. Prediktori dobrog terapijskog odgovora i zadovoljstva bolesnika su veći HRQoL skorovi i primenjivanje novih DMARDs. Uzimajući sve navedeno u obzir nameće se zaključak da je veoma važno pronaći što bolji pristup lečenju HA upravljajući se pristupom Treat-to-target, koji bi trebalo da bude cilj svakog lekara kao i fokusiranjem na potrebe bolesnika, kako bi unapredilo planiranje i ishod lečenja HA. Potrebno je dobro razumevanje mehanizma oboljenja, planiranje uštede od dobro izabranog načina lečenja kako bi se odabrali adekvatni instrumenti za procenu ishoda lečenja određenim modalitetom. Istraživanje koje je sprovedeno u SAD anketiranjem bolesnika lečenih jednim ili više bolest modifikujućih lekova (DMARDs) putem online programa i upitnika uticaja reumatoidnog artritisa (Rheumatoid Arthritis Impact of Disease-RAID) i TSQM upitnik.



Grafikon 3. Uticaj simptoma hroničnog artritisa na sposobnosti ADŽ (Radawski C, Genovese MC, Hauber B, et al. Patient perceptions of unmet medical need in rheumatoid arthritis: a cross-sectional survey in the USA. *Rheumatol Ther* 2019;6:461–71).

Zadovoljstvo lečenjem definisano je TSQM skorom >80. Prosek TSQM skora je bio 59 za efikasnost, 59 za neželjene nuspojave, 72 za konformnost terapije i 65 za globalno zadovoljstvo tretmanom. Svega 26% bolesnika bilo je zadovoljno lečenjem svoje bolesti. Bolesnici koji nisu zadovoljni lečenjem bolesti prijavljuju viši RAID skor, dok oko polovine prijavljuje trenutno pogoršanje. Oko 3/4 bolesnika obolelih od HA nisu zadovoljni lečenjem svoje bolesti, iako ono podrazumeva primenu bioloških lekova (bDMARDS). Bolesnici uprkos terapiji i dalje imaju simptome koji utiču na obavljanje svakodnevni aktivnosti i samim tim ugrožavaju kvalitet života. Nezadovoljene potrebe bolesnika sa RA tako uplivišu na neuspeh lečenja, uprkos dostupnosti i velikoj prevalenciji upotrebe bDMARD-a.

ZADOVOLJSTVO BOLESNIKA I LEKARA LEČENJEM HRONIČNOG ARTRITISA

Kako bi se uporedila procena ishoda lečenja sa aspekta bolesnika i sa aspekta lekara sprovedena je studija preseka u 12 centara širom Kine korišćenjem upitnika TSQM. Zadovoljstvo bolesnika (n=335) koji su tretirani bDMARDS bilo je znatno veće u odnosu na zadovoljstvo lekara (n=146) kada su u pitanju bile neželjene nuspojave i konformnost primene terapije. Lekari su bili zadovoljniji primenom bioloških lekova u odnosu na konvencionalno sintetičke DMARDS. U istraživanju je dokazano da su godine bile u pozitivnoj korelaciji sa tretmanom dok je utvrđena obrnuta proporcionalnost u odnosu na stepen edukacije, ljudi višeg stepena obrazovanja bili su nezadovoljniji tretmanom. Pozitivna korelacija utvrđena je kod bolesnika koji su imali dobar odnos sa lekarom i bili dobro edukovani, dok je u domenu zadovoljstvo-trškovi zabeležena obrnuta proporcionalnost. Bolesnici su zadovoljniji lečenjem bDMARDS u odnosu na lekare. Lekari preferiraju bDMARDS u odnosu na csDMARDS. Faktori koji utiču na zadovoljstvo lečenjem su starost bolesnika, obrazovanje, ozbiljnost bolesti, komunikacija bolesnik-lekar, kao i troškovi lečenja. Sve ovo treba uzeti u obzir prilikom odabira adekvatne terapije za bolesnika.

FAKTORI POVEZANI SA ZADOVOLJSTVOM LEČENJA BOLESNIKA

Bolesnici u okviru RABBIT registra koji su započeli terapiju bDMARD, tsDMARD ili csDMARD nakon neuspeha lečenja jednim ili više csDMARD. Zadovoljstvo tretmanom je procenjeno u četiri kategorije nakon prethodno jednogodišnjeg tretmana. Ispitano je 10 646 bolesnika (74% žena, prosečne starosti 58 godina). Na početku lečenja 55% bolesnika zadovoljno je efikasnošću, dok je 68% bolesnika dobro podnosilo prethodni tretman. Nakon godinu dana tretmana, procenat bolesnika koji je bio zadovoljan efikasnošću iznosio je 85%, dok je 90% dobro podnosilo terapiju. Zadovoljstvo lečenjem na početku tretmana, seropozitivnost, redukcija DAS28 i bola kao i poboljšanje fizičke aktivnosti bili su u pozitivnoj korelaciji sa zadovoljstvom lečenjem, dok su primena kortikosteroida >5mg/dan, depresija, fibromialgija, gojaznost prethodna upotreba bDMARDs a zatim promena terapije i zadovoljstvo lečenjem obrnuto proporcionalni. Većina bolesnika bila je zadovoljna izborom terapije nakon godine dana od započinjanja lečenja. Brojni su faktori koji utiču kako pozitivno tako i negativno na zadovoljstvo prilikom lečenja od HA.

ZAKLJUČAK

Savremeni pristup lečenju HA podrazumeva dobro sagledavanje mehanizma nastanka oboljenja i svih karakteristika istog, dijagnostikovanog od strane lekara. U drugom koraku planiranja se pravi izbor modaliteta lečenja pod pretpostavkom da će taj izbor uticati na najbolji mogući ishod lečenja za tog bolesnika. Na izbor će uticati i identifikovane potrebe od strane bolesnika. Treći korak planiranja podrazumeva adekvatnu procenu ishoda lečenja HA nakon primene određenog terapijskog modaliteta.

LITERATURA

1. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020.;79(6):685–99.
2. Taylor P, Ancuta c, Nagy O, et all. Treatment Satisfaction, Patient Preferences, and the Impact of Suboptimal Disease Control in a Large International Rheumatoid Arthritis Cohort: SENSE Study. *Patient Preference and Adherence* 2021;15:359-73.
3. Schäfer M, Albrecht K, Kekow J, et all. Factors associated with treatment satisfaction in patients with rheumatoid arthritis: data from the biological register RABBIT. *Rheumatic & Musculoskeletal Diseases Open* 2020;6:1-7.
4. Kaneko Y, Sato M, Cai Z, Sato M. Assessment of discordance of treatment satisfaction between patients with rheumatoid arthritis in low disease activity or in remission and their treating physicians: A cross-sectional survey. *Modern Rheumatology* 2021;31(2):326-33.
5. Jiang N, Yang P, Liu S, et all. Satisfaction of Patients and Physicians with Treatments for Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Survey in China. *Patient Preference and Adherence* 2021;4:1037-47.
6. Bartlett SJ, De Leon E, Orbai AM, et al. Patient-reported outcomes in RA care improve patient communication, decision-making, satisfaction and confidence: qualitative results. *Rheumatology (Oxford)* 2019
7. Radawski C, Genovese MC, Hauber B, et al. Patient perceptions of unmet medical need in rheumatoid arthritis: a cross-sectional survey in the USA. *Rheumatol Ther* 2019;6:461–71.

8. Gibofsky A, Galloway J, Kekow J, Zerbini C, de la Vega M, Lee G, et al.; RA NarRAtive global advisory panel. Comparison of patient and physician perspectives in the management of rheumatoid arthritis: results from global physician- and patientbased surveys. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):211.
9. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, Rowland CR: Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:12.
10. Atkinson MJ, Kumar R, Cappelleri JC, Hass SL. Validity of the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM Version II) among Outpatient Pharmacy Consumers. *Value in Health ISPOR 2005; Vol 8 (suppl 1):9-24*.
11. Li HB, Wu LJ, Jiang N, Yang PT, Liu SY, Shi XF, Fang YF, Zhao Y, Xu J, Jiang ZY, Wu ZB, Duan XW, Wang Q, Li MT, Tian XP, Zeng XF. Treatment satisfaction with rheumatoid arthritis in patients with different disease severity and financial burden: A subgroup analysis of a nationwide survey in China. *Chinese Medical Journal* 2020;133(8)
12. Yun H, Chen L, Xie F, et al. Do patients with moderate or high disease activity escalate rheumatoid arthritis therapy according to treat-to-target principles? Results from the rheumatology informatics system for effectiveness registry of the American College of Rheumatology. *Arthritis Care Res*. 2020;72(2):166–75.
13. Yu C, Jin S, Wang Y, et al. Remission rate and predictors of remission in patients with rheumatoid arthritis under treat-to-target strategy in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(3):727–38.
14. Mahlich J, Schaede U, Sruamsiri R. Shared decision-making and patient satisfaction in Japanese rheumatoid arthritis patients: a new “preference fit” framework for treatment assessment. *Rheumatol Ther*. 2019;6(2):269–83.
15. Desthieux C, Granger B, Balanescu AR, Balint P, Braun J, Canete JD, et al. Determinants of patient-physician discordance in global assessment in psoriatic arthritis: a multicenter European study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(10): 160611
16. Gonzalez CM, Carmona L, de Toro J, Batlle-Gualda E, Torralba AI, Arteaga MJ, et al. Perceptions of patients with rheumatic diseases on the impact on daily life and satisfaction with their medications: RHEU-LIFE, a survey to patients treated with subcutaneous biological products. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:124352.
17. Durand C, Eldoma M, Marshall DA, Bansback N, Hazlewood GS. Patient preferences for disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2020;47(2):176–87.
18. Fayad F, Ziade NR, Merheb G, et al. Patient preferences for rheumatoid arthritis treatments: results from the national cross-sectional LERACS study. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1619–25.
19. Batko B, Batko K, Krzanowski M, Žuber Z. Physician adherence to treat-to-target and practice guidelines in rheumatoid arthritis. *J Clin Med*. 2019;8:9.
20. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:79.
21. Zhang W, Bansback N, Boonen A, Young A, Singh A, Anis AH. Validity of the work productivity and activity impairment questionnaire–general health version in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):R177. doi:10.1186/ar3141
22. Smolen JS, Gladman D, McNeil HP, et al. Predicting adherence to therapy in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis: a large cross-sectional study. *RMD Open*. 2019;5(1):585.

23. Murage MJ, Tongbram V, Feldman SR, et al. Medication adherence and persistence in patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1483–503.
24. van Vilsteren M, Boot CR, Knol DL, et al. Productivity at work and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:107.
25. Xavier RM, Zerbini CAF, Pollak DF, et al. Burden of rheumatoid arthritis on patients' work productivity and quality of life. *Adv Rheumatol*. 2019;59(1):47.

S U M M A R Y

*Medical Faculty of the University of Novi Sad, Special Hospital
for Rheumatic Diseases of Novi Sad*

UNMET NEEDS IN THE TREATMENT OF CHRONIC ARTHRITIS

KSENIJA BOŠKOVIĆ

Chronic arthritis (ChA) is an inflammatory rheumatic disease characterized by the existence of chronic destructive synovitis and multisystem dysfunction. In many patients with ChA, therapeutic goals are not achieved, which can have consequences for the psychosocial aspect of life as well as for daily functioning. In order to achieve essential efficacy of treatment, it is necessary to point out the importance of identifying and quantifying unmet medical needs in patients with ChA who are adequately treated with a modern rheumatological approach. Numerous tests have been standardized for this purpose, such as the Patient Reported Outcomes (PRO), the Patient Preference Information (PPI), Questionnaire on Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), Healthcare resource utilization (HRU), Quality of life (QoL) ... Most patients with therapeutic treatment is expected to reduce swelling and pain in the joint, because about half of the employed examined patients experienced difficulties in performing work due to these symptoms. They also expect that there will be no side effects, that the application of therapy will be comfortable with the global satisfaction of patients. because about half of the employed examined patients had difficulties in performing their work due to these symptoms. They also expect that there will be no side effects, that the application of therapy will be comfortable with the global satisfaction of patients. because about half of the employed examined patients had difficulties in performing their work due to these symptoms. They also expect that there will be no side effects, that the application of therapy will be comfortable with the global satisfaction of patients.

Conclusion: The treat-to-target approach to ChA treatment should be the goal of every physician, but it is important to take into account that the success of treatment also depends on the needs of patients from the psychosocial aspect of life and the ability to function on a daily basis.

Key words: chronic arthritis, treatment, patient needs

¹Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, ²Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad

ZAMOR U HRONIČNIM ARTRITISIMA

Doc. dr JELENA ZVEKIĆ-SVORCAN^{1,2},
Prof. dr KSENIJA BOŠKOVIĆ^{1,2}, Prim. dr TANJA JANKOVIĆ^{1,2}

KRATAK SADRŽAJ: Zamor je preovlađujući i iscrpljujući simptom koji utiče na kvalitet života povezanog sa zdravljem pojedinca. Etiologija zamora nije u potpunosti razjašnjena. Procena i određivanje kliničkog značaja zamora zbog njegove višedimenzionalnosti može se razlikovati u zavisnosti od zdravstvenog stanja. Zamor je čest pratilac zapaljenskih reumatoloških bolesti kao što su reumatoidni artritis, juvenilni artritis, psorijazni artritis, ankilozantni spondilitis, sistemski eritemski lupus, primarni Sjogrenov sindrom i smatra se ekstraartikularnim simptomom. Pored svih dostupnih terapijskih modaliteta koji se sa velikim uspehom koriste u reumatološkoj praksi, čime se znatno popravio i ishod lečenja reumatoloških pacijenata, zamor ostaje kao nezadovoljena potreba što utiče na psihosocijalni status pacijenta, na njegovu radnu sposobnost, a samim tim i na loš kvalitet života. Radna grupa, Međunarodni konzorcijum za merenje zdravstvenih ishoda (engl. International Consortium for Health Outcomes Measurement - ICHOM) za inflamatorne arthritise preporučuje da se analizira svaki domen ishoda koji je prijavio pacijent, a meri se pomoću posebno napravljenih instrumenata. Zbog multifaktorske prirode zamora, za njegovo lečenje je neophodan multidimenzionalni pristup koji uključuje farmakološke i nefarmakološke intervencije. Cilj terapije i najefikasniji ishod lečenja je da se pokriju sve potrebe pacijenata.

Ključne reči: zamor, reumatološke bolesti, lečenje

UVOD

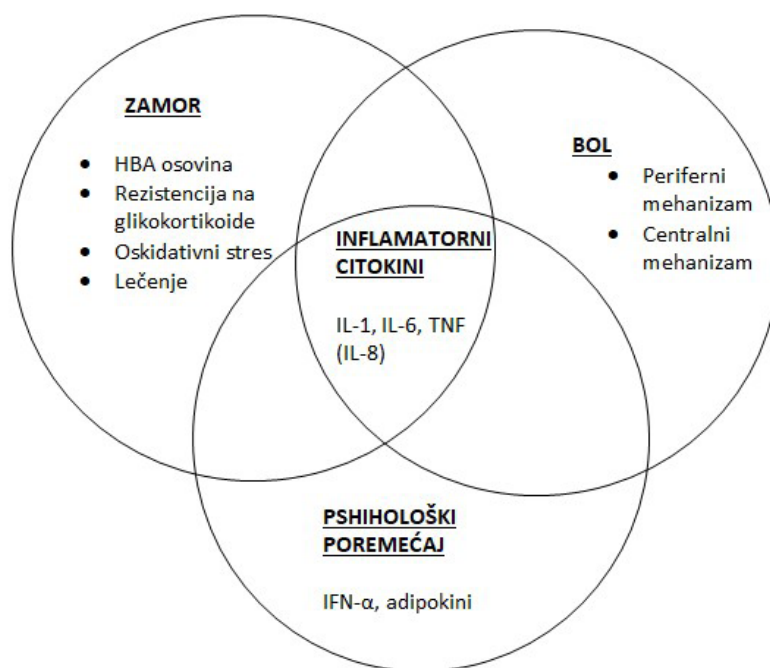
Pored svih dostupnih terapijskih modaliteta koji se sa velikim uspehom koriste u reumatološkoj praksi, čime se popravio i ishod lečenja reumatoloških pacijenata, zamor ostaje kao nezadovoljena potreba što utiče na psihosocijalni status pacijenta, na njegovu radnu sposobnost, a samim tim i na loš kvalitet života. Posmatranje zdravstvenog statusa iz ugla pacijenta je veoma važan deo lečenja. Zamor je rasprostranjen i potencijalno iscrpljujući simptom koji utiče na kvalitet života povezanog sa zdravljem pojedinca koji ima akutni ili hronični zdravstveni problem. Njegov etiološki mehanizam nije u potpunosti razjašnjen, a procena i određivanje kliničkog značaja zamora može varirati u zavisnosti od zdravstvenog stanja pacijenta. Zamor je definisan kao višedimenzionalan. Najčešće ključne reči i fraze koje se koriste za definisanje umora su: „ometajući“, „subjektivni“, „uznemirujući“, „iscrpljujući“, „uporan“, „snažan“, „nedostatak energije“ i „ne olakšava se odmorom ili spavanjem“ (1).

Često zdravstveni radnici nisu sigurni da li se prijavljeni umor od strane pacijenata odnosi na umor „u glavi“ ili „u telu“, tj. da li je umor centralnog ili perifernog porekla. Ako se umor javi u mirovanju bez prethodnog napora njegovo poreklo je psihološko ili centralno. Ako se umor javi nakon neke fizičke aktivnosti, tada je poreklo umora periferno. Međutim, smatra se da većina zamora zavisi i od perifernih i od centralnih mehanizama. (2).

Funkcija mišića i periferni umor mogu se izmeriti merenjem kontraktilne sile i akcionog potencijala, dok se validirani upitnici koriste za procenu mentalnog zamora. Zamor je obeležje mnogih reumatoloških stanja uključujući fibromijalgiju, mialgični encefalitis/sindrom hroničnog umora, reumatoidni artritis, sistemski lupus, Sjogrenov sindrom i ankilozantni spondilitis (2).

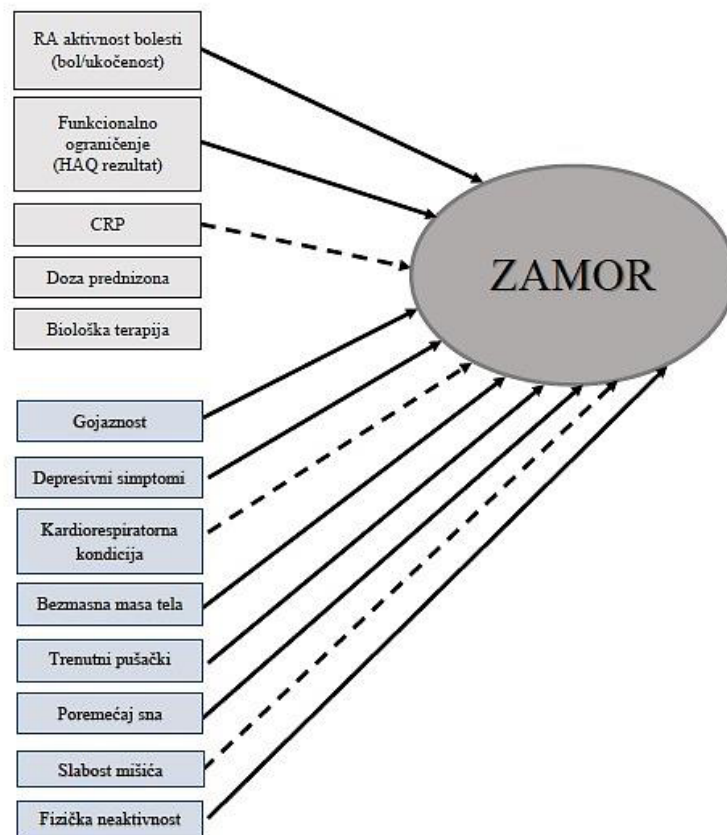
Zamor se smatra ekstraartikularnim simptomom i najizraženiji je pored bola kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom, sa prevalencijom od 42%-80% ili čak i više (3).

PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZAM ZAMORA: Mogu biti različiti putevi uključeni koji su povezani sa zamorom: imunološki sistem sa povećanim nivoom proinflamatornih citokina (IL-1, IL-6, TNF-L), disregulacija osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda i neurološke pojave koje uključuju centralni i autonomni nervni sistem. Proinflamatorni proces je zajednička karika između zamora, bola i depresije (4).



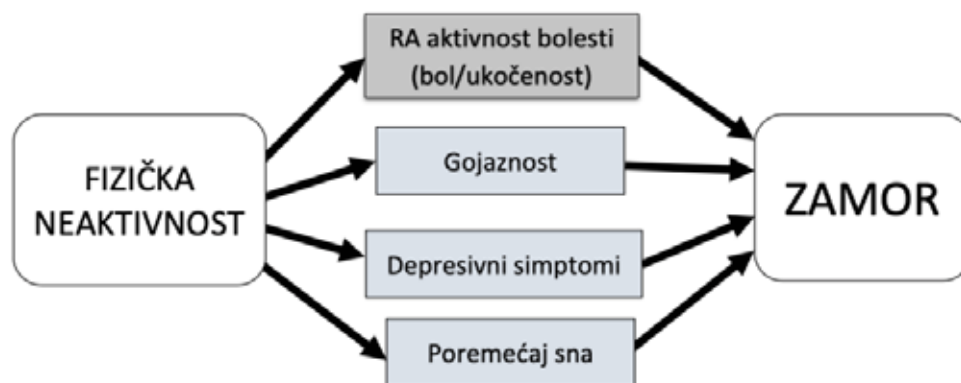
Grafikon 1. Uzajamno dejstvo između zamora, bola i psihološkog poremećaja(4)

PREDIKTORI ZAMORA: U hroničnim artritismima uzroci zamora specifični za bolest su sistemski efekti upale i njegove primarne manifestacije: bol, zglobne promene i funkcionalnost, kao i uzroci zamora koji nisu specifični za hronične artrite: bihevioralni(poremećaj sna,gojaznost,fizička neaktivnost), psihosocijalni (slabost mišića, omorbiditeti), kognitivni (naučena bespomoćnost do vodi do naknadnog povećanja zamora) (5)



Grafikon 2. Analiza povezanosti prediktora sa zamorom(5)

Pune linije koje se protežu do zamora predstavljaju statistički značajne korelacije. Ako nema linije spojene do zamora, korelacija nije bila značajna.



Grafikon 3. Multivarijantni model(5)

Samo u multivarijantnim modelima aktivnost bolesti, gojaznost, depresivni simptomi i poremećaj sna bili su značajno povezani sa umorom. S druge strane fizička neaktivnost je povezana sa svakim od ova četiri parametra(5).

Radna grupa, Međunarodni konzorcijum za merenje zdravstvenih ishoda (engl. International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOm) za inflamatorne arthritise preporučuje da se analizira svaki domen ishoda koji je prijavio pacijent, a meri se pomoću posebno napravljenih instrumenata(6).

INSTRUMENTI (SKALE) MERENJA: se koriste da bi mogli da procenjujemo lečenje i stanje pacijenata. Najjednostavniji i prihvatljiviji instrument je merenje zamora koji prijavljuju pacijenti (engl. patient-reported outcome measures (PROMs). Ovaj vid se može koristiti u cilju skrininga problema, nadgledati simptome tokom vremena i uključivati pacijente u donošenje odluka o sopstvenom lečenju (7), a osim toga mogu se koristiti i kao sredstvo u okviru konsultacija, a sve u cilju poboljšanja komunikacije između zdravstvenih radnika i pacijenata (8). Često korišćeni instrumenti su i:

- Vizuelna analogna skala (VAS) : horizontalna linija 10cm/100mm kojom se može izmeriti intenzitet zamora, a može da se koristi kao alat za otkrivanje promena zamora tokom vremena i potrebno je manje od jednog minuta da se kompletira(8).

- Vizuelna numerička skala (VNS): horizontalna skala od 11 tačaka, sa krajevima 0 i 10, pri čemu 0 predstavlja „bez umora“, a 10 „, onoliko loše koliko možete zamisliti“. Od pacijenta se traži da ocene zamor odabirom broja koji opisuje najgori stepen umora u poslednja 24 sata (9).

- Numerička revidirana bristolska skala za reumatoidni artritis (engl. The Bristol rheumatoid arthritis numerical rating scales (revised) - BRAF-NRS V2) se sastoji od 3 numeričke skale od nula do 10 za jednu stavku i obuhvataju ozbiljnost umora, efekat umora i suočavanje sa umorom. Za svaku ovu numeričku skalu je potrebno manje od jednog minuta da se kompletira (8,10).

- Skala težine zamora (engl.Fatigue Severity Scale - FSS) je mera od 9 stavki koja uključuje fizičke, socijalne i kognitivne efekte zamora kako bi se procenio globalni zamor. Analiza skale traje oko 2 -3 minuta (11).

- Višedimenzionalna procena umora (eng. Multi-dimensional assessment of fatigue - MAF) je specifičan za merenje zamora kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom. Sastoji se od 16 stavki koji pokriva 4 dimenzije zamora: težina, uznemirenost, smetnje i učestalost zamora u aktivnostima dnevnog života. Za ovu procenu je potrebno od 5 do 8 minuta (12).

- Funkcionalna procena terapije hroničnih bolesti-zamora (eng. Functional assessment chronic illness therapy (fatigue) -FACIT-F) je mera od 13 stavki koja daje globalnu procenu zamora i rešavanje testa traje od 2 do 4 minuta (13,14,15).

- Kratka podskala vitalnosti tj.izdržljivosti (engl. Short form 36 vitality subscale - SF-36 VT) je podskala koja čini deo SF-36v2 opšteg zdravstvenog stanja. Ova skala ima četiri stavke koje pokrivaju energiju i umor i ima jednu stavku za ocenu vitalnosti. Za ovu skalu je potrebno utrošiti samo jedan minut, dok je za celokupan upitnik opšteg zdravstvenog stanja potrebno utrošiti oko 10 minuta(15).

- Generički, višedimenzionalni test za zamor (engl. Chalder fatigue questionnaire - CFQ) se sastoji od 11 stavki koje daju globalnu ocenu zamora i ima dve podskale (za fizički i mentalni zamor). Za popunjavanje ovog upitnika je potrebno 2 do 3 minuta. Upotreba ove skale ima nedostataka jer pacijenti često beleže maksimalni rezultat na većini od 11 pitanja i kao rezultat toga pacijenti više ne mogu da ukazuju na pogoršanje umora – fenomen koji se naziva efekat plafona (16).

- Višedimenzionalni inventar zamora (engl. Multi-dimensional fatigue inventory - MFI) je upitnik koji se sastoji od 20 stavki koji se nalazi u pet podskala (opšti umor, fizički umor, smanjena motivacija, smanjena aktivnost i mentalni umor). Za popunjavanje ovog upitnika je potrebno 3 do 4 minuta. (17).

- Višedimenzionalni upitnik specifičan za bolest Bristol rheumatoid arthritis fatigue multi-dimensional questionnaire - BRAF-MDQ) se sastoji od 20 stavki koje daju globalnu ocenu zamora, kao i četiri ocene podskala (fizički zamor, život sa zamorom, kognitivni zamor i emocionalni zamor). Potrebno je 4-5 minuta za popunjavanje ovog testa (18).

- Profil umora i nelagode (engl.The profile of fatigue and discomfort - PROFAD) sadrži 16 stavki, a koristi se za merenje 6 aspekata umora (potreba za odmorom, loš start, mala izdržljivost, slabi mišići, loša koncentracija i slabo pamćenje)(19).

LEČENJE: Zbog multifaktorske prirode za lečenje zamora je neophodan multidimenzionalni pristup koji uključuje farmakološke i nefarmakološke intervencije. Farmakološko lečenje ima za cilj postizanje brze remisije i niske aktivnosti bolesti sa prosečno skromnim smanjenjem zamora. Lečenja zamora pored lečenja osnovne bolesti, uključuje programe vežbanja i programe kognitivno-bihevioralne terapije(20).

Tabela 1. Lečenje umora uzrokovanog reumatoidnim artritisom (RA)

	Farmakološki tretmani	Nefarmakološki tretmani
Tretmani usmereni na RA aktivnost	DMARDs (csDMARDs, bDMARDs, tsDMARDs) kortikosteroidi	
Tretmani usmereni na smanjenje nuspojava lekova	Podešavanje DMARDs (npr. metotreksat, sulfasalazin), kortikosteroidi	
Tretmani usmereni na smanjenje umora na druge načine		Fizička aktivnost/vežbanje - Potreba za nadzorom terapeuta nije utvrđena - Intenzitet vežbi nije utvrđen
		Promena ponašanja - Motivaciono intervjuisanje, samoinicijativni programi sa podsetnicima - Kognitivno-bihevioralna terapija (CBT)
Moguće koristi	- Lečenje depresije/bola - Pобољшanje sna	- Pобољшanje higijene spavanja - Održavanje rada - Lečenje depresije/lošeg raspoloženja uz pomoć nefarmakoloških tretmana (npr. savetovanje, vođenje dnevnika, CBT) - Lečenje bola uz pomoć nefarmakoloških tretmana (npr. aplikacija toplote, udlage, opseg pokreta, odmor, TENS)
Nesigurne koristi		- Praćenje zdravlja (nosivi uređaji) - Izmena ishrane (Mediteranska dijeta) - Omega-3 suplementi - Refleksologija
Svest i lečenje komorbiditeta*	Identifikacija i lečenje komorbiditeta Lečenje:- nekontrolisanog dijabetes melitusa, hipotiroidizma, anemije, hipoksije uzrokovane ILD, COPD	- Lečenje apneje u spavanju korištenjem CPAP

*Ovo su samo neki od primera, a ne potpuna lista uzroka bola kod pacijenata koji boluju od RA. DMARDs(diseases-modifying antirheumatic drug)-antireumatski lekovi koji modifikuju bolest; bDMARDs-biološki DMARDs; COPD(chronic obstructive pulmonary disease)- hronična opstruktivna bolest pluća; CPAP(continuous positive airway pressure)- kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima; csDMARDs- konvencionalni sintetički DMARDs; ILD(interstitial lung disease)- intersticijska bolest pluća; RA- reumatoidni artritis; TENS- transkutana električna stimulacija nerava; tsDMARDs- ciljani sintetički DMARD.

ZAKLJUČAK

Buduća istraživanja i posao zdravstvenog radnika u svakodnevnoj kliničkoj praksi treba da bude usredsređen na lečenje kombinovanjem više modaliteta čime se povećava efekat lečenja. Uz farmakološki vid lečenja neophodno je uključiti i vežbe i kognitivno-bihevioralnu terapiju, a sve u cilju smanjenja i otklanjanja zamora.

LITERATURA

1. Billones R, Liwang JK, Butler K, Graves L, Saligan LN. Dissecting the fatigue experience: A scoping review of fatigue definitions, dimensions, and measures in non-oncologic medical conditions. *Brain Behav Immun Health*. 2021;15(9):100266.
2. Staud R. Peripheral and central mechanisms of fatigue in inflammatory and noninflammatory rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(6):539-48.
3. Feldthusen C, Dean E, Forsblad-d'Elia H, Mannerkorpi K. Effects of person-centered physical therapy on fatigue-related variables in persons with rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016;97(1):26-36.
4. Louati K, Berenbaum F. Fatigue in chronic inflammation – a link to pain pathways. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:254.
5. Katz P. Fatigue in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(5):25.
6. International Consortium for Health Outcomes Measurement. Inflammatory arthritis: Data collection reference guide [Internet]. 2018 [cited 2021 Jul 26]. Available from: <https://ichom.org/files/medical-conditions/inflammatory-arthritis/inflammatory-arthritis-reference-guide.pdf>
7. Greenhalgh J. The applications of PROs in clinical practice: what are they, do they work, and why? *Qual Life Res*. 2009;18(1):115-23.
8. Dures E, Cramp F, Hackett K, Primdahl J. Fatigue in inflammatory arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34(2):101526.
9. Gladman D, Nash P, Goto H, Birt JA, Lin CY, Orbai AM, et al. Fatigue numeric rating scale validity, discrimination and responder definition in patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2020;6(1):e000928.
10. Dures EK, Hewlett SE, Cramp FA, Greenwood R, Nicklin JK, Urban M, et al. Reliability and sensitivity to change of the bristol rheumatoid arthritis fatigue scales. *Rheumatology*. 2013;52(10):1832-9.
11. Rinke HS, Gram Gjesdal CB, Markussen H, Assmus J, Natvig GK. Patient-reported fatigue in patients with rheumatoid arthritis who commence biologic therapy: a longitudinal study. *Peer J*. 2019;7:e6771.
12. Belza B, Miyawaki CE, Liu M, Aree-Ue S, Fessel M, Minott KR, et al. A systematic review of studies using the multidimensional assessment of fatigue scale. *J Nurs Meas*. 2018;26(1):36-75.
13. Singh H, Arya S, Talapatra P, Lather K, Mathur R, Singhanian A, et al. Assessment of fatigue in rheumatoid arthritis (by Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score) and its relation to disease activity and anemia. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(2):87-90.
14. Pilgaard T, Hagelund L, Stallknecht SE, Jensen HH, Esbensen BA. Severity of fatigue in people with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and spondyloarthritis – Results of a cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2019;14(6):e0218831.
15. Santos EJ, Duarte C, da Silva JA, Ferreira RJ. The impact of fatigue in rheumatoid arthritis and the challenges of its assessment. *Rheumatology*. 2019;58(Suppl 5):S3-9.

16. Wearden AJ, Dowrick C, Chew-Graham C, Bentall RP, Morriss RK, Peters S, et al. Nurse led, home based self help treatment for patients in primary care with chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;340:c1777.
17. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995;39(3):315-25.
18. Dures EK, Hewlett SE, Cramp FA, Greenwood R, Nicklin JK, Urban M, et al. Reliability and sensitivity to change of the bristol rheumatoid arthritis fatigue scales. *Rheumatology*. 2013;52(10):1832-9.
19. Bowman SJ, Booth DA, Platts RG. Measurement of fatigue and discomfort in primary Sjogren's syndrome using a new questionnaire tool. *Rheumatology*. 2004;43(6):758-64.
20. Pope JE. Management of Fatigue in Rheumatoid Arthritis. *RMD Open*. 2020;6(1):e001084.

S U M M A R Y

Medical faculty University of Novi Sad, Special Hospital for Rheumatic Diseases, Novi Sad

FATIGUE RELATED TO CHRONIC ARTHRITIS

JELENA ZVEKIC, KSENIJA BOSKOVIĆ, TANJA JANKOVIĆ

Although fatigue is a prevailing and debilitating symptom that compromises the quality of life of affected individuals, its etiology is not fully understood. Fatigue assessment and determination of its clinical significance is therefore guided by the patient's overall health. Fatigue is a common complaint among individuals suffering from inflammatory rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis, juvenile arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, systemic lupus erythematosus, and primary Sjögren's syndrome, and is considered an extra-articular symptom. Despite a wide range of available therapeutic modalities that are used with great success in rheumatology practice and have significantly improved treatment outcomes, fatigue remains an unmet need that affects the psychosocial status of rheumatology patients and hinders their ability to work, resulting in poor quality of life. According to the International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) working group for rheumatoid arthritis, each outcome domain reported by the patient should be analyzed using data obtained via specifically designed instruments. Owing to the multifactorial nature of fatigue, a multidimensional treatment approach that includes pharmacological and non-pharmacological interventions is required. The goal of such therapy and the most effective treatment outcome is addressing all patient's needs.

Key words: fatigue, rheumatic diseases, treatment

C. AKTUELNE TEME

Institut za medicinsku i kliničku biohemiju
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

EKSPERIMENTALNI MODELI U REUMATOLOGIJI (ANIMALNI MODELI) – KOJE SU NAŠE MOGUĆNOSTI?

Prof. dr NATAŠA PETRONIJEVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: *Animalni modeli imaju veliki značaj u ispitavanju patogenetskih mehanizama bolesti kao i novih eksperimentalnih tretmana koji se ne mogu ispitivati direktno na pacijentima. Animalni modeli su značajno doprineli razumevanju reumatoloških bolesti, iako nijedan model nije u potpunosti replicirao sve aspekte bilo koje autoimunske bolesti. Većina životinjskih modela dizajniranih za ispitivanje reumatoloških oboljenja podeljena je u tri grupe: spontani modeli, indukovani modeli i genetski modifikovani modeli. Spontani animalni modeli bolesti koriste genetske varijante (mutante) koje postoje u prirodi. Važni su za istraživanje genetske osnove poremećaja. Indukovani modeli su eksperimentalno indukovani hemikalijama, lekovima ili različitim procedurama kod zdravih životinja. Genetski modifikovani modeli zasnovani su na izbacivanju pojedinačnih gena ili transgenoj ekspresiji gena koja rezultira fenotipom sličnim bolesti. Ovi sojevi su važni za razumevanje funkcionalnih puteva i ispitivanje uloge specifičnih gena u nastanku poremećaja koji karakterišu pojedine reumatološke bolesti. Iako se skoro svako reumatsko stanje može bar donekle modelovati kod životinja, u ovom radu se razmatraju najčešće korišćeni životinjski modeli reumatskih bolesti uključujući model sistemskog eritemskog lupusa, reumatoidnog artritisa, sistemske skleroze i osteoporoze.*

Svaki od ovih modela ima neke zajedničke karakteristike sa pojedinim oboljenjima kod ljudi i ima određena ograničenja koja se moraju uzeti u obzir pri odabiru modela za specifična istraživanja.

Ključne reči: *animalni modeli, sistemski eritemski lupus, reumatoidni artritis, sistemska skleroza*

Upotreba animalnih modela u proučavanju anatomije i fiziologije čoveka počela je još u 6. veku pre nove ere. Istraživanja na životinjama su do prve polovine 19. veka bila odgovorna za manje od jedne trećine, a nakon toga za više od polovine naučnih otkrića (1).

Danas se u biomedicinskim istraživanjima koristi približno 20 miliona životinjskih subjekata među kojima dominiraju modeli miša i pacova.

Animalni modeli se mogu svrstati u jednu od pet kategorija: spontani (genetski) model, indukovani (eksperimentalni) model, genetski modifikovani model (transgeni, *knock-out*, hemijski indukovani), negativni model i model siročice (*orphan* model) (2). Spontani animalni modeli bolesti koriste genetske varijante (mutante) koji postoje u prirodi. Više stotina vrsta sa naslednim poremećajem je okarakterisano i očuvano (www.jax.org). Indukovani eksperimentalni model je model kod koga je eksperimentalno izazvana bolest u zdravih životinja. Transgeni modeli bolesti nastaju inkorporacijom DNK u genom eksperimentalnih životinja od strane ljudi a *knockout* genetski modi-

fikovani modeli se dobija kada se jedan ili više gena genetskim inženjeringom izbacuje iz funkcije. Negativni animalni modeli u kojih se određena bolest ne razvija posle specifičnog tretmana je značajan za ispitivanje rezistencije. Model siročice (*orphan*) predstavlja animalni model bolesti koja se javlja u životinja ali nije još uvek opisana kod ljudi i koja se prepoznaje kasnije kada se kod njih identifikuje.

Animalni modeli humanih bolesti neprocenjivo su sredstvo za definisanje patogenih mehanizama, pronalaženje novih terapijskih ciljeva i testiranje novih terapijskih opcija. Prednost ovih modela je kraći životni vek što omogućava proučavanje celog ciklusa bolesti i testiranje mogućih terapija u mnogo kraćem periodu. Iako korišćenje animalnih modela može imati neke nedostatke zbog očiglednih genetskih i fizioloških razlika u odnosu na ljude, ovi modeli su bili neprocenjivo oruđe za proučavanje humanih bolesti, posebno u autoimunosti (3).

Animalni modeli sistemskog eritemskog lupusa

Sistemski eritemski lupus (SEL) je hronično autoimuno oboljenje koje se karakteriše prekomernom produkcijom antinukleusnih antitela i taloženjem imunskih kompleksa koji uzrokuju inflamaciju i destrukciju u različitim organima. Smatra se da genetski faktori, faktori sredine i hormonski faktori doprinose pojavi SEL (4). Za patogenezu bolesti su značajni poremećaji klirensa apoptotičnih ćelija, poremećen citokinski profil i profil dendritskih ćelija, neutrofilne ekstraćelijske zamke i aktivacija B i T ćelija. Oslobođaju se proinflamatorni citokini (IFN-I, IFN-II, TNF, *B lymphocyte stimulator*, IL-6, IL-17) (5). IFN-I igra značajnu ulogu u patogenezi SEL. IFN-potpis (engl. *IFN-signature*) nastaje kada mononukleusne ćelije prekomerno ekspimiraju interferonom stimulisane gene. Pokazano je da dve trećine odraslih i skoro sva deca sa SEL imaju povišenu ekspresiju IFN-I i gena stimulisanih interferonom u perifernoj krvi (6).

Animalni modeli SEL se mogu podeliti u 4 grupe: spontani modeli, indukovani modeli, genetički modifikovani modeli i humanizovani modeli (posebna vrsta indukovanog modela). Najčešće se koriste miševi. Nijedan model SEL ne prikazuje ceo spektar bolesti ali u najvećem postojanju autoantitela i imunski kompleksi i razvija se glomerulonefritis (7).

Spontani modeli lupusa

Model NZB/W F1

Animalni model NZB/W F1 je najstariji model lupusa. Nastao je ukrštanjem New Zeland black (NZB) i New Zeland white (NZW) sojeva miševa. Iako NZB i NZW pokazuju ograničene manifestacije autoimunosti, NZB/W F1 soj razvija izraženu autoimunost sa autoantitelima i poremećajem uklanjanja imunskih kompleksa. Kod ovih miševa se razvijaju simptomi i znaci lupusu-slične bolesti. Dominantno se ispoljava kod ženki, prisutna je splenomegalija, povećan je titar antinukleusnih autoantitela u serumu (najčešće anti-dsDNA), proizvode se citokini IL-6, TNF- α , IFN- γ i razvija se imunim kompleksima posredovan nefritis, koji vodi renalnoj insuficijenciji i smrti u starosti od 10-12 meseci. On ima slab IFN-potpis u starosti od 6 meseci. NZB/W F1 je primer modela koji se često koristi u istraživanju genetske osnove SLE-a. Ovi sojevi imaju dug period postojanja autoantitela ali se bolest razvija kasno i ima sporu progresiju. (8)

Model MRL-lpr

Model MRL-lpr (*Medical Research Laboratorie/lpr*) je opisan 1976. godine (9). Kod MRL/lpr modela prisutna je spontana mutacija u autozomno-recesivnom FAS genu (*Fas^{lpr/lpr}*) koji kodira Fas receptor. Preko FAS receptora se pokreće proces apoptoze koji omogućava održavanje potreb-

nog broja limfocita. MRL/lpr miševе karakteriše limfadenopatija, povećanje nivoa T ćelija, visok titar autoantitela i poremećaj apoptoze u limfocitima. Kod ovih miševa se razvija brza i agresivna lupusu-slična bolest sa imunski posredovanim oštećenjem bubrega, kože, srca, pluća, zglobova i mozga. Nastaje širi spektar autoantitela u odnosu na NZB/W F1 miševе (anti-dsDNA, ANA, anti-Ro, anti sn-RNP, anti-La i anti-Sm antitela). Povećani su reumatoidni faktor i krioglobulini i prisutno je povećanje proinflammatoryh citokina (TNF- α , IL-1 β i IL-6). Još uvek nema dokaza da MRL/lpr model ispoljava IFN-potpis između 2. i 6. meseca koji se zapaža u drugim modelima. Zapažena je povećana smrtnost MRL/lpr miševa je u starosti od 5 meseci, a mužjaci i ženke su podjednako zahvaćeni. (7)

Indukovani modeli lupusa

Pristanom indukovani lupus

Indukcija lupusa kod životinja se najčešće vrši primenom ugljovodonika pristana (2,6,10,14-tetrametilpentadekan, TMPD). U odnosu na druge indukovane modele pristanom indukovani lupus (PIL) najviše liči na SLE kod ljudi. U ovom modelu lupusa se najčešće koriste C57BL/6J miševi (BALB/c vrsta) ali su i sve ostale vrste miševa osetljive na pristan u različitom obimu (10). Uspešniji su u oponašanju bolesti u odnosu na spontane modele i bolest se javlja prvenstveno kod ženki.

Bolest se uzrokuje intraperitonealnom injekcijom 0,5 mL pristana koji dovodi do imunskog odgovora. Inflammatory procesi započinju stvaranjem lipogranuloma koji sadrže mononukleusne i dendritske ćelije. Ovaj model se karakteriše produkcijom autoantitela specifičnih za lupus (anti-dsDNA, anti-ssDNA, antiribozomalnih, anti-Sm, and anti-Su) i prisustvom proteinurije, serozitisa, povećane ekspresije TNF- α , artritisa i glomerulonefritisa. Prisutna je poliklonalna hipergamaglobulinemija i povećan nivo IL-6, IL-12, IFN-I i IFN- γ . PIL ima izražen IFN-potpis. Artritis kod PIL miševa karakteriše sinovijalna hiperplazija, periostitis, i marginalne erozije koje podsećaju na RA i zapravo je sličan artritisu koji se razvija kod rupa sindroma (11).

Epidemiološke studije ukazuju da je profesionalna izloženost mineralnim uljima ili derivatima nafte povezana sa reumatoidnim artritisom (RA) i SEL (12).

Ovaj model omogućava ispitivanje uticaja faktora sredine na nastanak lupusa, a aplikacija pristana genetski modifikovanim životinjama omogućava sagledavanje uloge specifičnih gena u etiopatogenezi ove kompleksne bolesti (13).

Humanizovani modeli lupusa miša

Glavne kritike studija urađenih na miševima se odnose na brojne razlike imunskog sistema između ljudi i miševa. Danas se prenosom humanog imunskog sistema imunodeficientnim miševima može uspostaviti humanizovani model lupusa miša. Poslednjih godina, humanizovani modeli miša razvili su se iz tri opšte metodologije prenošenja ljudskog imunskog sistema u imunodeficientne miševе kojima nedostaju B, T i NK ćelije i efikasno prihvataju heterološke ćelije. (14)

Animalni modeli reumatoidnog artritisa

Reumatoidni artritis (RA) je hronična autoimuna bolest, koja uzrokuje inflamaciju, otok i bol u zglobovima pre svega šaka i stopala, uz česte sistemske manifestacije. RA je složeno oboljenje kod koga dolazi do proliferacije sinovijalnih ćelija i fibroze, formiranja panusa i erozije hrskavice i kostiju. Inflammatory citokini, koji su uključeni u RA su IL-6, IL-1 i TNF- α . RA se javlja češće kod

žena nego kod muškaraca (odnos polova tipično oko 3: 1). Genetski faktori, način života i polni hormoni takođe igraju ključnu ulogu u progresiji bolesti. (15).

Animalni modeli RA se široko koriste u proučavanju patogeneze RA. Najčešće su razvijeni kod miševa i pacova i značajno su doprineli su razvoju novih terapijskih mogućnosti (16).

Kao modeli RA najčešće se koriste indukovani i genetički modeli.

Indukovani modeli RA

Kod indukovanog modela RA bolest se indukuje aplikacijom hemijskog agensa sa artritogenim svojstvima. Najčešće korišćeni model je artritis izazvan kolagenom.

Artritis izazvan kolagenom

Model artritisa izazvanog kolagenom (engl. *collagen induced arthritis-CIA*) je izuzetno značajan zato što ima brojne patološke i imunološke sličnosti sa humanim RA. Dve važne karakteristike CIA su prisustvo narušene tolerancije i stvaranje autoantitela prema sopstvenom kolagenu. Zbog toga je CIA postao zlatni standard *in vivo* modela za ispitivanje RA (17). Intra-dermalna injekcija kolagena tipa II emulgovanog u nepotpunom *Freund*-ovom adjuvansu dovodi do razvoja teškog poliartritisa u DA i Levis pacova, koji se razvija dve nedelje nakon imunizacije (16). Artritis je hroničan i praćen je malformacijama kosti. Model je značajan za ispitivanje efekata potencijalnih lekova u kasnoj, hroničnoj fazi artritisa. Osetljivost na artritis je povezana sa specifičnim MHC genotipom (18).

Genetski modeli RA

Pored indukovanih modela razvoj artritisa se dešava i spontano kod nekih genetski modifikovanih miševa. Tako se artritis razvija kod transgenih miševa koji prekomerno ekspimiraju humani TNF- α ili imaju spontanu mutaciju ZAP-70 gena i miševa koji su IL-1 β receptor antagonist deficijentni (19).

Animalni modeli sistemske skleroze

Sistemska skleroza je autoimunska oboljenje koje karakteriše upala i disfunkcija endotelnih ćelija koje dovode do široko rasprostranjene vaskulopatije i progresivne fibroze kože i unutrašnjih organa (20).

Ograničena forma sistemske skleroze uključuje pacijente sa fibrozom ograničenom na distalne delove ekstremiteta i sa zahvatom lica, dok difuznu formu karakteriše i fibroza kože proksimalno od kolena i laktova. Do oboljevanja unutrašnjih organa može doći u obe podgrupe, ali je zahvaćenost organa češća kod pacijenata sa difuznom formom bolešću.

Utvrđeno je da su tri dominantna međusobno isključiva profila autoantitela povezana sa sistemskom sklerozom. To su autoantitela na topoizomerazu-1/Sc170 koja su povezana sa difuznom bolešću, centromerna autoantitela povezana sa ograničenom bolešću i autoantitela protiv RNK polimeraze I i III koja su značajno povezana sa difuznom formom kod koje se razvija hipertenzivna bubrežna bolest (21).

Spontani modeli sistemske skleroze

Postoje tri modela sistemske skleroze koja su nastala spontanim mutacijama u genomu (22).

Model miša sa zategnutom kožom 1 (Tsk1/+)

Kod modela miša sa zategnutom kožom 1 prisutna je spontana delimična duplikacija gena za fibrilin 1 na hromozom 2 u soju B10-D2 (58N)/Sn. Ovi miševi imaju zadebljanu kožu koja je čvrsto vezana za potkožno tkivo. Smatra se da je mutacija gena odgovorna za povećanu sintezu kolagena. Miš Tsk1/+ je korišćen za proučavanje efikasnosti različitih lekova za lečenje fibroze (23).

Model miša sa zategnutom kožom 2 (Tsk2/+)

Miš sa zategnutom kožom 2 nastao je u potomstvu miša 101/H izloženog mutagenom sredstvu etilnitrozouree. Kao i kod Tsk1/+, zategnuta koža nalazi se u interskapularnoj regiji. Mutacija gena se nalazi na hromozomu 1 ali do danas genetski defekt nije poznat. Većina ovih miševa razvija više autoantitela specifičnih za sistemsku sklerozu (24).

UCD-200 pilići

Pilići Univerziteta Kalifornija u Davisu - linija 200 (UCD-200) razvijaju naslednu bolest vezivnog tkiva koja je po mnogo čemu slična sistemskoj sklerozi. Karakteriše je perivaskularna limfocitna infiltracija, povrede endotela koje dovode do vaskularne okluzije, prisustvo mrljastih antinukleusnih antitela, i fibroza kože i visceralnih organa. Bolest se češće javlja kod muških nego kod ženskih jedinki. Identifikovano je pet gena koji su visoko povezani sa bolešću (25). Od tri poznata spontana genetska životinjska modela, ovaj model najviše odgovara sistemskoj sklerozi.

Inducibilni modeli fibroze*Bleomicinski model fibroze*

Bleomicinski model fibroze se često koristi za oponašanje sistemske skleroze i dermalne i plućne fibroze. Bleomicin je glikopeptidni antibiotik koji se koristio za lečenje nekih karcinoma (26). Međutim, upotreba bleomicina je praćena značajnim rizicima i kod podložnih osoba može doći do razvoja sindroma sličnog sistemskoj sklerozi. Lokalne dermalne injekcije bleomicina kod miševa izazvaju sintezu kolagena na mestu ubrizgavanja tokom 4 nedelje. Ukupni efekti su sistemski. Utvrđeno je da je osetljivost na bleomicin specifična za soj. Bleomicin aktivira inflamatorni NLRP3 receptor, što dovodi do sinteze kolagena u fibroblastima. Ne dolazi do povećanje autoantitela (27).

Transgeni modeli fibroze

Fibroza se razvija kod miševa koji pokazuju povećanu ekspresiju endotelina-1, *Fos-related* antigena 2, tip 1 receptora za TGF- β kao i kod *knock-out* miševa za određene gene koji su negativni regulatori sinteze kolagena (22).

Animalni modeli osteoporoze

Osteoporoza, koja danas predstavlja glavnu bolest povezanu sa starenjem uzrokovana je poremećajem ravnoteže između procesa osteoresorpcije i osteosinteze na koje utiče ishrana, fizička aktivnost, hormonski status, prisustvo drugih oboljenja ili primena glukokortikoidne terapije. Glavni tipovi osteoporoze u ljudi su postmenopauzna osteoporoza, osteoporoza zbog inaktiviteta i glukokortikoidima indukovana osteoporoza. Animalni modeli osteoporoze upravo najčešće oponašaju ova tri tipa.

Animalni modeli postmenopauzne osteoporoze

Animalni model indukovani ovariektomijom

Ovo je najpopularniji model postmenopauzne osteoporoze i može se indukovati u različitim životinjskim vrstama ali se najviše u istraživanju koriste pacovi. Značajan gubitak kosti se zapaža već 14 dana posle ovariektomije na proksimalnoj metafizi tibije, posle 30 dana na vratu femura i posle 60 dana na lumbalnoj kičmi (28).

Animalni model inaktiviteta

U ovom modelu životinje se inaktiviraju suspenzijom repa ili imobilizacijom zadnjih ekstremiteta neurotomijom lumbalnih nerava, tenotomijom ili upotrebom gipsa. Zapaženo je da se posle dve nedelje imobilizacije značajno povećava resorpcija kostiju dok je osteosinteza umereno inhibirana. Osetljivost na inaktivitet značajno zavisi od genetske osnove vrste i posebno su osetljivi miševi C57BL/6 (29).

Model osteoporoze indukovane glukokortikoidima

Glukokortikoidima indukovana osteoporoza predstavlja najčešću formu sekundarne osteoporoze. Za njeno ispitivanje najčešće se koriste pacovi ali efekti u mnogome zavise od starosti životinje, primenjene doze i načina aplikacije kao i od dužine glukokortikoidnog tretmana (30).

ZAKLJUČAK

Animalni modeli su veoma značajni za sagledavanje patogenetskih mehanizama reumatoloških bolesti i uloge gena i različitih faktora sredine u njihovom nastanku. Oni takođe predstavljaju idealnu platformu za ispitivanje novih lekova pre njihove kliničke primene. Ni jedan animalni model ne oponaša u potpunosti kliničke karakteristike pojedinih reumatoloških bolesti, ali svaki od njih ima neke zajedničke karakteristike sa oboljenjima kod ljudi i ima određena ograničenja koja se moraju uzeti u obzir pri odabiru modela za specifična istraživanja.

LITERATURA

1. Ericsson AC, Crim MJ, Franklin CL. A brief history of animal modeling. *Mo Med*. 2013 May-Jun;110:201-5.
2. Hau J. (2008) Animal Models for Human Diseases. In: Conn P.M. (eds) *Sourcebook of Models for Biomedical Research*. Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-285-4_1
3. Tejon G, Hidalgo Y, Bono MR i sar. A Spontaneous Mouse Model of Lupus: Physiology and Therapy, *Lupus - New Advances and Challenges*, Sophia Lionaki, IntechOpen. 2019. DOI: 10.5772/intechopen.85938.
4. Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P i sar. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:716–30.
5. Pan L, Lu MP, Wang JH i sar. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *World J Pediatr*. 2020;16:19-30.
6. Pascual V, Farkas L, Banchereau J. Systemic lupus erythematosus: all roads lead to type I interferons. *Curr Opin Immunol*. 2006; 18:676–682.

7. Halkom A, Wu H, Lu Q. Contribution of mouse models in our understanding of lupus. *Int Rev Immunol*. 2020; 39:174-187.
8. Crampton SP, Morawski PA, Bolland S. Linking susceptibility genes and pathogenesis mechanisms using mouse models of systemic lupus erythematosus. *Dis Model Mech*. 2014;7:1033–1046.
9. Murphy ED, Roths JB. A single gene for massive lymphoproliferation with immune complex disease in a new mouse strain MRL. In: *Proceedings of the 16th International Congress in Hematology*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1976: 69–80.
10. Satoh M, Richards HB, Shaheen VM i sar. Widespread susceptibility among inbred mouse strains to the induction of lupus autoantibodies by pristane. *Clin Exp Immunol*. 2000; 121:399–405.
11. Reeves WH, Lee PY, Weinstein JS, i sar. Induction of autoimmunity by pristane and other naturally occurring hydrocarbons. *Trends Immunol*. 2009; 30:455–464.
12. Dahlgren J, Takhar H, Anderson-Mahoney P i sar. Cluster of systemic lupus erythematosus (SLE) associated with an oil field waste site: a cross sectional study. *Environ Health* 2007; 6:8. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-6-8>
13. Freitas EC, de Oliveira MS, Monticielo OA. Pristane-induced lupus: considerations on this experimental model. *Clin Rheumatol*. 2017;36:2403-2414.
14. Walsh NC, Kenney LL, Jangalwe S i sar . Humanized mouse models of clinical disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2017;12:187–215.
15. Choudhary N, Bhatt LK, Prabhavalkar KS. Experimental animal models for rheumatoid arthritis. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2018;40:193-200.
16. Bevaart L, Vervoordeldonk MJ, Tak PP. Evaluation of therapeutic targets in animal models of arthritis: how does it relate to rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2010;62:2192–2205.
17. Moudgil KD, Kim P, Brahn E. Advances in rheumatoid arthritis animal models. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:456.
18. Kannan K, Ortmann RA, Kimpel D. Animal models of rheumatoid arthritis and their relevance to human disease. *Pathophysiology* 2005;12:167–181.
19. Asquith DL, Miller AM, McInnes IB i sar. Animal models of rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2009;39:2040-4.
20. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest*. 2007;117:557–567.
21. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, i sar. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology*. 2009;48 Suppl 3: iii32–iii35.
22. Artlett CM. Animal models of systemic sclerosis: their utility and limitations. *Open Access Rheumatol*. 2014;6:65-81. é
23. Badea I, Virtanen C, Verrall R i sar. Effect of topical interferon-gamma gene therapy using gemini nanoparticles on pathophysiological markers of cutaneous scleroderma in Tsk/+ mice. *Gene Ther*. 2012;19:978–987.
24. Gentiletti J, McCloskey LJ, Artlett CM, Peters J, Jimenez SA, Christner PJ. Demonstration of autoimmunity in the tight skin-2 mouse: a model for scleroderma. *J Immunol*. 2005;175:2418–2426.
25. Cipriani P, Benedetto P D, Dietrich H i sar. Searching for a good model for systemic sclerosis: the molecular profile and vascular changes occurring in UCD-200 chickens strongly resemble the early phase of human systemic sclerosis. *Archives of Medical Science*. 2016;12(4):828-843.
26. Lewis TG, Nydorf ED. Intralesional bleomycin for warts: a review. *J Drugs Dermatol*. 2006;5:499–504.

27. Artlett CM, Sassi-Gaha S, Rieger JL i sar. The inflammasome activating caspase-1 mediates fibrosis and myofibroblast differentiation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3563–3574.
28. Wronski TJ, Dann LM, Horner SL. Time course of vertebral osteopenia in ovariectomized rats. *Bone.* 1989;10:295-301.
29. Amblard D, Lafage-Proust MH, Laib A i sar. Tail suspension induces bone loss in skeletally mature mice in the C57BL/6J strain but not in the C3H/HeJ strain. *J Bone Miner Res.* 2003;18:561-9.
30. Ortoft G, Andreassen TT, Oxlund H. Growth hormone increases cortical and cancellous bone mass in young growing rats with glucocorticoid-induced osteopenia. *J Bone Miner Res.* 1999;14:710-21.

S U M M A R Y

*Institut medical and clinical biochemistry
Medical Faculty, University of Belgrade*

**EXPERIMENTAL MODELS IN RHEUMATOLOGY
(ANIMAL MODELS) - WHAT ARE OUR POSSIBILITIES?**

NATAŠA PETRONIJEVIĆ

Animal models are of great value in the evaluation of pathogenic mechanisms as well as novel and experimental treatments, which cannot be

tested directly on patients. Animal models have provided significant insights into understanding of the rheumatological diseases although no model has accurately replicated all aspects of any autoimmune disease. Majority of animal models designed to assess rheumatological disorders are divided into three groups: spontaneous, induced, and genetically modified models. Spontaneous animal models of disease use genetic variants (mutants) that exist in nature. Spontaneous models are important for the investigation of the genetic base of the disorder. The induced models are experimentally induced by chemicals, drugs, or different procedures in healthy animals. Genetically modified models are based on a single gene knock-out or transgenic expression of genes which result in disease-like phenotype. These strains are important for delineating of functional pathways and involvement of specific genes. Although almost every rheumatic condition can be modeled to at least some extent in animals, herein the most frequently used animal models, including models of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis, and osteoporosis, are discussed.

Each of these models has some features in common with individual diseases in humans and has certain limitations that must be considered when selecting models for specific research.

Key words: animal models systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis

Institut za medicinsku i kliničku biohemiju,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

EKSPERIMENTALNI MODELI U REUMATOLOGIJI (KULTURE TKIVA) – KOJE SU NAŠE MOGUĆNOSTI?

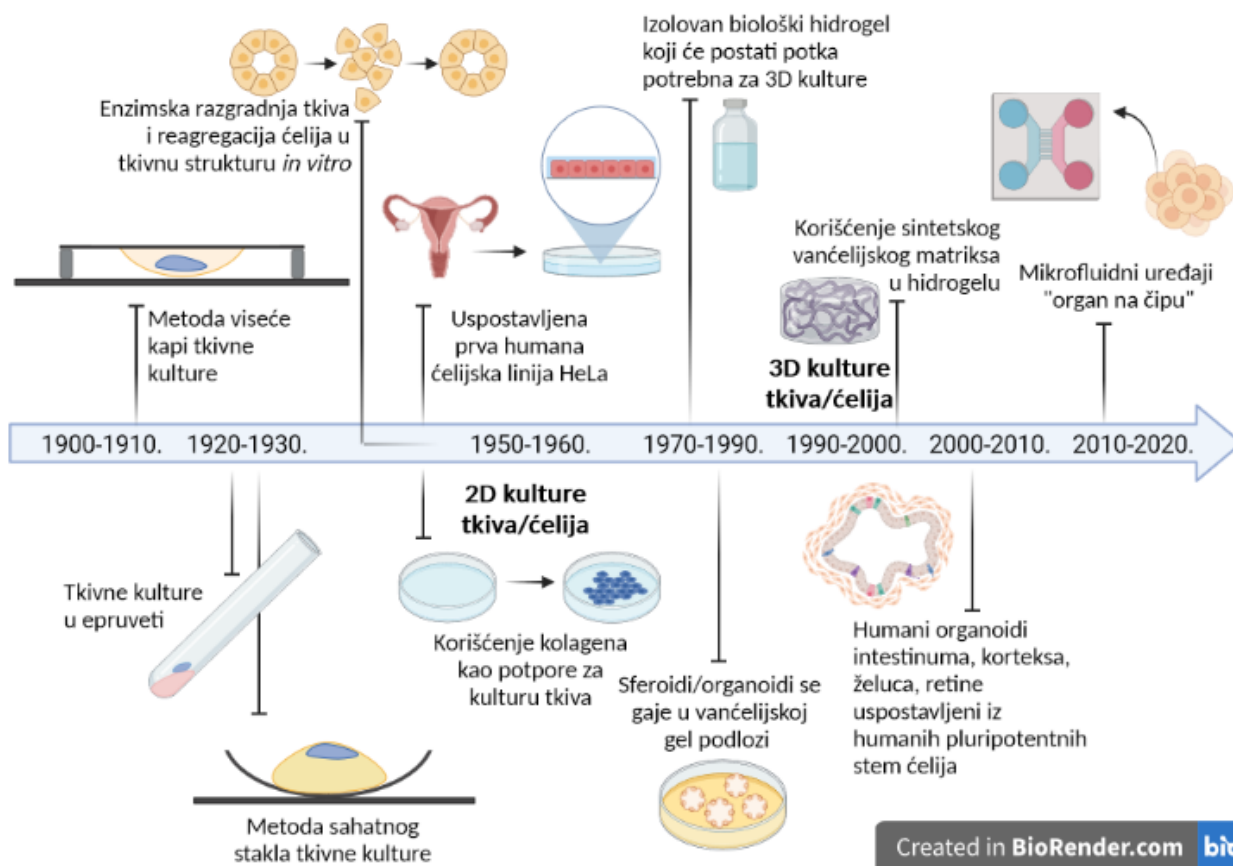
Prof. dr SONJA MISIRLIĆ DENČIĆ I Dr sci. med. ANĐELKA M. ISAKOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: *Kulture tkiva su utemeljeni model-sistemi za proučavanje molekularnih mehanizma patogeneze bolesti, i bazični modeli za ispitivanje delovanja supstanci od interesa. Primarne kulture ćelija potiču iz uzorka tkiva, nisu modifikovane i u in vitro uslovima imaju odlike istih ćelija in vivo. One se mogu kupiti (komercijalne) ili se pak mogu uspostaviti, što je u svakom pogledu zahtevnije. Primarne kulture nemalighnih (zdravih) ćelija se in vitro ograničeno dele što otežava istraživački rad. Srećom, dostupne su i imortalizovane (sekundarne) kulture hondrocita, mezenhimalnih stem ćelija, fibroblasta kože, epitelnih ćelija bubrega i dr. koje mogu biti od značaja za istraživanja u reumatologiji. Izvodljivo je i ćelije izolovane iz biološkog materijala uzgojiti kao 2D- ili 3D-(ko)kulturu, a dostupni su i organoidi, složene samorganizovane mikrotkivne kulture ćelija različitog tipa u 3D-ekstraćelijskom matriksu, koji su idelani preklinički model-sistemi. Dodatno, moguće je osmisliti i kreirati bolest-specifičan ćelijski model-sistem poput modela osteoartritičnog okruženja koji kombinuje komercijalne: imortalizovane fibroblaste i T-limfocite i primarne 3D-hondrocite. Tehnološki napredak je omogućio razvoj najsavremenijih in vitro modela organa i bolesti/čoveka na mikrofluidnim čipovima u sastavu mini-bioreaktora koji omogućavaju uzgoj jednog ili više tipova tkiva na način koji najviše oslikava situaciju in vivo. Kada tome dodamo upotrebu molekularno-bioloških tehnika za manipulaciju bilo kojim signalnim putem od interesa, mogućnosti su neograničene.*

Ključne reči: *model-sistemi bolesti, uspostavljene i komercijalne kulture tkiva, primarne i sekundarne ćelijske linije*

Kulture tkiva: optšti pojmovi, uspostavljanje, ko-kultivacija, 2D- i 3D-kulture ćelija i organoidi

Kulture tkiva su ćelijski model-sistemi čija je upotreba široko rasprostranjena: nezamenjive su u prekliničkim ispitivanjima patogeneze bolesti na molekularnom nivou; koriste se u postupku vanćelijske oplodnje, izučavanju kancera i prekliničkom utvrđivanju toksičnosti različitih supstanci; upotrebaljavju se u regenerativnoj medicini, kao i za produkciju monoklonskih antitela (npr. Abbott-ova Humira, Anti-TNF α mAt, u upotrebi od 2002. godine) i proizvodnju proteina koji se koriste u terapiji (faktori koagulacije krvi, eritropoetin, FSH i LH i dr.) [1]. Uprošćeni miljokazi u razvoju kulture tkiva dati su na slici 1, dok tabela 1 izdvaja one ćelijske kulture koje su se među prvima našle u upotrebi.



Slika 1. Najznačajniji miljokazi u razvoju *in vitro* modela kulture tkiva.

Primarne kulture ćelija (zdravih i malignih) potiču iz uzorka tkiva (porekla životinje ili čoveka) nisu genetski modifikovane i imaju u *in vitro* uslovima odlike istih ćelija *in vivo*. One se mogu kupiti, tzv. komercijalne ćelijske linije, ili se pak mogu samostalno uspostaviti u laboratorijskim uslovima koji garantuju sterilnost, što je u svakom pogledu mnogo zahtevnije. Sekundarne ćelijske kulture su genetski modifikovane (imortalizovane; npr. uz pomoć telomeraze, reverzne transkriptaze) tako da se mogu uspešno, tj. kontinuirano, deliti *in vitro* [2]. Tako su npr. dostupni imortalizovani hondrociti, mezenhimalne stem ćelije, fibroblasti kože, epitelne ćelije bubrega i dr., koje mogu biti od značaja za istraživanja u reumatologiji.

Komercijalne kulture tkiva se kupuju od ATCC (eng. *American Type Culture Collection*) ili ECACC (eng. *European Collection of Authenticated Cell Cultures*), ali i drugih manjih kompanija poput Sigma-Aldrich, Thermo Fisher Scientific ili pak lokalnih kompanija osnovanih za potrebe naučno-istraživačkog rada pri velikim kliničko-bolničkim centrima (npr. Provitro (Berlin, Germany)) [3–5], preko dobavljača, a postupak nabavke započinje institucija tj. naučno istraživačka organizacija (NIO). Stižu zamrznute na suvom ledu i čuvaju se u tečnom azotu do upotrebe. Odmrzavanje, kao prvi korak u uspostavljanju kulture tkiva *in vitro*, podrazumeva resuspendovanje ćelija u na 37°C zagrejanom medijumu koji je odabran i obogaćen suplementima u skladu sa preporukama proizvođača. Medijumi i suplementi (amino kiseline, faktori rasta, hormoni, fetalni albumin seruma govečeta, mešavina antibiotika i antimikotika i dr.) se takođe kupuju [6]. Kulture tkiva mogu rasti u suspenziji kao npr. ćelije krvi ili pak adheriraju za dno suda (flask, petri-šolja, ploče sa bunarima i sl.) u kome se gaje. Materijal koji se koristi za manipulaciju i zasejavanje kulture tkiva je nužno sterilan i mahom plastičan (baca se nakon upotrebe), i takođe je komercijalno dostupan. Kulturama

tkiva se manipuliše u biološki sigurnim kabinetima (nivo zaštite uglavnom 2 u zavisnosti od vrste/ tipa ćelija i vrste eksperimenata). Kulture tkiva se održavaju u specijalnim uređajima koji garantuju sterilnost vazduha i vlažnu atmosferu sa 5% CO₂ (tzv. inkubatori). Ćelije koje rastu u suspenziji su nakon 2 h od postavljanja spremne za eksperimentalan rad, dok one koje adheriraju za podlogu moraju mirovati 24 h.

Tabela 1.

Prve uspostavljene ćelijske kulture koje su i danas komercijalno dostupne i u upotrebi.

Ime ćelijske linije	Ćelijska morfologija	Vrsta porekla	Tkivo porekla	Godina uspostavljanja
L929	Fibroblasti	Miš	Vezivno tkivo	1948.
HeLa	Epitelne ćelije	Čovek	Cerviks materice	1951.
CHO	Nalik epitelnim	Hrčak	Ovarijumi	1957.
MDCK	Epitelne ćelije	Pas	Bubrezi	1958.
WI-38	Fibroblasti	Čovek	Pluća	1961.
BHK-21	Fibroblasti	Hrčak	Bubrezi	1961.
Vero	Epitelne ćelije	Majmun	Bubrezi	1962.
NIH 3T3	Fibroblasti	Miš	Embrion	1962.
MRC-5	Fibroblasti	Čovek	Pluća	1966.
SH-SY5Y	Neuroblasti	Čovek	Neuroblastom	1970.

Tabela preuzeta i modifikovana prema [1].

Uspostavljanje primarne kulture ćelija je složen postupak koji zahteva poznavanje metodologije uzorkovanja tkiva, separacije i izdavanja željene populacije ćelija iz dobijenog uzorka tkiva. U tom smislu, relativno je lako uspostaviti primarnu kulturu malignog tkiva jer ćelija od interesa ima u uzorku puno tj. dominantne su, otporne su i imaju sjajan deobni potencijal [2]. Međutim, to nije slučaj sa zdravim ćelijama pa je postupak uspostavljanja ovih kultura složeniji i zahteva neko vreme (npr. za uspostavljanje kulture fibroblasta iz sinovije treba par nedelja da bi se dobio dovoljan broj funkcionalnih ćelija za eksperimentalan rad o čemu će biti reči u narednom segmentu rada). Primarne kulture malignih ćelija, uprkos dobrom deobnom potencijalu, ne bi trebalo da se koriste u eksperimentima nakon 20. pasaže. Sa druge strane, primarne kulture zdravih ćelija imaju ograničeno vreme života *in vitro*. Tako se npr. mononuklearne ćelije periferne krvi uošte ne dele *in vitro* pa se nakon izolacije na gustinskom gradijentu odmah pristupa eksperimentalnom radu ili pak njihovom zamrzavanju (u dimetilsulfoksidu i serumu).

Pretraživanjem interneta se mogu naći protokoli za uspostavljanje mnogih primarnih kultura tkiva (časopisi *Nature Protocols* i *Nature Methods* [7,8]) a publikovanje originalnih naučno-istraživačkih rezultata u časopisima sa međunarodnom recenzijom kao i pisanje i deponovanje doktorskih disertacija u Nacionalnom repozitorijumu disertacija u Srbiji (NaRDuS) podrazumeva i detaljno objašnjavanje korišćene metodologije. Ipak, praksa je pokazala da preuzimanje metodologije vrlo često ne urodi plodom i zahteva dodatan rad i prilagođavanje na individualne uslove, pa je velika dragocenost imati u timu člana sa iskustvom u radu sa određenim tipom ćelijske kulture.

Ko-kultura ćelija podrazumeva postupak zajedničke *in vitro* kultivacije dve ili više različitih populacija ćelija u uslovima koje omogućavaju (ili pak onemogućavaju) neki stepen njihovog međusobnog kontakta [9]. Najčešće se kulture i ko-kulture tkiva u *in vitro* uslovima uspostavljaju tj. uzgajaju kao 2D-kulture (na ili pri dnu suda). Međutim danas je moguće uspostaviti i 3D-kulture uzgajanjem ćelija u specifičnom geloznom okruženju [10]. Ovaj postupak kultivacije je nezamenljiv u istraživanju tumora i dizajniranju i ispitivanju delovanja potencijalnih hemioterapeutika [11,12]. Postupci i tehnike u radu sa 3D-kulturama su takođe dostupni [13,14]. Dodatno, moguće je kupiti i organoide (npr. od ATCC) zdravog ili malignog tkiva porekla pacijenta ili ih pak uspostaviti. Organoidi su složene samoorganizovane mikrotkivne kulture ćelija različitog tipa u 3D-ekstraćelijskom matriksu, i smatraju se idelanim prekliničkim model-sistemom. Naravno, moguće su sve kombinacije u radu kako bi se kreirao bolest-specifičan ćelijski model sistem poput modela osteoartritičnog okruženja koji kombinuje komercijalne: imortalizovane fibroblaste i T-limfocite i primarne 3D-hondrocite [15].

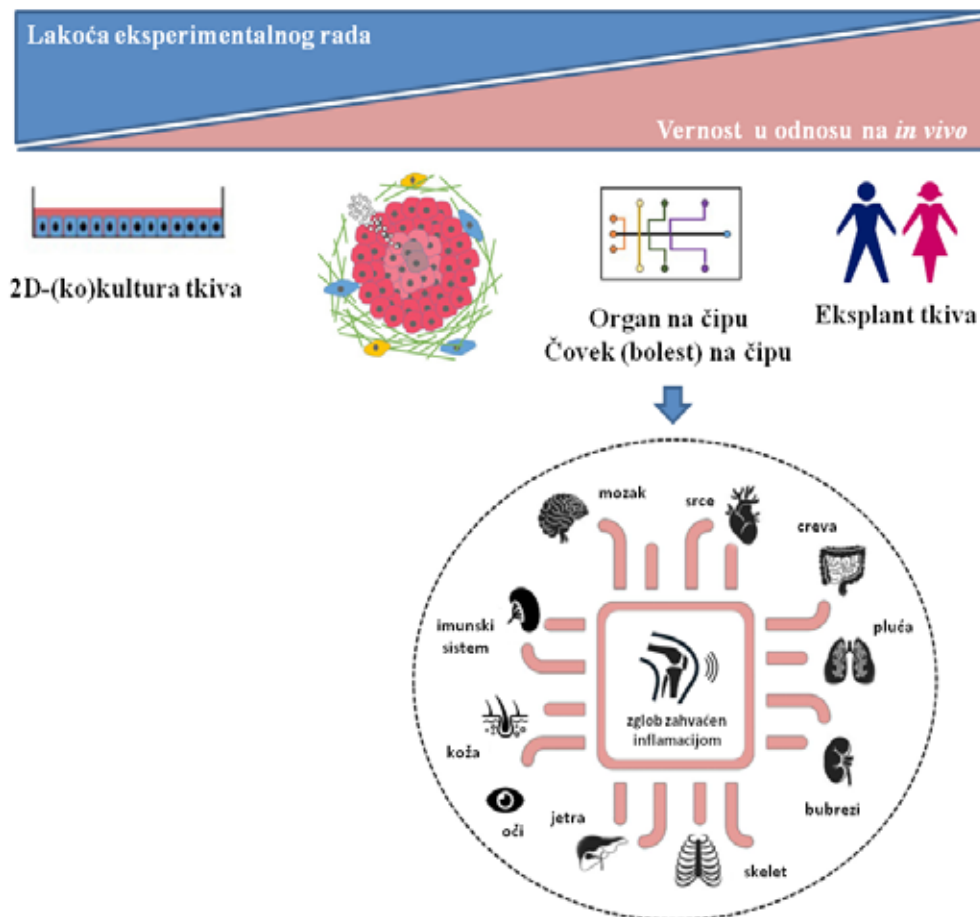
Aktuelni in vitro model-sistemi reumatskih bolesti i perspektive u istraživanju

Da bi jedan *in vitro* model bolesti mogao da se smatra dobrim on pre svega treba da bude u eksperimentalnom smislu lako izvodljiv (eng. *experimental feasibility*) i da istovremeno maksimalno verano oslikava situaciji *in vivo* (eng. *physiological proximity*). Ove dve odlike su najčešće u suprotnosti (slika 2) tako da savremeni načni pristup zahteva upravo njihovo “pomirenje” u čemu biotehnologija ima ključnu reč.

Kada su ćelijski modeli reumatskih bolesti u pitanju, još uvek su upotrebi najčešće 2D-ćelijske kulture i ko-kulture. Ovi modeli su u eksperimentalnom smislu lako izvodljivi, komforni za rad, pouzdani i isplatljivi. Međutim, mana im je što su suviše pojednostavljeni i prilično udaljeni od situacije *in vivo*; što ne odražavaju arhitekturu tkiva tj. organa zahvaćenog bolešću, te samim tim nije moguće sagledavati celovito međućelijsku komunikaciju; ćelije se gaje u medijumu u kome se akumuliraju i produkti njihovog metabolizma čiji se povratni uticaj ne može isključiti i sl. Jedna od prvih primarnih 2D-kultura od značaja za reumatologiju, za spektar bolesti koje pogađaju zglobove, je kultura humanih sinovijocita izolovanih iz sinovije kolena nakon amputacije ili unutar 6 h od nastupanja smrti koja je metodološki opisana još 1965. godine [17]. Danas su dostupni i detaljni protokoli za uspostavljanje kulture sinovijalnih fibroblasta miša koji omogućavaju dobijanje vrlo čiste populacije ovih ćelija 10 dana od izolacije tkiva postupcima izdvajanja/selektovanja ćelija korišćenjem specifičnih površinskih markera: vimentina, CD90.2, CD54 i CD106 [18]. Treba naglasiti da je rad na kulturama ćelija porekla životinja komforan i u administrativnom smislu diskretno manje zahtevan nego rad na uspostavljanju primarnih kultura iz tkiva čoveka.

Uzimajući u obzir različito filogenetsko poreklo i samim tim neminovne razlike, te nemogućnost ispravne translacije zaključaka dobijenih na animalnim ćelijskim kulturama, istraživanja na humanim kulturama tkiva imaju značajnu prednost. U tom smislu dostupan je i protokol za uspostavljanje primarne kulture prečišćenih humanih sinovijocita. Naime, iz uzorka sinovije zgloba uzetog u toku operacije u cilju njegove zamene, tkivo sinovije se razlaže kolagenazom pri čemu se dobija mešovita populacija ćelija koju čine fibroblasti i makrofazi. Tehnikom uzastopnog pasažiranja postiže se dominacija proliferišućih fibroblasta u kulturi (nakon 3 pasaže), a odgovarajućim bojenjima se izdvajaju fibroblasti željenog fenotipa (pozitivni na površinske markere VCAM-1, CD44, CD55, CD90, i kadherin-11, i negativni na markere specifične za makrofage CD14 i CD68) na kojima je rad moguć do 9 pasaže [19]. Možemo reći da je uspostavljanje primarne kulture fibroblasta iz sinovije zgloba pacijenata danas rutina u izučavanju molekularnih dešavanja u reumatoidnom artritisu [20,21]. Takođe su u upotrebi i modeli 2D-kultura npr. imortalizovanih humanih sinovijalnih fibroblasta (MH7A) i ćelijske linije mišjih makrofaga (RAW264.7) koji, s obzirom na to da su ćelijske linije kupljene, olakšavaju postavku eksperimenta i daju mogućnost za primenu različitih molekularno-bioloških tehnika

za uvid u molekularne događaje u reumatoidnom artritisu (RA) [22]. Kada je dizajniranje modela 2D-ko-kultura u pitanju, moguće su različite kombinacije pa i kultivacija komercijalnih humanih fetalnih osteoblasta (Hfob1.19) i sinovijocita (u vidu eksplanta) pacijenata obolelih od RA [22]. 2D-*In vitro* model za izučavanje RA može rezultovati i iz eksperimenata na različitim ćelijskim kulturama od značaja za ovu bolest: humanim primarnim hondrocitima uspostavljenim iz uzorka hrskavice zgloba pacijenta, sinovijocitima zeca (HIG-82), makrofazima miša (RAW 264.7), humanim osteoblastima (MG63) i izolovanim mezenhimalnim stem ćelijama MSC miša [23]. Primarne kulture pune krvi i perifernih mononuklearnih ćelija krvi (primarne kulture u suspenziji) su takođe vrlo zastupljene u izučavanju pojedinih, pre svega imunoloških i biohemijskih događanja u različitim reumatskim bolestima [24–33]. Uzorci pune krvi se u *in vitro* uslovima mogu posmatrati i kao eksplant tkiva (*ex vivo* kultura tkiva) koje zadržava sve karakteristike ćelija *in vivo*. Neki autori, međutim, eksplantima smatraju sve primarne kulture uspostavljene iz uzorka tkiva porekla pacijenta poput primarne kulture hondrocita, porekla zglobne hrskavice pacijenata sa RA, uspostavljene sa ciljem utvrđivanja njenog učešća u produkciji citokina i matriksnih metaloproteinaza [34]. Opisani su i eksplanti sinovije pacijenata sa RA i osteoartritisom [35,36] kao i eksplanti koštanog tkiva [37]. U zaključku možemo reći da su *ex vivo* modeli u eksperimentalnom smislu relativno jednostavni i vrlo verni. Ograničenje je kratak život ćelija *in vitro*, njihov limitiran broj, i pacijent-specifična pogođenost bolešću i medikamentima što otežava donošenje opštih zaključaka o samom oboljenju.



Slika 2. Uprošćen prikaz *in vitro* modela kultura tkiva na osnovu kriterijuma lakoće eksperimentalnog rada i vernosti odražavanja događaja koji se realno odigravaju u organizmu čoveka. Slika je urađena po ugledu na [10,16]

3D-modeli kulture tkiva implementiraju jednu od dve dostupne platforme: tzv. *scaffold* tehnike (kultura tkiva se uzgaja na specijalnoj podlozi ili hidrogelu) i *scaffold-free* tehnike (kultura tkiva se uzgaja bez kontakta sa podlogom u mini-biorektorima koristeći specijalne slabo-adherentne ploče, rotirajuće platforme, tehniku viseće kapi ili magnetne levitacije i dr.) [10]. 3D-kulture kao model sistemi bolesti imaju prednost u odnosu na 2D-kulture pre svega jer nude mogućnost izučavanja interakcija ćelija sa ekstraćelijskim matriksom i oslikavaju vernije prostornu arhitekturu tkiva i međućelijske interakcije, daju izuzetnu mogućnost ispitivanja osetljivosti i odgovora na lekove i sl. Ovi modeli su ređe zastupljeni, u eksperimentalnom smislu su zahtevni i skupi, ali zato verniji situaciji *in vivo*. Mana ovih modela je što se dobijeni rezultati teško kvantifikuju, što se vremenom akumuliraju produkti metabolizma ćelija i sl. Od značaja za reumatologiju je npr. model osteoartritičnog okruženja koji kombinuje primarne 3D-komercijalne hondrocyte i komercijalne imortalizovane fibroblaste i T-limfocite [15]. Konstruisan je i 3D-model mezenhimalnih stem ćelija porekla pupčane vrpce u cilju proučavanja sekretoma sa idejom njegove primene u lečenju RA [38]. Karonitsch i saradnici su konstruisali 3D-model mikromase sinovijalne membrane sa ciljem da utvrde efekte pro-inflamatornih citokina IFN γ i TNF α na remodelovanje tkiva [39] dok su Bonelli i saradnici na sličnom modelu pokazali da TNF reguliše ekspresiju transkripcionog faktora interferon regulatornog faktora 1, ključnog regulatora kaskade dešavanja u inflamaciji pokrenute interferonom [40]. Najviše se 3D-model kulture tkiva od značaja za reumatologiju koristi za izučavanje RA i to kako modeli koji koriste podlogu (*scaffold*) [41–43] tako i oni koji je ne upotrebljavaju [44–47].

Iz 3D-modela kultura tkiva su proizašli organoidi (danas i komercijano dostupni) kao primarne kulture fragmenata tkiva odvojenog od strome koji u 3D gelu formiraju strukturu nalik organu [48]. Poslednjih godina 21. veka termin organoid je proširen pa danas implementira različite tehnike rada sa kulturama tkiva koje rezultuju dobijanjem samo-organizovanog i samo-obnovljivog 3D primarnog tkiva sastavljenog od više ćelija različitog tipa, ili embrionalnih stem ćelija, indukovanih pluripotentnih stem ćelija i sl [49]. I organoidi imaju slabosti kao model-sistemi bolesti jer im nedostaje adekvatno mikrokruženje u smislu adekvatnog (*in vivo*) ekstraćelijskog matriksa i gradijenta faktora rasta, a manjka im i interakcija sa npr. ćelijama imunskog sistema. Ipak, smatraju se vrlo vernim modelima bolesti i nezamenljivim u istraživanjima malignih bolesti i ispitivanju osetljivosti na lekove. Opisani su za različite organe tj. oboljenja istih: digestivni trakt, prostata, pluća, bubrezi i mozak [50–52]. Kada su reumatske bolesti u pitanju negde na prelazu 3D-kultura i organoida se nalazi kompleksni 3D-model sinovijalne membrane koji kombinuje primarne fibroblaste iz sinovije zgloba pacijenata sa rematoidnim artritisom (RA-FLSc) i periferne CD14+ monocite. Na ovom modelu je pokazano da dugotrajna ekspozicija TNF α indukuje hiperplaziju fibroblasta, remeti makrofagni fenotip i stimuliše produkciju proinflamatornih citokina TNFA, IL6, IL8, i IL1 β [53]. Takođe je konstruisan i multikomponentni 3D-ko-kultura-model rematoidnog artritisa koji kombinuje osteohondralnu jedinicu i sinovijalnu membranu [54]. U upotrebi su i modeli istog tipa za izučavanje osteoartritisa sa idejom razvoja arteficiojnog matriksa kojim bi se mogle zameniti oštećene zglobne strukture ili podstaći regeneracija tkiva. Ipak, do danas nije uspostavljen tj. konstruisan ni jedan multikomponentni *in vitro* model kulture tkiva koji bi mogao da kompletno odrazi fiziološki relevantno mikrokruženje zdravog ili inflamiranog zgloba u pogledu signalnih molekula i svih tipova ćelija tj. involviranih tkiva [55]. Možda bi budućnost *in vitro* tkivnog modela RA mogla biti u mikrofluidnim čipovima (model *in vitro* organa ili eng. *organ-on-a-chip*). Reč je o najnovijoj tehnološkoj inovaciji (eng. *state of the art*) za mini-biorektore u čijem se sastavu nalazi više mikromora koje omogućavaju uzgoj jednog ili više tipova tkiva na adekvatan način uz permanentnu kontrolu uslova u okruženju (koncentracija kiseonika, temperatura, pH) u realnom vremenu. *In vitro* mikrofluidni model 3D-hondrocyta konja na čipu je konstruisan za artritis [56]. U perspektivi je i dizajniranje *in vitro* mikrofluidnog čip modela RA za celokupni organizam (eng. *human-on-a-chip*)

koji bi kombinovao mikrofluidni čip model zgloba zahvaćenog inflamacijom sa drugim za bolest relevantnim organima (koža, imunski sistem, mozak, jetra i sl.) [55].

Koje su naše mogućnosti?

U celokupnom sagledavanju molekularnih događaja u patogenezi reumatskih bolesti kroz eksperimentalni naučno-istraživački rad, od presudnog je značaja saradnja između klinike i preklinike tj. osmišljavanje translacionih istraživanja koja bi povezala rezultate iz kliničke prakse sa onim dobijenim na tkivnim ili pak animalnim modelima. Dobro poznavanje prirode same bolesti, zahvaćenih organa, pratećih biohemijskih i imunoloških parametara, lekova koji se tradicionalno koriste u terapiji i onih koji bi možda mogli biti od koristi, nameće i pitanja na koje bi trebalo naći odgovor i signalizira modele koji bi u tu svrhu mogli poslužiti bilo da su to *in vivo* animalni modeli ili *in vitro* tkivne kulture, u idealnim okolnostima oba. U kombinaciji sa proteomskim ispitivanjem uzoraka različitih telesnih tečnosti od značaja za neku reumatsku bolest, može se dobiti pregršt informacija u kojima se sigurno može naći odgovor na brojna pitanja značajna za konkretnu bolest. Naravno, potrebno je uložiti ogromne napore za blagovremenu i vrhunsku edukaciju istraživača i uložiti sredstva za opremanje laboratorija koje ovakva istraživanja mogu da podrže. U tom smislu, Medicinski fakultet Univeziteta u Beogradu raspolaže pri Institutu za medicinsku i kliničku biohemiju, savremenim vivarijumom za rad sa eksperimentalnim životinjama, kao i laboratorijom za rad sa ćelijskim kultarama i ima savremenu opremu za održavanje ćelija *in vitro*, njihovo zamrzavanje i čuvanje, biološki sigurne kabinete za rad sa ćelijama, analiziranje van- i unutarćelijskih markera, sortiranje ćelija, kvantifikovanje DNK, RNK i proteina, *real-time* PCR, transfekciju ćelija, i naravno raspolaže visoko-stručnim kadrom različitog usmerenja koji ova istraživanja može da sprovede. Poziv za saradnju je otvoren.

LITERATURA

1. Jedrzejczak-Silicka M. History of Cell Culture. New Insights into Cell Cult. Technol., InTech; 2017. <https://doi.org/10.5772/66905>.
2. Geraghty RJ, Capes-Davis A, Davis JM, Downward J, Freshney RI, Knezevic I, et al. Guidelines for the use of cell lines in biomedical research. Br J Cancer 2014;111:1021–46. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.166>.
3. ATCC. ATCC Cell Lines 2017. https://www.lgstandards-atcc.org/Products/Cells_and_Microorganisms/Cell_Lines.aspx?geo_country=rs (accessed November 20, 2017).
4. ECACC. European Collection of Authenticated Cell Cultures (ECACC). Authenticated Cell Cult 2017. <https://www.phe-culturecollections.org.uk/collections/ecacc.aspx> (accessed November 20, 2017).
5. DSMZ. DSMZ: Home n.d. <https://www.dsmz.de/> (accessed November 20, 2017).
6. Yao T, Asayama Y. Animal-cell culture media: History, characteristics, and current issues. Reprod Med Biol 2017;16:99–117. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12024>.
7. Nature Methods n.d. <https://www.nature.com/nmeth/> (accessed August 27, 2021).
8. Nature Protocols n.d. <https://www.nature.com/nprot/> (accessed August 27, 2021).
9. Bogdanowicz DR, Lu HH. Studying cell-cell communication in co-culture. Biotechnol J 2013;8:395–6. <https://doi.org/10.1002/biot.201300054>.
10. Langhans SA. Three-dimensional in vitro cell culture models in drug discovery and drug repositioning. Front Pharmacol 2018;9:6. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00006>.

11. Edmondson R, Broglie JJ, Adcock AF, Yang L. Three-dimensional cell culture systems and their applications in drug discovery and cell-based biosensors. *Assay Drug Dev Technol* 2014;12:207–18. <https://doi.org/10.1089/adt.2014.573>.
12. Lv D, Hu Z, Lu L, Lu H, Xu X. Three-dimensional cell culture: A powerful tool in tumor research and drug discovery. *Oncol Lett* 2017;14:6999–7010. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7134>.
13. 3D Cell Culture Protocols and Methods | Springer Nature Experiments n.d. <https://experiments.springernature.com/techniques/3d-cell-culture> (accessed August 27, 2021).
14. 3D Cell Culture Tools and Techniques n.d. <https://www.sigmaaldrich.com/RS/en/technical-documents/technical-article/cell-culture-and-cell-culture-analysis/3d-cell-culture/3d-cell-culture-technology> (accessed August 27, 2021).
15. Buhrmann C, Brockmueller A, Mueller A-L, Shayan P, Shakibaei M. Curcumin Attenuates Environment-Derived Osteoarthritis by Sox9/NF- κ B Signaling Axis. *Int J Mol Sci* 2021;22:7645. <https://doi.org/10.3390/ijms22147645>.
16. Damerou A, Gaber T. Modeling rheumatoid arthritis in vitro: From experimental feasibility to physiological proximity. *Int J Mol Sci* 2020;21:1–25. <https://doi.org/10.3390/ijms21217916>.
17. Fraser JR, McCall JF. Culture of synovial cells in vitro. Notes on isolation and propagation. *Ann Rheum Dis* 1965;24:351–9. <https://doi.org/10.1136/ard.24.4.351>.
18. Zhao J, Ouyang Q, Hu Z, Huang Q, Wu J, Wang R, et al. A protocol for the culture and isolation of Murine synovial fibroblasts. *Biomed Reports* 2016;5:171–5. <https://doi.org/10.3892/br.2016.708>.
19. Rosengren S, Boyle DL, Firestein GS. Acquisition, culture, and phenotyping of synovial fibroblasts. *Methods Mol Med* 2007;135:365–75. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-401-8_24.
20. Li X-F, Wu S, Yan Q, Wu Y-Y, Chen H, Yin S-Q, et al. PTEN Methylation Promotes Inflammation and Activation of Fibroblast-Like Synoviocytes in Rheumatoid Arthritis. *Front Pharmacol* 2021;12:1747. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.700373>.
21. Tao J, Lu Z, Su J, Qian X, Zhang Y, Xu Y, et al. ASIC1a promotes the proliferation of synovial fibroblasts via the ERK/MAPK pathway. *Lab Invest* 2021:1–10. <https://doi.org/10.1038/s41374-021-00636-z>.
22. Feng Y, Mei L, Wang M, Huang Q, Huang R. Anti-inflammatory and Pro-apoptotic Effects of 18beta-Glycyrrhetic Acid In Vitro and In Vivo Models of Rheumatoid Arthritis. *Front Pharmacol* 2021;12:1688. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.681525>.
23. Bhagavatham SKS, Khanchandani P, Kannan V, Potikuri D, Sridharan D, Pulkool SK, et al. Adenosine deaminase modulates metabolic remodeling and orchestrates joint destruction in rheumatoid arthritis. *Sci Rep* 2021;11:15129. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94607-5>.
24. Emamian ES, Leon JM, Lessard CJ, Grandits M, Baechler EC, Gaffney PM, et al. Peripheral blood gene expression profiling in Sjögren’s syndrome. *Genes Immun* 2009;10:285–96. <https://doi.org/10.1038/gene.2009.20>.
25. Nikpour M, Dempsey AA, Urowitz MB, Gladman DD, Barnes DA. Association of a gene expression profile from whole blood with disease activity in systemic lupus erythaematosus. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1069–75. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.074765>.
26. Zeuner RA, Klinman DM, Illei G, Yarboro C, Ishii KJ, Gursel M, et al. Response of peripheral blood mononuclear cells from lupus patients to stimulation by CpG oligodeoxynucleotides. *Rheumatology* 2003;42:563–9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg191>.
27. Swaak AJG, Van Den Brink HG, Aarden LA. Cytokine production in whole blood cell cultures of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:693–5. <https://doi.org/10.1136/ard.56.11.693>.

28. Edwards CJ, Feldman JL, Beech J, Shields KM, Stover JA, Trepicchio WL, et al. Molecular profile of peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis. *Mol Med* 2007;13:40–58. <https://doi.org/10.2119/2006-000056.Edwards>.
29. Galita G, Brzezińska O, Gulbas I, Sarnik J, Poplawska M, Makowska J, et al. Increased Sensitivity of PBMCs Isolated from Patients with Rheumatoid Arthritis to DNA Damaging Agents Is Connected with Inefficient DNA Repair. *J Clin Med* 2020;9:988. <https://doi.org/10.3390/jcm9040988>.
30. Davies R, Hammenfors D, Bergum B, Jakobsen K, Solheim M, Vogelsang P, et al. Patients with Primary Sjögren's Syndrome Have Alterations in Absolute Quantities of Specific Peripheral Leucocyte Populations. *Scand J Immunol* 2017;86:491–502. <https://doi.org/10.1111/sji.12622>.
31. Guo G, Ye L, Shi X, Yan K, Huang J, Lin K, et al. Dysbiosis in Peripheral Blood Mononuclear Cell Virome Associated With Systemic Lupus Erythematosus. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00131>.
32. Liebold I, Grützkau A, Göckeritz A, Gerl V, Lindquist R, Feist E, et al. Peripheral blood mononuclear cells are hypomethylated in active rheumatoid arthritis and methylation correlates with disease activity. *Revmatol* 2021;60:1984–95. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa649>.
33. Zhu X, Wu L, Mo X, Xia W, Guo Y, Wang M, et al. Identification of PBMC-expressed miRNAs for rheumatoid arthritis. *Epigenetics* 2020;15:386–97. <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1676613>.
34. Gotoh H, Kawaguchi Y, Harigai M, Hara M, Saito S, Yamaguchi T, et al. Increased CD40 expression on articular chondrocytes from patients with rheumatoid arthritis: contribution to production of cytokines and matrix metalloproteinases. *J Rheumatol* 2004;31.
35. Chevrel G, Garnero P, Miossec P. Addition of interleukin 1 (IL1) and IL17 soluble receptors to a tumour necrosis factor α soluble receptor more effectively reduces the production of IL6 and macrophage inhibitory protein-3 α and increases that of collagen in an in vitro model of rheumatoid synoviocyte activation. *Ann Rheum Dis* 2002;61:730–3. <https://doi.org/10.1136/ard.61.8.730>.
36. Nozaki T, Takahashi K, Ishii O, Endo S, Hioki K, Mori T, et al. Development of an ex vivo cellular model of rheumatoid arthritis: Critical role of CD14-positive monocyte/macrophages in the development of pannus tissue. *Arthritis Rheum* 2007;56:2875–85. <https://doi.org/10.1002/art.22849>.
37. Chabaud M, Miossec P. The combination of tumor necrosis factor α blockade with interleukin-1 and interleukin-17 blockade is more effective for controlling synovial inflammation and bone resorption in an ex vivo model. *Arthritis Rheum* 2001;44:1293–303. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200106\)44:6<1293::AID-ART221>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200106)44:6<1293::AID-ART221>3.0.CO;2-T).
38. Miranda JP, Camões SP, Gaspar MM, Rodrigues JS, Carvalheiro M, Bárcia RN, et al. The secretome derived from 3D-cultured umbilical cord tissue MSCs counteracts manifestations typifying rheumatoid arthritis. *Front Immunol* 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00018>.
39. Karonitsch T, Beckmann D, Dalwigk K, Niederreiter B, Studenic P, Byrne RA, et al. Targeted inhibition of janus kinases abates interferon gamma-induced invasive behaviour of fibroblast-like synoviocytes. *Rheumatol (United Kingdom)* 2018;57:572–7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex426>.
40. Bonelli M, Dalwigk K, Platzer A, Olmos Calvo I, Hayer S, Niederreiter B, et al. IRF1 is critical for the TNF-driven interferon response in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes: JAKinibs suppress the interferon response in RA-FLSs. *Exp Mol Med* 2019;51. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0267-6>.

41. Park H, Choi B, Hu J, Lee M. Injectable chitosan hyaluronic acid hydrogels for cartilage tissue engineering. *Acta Biomater* 2013;9:4779–86. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.08.033>.
42. Zhang W, Chen J, Tao J, Jiang Y, Hu C, Huang L, et al. The use of type 1 collagen scaffold containing stromal cell-derived factor-1 to create a matrix environment conducive to partial-thickness cartilage defects repair. *Biomaterials* 2013;34:713–23. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.10.027>.
43. Andreas K, Lübke C, Häupl T, Dehne T, Morawietz L, Ringe J, et al. Key regulatory molecules of cartilage destruction in rheumatoid arthritis: An in vitro study. *Arthritis Res Ther* 2008;10. <https://doi.org/10.1186/ar2358>.
44. Zhang S, Ba K, Wu L, Lee S, Peault B, Petrigliano FA, et al. Adventitial cells and pericytes support chondrogenesis through different mechanisms in 3-dimensional cultures with or without nanoscaffolds. *J Biomed Nanotechnol* 2015;11:1799–807. <https://doi.org/10.1166/jbn.2015.2112>.
45. Nakagawa Y, Muneta T, Otabe K, Ozeki N, Mizuno M, Udo M, et al. Cartilage derived from bone marrow mesenchymal stem cells expresses lubricin in vitro and in vivo. *PLoS One* 2016;11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148777>.
46. Sato M, Yamato M, Hamahashi K, Okano T, Mochida J. Articular cartilage regeneration using cell sheet technology. *Anat Rec* 2014;297:36–43. <https://doi.org/10.1002/ar.22829>.
47. Furukawa KS, Suenaga H, Toita K, Numata A, Tanaka J, Ushida T, et al. Rapid and large-scale formation of chondrocyte aggregates by rotational culture. *Cell Transplant* 2003;12:475–9. <https://doi.org/10.3727/000000003108747037>.
48. Simian M, Bissell MJ. Organoids: A historical perspective of thinking in three dimensions. *J Cell Biol* 2017;216:31–40. <https://doi.org/10.1083/jcb.201610056>.
49. Kretschmar K, Clevers H. Organoids: Modeling Development and the Stem Cell Niche in a Dish. *Dev Cell* 2016;38:590–600. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2016.08.014>.
50. Clevers H. Modeling Development and Disease with Organoids. *Cell* 2016;165:1586–97. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.082>.
51. Fatehullah A, Tan SH, Barker N. Organoids as an in vitro model of human development and disease. *Nat Cell Biol* 2016;18:246–54. <https://doi.org/10.1038/ncb3312>.
52. Dutta D, Heo I, Clevers H. Disease Modeling in Stem Cell-Derived 3D Organoid Systems. *Trends Mol Med* 2017;23:393–410. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.02.007>.
53. Broeren MGA, Waterborg CEJ, Wiegertjes R, Thurlings RM, Koenders MI, van Lent PLEM, et al. A three-dimensional model to study human synovial pathology. *ALTEX* 2019;36:18–28. <https://doi.org/10.14573/altex.1804161>.
54. Damerau A, Lang A, Pfeiffenberger M, Gaber T, Buttgerit F. FRI0507 THE HUMAN-BASED IN VITRO 3D ARTHRITIC JOINT MODEL. *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 78, BMJ; 2019, p. 948.2-949. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.5834>.
55. Damerau A, Gaber T. Modeling rheumatoid arthritis in vitro: From experimental feasibility to physiological proximity. *Int J Mol Sci* 2020;21:1–25. <https://doi.org/10.3390/ijms21217916>.
56. Rosser J, Bachmann B, Jordan C, Ribitsch I, Haltmayer E, Gueltekin S, et al. Microfluidic nutrient gradient-based three-dimensional chondrocyte culture-on-a-chip as an in vitro equine arthritis model. *Mater Today Bio* 2019;4. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2019.100023>.

S U M M A R Y

*Institut medical and clinical biochemistry
Medical Faculty, University of Belgrade*

**EXPERIMENTAL MODELS IN RHEUMATOLOGY
(TISSUE CULTURES) - WHAT ARE OUR POSSIBILITIES?**

SONJA MISIRLIĆ DENČIĆ AND ANĐELKA M. ISAKOVIĆ

Tissue cultures are established model-systems for investigation of molecular mechanisms of disease pathogenesis, and fundamental models for assessing the effects of various compounds/drugs. Primary cell cultures (PCCs) are derived from tissues without any modification, and are considered to maintain *in vitro* the same characteristics as *in vivo*. PCCs can be purchased, or established in-house. Non-malignant PCCs have finite life span (number of divisions) *in vitro*, which can be an obstacle in research. Thus, immortalized (secondary) cell cultures of chondrocytes, mesenchymal stem cells, skin fibroblasts, epithelial kidney cells etc. are available and often used in rheumatology research. Cells isolated from biological samples can be grown in 2D- or 3D-(co)cultures. Nowadays, complex self-organized microtissue cultures, organoids, with different cell types in 3D-extracellular matrix are available, and represent the most promising preclinical model-systems. In addition, it is possible to combine different cell cultures and create disease-specific cell model, e.g. osteoarthritic model, which combines commercial immortalized fibroblasts and T-lymphocytes with primary 3D-chondrocytes. The state-of-the-art microfluidic devices represent the next generation *in vitro* organ/human-on a chip approach to study the disease ultimately mimicking the situation *in vivo*. Furthermore, the application of molecular-biology techniques in order to manipulate signaling pathways and cross-talk between cells opens numerous possibilities for research.

Keywords: disease-specific tissue model, established and commercial cell cultures, primary and secondary cell lines

Institut za reumatologiju, Beograd

PREDSTAVLJANJE AKTIVNOSTI EMEUNET-a

JELENA ČOLIĆ

EMEUNET (the **EM**erging **EULAR NET**work) je radna grupa kliničara i istraživača u reumatologiji mladih od 40 godina osnovana 2009. godine pri EULARu sa primarnom misijom da se razvije mreža mladih reumatologa širom Evrope koja bi unapredila obrazovanje, istraživačke mogućnosti, saradnju medju kolega, razmenivanje znanja i iskustva i integraciju u sve aktivnosti EULAR-a.

Svoje aktivnosti EMEUNET ostvaruje putem grupa za obrazovanje; mentorstvo; brošure; socijalne mreže; predstavnike u državama i vidljivost i globalne poslove. EMEUNET članovi mogu da učestvuju u timu za pisanje novih preporuka; postanu recezentni u naučnim reumatološkim časopisima; dobiju stipendiju za neki od EULAR kurseva i reumatoloških kongresa (EULAR, ACR, svetski kongres sistemske skleroze, APLAR...); budu prvi koji će saznati za nove doktorandske i post doc pozicije kao i za programe razmene na eminentnim reumatološkim centrima; pohađaju postdoc mentorske programe; razgovaraju o svojim istraživačkim dilemama sa vrsnim profesorima iz reumatologije u okviru „Mentor Mentee“ sastanaka i lako stupe u kontakt sa kolegama sa kojima dele slične profesionalne nedoumice putem „Match-Making Networking“ događaja. Zahvaljujući EMEUNET brošurama članovi se blagovremeno informisu o najvažnijim porukama sa EULAR i ACR kongresa i predstojećim događajima iz oblasti reumatologije, a putem odeljka „What is new“ su u svakom trenutku upoznati sa novim kriterijumima za postavljanje dijagnoze, preporukama za lečenje i najaktuelnijim naučnim radovima. EMEUNET danas broji više od 2500 članova i sve aktuelnosti u okviru EMEUNET-a se mogu naći pored njihovog znaničnog sajta (emeunet.eular.org) i na društvenim mrežama.

D. AKTUELNE TEME

*Klinika za kardiologiju Vojnomedicinska akademija,
Medicinski fakultet VMA, Univerzitet odbrane, Beograd*

**ANTIMALARICI I KARDIOLOŠKI NEŽELJENI
EFEKTI - IZ UGLA KARDIOLOGA**

Prof. dr SLOBODAN OBRADOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: *U radu je prikazana potencijalna akutna i hronična toksičnost antimalarika, pre svega hidroksi-hlorokina koji se koristi u lečenju više autoimunih bolesti. Prikazane su osnovne kliničke i pato-histološke karakteristike hronične toksičnosti izazvane antimalaricima. Kratko su prikazana dva prikaza slučaja od kojih se jedan manifestovao akutnom levostranom srčanom slabošću dok je drugi otkriven praćenjem vrednosti BNP-a dok je pacijent bio još u asimptomatskoj fazi. Na kraju je prikazana i diferencijalna dijagnoza potencijalne toksičnosti antimalarika.*

Ključne reči: *Hlorohin, Hidroksihlorohin, Kardiomiopatija, Toksičnost lekova*

Uvod

Hlorokin i hidroksi-hlorokin (HCQ) su lekovi koji se već dugo koriste kod bolesnika sa autoimunim bolestima, a najviše u sistemskom eritemskom lupusu (SLE). Sa aspekta kardiologa važno je znati da i gotovo sve autoimmune bolesti gde se ovi lekovi koriste, mogu za posledicu imati kardiomiopatiju i na kraju vrlo merljivu sistolnu i dijastolnu disfunkciju. U velikoj retrospektivnoj studiji sa više od 900.000 bolesnika (1) sa RA pokazano je da dugotrajna upotreba HCQ povećava rizik od kardiovaskularne smrti, a da kombinacija sa azitromicinom povećava i rizik od srčane slabosti i kardiovaskularne smrti i u kratkom period uzimanja (<30 dana). Slični rezultati su objavljeni i na velikoj grupi SLE bolesnika (2).

Aritmogenost hidroksi-hlorokina

HCQ može izazvati akutnu toksičnost, naročito u kombinaciji sa nekim drugim lekovima, recimo azitromicinom, što se uglavnom manifestuje kao aritmija. HCQ blokira Ca i Na kanale tako da se njegov efekat na EKG pre svega ogleda u produženju QT interval što još dodatno potencira azitromicin. Kao posledica navedenog mogući su maligni poremećaji ritma, tzv polimorfna ventrikularna tahikardija koja se može manifestovati klinički kao iznenadna smrt (3). Ovo je retka ali moguća komplikacija uzimanja HCQ naročito kod bolesnika koji već od ranije imaju neko oštećenje srčanog mišića.

Hronična toksičnost hidroksi-hlorokina

Kardiomiopatija koja nastaje nakon dugotrajnog uzimanja HCQ je vrlo poseban vid kardiomiopatije i naziva se još stečena, reverzibilna lizozomalna bolest nakupljanja, a karakteriše je hipertrofična kardiomiopatija koja progresivno vodi u kardiomiopatiju sa smanjenom ejectionom frakcijom leve komore ako se znaci srčane insuficijencije ne otkriju na vreme (4). Diferencijalna dijagnoza srčane slabosti kod bolesnika sa autoimunim bolestima koji uzimaju duže HCQ, je složena, i moguće je oštećenje srca izazvano miokarditisom u sklopu osnovne bolesti, drugim lekovima, koronarnom bolešću, amiloidozom. Kod HCQ izazvane kardiomiopatije na ehokardiografskom nalazu dominira u početku dijastolna disfunkcija obe komore sa uvećanim pretkomorama i restriktivnim tipom punjenja komora, gde je glavina punjenja komora u početnom delu dijastole a skoro potpuno izostaje atrijalni doprinos mitralnom protoku (5). Endomiokardna biopsija je vrlo specifična za toksično dejstvo HCQ i na patohistološkim preparatima se vidi vakualizovani miociti, tj veliki broj sekundarnih lizozoma koji ispunjavaju citoplazmu i "krivolinijska telašca" u citoplazmi, a bez inflamacije u okolnom tkivu. Predpostavlja se da HCQ nakon dugotrajne upotrebe dovodi do inhibicije nekih lizozomalnih enzima i nakupljanja raznih produkata u lizozomima koji postepeno dovode do vakuolizacije i disfunkcije miocita.

Poremećaji sprovođenja, razni tipovi blokova i dijastolna disfunkcija se postepeno razvijaju do dilatativne kardiomiopatije ukoliko toksičnost ovih lekova ostaje neprepoznata.

Moguće je da postoji i neka posebna genetska predispozicija za HCQ toksičnost i pominje se mogućnost polimorfizma gena za Fabrijevu bolest, tj za enzim alfa-galaktozidazu da može predstavljati predispoziciju za HCQ toksičnost.

Dva kratka prikaza slučaja

U svojoj 20-godišnjoj praksi kardiologa, sam se retko sretao sa HCQ toksičnošću, Ovom prilikom ću ukratko prikazati dva bolesnika kod kojih se najverovatnije radi o HCQQ kardiotoksičnosti.

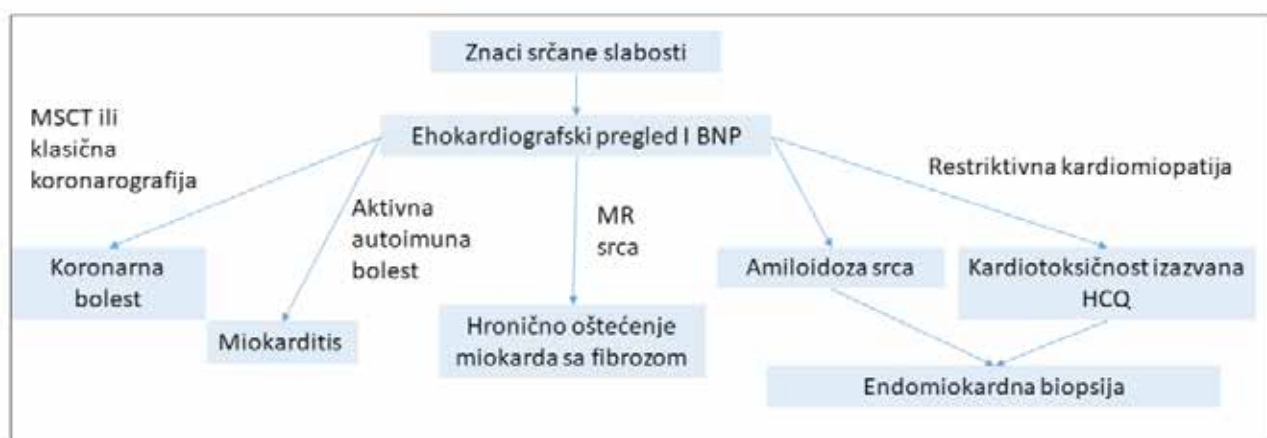
Prva bolesnica je 52-godišnjoj žena koja je 9 godina koristila HCQ zbog SLE i koja je hospitalizovana u lokalnoj bolnici početkom 2019 pod slikom edema pluća. Ehokardiografski je nađena hipertrofična kardiomiopatija sa oslabljenom sistolnom funkcijom EFLK oko 35%, uz restriktivni tip punjenja I biatrijalnu hipertrofiju. Pacijentkinji je urađena koronarografija i na koronarnim krvnim sudovima nisu nađene značajnije aterosklerotske promene. Ukidanje HCQ i lečenje srčane insuficijencije je dovelo da značajnog poravljanja EFLK koja je nakon godinu dana od prekida uzimanja leka sada oko 50%.

Kod druge, 56-godišnje pacijentkinje sa inflamatornom spondiloartropatijom je uveden HCQ kao imunomodulatorni lek. Pacijentkinja je dve godine pre uvođenja leka imala infarkt miokarda i ima smanjenu EFLK (35%) sa anterolateralnom akinezijom ali je već duže vreme asimptomatska i kad je u pitanju koronarna bolest i srčana slabost. Šest meseci nakon uzimanja HCQ beleži se skok BNP sa 500 pg/ml na 2500 pg/ml i pojavom dispneje pri naporu. Ehokardiografski nalaz se nije značajnije promenio. Ukidanjem HCQ nakon nekoliko meseci je ponovo došlo do pada koncentracije BNP-a u krvi kao pre uzimanja leka. HCQ ne bi trebao da se upotrebljava kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom sa smanjenom EF.

Diferencijalna dijagnoza srčane insuficijencije kod bolesnika na hidroksi-hlorokinu

Srčana slabost kod bolesnika sa autoimunom bolešću može biti posledica različitih patogenetskih mehanizama (Slika 1). Gotovo uvek se mora isključiti koronarna bolest i u slučaju smanjene

EF ispod 40% može se odmah ići na klasičnu koronarografiju, a za isključivanje koronarne bolesti se danas preporučuje skenerska koronarografija. Ukoliko postoje jasni znaci aktivne autoimmune bolesti, pogotovo ako je u pitanju SLE i pacijent razvija akutno srčano popuštanje treba razmotriti postojanje miokarditisa koji može imati i fulminantan tok i iziskuje snažnu imunosupresivnu i/ili imunomodulatornu terapiju. Oštećenje srca može nastati i postepeno tokom evolucije autoimmune bolesti sa razvojem difuzne fibroze što se može dijagnostikovati MR srca i biopsijom. Amiloidoza srca i HCQQ-om izazvana kardiomiopatija daju sliku restriktivne kardiomiopatije u početku sa očuvanom, a kasnije sa smanjenom EF komora. Endomiokardna biopsija je neophodna da bi se sa sigurnošću postavila dijagnoza ova dva entiteta.



Slika 1. Evaluacija srčane slabosti kod bolesnika sa autoimunom bolešću na HCQ. Originalna slika.

LITERATURA

1. Lane JCE, Weaver J, Kostka K, i sar. Risk of hydroxychloroquine alone and in combination with azithromycin in the treatment of rheumatoid arthritis: a multinational, retrospective study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2(11): 698–711.
2. Cohen IV, Makunts T, Moumedjian T, i sar. Cardiac adverse events associated with chloroquine and hydroxychloroquine exposure in 20 years of drug safety surveillance reports. *Sci Rep* 2020; 10: 19199.
3. Sarayani A, Cicali B, Henriksen CH, i sar. Safety signals for QT prolongation or Torsades de Pointes associated with azithromycin with or without chloroquine or hydroxychloroquine. *Res Soc Adm Pharm* 2021; 17(2): 483-6.
4. Yogasundaram H, Putko BN, Tien J, i sar. Hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy: case report, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Can J Cardiol* 2014; 30(12): 1706-15.
5. Cotroneo J, Sleik KM, Rodriguez ER, i sar. Hydroxychloroquine-induced restrictive cardiomyopathy: Correlation between clinical, Echocardiographic and pathologic findings. *Eur J Echo* 2007; 8(4): 247–51.

S U M M A R Y

*Klinika za kardiologiju Vojnomedicinska akademija,
Medicinski fakultet VMA, Univerzitet odbrane, Beograd*

**ANTIMALARIALS AND CARDIOLOGICAL
SIDE EFFECTS - FROM THE PERSPECTIVE OF A CARDIOLOGIST**

SLOBODAN OBRADOVIĆ

The aim of this manuscript is to present the potential acute and chronic toxicity of antimalarial drugs, the first of all hydroxychloroquine (HCQQ) which is used in various autoimmune disorders. We demonstrated the basic clinical and patho-histology characteristics of chronic toxicities caused by antimalarials. We briefly presented two cases with potential HCQQ toxicity, in whom, one was manifested as an acute left-side heart failure, whereas, the second one was discovered with BNP monitoring in asymptomatic phase. At the end we discussed about the deferential diagnosis of potential malariacs toxicity.

Key words: Chloroquine, Hydroxychloroquine, Cardiomyopathy, Drug toxicity

Klinika za reumatologiju, Vojnomedicinska akademija,
Medicinski fakultet VMA, Univerzitet odbrane, Beograd

ANTIMALARICI I KARDIOLOŠKI NEŽELJENI EFEKTI - IZ UGLA REUMATOLOGA

Prof. dr MILAN PETRONIJEVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: *Antimalarici (Hlorohin i Hidroksihlorohin) se više od 60 godina koriste u lečenju reumatoloških bolesti. Prema aktuelnim preporukama iz 2019. godine predstavljaju standard u lečenju sistemskog eritemskog lupusa i primarnog Sjogren-ovog sindroma. Kardiološki neželjeni efekti antimalarika se smatraju retkim i često asimptomatskim ili blagim, ali ovi lekovi imaju potencijal izazivanja i ozbiljnih. Neželjeni efekti se ispoljavaju i pri kratkoročnoj i pri dugoročnoj primeni i uopšteno se mogu podeliti na sprovodne i strukturne. Pokazuju veliku individualnu varijabilnost u kliničkoj prezentaciji, potencijalno su reverzibilni i predstavljaju diferencijalno dijagnostički problem. Trenutno nema smernica za neželjene kardiološke efekte antimalarika. Predlažu se stratifikacija rizika, rano prepoznavanje, kardiološko kliničko-morfološko praćenje, oprez u visokorizičnim populacijama, posebno kod osoba starijih od 60 godina, osoba koje imaju visoku kumulativnu dozu i osoba koje već uzimaju druge lekove koji deluju na usporavanje sprovođenja impulsa ili produžavaju QT interval. Kod bolesnika sa reumatološkim bolestima, s obzirom na već povećan rizik za nastanak kardiovaskularnih oboljenja zbog inflamacije i ubrzane ateroskleroze, neželjeni kardiološki efekti antimalarika imaju poseban značaj. Antimalarici su ipak relativno bezbedni lekovi, a njihova primena u skladu sa preporukama kada benefit prevazilazi rizik je ključ njihove sigurne upotrebe u reumatologiji.*

Ključne reči: *Hlorohin, Hidroksihlorohin, Kardiološki neželjeni efekti*

UVOD

Hans Andersag je 1934. godine sintetisao Hlorohin (CQ) u obliku fosfata, a hidroksilisani derivat CQ – Hidroksihlorohin (HCQ) u vidu sulfata je sintetisan 1946. godine uvođenjem hidroksilne grupe na jednoj od etilnih grupa vezanih za azot u bočnom lancu (1). Prvi objavljeni podatak o lečenju sistemskog eritemskog lupusa (SEL) antimalarikom datira iz 1951. godine, a o lečenju reumatoidnog artritisa (RA) iz 1952. godine (1). Za humanu medicinsku upotrebu od strane Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) antimalarici su odobreni 1955. godine.

Farmakokinetiku antimalarika karakterišu dobra resorpcija, dug poluživot i veliki volumen distribucije, visoke i stabilne koncentracije leka u tkivima, dugo poluvreme eliminacije. Metabolišu se većim delom u jetri putem različitih enzima citohroma P450 i u manjoj meri u bubrezima (2).

Mehanizam delovanja antimalarika je tzv. lizozomotropno delovanje. Imaju značajan afinitet za lizosome sa inhibitornim efektom na lizozomalne enzime putem malog ali osetljivost porasta pH i indukuju formiranje autofagnih vakuola u tkivima. Time dovode do oštećenja procesa unutarćelijske degradacije, naknadne akumulacije metaboličkih proizvoda (glikogen i fosfolipidi) i konačno apop-

toze ćelija (3). Takođe imaju negativne efekte na sintezu proinflammatoryh citokina i inhibiraju intracelularne *Toll-like receptore* (TLR) (1). Pored imunomodulatornih svojstava, antimalarici imaju antitrombotično dejstvo, preveniraju aterosklerozu, smanjuju nivo holesterola i rizik od dijabetes melitusa tipa 2 (4).

Terapijsko mesto antimalarika u reumatološkim oboljenjima

I CQ i HCQ se više od 60 godina koriste u dugotrajnom lečenju sistemskih bolesti vezivnog tkiva. Kako se HCQ obično smatra bezbednijim lekom u odnosu na CQ, u 2018. godini bio je 129. najpropisivaniji lek u SAD, sa preko 5 miliona preskripcija godišnje (1).

Ranije preporuke Evropskog udruženja reumatologa (*European League Against rheumatism*, EULAR) za lečenje SEL iz 2008. godine spominju antimalarike samo kao moguću terapiju za pacijente bez manifestacija na unutrašnjim organima (5). Danas je dokazano da antimalarici imaju pozitivne efekte na aktivnost bolesti, indekse oštećenja i preživljavanje bolesnika sa SEL, te se preporučuju kod svih bolesnika sa SEL uključujući i one sa lupusnim nefritisom i trudnoćom (6, 7). Kod SEL, antimalarici poboljšavaju kožne simptome i simptome artritisa, deluju antitrombotički i omogućavaju smanjenje doze glukokortikoida, povećavaju stopu preživljavanja, preveniraju relaps SEL, oštećenje bubrega i manifestacija od strane centralnog nervnog sistema (8, 9). Antimalarici takođe povoljno deluju na pojedine tradicionalne faktore rizika za kardiovaskularne bolesti - hiperlipidemiju i hiperglikemiju (4). Prema preporukama EULAR iz 2019. godine predstavljaju standard u lečenju SEL (10). Na njihovu primenu se odnosi preporuka 2.1. U preporuci 2.1.1. se navodi da se HCQ preporučuje za sve pacijente sa SEL osim ako je primena kontraindikovana, (nivo dokaza 1b/stepen preporuke A, stepen saglasnosti 9,65), u dozi koja ne prelazi 5 mg/kg/telesne težine (nivo dokaza 3b/ stepen preporuke C). Aktuelne studije potvrđuju da dugotrajna primena antimalarika povećava preživljavanje bolesnika sa SLE i smanjuje upotrebu zdravstvenih resursa i za 45 % kada su u pitanju prijemi u bolnicu zbog urgentnih medicinskih stanja (6). Smanjenje mortaliteta kod pacijenata sa SEL koji su lečeni antimalaricima je 0,79, 0,72 odnosno 0,6, ukoliko je komplikacija terapiji manja od 40%, 40–80% odnosno veća od 80% (8).

U preporukama EULAR-a za lečenje primarnog Sjogren-ovog sindroma (SjS) iz 2019. godine, antimalarici se ne pominju direktno, ali u preporuci 9 se navodi da se sistemska imunosupresivna terapija koristi kod blažih i umerenih ekstraglandularnih i sistemskih manifestacija pre svega sa ciljem smanjenja doze glukokortikoida (11). Prema preporuci 7, imunosupresivna terapija se daje u zavisnosti od organ-specifične manifestacije i njene težine u skladu sa ESSDAI definicijom. U razradi preporuka se navodi da se za lečenje aktivne sistemske bolesti može razmotriti sistemska terapija (nivo dokaza NA; stepen preporuke C, stepen saglasnosti 9.1), s obzirom da su sistemske manifestacije ključna prognostička odrednica SjS povezana sa autoimuno posredovanim disfunkcijama organa koje mogu vremenom postati ireverzibilne. Tada treba primeniti terapiju glukokortikoidima, antimalaricima, drugim imunosupresivima, intravenskim imunoglobulinima i biološkim lekovima. Najčešće primenjivan imunomodulatorni lek u terapiji SjS je HCQ i to za blaže sistemske manifestacije kao što su zamor, artralgijske i mijalgije. Artralgijske i obično neerozivni poliartritis su najčešće ekstraglandularne manifestacije koje se ispoljavaju kod približno 50% bolesnika sa SjS (12). Primena antimalarika se predlaže kod pacijenata sa SjS i čestim epizodama bolova u zglobovima i mišićima, pre svega na osnovu kliničkih opservacionih iskustava i *post hoc* analiza randomizovanih kliničkih studija (RCT) koje su pokazale povoljan efekat na zamor i bolove u zglobovima (13). Najveća RCT (JOKUER studija) nije dokazala da antimalarici (konkretno HCQ) u poređenju sa placebo značajno smanjuju bolove u zglobovima i mišićima uz graničan statistički trend (*p* vrednosti između 0,06 i 0,10 u 12, 24 i 48 nedelji studije (14). Uzimajući u obzir ovaj pozitivan trend, malu

učestalost ozbiljnih neželjenih efekata i nedostatak adekvatnih alternativa sa sličnim indikacijama i sigurnosnim profilom, stav je da se uglavnom razmotri primena antimalarika kod bolesnika sa SjS i čestim epizodama artralgija i artritisa kao i u slučajevima kožnih manifestacija (pre svega anularnog eritema) koje nisu odgovorile povoljno na lokalnu terapiju (15). U pomenutoj JOKUER studiji, utvrđeno je klinički statistički značajno smanjenje (tj. poboljšanje) u ESSPRI skoru i to u podgrupi sa izraženim simptomima (ESSPRI u svim domenima veći od 7). Među bolesnicima koji su uzimali hidroksihloroin između 0 i 48 nedelje, 30,4 % (17/56) je dostiglo primarni krajnji cilj studije (smanjenje numeričke skale za zamor, bol i suvoću sluznica) u odnosu na 18,8 % (12/64) bolesnika koji su primali placebo. I pored toga što je JOKUER studija izvedena na relativno malom broju bolesnika (n=120) i što je statistička značajnost granična, većina autora zaključuje da antimalarici ostvaruju minimalno, ali klinički značajno poboljšanje na domene suvoće sluznica, bol, i zamor.

Rani izveštaji o upotrebi antimalarika u lečenju RA naišli su na zadržku zbog odloženih kliničkih efekata, relativno slabog efekta na ublažavanje bolova i odustva uticaja na radiografsku progresiju (16, 17). Takođe, saznanja o efektima antimalarika u RA su empirijska i praktično nema kontrolisanih kliničkih studija (18). Poslednje preporuke koje pominju antimalarike u lečenju RA su unapređene preporuke američkog udruženja reumatologa (*American College of Rheumatology, ACR*) iz 2008. godine, objavljene 2012. godine (19). U njima se HCQ pominje kao monoterapija kod bolesnika sa niskom aktivnošću bolesti, kao monoterapija kod bolesnika sa umerenom aktivnošću bolesti bez loših prognostičkih faktora, kao kombinovana “dvostruka” ili “trostruka” terapija kod bolesnika sa umerenom aktivnošću bolesti i sa lošim prognostičkim faktorima, kao kombinovana “dvostruka” ili “trostruka” terapija kod bolesnika sa visokom aktivnošću bolesti bez ili sa lošim prognostičkim faktorima pre primene biološke terapije. U aktuelnim EULAR-ovim preporukama iz 2019. godine, HCQ i CQ se ne pominju (20).

Neželjeni efekti antimalarika

Neželjeni efekti antimalarika se smatraju retkim i obično blagim (21). Uprkos njihovom opštem dobrom profilu bezbednosti, antimalarici imaju potencijal izazivanja i ozbiljnih neželjenih efekata (22). Neželjeni efekti antimalarika se mogu podeliti na rane (one koji se ispoljavaju pri kratkoj primeni kraćoj od dva meseca) i kasne (pri dugoročnoj primeni dužoj od dva meseca) (21).

Rani neželjeni efekti antimalarika su poremećaji metabolizma glukoze gastrointestinalni, dermatološki, neuropsihijatrijski i kardiološki neželjeni efekti.

Kasni neželjeni efekti antimalarika su neuromiotoksičnost, retinopatija i kardiološki neželjeni efekti.

Kardiološki neželjeni efekti antimalarika

Neželjeni kardiološki efekti antimalarika pominju se u literaturi od 1971. godine. Povećan broj publikacija o kardiotoksičnosti antimalarika je delimično posledica *off label* primene većih doza kod pacijenata sa SARS-CoV-2 koji je sam po sebi faktor rizika za neželjene kardiovaskularne događaje (23).

Svi kardiološki neželjeni efekti ispoljavaju se i kod rane i kod produžene primene antimalarika i uopšteno se mogu podeliti na sprovodne i strukturne (24).

Antimalarici deluju kao antiaritmik klase 1a (Vaughan-Villiams) sa efektom sličnim kinidinu. Antimalarici izazivaju blokadu voltažno-zavisnih kanala za natrijum, kalcijum i kalijum. Blokada natrijumskih kanala dovodi do proširenja QRS kompleksa i povećanja rizika za razvoj aritmija. Blokada kalijumskih kanala odlaže repolarizaciju ventrikula i produžava QT interval, povećavajući

rizik od ventrikularnih aritmija, uključujući *Torsade de pointes*. Stabilizacija membrana u sprovodnom sistemu srca dovodi do mogućnosti AV bloka različitog stepena, proširenja QRS kompleksa i produženja QT intervala, negativnog inotropnog efekta i periferne vazodilatacije (24).

Tačni mehanizmi razvoja kardiomiopatije kod antimalarika nisu u potpunosti razjašnjeni, ali je predložen drugačiji mehanizam. Antimalarici se pored ostalih tkiva, akumuliraju i u srčanom mišiću i njegovom sprovodnom sistemu. Antimalarici, izazivajući inhibiciju lizozoma, narušavaju autofagiju, proces pomoću kojih se razgrađuju ćelijske organele i proteini što posledično dovodi do akumulacije produkata metabolizma u citosolu. Inhibicija autofagije ima i štetne efekte na funkciju mitohondrija uključujući smanjenje oksidativne fosforilacije i oštećenje mitohondrijske DNK. Dolazi do povećane apoptoze i nekroze mišićnih vlakana što se može dokazati endomiokardnom biopsijom. Drugi predloženi mehanizam kardiotoksičnosti antimalarika je njihovo direktno vezivanje za hidrofobne regione membranskih fosfolipida, što dovodi do neutralizacije fosfatnih grupa i poremećenog influksa kalcijuma i nekroze mišićnih vlakana.

Neželjeni kardiološki efekti antimalarika pokazuju veliku individualnu varijabilnost u kliničkoj prezentaciji. U 34,1 % su asimptomatski, a među simptomatskim manifestacijama 29,4 % bolesnika ima dispneju, 14,7 % sinkopu, 9,4 % palpitacije, 7,1 % polimorfne tegobe, dok kod 5,9 % nastaje naprasna srčana smrt (25).

U revijalnom radu Chatre-a i saradnika, analizirano je 86 radova sa ukupno 127 bolesnika lečenih antimalaricima (HCQ, n=50, CQ n=74 i oba, n=3) sa kardiološkim neželjenim efektima (srednja vrednost dužine lečenja 7 godina, 3 dana-35 godina) i sa visokim kumulativnim dozama (srednja vrednost 1235g za HCQ, odnosno 803g za CQ) (24). Među neželjenim efektima najučestaliji su bili poremećaji sprovođenja (kod 85 % pacijenata), srčana insuficijencija (26,8 %), hipertrofija zidova komora (22 %), hipokinezija zidova komora (9,4 %), disfunkcija valvula (7,1 %) i plućna arterijska hipertenzija (3,9 %). Među poremećajima sprovođenja, 54,4 % je imalo blokove grana, 27,7 % AV blok 3. stepena, 27 % kompletni srčani blok, 13,9 % AV blok 1. ili 2. stepena. Među strukturnim poremećajima, 70,9 % je imalo smanjenje ejskcionne frakcije ispod 40 %, 54,9 % manifestnu srčanu slabost, 38,8 % hipertrofiju leve komore, 20,1 % dijastolnu difunkciju, 18,7 % ventrikularnu hipokineziju, 6,7 % biventrikularnu hipertrofiju. Kod 44,9 % bolesnika, poremećaji su bili reverzibilni, ali je dugoročnim praćenjem kod 30,8 % pacijenata zabeležen smrtni ishod kao posledica terminalne srčane slabosti, kod 10,3 % su implantirani pejsmejkeri, kod 2,6 % je učinjena transplantacija srca. Učestalost kardiotoksičnosti kod HCQ je bila veća nego kod CQ.

Prema Doyno i saradnicima (21), kardiomiopatije izazvane antimalaricima tokom lečenja SEL su opisane kod pacijenata u životnoj dobi od 31 do 81 godine, češće kod žena, uz prosečno trajanje lečenja trinaest godina (2–35 godina), a velike kumulativne doze (1277–1843g) bile su povezane sa kardiomiopatijom. Povezanost kardioloških neželjenih efekata i primene antimalarika u lečenju SEL se održava i posle logističke regresione analize prilagođeno u odnosu na pol, životnu dob, aktivnost SEL i uzimanje NSAIL. U kardiomiopatiji izazvanoj antimalaricima, posle prekida terapije stabilizacija i poboljšanje srčane funkcije se viđaju u periodu od 3 meseca do 5 godina, a potpuni oporavak srčane funkcije se postiže kod manje od polovine slučajeva.

U tzv. Roterdamskoj studiji ispitivana je populacija od 14 594 ispitanika (58,8 % žena) prosečne životne dobi 65 godina, posle isključivanja ispitanika koji su koristili druge lekove koji produžavaju QT interval, analizirano je 346 ispitanika koji su koristili HCQ i CQ (26). Primena antimalarika bila je značajno povezana sa produženim trajanjem QT intervala (prosečno za 8,1 ms). Povezanost je bila značajnija među bolesnicima koji su uzimali veću dnevnu dozu (15,3 ms) u poređenju sa niskim dnevnim dozom (5,5 ms), tj. produženo trajanje QT intervala je bilo dozno-zavisno nakon eliminisanja efekata zbunjujućih faktora.

Prema studiji "slučaj-kontrola" iz Toronta, među 453 bolesnika (89,8% žena) sa dijagnozom SEL lečenih antimalaricima prosečno 10,5±8,7 godina, srednjom kumulativnom dozom

1528,8±1393,6 g, poremećaji sprovođenja su bili zastupljeniji (15,7%, najčešće blok grane (3,7%) bradikardija (2,6%) ili AV blok 1. stepena (2,4%) od strukturnih poremećaja (12,8%, 9,5% hipertrofija leve komore, 4,0% uvećanje leve pretkomore) (27). Poremećaji sprovođenja su obično asimptomatski, a kumulativna doza antimalarika je direktno povezana sa strukturnim promenama.

Kardiotoksičnost antimalarika je potencijalno reverzibilna. Postoje dokazi normalizacije ili poboljšanja kardiomiopatije već za tri meseca posle prestanka uzimanja leka, čak i kod bolesnika izloženih leku i preko trideset godina. Proizilazi da su rana identifikacija kardioloških neželjenih efekata i prekid terapije od izuzetne važnosti.

Trenutno nema smernica u vezi sa praćenjem neželjenih kardioloških neželjenih efekata antimalarika tokom njihove primene, ali neophodan je kardiološki nadzor koji minimalno mora da obuhvati periodične elektrokardiogramme, ehosonografije srca, praćenje serumskog BNP. Prema Chastre-u i saradnicima, kod bolesnika koji uzimaju antimalarike predlaže se kardiološko kliničko-morfološko praćenje na svake 2 godine (24). Kardiotoksičnost se može ispoljiti i ako su koncentracije antimalarika unutar terapijskih standarda. Promenljive koncentracije antimalarika u plazmi nastaju i nakon standardnih doza zbog individualne varijabilnosti koja utiče na metabolizam lekova. Postoje teorije o toksičnim kardiomiopatijama izazvanim antimalaricima kod pacijenata koji su heterozigotni nosiloci alela citohroma P450 2C8*3. Određivanje koncentracija antimalarika u plazmi nema značaja u predviđanju kardiotoksičnosti. Kardiotoksičnost povezana sa antimalaricima nije česta, predstavlja težak diferencijalno dijagnostički problem, potencijalno je životno ugrožavajuća te je neophodno izvršiti stratifikaciju rizika; oprezno ih davati u visokorizičnim populacijama, posebno kod osoba starijih od 60 godina, kod osoba koje dugo uzimaju više doze, tj. imaju visoku kumulativnu dozu i kod osoba koje već uzimaju druge lekove koji deluju na usporavanje sprovođenja impulsa ili produžavaju QT interval (28). U najvećem riziku su bolesnici koji imaju korigovani QT interval (QTc) ≥ 450 ms za muškarce i ≥ 460 ms za žene ili uopšteno QTx ≥ 500 ms i produženje QT ≥ 60 ms od početne vrednosti. (25).

Neželjeni kardiološki efekti antimalarika bi mogli biti od posebnog značaja kod bolesnika sa reumatološkim bolestima, s obzirom na već povećan rizik zbog inflamacije i ubrzane ateroskleroze. Prema Nadeem i sar., bolesnici sa RA koji se leče sa HCQ duže od 14 godina imaju više od tri puta povišen rizik za razvoj srčane slabosti u odnosu na opštu populaciju posle isključenja drugih faktora rizika (29). Logističkom regresijom izračunato je da je relativni rizik od kardioloških neželjenih efekata za CQ 2,46, a za HCQ 1,15, dok je samo za SEL kao bolest 2,56 (30). Antimalarici su ipak relativno bezbedni lekovi, a njihova primena u skladu sa preporukama kada benefit prevazilazi rizik je ključ njihove sigurne upotrebe u reumatologiji.

LITERATURA

1. Katz SJ, Russell AS. Antimalarials for the treatment of rheumatic disease: recent advances and future use. *Int J Clin Rheumatol* 2012; 7 (3): 239-41.
2. Tett SE, Cutler DJ, Day RO, i sar. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets in healthy volunteers. *Br J Clin Phar macol* 1989; 27: 771-9.
3. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16:155-66.
4. Morris SJ, Wasko MCM, Antohe JL, i sar. Hydroxychloroquine use associated with improvement in lipid profiles in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care & Research* 2011; 63
5. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, i sar. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:195-205.

6. Ruiz-Irastorza G, Martín-Iglesias D, Soto-Peleiteiro A. Update on antimalarials and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2020; 32:572–82.
7. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, i sar. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72:529–56.
8. Tang C, Godfrey T, Stawell R, i sar. Hydroxychloroquine in lupus: emerging evidence supporting multiple beneficial effects. *Intern Med J* 2012; 42(9): 968-78.
9. Lee JS, Oh JS, Kim YG, i sar. Recovery of renal function in patients with lupus nephritis and reduced renal function: the beneficial effect of hydroxychloroquine. *Lupus* 2020; 29:52–7.
10. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, i sar. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736–45.
11. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, i sar. EULAR recommendations for the management of Sjögren’s syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis* 2019; 0: 1–16.
12. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, i sar. The diagnosis and treatment of Sjögren’s syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 354–61.
13. Vitali C, Minniti A, Pignataro F, i sar. Management of Sjögren’s syndrome: present issues and future perspectives. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8:676885. doi: 10.3389/fmed.2021.676885.
14. Gottenberg JE, Ravaut P, Puéchal X, i sar. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312(3): 249-58.
15. Tarn JR, Howard-Tripp N, Lendrem DW, i sar. Symptom-based stratification of patients with primary Sjögren’s syndrome: multi-dimensional characterisation of international observational cohorts and reanalyses of randomised clinical trials. *Lancet Rheumatol* 2019; 1: 85–94.
16. Freedman A, Steinberg VL: Chloroquine in rheumatoid arthritis: a double blindfold trial of treatment for one year. *Ann Rheum Dis* 1956; 19: 243-50.
17. Mainland D, Sutcliffe MI: Hydroxychloroquine sulfate in rheumatoid arthritis: a six month double blind trial. *Bull Rheum Dis* 1962; 13: 287-90.
18. Jessop JD, O’Sullivan, Lewis PA, i sar. A long-term five-year randomized controlled trial of hydroxychloroquine, sodium aurothiomalate, auranofin and penicillamine in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 992-1002.
19. Singh JA, Furst DE, Bharat A, i sar. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(5): 625-39.
20. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, i sar. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 685–99.
21. Doyno C, Sobieraj DM, Baker WL. Toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine following therapeutic use or overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2021; 59(1):12-23.
22. Chen C, Pan K, Wu B, i sar. Safety of hydroxychloroquine in COVID-19 and other diseases: a systematic review and meta-analysis of 53 randomized trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77(1): 13-24.
23. Oscanoa TJ, Vidal X, Kanters JK, i sar. Frequency of long QT in patients with SARS-CoV-2 infection treated with hydroxychloroquine: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56(6): 106212-106221.

24. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, i sar. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. *Drug Saf* 2018; 41(10): 919-31.
25. Romani S, Gérard A, Fresse A i sar. Insights on the evidence of cardiotoxicity of hydroxychloroquine prior and during covid-19 epidemic. *Clin Transl Sci* 2021; 14(1):163-9.
26. Ahmadizar F, Soroush N, Ikram MA, i sar. QTc-interval prolongation and increased risk of sudden cardiac death associated with hydroxychloroquine. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 22: doi: 10.1093/eurjpc/zwaa118
27. McGhie TK, Harvey P, Su J, i sar. Electrocardiogram abnormalities related to anti-malarials in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36(4):545-51.
28. Fram G, Wang DD, Malette K, i sar.. Cardiac complications attributed to hydroxychloroquine: a systematic review of the literature pre-COVID-19. *Curr Cardiol Rev* 2021; 17(3): 319-27.
29. Nadeem U, Raafey M, Kim G, i sar. Chloroquine- and hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy: a case report and brief literature review. *Am J Clin Pathol* 2021; 155(6): 793-801.
30. Cohen IV, Makunts T, Moumedjian T, i sar. Cardiac adverse events associated with chloroquine and hydroxychloroquine exposure in 20 years of drug safety surveillance reports. *Sci Rep* 2020; 10(1):19199-207.

S U M M A R Y

*Clinic of Rheumatology and Immunology Military Medical Academy
Medical Faculty of the Military Medical Academy , University of Defence, Belgrade*

ANTIMALARIALS AND CARDIOLOGICAL SIDE EFFECTS - FROM THE PERSPECTIVE OF A RHEUMATOLOGIST

MILAN PETRONIJEVIĆ

Antimalarials (Chloroquine and Hydroxychloroquine) have been used in the treatment of rheumatic diseases for more than 60 years. According to the current recommendations from 2019, they represent the standard in the treatment of systemic lupus erythematosus and primary Sjogren's syndrome. Cardiac side effects of antimalarials are considered rare and often asymptomatic or mild, but they have the potential to cause serious side effects. They are manifested in both short-term and long-term use and can generally be divided into conductive and structural. They show great individual variability in clinical presentation, potentially are reversible and represent a differential diagnostic problem. There are currently no guidelines for the cardiac side effects of antimalarials. Risk stratification, early detection, cardiac clinical and morphological monitoring, caution in high-risk populations, especially in persons over 60 years of age, in persons with a high cumulative dose, and in persons already taking other drugs that slow conduction or prolong QT interval are suggested.

Given the already increased risk due to inflammation and accelerated atherosclerosis, the cardiac side effects of antimalarials are of particular importance in patients with rheumatic diseases. Antimalarials are still relatively safe drugs, and their use in accordance with the recommendations when the benefit outweighs the risk is the key to their safe use in rheumatology.

Key words: Chloroquine, Hydroxychloroquine, Cardiological side effects

SARS CoV-2 I REUMATSKE BOLESTI

*Institut za prevenciju i lečenje "Niška Banja",
Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu*

**EULAR/ACR PREPORUKE ZA LEČENJE REUMATOLOŠKIH OBOLJENJA
TOKOM PANDEMIJE; VAKCINACIJA PROTIV COVID-19
KOD REUMATOLOŠKIH BOLESNIKA - PREPORUKE**

Doc. dr SONJA STOJANOVIĆ

Preporuke za lečenje reumatskih bolesti

Pandemija COVID 19 izazov je za reumatologe i druge zdravstvene radnike koji učestvuju u dijagnostici i lečenju reumatskih bolesti (RB), za same pacijente i članove njihovih porodica, kao i za celokupnu zdravstvenu javnost.

Veliki broj publikacija u kratkom vremenskom intervalu uz stalan dotok novih informacija, otežava skupljanje podataka, sistemsku analizu i formiranje preporuka za svakodnevnu kliničku praksu.

Pacijenti imaju brojna pitanja, reumatolozi ponekad nisu dovoljno sigurni pri donešnju odluka, članovi porodica su zabrinuti. U takvom okruženju, nedostatak dobro kontrolisanih opsežnih kliničkih istraživanja, nameće potrebu za objedinjenim stručnim mišljenjem u vezi sa rizikom i prevencijom COVID 19 infekcije kod RB, kao i o bezbednosti terapije koja se primenjuje za kontrolu i lečenje RB. Strukovne organizacije (EULAR i ACR) odstupile su od standardnih operativnih procedura prilikom donošenja smernica za lečenje RB u COVID 19 okruženju. Radne grupe su publikovale privremene smernice, koje predstavljaju "živi" dokument, podložan stalnim promenama i ažuriranju u skladu sa pristiglim novim informacijama. Preporuke su nastale nakon pregleda dostupnih smernica iz evropskih i vanevropskih zemalja, nacionalnih strukovnih organizacija i drugih medicinskih organizacija.

Smernice nisu zamena za kliničku odluku. Konačnu odluku o njihovoj primeni donosi lekar u svetlu individualnih okolnosti za svakog pacijenta.

Ove smernice se ne odnose na lečenje COVID 19 infekcije i njenih komplikacija.

EULAR radna grupa koju čine 22 stručnjaka iz 7 zemalja članica Evropske Unije (međunarodno priznati reumatolozi i imunolozi, podržani pulmolozima i infektolozima) usvojili su 5 opštih principa i 13 preporuka sa nivoom dokaza koji ne prelazi nivo "mišljenje eksperta".

EULAR preporuke dostupne su od 5. juna 2020.godine, publikovane u časopisu *Annals of the Rheumatic Diseases* (tabela 1) (1).

Tabela 1. EULAR privremene preporuke za lečenje reumatskih muskuloskeletnih bolesti (RMB) u vreme SARS-COV-2

Opšti principi nivo saglasnosti srednja vrednost±SD;≥8/10(%)	
1. Do danas nema dokaza da su pacijenti sa RMB na većem riziku od SARS-CoV-2 infekcije nego pojedinci bez RMB, niti da imaju lošiju prognozu kada obole	9,1±1,2; 84
2. Dijagnostikovanje i lečenje COVID-19 kod pacijenata sa RMB primarna je odgovornost stručnjaka za lečenje COVID-19, poput pulmologa, interniste ili infektologa, zavisno od lokalne organizacije zdravstvenog sistema	9,3±1,3;84
3. Reumatolozi su vodeći stručnjaci za imunosupresivnu terapiju svojih pacijenata i treba da budu uključeni u odlučivanje da li da se ova terapija nastavi ili prekine	9,2±2,4; 89
4. Znanje o imunosupresivnoj terapiji, uključujući sDMARD i bDMARD, za lečenje teških COVID-19 se brzo razvija. S obzirom na njihovu stručnost, reumatolozi treba da budu dostupni lokalnim bolničkim, regionalnim ili nacionalnim odborima za donošenje smernica za terapiju COVID-19. Upotreba imunosupresivnih lekova za lečenje COVID-19 treba da bude multidisciplinarna odluka.	9,3±1,3; 84
5. Dostupnost, distribucija i pristup sDMARD-ovima i bDMARD -ovima za lečenje pacijenata sa RMB, kao i za pacijente sa COVID-19 (ali bez RMB) delikatna je društvena odgovornost. Zato, “off label” upotrebu DMARD-ova u okruženju COVID-19 van konteksta kliničkih ispitivanja ne treba podržati	8,9± 1,2;89
Preporuke nivo saglasnosti srednja vrednost ±SD; ≥8/10 (%)	
1. Pacijente sa RMB treba savetovati da se pridržavaju svih preventivnih i kontrolnih mera koje propisuje zdravstveni sistem u njihovim zemljama	9,9±0,5; 95
2. Pacijente sa RMB treba generalno savetovati da se pridržavaju istih preventivnih i kontrolnih mera kao i pacijenti bez RMB	9,3±1; 89
3. Pacijente sa RMB kod kojih ne postoji sumnja ili potvrda COVID-19 treba savetovati da nastave lečenje istom terapijom (NSAIL, glukokortikoidi, sDMARD, bDMARD, lekovi protiv osteoporoze i analgetici...)	9,6±0,6; 94
4. Ako je RMB i njegova medikamentna terapija stabilna, a znaci ili simptomi toksičnosti lekova su odsutni, redovna laboratorijska kontrola i konsultacije s reumatologom licem u lice mogu se privremeno odložiti. Ako je potrebno, savetuje se konsultacija “na daljinu”	9,6± 0,9; 94
5. Ako je RMB aktivna, ako je nedavno započeta terapija lekovima ili je potrebno prilagoditi medikamentnu terapiju, ili ako postoje znaci ili simptomi toksičnosti leka, pacijent i reumatolog treba da stupe u kontakt, odmere rizik posete klinici u odnosu na ograničenja konsultacije “na daljinu” i da zajedno odluče.	9,7± 1,0; 87
6. Ako se pacijentu sa RMB ponudi ambulantna, dnevna ili druga vrsta bolničkog pregleda, pacijenti i članovi reumatološkog tima treba da slede lokalna uputstva za sprečavanje i kontrolu infekcije, uključujući upotrebu lične zaštitne opreme.	9,9±0,2; 94
7. Pacijenti sa RMB bez simptoma COVID-19 koji su bili u kontaktu sa SARS-CoV-2 pozitivnom osobom treba da budu i sami testirani na SARS-CoV-2	8,0±2,5; 63
8. Ako se pacijent sa RMB i simptomima COVID-19 hronično leči glukokortikoidima, ovaj tretman treba nastaviti	8,8±1,6; 79
9. Ako pacijenti sa RMD-om ima blage simptome COVID-19*, potencijalne promene u lečenju DMARD-ovima treba razmotriti od slučaja do slučaja	8,9±1,4; 84
10. Pacijenti sa RMB-a i inicijalno blagim simptomima kod kojih dođedo pogoršanja simptoma** COVID-19 treba odmah da zatraže dodatnu konsultaciju stručnjaka za lečenje COVID-19, (pulmolog, internista ili infektolog, zavisno od lokalne organizacije)	9,8±0,5; 94
11. Pacijenti sa RMB-a koji su primljeni u bolnicu zbog ozbiljne COVID-19 infekcije*** treba a prate lokalne preporuke za COVID-19 koje su doneli eksperti.	9,7±0,8; 89
12. Bolesnike sa RMB bez simptoma COVID-19 treba savetovati da ažuriraju svoj status vakcinacije u skladu sa preporukama EULAR -a za vakcinaciju pacijenata sa RMB, sa posebnim fokusom na pneumokoke i grip	9,4±1,0; 89
13. Kod pacijenata sa RMB lečenih ciklofosamidom ili glukokortikoidima, treba razmotriti profilaksu pneumonije Pneumocistis Jiroveci	9,3±0,9; 89

*Blagi simptomi COVID-19: Uključuju simptome prehlade, poput naslage u grlu, curenje iz nosa, zapuštenost nosa, anosmija ili disgeuzija, umor, generalizovana ili lokalna mialgija, artralgiya bez otoka, anoreksija, dijareja, kao i povišena telesna temperatura (<38 °C).

** Pogoršanje blagih simptoma COVID-19: Odnosi se na pacijente sa ranije blagim simptomima COVID-19: groznica $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ili subjektivno otežano disanje ili tahipneja ($> 20/\text{min}$) ili hipoksija ili cijanoza.

*** Značajni simptomi COVID-19: Ovo uključuje sve gore navedeno, ali praćeno groznicom ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) ili subjektivno otežano disanje ili tahipneja ($> 20/\text{min}$) ili hipoksija ili cijanoza

EULAR-ova radna grupa za prvo ažuriranje preporuka za terapiju RMB-i u kontekstu SARS-CoV-2 završila je svoj rad 16. jula 2021. Lista sa osnovnim principima i preporukama, odobrena od strane Saveta EULAR-a. Detaljno objašnjenje biće objavljeno, kasnije tokom 2021, zajedno sa rezultatima sistematskog istraživanja literature koje potkrepljuje ove preporuke (2). Dopune se odnose na vakcinalni status bolesnika i prikazane su u tabeli 2.

Tabela 2. EULAR preporuke za lečenje reumatskih muskuloskeletnih bolesti (RMB) u vreme SARS COV 2, dopunjena verzija, jul 2021

Preporuke nivo saglasnosti srednja vrednost \pm SD; $\geq 8/10$ (%)	
1. Pacijente sa RMB koji su vakcinisani protiv SARS-CoV-2 treba savetovati da nastave sa nepromenjenom terapijom; one koji nisu vakcinisani treba savetovati da nastave lečenje uzimajući u obzir da je određena terapija povezane sa povećanim rizikom od ozbiljnih COVID-19 infekcija	9,5 \pm 0,6; 100
2. Ako se pacijentu sa RMB-om koji prima Rituksimab potvrdi SARS-CoV-2 infekcija, treba razmotriti odlaganje sledećeg ciklusa Rituksimaba	9,7 \pm 0,6; 100
3. Kod pacijenata sa RMB koji ne koriste imunomodulatorne ili imunosupresivne lekove, vakcinacija protiv SARS-CoV-2 treba da prethodi početku lečenja imunosupresivima, ukoliko to dozvoljava klinička slika	9,6 \pm 1,1; 93
4. Kod pacijenata sa RMB koji se leče rituksimabom ili drugim depresorima B-ćelija, vakcinaciju protiv SARSCoV-2 treba zakazati na način da se optimizuje imunogenost vakcine	9,6 \pm 1,1; 96

Tokom formulisanja EULAR preporuka, postale su dostupne i ACR preporuke. Ohrabruje visok nivo saglasnosti EULAR i ACR preporuka. ACR preporuke rezultat su rada radne grupe koju čine 10 reumatologa i 4 infektologa iz Severne Amerike. Verzija 3 ovih preporuka dostupna je od februara 2021. godine - tabela 3 (3).

Tabela 3: ACR preporuke za lečenje RB tokom pandemije COVID-19: verzija 3

Opšta uputstva za pacijente sa reumatskim bolestima Nivo slaganja	
Čini se da je rizik od loših ishoda COVID-19 infekcije povezan prvenstveno sa opštim faktorima rizika kao što su starost i komorbiditeti	visok
Pacijente treba savetovati o opštim preventivnim merama, socijalnom distanciranju, nošenju maski kada socijalno distanciranje nije moguće kao i o higijeni ruku	visok
Kao deo zajedničkog procesa donošenja odluka između pacijenata i reumatologa treba izabrati mere za smanjenje potencijalne izloženosti SARS-CoV-2 (van opštih preventivnih mera) npr. smanjena učestalost laboratorijskog praćenja, optimalna upotreba telezdravstva, povećan interval doziranja između intravenskih lekova	umeren do visok
Ako je indikovano, glukokortikoide treba koristiti u najmanjoj mogućoj dozi za kontrolu RB, bez obzira na izloženost ili status infekcije	umeren do visok
Glukokortikoide ne treba naglo prekidati, bez obzira na izloženost ili status infekcije	visok
Ako je indikovano, ACE inhibitore ili ARB treba nastaviti u punoj dozi ili započeti terapiju ako je indikovano	umeren do visok
Uputstvo za nastavak lečenja pacijenata sa stabilnom RB u odsustvu infekcije ili dokazane izloženosti SARS-CoV-2 sa osvrtnom na pacijente sa SLE*	Nivo slaganja

Postojeću terapiju kod pacijenata sa stabilnom RB (HCHL/CHL, SSZ, MTX, LEF, imunosupresive npr. CSA, MMF, AZA, biološke lekove, JAK inhibitore i NSAIL) treba nastaviti.	
(Ovo se odnosi i na pacijente sa GCA, kod kojih treba nastaviti sa inhibitorima IL-6 receptora)	umeren do visok
Denosumab se i dalje može davati, produžavajući intervale doziranja na ne duže od 8 meseci, kako bi se smanjili odlasci u zdravstvenu ustanovu	umeren.
Za pacijente sa anamnezom RB koja zahvata vitalne organe, ne treba smanjivati dozu imunosupresiva	umeren
Terapija SLE	
Za pacijente sa novootkrivenom bolešću, terapiju HCHL/CHL treba započeti punom dozom, kada je to moguće	visok.
Za trudnice sa SEL, terapiju HCHL/CHL treba nastaviti u istoj dozi, kada je to moguće	visok
Ako je indikovano, može se započeti terapija belimumabom	umeren

Uputstvo za lečenje novootkrivene ili aktivne RB u odsustvu infekcije ili potvrđenog izlaganja SARS-CoV-2 virusu	Nivo slaganja
<i>Inflamatorni artritis</i>	
Kod pacijenta čija je bolest dobro kontrolisana sa HCHL/CHL, ovaj DMARD treba nastaviti kada je to moguće; kada je to nemoguće (uključujući i pacijente sa aktivnom ili novootkrivenom RB), treba razmoriti prelazak na drugi konvencionalni sintetički DMARD (bilo kao monoterapija ili kao deo kombinovane terapije)	umeren do visok
Kod pacijenta čija je bolest dobro kontrolisana inhibitorom IL-6 receptora, ovaj DMARD treba nastaviti kada je to moguće; ukoliko nije, razmotriti primenu drugog biološkog leka.	umeren
Kod pacijenta sa umerenom do visoko aktivnom bolešću uprkos optimalnoj konvencionalnoj sintetskoj DMARD, biološki lekovi se mogu započeti (istaknuta je neizvesnost u odnosu na Baricitinib)	visok
Kod pacijenta sa aktivnim ili tek dijagnostikovanim inflamatornim artritismom, konvencionalni sintetski DMARD-ovi se mogu započeti ili promeniti	umeren
Ako je indikovano, mogu se uzeti niske doze glukokortikoida (≤ 10 mg ekvivalenta prednizona dnevno) ili u terapiju uvesti NSAIL	umeren do visok
<i>Druge reumatske bolesti</i>	
Za pacijente sa sistemskom inflamatornom bolešću ili bolešću koja ugrožava vitalne organe (npr. Lupus nefritis ili vaskulitis) mogu se u terapiju uvesti visoke doze glukokortikoida ili imunosupresiva (npr. takrolimus, CSA, MMF, AZA)	umeren
U kontekstu nedostatka lekova zbog COVID-19, treba izbegavati propisivanje HCHL/CHL za indikacije koje nije odobrila FDA	visok

Uputstva za lečenje RB nakon dokazane izloženosti SARS-CoV-2 u kontekstu aktivnog ili verovatnog COVID-19	Nivo slaganja
<p><i>Nakon izlaganja SARS COV 2</i> Sulfasalzin i NSAID mogu biti nastavljani HCHL/CHL, imunosupresive (npr. Takrolimus, CSA, MMF, AZA), biološke lekove koji nisu IL-6 inhibitori i JAK inhibitore treba privremeno obustaviti, prateći bolesnika i čekajući da 2 nedelje bude bez simptoma (RG je istakla neizvesnost u pogledu privremene obustave MTX -a ili LEF -a u ovoj situaciji).</p>	umeren do visok
<p>U određenim situacijama terapija blokatorom IL 6 se može nastaviti, odluka je zajednička</p>	umeren
<p><i>Dokazani ili verovatni COVID 19</i> Bez obzira na ozbiljnost COVID-19, HCHL/CHL, SSZ, MTX, LEF, imunosupresive, biološke lekove koji nisu IL-6 i JAK inhibitore treba prekinuti ili odložiti</p>	umeren do visok
<p>Kod pacijenata sa teškim respiratornim simptomima, NSAIL treba prekinuti.</p>	umeren
<p>U pojedinim situacijama, inhibitori IL-6 receptora mogu se nastaviti (zajednička odluka)</p>	umeren
<p><i>Ponovno uvođenje terapije nakon COVID 19</i> Za pacijente sa nekomplikovanom COVID-19 infekcijom (koju karakteriše blaga upala pluća ili su bez upale pluća i leče se ambulantno ili putem karantina), može se razmisliti o ponovnom pokretanju terapije RB (na primer, DMARD, imunosupresivi, biološki lekovi i inhibitori JAK -a) u roku od 7-14 dana od povlačenja simptoma. Za pacijente koji imaju pozitivan rezultat PCR testa na SARS-CoV-2, ali su (i ostaju) asimptomatski može se razmotriti ponovno pokretanje lečenja reumatskih bolesti (npr. DMARD, imunosupresivi, biološki lekovi i JAK inhibitori) 10–17 dana nakon što je stigao rezultat PCR testa.</p>	visok
<p><i>Odluke o vremenu ponovnog pokretanja terapije RB kod pacijenata koji se oporavljaju od težih oblika COVID 19 infekcije zavisi od bolesti i zahtevaju individualni pristup</i></p>	visok

HCHL/CHL-hidrosihlorohin/hlorohin, SSZ-Sulfasalazin, MTX-Metotreksat, LEF-Leflunomid, CSA-Ciklosporin A, MMF-Mokofenolat mofetil, AZA-Azatioprin

Preporuke za vakcinaciju protiv COVID 19

Odgovarajući na potrebu donošenja pravovremenih smernica za reumatologe, ACR radna grupa za vakcinaciju protiv COVID-19 osnovana je s ciljem da rezimira postojeće dokaze o novodostupnim vakcinama protiv COVID-19. Radna grupa se oslanjala na ograničenu bazu dokaza izvedenih iz kliničkih ispitivanja koja su procenjivala vakcine protiv COVID-19 u opštoj populaciji (koja ne boluje od RMB). Iskorišćena je analiza indirektnih dokaza u vezi sa imunogenošću, kliničkom efikasnošću i bezbednošću drugih vakcina koje su primenjene kod pacijenata sa RMB koji su primali različitu imunomodulatornu terapiju. Naoružani ovim informacijama, članovi radne grupe su zamoljeni da ekstrapoliraju podatke kojima raspolažu za druge bolesti i integrišu relevantne osnovne naučne i imunološke principe u smernice, kako bi informisali stručnu javnost o upotrebi, vremenu i prioritetima vakcinacije protiv COVID-19 kod pacijenata sa RMB-a.

Radna grupa je sastavljena od 9 reumatologa/imunologa, 2 infektologa i 2 lekara primarne zdravstvene zaštite.

Najnovija verzija ACR preporuka za vakcinaciju objavljena je avgusta 2021.godine (tabela 4) (4). Izmene verzije 3 preporuka uglavnom se odnose na treću dozu vakcine (dopune su označene*)

Tabela 4. ACR preporuke za vakcinaciju protiv COVID 19 za bolesnike sa reumatskim bolestima (RB)-verzija sa dopunama*

Opšta razmatranja koje se odnose na vakcinaciju protiv COVID 19 kod bolesnika sa RB		
Domen	Razmatranja	Nivo slaganja
Klinička praksa 1	Reumatolog je odgovoran je za podršku pacijentu sa RB u diskusiji o proceni vakcinalnog statusa COVID-19	Visok
Klinička praksa 2	Reumatolog je odgovoran je za podršku pacijentu sa RB u zajedničkom procesu donošenja odluke o primanju vakcine protiv COVID-19	Umeren
Epidemiologija 3	Svi pacijenti sa autoimunskim inflamatornim RB (AIIRB) su na većem riziku od komplikovanih virusnih infekcija u odnosu na opštu populaciju	Umeren
Epidemiologija 4	Nakon razmatranja uticaja starosti i pola, pacijenti sa AIIRB su na većem riziku od hospitalinog lečenja COVID-19 u poređenju sa opštom populacijom.	Umeren
Epidemiologija 5	Uzimajući u obzir heterogenost same RB kao i primenjene terapije, pacijenti sa AIIRB-a imaju lošije ishode povezane sa COVID-19 u poređenju sa opštom populacijom slične starosti i pola	Umeren
Epidemiologija 6	Različiti faktori rizika koji se odnose na samu bolest ili primenjenu terapiju mogu pojedine pacijente svrstati u kategoriju bolesnika s većim rizikom u odnosu na druge	Umeren
Javno zdravlje 7	Na osnovu povećanog rizika od COVID-19, pacijentima sa AIIRB treba dati prioritet za vakcinaciju u odnosu na neprioritetnu opštu populaciju slične starosti i istog pola	Umeren
Bezbednost vakcine 8	Osim poznatih alergija na komponente vakcine, nema dodatnih kontraindikacije za vakcinaciju protiv COVID-19 za pacijente sa AIIRB	Umeren
Efikasnost vakcine 9	Očekivani odgovor na vakcinaciju protiv COVID-19 za mnoge pacijente sa AIIRB koji se leče imunomodulatornom sistemskom terapijom će verovatno biti smanjen (jačina odgovora i trajanje) u poređenju sa opštom populacijom	Umeren
Odnosi se na RB 10	Generalno, vakcinaciju je optimalno sprovesti u uslovima dobro kontrolisane AIIRB	Umeren
Odnosi se na RB 11	Teoretski postoji rizik od pogoršanja AIIRB nakon vakcinacije protiv COVID 19	Umeren
Bezbednost vaccine 12	Korist od vakcinacije protiv COVID-19 za pacijente sa RB nadmašuje potencijalni rizik za nastanak autoimunosti	Umeren

Preporuke za upotrebu vakcine protiv COVID 19 kod bolesnika sa RB		
Domen	Razmatranja	Nivo slaganja
Klinička praksa 13	Pacijentima sa RB treba ponuditi vakcinaciju protiv COVID-19, u skladu sa ograničenjem u odnosu na starost (odobrenja EUA i/ili FDA). Starost ≥ 12 god, od 7.6.2021	Visok
Klinička praksa 14	Pacijenti sa RMB treba da se vakcinišu protiv COVID-19, u skladu sa starosnim ograničenjem (odobrenja EUA i/ili FDA). Starost ≥ 12 god, od 7.6.2021	Umeren
Klinička praksa 15	Pacijenti sa AIIRB treba da se vakcinišu, u skladu sa starosnim ograničenjem (odobrenja EUA i/ili FDA). starost ≥ 12 god, od 7.6.2021	Umeren
Klinička praksa 16	Pacijente sa RB pacijenti bez AIIRB koji primaju imunomodulatorne lekove treba vakcinisati na sličan način opisan u ovim smernicama kao pacijente sa AIIRB koji primaju istu terapiju	Umeren
Efikasnost/bezbednost Vakcine 17	Na osnovu podataka o mRNA vakcinama protiv COVID-19 dostupnih u SAD, ne postoji prednost jedne vakcine protiv COVID-19 u odnosu na drugu. Stoga, pacijenti sa AIIRB -a treba da dobiju bilo koju vakcinu koja im je na raspolaganju.	Umeren
Efikasnost vakcine 18	Za višedoznu vakcinu, pacijenti sa AIIRB -a treba da prime drugu dozu iste vakcine, čak i ako postoje ozbiljni neželjeni događaji povezan sa prijemom prve doze, opisano u smernicama CDC (centar za kontrolu i prevenciju bolesti) *Jedna dodatna doza Pfizer-BioNTech vakcine protiv COVID-19 (starost ≥ 12 godina) ili Moderne COVID-19 vakcina (starost ≥ 18 godina) se preporučuje najmanje 28 dana nakon završetka druge doze mRNA vakcine za pacijente sa AIIRB koji primaju bilo koju imunosupresivnu ili imunomodulatornu terapiju (osim za hidroksihlorohin). Treba nastojati da se dodatni tip doze mRNA uskladi sa tipom datim u primarnoj seriji mRNA; međutim, ako to nije izvodljivo, dozvoljena je dodatna doza alternativne mRNA vakcine.	Visok *novina u odnosu na verziju 3
Klinička praksa 19	Nije potrebno rutinsko laboratorijsko testiranje (npr. testovi antitela na IgM i/ili IgG na S protein ili nukleokapsidima) da bi se procenio postvakcinalni imunitet niti da se proceni potreba za vakcinacijom kod još nevakcinisane osobe.	Visok
Javno zdravlje 20	Nakon vakcinacije protiv COVID-19, pacijenti sa RB-om treba da nastave da prate smernice za očuvanje javnog zdravlja u vezi sa fizičkim distanciranjem i druge preventivne mere	Visok
Klinička praksa/javno zdravlje 21	Članovi domaćinstva i druge osobe koje su u čestom bliskom kontaktu sa pacijentima sa AIIRB treba da se podvrgnu vakcinaciji protiv COVID-19 kada im je to dostupno, nisu prioritarna grupa za ranu vakcinaciju	Umeren
Odnosi se na RB/efikasnost vakcine 22	Osim pacijenata sa AIIRB-a sa životno ugrožavajućom bolešću (npr. na odeljenju intenzivne nege iz bilo kog razloga), vakcinacija protiv COVID -a bi trebalo da se dogodi što je pre moguće onima kojima se preporučuje, bez obzira na aktivnost i ozbiljnost bolesti	Visok
Odnosi se na RB/efikasnost vakcine 23	Kod pacijenata sa AIIRB sa životno ugrožavajućom bolešću, vakcinaciju protiv COVID-19 treba odložiti dok se bolest ne uvede u stabilno stanje	Umeren
Odnosi se na RB/efikasnost vakcine 24	Pacijenti sa AIIRB a sa aktivnom, ali životno ne ugrožavajućom bolešću treba da prime vakcinu protiv COVID-19	Visok

Odnosi se na RB/ efikasnost vakci ne 25	Pacijenti sa AIIRB sa stabilnom ili niskom aktivnošću bolesti treba da prime vakcinu protiv COVID-19	Visok
Odnosi se na RB/ efikasnost vakcine 26	Pacijenti sa AIIRB koji ne primaju imunomodulatornu terapiju treba da prime prvu dozu vakcine protiv COVID-19 pre početka imunomodulatorne terapije ukoliko je to moguće	Umeren

Uputstva vezana za vreme vakcinacije protiv COVID-19 u odnosu na upotrebu imunomodulatorne terapije u pacijenata sa RB		
Lek	Razmatranje vremenskog perioda vakcinacije	Nivo slaganja
Hydroxychloroquine; sulfasalazine; leflunomide; apremilast; IVIG	Nije potrebno vremensko prilagođavanje i odlaganje vakcine	Visok
Metotrexate; mycophenolate mofetil; azathioprine; cyclophosphamide (IV or oral); TNFi; IL-6R; IL-1R; IL-17; IL-12/23; IL-23; belimumab; JAK inhibitors; abatacept (IV or SC); oral calcineurin inhibitors; GCs (prednisone, ekvivalentne doze <20mg dnevno)*	Nije potrebno vremensko prilagođavanje i odlaganje vakcine *Konsenzus nije postignut za pacijente koji su primali glukokortikoide (GC) u dozama ekvivalentnim prednizonu ≥ 20 mg/dan.	Umeren
Rituximab	Pod pretpostavkom da je pacijentov rizik od COVID-19 nizak ili se rizik može umanjiti sprovođen opštih preventivnih mera (npr. samoizolacija), rasporediti vakcinaciju tako da serija vakcina bude započeta približno 4 nedelje pre sledećeg zakazanog ciklusa rituksimaba	Umeren

Uputstva vezana za vreme primene imunomodulatorne terapije u odnosu na primenu vakcine protiv COVID-19 kod pacijenata sa RB		
Lek	Razmatranje vremenskog perioda imunomodulatorne Th	Nivo slaganja
Hydroxychloroquine; apremilast; IVIG; GCs (prednisone, ekvivalentna doza < 20mg dnevno	Nije potrebna promena terapijskog režima	Visok
Sulfasalazine; leflunomide; azathioprine; cyclophosphamide (oral); TNFi; IL-6R; IL-1R; IL-17; IL-12/23; IL-23; belimumab; oral calcineurin inhibitors; GCs (prednisone-ekvivalentna doza ≥ 20 mg/dan)	Nije potrebna promena terapijskog režima	Umeren
Mycophenolat	Pod pretpostavkom da je bolest stabilna, preskočiti 1 nedelju nakon svake doze vakcine	Umeren
Metotreksat	Za pacijente sa dobro kontrolisanom bolešću pauzirati metotreksat 2 nedelje nakon svake pojedinačne doze vakcine protiv COVID-19,	Umeren
JAK inhibitori	Pauzirati JAK inhibitor 1 nedelju posle svake doze vakcine	Umeren
Abatacept (sc)	Pauzirati abatacept i 1 nedelju pre i nedelju dana samo nakon prve doze vakcine protiv COVID-19; bez prekida nakon druge doze vakcine	Umeren
Abatacept (iv)	Prilagoditi vreme administracije leka tako da prva doza vakcine bude 4 nedelje nakon infuzije abatacepta (tj. ceo interval doziranja), i odložiti sledeću infuziju abatacepta za 1 nedelju (tj. ukupno 5 nedeljni jaz); nema prilagođavanj za drugu dozu vakcine	Umeren
Cyclophosphamide CFS (IV)	Kad god je moguće primeniti CFS približno nedelju dana nakon svake doze vakcine	Umeren
Rituximab	Pod pretpostavkom da je pacijentov rizik od COVID-19 nizak ili se rizik može umanjiti sprovođenjem opštih preventivnih mera (npr. samoizolacija), rasporediti vakcinaciju tako da serija vakcina bude započeta približno 4 nedelje pre sledećeg zakazanog ciklusa rituksimaba. Nakon vakcinacije, odložiti rituksimab 2–4 nedelje nakon poslednje doze vakcine ako aktivnost bolesti dozvoljava	Umeren
*Dodatna doza Svi imunomodulatorni ili imunosupresivni lekovi	Osim za glukokortikoide i anticitokinsku terapiju odložiti sve imunomodulatorne ili immunosupresivne lekove za 1-2 nedelje nakon dopunske vakcinacije, pod pretpostavkom da aktivnost bolesti dozvoljava**	Umeren
* novina u odnosu na verziju 3 Rituksimab***	Pacijenti na rituksimabu ili drugim anti CD20 lekovima treba da razgovaraju sa svojim reumatologom o optimalnom vremenu dodatne vakcinacije	

**S obzirom na trenutne neizvesnosti u pogledu bezbednosti davanja dodatnih doza mRNA vakcine pacijentima koji su već primili vakcinu sa jednom dozom J&J, radna grupa nije postigla konsenzus u pogledu preporučivanja dodatnih doza vakcine protiv mRNA pacijentima koji su prethodno primili vakcinu J&J sa jednom dozom. Za pacijente sa RMB koji nisu vakcinisani, radna grupa je preporučila da prime jednu od dve mRNA vakcine pre nego jednu dozu Johnson & Johnson (J&J) vakcina. Preferiranost vakcina mRNA delimično je bila rezul-*

tat činjenice da je dopunska doza sada odobrena za vakcine mRNK. Ovo pitanje se može ponovo razmotriti ako se odobri strategija dodatne doze i preporučiti pacijentima koji su primili vakcinu sa jednom dozom.

***Radna grupa nije postigla konsenzus o tome da li biološki lekovi, poput inhibitora faktora tumorske nekroze (TNF) i drugi, uključujući IL-17, IL-12/23, IL-23, IL-1R, IL-6R antagoniste, značajno umanjuju vakcinalni odgovor koji bi opravdao njihov privremeni prekid. Iz tog razloga nije data preporuka da li da se privremeno obustavi ili nastavi sa ovim tretmanima u vreme dodatne doze dok se ne prikupe dodatni dokazi*

**** Neki lekari mere CD19 B ćelije kao pomoć za naknadno doziranje rituksimaba. Za one koji se odluče za doziranje bez takvih informacija, ili za njih takvo merenje nije dostupno ili izvodljivo, preporuka je da se treća doza obezbedi dve do četiri nedelje pre sledeće očekivane doze rituksimaba.*

Novine u smernicama sadrže takođe informaciju o odobrenju za hitnu upotrebu (avgust 2021.) od strane FDA-a, monoklonskih antitela REGEN-COV, kao mera za profilaksu (prevenciju) nakon izlaganja COVID-19 odraslih i dece (12 godina i starijih od najmanje 40 kg) koji su na velikom riziku od razvoja ozbiljnog COVID-19. Ova rizična grupa uključuje reumatološke pacijente i one koji primaju imunosupresivnu ili imunomodulatornu terapiju, osim hidroksihlorohina. Pacijenti koji su bili izloženi pojedincu sa COVID-19 trebalo bi da pitaju svog lekara da li bi ovaj tretman bio koristan kao dodatna mera predostrožnosti. Profilaksa sa REGEN-COV-om nije zamena za vakcinaciju protiv COVID-19.

Za razliku od ACR-a EULAR je publikovao stav o vakcinaciji, bez detaljnih preporuka (5). EULAR ov stav o vakcinaciji protiv SARS-CoV-2 kod bolesnika sa RMB (decembar 2020)

1. Ove informacije se zasnivaju na saznanjima dostupnim u ovom trenutku, shvatajući da konkretni podaci o efikasnosti novih vakcina protiv COVID-a 19 kod pacijenata sa RMB i kod pacijenata lečenih lekovima koji utiču na imunološki sistem još uvek nisu dostupni
2. Ove vakcine se mogu bezbedno koristiti kod pacijenata sa RMB, kao i kod pacijenata koji primaju lekove koji utiču na imunološki sistem
3. Poželjno je da se vakcine daju kada je bolest u mirnoj fazi; takođe je poželjno vakcinisati se pre planirane imunosupresije ako je to izvodljivo
4. Nezavisno od vakcinacije protiv SARS-CoV-2, preporučuje se vakcinacija protiv pneumokoka i gripa kod pacijenata sa RMB i pacijenata lečenih lekovima koji utiču na imunološki sistem.

Iako su smernice izdate u svetlu najboljih dostupnih dokaza, nauka o vakcinaciji protiv COVID-19 prolazi kroz brzu evoluciju. Potrebni su nam direktni dokazi, poput onih iz randomizovanih ispitivanja, da bismo stručnu javnost najbolje informisali o tome šta možemo učiniti da zaštitimo naše pacijente od SARS-CoV-2.

Zato aktuelne preporuke za lečenje i vakcinaciju treba da budu dodatni podsticaj za nova istraživanja.

LITERATURA

1. Landewé RBM, Machado PM, Kroon F, et al. EULAR provisional recommendation for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-COV-2; *Ann Rheum Dis* 2020;79:851–8.
2. <https://rheumatology.medicinematters.com/covid-19/infection/covid-19-vaccination-patients-rheumatic-diseases/18897380>
3. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L et al. American college of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 3; *Arthritis Rheumatol.* 2021, 73 (2): e1-e12.
4. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases – Version 3. *Arthritis Rheumatol* 2021. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.4192>
5. Bijlsma JWJ. EULAR December 2020 viewpoints on SARS-CoV-2 vaccination in patients with RMDs; *Ann Rheum Dis* 2021; 80:411–2.

¹Univerzitetska dečja klinika, Beograd, Srbija;

Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet
Univerzitetški Klinički centar Niš

MULTISISTEMSKI INFLAMATORNI SINDROM KOD DECE (MIS-C)

JELENA VOJINOVIĆ

Većina dece sa teškim akutnim respiratornim sindromom koronavirusa 2 (SARS-CoV-2) ostaje asimptomatska ili razvija samo blage simptome. Međutim, javljaju se retki teški slučajevi. Tokom proleća 2020. godine opisan je novi pedijatrijski sindrom, verovatno postinfektivna komplikacija koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19). U početnom izveštaju se govorilo o 8 dece sa znacima hiperinflamacije i šoka i karakteristikama u skladu sa Kavasakijevom bolešću (KD) ili sindromom toksičnog šoka. U početku nazvan pedijatrijski inflamatorni multisistemski sindrom, danas se obično naziva multisistemski inflamatorni sindrom kod dece (MIS-C). Zabrinjavajuće je to što pacijenti sa MIS-C generalno imaju težu bolest od dece sa akutnim COVID-19, često zahtevaju hospitalizaciju, a ponekad i kritičnu negu. Slučajevi MIS-C sada su prijavljeni iz mnogih zemalja. Samo u Sjedinjenim Državama je više od 2.000 slučajeva i 30 smrtnih slučajeva zadovoljilo MIS-C definiciju Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC).

Tabela 1. Definicija slučaja za multisistemski inflamatorni sindrom kod dece (MIS-C)
CDC (*Center for Disease Control*)

Pojedinac mlađi od 21 godine sa temperaturom, laboratorijskim dokazima upale i dokazima klinički teške bolesti koja zahteva hospitalizaciju, sa multisistemskim (> 2) zahvaćenim organima (srčanim, bubrežnim, respiratornim, hematološkim, gastrointestinalnim, dermatološkim ili neurološkim);
Nema alternativnih prihvatljivih dijagnoza
Pozitivan na trenutnu ili nedavnu infekciju SARS-CoV-2 pomoću RT-PCR, serologije ili testa na antigen; ili izloženost COVID-19 u roku od 4 nedelje pre početka simptoma
Temperatura > 38,0 ° C tokom ≥24 sata ili izveštaj o subjektivnoj groznici koja traje ≥24 h uz prisustvo (ali se ne ograničava na), jedno ili više od sledećeg: <ul style="list-style-type: none"> • povišen C-reaktivni protein (CRP), • ubrzana sedimentacija eritrocita (ESR), • povišen fibrinogen, • povišen prokalcitonin, • povišen D-dimer, • povišen feritin, • povišen LDH • povišen interleukin 6 (IL-6) • povišeni neutrofilii • smanjeni limfociti • nizak albumin

Smatra se da ovaj sindrom nastaje kao posledica citokinske oluje koja se razvija nakon kontakta sa virusom kod dece sa imuno-genetskom sklonošću. MIS-C se javlja 2 do 6 nedelja nakon infekcije SARS-CoV-2 i karakteriše ga uporna groznica i nespecifični simptomi koji uključuju: bol u trbuhu, povraćanje, glavobolju, umor, nesekretorni konjuktivitis (hiperemija) i osip nalik na Kawasaki-jevu bolest (vasculitis). Deca koja su razvila težu kliničku sliku prezentovala su se sa višeorganskim popuštanjem i šokom za koji je bila potrebna inotropna podrška. Laboratorijske studije pokazale su in-

tenzivnu upalu sa povišenim nivoom C-reaktivnog proteina, feritina, troponina i N-terminalnog pro-B tipa natriuretičkog peptida i smanjenim nivoom hemoglobina, trombocita i limfocita. Suočeni sa novom bolešću bez dokazane terapije, pedijatri su lečili pacijente koristeći svoju „najbolju pretpostavku“ o tome šta bi moglo biti korisno. Na osnovu sličnosti MIS-C sa Kawasaki-jevom bolešću, sindromom aktivacije makrofaga i sindromom stafilokoknog toksičnog šoka najčešće su za lečenje korišćeni imunomodulatorni lekovi koji su dokazano efikasni u ovim stanjima. Pojava karditisa i aneurizmi koronarnih arterija važna je karakteristika preklapanja i MIS-C i Kawasaki-jeve bolesti zbog čega se započelo sa primenom intravenskih imunoglobulina (IVIG) kao dokazano efikasnim tretmanom za Kawasaki-jevu bolest. Drugu terapijsku linije čine kortikosteroidi (primenjeni u umerenim ili bolusnim dozama). Međutim, neka deca sa MIS-C se oporavljaju samo uz simptomatsku terapiju zbog čega je vrlo važno dobro proceniti u kom slučaju treba primeniti agresivniji terapijski pristup.

Nedavno je objavljena meta-analiza svih publikovanih slučajeva kao i analiza slučajeva u Americi. Kao što su opisali Riphagen i sar., hiperinflamatorni šok je čest element u MIS-C. U meta-analizi utvrđeno da je 60,0% dece zahtevalo vazopresorsku podršku i/ili reanimaciju tečnošću, pored toga što je 71,0% dece primljeno na intenzivnu negu. Iako su deca bila kritično bolesna i sa znacima ekstenne inflamacije, većina je odgovorila na brzu primenu antiinflamatornih agenasa, naime IVIG-a i kortikosteroida. Značajan nalaz bio je da 11 od 662 jedinice (1,7%) nije preživelo. Stopa smrtnosti u ovom pregledu uporediva je sa onom koja je primećena kod odraslih sa teškim COVID-19 u dobi od 55–64 godine (1% do 3%). Iako je nizak, mnogo je veći od stope mortaliteta od 0,09% primećene kod dece sa COVID-19. Analiza slučajeva u SAD obuhvatila je 570 pacijenata sa MIS-C u SAD. Procenat smrtnih slučajeva za kohortu bio je uporediv sa onim koji je zabeležen u meta-analizi (1,8%).

Dominacija srčanih manifestacija kod dece sa multisistemskim inflamatornim sindromom bila je zapanjujuća. Mnogi od pacijenata u ovoj meta-analizi imali su početni ehokardiogram koji je bio normalan i nekoliko dana kasnije pokazao je smanjenu ejectionu frakciju ili proširenje/aneurizmu koronarnih arterija. Utvrdili su da je najčešća srčana abnormalnost, na ehokardiogramu, smanjena ejectiona frakcija (45,0%). U skladu sa ovim nalazima, nedavno istraživanje otkrilo je da su odrasli koji su se nedavno oporavili od COVID-19 imali kontinuirano srčano oboljenje i upalu miokarda. Shodno tome, deca koja se podvrgavaju proceni MIS-C treba da imaju osnovni ehokardiogram, elektrokardiogram i ponovljeno snimanje kako bi pratili srčanu funkciju i promene arterija.

MIS-C je opasna sistemska inflamacija koju karakterišu ekstremna upala, groznica, abdominalni simptomi, konjunktivitis i osip. Deca će tipično pokazivati znakove/simptome MIS-C tri do četiri nedelje nakon infekcije COVID-19, a mnoga će brzo napredovati do šoka i kardiorespiratorne insuficijencije. Porodice treba da potraže hitnu medicinsku pomoć jer se deca sa ovim stanjem brzo dekompenzuju i većini dece će biti potrebno zbrinjavanje u jedinici intenzivne nege. Sve u svemu, deca će preživeti ovo hiperinflamatorno stanje primenom IVIG -a, steroida, multidisciplinarnog tima zdravstvenih radnika, a u nekim slučajevima i imunomodulatornih lekova. MIS-C je redak, ali sa potencijalne dugoročne posledice ove bolesti trenutno nepoznate.

LITERATURA:

1. American Academy of Pediatrics. CDC details COVID-19-related inflammatory syndrome in children. www.aappublications.org/news/2020/05/14/covid19inflammatory051420
2. Riphagen S, Gomez X, Gonzales-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic *Lancet* 2020; May 7. doi: 10.106/S0140-6736(20)31094-1.
3. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children-United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* ePub:7 August 2020. DOI: 10.15585/mmwr.mm6932e2
4. Feldstein L.R., Rose E.B. Horwitz S.M. et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med.* 2020; (NEJMoa2021680) <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>
5. Ahmed M et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. doi. [org/10.1016/j.eclinm.2020.100527](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527)

²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

MULTISISTEMSKI INFLAMATORNI SINDROM (MIS-C) I KAWASAKIJEVA BOLEST KOD DECE

SNEŽANA RSOVAC^{1,2}, JASNA KALANJ^{1,2}, KATARINA MILOŠEVIĆ^{1,2},
MARKO PETROVIĆ¹, MARIJA KARLIČIĆ¹, SVETLANA BULJUGIĆ¹, MAJA BJELIĆ¹,
IGOR STEFANOVIĆ^{1,2}, ANDRIJA PAVLOVIĆ¹

KRATAK SADRŽAJ: *Multisistemski inflamatorni sindrom kod dece (MIS-C) predstavlja pojavu nekontrolisanog inflamatornog odgovora koji je uzrokovan virusom SARS-CoV-2. Zbog preklapanja kliničkih karakteristika i nedostatka dijagnostičkog testa za Kawasakijsku bolest (KD) ili MIS-C diferencijalna dijagnostika je otežana. Trenutna pandemija infekcije SARS-CoV-2 uslovljava da hospitalizaciju zahteva oko 20% obolelih a kod 3% obolelih se razvija slika akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS) sa visokom stopom smrtnosti. Međutim, i dalje se prijavljuje da je pedijatrijski COVID-19 blaga bolest, koja pogađa samo 8% dece. Razlog manjeg oboljevanja dece po najnovijim saznanjima je posledica oslabljene aktivacije IFN-alfa i IFN regulatora 3. Zanimljivo je da postoji podskup pacijenata koji razvijaju kasni ali izraženi imunološki odgovor na SARS-CoV-2 infekciju i nakon 4-6 nedelja razvijaju MIS-C. Kliničke karakteristike MIS-C nalikuju određenim pedijatrijskim reumatološkim oboljenjima, poput Kawasakijske bolesti koja pogađa male i srednje krvne sudove. Druge karakteristike MIS-C podsećaju na sindrom aktivacije makrofaga (MAS). Međutim, nedavna istraživanja ukazuju na jasne kliničke i laboratorijske razlike između MIS-C, Kawasakijske bolesti i MAS. Od početka pandemije SARS-CoV-2, MIS-C je postao kandidat za najčešći uzrok stečenih srčanih oboljenja kod dece.*

Ključne reči: SARS-CoV-2, MIS-C, Kawasakijska bolest, deca.

UVOD

Za razliku od odraslih, infekcija COVID-19 kod dece je u 90% slučajeva asimptomatska. Najčešći klinički simptomi kod dece su kašalj (48%), groznica (41%), dijareja (8,8%) i povraćanje (6,7%). Kod odojčadi mlađe od 12 meseci javlja se loš apetit i problemi sa hranjenjem. Čini se da je začepljenost nosa, gubitak ukusa i mirisa, gušobolja, glavobolja, bolovi u stomaku, umor i bol u mišićima slične učestalosti kao kod odraslih. Laboratorijski nalazi karakterišu se niskim CD4+ i CD8+ T-ćelijama, visokim neutrofilima, povišenim vrednostima enzima jetre, hiperglikemijom, povišenim prokalcitonin i nižim vrednostima C3 i C4. Postoji oslabljena aktivacija interferona-alfa (IFN- α) i interferona-regulatora3 (IFNR3). Faktori rizika za tešku kliničku sliku kod dece su u korelaciji sa mlađim uzrastom, neutrofilijom, visokim vrednostima LDH, smanjenjem CD4+ i CD8+ T ćelija i progresivnim promenama na pluća. Ipak, većina istraživača prijavljuje blagu bolest sličnu gripu kod dece sa COVID-19 kao i potpuni oporavak za 1-2 nedelje (1,2). Stopa smrtnosti hospitalizovane dece do sada je bila 0,18%.

Početkom maja 2020.godine pojavili su se izveštaji iz Velike Britanije o deci koja zahtevaju prijem na odeljenja intenzivne nege zbog neobjašnjivog multisistemskog inflamatornog sindroma

sa karakteristikama Kawasakijske bolesti (3). Većina obolele dece bila je PCR negativna na virus SARS-CoV-2, ali su bila pozitivna na antitela, što ukazuje na preležanu infekciju. Pretpostavljeno je da je uzrok kliničkog sindroma postinfekcijski inflamatorni odgovor nakon infekcije SARS-CoV-2. Svetska zdravstvena organizacija (SZO) koristi izraz multisistemska inflamatorna sindrom kod dece i adolescenata privremeno povezan sa SARS-Cov-2 (MIS-C) za opisivanje bolesti; čije su definisane karakteristike predstavljene u tabeli 1 (4).

Tabela 1. Definicija SZO za MIS-C

Primenjuje se na decu i adolescente u dobi od 0 do 19 godina koji ispunjavaju sve sledeće kliničke kriterijume:

1. Groznica 3 dana ili duže

2. Dva ili više od sledećeg:

- osip ili bilateralni konjunktivitis (nepurulentni) ili mukokutana upala usta, ruke ili stopala
- hipotenzija ili šok
- disfunkcija miokarda, perikarditis, valvulitis ili abnormalnosti koronarnih arterija (na osnovu ehokardiografije i laboratorijskih analiza povišenog troponina, NT-proBNP)
- koagulopatija (produženo PT/ INR, aPTT, D-dimer)
- akutni gastrointestinalni simptomi (povraćanje, dijareja) ili bol u stomaku

3. Povišen nivo nespecifičnih pokazatelja upale (npr. brzina sedimentacije eritrocita, C-reaktivni protein, prokalcitonin)

4. Nema očiglednog alternativnog mikrobnog uzroka upale (bakterijska sepsa, sindrom stafilokoknog ili streptokoknog toksičnog šoka)

5. Dokazi o COVID-19 (pozitivan PCR test, antigen koji se može detektovati ili antitela) ili verovatno izlaganje COVID-19

Sličnost MIS-C sa Kawasakijskom bolešću

Prvi izveštaji iz Velike Britanije, Italije, Španije i Njujorka o slučajevima MIS-C opisivali su kliničku sliku koja je imala puno sličnosti sa Kawasakijskom bolešću(5,6,7). MIS-C se odlikuje učestalom disfunkcijom miokarda, limfopenijom, neutrofilijom, trombocitopenijom i povišenim feritinom u perifernoj krvi. Kawasakijska bolest ima značajnu učestalost trombocitoza nakon početne febrilne faze i veću zahvaćenost koronarnih arterija u poređenju sa preovlađujućom miokardnom disfunkcijom kod MIS-C.

Kako razlikovati MIS-C i Kawasakijsku bolest?

Slučajevi šoka kod MIS-C pokazali su laboratorijske abnormalnosti koje su bile značajnije izmenjene u poređenju sa vrednostima kod šoka kod Kawasakijske bolesti. Obe populacije pacijenata koje su razvile šok pokazale su povišene vrednosti C reaktivnog proteina (CRP) i feritina, ali su ipak vrednosti CRP i feritina bile niže kod pacijenata sa Kawasakijskom bolešću. U pogledu

rasne pripadnosti šok kod MIS-C je bio prisutniji kod Afroamerikanaca i Hispanoamerikanaca, dok su Kawasaki pacijenti koji su razvili šok bili više azijskog porekla. Pacijenti sa šokom kod Kawasakijske bolesti nisu razvijali limfopeniju, imali su manje izraženu trombocitopeniju sa tendencijom da nakon 10-14 dana bolesti se konvertuje u višenedeljnu trombocitozu. Kod onih pacijenata koji su razviju šok u sklopu MIS-C broj trombocita se normalizovao nakon završetka akutne faze. Najizrazitija klinička karakteristika MIS-C je zahvaćanost miokarda i značajna disfunkcija miokarda sa povišenim laboratorijskim markerima, troponinom i natriuretskim peptidom tipa B (BNP). Kod najteže obolelih pacijenata sa Kawasakijskom bolešću postoji obavezna zahvaćenost koronarnih arterija i sekundarna srčana disfunkcija. Nivoi BNP -a i troponina su blago povišeni (8, 9,10).

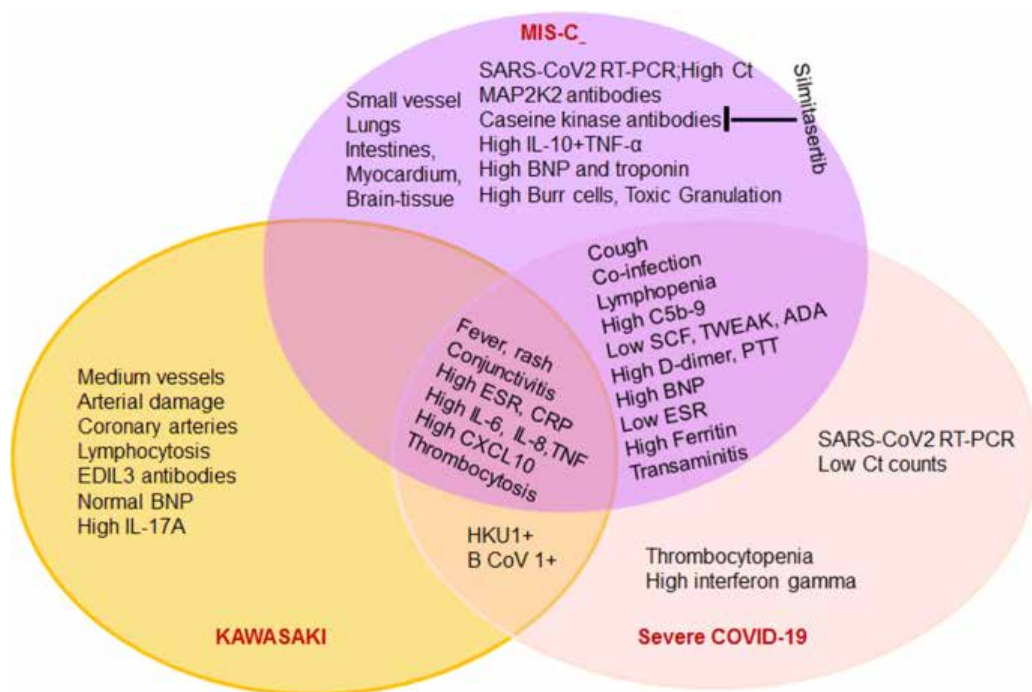
U studiji Vella i sar. upoređivani su odrasli i pedijatrijski pacijenti sa infekcijom COVID-19 kao i pedijatrijski pacijenti sa MIS-C. U kohorti MIS-C primećeno je da postoji kontinuirana aktivacija adaptivnog imunološkog odgovora uslovljena stalnim prisustvom antigena. Moguće je da kod mlađe dece odgovor domaćina na SARS-CoV-2 nije nužno snažan, imunološka aktivacija domaćina nije u stanju da potpuno očisti sistem od virusa u akutnoj fazi bolesti; tako postoji stalna stimulacija antigenom. Kod pacijenata sa MIS-C, CD8+T ćelije periferne krvi, posebno CKS3CR1+CD8+T ćelije, značajno su povišene u poređenju sa pacijentima sa akutnom infekcijom COVID-19. Ista grupa je pronašla korelaciju između smanjenja nivoa HLA-DR+CD38+T ćelija i kliničkog poboljšanja MIS-C. Međutim, postoje i dokazi da su citotoksične CD8+ T ćelije neregulisane, a postoji i tzv.iscrpljenost CD8+ T ćelija u MIS-C, što se u izvesnoj meri može videti i kod Kawasakijske bolesti (11).

Carter i sar. iz Velike Britanije su analizirali pacijente sa MIS-C u različitim vremenskim fazama: akutnoj fazi (T1, n = 23), fazi rezolucije (T2, n = 14) i tokom rekonvalescentne faze (T3, n = 10). Otkrili su visoku ekspresiju HLA-DR na $\gamma\delta$ i CD4+ CCR7+ T ćelijama u akutnoj fazi, što sugerise da su ove populacije imunoloških ćelija aktivirane ali i ostale aktivirane kroz rekonvalescentnu fazu. Pokazali su da u perifernoj krvi ćelije koje predstavljaju antigen imaju nisku ekspresiju HLA-DR i CD86, što potencijalno ukazuje na oslabljenu prezentaciju antigena. U izveštajima Vella i sar. i Carter i sar., podaci ukazuju na dokaze da su i antigen i odgovor domaćina oslabljeni u MIS-C, što može dovesti do kontinuirane antigenske simulacije i hroničnog adaptivnog imunološkog odgovora (12).

Consiglio i sar. su analizirali imunološki status, nivo citokina i antitela kod pacijenata sa MIS-C, Kawasakijskom bolešću, kod zdrave dece i dece zaražene SARS-CoV-2. Rezultati su pokazali da se MIS-C u određenoj meri preklapa i sa Kawasakijskom bolešću i sa hiperimunskim sindromom za odrasle nakon COVID-19 tj. MIS-A, ali dominacija određenih citokina bila je različita u svakoj od ovih podgrupa. Postojala je veća sličnost u citokinskim profilima dece zaražene MIS-C i SARS-CoV-2, ali i razlika u odnosu na Kawasakijsku bolest. Značajne razlike bile su u vrednostima IL-6, IL-17, CKSCL10, ADA i faktora matičnih ćelija (SCF). Vrednosti IL-6, IL-17 i CKSCL10 su značajno veće kod Kawasakijske bolesti u poređenju sa pacijentima sa MIS-C (13) (slika 1).

EDIL3, ponavljajuće sličan endotelni faktor rasta; MAP2K2, MAP kinaza; BNP, natriuretički peptid tipa B; SCF, faktor matičnih ćelija; TVEAK, slab induktor apoptoze povezan sa TNF-om; ADA, adenzin deaminaza; HKU1, humani koronavirus 1 (alfa); B CoV 1, betakoronavirus 1 (ljudi i goveda); ESR, brzina sedimentacije eritrocita; CRP, C-reaktivni protein.

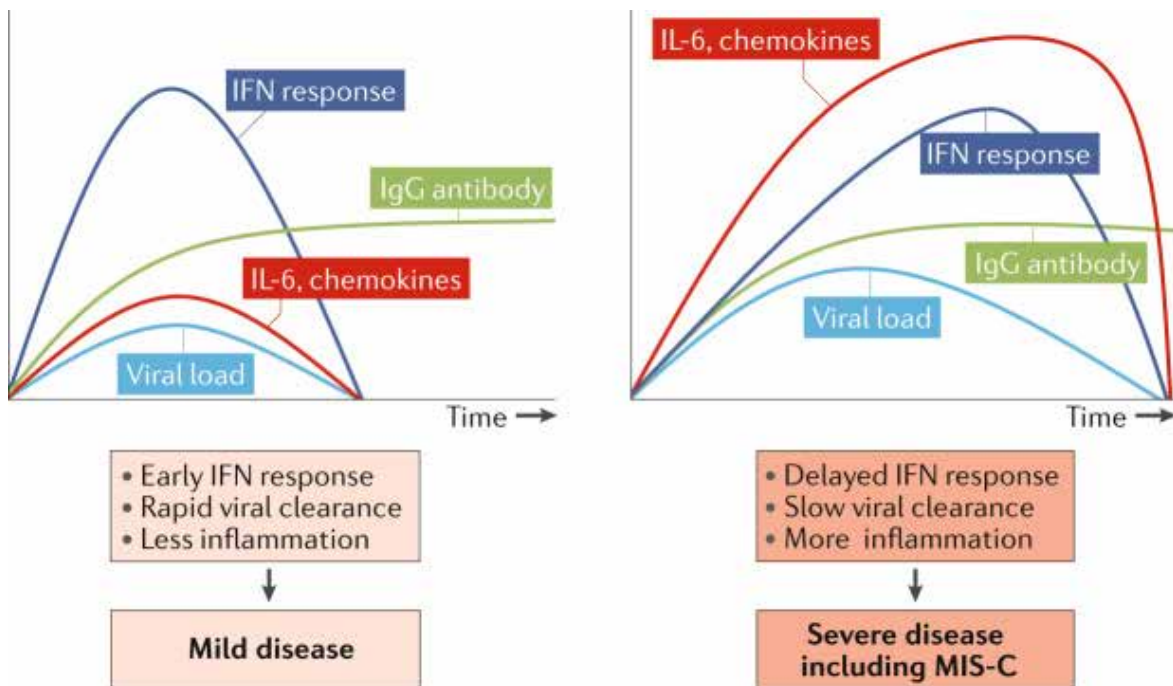
Podaci iz najveće međunarodne studije (33 evropske, azijske i američke bolnice) pokazali su težu kliničku sliku MIS-C u odnosu na Kawasakijsku bolest. Više od 40% pacijenata sa MIS-C je zahtevalo hitnu intenzivnu negu. Deca sa MIS-C imala su veći nivo BNP, D-dimera, CRP i feritina i razvili su više srčanih komplikacija od pacijenata sa Kawasakijskom bolešću, posebno perikardni izliv, valvulitis i disfunkciju leve komore koja je zahtevala inotropnu podršku i mehaničku ventilaciju kao i duže



Slika 1. Različite i preklapajuće karakteristike MIS-C, Kavasakijeve bolesti i teške bolesti COVID-19 kod dece.

trajanje hospitalizacije. Samo 15% ovih pacijenata sa MIS-C je ispunilo kriterijume za KD. Pacijenti sa Kavasakijevom bolešću imali su značajno bolju kliničku prezentaciju i vrlo malo srčanih abnormalnosti osim dilatacija koronarnih arterija (14). Identifikacija gena koji su aktivirani ili sniženi tokom Kavasakijeve bolesti i MIS-C bolesti pokazali su preklapanje puteva u ovim oboljenjima (15).

Kod dece sa MIS-C, laboratorijski nalazi upućuju na vaskulitis i srčanu disfunkciju praćenu visokim nivoom troponina, D-dimera i natriuretskog peptida tipa B (BNP). Vrednosti IL-10 i TNF- α su bile značajnije povišene, ali ne i vrednosti interferon-gama. Ovi rezultati sugerišu da je MIS-C sindrom imunološke aktivacije, ali ne i akutni infektivni proces (16). Carter i sar. sugerisali da postoje dva imunopatogena pokretača MIS-C, jedan je izmenjeni odgovor interferona gama, a drugi je adaptivna imunološka reakcija (12) (slika 2).



Slika 2. Patogeneza multisistemskog inflamatornog sindroma kod dece: hipoteza. Vreme reakcije interferona (IFN) na SARS-CoV-2 infekciju može varirati u zavisnosti od virusnog opterećenja i genetskih razlika u odgovoru domaćina. Kada je virusno opterećenje nisko, IFN odgovori su uključeni i doprinose uklanjanju virusa, što dovodi do blage infekcije. Kada je virusno opterećenje veliko i/ili genetski faktori usporavaju antivirusne odgovore, replikacija virusa može odložiti IFN odgovor, a citokinska oluja može nastati pre nego što adaptivni odgovori neutrališu virus, što rezultira teškom bolešću, uključujući multisistemski inflamatorni sindrom kod dece (MIS-C).

Anderson i sar. pokazali su da deca sa MIS-C imaju veći nivo IgG antitela koja neutralizuju SARS-CoV-2 efikasnije u poređenju sa decom sa teškim COVID-19, što ukazuje na prisustvo jačeg adaptivnog odgovora imunog sistema u MIS-C (17). Postoje velike razlike u prezentaciji infekcija SARS-CoV-2 i MIS-C među pacijentima što može biti posledica njihove genetske predispozicije, poput alela HLA.

ZAKLJUČAK

Većina naših napora ulaže se u pokušaj uspešne razlike između Kawasakijske bolesti i MIS-C. Postoji mnogo kliničkih i laboratorijskih nalaza, podataka o ćelijskim fenotipima i o antitelima koji pokazuju donekle slične, ali uglavnom različite markere između Kawasakijske bolesti i MIS-C. MIS-C dobro reaguje na primenu visokih doza IVIG-a (preuzeto iz protokola lečenja Kawasakijske bolesti), na visoke doze kortikosteroida, primenu inhibitora interleukina 1 (IL-1) i antikoagulacionu terapiju aspirinom. Objavljeno je više algoritama za lečenje a preporuke radne grupe Američkog udruženja za reumatologiju insistiraju na mogućnosti promena u odnosu na nova saznanja i ispitivanja. Do sada je većina pacijenata otpuštena sa bolničkog lečenja bez većih komplikacija. U doba pandemije, MIS-C je preteo titulu „najčešće stečene pedijatrijske srčane bolesti“ od Kawasakijske bolesti.

LITERATURA

1. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663–5.
2. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J, et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol*. 2021;93(2):1057–69.
3. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2020;395(10237):1607–8.
4. World Health Organisation, Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19, WHO/2019nCoV/Sci_Brief/Multisystem_Syndrome_Children/2020.1
5. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607–8.
6. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771–8.
7. Moraleta C, Serna-Pascual M, Soriano-Aranda A, Simo S, Epalza C, Santos M, et al. Multi-inflammatory syndrome in children related to SARS-CoV-2 in Spain. *Clin Infect Dis*. 2020;72:e397–401.
8. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMSTS): Cardiac features, management and short-term outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*. 2020;41(7):1391–401.
9. Minocha PK, Phoon CKL, Verma S, Singh RK. Cardiac findings in pediatric patients with multisystem inflammatory syndrome in children associated With COVID-19. *Clin Pediatr (Phila)*. 2020:9922820961771.
10. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):69.
11. Vella L, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Diorio C, Alanio C, et al. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.09.25.20201863>.
12. Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores KJ, Wellman P, Seow J, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2020;26(11):1701–7.
13. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell*. 2020;183(4):968–81 e7.
14. Bautista-Rodriguez C, Sanchez-de-Toledo J, Clark BC, Herberg J, Bajolle F, Randanne PC, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: an international survey. *Pediatrics*. 2020;147:e2020024554.
15. Beckmann ND, Comella PH, Cheng E, Lepow L, Mouskas K, et al. Cytotoxic lymphocytes are dysregulated in multisystem inflammatory syndrome in children. *medRxiv: Beckmann AG*; 2020.
16. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, McNerney KO, Chase J, Burudpakdee C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest*. 2020;130(11):5967–75.

17. Anderson EM, Diorio C, Goodwin EC, McNerney KO, Weirick ME, Gouma S, et al. SARS-CoV-2 antibody responses in children with MIS-C and mild and severe COVID-19. medRxiv. 2020.

S U M M A R Y

University Children's Medical Clinic Faculty in Belgrade

MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME (MIS-C) AND KAWASAKI DISEASE (KD) IN CHILDREN

Snežana Rsovac^{1,2}, Jasna Kalanj^{1,2}, Katarina Milošević^{1,2}, Marko Petrović¹, Marija Karličić¹, Svetlana Buljugić¹, Maja Bjelić¹, Igor Stefanović^{1,2}, Andrija Pavlović¹

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) is the occurrence of an uncontrolled inflammatory response caused by the SARS-CoV-2 virus. Due to the overlap of clinical features and the lack of a diagnostic test for Kawasaki disease (KD) or MIS-C, differential diagnosis is difficult. The current pandemic of SARS-CoV-2 infection requires that about 20% of patients on hospitalization, and 3% of patients develop a picture of acute respiratory distress syndrome (ARDS) with a high mortality rate. However, pediatric COVID-19 is still reported to be a mild disease, affecting only 8% of children. According to the latest knowledge, the reason for the lower morbidity of children is a consequence of impaired activation of IFN-alpha and IFN regulators 3. Interestingly, there is a subset of patients who develop a late but pronounced immune response to SARS-CoV-2 infection and develop MIS-C after 4-6 weeks. The clinical features of MIS-C resemble certain pediatric rheumatic diseases, such as Kawasaki disease, which affects small and medium-sized blood vessels. Other features of MIS-C are reminiscent of macrophage activation syndrome (MAS). However, recent research indicates clear clinical and laboratory differences between MIS-C, Kawasaki disease, and MAS. Since the beginning of the SARS-CoV-2 pandemic, MIS-C has become a candidate for the most common cause of acquired heart disease in children.

Key words: SARS-CoV-2, MIS-C, Kawasaki disease, children

Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

REUMATOLOŠKE MANIFESTACIJE POST-COVID SINDROMA

Klin. asist. dr sci. med. dr SLAVICA PAVLOV-DOLIJANOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: *Post-COVID sindrom se sve više prepoznaje kao novi klinički entitet u kontekstu infekcije SARS-CoV-2. Simptomi koji traju duže od tri nedelje nakon dijagnoze COVID-19 karakterišu post-COVID sindrom. Trenutno ne postoji konsenzus o klasifikaciji post-COVID sindroma. Njegova učestalost se kreće od 10% do 35%, međutim, prijavljene su stope od čak 85% među pacijentima koji su bili hospitalizovani. U literaturi su prijavljene različite muskuloskeletne i autoimune manifestacije povezane sa COVID-19. Stoga je COVID-19 nova diferencijalna dijagnoza koju treba imati na umu pri proceni pacijenata sa muskuloskeletnim simptomima, a reumatolozi bi mogli da imaju ključnu ulogu u identifikaciji slučajeva COVID-19 u ranim fazama bolesti.*

Ključne reči: *post COVID-19, reumatologija*

Post-COVID sindrom je prvi put opisan u proleće 2020 godine u tekstu ankete o produženim simptomima COVID-19, koju je sproveo istraživanje pod vođstvom pacijenata (Patient-Led Research Collaborative citizen's group), (1). Ubrzo nakon pojave prvih slučajeva COVID-19, primećeno je da se većina osoba potpuno oporavi nakon COVID-19 infekcije. Međutim, jedan deo pacijenata koji su bili zaraženi SARS-CoV-2 virusom nastavljaju da imaju simptome dugo nakon što su se oporavili od početne faze bolesti. Kliničari su ovo stanje nazvali „COVID-19 na dugim relacijama” („Long-Haul COVID-19”) ili Dugotrajni COVID-19 (Long-term COVID-19), (2-5). „Long-term syndrome COVID-19” definiše one pojedince koji su imali SARS-CoV2 infekciju, ali se nisu potpuno oporavili tokom perioda od nekoliko nedelja (obično 2–3 nedelje) (2-5). Istraživanje simptoma COVID-19 preko aplikacije na pametnim telefonima, na više od 4 miliona ljudi u SAD, Velikoj Britaniji i Švedskoj, je pokazalo da oko 10% pacijenata koji su imali pozitivan test na virus SARS-CoV-2, se osećaju loše nakon 3 nedelje od infekcije, a manji deo loše se oseća mesecima (2). Dakle, postalo je jasno da su neki ljudi koji su imali SARS-CoV-2 infekciju, čak iako je ona opisana kao „blaga”, nastavili da pate od upornih ili ponavljanih simptoma.

Definicija postkovid sindroma

Trenutno ne postoji univerzalno prihvaćena definicija post-COVID sindroma. Ovaj sindrom su prvi put definisali Greenhalgh i sard. (6) kao COVID-19 udružene bolesti trajanja više od tri nedelje nakon pojave prvih simptoma, i hronični COVID-19 kao uporni simptomi koji kod pacijenata traju duže od 12 nedelja od početka prvih tegoba (1,6).

Klasifikacija post kovidnog sindroma

Prema predloženim kriterijumima Medicinskog centra Univerziteta u Cincinnati za sekvele COVID-19, postoji pet kategorija dugotrajnog COVID-19 sindroma, definisanih na osnovu početnih simptoma, vremena početka i trajanja simptoma, kao i perioda mirovanja, tj. perioda bez tegoba:

Tip 1 uključuje pacijente sa različitim trajanjem oporavka koji je direktno povezan sa ozbiljnošću akutne infekcije, komplikacijama i osnovnim zdravstvenim stanjem;

Tip 2 karakterišu simptomi koji traju šest nedelja od početka bolesti;

Tip 3 pokazuje period mirovanja ili skoro potpuni oporavak, praćen ponovljenim simptomima koji traju najmanje tri meseca (tip 3A) ili najmanje šest meseci (tip 3B);

Tip 4 odnosi se na pacijente koji su u početku bili asimptomatski u vreme pozitivnog testa na SARS-CoV-2, ali postaju simptomatski jedan do tri meseca (tip 4A) ili najmanje tri meseca kasnije (Tip 4B);

Tip 5 uključuje pacijente koji su asimptomatski ili imaju malo simptoma u vreme dijagnoze i kod kojih smrt nastupa u narednih 12 meseci (7).

Zanimljivu "vremensku" klasifikaciju post Covid sindroma predložio je Fernandez-de-Las Penas sa saradnicima (8):

1) Tranzitorna faza: potencijalni simptomi povezani sa infekcijom trajanja do 4-5 nedelja od infekcije;

2) Faza 1: Akutni simptomi nakon COVID-a trajanja od nedelje 5 do 12-te nedelje;

3) Faza 2: Dugotrajni simptomi nakon COVID-a od 12-te do 24-te nedelje;

4) Faza 3: Perzistentni post-COVID simptomi simptomi traju više od 24 nedelje.

Patogeneza post-COVID sindroma

Patogeneza post-COVID sindroma ostaje uglavnom nepoznata. Ključnu ulogu verovatno igra hronična inflamacija i oslobađanje citokina interleukina-1b (IL-1b), IL-6, IL-2 i IL-10. Posebno je od značaja IL-6, koji može da proдре u krvno-moždanu barijeru i koji se dovodi u vezu sa komplikacijama centralnog nervnog sistema (CNS), kao što je na primer, između ostalih, izmenjeni mentalni status i neurokognitivni poremećaji (9). Dodatno, zapaljenje povezano sa COVID-19 infekcijom može dovesti do gama-aminobuterne kiseline (GABA)-ergičkog oštećenja, koje verovatno predstavlja osnovu neuromotornog i kognitivnog umora, objašnjavajući apatiju i kognitivne deficite (10). Zaista, životinjski modeli su pokazali da je stanje izazvano hiper-inflamacijom IL-6 može smanjiti gustinu GABA receptora (10). Takođe, nađeno je da je koncentracija IL-4 u plazmi, koji je uključen u procesu pamćenja, povišena kod pacijenata sa COVID-19 (11). Takođe je poznato da su koronavirusi neurotropni i da mogu prodrеti u krvno-moždanu barijeru i da pristupe CNS -u preko perifernih tj. olfaktornih ili mirisnih neurona. Posebno je hipokampus osetljiv na infekcije, što takođe može doprineti post-infekcijskom memorijskom deficitu (12). Predložena je hipoteza da sindrom hroničnog umora nakon COVID-a može nastati oštećenjem mirisnih senzornih neurona, uzrokujući smanjeni odliv cerebrospinalne tečnosti kroz laminu cribrosu etmoidne kosti, što dovodi do zagušenja limfnog sistema sa naknadnim nakupljanjem toksičnih materija u CNS-u (13). Osim upale, umor nakon COVID-a može se pripisati i disfunkciji pluća (14).

Međutim, s obzirom da je COVID-19 nova bolest, do danas nema konsenzusa o definiciji simptoma nakon preležanog COVID-19, tj. post-COVIDA. Salamanna i saradnici (15) su analizirali sve radove na temu long-term COVID 19, odnosno post -COVID sindroma. Od 11 361 publikacije koju su inicijalno našli, analizirali su 145 radova u celini štampanih, koji su zadovoljili zadate kriterijume uključenja. Uporne, tj. stalne respiratorne simptome imalo je 30 (20,70%) bolesnika, 35 (24,13%) je imalo uporne neurološke i olfaktorne ispade, a 80 (55,17%) je imalo široko rasprostranjene uporne simptome u koje su ubrojane i reumatološke manifestacije.

Glavni široko rasprostranjeni dugotrajni, tj. uporni simptomi koji su registrovani kod pacijenta sa COVID-19 bili su hronični umor, anoreksija, nesanica, dispneja, kratak dah, bolovi u grudima, tahikardija, gubitak mirisa/ukusa (anosmija/ageuzija), svrab tela, bolovi u mišićima i zglobovima,

glavobolja, depresija, anksioznost, peckanje u vrhovima prstiju, osećaj” magle”, tj. “mutnoće” u glavi ali i poteškoće u koncentraciji, gubitak pamćenja i konfuzija. Početna istraživanja su pokazala da su se ovi simptomi češće javljali kod bolesnika sa težim oblikom COVID-19. Tako su D’Cruz i sar. (16), kao i Taboada i sar. (17) analizirajući prospektivno dve kohorte od 119 odnosno 91 teških/kritičnih pacijenata sa COVID 19, pokazali da se do 2 meseca nakon pojave simptoma održava dispneja u naporu (57%), astenija (37%), mijalgija (37%) i artralgiya (29%) dok opšte smanjenje kvaliteta života (mobilnost, uobičajene aktivnosti, briga o sebi, bol/nelagodnost, anksioznost/depresija) su prisutni kod 67% pacijenata do 6 meseci praćenja. Međutim, kasnija istraživanja pokazuju da se ovi široko rasprostranjeni dugotrajni simptomi ne javljaju samo kod pacijenata sa teškim COVID 19, već i kod pacijenata koji su imali blage i umerene oblike bolesti (18, 19). Istraživanja su pokazala da od post-COVID sindroma uglavnom pate mlade žene (odnos polova 4: 1) oko 40 godina starosti bez neke relevantne prethodne istorije bolesti (20-22).

Takođe, Sudre i sar. (23) analizirajući 4.182 slučaja blagog COVID-19 su pokazali da su žene u dobi od 50–60 godina u najvećem riziku od razvoj „dugog COVID-a“. Nakon 60-te godine života, nivo rizika od dugotrajnog COVID-a između muškaraca i žena postaje sličan. Tako da pojedini autori smatraju da je ovaj obrazac sličan obrascu za razvoj autoimunih bolesti gde se razlike između muškaraca i žena posle 60-te godine starosti gube (24).

Poslednjih meseci naše znanje o post-COVID sindromu se proširilo, uglavnom zbog prepoznavanja novih kliničkih manifestacija, uključujući retke neurološke i tromboembolijske komplikacije, dok su dugoročne posledice bolesti uglavnom nepoznate (1, 25, 26). Sada se procenjuje da 10% do 35% pacijenta kojima nije potrebna hospitalizacija razviju simptome nakon COVID-a, bez obzira na komorbiditete (6, 27, 28), dok su stope incidencije do 80% prijavljene među hospitalizovanim pacijentima i među pacijentima sa teškim oblikom bolesti (7, 19, 29).

Kliničke manifestacije post-COVID sindroma od potencijalnog reumatološkog interesa

Sindrom hroničnog umora je najčešći post-COVID simptom, sa učestalošću od 17.5% do 72% među hospitalizovanim bolesnicima, i može da traje i do 8 meseci nakon preležanog COVIDA, a javlja se i kod oko 12% pacijenata koji su imali blagi oblik COVIDA (1, 19, 30-35). Dispneja i smanjena tolerancija na napor i vežbe prijavljeni su kod 10-40% hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 tokom 2-4 meseca nakon otpusta iz bolnice (35), dok je 65.6% pacijenata primljenih na odeljenje intenzivne nege doživelo novu ili pogoršanu dispneju nakon otpusta (33). Prijavljeni su bolovi u grudima u oko 22% pacijenata sa COVID-19 dva meseca nakon otpusta iz bolnice (30, 32, 34). Gubitak čula ukusa i mirisa registrovan je kod oko 11% , odnosno 9% pacijenata (retrospektivno) i do šest meseci nakon otpusta iz bolnice, odnosno kod oko 9% , tj. 3.7% pacijenata (retrospektivno) osam meseci kod onih koji su imali blagi oblik COVID-19 (32, 27). Takođe je nakon akutnog COVID-19 prijavljena pojava srčane aritmije i povišenog krvnog pritiska (36, 37). Poremećaji spavanja i mentalni poremećaji, poput anksioznosti i depresije, zabeleženi su kod 26%, odnosno 40% pacijenata, čak i šest meseci nakon COVID-19 (30, 38). Manifestacije mogu uključivati opsesivne i prinudne radnje, smanjenu društvenu aktivnost, lošu koncentraciju, agresivnost, razdražljivost, upotrebu nedozvoljenih supstanci i kognitivni deficit (39). Takođe, nedavne studije beleže pojavu post-traumatskog stresnog sindroma nakon preležanog COVID-19 sa učestalošću od 5,8% do 43% (40, 41).

Artralgiya /Artritis i COVID-19: Ciaffi i sar. (42) objavili su meta analizu reumatskih manifestacija kod bolesnika sa COVID- 19 infekcijom bilo da se radi o inicijalnim reumatskim simptomima ili da su se simptomi pojavili tokom trajanja COVID-19. U analizu je uključen 51 rad. Autori su došli do zaključka da je samo jedan rad Redda i saradnika (43) govorio o učestalosti artralgiya kao nezavisnog simptoma u toku COVID-19 infekcije. Artralgiya je zabeležena kod 2.5% ispitanika.

Ostalih 6 radova je govorilo o udruženosti artralgijsa sa mialgijama, te je prevalencija iznosila od 3.8-61%. Smatra se da, iako nije trenutno poznato da li će infekcija sa COVID-19 izazvati porast novonastalih hroničnih bolova u populaciji generalno, nekoliko faktora povezanih sa pandemijom (poput psihološkog stresa, epidemiološki i socioekonomski faktori, loš san i smanjena fizička aktivnost) mogu biti uključeni u razvoj hroničnog široko rasprostranjenog bola.

Za razliku od ne-upalnih bolova u zglobovima, artritis je prijavljen u nekoliko izolovanih slučajeva (pogađa pretežno muškarce prosečne starosti 54 godine), zahvaćen je veliki broj zglobova (na primer, simetrični poliartritis, monoartritis, entezitis ili psorijazni artritis), i uglavnom se pojavljuju nakon izlečenja od COVID-19.

Mijalgija i COVID-19: Od 33 rada koja su Ciaffi i sar.(42) analizirali mialgija kao reumatski simptom COVID -19 u 7 radova je bila opisana kao inicijalni simptom COVID-19 sa učestalošću od 19%, a u preostalim 26 radova mialgija se javila tokom trajanja COVID-19 sa učestalošću od 16%. Dodatna 4 rada su analizirala učestalost mialgija u kombinaciji sa umorom gde je prevalencija ovih simptoma kao inicijalnih manifestacija COVID 19 iznosila od 16.9% do 48%.Ova kombinacija reumatskih simptoma opisana je i kod 25.9% ispitanika tokom trajanja COVID-19.

Miozitis i COVID-19: Prema podacima iz literature učestalost povećanog nivoa kreatin kinaze (CK) je oko 11% kod bolesnika sa COVID-19. Samo su dve studije procenile učestalost miozitisa kod bolnički lečenih pacijenata sa COVID-19, kod kojih je miozitis pronađen u 3-11% pacijenata (44, 45), dok je učestalost rbdomiolize navodno bila znatno niža (0,2-1,1%) , (44, 46). U navedenim studijama, skoro svi pacijenti sa sumnjom na miozitis koji su uključeni u ispitivanje nisu bili podgvrgnuti testovima specifičnim za miozitis (kao što su elektromiografija, MR i histopatološka ispitivanja). Pojedinačni izveštaji pacijenata sa COVID-19 sa miozitisom i/ili rbdomiolizom ukazuju da se većina slučajeva dogodila kod odraslih muškaraca sa mialgijom (u nekim slučajevima teškom mialgijom) koja se javlja uglavnom tokom prve nedelje COVID-19, i u većini slučajeva nivo CK je bio veći od 10.000 U/l.

Kao što se vidi artralgijsa, mialgija i umor su najčešći simptomi koji mogu da dovedu do upućivanja pacijenata sa COVID-19 na pregled reumatologu, tako da bi uvek trebalo razmišljati o COVID-19 kao mogućoj diferencijalnoj dijagnozi. Druge, manje uobičajene manifestacije COVID-19, od potencijalnog interesa za reumatologa su vaskulitis, chilblains (promrzline), pojava autoantitela, hematološke i neurološke manifestacije koje su prijavljene kod bolesnika sa COVID-19 u vidu prikaza slučajeva, iako dokazi iz velikih kohortnih studija još uvek nedostaju.

Vaskulitis i COVID-19: Ciaffi i sar. (42) pronašli su samo 7 radova koji govore o pojavi vaskulitisa kod pacijenata sa COVID-19. Sa izuzetkom studije Mentera i sard. na 21 -om postmortem pacijentu sa vaskulitisom plućnih vena i kapilara (47), svi ostali radovi su bili prikazi slučajeva ili serije slučajeva pacijenta sa vaskulitisom.Histopatološke studije potvrdile su vaskulitis u koži (uglavnom klasifikovan kao leukocitoklastični vaskulitis) i gastrointestinalnom traktu (infiltracija malih i srednjih krvnih sudova), (47). Verdoni i sar. (48) objavili su seriju od 10 pacijenata uzrasta od 2.9 do 16 godina, (srednja starost 7.5 ± 3.5 godina) u Italijanskoj provinciji Bergamo sa Kawasaki vaskulitisom. Štaviše, nemački autori (49) opisuju kožni osip i vaskulitis kod 57-godišnjeg pacijenta sa COVID-19, dok Italijani (50) opisuju 2 slučaja kožnog vaskulitisa kod mladih pacijenata sa COVID-19, dok Moeinzadeh sa saradnicima (51) opisuje 25-godišnjeg COVID-19 pacijenta iz Iraka sa glomerulonefritisom i prisutnim anti-neutrofilnim citoplazmatskim antitelima (ANCA).Vaskulitis, osim onog u spektru Kawasaki-jeve bolesti, retko je prijavljen kod dece, i to uglavnom kožni vaskulitis (52), retinalni vaskulitis (53) i mogući vaskulitis centralnog nervnog sistema (54); kod ove dece često nedostaju prethodni simptomi koji ukazuju na COVID-19 , takođe su imali negativne rezultate PCR testova, ali pozitivnu serologiju IgG.

Sindrom sličan multisistemskom inflamatornom sindromu kod dece povezan sa infekcijom SARS-CoV-2, takođe je opisan i u nekoliko slučajeva kod odraslih i nazvan je multisistemski inflamatorni sindrom u odraslih (MIS-A), (55). Sindrom MIS-A karakteriše široki spektar kardiovaskularnih, gastrointestinalnih, dermatoloških i neuroloških simptoma i vremenska povezanost sa SARS-CoV-2 infekcijom, dijagnostikovanom ili pomoću PCR-a ili pomoću seroloških testova (znači nije potreban pozitivan PCR test jer je moguća i vanplućna infekcija, budući da je virus otkriven u mnogim organa, uključujući srce, jetru, mozak, bubrege i gastrointestinalni trakt), (55). Dodatni predloženi mehanizmi za ekstrapulmonalnu disfunkciju kod COVID-19 uključuju oštećenje endotela i tromboinflamaciju, neadekvatan imunološki odgovor i disregulaciju sistema renin-angiotenzin-aldosteron (55). Interval između infekcije i razvoja MIS-A je nejasan, što daje neizvesnost u pogledu toga da li MIS-A predstavlja manifestaciju akutne infekcije ili predstavlja post-akutni fenomen. Kod pacijenata koji su prijavili tipične simptome COVID-19 pre početka MIS-A, MIS-A se javio otprilike 2–5 nedelja kasnije što bi moglo odgovarati i post COVID sindromu (55). S obzirom na visok procenat pacijenata sa MIS-A sa negativnim PCR testom, kliničke smernice preporučuju upotrebu i antitela u testiranju virusa kao pomoć u postavljanju dijagnoze (55). Kod pacijenata sa atipičnim ili kasnim manifestacijama infekcije SARS-CoV-2, uključujući MIS-A, pozitivni rezultati antitela mogu biti ključni za kliničko prepoznavanje ovog stanja i dalje lečenje (55).

Smatra se da je u patogenezi i akutnog i post-Covidnog sindroma umešana i vaskularna disfunkcija, bilo direktnom infekcijom endotelnih ćelija ili u smislu hronične infalamacije, povećanih nivoa faktora koagulacije, hipoksije zbog respiratornog oštećenja ili zbog formiranja anti-trombocitni faktor 4 (PF4) -imunskih kompleksa, predisponirajući koagulopatiju i tromboembolijske komplikacije. Tromboembolija se takođe može javiti i u post-COVID periodu u kontekstu stanja hiperkoagulacije (56) i povećanog rizika od razvoj plućne tromboembolije, duboke venske tromboze i tromboze drugih organa, sa mogućim aktivnim krvarenjem. Zato se savetuje praćenje pacijenata najmanje 30 dana nakon otpusta iz bolnice, kao i da se pacijentima sa visokim rizikom od tromboze savetuju antikoagulantni lekove duži vremenski period (56). Nedavna studija iz Irske otkrila je povećanje nivoa D-dimera (> 500 ng/mL) kod 25.3% od 150 pacijenata sa COVID-19, uključujući 60 hospitalizovanih bolesnika, do četiri meseca od dijagnoze COVID-19 infekcije (57).

Iako su virusne bolesti samoograničavajuće, neki virusi mogu ostati u domaćinu godinama i decenijama. Perzistentni virusi mogu da se ponovo aktiviraju tokom perioda imunološke supresije ili mogu da igraju ulogu u održavanju autoimuniteta. Za sada nije poznato da li je to tačno za SARS CoV-2 infekciju, mada je uočeno da neki pacijenti nedeljama izlučuju virion SARS-CoV-2 iz stolice. Takođe, neki pacijenti su dugo bili pozitivni na SARS-CoV-2, što otežava razlikovanje ponovne infekcije od virusne perzistencije (58). Pokazalo se da SARS-CoV 2 aktivira imunološki sistem na različite načine: preko IL-6 zavisnih puteva koji vode citokinskoj oluji i makrofagnom aktivacionom sindromu (59, 60), zatim može uticati na prezentaciju antigena preko interferona, kao i stvaranjem neutrofilnih ekstracelularnih zamki (NETosis) i formiranjem antinulearnih antitela (61) kao što su anti-52 kDa SSA/Ro i anti-60 kDa SSA/Ro (62), i različita antifosfolipidna antitela (63).

Istraživanja pokazuju da se čini da sam virus SARS-CoV-2 nema prokoagulantne efekte, te su patološki rezultati testova koagulacije koji se često otkrivaju kod pacijenata sa COVID-19 uglavnom povezani sa sistemskim inflamatornim odgovorom na infekciju (64). Među 13 studija koje su pretežno uključivale pacijente sa COVID-19 primljenim na odeljenjima intenzivne nege, pozitivan lupus antikoagulant nađen je kod više od polovine testiranih pacijenata, iako je stopa pozitivnih rezultata u različitim studijama, od 3% (63) do 91% (65), s tim da pozitivan rezultat nije nužno povezan sa razvojem APS -a. Što se tiče antikardiolipinskih (aCL) antitela pozitivni nalazi široko variraju među studijama (0-52% pozitivno na IgG-aCL, 3-20% pozitivan na IgM-aCL i 2-32% pozitivan na IgA-aCL antitela) i uglavnom se povezuju sa težom kliničkom slikom COVID 19. Zbog visoke stope

pozitivnih antitela na aPL kod pacijenata sa COVID-19, čini se racionalnim uzeti u obzir autoimuno poreklo tromboze kod APS -a.

Kožne manifestacije COVID-19 od potencijalnog reumatološkog interesa: Ciaffi i sar. (42) analizirali su 9 članaka sa ukupno 146 bolesnika koji govore o prisustvu chilblains-a u COVID-19. Interesantno je da samo mali procenat bolesnika (9%) sa chilblains i COVID 19 je imao pozitivan test na SARS CoV-2 (66), dok je kod dece taj procenat značajno manji, tj. od 22 dece sa chilblains lezijama tokom COVID-19 samo jedno dete je bilo pozitivno (67). Pretpostavlja se, da potencijalno promene načina života povezane sa zaključavanjem odnosno veća fizička neaktivnost tokom dužeg perioda mogu da doprinesu pokretanju chilblains -a, posebno u predisponiranih pacijenta. tj. oni sa prethodnim promrzlinama u anamnezi, Raynaudovim sindromom ili lečenjem b-blokatorima (68). Izveštaji o prisustvu virusnih čestica u koži dobijenoj biopsijom kod dece sa chilblains lezijama i negativnim rezultatom PCR testiranja na SARS-CoV-2 mogu da podrže potrebu za histopatološkim studijama da bi se potvrdila uzročna veza između SARS-CoV-2 i ovih kožnih lezija.

Na osnovu iskustva francuskih autora, koža je zahvaćena kod 0.2% do 5% pacijenata sa COVID-19 (68), uključujući makulopapularne erupcije, urtikarijalne lezije, chilblains i livedoid/nekrotične lezije. Za makulopapularne i urtikarijalne lezije smatra se da su najverovatnije izazvane lekovima, dok su drugi oblici kožnih lezija verovatno u vezi sa poremećenim imunološkim sistemom.

Pojava multififormnog eritema je u velikoj meri povezana sa infektivnim uzročnicima i ređe sa lekovima. Većina prijavljenih slučajeva odnosila se na decu i bila je povezana sa chilblain lezijama ili Kawasakijskom bolešću (70) i većina je imala negativne PCR rezultate za SARS-CoV-2. Od lekova koji su doveli do pojave multififormnog eritema zabeležen je hidroksihlorokvin, u većini slučajeva u kombinaciji sa azitromicinom, antivirusnim lekovima i/ili antibioticima. Druge kožne manifestacije povezane sa imunološkim sistemom koje su prijavljene kod pacijenata sa COVID-19 bile su livedoid i/ili akrocijanozne lezije, oralni ulkusi, nodozni eritem, periorbitalni eritem, generalizovana pustuloza (u svim prijavljenim slučajevima radilo se o pacijentima koji su bili lečeni sa hidroksihlorokvinom) (71), reakcije na lekove sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (72), kao i Sweet sindrom (73).

Hematološke manifestacije COVID-19 od potencijalnog reumatološkog interesa: Ciaffi i sar. (42) našli su samo 5 radova (svi radovi su samo serije slučajeva ili izveštaji o slučajevima) koji procenjuju hematološke manifestacije COVID-19 od potencijalnog reumatološkog interesa. Do sada je objavljeno 7 pacijenata sa COVID-19 i hemolitičkom anemijom, 3 slučaja sa imunološki posredovanom trombocitopenijom povezanom sa COVID-19, jedan bolesnik sa imunom trombocitopenijskom purpurom i jedan pacijent sa Evansovim sindromom (kombinacija autoimune hemolitičke anemije i imunske trombocitopenije). U akutnoj fazi bolesti česte su limfopenija (kod oko polovine slučajeva COVID-19), dok su trombocitopenija i anemije prijavljene u 24% odnosno 59% slučajeva.

Neurološke manifestacije COVID-19 od potencijalnog reumatološkog interesa: Neurološke manifestacije izazvane SARS-CoV-2 su povezane sa neuroinvazijom ili neurotrofnim oštećenjem (uključujući encefalopatiju, encefalitis i cerebralnu vaskularnu patologiju) ili sa neuroinflamatornim oštećenjem (Guillain-Barreov sindrom (GBS) ili akutni mijelitis), (74, 75). Encefalitis se podjednako javlja kod žena i muškarca, sa prosečnom starošću od 55 godina (uključujući slučajeve pacijenata u dobi od 11 do 84 godina starosti). U jednoj trećini slučajeva, neurološki simptomi su počeli najmanje 2 nedelje nakon početka COVID-19.

S obzirom da je GBS tipičan post-infektivni poremećaj, zato SARS-CoV-2 ne može biti neočekivan potencijalni novi virusni okidač GBS-a, ali učestalost GBS-a povezanih sa COVID-19 je nepoznata, sa samo jednom velikom studijom koja procenjuje učestalost GBS -a od ~ 0,1% među hospitalizovanim pacijentima sa COVID-19 (44). Do sada, skoro svi slučajevi GBS-a povezani sa SARS-CoV-2 prijavljeni su kao pojedinačni prikazi bolesnika. Uglavnom se radi o muškarcima sta-

rijim od 50 godina (u 90% slučajeva) koji su bili u dve trećine pregledanih slučajeva dijagnostikovani najmanje 2 nedelje nakon početka respiratorne bolesti COVID-19. Klinička prezentacija i ozbiljnost GBS-a u ovim slučajevima bila je slična onoj u GBS koji nije COVID-19; elektrodijagnostički obrazac je u većini slučajeva klasifikovan kao demijelinizirajući, serumska anti-gangliozid antitela su bila odsutna kod većine testiranih pacijenata i analiza cerebrospinalne tečnosti je bila negativna na SARS-CoV-2 (76, 77). Takođe, zabeleženo je nekoliko slučajeva mijelitisa kod pacijenta sa COVID-19, kranijalne neuropatije, optički neuritis, miastenia gravis (78).

Plućne manifestacije COVID-19 od potencijalnog reumatološkog interesa: Istraživanja pokazuju da značajan procenat pacijenata sa COVID 19 ima abnormalne rezultate ispitivanja plućne funkcije kod 54% bolesnika (79) i patološki nalaz na CT grudnog koša u 40-94% bolesnika (80) nakon preležale COVID -19 infekcije. Učešće pleure je takođe povezano sa COVID-19, sa procenjenom učestalošću od 27% za zadebljanje pleure i 5-6% za pleuralni izliv.

Kardiovaskularne manifestacije COVID-19 od potencijalnog reumatološkog interesa: Objavljeni slučajevi akutnog miokarditisa kod pacijenata sa COVID-19 pokazuju da se radi o širokom rasponu godina starosti bolesnika (od 17 do 79 godina), da su češće pogođeni muškarci nego žene, i da su glavni simptomi (bol u grudima i dispneja) koji se uglavnom pojavljuju tokom prve 2 nedelje COVID-19, iako je opisano nekoliko slučajeva kod kojih su se tegobe pojavile nekoliko nedelja nakon ozdravljenja (u post Covid periodu). Perikardni izliv je prijavljen u ~ 5% pacijenata sa COVID-19, a srčana tamponada kod 11 (1%) od 1.216 pacijenata sa dostupnim ehokardiografskim nalazima i to u prvih 7-10 dana bolesti COVID-19 (78).

Bubrežne manifestacije COVID-19 od potencijalnog reumatološkog interesa: COVID-19 je povezan i sa tubularnim i glomerularnim oštećenjem bubrega. Posebnu pažnju privlače objavljeni slučajevi sa akutnom bubrežnom slabošću koja se javila više od 2 nedelje nakon početka simptoma COVID-19, kod pacijenata koji su imali negativan rezultati PCR –a, ali pozitivne serološke testove (78).

Očne manifestacije COVID-19 od potencijalnog reumatološkog interesa: Neke inflamatorne bolesti oka dijagnostikovane su kod pacijenata sa COVID-19, uključujući jedan prijavljen slučaj bilateralnog prednjeg uveitisa i konjunktivitis koji je prijavljen u više od 50 odraslih pacijenata, uglavnom iz azijskih zemalja (78).

Zaključak: Raznolike reumatološke manifestacije se sve više prepoznaju kod pacijenata sa COVID-19, i to tokom čitavog perioda bolesti. Shodno tome, veoma je važno za kliničku praksu da se podigne svest o tome da deo pacijenata sa COVID-19 može da bude upućen reumatologu na pregled na samom početku infekcije, kao i tokom čitavog trajanja bolesti tj. do 12 meseci nakon preležanog COVID 19, s tim da posebnu pažnju treba obrati na deo pacijenata koji su bili na početku PCR negativni, ali su imali pozitivne serološke testove na COVID 19.

LITERATURA

1. Patient-Led Research Collaborative. Report: What Does COVID-19 Recovery Actually Look Like? An Analysis of the Prolonged COVID-19 Symptoms Survey by Patient-Led Research Team. Available online: <https://patientresearchcovid19.com/research/report-1/> (accessed on 7 May 2021).
2. COVID Symptom Study. How Long Does COVID-19 Last? Available online at: https://covid19.joinzoe.com/post/covid-long-term?fbclid=IwAR1RxIcmmDL-EFjh_aI- (accessed December 17, 2020).

3. Correia AO, Feitosa PWG, Moreira JLS, Nogueira SÁR, Fonseca RB, Nobre MEP. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronaviruses: a systematic review. *Neurol Psychiatry Brain Res.* 2020;37:27–32. doi: 10.1016/j.npbr.2020.05.008
4. NICE. Covid-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of Covid19. Available online at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/4-Planning-care> (accessed February 15, 2021).
5. Hui DS, Joynt GM, Wong KT, Gomersall CD, Li TS, Antonio G, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax.* 2005;60:401–9. doi: 10.1136/thx.2004.030205 8–11
6. Greenhalgh T, Knight M, A'Court M, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020, 370, m3026.
7. Becker RC. COVID-19 and its sequelae: A platform for optimal patient care, discovery and training. *J. Thromb. Thrombolysis* 2021; 1–8.
8. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Mar 5;18(5):2621.
9. Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Terpos E et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J. Biomed Sci.* 2021; 28:9.
10. Garcia-Oscos F, Salgado H, Hall S, et al. The stress-induced cytokine interleukin-6 decreases the inhibition/excitation ratio in the rat temporal cortex via trans-signaling. *Biol. Psychiatry* 2012; 71: 574–582.
11. Koumpa FS, Forde CT, Manjaly JG. Sudden irreversible hearing loss post COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2020;13: e238419.
12. Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: Collateral damage? *Brain Commun.* 2020;2: fcaa069.
13. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med. Hypotheses* 2021, 146:110469.
14. Liang L, Yang B, Jiang N, et al. Three-month follow-up study of survivors of Coronavirus Disease 2019 after discharge. *J. Korean Med. Sci.* 2020; 35: e418.
15. Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. *Front Med (Lausanne).* 2021 May 4;8:653516
16. D'Cruz RF, Waller MD, Perrin F, et al. Chest radiography is a poor predictor of respiratory symptoms and functional impairment in survivors of severe COVID-19 pneumonia. *ERJ Open Res.* 2021; 7:00655–2020. doi: 10.1183/23120541.00655-2020.
17. Taboada M, Moreno E, Cariñena A, Rey T, Pita-Romero R, Leal S, et al. Quality of life, functional status, and persistent symptoms after intensive care of COVID-19 patients. *Br J Anaesth.* 2021;26:e110–3. doi: 10.1016/j.bja.2020.12.007
18. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, Gilboe HM, Einvik G. Persistent symptoms 1.5–6 months after COVID-19 in nonhospitalised subjects: a population-based cohort study. *Thorax.* 2020. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216377.
19. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 27:258–63. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.052.
20. Davido B, Seang S, Tubiana R, de Truchis P. Post-COVID-19 chronic symptoms: a postinfectious entity? *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26:1448–1449. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.028

21. Davido B, Seang S, Barizien N, Tubiana R, de Truchis P. 'Post-COVID-19 chronic symptoms' - Author's reply. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 27: 495–6. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.001 147
22. Miglis MG, Goodman BP, Chémali KR, Stiles L. Re: 'Post-COVID-19 chronic symptoms' by Davido et al. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 27:494. doi: 10.1016/j.cmi.2020.08.028145-147
23. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. medRxiv. 2020; doi: 10.1101/2020.10.19.20214494
24. British Society for Immunology. Long-Term Immunological Health Consequences of COVID-19. Available online at: https://www.immunology.org/sites/default/files/BSI_Briefing_Note_August_2020_FINAL.pdf
25. Writing Committee for the COMEBAC Study Group; Morin L, Savale L, Pham T, et al. Four-month clinical status of cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA* 2021.
26. Alpert O, Begun L, Garren P, Solhkhah R. Cytokine storm induced new onset depression in patients with COVID-19. A new look into the association between depression and cytokines-Two case reports. *Brain Behav. Immun. Health.* 2020; 9,:100173
27. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA* 2021.
28. Tenforde M, Kim S, Lindsell C., et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network-United States, March–June 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020; 69: 993-998 .
29. Covid-19-Long-Term-Health-Effects. Available online: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-long-termhealth-effects/covid-19-long-term-health-effects> (accessed on 7 May 2021)
30. Huang C, Huang L, Wang et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet.* 2021; 397:220–232.
31. Simani L, Ramezani M, Darazam IA, et al. Prevalence and correlates of chronic fatigue syndrome and post-traumatic stress disorder after the outbreak of the COVID-19. *J. Neurovirol.* 2021; 27:154-159.
32. Carfi A, Bernabei R, Landi R. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020; 324: 603–605.
33. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt EG, et al. Post-discharge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol.* 2021; 93:1013–1022.
34. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J. Infect.* 2020; 81:e4–e6.
35. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact. Available online: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.24.20248802v2>
36. Saeed S, Tadic M, Larsen TH, Grassi G, Mancia G. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications; focused clinical review. *J. Hypertens.* 2021.
37. Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm.* 2020; 17:1984-1990.
38. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS ONE* .2021;16: e0246590
39. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, et al. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw. Open.* 2021; 4: e2036142.

40. Soloveva NV, Makarova EV, Kichuk IV. Coronavirus syndrome: COVID-19 psychotrauma. *Eur J Transl Myol.* 2021; 30: 9302.
41. Chang MC, Park D. Incidence of post-traumatic stress disorder after Coronavirus Disease. *Health Care.* 2020; 8:373.
42. Ciaffi J, Meliconi R, Ruscitti P, et al. Rheumatic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol.* 2020 ;28;4:65.
43. Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, et al. Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in the United States: a Multicenter Cohort Study. *Gastroenterology.* 2020;159(2):765–767.e2.
44. Romero-Sánchez, C. M. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry. *Neurology.* 2020; 95: e1060–e1070
45. Mao, L. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77: 1–9.
46. GuanWJ, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:1708-1720
47. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020;10.1111/his.14134.
48. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239):1771-8.
49. Vanegas Ramirez A, Efe D, Fischer M. Drug-induced vasculitis in a patient with COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(8):e361–2. [https:// doi.org/10.1111/jdv.16588](https://doi.org/10.1111/jdv.16588)
50. Castelnovo L, Capelli F, Tamburello A, Faggioli PM, Mazzone A. Symmetric cutaneous vasculitis in COVID-19 pneumonia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(8):e362–3.
51. Moeinzadeh F, Dezfouli M, Naimi A, Shahidi S, Moradi H. Newly diagnosed glomerulonephritis during COVID-19 infection undergoing immunosuppression therapy, a case report. *Iran J Kidney Dis.* 2020;14(3): 239–42
52. Papa A, Salzano AM, Di Dato MT, Varrassi G. Images in practice: painful cutaneous vasculitis in a SARS-CoV-2 IgG-positive child. *Pain Ther.*2020; 9:805–807
53. Quintana-Castanedo, L. et al. Concurrent chilblains and retinal vasculitis in a child with COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34: e764–e766 (2020).
54. Regev T. et al. Pediatric inflammatory multisystem syndrome with central nervous system involvement and hypocomplementemia following SARS-COV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39:e206–e207
55. Bamrah Morris S, Schwartz N, Patel P, et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection-United Kingdom and United States, March-August 2020. *Morbidity/Mortality Wkly. Rep.* 2020; 69:1450-1456.
56. Kumar MA, Krishnaswamy M, Arul JN. Post COVID-19 sequelae: Venous thromboembolism complicated by lower GI bleed. *BMJ Case Rep.* 2021; 14: e241059
57. Townsend L, Fogarty H, Dyer A, et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J Thromb Haemost.* 2021;19:1064–1070
58. Kang H, Wang Y, Tong Z, Liu X. Retest positive for SARS CoV-2 RNA of “recovered” patients with COVID-19: persistence, sampling issues, or re-infection? *J Med Virol .* 2020; 92:2263–2265.

59. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol.* 2020;39: 2085-2094.
60. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20:355–362. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>
61. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 2020;217: e20200652.
62. Zhou Y, Han T, Chen J, et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2020;13:1077-1086.
63. Xiao M, Zhang Y, Zhang S, et al. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72:1998–2004.
64. Connors J M, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.*2020;135: 2033-2040
65. Bowles L, et al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:288-290
66. de Masson A, Bouaziz JD, Sulimovic L, et al. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: a retrospective nationwide study from France. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):667–70.
67. Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, et al. Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(3):406–11.
68. Matar S, et al. Cutaneous manifestations in SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a French experience and a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34: e686–e689
69. Herman A, et al. Evaluation of chilblains as a manifestation of the COVID-19 pandemic. *JAMA Dermatol.*2020;156: 998-1003.
70. Le Cleach L, et al. Most chilblains observed during the COVID-19 outbreak occur in patients who are negative for COVID-19 on PCR and serology testing. *Br J Dermatol.* 2020;183:866-874
71. Robustelli Test, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis with erythema multiformelike lesions induced by hydroxychloroquine in a woman with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Eur Acad Dermatol Venereol.*2020; 34: e457–e459
72. Sernicola A, et al. ‘Toxic erythema’ and eosinophilia associated with tocilizumab therapy in a COVID-19 patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34, e368–e370
73. Taşkın B. et al. Coronavirus 19 presenting with atypical Sweet’s syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*2020; 34: e534-e535
74. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci.* 2020;41: 2657–2669
75. Ellul MA, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19:767–783
76. Caress JB, et al. COVID-19-associated Guillain-Barre Syndrome: the early pandemic experience. *Muscle Nerve* 2020;62:485-491
77. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, et al. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol.*2021; 268:1133-1170.
78. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nat Rev Rheum.* 2021; 17:315-332
79. Liu D, et al. The pulmonary sequelae in discharged patients with COVID-19: a short-term observational study. *Respir Res.* 2020;21: 125

80. Pan F, et al. Different computed tomography patterns of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) between survivors and non-survivors. *Sci Rep.*2020; 10:11336

S U M M A R Y

*Institute of Rheumatology, Belgrade
Medical Faculty, University of Belgrade*

RHEUMATOLOGICAL MANIFESTATIONS OF POST-COVID SYNDROME

SLAVICA PAVLOV DOLIJANOVIĆ

Post-COVID syndrome is increasingly recognized as a new clinical entity in the context of SARS-CoV-2 infection. Symptoms persisting for more than three weeks after the diagnosis of COVID-19 characterize the post-COVID syndrome. Currently, there is no consensus on the classification of post-COVID syndrome. Its incidence ranges from 10% to 35%, however, rates as high as 85% have been reported among patients with a history of hospitalization. Different proportions of musculoskeletal or autoimmune manifestations associated with COVID-19 have been reported in literature. Therefore, COVID-19 is a new differential diagnosis to bear in mind when evaluating patients with musculoskeletal symptoms and rheumatologists might play a crucial role in identifying COVID-19 cases in early phases of the illness.

Keywords: post COVID-19, Rheumatology

E. AKTUELNE TEME

Institut za reumatologiju, Beograd

JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS - OD SOLI ZLATA DO BIOLOŠKIH LEKOVA

Prim. dr sci. med. dr GORDANA SUŠIĆ, naučni saradnik

KRATAK SADRŽAJ: Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je najčešće zapaljensko, reumatsko oboljenje dečjeg uzrasta. Bolest je hroničnog toka karakterišu se fazama remisije i relapsa. Uzročno lečenje bolesti nije moguće, jer je etiologija nedovoljno poznata. Terapija podrazumeva primenu lekova, fizikalnu terapiju, u kasnijem životu i hirurško lečenje (implantacija endoproteza). Lekovi prve linije su nesteroidni antiinflamatorni lekovi i glikokortikoidi lokalno aplikovani u inflamirane zglobove. Centralno mesto među lekovima koji menjaju tok bolesti zauzima metotreksat, čija je primena neophodna ukoliko postoje faktori loše prognoze. Zahvaljujući inovativnoj terapiji biološkim lekovima, poslednje dve decenije značajno je poboljšana prognoza dece sa JIA. Cilj sveobuhvatnog lečenja dece sa JIA je da se detetu umanjí bol, očuva funkcijska sposobnost, spreči oštećenje zglobova i omogući normalan rast i razvoj, redovno školovanje i što aktivnije uključivanje u normalne tokove života.

Ključne reči: juvenilni, idiopatski artritis, terapija, biološki lekovi, prognoza

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je najčešće hronično, inflamacijsko oboljenje dečjeg uzrasta udruženo sa visokim stepenom komorbiditeta i funkcijske nesposobnosti, ukoliko se bolest blagovremeno ne dijagnostikuje i ne započne adekvatno lečenje. Prirodan tok bolesti karakterišu periodi relapsi i periodi kraće ili duže remisije (1). Za razliku od reumatoidnog artritisa (RA), JIA nije jedinstvena bolest, već skup kliničkih enteiteta koji se razlikuju etiopatogenetski, u kliničkoj prezentaciji, sa prognostičkog aspekta, samim tim i u terapijskom pristupu (2).

Kako etiologija ove grupe bolesti nije dovoljno poznata, uzročno lečenje nije moguće. Lečenje je kompleksno i obuhvata različite vidove: medikamentnu, fizikalnu i okupacionu terapiju, edukaciju roditelja i bolesnika, a u kasnijem toku ponekad je neophodno i hirurško lečenje. Cilj lečenja jeste postizanje remisije i prevencija oštećenja koštanozglobnih struktura, kao i poboljšanje funkcijske sposobnosti i kvaliteta života obolelog deteta i cele porodice. Prognostičke studije su pokazale da se procenat bolesnika sa teškim funkcijskim deficitom poslednjih godina smanjuje, ali oko 40-60% bolesnika i u odraslom dobu ima aktivnu bolest (3).

Nesteroidni antiinflamacijski lekovi (NSAIL) predstavljaju inicijalnu terapiju bez obzira na oblik bolesti, ali i u kasnijem toku u pogoršanjima ostaju standardna terapija. Ova vrsta lekova deluje analgetski, antipiretski, u manjoj meri i antiinflamacijski (4).

Glikokortikoidi (GK) se u lečenju dečjih reumatskih bolesti primenjuju duže od pola veka. Treba ih primenjivati u najmanjoj terapijskoj dozi i u najkraćem periodu, najčešće za »premošćavanje«, dok se ne ispolji efekat lekova koji menjaju tok bolesti (LMB). Sistemska primena GK ima opravdanja kod bolesnika sa visoko evolutivnim poliartritisom, radi bržeg smirivanja aktivnosti bolesti i u sistemskim oblikom JIA sa izraženim vanzglobnim manifestacijama (5). Intraartikulna primena preparata GK sa dugim dejstvom uz NSAIL jedini je način lečenja kada je zahvaćen samo jedan zglob (6).

Danas je opšte prihvaćen stav da se što ranije započne primena LMB, posebno ukoliko kontinuirana primena NSAIL u adekvatnoj terapijskoj dozi tokom 6-8 nedelja ne pokaže zadovoljavajući efekat ili postoje faktori loše prognoze: artritis kuka, ručnog, skočnog zglobova, intervertebralnih zglobova cervikalnog dela kičme, prisustvo reumatoidnog faktora i uveitis.

Metotreksat (MTX) prisutan skoro 3 decenije u lečenju bolesnika sa hroničnim artritisa, predstavlja »zlatni standard«. Standardna doza MTX je 10-15mg/m²/nedeljno (7). Doze koje se primenjuju kod dece sa JIA su znatno veće od uobičajenih koje se primenjuju u lečenju RA i psorijaznog artritisa odraslih. Razlog su brži renalni klirens leka i bolja podnošljivost u dečjem uzrastu (8,9). Lek se primenjuje oralno ukoliko postoji potreba za većim dozama ili postoji gastrična nepodnošljivost savetuje se parenteralna, najčešće supkutana primena.

Soli zlata su primenjivane više decenija, posebno u lečenju seropozitivnog poliartritisa, ali ih je poslednjih godina u potpunosti potisnuo MTX, koji ima neuporedivo bolji bezbednosni profil. Hlorokvin i sulfasalazin koji je posebno efikasan kod oligoartritisa odnosno entezitisa sa artritisa, primenjuju se kao monoterapija ili u kombinaciji, najčešće sa metotreksatom (10). Ciklosporin je efikasan u lečenju sindroma aktivacije makrofaga, patološkog stanja koji se javlja kao komplikacija sistemskog oblika JIA (4).

Iskustva sa leflunomidom, inhibitorom sinteze pirimidina, preuzeta su od bolesnika sa RA. Pokazao se efikasnim u terapiji poliartritisa, uz brži terapijski odgovor u odnosu na druge lekove koji menjaju tok bolesti (11). U našoj zemlji lek nije registrovan za mlađe od 18 godina. Talidomid, imunomodulator ima ograničenu primenu, samo kod sJIA, s obzirom na potencijalno ozbiljne neželjene efekte.

Poslednjih godina u terapiji dece sa JIA, ukoliko je efekat LMB izostao, koriste se biološki lekovi. Danas su najzastupljeniji lekovi koji su usmereni na blokadu TNF receptora (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab), receptora IL-1 (anakinra, kanakimumab, riloncept), IL6 (tocilizumab), kostimulatornih molekula (abatacept), monoklonsko anti CD-20 antitelo (rituksimab). Najveće iskustvo je sa primenom etanercepta, koji se i u našoj zemlji koristi skoro 16 godina (12). Primena bioloških lekova je konformna jer se roditelji i starija deca edukuju da u kućnim uslovima aplikuju lek supkutano te je ovakav vid lečenja veoma prihvatljiv. Pored dokazane efikasnosti u smirivanju aktivnosti bolesti, terapija biološkim lekovima otvara brojne dileme u vezi dugoročne primene zbog porasta učestalosti neželjenih efekata kao što su infekcije, naročito tuberkuloza, razvoj malignih bolesti, posebno non- Hodgkin limfoma, zatim demijelinizirajućih bolesti CNS-a, lupus *like* sindroma i dr (4,13,14).

Cilj sveobuhvatnog lečenja dece sa JIA je da se detetu umanjí bol, očuva funkcijska sposobnost, spreči oštećenje zglobova i omogući normalan rast i razvoj, redovno školovanje i što aktivnije uključivanje u normalne tokove života. Neophodno je identifikovati pokazatelje nepovoljne prognoze, kako bi se već na početku bolesti mogli identifikovati bolesnici koji će imati potencijalno teži ishod te bi se oni agresivnije lečili. Neophodan je timski rad kako bi se postigla remisija a to zahteva učešće: pedijatra, reumatologa, fizijatra, fizioterapeuta, radnog terapeuta, medicinske sestre, socijalnog radnika, psihologa i pre svega neophodna je potpora i razumevanje porodice, koja ima aktivno učešće u svim fazama bolesti i donošenju odluka o načinu lečenja u saradnji sa svojim reumatologom.

LITERATURA

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001. *J Rheumatol* 2004;31(2):390-392
2. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, Ilowite NT, Khubchandani R, Laxer RM, Lovell DJ, Petty RE, Wallace CA, Wulffraat NM, Pistorio A, Ruperto N; Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*. 2019;46(2):190-197. doi: 10.3899/jrheum.180168. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30275259.
3. Oen K. Long-term outcomes and predictors of outcomes for patients with juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16(3):347-60.
4. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, Akikusa JD, Al-Mayouf SM, Antón J, Avcin T, Berard RA, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cimaz R, De Benedetti F, Demirkaya E, Foell D, Itoh Y, Lahdenne P, Morgan EM, Quartier P, Ruperto N, Russo R, Saad-Magalhães C, Sawhney S, Scott C, Shenoi S, Swart JF, Uziel Y, Vastert SJ, Smolen JS. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):819-828. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213030. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29643108.
5. Batu ED. Glucocorticoid treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2019 Jan;39(1):13-27. doi: 10.1007/s00296-018-4168-0. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30276425
6. Zulian F, Martini G, Gobber D, Plebani M, Zacchello F, Manners P. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Oct;43(10):1288-91. doi: 10.1093/rheumatology/keh313. Epub 2004 Jul 13. PMID: 15252213.
7. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, et al. methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the USA-USSR double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and Cooperative Children's Study group. *N Engl J Med* 1992;325:1043-49.
8. Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, Wittkowski H, Frosch M, Gerss J, Stanevicha V, Mihaylova D, Ferriani V, Tsakalidou FK, Foeldvari I, Cuttica R, Gonzalez B, Ravelli A, Khubchandani R, Oliveira S, Armbrust W, Garay S, Vojinovic J, Norambuena X, Gamir ML, García-Consuegra J, Lepore L, Susic G, Corona F, Dolezalova P, Pistorio A, Martini A, Ruperto N, Roth J; Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010 Apr 7;303(13):1266-73. doi: 10.1001/jama.2010.375. Erratum in: *JAMA*. 2010 May 26;303(20):2034. PMID: 20371785.
9. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Martini A, Rabinovich CE, Ruperto N. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):465-82. doi: 10.1002/acr.20460. PMID: 21452260; PMCID: PMC3222233.

10. van Rossum MA, van Soesbergen RM, Boers M, Zwinderman AH, Fiselier TJ, Franssen MJ, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, Wulffraat NM, van Luijk WH, Oostveen JC, Kuis W, Dijkmans BA; Dutch Juvenile Idiopathic Arthritis Study group. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Ann Rheum Dis.* 2007 Nov;66(11):1518-24. doi: 10.1136/ard.2006.064717. Epub 2007 May 9. PMID: 17491099; PMCID: PMC2111611.
11. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, Horneff G, Calvo I, Szer IS, Simpson K, Stewart JA, Strand V; Leflunomide in Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) Investigator Group. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2005 Apr 21;352(16):1655-66. doi: 10.1056/NEJMoa041810. PMID: 15843668.
12. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Trauzeddel R, Kümmerle-Deschner JB, Tenbrock K, Ganser G, Huppertz HI. Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol.* 2015 May;67(8):2240-9. doi: 10.1002/art.39145. PMID: 25891010.
13. Cimaz R, Maioli G, Calabrese G. Current and emerging biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2020 Jul;20(7):725-740. doi: 10.1080/14712598.2020.1733524. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32116038.
14. Poddighe D, Romano M, Gattinara M, Gerloni V. Biologics for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Curr Med Chem.* 2018;25(42):5860-5893. doi: 10.2174/0929867325666180522085716. PMID: 29788871.

S U M M A R Y

Institute of Rheumatology, Belgrade

JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS - FROM GOLD SALTS TO BIOLOGICS

GORDANA SUSIC

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common inflammatory, rheumatic disease of childhood. The disease characterized by phases of remission and relapse. Causal treatment of the disease is not possible, because the etiology is insufficiently known. Therapy includes the use of drugs, physical therapy, in later life as well surgical treatment (implantation of endoprostheses). First-line drugs are nonsteroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids applied topically to inflamed joints. The central place among the disease-modifying drugs takes methotrexate, the use of which is necessary if there are factors of poor prognosis. Thanks to innovative therapy with biologics, the prognosis of children with JIA has significantly improved in the last two decades. The goal of comprehensive treatment of children with JIA is to reduce the child's pain, preserve functional ability, prevent joint damage and enable normal growth and development, regular schooling and more active involvement in normal life.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, treatment, biologics, outcome

ZAJEDNIČKA SESIJA URES/ORS

Institut za reumatologiju, Beograd
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

ŽIVOTNE NAVIKE KOD OBOLELIH OD REUMATSKIH MUSKULOSKELETNIH BOLESTI

Klin. asist. dr sci. med. dr Mirjana I. Zlatković-Švenda

KRATAK SADRŽAJ: Reumatske muskuloskeletne bolesti (RMB) obuhvataju preko 150 bolesti i sindroma. Grubo se mogu podeliti na zapaljenske i nezapaljenske bolesti. Mogu biti uzrokovane poremećajem imunskog sistema, inflamacijom, infekcijom ili pogoršanjem funkcije lokomotornog sistema. Od 2003. godine RMB su svrstane u hronične nezarazne bolesti zajedno sa kardiovaskularnim bolestima, dijabetesom i hroničnom obstruktivnom bolešću pluća. Za većinu zapaljenskih RMB postoje jasne pojedinačne smernice o medikamentnoj terapiji, pri čemu je primena odgovarajućih lekova rezultat zajedničke odluke lekara i bolesnika, čime se osigurava adherenca. Fizikalna terapija je značajan faktor u lečenju ovih bolesnika.

Specifične smernice o životnim navikama obolelih od pojedinačnih RMB još uvek nedostaju. Ono što svim pacijentima treba savetovati jeste redovno sprovođenje fizičke aktivnosti koja podrazumeva aerobne vežbe i vežbe snage, prestanak pušenja, umerenu konzumaciju alkohola. Takođe se savetuje raznovrsna, pravilna i izbalansirana ishrana.

U toku je izrada specifičnih EULAR-ovih preporuka za životne navike obolelih od pojedinačnih RMB, uključujući osteoartritu, reumatoidni artritis, aksijalni spondiloartritis, psorijazni artritis, sistemska skleroza, sistemska eritematski lupus i giht, a preporuke će se odnositi na vežbanje, ishranu, telesnu težinu, pušenje, upotrebu alkohola i radno angažovanje.

Promena stila i načina života kod obolelih od RMB nikako ne bi trebalo da zameni medikamentnu terapiju, ali bi svakako trebalo da je upotpuni.

Ključne reči: reumatske muskuloskeletne bolesti, životne navike, fizička aktivnost, alkohol, pušenje

Reumatske muskuloskeletne bolesti (RMB) svrstane su u hronične nezarazne bolesti 2003. godine zajedno sa kardiovaskularnim bolestima, dijabetesom i hroničnom obstruktivnom bolešću pluća (1). Zbog progresivnog starenja stanovništva, masovne nezarazne bolesti postaju vodeći uzrok radne nesposobnosti i prerane smrti, zamenjujući pritom tradicionalne uzroke- infektivne bolesti i poremećaje ishrane (1)

Među hroničnim nezaraznim bolestima najveći udeo u godinama koje bolesnik provede živeći sa nesposobnošću (Years Living with disability- YLD) u svetu, prema rezultatima Global Burden of Disease study za period 1990-2019. godine, zauzimaju RMB- oko 17% (2). U Evropi je oko 22% sveukupnog stanovništva nekada u životu imalo “dugotrajne probleme sa mišićima, kostima i zglobovima” kao što su reumatizam i artritis, što čini oko 100 000 000 obolelih.

Ovo je prepoznato i od strane SZO, koja je izdvojila jednu deceniju koju je okarakterisala kao period borbe za unapređenje lečenja i poboljšanje kvaliteta života osoba sa RMB na globalnom nivou, a koju je nazvala Bone and Joint Decade. Ova decenija je bila aktuelna od 2000. do 2010. godine, a zatim je produžena do 2020. godine (3). Postavljeni su nacionalni koordinatori za ovu

strategiju u 96 zemalja sveta, a agenda i osnovni ciljevi napisani su za 61 zemlju (4). Akcioni plan SZO za Evropu za prevenciju i kontrolu nezaraznih bolesti 2016-2025 prvi put u svom dokumentu sadrži i teret koji imaju teret RMB i preporučuje akciju za unapređenje i poboljšanje muskuloskeletnog zdravlja (6).

Obzirom da su hronične nezarazne bolesti potencijalno doživotno onesposobljavajuće, SZO pomera fokus svog delovanja sa “smanjenje oboljevanja” na “smanjenje posledica bolesti i poboljšanje zdravlja“, odnosno od years of life lost (izgubljene godine života) na years living with disability (godine koje bolesnik provede živeći sa nesposobnošću).

RMB su najveći pojedinačni uzrok gubitka posla u Evropi, pored problema sa mentalnim zdravljem (5), te predstavljaju značajno opterećenje za društvo i ekonomiju. U skladu sa kontinuiranom tendencijom starenja stanovništva, raste i prisustvo i značaj RMB u svetu (6).

Za većinu zapaljenskih RMB, kako zglobnih tako i sistemskih bolesti vezivnog tkiva, postoje jasne smernice o postavljanju dijagnoze, praćenju aktivnosti bolesti i funkcijskog stanja, kao i za terapiju.

Lečenje RMB obuhvata kako medikamentnu, tako i fizikalnu terapiju. Primena odgovarajućih lekova uslovljena je stepenom zahvata muskuloskeletnog sistema, težinom promena i vanzglobnim manifestacijama bolesti, a sprovodi se na osnovu preporuka koje su date od strane Evropske lige za borbu protiv reumatskih bolesti (EULAR-a) i koje su internacionalno usaglašene. Konkretno lečenje pojedinačnog bolesnika rezultat je zajedničke odluke lekara i pacijenta, čime se osigurava aderenza. Fizikalna terapija čini značajan faktor u lečenju ovih bolesnika, a RMB zauzimaju oko 2/3 svih fizikalnih terapija odraslih (4).

Nasuprot tome, specifične smernice o životnim navikama, ishrani, primeni suplemenata, fizičkoj aktivnosti i radnoj angažovanosti kod obolelih od pojedinačnih RMB još uvek nedostaju.

VEŽBANJE I TELESNA TEŽINA

Prema smernicama Evropske lige protiv reumatizma (EULAR) iz 2018. godine, koje su date na osnovu sistematskog pregleda literature, osobama sa inflamatornim artritismom i osteoartritismom preporučuje se fizička aktivnost (7) i normalizacija telesne težine (8). U smernicama se navode prednosti, odnosno uticaj vežbanja na snagu i fleksibilnost, kao i na kardiovaskularnu kondiciju (9).

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) u saglasnosti sa američkim institucijama konstatuje da je vežbanje od ključne važnosti za zdravlje, pa čak i uz prisustvo hroničnih bolesti, kao što su RMB. Prema smernicama SZO iz 2020. godine, sve odrasle osobe starosti 18-65 godina treba da učestvuju najmanje 150 minuta nedeljno u aerobnoj fizičkoj aktivnosti umerenog intenziteta (na primer, 5 dana u nedelji po 30 minuta) ili da rade najmanje 75 minuta nedeljno aerobne fizičke aktivnosti visokog intenziteta (na primer, 5 dana u nedelji po 15 minuta), a moguće je i da se adekvatno kombinuju aktivnosti umerenog i visokog intenziteta, prema navedenoj satnici (10). Osim toga, sve odrasle osobe starosti 18-65 godina najmanje 2 dana u nedelji treba da izvode aktivnosti koje su usmerene na jačanje mišića koji pripadaju glavnim mišićnim grupama, sa 8-12 ponavljanja u nekoliko setova uz kratkotrajne pauze između njih (11).

Vežbanje kod kuće je takođe korisno što se tiče smanjenja bola i poboljšanja funkcije, mada se više preporučuje vežbanje u grupi ili pod nadzorom, radi osiguranja kontinuiteta (12).

Za osobe sa osteoartritismom (OA) vežbanje je suštinski deo terapije, kao nefarmakološko lečenje, što je sadržano i u preporukama EULAR-a gde se savetuje da ovi pacijenti treba da imaju redovne, individualizovane režime vežbanja (13). Vežba visokog intenziteta korisnija je od vežbe niskog intenziteta za smanjenje bola i poboljšanje funkcije kod OA (14). Tai chi smanjuje bol i po-

većava funkciju kod osoba sa OA, ali ne smanjuje ukočenost zglobova (15). Yoga takođe ima uticaj na smanjenje bola, pri čemu je dokazan i značajan efekat na poboljšanje funkcije (16).

Vežbanje se takođe strogo preporučuje za bolesnike sa RA, mada nisu uočene značajne razlike između fizičke aktivnosti umerenog i visokog intenziteta što se tiče dugoročnog uticaja na bol i funkciju zglobova (17).

Pored svega navedenog, vežbanje je povezano sa smanjenjem telesne težine, a gojaznost uslovljava mnoge negativne zdravstvene ishode, kao i povećani rizik od smrtnosti (9).

PUŠENJE I UPOTREBA ALKOHOLA

U sprečavanju progresije RMB, pored primene lekova, promene u načinu života takođe imaju važnu ulogu, a najbitnije su prestanak pušenja i ograničena konzumacija alkohola.

Preporuke Svetske zdravstvene organizacije (SZO) u vezi pušenja i konzumacije alkohola za opštu populaciju su jasne. Sa obzirom na morbiditet i mortalitet povezan sa duvanom, Evropska strategija SZO za prestanak pušenja daje smernice i pruža podršku državam članicama u izgradnji njihovih kapaciteta za promovisanje prestanka pušenja [18]. Takođe, SZO je smanjenje upotrebe alkohola postavila kao imperativ javnog zdravlja [19].

Što se tiče pušenja, članak koji se odnosi na pregled literature kod aksijalnog spondiloartritisa (axSpA) utvrdio je da pacijenti sa axSpA koji puše imaju veće bolove, lošiju fizičku funkciju, višu aktivnost bolesti i niži kvalitet života u poređenju sa nepušačima (20).

Kod bolesnika sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva pušenje je povezano sa povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih događaja (infarkt srca, angina pektoris) i cerebrovaskularnih događaja (21), kao i sa češćom pojavom infekcija i oštećenjem unutrašnjih organa (22).

Pušenje takođe može imati negativan uticaj na terapijski odgovor bolesnika. (23)

Alkohol može dovesti do povećanja rizika za razvoj infekcija (24), kao i do pogoršanja bolesti.

Ipak, obzirom na protektivne efekte, preporuka je da se alkohol upotrebljava u manjoj količini, ali kod bolesnika sa gihtom upotrebu alkohola treba ipak ograničiti, jer može dovesti do provociranja napada.

ISHRANA

Ishrana kod obolelih od RMB treba da bude zdrava i izbalansirana (25), a jasni podaci o tome da specifična vrsta hrane može imati značajan uticaj na smanjenje progresije bolesti još uvek nisu utvrđeni.

ZAKLJUČAK

U toku je izrada specifičnih EULAR-ovih preporuka za životne navike obolelih od pojedinačnih RMB, uključujući osteoartrozu, reumatoidni artritis, aksijalni spondiloartritis, psorijazni artritis, sistemsku sklerozu, sistemski eritemski lupus i giht, koje će se odnositi na vežbanje, ishranu, telesnu težinu, pušenje, upotrebu alkohola i radno angažovanje.

Promena stila i načina života kod obolelih od RMB nikako ne bi trebalo da zameni medikamentnu terapiju, ali bi svakako trebalo da je upotpuni.

LITERATURA

1. Mirjana Zlatkovic-Svenda. RHEUMATIC MUSCULOSKELETAL DISEASES IN SERBIA. IN: Serbia: Current Political, Economic and Social Issues and Challenges, *Nova Publishers, New York. February 2019*. ISBN: 978-1-53615-059-9.
2. Vos T. et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* 2020; 396(10258):1204-1222.
3. Annan, Kofi; The Secretary General Message to Launch The Bone and Joint Decade 2000-2010 For The Prevention and Treatment of Musculoskeletal Disorders, November 30, 1999.
4. The Bone and Joint Decade Global Alliance for Musculoskeletal Health. *The Global Alliance 2015*. <http://bjdonline.org/home/organisation/>
5. Cieza A, Causey K, Kamenov K, Hanson SW, Chatterji S, Vos T. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* 2020 396(10267): 2006-2017.
6. WHO Europe Strategy and Action Plan for NCDs 2016-2025. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/315398/66wd11e_NCDActionPlan_160522.pdf
7. Rausch Osthoff AK, Niedermann K, Braun J, et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77(9):1251-1260.
8. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 2017;377(1):13-27.
9. Rausch Osthoff AK, Juhl CB, Knittle K, et al. Effects of exercise and physical activity promotion: meta-analysis informing the 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and hip/knee osteoarthritis. *RMD Open* 2018;4(2):e000713.
10. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241599979>
11. https://health.gov/sites/default/files/2019-09/Physical_Activity_Guidelines_2nd_edition.pdf
12. Seneca T, Hauge EM, Maribo T. Comparable effect of partly supervised and self-administered exercise programme in early rheumatoid arthritis- a randomised, controlled trial. *Dan Med J* 2015;62(8):A5127.
13. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(7):1125-1135.
14. Regnaud JP, Lefevre-Colau MM, Trinquart L, et al. High-intensity versus low-intensity physical activity or exercise in people with hip or knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(10):CD010203.
15. Yan JH, Gu WJ, Sun J, et al. Efficacy of Tai Chi on pain, stiffness and function in patients with osteoarthritis: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(4):e61672.
16. Wang Y, Lu S, Wang R, et al. Integrative effect of yoga practice in patients with knee arthritis: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(31):e11742.
17. Lemmey AB, Williams SL, Marcora SM, et al. Are the benefits of a high-intensity progressive resistance training program sustained in rheumatoid arthritis patients? A 3-year followup study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(1):71-75.
18. Organization WH. WHO report on the Global tobacco epidemic, Offer help to quit tobacco use; 2019.

19. Global status report on alcohol and health: World Health Organization; 2018.
20. Villaverde-García V, Cobo-Ibáñez T, Candelas-Rodríguez G, et al. The effect of smoking on clinical and structural damage in patients with axial spondyloarthritis: A systematic literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2017 Apr; 46(5):569-583.
21. Andrades C, Fuego C, Manrique-Arija S, Fernández-Nebro A. Management of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Lupus* 2017 Nov; 26(13):1407-1419.
22. Jönsen A, Gullstrand B, Güner N, Bengtsson AA, Nived O, Truedsson L, et al. Genetically determined mannan-binding lectin deficiency is of minor importance in determining susceptibility to severe infections and vascular organ damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16(4):245-253.
23. Daien CI, Hua C, Combe B, Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open*. 2017; 3(1):e000404.
24. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Sep; 46(9):2294-2300.
25. <https://www.ealio.com/news/rheumatology/20200609/eular-offers-lifestyle-guidelines-to-curta-il-rheumatic-musculoskeletal-disease-progression>

S U M M A R Y

*Institute of Rheumatology, Belgrade
Medical Faculty University of Belgrade*

LIFE HABITS IN PATIENTS WITH RHEUMATIC MUSCULOSKELETAL DISEASES

MIRJANA I ZLATKOVIĆ-ŠVENDA

Rheumatic musculoskeletal diseases (RMD) include over 150 diseases and syndromes. They can be roughly divided into inflammatory and non-inflammatory diseases. They can be caused by disorder of the immune system, inflammation, infection or deterioration of the locomotor system function. RMDs have been classified as chronic non-communicable diseases since 2003, along with cardiovascular disease, diabetes, and chronic obstructive pulmonary disease.

There are clear individual guidelines regarding drug therapy for most of the inflammatory RMDs and the usage of appropriate medication is the result of a joint physician -patient decision, thus ensuring adherence. Also, physical therapy plays the important role in the treatment for those patients.

However, specific guidelines concerning life habits for RMD patients are still missing.

All patients should be advised to regularly perform physical activity which includes aerobic and strengthening exercises, to stop smoking, and to consume alcohol moderately. A varied, proper and balanced diet is also advised.

Specific EULAR recommendations for the life habits of patients with particular RMDs, including osteoarthritis, rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus and gout are being developed, and the recommendations will relate to exercise, diet, body weight, smoking, alcohol use and work engagement.

Changing the life habits for people with RMDs should by no means replace drug therapy, but it should certainly complement it.

Key words: rheumatic musculoskeletal diseases, life habits, physical activity, alcohol, smoking

Udruženje obolelih od reumatskih bolesti Republike Srbije (ORS)

ON LINE SAVETOVALIŠTE ZA OBOLELE OD ARTRITISA IZ UGLA BOLESNIKA

Prim. dr Mirjana Lapčević

KRATAK SADRŽAJ: *Zdravstvena zaštita (ZZ) nije trošak, već investicija u zdravo, aktivno i produktivno stanovništvo. ZZ u Evropi je pod sve većim pritiskom zbog nedostatka novca i nedostatka zdravstvenih profesionalaca za zaštitu i negu, zbog čega bi korišćenje elektronskih medija (E-zdravlje) i mobilnih aplikacija (M-zdravlje) bilo korisno.*

Saznati da li postoji zadovoljstvo pacijenata ostvarenom E – komunikacijom sa reumatologima preko On line savetovališta za obolele od artritisa tokom pandemije COVID-19.

Udruženje obolelih od reumatskih bolesti RS uz pomoć kompanije MSD organizovalo je preko platforme za telemedicinu LekarInfo On line savetovalište za obolele od artritisa od 10.02. do 07.07.2021.godine. Pacijenti su obavješteni preko društvenih mreža uz uputstvo kako da se pripreme, prijave za konsultaciju online ili telefonom. Trajanje konsultacije 30 minuta.

U šestomesečnom periodu od 23. reumatologa, 16 je ostvarilo 91 konsultaciju, prosečno 5,7 (min 1, max 17). Održana su dva organizaciona sastanka sa reumatologima. Anketu o zadovoljstvu pruženom uslugom popunilo je 73 korisnika (66%). Kvalitet konsultacije i servisne usluge na skali od 1 do 7 ocenili su sa 5.

Nedostatak vremena zaposlenih pacijenata, nedostatak lekara, pandemija COVID-19 nameću potrebu za E–konsultacijom koju treba unapređivati kroz edukaciju pacijenata o samozaštiti, partnerskom odnosu sa reumatologom u procesu lečenja, a RFZO bi trebalo da prepozna i vrednuje istu.

Ključne reči: *Pandemija COVID-19, Kontrola hroničnih artritisa, Elektronska komunikacija bolesnik reumatolog*

UVOD

Zdravstvena zaštita (ZZ) nije trošak, već investicija u zdravo, aktivno i produktivno stanovništvo. Zdravstvena zaštita u Evropi je pod sve većim pritiskom zbog nedostatka novca i nedostatka zdravstvenih profesionalaca za zaštitu i negu, zbog čega bi korišćenje elektronskih medija (E-zdravlje) i mobilnih aplikacija (M-zdravlje) bilo korisno. E-zdravlje se definiše kao upotreba savremenih informacionih i komunikacionih tehnologija, da podrže ili povećaju zdravstvenu zaštitu (ZZ). M-zdravlje se definiše kao upotreba mobilnih uređaja koji se koriste za aplikacije. M-zdravlje se često koristi u kombinaciji sa E-zdravljem. (1) Aktivno učešće tokom lečenja edukovanih pacijenata, poverenje i saradnja u lečenju između lekara i pacijenata, kao i efikasnost lečenja, prema istraživanjima WHO, mogli bi biti bolji digitalnim praćenjem putem „novih tehnologija“. (2) Tokom pandemije COVID-19 referentni centri za lečenje obolelih od reumatskih i koštano – zglobnih bolesti (RMD) u više navrata su bili kovid bolnice (Institut za reumatologiju Beograd, Institut Niška Banja, KC Krajevac, KC Vojvodine, Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad). U tom periodu oboleli od RMD reumatolozi su bili dostupni samo u hitnim slučajevima i/ili tokom pogoršanja bolesti. Udruženje obolelih od reumatskih bolesti RS (ORS) tokom pandemije COVID-19 komuniciralo je

putem društvenih mreža sa članstvom. Posebno su bili ugroženi oboleli od hroničnih artritisa (HAR) na konvencionalnoj i/ili biološkoj terapiji, zbog čega im je ORS u dogovoru sa reumatologima, a u skladu sa istraživanjima, omogućio online konsultacije.(3)

CILJ ISTRAŽIVANJA

Saznati da li postoji zadovoljstvo pacijenata ostvarenom E – komunikacijom sa reumatologima preko On line savetovališta za obolele od artritisa tokom pandemije COVID-19.

METOD RADA

Udruženje obolelih od reumatskih bolesti Republike Srbije (ORS) je uz pomoć farmaceutske kompanije MSD organizovao preko platforme za telemedicinu “LekarInfo“ Online savetovalište za obolele od artritisa od 10.02. do 07.07.2021.godine. Pacijenti su obavješteni preko društvenih mreža, vajber grupa, mejlova uz detaljno uputstvo kako da se pripreme, prijave za konsultaciju online ili telefonom. Pri zakazivanju online konsultacije savetovali smo im da skeniraju zdravstvenu dokumentaciju od značaja za konsultaciju sa reumatologom i pošalju je E-putem. Planirano vreme za konsultaciju po pacijentu iznosilo je max. 30 minuta, Dva puta nedeljno po 1h, znači 4 pacijenta nedeljno, odnosno 16 mesečno je moglo ostvariti konsultaciju.

U navedenom periodu oboleli od RMD mogli su zakazati konsultaciju kod 23. reumatologa iz svih referentnih centara u RS. Održana su dva sastanka sa reumatologima sa molbom da svojim pacijentima daju informaciju o mogućnosti online konsultacije. U cilju unapređenja rada Online savetovališta za obolele od artritisa pacijentima je posle obavljene konsultacije sa reumatologom prosleđena anketa o zadovoljstvu pruženom uslugom sa četiri pitanja i molbom da je popune. Pitanje br.1. Ocenite kvalitet pružene usluge ocenom od 1 (izuzetno loša) do 7 (izuzetno dobra). Pitanje br.2. Ocenite kako ste zadovoljni servisom savetovališta od 1 (izuzetno nezadovoljan) do 7 (izuzetno zadovoljan). Pitanje br. 3. Da li biste želeli da se nastavi ovakav vid savetovanja za pacijente (DA / NE) ? Pitanja br. 4. Vaši komentari i sugestije.

REZULTATI

U šestomesečnom periodu od 23. reumatologa, 16 je ostvarilo 91 konsultaciju sa pacijentom, prosečno 5,7 konsultacija po reumatologu (min 1, max 17). Anketu zadovoljstva pruženom uslugom online je popunilo 73 pacijenta (66%). Rezultati ankete po pitanjima su sledeći: Na pitanje br.1. Ocenite kvalitet pružene usluge ocenom od 1 (izuzetno loša) do 7 (izuzetno dobra), oceana 5. Na pitanje br.2. Ocenite kako ste zadovoljni servisom savetovališta od 1 (izuzetno nezadovoljan) do 7 (izuzetno zadovoljan), ocena.5. Na pitanje br.3, da li biste želeli da se nastavi ovakav vid savetovanja za pacijente, svi su odgovorili sa DA. Na pitanje br.4. Vaši komentari i sugestije, najčešći odgovor je da je ideja odlična.

DISKUSIJA

U praćenju pacijenata sa reumatoidnim artritismom (RA) od početka 2000.godine uz podršku kompanije Roche koristimo mobilnu aplikaciju MojRA (M-zdravlje) koju smo posterom predstavili na Kongresu EULAR 2000.(4). Prvi put, tokom pandemije COVID- 19, koristimo On line savetovalište za obolele od artritisa kao primer E-zdravlja. Rezultati ankete o zadovoljstvu pruženom uslugom su ohrabrujući, ali neophodan je dalji rad u cilju unapređenja kvaliteta pružene zdravstvene usluge. Preduslov za to je, pre svega, edukacija pacijenata za samozaštitu, samopomoć i motivacija članova njihovih porodica da im pomognu u rešavanju tehnoloških prepreka. Takođe

je potrebno da se reumatolozi aktivnije uključe u unapređenje partnerskog odnosa tokom lečenja obolelih od artritisa, posebno kada je reč o E-zdravlju. Rezultati straživanja objavljeni avgusta 2019.godine govore da od 122 učesnika koji su praćeni u studiji, 56 (46%) je najmanje jednom viđeno putem telemedicine. U zaključku se kaže, kada se nudi kao opcija za reumatološku negu, video telemedicinu je verovatnije da koriste pacijenti sa RA sa većom aktivnošću bolesti i pozitivnijom percepcijom telemedicine i pacijenti čiji su lekari češće koristili telemedicinu. **(5)**

U Beogradu je od 12. do 14. novembra 2018. održan 4. Međunarodni skup razmene iskustava organizacija pacijenata (EEOP) u organizaciji Rochea Srbija na temu „Oblikovanje budućeg zdravstvenog okruženja“. Učestvovalo je preko 60 predstavnika organizacija pacijenata iz 20 zemalja sveta. Na sastanku je razgovarano na temu promena zdravstvenog okruženja, mogućnostima koje one pružaju i izazovima koje predstavljaju za organizacije pacijenata (OP). Istaknuto je da OP moraju da prate te promene i da im se prilagođavaju s obzirom da se temeljito menja situacija u zdravstvu. Te promene posledica su sve bržeg uvođenja novih tehnologija u oblast medicine, digitalizacije i otuđenja lekara i pacijenata koji sve više postaju predmet tehnologije i sve manje imaju neposredan kontakt. Slične skupove organizovale su kompanije Pfizer, MSD, Novartis. Važno je uspostaviti partnerstvo između zainteresovanih strana: kreatora politike /donosilaca odluka/, lekara i drugih medicinskih profesionalaca /farmaceutske industrije/ i organizacija pacijenata kako bi se kroz koordinirano delovanje obezbedila najbolja moguća ZZ. ORS kroz svoje delovanje amortizuje tehnicizam u procesu ZZ. Abbvie je 2015.godine pokrenuo projekat „HELPER“ koji na najbolji način povezuje obolele od hroničnih artritisa sa reumatolozima i ostalim zdravstvenim profesionalcima. Posle godinu dana projekat „HELPER“ podržao je Pfizer, a posle dve godine Novartis, tako da sada u svim referentnim centrima imamo Helpera. Helperi u saradnji sa aktivistima ORS-a posebno učestvuju u edukaciji pacijenata, naročito kada je u pitanju korišćenje novih tehnologija. Rezultati istraživanja govore da je uvođenje E-zdravlja (telekomunikacija) dug i naporan proces u kome treba da učestvujemo svi. **(6,7,8,9)** Helper-i su aktivno uključeni u pomoć pacijentima da zakažu on line konsultacije sa reumatolozima

Udruženje bolesnika od reumatskih bolesti Republike Srbije (ORS), uz pomoć kompanije MSD, nastavlja sa radom On line savetovište za obolele od artritisa, a pridružili su nam se za sada Abbvi i Pfizer. Potrebno je volje i mnogo zajedničkog rada reumatologa i pacijenata u cilju unapređenja online komunikacije. Metaanalizom rezultata 177 članaka na temu korišćenja telemedicine u procesu ZZ došlo se do zaključka da telemedicina može pružiti dobro prihvaćen način za daljinsko pružanje konsultacija, lečenja i praćenja aktivnosti bolesti u reumatologiji. Potrebna su visokokvalitetna randomizovana, kontrolisana ispitivanja (randomized controlled trial) koja pouzdano mogu potvrditi efikasnost različitih intervencija u telereumatologiji. **(10)**

Udruženje bolesnika od reumatskih bolesti Republike Srbije (ORS) je za sada pratio zadovoljstvo pacijenata pruženom uslugom putem telemedicine. U buduću, po ugledu na dostupna istraživanja, potrebno je praćenje u dužem periodu i procena ishoda i kvaliteta nege kod pacijenata koji su viđeni video telemedicinskim praćenjem u poređenju sa ličnim ispitivanjem. **(11)**

Rano dijagnostikovanje i lečenje pacijenata sa HAR su presudni za poboljšanje dugoročnih ishoda lečenja pacijenta. Procena otoka zglobova prilikom zajedničkog pregleda je važna tokom postavljanja dijagnoze HAR, zbog čega su napravljene “klinike za rani artritis”

Zbog pandemije COVID-19, kapacitet takvih usluga licem u lice je ozbiljno smanjen, a korišćenje telemedicine bi moglo prouzrokovati kašnjenje u brzini postavljanja dijagnoze. Zbog toga neki istraživači preporučuju oprez i savetuju da se telemedicina koristi kao dopuna kod već dijagnostikovanog npr. reumatoidnog artritisa. **(12)**

ZAKLJUČAK

Pacijenti koji su obavili online konsultaciju sa reumatologom, a potom popunili evaluacionu anketu zadovoljstvo pruženom uslugom na skali od 1 do 7 ocenili su sa 5, a zadovoljstvo platformom za telemedicine” LekarInfo“ servisa ocenom 5. Možemo zaključiti da su zadovoljni, ali da postoji prostora za unapređenje kvaliteta pružene zdravstvene usluge putem telemedicine što zavisi i od reumatologa i od pacijenata. E-komunikacija može predstavljati veoma korisnu dopunu u praćenju HAR dijagnostikovanih tokom pregleda lekar – pacijent licem u lice, a ne preporučuje se samostalno za postavljanje dijagnoze. Edukacija pacijenata na temu samozaštite, partnerskog odnosa u procesu lečenja, korišćenju E-zdravlja (telekomunikacije) je prioritetan zadatak ORS-a. Potrebno je povećati motivaciju reumatologa i obolelih od HAR za ovaj vid pružanja ZZ. Nedostatak vremena zaposlenih pacijenata, nedostatak lekara, vanredne situacije kao što je pandemija COVID-19, nameću potrebu za E – konsultacijama koju bi RFZO trebalo da prepozna i vrednuje (izvršenje usluge).

LITERATURA

1. Suchitra Katarial, Vinod Ravindran: Digital health: a new dimension in rheumatology patient care. *Rheumatology International* (2018) 38:1949–1957, <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4037-x>
2. Suggested citation. Classification of digital health interventions. Geneva: World Health Organization; 2018(WHO/RHR/18.06). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO Some rights reserved. This work is available under the Creative Commons Attribution-NonCommercial- ShareAlike 3.0 IGO Licence (CCBY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/> igo).
3. Pedro Santos-Moreno¹, Josefina Chavez-Chavez², Sandra Milena Hernández-Zambrano³, Diana Patricia Rivera-Triana², Ruth Alexandra Castiblanco-Montañez³, Anggie Azal¹, Diana Buitrago-Garcia⁴, Laura Villarreal¹, Adriana Rojas-Villarraga² Experience of telemedicine use in a big cohort of patients with rheumatoid arthritis during covid-19 pandemic. *Annals of the rheumatic diseases* 80 (5), e65-e65, 2021 Correspondence pedrosantosmoreno@hotmail.com
4. Natasa Teodorović, Sunčica Djordjevic, Lena Vranic Mobile application “MojRa” for monitoring patients with rheumatoid arthritis. *EULAR 2000*, Abstract N°: 3922
5. Elizabeth D. Ferucci, Peter Holck, Gretchen M. Day, Tammy L. Choromanski, Sarah L. Freeman Factors associated with the use of telemedicine to monitor rheumatoid arthritis. First published: 17 August 2019 <https://doi.org/10.1002/acr.24049>Citations: 6 The content herein is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the Agency for Healthcare Research and Quality. Supported by the Agency for Healthcare Research and Quality (grant R21HS024540).
6. F.S. Catarinella¹, W.H. Bos²:Digital health assessment in rheumatology: current and future possibilities. Received and accepted on September 20, 2016. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34 (Suppl. 101): S2-S4.© Copyright Clinical and Experimental Rheumatology 2016.
7. William G. Dixon and Kaleb Michaudb:Using technology to support clinical care and research in rheumatoid arthritis. 1040-8711 Copyright _ 2018 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. www.co-rheumatology.com Volume 30 _ Number 3 _ May 2018
8. Julie Gandrup, MD, Jinoos Yazdany, MD, MPH* :Using Health Information Technology to Support Use of Patient- Reported Outcomes in Rheumatology. Published in final edited form as: *Rheum Dis Clin North Am.* 2019 May ; 45(2): 257–273. doi:10.1016/j.rdc.2019.01.007. Author
9. R. Swamy Venuturupalli, MDa,*, Paul Sufka, MDb,Suleman Bhana, MDc: Digital Medicine in Rheumatology Challenges and Opportunities. *Rheum Dis Clin N Am* 45 (2019) 113–126 <https://>

doi.org/10.1016/j.rdc.2018.09.010 rheumatic.theclinics.com, 0889-857X/19/Published by Elsevier Inc.

10. Matteo Piga MD, Ignazio Cangemi MD, Alessandro Mathieu MD, Alberto Cauli PhD, MD Telemedicine for patients with rheumatic diseases: Systematic review and proposed research agenda. Chair of Rheumatology and Rheumatology Unit, University Clinic and AOU of Cagliari, SS 554-09 042 Monserrato, Cagliari, Italy
11. Elizabeth D. Ferucci, Gretchen M. Day, Tammy L. Choromanski, Sarah L. Freeman Outcomes and quality of care in patients with rheumatoid arthritis with or without subsequent visits through video consultations. First published: 14 October 2020 <https://doi.org/10.1002/acr.24485>
12. Cleo Rogier¹, <http://orcid.org/0000-0002-5161-6791> Bastiaan T van Dijk², Elisabeth Brouwer³, Pascal H P de Jong¹, <http://orcid.org/0000-0001-8572-1437> Annette H M van der Helm-van Mil^{1,2,5}. Understanding the early recognition of arthritis at the time of increased telemedicine: the value of swollen joints reported by patients. Correspondence to Dr Cleo Rogier, Rheumatology, Erasmus Medical Center, Rotterdam 3015GD, The Netherlands; c.rogier@erasmusmc.nl <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219513>

SUMMARY

Association of Rheumatic Diseases of the Republic of Serbia (ORS)

ON-LINE COUNSELING FOR ARTHRITIS PATIENTS FROM THEIR POINT OF VIEW

Mirjana Lapcevic

Health care (HC) is not a cost, but an investment in a healthy, active and productive population. Health care in Europe is under increasing pressure due to lack of money and lack of health protection and care professionals, which is why the use of electronic media (E-health) and mobile applications (M-health) would be useful.

To find out whether there is patient satisfaction with the achieved E-communication with rheumatologists through the on-line counseling for arthritis patients during the COVID-19 pandemic.

The Association of Rheumatic Diseases of the Republic of Serbia (ORS), with the help of the company MSD, organized a counseling center for arthritis patients through the LekarInfo on-line telemedicine platform from February 10 to July 7, 2021. Patients were informed via social networks with instructions on how to prepare, apply for a consultation on-line or by phone. Consultation time: 30 minutes.

In a six-month period out of 23 rheumatologists, 16 had 91 consultations, an average of 5.7 (min 1, max 17). Two organizational meetings with rheumatologists were held. The survey on satisfaction with the service provided was completed by 73 users (66%). They rated the quality of service and satisfaction with 5 (from 1 to 7).

The lack of time of employed patients, the lack of doctors, and the COVID-19 pandemic itself impose the need for E-consultations that the Republican Health Insurance Fund should recognize and evaluate.

Key words: COVID-19 pandemic, chronic arthritis control, electronic communication patient-rheumatologist

KLINIČKE RADIONICE

KLINIČKA RADIONICA 1. : OSTEOARTROZA

Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja, Niš(1)

Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu(2)

OSTEOARTROZA

Mr sci. med. dr Jovan Nedović¹, Doc. dr Bojana Stamenković¹²,

Doc. dr Sonja Stojanović¹², Doc. drValentina Živković¹²

EPIDEMIOLOGIJA I ZNAČAJ OSTEOARTROZE

Definicija

Osteoartroza (OA) je jedno od najčešće dijagnostikovanih oboljenja u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i najčešće reumatsko oboljenje. Pogađa približno 15% stanovništva i vodeći je uzrok invalidnosti među starijim osobama (1). Procenjuje se da 90% obolelih od OA ima barem jedno dodatno hronično stanje, pri čemu su OA i kardiovaskularne bolesti najčešće udruženi (2).

Osteoartrozom su uglavnom zahvaćeni zglobovi kolena, kukovi, šake, stopala, kao i fasetni zglobovi kičmenog stuba. Patološki proces zahvata ceo zglob, a karakteriše se pojavom degradacije hrskavice, remodelovanjem kostiju, stvaranjem osteofita i sinovijalnom inflamacijom, što dovodi do bola, ukočenosti, otoka, gubitka normalne funkcije zglobova i smanjenog kvaliteta života (3).

Iako postoje različite definicije OA, najčešće se koriste radiografska i simptomatska definicija OA. Za ocenjivanje stepena radiološke progresije uglavnom se koristi Kellgren-Lawrence (K-L) skala koja procenjuje stepen prisustva osteofita, suženje zglobnog prostora, sklerozu i deformitete, bez obzira na prisutne simptome i kliničku sliku. Radiografski OA se obično definiše kao stepen K-L 2 ili više. Za dijagnozu simptomatskog OA pored prisustva radiografskog OA neophodno je i prisustvo karakterističnih simptoma OA, koji uključuju bol i/ili ukočenost zahvaćenog zgloba (4).

Epidemiologija

Prevalencija i incidencija OA mogu značajno da variraju u zavisnosti od definicije OA, zglobova koji se procenjuju i populacije koja se proučava (5). Učestalost OA raste sa godinama, pri čemu žene imaju veće stope obolevanja od muškaraca, posebno nakon 50. godine života. Poslednjih decenija beleži se značajan porast broja obolelih od OA različitih lokalizacija na globalnom nivou, što je posledica produženja životnog veka i sve veće prevalencije gojaznosti (6).

Prema skorašnjim procenama smatra se da od OA različitih lokalizacija boluje više do 30 miliona Amerikanaca i više od 300 miliona ljudi u svetu, dok se prevalencija kreće u rasponu od 12,3% – 21,6%. Simptomatski OA kolena ima oko 14 miliona Amerikanaca, uključujući i više od 3 miliona rasnih/etničkih manjina, pri čemu je više od polovine osoba mlađe od 65 godina (3,5). Rezultati populacionih studija u SAD-u o prevalenciji OA kolena su uporedivi sa onima u Evropi i pokazuju da ozbiljne radiografske promene pogađaju 1% ljudi starosti od 25 – 34 godine i skoro 50% starih 75 godina i više (6).

Prevalencija radiografske OA šaka jako varira i kreće se u rasponu od 27% do preko 80%, dok je simptomatska OA šaka značajno ređa sa prevalencijom od 7– 26%, u zavisnosti od pola, starosti i ispitivane populacije (6). Roterdamska studija je pokazala da je 67% žena i 55% muškaraca starijih

od 55 godina imalo radiografsku OA šaka, dok su svaka druga žena i svaki treći muškarac stariji od 80 godina imali radiografsku OA kolena (7,8).

Pojava OA kuka je značajno ređa i odnosu na OA šaka i kolena, pri čemu srednja prevalencija radiografske OA kuka u studijama u Evropi iznosi 10,1%, Severnoj Americi 7,2%, Africi 2,8% i Aziji 1,4% (6). Takođe, ima procena da kod osoba starosti od 55 – 74 godine prevalencija za OA šaka iznosi 70%, za OA stopala 40%, kolena 10%, a za OA kuka 3% (9).

Rezultati Framingamske studije su pokazali da je radiografska OA kolena bila zastupljena kod 19% osoba starih ≥ 45 godina, a simptomatska OA kolena kod 7%. Ista studija je pokazala da devetogodišnja kumulativna učestalost radiografske i simptomatske OA šaka kod odraslih iznosi 34%, odnosno 7%. Epidemiološki podaci iz okruga Johnston su pokazali da je 28% osoba imalo znake radiografske OA kolena, a 17% ispitanika simptomatske OA kolena, dok su radiografska i simptomatska OA kuka bili zastupljeni kod 28%, odnosno kod 10% osoba starijih od 45 godina. Procenjeni doživotni rizik u okrugu Johnston za simptomatsku OA kolena iznosi približno 40% za muškarce i 47% za žene, dok za simptomatsku OA kuka iznosi 19% za muškarce i 29% za žene (10).

Procenjena stopa incidencije, standardizovana prema starosti i polu, najveća je za OA kolena i iznosi 240/100.000 osoba-godina, za OA šaka 100/100.000 osoba-godina i najniža za OA kuka - 88/100.000 osoba-godina (6). Incidencija OA kuka prema saopštenjima holandskih autora iznosi 0,9 za muškarce, odnosno 1,6 za žene na 1000 godišnje, a za OA kolena incidencija iznosi 1,18 za muškarce, odnosno 2,8 za žene na 1000 godišnje (9).

Značaj OA

OA je vodeći uzrok morbiditeta i troškova zdravstvene zaštite širom sveta. Naime, OA je povezana sa značajnim angažovanjem zdravstvenih resursa i ekonomskim troškovima, koji u razvijenim zemljama iznose između 1% i 2,5% BDP-a. Takođe se procenjuje da je 85% troškova lečenja OA posledica troškova ugradnje veštačkih zglobova, a da sveukupno troškovi OA, koji uključuju troškove lečenja i izgubljene zarade, iznose 303 milijarde dolara godišnje (4).

OA je vodeći uzrok invaliditeta i negativno utiče ne samo na fizičku aktivnost osoba, već i na psihički status i mentalno zdravlje obolelih. Naime, osobe sa OA donjih ekstremiteta prema podacima iz studija imaju veći rizik za razvoj simptoma depresije i suicidalnih misli od onih bez bolesti, kao i za poremećaje sna i raspoloženja i gubitak pamćenja (5).

Poslednjih godina je sve više dokaza da je OA faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, pre svega za pojavu koronarne bolesti. Rezultati meta-analize kanadskih autora su pokazali da je rizik od infarkta miokarda značajno povećan ne samo kod reumatoidnog artritisa, psorijaznog artritisa, ankilozirajućeg spondilitisa i uričkog artritisa, već i kod osteoartroze (11). Druge studije takođe povezuju koronarnu bolest srca sa OA, između ostalih i Chingfordska studija, koja je pokazala povećan rizik od specifičnih kardiovaskularnih bolesti, kao i od svih uzroka smrtnosti među ženama sa simptomatskom OA kolena u poređenju sa ženama bez znakova / simptoma OA (12).

Rezultati studija koje su istraživale povezanost OA i povećanog mortaliteta su različiti, pri čemu je dobar broj studija potvrdio povezanost OA kuka i kolena sa povećanim mortalitetom (2,13,14). Razlozi za kontradiktorne nalaze mogu biti posledica različite metodologije, uključujući definiciju OA, dizajn studije, dužinu praćenja, kao i praćenje brojnih promenljivih parametara (BMI, stepen OA, komorbiditeti). Veza između OA šaka i povećanog rizika od smrtnosti nije pronađena (5).

Istraživanja su pokazala da je prognoza OA u mnogim aspektima slična prognozi kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom (RA). Naime, iako kliničari posmatraju OA i RA kao vrlo različite bolesti u smislu etiopatogeneze i lečenja, obe bolesti daju sličan rizik od invaliditeta, bola,

komorbiditeta i mortaliteta. Značajne prediktore povećanog mortaliteta kod osoba sa OA čine bol, OA zglobova donjih ekstremiteta, prisutnost invaliditeta i komorbiditeta, kao i hronična inflamacija niskog stepena, upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova i smanjena fizička aktivnost. Podaci sugerišu da bi redukcija funkcionalnih ograničenja i bola kod pacijenata sa OA potencijalno mogla smanjiti povećanu smrtnost (10,14).

ETIOPATOGENEZA OSTEOARTROZE– NOVI ASPEKTI

Osteoartroza je široko rasprostranjena bolest. To nije bolest koju karakteriše samo gubitak hrskavice usled mehaničkog opterećenja, već stanje koje deluje na sva tkiva u zglobu, izazivajući uočljive promene u arhitekturi tkiva, njihovom metabolizmu i funkciji. Sve ove promene nastaju kompleksnim i još uvek nedovoljno istraženim uzajamnim delovanjem proinflamatornih i antiinflamatornih citokina, hemokina, faktora rasta i adipokina, pri čemu se sve to može meriti u serumu, sinovijalnoj tečnosti i histološkim uzorcima, koji potencijalno mogu da koriste kao biomarkeri stadijuma bolesti i progresije.

Najvažniji faktori rizika za nastanak osteoartroze su starost i lokalni, predisponirajući faktori, od kojih mehaničko opterećenje zgloba igra važnu ulogu. Jedan faktor sam po sebi ne dovodi do oštećenja zgloba. Do oštećenja dolazi jedino kada postoje dva ili više udružena predisponirajuća faktora. U tom slučaju, starost igra dominantnu ulogu. Ostali predisponirajući faktori, kao što su razne vrste displazija zglobova, trauma i mikrotrauma, profesija, prekomerna telesna težina, gojaznost, genetski faktori, kao i određeni hormoni, isto tako imaju veliki značaj(15).

Hipoteze koje nastoje da objasne nastanak osteoartroznih promena u zglobu

Proces starenja i poremećena biomehanika zgloba smatraju se glavnim uzrocima osteoartroznih promena. Mehanizam nastanka tih promena još uvek nije sa sigurnošću poznat. Po jednoj hipotezi (Radin i saradnici), oštećenje hrskavice je posledica promena u subhondralnoj kosti. Normalna, trabekularna građa subhondralne kosti čini je elastičnim tkivom, koje apsorbuje najveći deo mehaničkog opterećenja u zglobu, koje se dešava pri hodu i fizičkom naporu kao što su trčanje, skakanje, dizanje teških predmeta i slične radnje. Na taj način elastična subhondralna kost štiti zglobnu hrskavicu, koja je isuviše tanka da bi mogla sama da absorbuje stresnu energiju pri takvim radnjama. Usled povremenog i češćeg prevazilaženja kapaciteta subhondralne kosti da apsorbuje suvišnu energiju, dolazi do mikrofraktura koštanih trabekula i do njihove reparacije zadebljanim kalusima. To postepeno menja arhitekturu subhondralne kosti koja postaje gušća i zadebljana i time tvrđa i manje elastična, sklona lomljenju. Kada tvrdoća subhondralne kosti prevaziđe njenu sposobnost da apsorbuje stresnu energiju, dolazi do oštećenja hrskavice. U prilog toj hipotezi idu i skorašnji eksperimentalni radovi koji pokazuju da su promene u subhondralnoj kosti primarne i prethode degeneraciji hrskavice. Danas većina autora smatra da takvo objašnjenje nije zadovoljavajuće i da postoje i drugi mehanizmi koji su odgovorni za nastanak osteoartroznih lezija.

Poremećaji u metabolizmu hondrocita. Većina autora smatra da je degeneracija zglobne hrskavice primarni uzrok osteoartroznih promena, a da su promene u subhondralnoj kosti i sinovijalnoj membrani sekundarne i nastaju kao reakcija na oštećenje hrskavice. Degeneracija hrskavice može nastati usled poremećenog balansa u održavanju strukture tkiva zbog smanjene sinteze ili povećane razgradnje raznih njenih sastojaka.

Enzimatska hipoteza. S obzirom na to da se lezije prvo pojavljuju u površinskom sloju zglobne hrskavice, zatim se postepeno šire dublje prema koštanom postolju, jedna od prvih hipoteza bila je da su izvesni enzimi, posebno *hijaluronidaza* (enzim koji razgrađuje šećerne lance hijaluronske kiseline i proteoglikana), prodirući u hrskavicu iz sinovijalne tečnosti, uzrok njenog razaranja. Ta hipoteza je

odbačena, jer takav enzim nije nađen u sinovijalnoj tečnosti, bar u početnom stadijumu razvoja lezija, kada je sinovijalna membrana skoro uvek normalna.

Gojaznost je dobro poznat faktor rizika za razvoj OA, sa učestalošću OA kolena kod gojaznih četiri puta većom u odnosu na osobe kontrolne grupe. Tačan mehanizam kojim se objašnjava kako gojaznost povećava rizik od OA nije potpuno jasan. Adiponektin, rezistin, leptin i visfatin su adipokini povezani sa OA. Pokazano je da su kulture fibroblasta tretirane leptinom imale viši nivo IL-6, jednog od glavnih promotera upale u OA. Studije sa MR kolena kod gojaznih osoba su ukazale da je veći BMI povezan sa produženim tibiofemoralnim T1 vremenom relaksacije, sto je dovedeno u vezu sa smanjenom produkcijom proteoglikana u hrskavici. Ukupan stepen revizije artroplastika kolena kod morbidno gojaznih pacijenata (BMI veći od 40) je povećan u odnosu na ne gojazne (7% naspram 2%). Rizik od perioperativnih komplikacija (infekcija površinske rane i periprotetična infekcija) bio je, takođe, veći kod navedenih pacijenata

Odumiranje hondrocita. Odumiranje hondrocita u zoni podvrgnutoj jakom opterećenju zgloba ili posle teže direktne trauma, izgleda da je glavni uzrok degeneracije hrskavice. Histološkim pregledom tkiva se jasno može utvrditi da je broj ćelija u oštećenom tkivu jako snižen i da se retke preostale ćelije nalaze u grupicama, između kojih je tkivo praktično bez ćelija. Danas se zna da većina tih ćelija odumire ili usled traume ili pod izvesnim nepovoljnim uslovima. Odumiranje ćelija u hrskavici kao i u drugim tkivima je fiziološki proces vezan za starenje. Prema nekim radovima, hondrociti odumiru fiziološkim procesom koji se zove *hondroptoza*. U zglobnoj hrskavici i u hrskavici rasta, pored tipične hondroptoze, opisani su i drugačiji vidovi odumiranja hondrocita. Odumiranje hondrocita može se izazvati i veštački intervencijom raznih fizičkih i hemijskih faktora kao što su radijacija, trauma, hipoksija, nedostatak hranljivih sastojaka i anaboličkih faktora (faktori rasta); prisustvom kataboličkih i proinflammatoryh faktora kao što su IL-1beta i TNF-alfa kao i mnogih drugih hemijskih supstancija. Nasilno izazvano odumiranje hondrocita naziva se *nekrozom*, da bi se razlikovalo od fiziološkog odumiranja ili hondroptoze

Inflamacija u OA uzrokuje proliferaciju sinovije i indukuje infiltraciju T i B limfocita, kao i mastocita Stimulisane posrednicima upale, posebno interleukinom-1 (IL-1) i faktorom tumorske nekroze (TNF), MMP i druge proteinaze indukuju hondrocite, sinovijalne ćelije i limfocite na proizvodnju IL-6, IL-8, IL-15, IL-17 i prostaglandina E2 (PGE2). Osim toga, sinovitis uzrokuje opsežnu proizvodnju proteolitičkih enzima, uzrokujući oštećenje hrskavice, dok se katabolizmom matriksa hrskavice oslobađaju molekuli koji šire sinovijalnu inflamaciju(15,16).

Genetika i epigenetika u OA

Nedavno objavljene studije genomike su ukazale da postoji 90 genskih lokusa rizičnih za nastanak OA, od kojih je 16 gena u OA od većeg značaja: GDF5, ZNF345, SOX9/ROCR, SMG6, NF1, NFAT/WWP2, USP8, ALDH1A2, SBNO1, COL27A1, COL6A4P1, DUS4L/COG5, BTNL2, AP3B1, SDPR and LTBP1. Prediktivna vrednost rizičnih lokusa je u predviđanju incidencije i progresije OA, u kombinaciji sa drugim prediktivnim faktorima OA, uključujući relevantne kliničke podatke(17).

Treba, takođe, uzeti u obzir još jedan bitan faktor pri određivanju genetskih predikotora, a to je epigenetski regulatorni mehanizam (metilacija DNK, modifikacije histona i nekodirana RNK), koji može da rezultira fenotipskim izmenama hondrocita, disregulacijom ravnoteže između anaboličkih i kataboličkih procesa i modifikacijom ekspresije gena određenih transkripcionih faktora, citokina (proinflammatoryh ili antiinflammatoryh) i proteina matriksa hrskavice, što na kraju vodi ka progresiji OA. U humanim hondrocitima u OA, prisutna je i disfunkcija mitohondrija, usled somatske mutacije u mtDNK ili zbog direktnog efekta citokina, prostaglandina, reaktivnih partikula kiseonika i

azot oksida. Ona je povezana sa oksidativnim stresom, apoptozom hondrocita, upalom hondrocita izazvanom citokinima i kalcifikacijom matriksa hrskavice, Modifikacija mitohondrijalne aktivnosti je, izgleda, jos jedna od mogućih opcija u budućem lečenju i razumevanju složene prirode OA(18).

KLINIČKA SLIKA OSTEOARTROZE I FAKTORI RIZIKA

Klinička slika osteoartroze (OA) je različita, od asimptomatskih formi do teških destruktivnih progresivnih artropatija koje brzo uzrokuju invalidnost.

Iako su radiološki znaci OA prisutni su oko 80% osoba starijih od 55 godina, bolest je klinički manifestna u samo 15-20% bolesnika (19).

Simptomi OA se mogu podeliti u 4 osnovne kategorije:

1. Bol u zahvaćenom zglobu
2. Ograničenje pokreta zgloba - poremećaj funkcije zgloba
3. Pojava otoka i deformacije na jednom ili više zglobova
4. Neurološka simptomatologija

Bol u zahvaćenom zglobu: Bol tipično nastaje posle mehaničkog opterećenja, uglavnom postepeno, ima tendenciju pojačanja tokom dnevnih aktivnosti, smanjuju se u odmoru i mirovanju. U početku je bol povremen, dok sa napredovanjem bolesti postaje stalan i intenzivan. Kod uznapredovale OA, zapaža se progresivna pojava bola, na manju fizičku aktivnost, potom u mirovanju i noću. Neki pacijenti pripisuju fluktuirajuće simptome promenama vremena, ali dokazi o efektima promenljivog barometrijskog pritiska, padavina i spoljne temperature su kontradiktorni.

Epizodično povećanje bola uz lokalno povišenu temperaturu zgloba ukazuje na sekundarni sinovitis.

Bol u OA je posledica istezanja periosta koji prekriva osteofite, mikrofraktura u subhondralnoj kosti, istezanja ligamenata i zglobne kapsule zbog mišićnog spazma ili nestabilnosti zgloba i inflamacije sinovije.

Ograničena pokretljivost zgloba: Prvi simptom koji ukazuje na funkcijsko oštećenje zgloba je ograničenje pokreta u zglobu. Najpre se manifestuje kao jutarnja ukočenost, koja je obično prisutna nakon buđenja pacijenta, traje manje od 30 min i se može ponoviti nakon perioda neaktivnosti zgloba. S napredovanjem OA funkcija zgloba postaje sve više ugrožena i manifestuje se različitim stepenom ograničenja pokreta u zglobu. Ovo ograničenje može biti posledica oboljenja samog zgloba ili periartikularnih struktura, ili pak može biti prouzrokovano bolovima koji se javljaju pri pokretu. Ograničena pokretljivost zgloba može nastati i usled fibroze i retrakcije zglobne čaure. Uzrok ograničene pokretljivosti u artrozi kičmenog stuba je najčešće jak bol, fibrozne i osifikantne promene na ligamentarnom aparatu kičmenog stuba ili deformacije kičmenog stuba.

Otok i deformacija zgloba: Koštani proliferati koji nastaju kao reparativna reakcija na propadanje hrskavice i subhondralne kosti, uzrok su tvrdog otoka koji se najčešće lokalizuje na periferiji zgloba. Takve promene su lako uočljive na kolenom zglobu i na zglobovima prstiju šaka (Heberdenovi i Bouchardovi čvorići). U situaciji kada postoji sekundarna inflamacija moguće je postojanje mekotkivnog otoka. Na kolenskim zglobovima moguće je prisustvo Beckerovih cisti, koje odražavaju intenzivniju inflamaciju u zglobu. Inflamacija u artrozi je umerena i najčešće provocirana istovremenim prisustvom kristalne artropatije ili je provocirana traumom. Deformacije u zglobu nastaju zbog promene statike zgloba, mišićne slabosti, zahvatanja periartikularnih struktura. Najčešće su varus ili valgus deformacije kolena, hallux valgus ili rigidus deformacija palca stopala i odraz su uznapredovalih degenerativnih promena zahvaćenog zgloba (20). Koštani proliferati i degenerativne promene ligamentarnog aparata i zglobne kapsule mogu uzrokovati krepitacije pri pokretu zgloba.

Neurološka simptomatologija: Kompresivne neuropatije nastaju prilikom prolaska nerva kroz uzane anatomske prostore i najčešće se manifestuju bolom, utrnulošću, hipoestezijom, ređe ozbiljnijim neurološkim deficitom (pareza i paraliza) područja koje inerviraju komprimovani nerv (21).

Osteoartroza se u odnosu na lokalizaciju deli na osteoartrozu kičmenog stuba (spondilozu) i OA perifernih zglobova. Najčešće je na perifernim zglobovima OA prisutna na šakama, kukovima i kolenima. Kod starijih osoba česta je udružena pojava OA na kičmenom stubu i na perifernim zglobovima, kada se radi o generalizovanoj OA.

Osim opštih karakteristika OA, postoje specifični znaci i simptomi OA u zavisnosti od zahvaćenog zgloba.

Koksartroza (Coxarthrosis): Glavni simptom na koji se žali bolesnik je bol u predelu kuka, pretežno u preponi. Retko bol iradija pozadi i može da imitira išialgiju. Ponekad se bolesnik žali na bol u kolenu na istoj nozi, što otežava dijagnozu.

Gonartroza (Gonarthrosis): Bol u predelu kolena koji se javlja pri ustajanju posle dužeg sedenja, pojačava se pri hodu, naročito na neravnom terenu, pri penjanju uz i spuštanjem niz stepenice, pri dužem sedenju uz savijeno koleno. Čučanje ili oslanjanje na koleno je otežano. Ponekad je prisutna nestabilnost ili bolesnik ima utisak trenutne "blokade" kolena.

OA šaka (Osteoarthritis mani): Najčešća lokalizacija OA na šakama je u distalnim interfalangealnim (DIP) i u karpometakarpalnom zglobu palca (risarthrosis), nešto ređe u proksimalnim interfalangealnim zglobovima prstiju (PIP), a izuzetno retka u ručnim (RC) i metakarpofalangealnim zglobovima (MCP). Često je pojava čvorića na DIP (Heberdenova artroza) i PIP (Bouchardova artroza) zglobovima asimptomatska. Ukoliko su prisutne tegobe najčešće su u vidu probadajućeg bola, utrnulosti prstiju, pečenja. Posebna forma OA šaka je erozivna artroza koja je praćena anatomske destruktivnim promenama PIP i DIP zglobova, udružena je sa izraženijom inflamacijom i bržom progresijom OA. Diferencijalno dijagnostički je treba razlikovati od psorijaznog artritisa.

Degenerativne promene kičmenog stuba nastaju zbog nezapaljenskih promena na intervertebralnim, kostovertebralnim i unkoverttebralnim zglobovima, intervertebralnom diskusu, tetivnim i ligamentarnim pripojima na kičmenim pršljenovima. OA se može javiti na svim segmentima kičmenog stuba, najčešće na cervikalnom i lumbalnom delu, zbog čega se nakon dužeg asimptomatskog perioda, OA najčešće prezentuje kao cervikalni i lumbalni sindrom.

Faktori rizika za OA se mogu podeliti na *opšte faktore* koji su vezani za samog obolelog, kao što su strost, pol, gojaznost, genetski faktori, način ishrane i *lokalne faktore vezane za zglob* zahvaćen degenerativnim procesom (povrede, abnormalno opterećenje zgloba, kongenitalne malformacije zgloba, zapaljenski proces na zglobu i vanzglobnim strukturama). Svi ovi faktori u složenoj interakciji doprinose nastanku, održanju i napredovanju OA (22).

Starost Više od polovine osoba starijih od 65 godina ima OA. Ova činjenica strenje determiniše kao najvažniji faktor nastanka i napredovanja OA. Razumno objašnjenje za nastanak OA starijih osoba je kumulativno mehaničko opterećenje zgloba tokom godina koje dovodi do oštećenja hrskavice (teorija kontinuiranog opterećenja). Međutim, poslednjih godina je postalo jasno da OA nije samo mehanički problem, već da su u patogenezu ove bolesti uključeni i metabolički i zapaljenski procesi. Starenje menja mišićno-koštani sistem čoveka na molekularnom i funkcionalnom nivou. Obnavljanje ćelija, modifikacija matriksa i sposobnost regeneracije vezivnog tkiva uopšte, ali naročito kostiju i hrskavice značajno je narušena. Sa starenjem se registruje niska reaktivnost hondrocita na faktore rasta, mitohondrijska disfunkcija, poremećaj kataboličke i anaboličke ravnoteže kao posledica izraženog oksidativnog stresa, abnormalna akumulacija krajnjih produkata glikozilacije i promena strukture kolagena i proteoglikana, što sve ubrzava degeneraciju hrskavice. S druge strane sarkopenija i mišićna atrofija dodatno destabilizuju zglob, povećavaju rizik od mikrotaruma i doprinose nastanku OA. Poslednjih godina se ukazuje na epigenetsku regulaciju genske ekspresije u starosti koja utiče na nastanak OA (23).

Pol Prevalencija OA kuka, kolena i šake veća je kod žena nego kod muškaraca (23,5% vs 18,1%), a incidencija raste oko menopauze. Ovo sugerise ulogu hormonskih faktora u razvoju OA. Međutim, rezultati o protektivnom efektu estrogena na kost su kontradiktorni, a razlika između muškaraca i žena mogla bi se objasniti drugim faktorima: smanjen volumen hrskavice, osteoporoza, nedostatak mišićne snage kod žena.

Gojaznost, definisana kao indeks telesne mase (BMI) > 30 kg/m², snažno je povezana sa OA nosećih zglobova (kolena i kuka). Pokazano je da svako povećanje BMI za 5 jedinica povećava rizik od OA kolena za 35%, pri čemu je ova povezanost značajnija kod žena u odnosu na muškarce (24). Framinghamska studija je procenila da je smanjenje telesne težine za 5 kg smanjuje rizik od razvoja OA kolena za 50% (25). Gojaznost osim mehaničkih ima i metaboličke, zapaljenske i sistemske efekte na OA.

Genetski faktor Genetska istraživanja su izdvojila nekoliko gena kao potencijalno važna za nastanak bolesti: gen za receptor vitamina D, gen za insulinu-sličan faktor rasta 1, gen za kolagen tipa 2, gen za faktor diferencijacije rasta 5 i dr. U budućnosti bi navedeni geni mogli biti meta za nove terapijske pristupe.

Način ishrane Nema mnogo studija koje dokumentuju povezanost načina ishrane i OA. Kao potencijalni faktori navode se nizak nivo vitamina D, C i K (26).

Lokalni faktori vezani za zglob zahvaćen degenerativnim procesom (povrede, abnormalno opterećenje zgloba, kongenitalne malformacije zgloba, zapaljenski proces na zglobovima i vanzglobnim strukturama) doprinose degenerativnom procesu na zglobovima u mlađem životnom dobu i predisponiraju zglobovima za brže napredovanje OA.

AKTUELNE SMERNICE ZA LEČENJE OSTEOARTROZE

Aktuelne smernice za lečene osteoartroze (OA) ACR-a (American College of Rheumatology) datiraju iz 2019. dok evropske smernice EULAR-a (European League Against Rheumatism) datiraju iz 2018. pri čemu su američke smernice potpunije jer obuhvataju lečenje OA šaka, kukova i kolena (27), dok se EULAR-ove ograničavaju na OA šaka (28).

ACR smernice predstavljaju inovaciju prethodnih smernica iz 2012. godine revidirane na osnovu njihove standardne metodologije za procenu kvaliteta dostupnih dokaza uz ograničenost samo na literaturu na engleskom jeziku. Smernice podrazumevaju da pacijent nema specifične kontraindikacije prema savetovanim terapijskim procedurama uz opšti savet da bi terapiju trebalo započeti sa lekom koji podrazumeva najmanju sistemska izloženost potencijalnim neželjenim dejstvima.

Kineziterapija se jako savetuje za sve tri lokalizacije OA, posebno za koleno i kuk uz prihvatljiv nivo bola koji se određuje zajednički sa pacijentom. Vežbe balansa se uslovno savetuju za kuk i koleno, a u istim indikacijama stoji jaka preporuka za Tai chi vežbe. Joga se uslovno savetuje za OA kolena. Redukcija telesne težine se jako savetuje kod gojaznih sa OA kuka i kolena. Kognitivno bihevioralna terapija se uslovno savetuje u sve tri indikacije. Primena štapa se jako savetuje kod OA kuka i kolena kod pacijenata sa jako otežanim hodom kao i primena ortoza kod OA kolena. Takođe, jak je savet za primenom ortoza kod OA šaka sa zahvatanjem CMC 1 zgloba. Termalne intervencije (lokalna primena toplih ili hladnih procedura) se uslovno savetuju u sve tri indikacije.

U pogledu farmakoterapije topikalni NSAID se jako savetuju za OA kolena i uslovno za OA šaka i to pre sistemske primene NSAID sobzirom na brigu o neželjenim efektima sistemske primene. Uslovni savet kod OA šaka je sobzirom na učestalo pranje ruku i nedovoljno direktnih dokaza u ovoj indikaciji. Oralni NSAID se jako savetuju u sve tri indikacije i smatraju se ključnom terapijom OA i to kao oralni agens prvog izbora čime se napušta dugogodišnji savet o započinjanju lečenja OA Paracetamolom. Doza NSAID bi trebalo da bude što je god moguće niža uz najkraće moguće vreme

primene. Paracetamol se uslovno savetuje u sve tri indikacije, posebno kod onih sa kontraindikacijama prema NSAIL uz redovno praćenje prema hepatotoksičnim efektima. Od svih lekova sa centralnim efektima (npr. pregabalin, gabapentin), ACR smernice uslovno preporučuju samo Duloxetin u monoterapiji ili u kombinaciji sa NSAIL. Od opida samo se Tramadol uslovno savetuje dok je za ostale opioidne analgetike savet uslovno protiv zbog mogućnosti razvoja zavisnosti i pojave toksičnih efekata. Kolhicin, vitamin D i riblje ulje su pod savetom uslovno protiv zbog niskog kvaliteta studija. Metotreksat, hidroklorohin, TNF i IL-1 inhibitori kao i bisfosfonati su pod savetom jako protiv jer nema randomizovanih studija koje dokazuju njihov efekat. Interesantno je da se smernice opredeljuju jako protiv primene glukozamina u sve tri lokalizacije OA što je promena u odnosu na prethodni savet o uslovnoj primeni ovog agensa. Obrazloženje je da postoji velika diskrepancija u studijama sponzorisanim od strane farmaceutskih kompanija u odnosu na studije finansirane od strane javnih sponzora. Hondroitin sulfat je takođe, pod istom negativnom preporukom za kuk i koleno ali se uslovno savetuje za OA šaka navodeći samo simptomatski efekat. Primena intraartikularnih inekcija hijaluronske kiseline je pod savetom uslovno protiv za OA kolena i CMC 1 zglobov, a jako protiv primene u OA kuka, bazirano na studijama koje ne nalaze razliku u terapijskom efektu u odnosu na primenu fiziološkog rastvora. Takođe, primena plazme obogaćene trombocitima i stem ćelija je pod savetom jako protiv zbog heterogenosti preparata i nedostatka standardizacije procesa pripreme. Intraartikularna primena glikokortikoida se jako savetuje u OA kolena i kuka i uslovno kod OA šaka uz navođenje da pojedini kortikoidni preparati i češća primena mogu dovesti do ubrzanog gubitka hrskavice (29).

EULAR-ove terapijske smernice su limitirane na OA šaka i predstavljaju inovaciju prethodnih smernica iz 2007. godine i date su u uobičajenom formatu koji čine opšti principi (A-E) i 10 smernica (28).

Opšti principi ističu da je cilj lečenja u kontroli simptoma i optimalizacije funkcije, ističu značaj edukacije, individualnog pristupa uz aktivno učešće pacijenta uz multidisciplinarni pristup. Edukacija ergonomskim principima, kineziterapija i primena ortoza čine prve tri preporuke sa nivoom preporuke A. Topikalni NSAIL imaju prevagu nad oralnim a hondroitin sulfat se može koristiti u cilju kontrole simptoma i popravljavanja funkcije što je identično američkim smernicama. Intraartikularna primena kortikosteroida se generalno ne savetuje, ali se može razmotriti kod bolnih interfalangealnih zglobova. I ove smernice su protiv primene bioloških DMARD kod OA šaka, stepen preporuke A. Hiruršku terapiju bi trebalo razmotriti kod bolesnika sa uznapredovalim strukturnim promenama gde konvencionalna terapija nije uspela da kontroliše bol. Praćenje bolesnika sa OA šaka bi trebalo sprovoditi prema individualnim potrebama svakog bolesnika, stepen preporuke D za poslednja dva stava.

Generalno, smernice ističu da, aktuelno, ne postoji bolest modifikujući lek za OA i potenciraju preventivne strategije kao što je kontrola telesne težine i prevencija povreda, edukacija ergonomskim principima uz primenu nefarmakoloških mera. Ističe se potreba razvoja novih, efikasnijih terapija koje bi omogućile uticaj ne samo na simptome, već i na tok bolesti sa individualizovanim pristupom svakom bolesniku uz povoljan efekat na ishod bolesti.

LITERATURA

1. Johnson LV, Hunter JD. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(1):5-15.
2. Hawker AG, Croxford R, Bierman SA, et al. All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: a population based cohort study. *PLoS One.* 2014;9(3):e91286. doi: 10.1371/journal.pone.0091286. eCollection 2014.
3. Kolasinski LS, Neogi T, Hochberg CM. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):220-233.
4. O'Neill WT, McCabe SP, McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(2):312-326.
5. Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of Osteoarthritis: Literature Update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018; 30(2): 160–167.
6. Litwic A, Edwards HM, Dennison ME, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull.* 2013;105:185-199.
7. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra MAS, Ginai ZA, et al. Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam study). *Ann Rheum Dis.* 2005;64(5):682-687.
8. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber PF. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet.* 2011;377(9783):2115-2126.
9. Bijlsma JW, Knahr K. Strategies for the prevention and management of osteoarthritis of the hip and knee. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(1):59-76.
10. Suri P, Morgenroth CD, Hunter JD. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities. *PM R.* 2012;4(5):S10-9.
11. Schieir O, Tosevski C, Glazier HR et al. Incident myocardial infarction associated with major types of arthritis in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1396-1404.
12. Kluzek S, Sanchez-Santos MT, Leyland KM, et al. Painful knee but not hand osteoarthritis is an independent predictor of mortality over 23 years follow-up of a population-based cohort of middle-aged women. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1749-1756.
13. Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S, et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ.* 2011;342:d1165. doi: 10.1136/bmj.d1165.
14. Cleveland JR, Nelson EA, Callahan FL et al. Knee and hip osteoarthritis as predictors of premature death: a review of the evidence. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 120(5):24-30.
15. D.R Mitrovic., C.H. Mansat. *Le cartilage.* Ed Privat, Toulouse, 2000, str.1-79;
16. Tonia L. Vincent. *The Year We Rewrite the Osteoarthritis Textbooks?* *Function* 2021; 2(1): zqaa043
17. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet* 2019: Apr 27;393(10182):1745-1759.
18. Primorac, D., Molnar, V., Rod, E., Jeleč, Ž., Čukelj, F., Matišić, V., Vrdoljak, T., Hudetz, D., Hajsok, H., Borić, I. Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations. *Genes* 2020; 11:854

19. Lawrance J.S. Surveys of rheumatic complaints in the population. In: Dixon A.S.J.: Progress in clinical rheumatology, J.A. Churchill, London 1966.
20. Boya H, Araç SS: Does severe osteoarthritis in knees with varus deformity alter the adductor ratio? *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica* 2017 (51) 6: 437-441
21. Dimitroulas T, Duarte RV, Behura A, Kitas GD, Raphael JH. Neuropathic pain in osteoarthritis: a review of pathophysiological mechanisms and implications for treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):145-54.
22. Palazzo C, Nguyen C, Lefevre-Colau MM, Rannou F, Poiraudou S. Risk factors and burden of osteoarthritis, *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2016; 59 (3): 134-8.
23. Valdes MA, Stocks J. Osteoarthritis and Ageing. *EMJ.* 2018;3[1]:116-123.
24. Richette P, Poitou C, Garnero P, et al. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011; 70:139-144.
25. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:433–9.
26. McAlindon T, LaValley M, Schneider E, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Progression of Knee Pain and Cartilage Volume Loss in Patients With Symptomatic Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2013;309(2):155–162.
27. Sharon L. Kolasinski et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee, *Arthritis & Rheumatology* Vol. 72, No. 2, February 2020, pp 220–233.
28. Kloppenburg M, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 2019;78:16–24.
29. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, Price LL, Driban JB, Zhang M, et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1967–75.

KLINIČKA RADIONICA 2: OSTEOPOROZA

*Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka Kragujevac, Katedra za internu medicinu
Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Klinika za internu medicinu*

AKTUELNE SMERNICE ZA TERAPIJU POSTMENOPAUZNE OSTEOPOROZE

Prof. dr ALEKSANDRA TOMIĆ LUČIĆ

Apstrakt

Osteoporozu se dijagnostikuje na osnovu niske gustine kostiju (T skor $\leq -2,5$ na lumbalnoj kičmi, vratu butne kosti, ukupnom kuku ili 1/3 radijusa) u odsustvu preloma, ili kod pacijenata sa osteopenijom (T-skor između $-1,0$ i $-2,5$) uz postojanje fragilnih fraktura ili kod osteopenije uz povećan rizik od preloma na osnovu FRAKS indeksa. Pored toga osteoporozu se može dijagnostikovati klinički ako postoji fraktura prilikom male traume (nastala usled sile slične padu iz stojećeg položaja ili manje, a koja se ne bi dogodila u zdravoj kost) u odsustvu drugih metaboličkih bolesti kostiju, nezavisno od vrednosti mineralne koštane gustine (BMD) ili T-skora. Indikacije za farmakološku terapiju su nizak T-skor, povećani rizik od preloma na osnovu FRAKS indeksa ili fragilna fraktura u anamnezi. Farmakološka terapija za osteoporozu najčešće uključuje upotrebu antiresorptivnih sredstava, kao što su bisfosfonati, denosumab i selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM). Farmakološke opcije takođe uključuju anaboličke agense za podsticanje stvaranja kostiju kod pacijenata sa visokim rizikom od osteoporozu (analozi paratiroidnih hormona: teriparatid i abaloparatid) i romosozumab. Uz sve lekove za osteoporozu neophodan je adekvatan unos Ca i D vitamina. Obično je potrebna suplementacija D3 u dozi od 1.000- 2.000 IU za održavanje optimalnog nivoa 25 (OH) D u serumu. Kada se postavi dijagnoza osteoporozu, dijagnoza ostaje ista čak i ako T skor nakon lečenja bude veći od $-2,5$.

Uvod

Osteoporozu je sve veći problem javnog zdravlja i utiče na kvalitet i kvantitet života i ima medicinski, socijalni i ekonomski značaj.

Klinički, osteoporozu se može dijagnostikovati ako postoji fraktura prilikom male traume (nastala usled sile slične padu iz stojećeg položaja ili manje, a koja se ne bi dogodila u zdravoj kost) u odsustvu drugih metaboličkih bolesti kostiju, nezavisno od vrednosti mineralne koštane gustine (BMD) ili T-skora.

Merenje mineralne koštane gustine vrši se dvostruko energetsom X zračnom apsorciometrijom (DXA) na lumbalnoj kičmi, vratu butne kosti, ukupnom kuku ili ukoliko postoje indikacije na 1/3 radijusa. Preporuka je da se nakon početnog DXA nalaza, dalje kontrole u toku terapije osteoporozu vrše na 1-2 god dok se ne postignu stabilne vrednosti mineralne koštane gustine. Nakon toga dalje praćenje DXA može se nastaviti u intervalima od 1-2 god ili ređe u zavisnosti od kliničkih okolnosti.

Dijagnostički kriterijumi

Ažurirane smernice Američkog udruženja kliničkih endokrinologa (AAE) za 2020. pružaju sledeće kriterijume za dijagnozu osteoporozu kod žena u postmenopauzi:

- T-skor $\leq -2,5$ na lumbalnoj kičmi, vratu butne kosti, ukupnom kuku ili 1/3 radijusa
- Prelomi kičme ili kuka prilikom male traume (pa čak i sa normalnom mineralnom koštanom gustinom-T-skorom), u odsustvu drugih metaboličkih poremećaja kostiju.
- T-skor između $-1,0$ i $-2,5$ uz fragilne frakture proksimalne nadlaktice, pelvisa ili distalne podlaktice
- T-skor između $-1,0$ i $-2,5$ uz veliku verovatnoća preloma na osnovu FRAX indeksa.

Koristeći FRAX algoritam, mogu se definisati sledeće kategorije frakturnog rizika: (1) nizak rizik ne uključuje prethodne frakture kuka ili kičme, T-skor na kuku i kičmi $\geq -1,0$, 10-godišnji rizik od frakture kuka $<3\%$ i rizik od većih osteoporotičnih preloma $<20\%$; (2) umereni rizik ne uključuje prethodne frakture kuka ili kičme, T-skor na kuku i kičmi $> -2,5$ i 10-godišnji rizik od frakture kuka $<3\%$ ili rizik od većih osteoporotičnih fraktura $<20\%$; (3) visoki rizik uključuje prethodni prelom kičme ili kuka, ili T-skor na kuku ili kičmi $\leq -2,5$, ili 10-godišnji rizik od preloma kuka $\geq 3\%$, ili rizik od većeg osteoporotičnog preloma $\geq 20\%$; i (4) veoma visok rizik uključuje višestruke prelome i T-skor na kuku ili kičmi $\leq -2,5$, kao i prelomi kod pacijenata koji već uzimaju terapiju za osteoporozu, ili su dugo na glikokortikoidnoj terapiji, ili imaju veoma nizak t scor < -3 , ili FRAX za velike osteoporotične frakture $> 30\%$, ili za prelome kuka $> 4,5\%$.

Terapijske preporuke

Ažurirane smjernice Američkog udruženja kliničkih endokrinologa (AACE) za 2020. slične su smjernicama NOF-a. AACE preporučuje farmakološko lečenje osteoporoze ženama u postmenopauzi u slučajevima kada je:

- T-skor između $-1,0$ i $-2,5$ na lumbalnoj kičmi, vratu butne kosti, ukupnom kuku ili 1/3 radijusa uz postojanje patološke frakture kuka ili kičme u anamnezi
- T-skor $\leq -2,5$ na lumbalnoj kičmi, vratu butne kosti, ukupnom kuku ili 1/3 radijusa
- T-skor između $-1,0$ i $-2,5$ na lumbalnoj kičmi, vratu butne kosti, ukupnom kuku ili 1/3 radijusa, ako je 10-godišnja verovatnoća za veći osteoporotični prijelom $\geq 20\%$ ili za frakturu kuka $\geq 3\%$ na osnovu FRAX indeksa

Farmakološka terapija za osteoporozu najčešće uključuje upotrebu antiresorptivnih sredstava za smanjenje resorpcije kostiju, kao što su bisfosfonati, denosumab i modulatori estrogenskih receptora (SERM)- raloksifen, bazedoksifen, lasofoksifen. Farmakološke opcije takođe uključuju anaboličke agense za podsticanje stvaranja kostiju kod pacijenata sa visokim rizikom od osteoporoze (analozi paratiroidnih hormona: teriparatid i abaloparatid). Romosozumab je monoklonalno antitelo (IgG2) koje vezuje sklerostin, regulatorni faktor u metabolizmu kostiju. Inhibicija sklerostina povećava stvaranje kostiju i, u manjoj meri, smanjuje resorpciju kostiju. Uz sve lekove za osteoporozu neophodan je adekvatan unos Ca i D vitamina.

Prema AACE smernicama iz 2020. godine kao terapija prve linije za lečenje osteoporoze kod većine žena u postmenopauzi su lekovi sa antiresorptivnim efektom -bisfosfonati i denosumab. Takođe se preporučuje da lekovi prve linije za pacijente s visokim rizikom od preloma koji ne mogu koristiti oralnu terapiju budu: abaloparatid, denosumab, romosozumab, teriparatid i zoledronat. Kod pacijentkinja sa visokim rizikom za frakture kao i kod onih koje su već imale višestruke prelome potrebno je razmotriti uvođenje u terapiju anaboličkih lekova (teriparatid ili abaloparatid) ili lekova sa dvostrukim mehanizmom dejstva (romosozumab). Lečenje abaloparatidom i teriparatidom je limitirano do 2 godine, dok je terapija romosozumabom limitirana na 1 god. Nakon završetka upotrebe lekova sa anaboličkim efektom (Teriparatid, Abaloparatid, Romosozumab,) terapiju nastaviti dalje bisfosfonatom ili denosumabom. Hormonska supstituciona terapija (estrogeni) se ne preporučuje kao prva linija za lečenje i prevenciju osteoporoze kod žena u postmenopauzi i premenopauzi zbog povećanog rizika od karcinoma dojke, moždanog udara, venskih tromboza i embolija i koronarne bolesti.

Svi bisfosfonati su povezani sa pojavom retke komplikacije, osteonekrozom vilice (definisana kao prisustvo nekrotične kosti u maksilofacijalnoj regiji koja se ne može izlečiti za osam nedelja). Osteonekroza vilice se može pojaviti kod pacijenata koji uzimaju dugotrajnu terapiju bisfosfonatima nakon invazivnih stomatoloških procedura kao što je ekstrakcija zuba. Ova komplikacija se češće javlja kod pacijenata koji se leče zoledronskom kiselinom. Pored toga kod pojedinih pacijenata na dugoročnoj terapiji bisfosfonatima javljaju se atipične subtrohanterične frakture butne kosti kao retka komplikacija lečenja.

Zbog mogućih komplikacija u toku dugotrajne upotrebe bisfosfonata potrebno je razmotriti prekid terapije (tvz. odmor od terapije) ukoliko rizik postaje veći od benefita za pacijenta. Kod terapije oralnim bisfosfonatima, razmotriti prekid terapije nakon 5 godina lečenja, ako rizik od preloma više nije visok (na primer kada je T skor $>-2,5$ ili nije bilo preloma). Međutim, potrebno je nastaviti sa lečenjem sledećih 5 godina ako je rizik od preloma i dalje visok.

Preporučuje se odmor od terapije oralnim bisfosfonatima nakon 6 - 10 godina stabilnosti kod pacijenata sa vrlo visokim rizikom od preloma. U slučaju terapije zoledronatom kod visoko rizičnih pacijenata razmotriti pauzu od bisfosfonata nakon 3 god terapije. Međutim, ukoliko postoji veoma visok rizik od fraktura nastaviti terapiju zoledronatom do 6 godina.

Odmor se ne preporučuje za ne-bisfosfonatne antiresorptivne lekove, a lečenje takvim sredstvima treba nastaviti sve dok je to klinički odgovarajuće. Ukoliko se terapija denosumabom prekine, pacijente treba prevesti na drugi antiresorptivni lek (najčešće bisfosfonat).

Pokazalo se da kombinovana terapija s dva ili više sredstava nema veći efekat na smanjenje preloma od pojedinačne terapije. Smernice AACE ne savetuju upotrebu kombinovane terapije sve dok se bolje ne razmotre efekti kombinovane terapije na prelome.

Takođe je potrebno izmeriti serumsku koncentraciju 25-hidroksivitamin D (25 [OH] D) kod pacijenata koji su u riziku od insuficijencije vitamina D, a naročito kod onih koji imaju osteoporozu. Održavati serum vrednosti 25-hidroksi vitamina D (25 [OH] D) ≥ 30 ng/ml kod pacijenata sa osteoporozom (poželjan opseg je 30 -50 ng/ml). Suplementacija D3 u dozi od 1.000- 2.000 IU obično je potrebna za održavanje optimalnog nivoa 25 (OH) D u serumu. Veće doze vitamina D3 su obično potrebne kod pacijenata sa prisutnim faktorima kao što su gojaznost, malapsorpcija, starije životno doba. Neophodno je održavati odgovarajući unos Ca u ishrani od 1.200 mg/dan (hranom i suplementima) za žene starosti ≥ 50 godina.

Potrebno je razmotriti upotrebu koštanih biomarkera prilikom početne evaluacije i daljeg praćenja pacijenata sa osteoporozom što omogućava procenu komplijanse i efikasnosti terapije. Značajno povećanje markera formiranja kostiju može se smatrati dobrim odgovorom na anaboličku terapiju. Za razliku od toga, kod antiresorptivne terapije dolazi do smanjenja koštanih biomarkera razgradnje kostiju kao rezultat odgovora na terapiju i samnjenja frakturnog rizika. Kod pacijentkinje koje uzimaju antiresorptivne lekove najoptimalniji nivo koštanih biomarkera, koji istovremeno pokazuje efektivnost terapije, je oko srednjih vrednosti za žene u premenopauzi.

Uspešno lečenje osteoporoze i dobar terapijski odgovor podrazumeva povećanje mineralne gustine kostiju, bez novih preloma i bez progresije preloma kičmenog stuba.

Razmotriti alternativnu terapiju ili ponoviti procenu uzroka eventualne sekundarne osteoporoze kod pacijenata koji imaju ponovljeni prelomi ili značajan gubitak kostiju dok su na terapiji. Jedan prelom tokom terapije nije nužno dokaz neuspeha u lečenju, ali dve ili više fragilnih fraktura dokazuju neuspeh terapije.

U cilju otkrivanja pacijenata sa sekundarnom osteoporozom potrebno je uraditi laboratorijske analize: krvna slika, metabolični panel, 25(OH)D vitamin u serumu, PTH, serumski kreatinin, klijens kreatinina Ca P, ALP u serumu, 24h kalciurija (sa prethodno odgovarajućom suplementacijom D vitamina i unosom Ca) , evaluacija funkcije tireoidne žlezde, anititela specifična za celijakiju, eventualno elektroforeza proteina u urinu ili serumu.

Nekoliko modifikacija načina života može poboljšati muskuloskeletni integritet i ravnotežu i sprečiti buduće prelome. Oni uključuju adekvatan unos kalcijuma i vitamina D; vežbe za minimiziranje padova; izbegavanje upotrebe duvana i prekomerne upotrebe alkohola i eliminisanje potencijalnih faktora rizika za pad.

LITERATURA

1. Pauline M. Camacho, Steven M. Petak, Neil Binkley, Dima L. Diab, Leslie S. Eldeiry, Azeez Farooki et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis—2020 Update. *Endocrine Practice* 2020; 26, (Suppl 1):1-46.
2. Schaap LA, van Schoor NM, Lips P et al. Associations of sarcopenia definitions, and their components, with the incidence of recurrent falling and fractures: the longitudinal aging study Amsterdam. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018; 73:1199–204.
3. Dolores Shoback, Clifford J. Rosen, Dennis M. Black, Angela M. Cheung, M. Hassan Murad, and Richard Eastell. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2020, 105(3):587–594. doi:10.1210/clinem/dgaa048

S U M M A R Y

University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences Kragujevac,
Department of Internal Medicine
University Clinical Center Kragujevac, Clinic for Internal Medicine

THE LATEST GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

ALEKSANDRA TOMIĆ LUČIĆ

Osteoporosis is diagnosed on the basis of low bone density (T score ≤ -2.5 on the lumbar spine, femoral neck, total hip or 1/3 radius) in the absence of fractures, or in patients with osteopenia (T-score between -1.0 and -2.5) in the presence of fragility fractures or in patients with osteopenia and with an increased risk of fracture based on the FRAX. In addition, osteoporosis can be diagnosed clinically if there is a fracture with little trauma (caused by a force similar to a fall from a standing position or less, which would not occur in healthy bone) in the absence of other metabolic bone diseases, regardless of bone mineral density. (BMD) or T-score. Indications for pharmacological therapy are low T-score, increased risk of fracture based on FRAX or history of fragility fractures. Pharmacological therapy for osteoporosis most commonly involves the use of antiresorptive agents, such as bisphosphonates, denosumab, and selective estrogen receptor modulators (SERMs). Pharmacological options also include anabolic agents to stimulate bone formation in patients at high risk of osteoporosis (parathyroid hormone analogues: teriparatide and abaloparatide) and romosozumab. With all osteoporosis medications, adequate intake of vitamins Ca and D is necessary. Supplementation of D3 at a dose of 1,000-2,000 IU is usually required to maintain optimal serum 25 (OH) D levels. Once osteoporosis diagnosis was made, diagnosis remains even if treatment results in T scor better than -2.5.

*Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka Kragujevac, Katedra za internu medicinu
Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Klinika za internu medicinu*

ZNAČAJ TBS SKORA U DIJAGNOSTICI OSTEOPOROZE U KLINIČKOJ PRAKSI

Prof. dr MIRJANA VESELINOVIĆ

Apstrakt

Trabekularni koštani skor TBS (Trabecular Bone Score) je analitički alat koji vrši merenje teksture nijansi sive boje na snimcima dvostruko-energetske apsorpcimetrije (DXA) lumbalne kičme i na taj način daje informacije u vezi trabekularne mikroarhitekture. TBS se koristi u kombinaciji sa nalazom DXA i BMD i sa kliničkim faktorima u dijagnostici i terapije postmenopauzalne osteoporoze. TBS može imati ulogu u proceni rizika od preloma kod sekundarne osteoporoze (dijabetes, hiperparatireoidizam i glikokortikoidima-indukovane osteoporoze) i nezavistan je faktor rizika za prelome u algoritmu FRAX®.

Značaj TBS skora u dijagnostici osteoporoze u kliničkoj praksi

Uprkos korišćenju BMD, koštanih biomarkera i kliničkih faktora rizika za prelome, mnogi pacijenti koji su u riziku od preloma se ne detektuju i mnogi prelomi se ne mogu potpuno objasniti. BMD procenjuje samo koštanu masu. Ne daje informacije o kvalitetu kosti, još jednom ključnom parametru koji karakteriše kost. Klinički faktori rizika za prelome su u najboljem slučaju indirektna procena kvaliteta kostiju(1). Kvalitet kosti može se najbolje prikazati procenom mikroarhitekture kosti. Mikroarhitektura kosti doprinosi čvrstoći kosti i, samim tim, njenoj sposobnosti da izdrži prelome. Gubitak kosti često je praćen pogoršanjem koštane arhitekture, što je rezultat smanjenja broja trabekula, povećanje inter-trabekularnog rastojanja i gubitak trabekularnih veza(2).

TBS (Trabecular Bone Score) je parametar teksture DXA slike koji se softverski analizira i kvantifikuje lokalne varijacije u intenzitetima piksela. TBS je izveden iz eksperimentalnog variograma dobijenog iz nivoa sive iz slike DXA. Dokazano je da je TBS povezan sa strukturnim stanjem koštane mikroarhitekture. TBS pozitivno korelira sa brojem trabekularnih veza a negativno sa povećanjem inter-trabekularnih rastojanja. To znači da visoka vrednost TBS znači da mikroarhitektura kosti dobro povezana i gusta, sa malim razmakom između trabekula. Nasuprot tome, niska vrednost TBS znači da je mikroarhitektura kosti narušena, sa velikim inter-trabekularnim rastojanjima (3-5).

U kliničkoj praksi, TBS se izračunava za nekoliko sekundi, koristeći slike dobijene tokom pregleda BMD zajedno sa softverom TBS iNsight®, koji se instalira direktno u osteodenzitometar. Vrednost $TBS \geq 1.350$ ukazuje na normalnu građu kosti, $1.200 < TBS < 1.350$ pokazuju delimično narušenu građu a vrednost $TBS \leq 1.200$ ukazuje na narušenu građu kosti (6).

U kliničkoj praksi:

Studije su pokazale da je TBS nezavistan faktor rizika za osteoporotične prelome koristeći algoritam FRAX(7-8)

U kombinaciji sa BMD, detektuje veći broj pacijenata u riziku za prelome

Za bolje dijagnostikovanje i lečenje pacijenata sa sekundarnom osteoporozom (kod kojih kvalitet kosti ima veći uticaj na pojavu preloma od koštane čvrstine)(9-10)

Prati promene trabekularne strukture kostiju pacijenata tokom vremena

Prati terapijske efekte anti-resorptivne ili anaboličke terapije (11).

Ograničenja primene TBS: TBS vrednosti se mogu razmatrati samo kod BMI od 15 do 35 kg/m², ne mogu se primeniti kod pacijenata sa teškom skoliozom, ne primenjuje se kod muškaraca, nema zvanične preporuke SZO za primenu TBS sa nalazima osteodenzitometrije (12).

LITERATURA

1. Seeman E, Delmas PD Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006
2. Winzenrieth R et al. Three-dimensional (3D) microarchitecture correlations with 2D projection image gray-level variations assessed by trabecular bone score using high-resolution computed tomographic acquisitions: effects of resolution and noise. *JCD* 2012
3. Hans D et al. Joint Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX(®). Executive Summary of the 2010 Position Development Conference on Interpretation and use of FRAX® in clinical practice *JCD* 2011
4. Hans D et al. Joint Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX(®). Executive Summary of the 2010 Position Development Conference on Interpretation and use of FRAX® in clinical practice *JCD* 2011
5. Boutroy et al. Correlations between trabecular bone score, measured using anteroposterior dual-energy X-ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study on human cadaver vertebrae. *JCD*. 2011
6. Rabier B et al. A multicentre, retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score (TBS) in menopausal Caucasian women with low areal bone mineral density (BMDa): Analysing the odds of vertebral fracture *Bone* 2010
7. Winzenrieth R et al. A retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score in postmenopausal Caucasian women with osteopenia: analyzing the odds of vertebral fracture *CTI* 2010
8. Del Rio L et al. Patients with cirrhosis and ascites have false values of bone density: implications for the diagnosis of osteoporosis *OI* 2012
9. Breban et al. Identification of rheumatoid arthritis patients with vertebral fractures using bone mineral density and trabecular bone score *JCD* 2012
10. Silva BC et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image *J Bone Miner Res*. 2014;29(3):518-30
11. Rajan R et al. Trabecular Bone Score-An Emerging Tool in the Management of Osteoporosis *Indian J Endocrinol Metab*.2020;24(3):237-243..
12. Warzecha M, et al. Trabecular Bone Score (TBS) in Clinical Practice – Review. *Ortop Traumatol Rehabil*

*Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka Kragujevac, Katedra za internu medicinu
Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Klinika za internu medicinu*

DEFINICIJA I DIJAGNOSTIKA SARKOPENIJE

Prof. dr ALEKSANDRA TOMIĆ LUČIĆ

Apstrakt

Sarkopenija je progresivno i generalizovano mišićno oboljenje koji karakteriše gubitak mišićne snage i mase. Povezana je sa povećanim rizikom od neželjenih događaja kao što su fizička nesposobnost, loš kvalitet života i smrt. Sarkopenija može biti primarna i sekundarna. Primarna sarkopenija je povezana sa starošću bez drugih evidentnih uroka. Za razliku od toga sekundarna sarkopenija može biti povezana sa različitim oboljenjima, lošim nutritivnim statusom kao i sa izrazito smanjenom fizičkom aktivnošću. Postoje tri osnovna elementa definicije sarkopenije: smanjena mišićna snaga, smanjena mišićna masa, smanjene fizičke sposobnosti. Prema najnovijim stavovima EWGSOP2 iz 2019 god smanjena mišićna snaga je primarni kriterijum za sarkopeniju. Ako je ona prisutna verovatno postoji sarkopenija i dijagnoza se potvrđuje utvrđivanjem smanjene mišićne mase. Ukoliko su kod pacijenta prisutna sva tri kriterijuma smatra se da je u pitanju teška sarkopenija. Terapija sarkopenije podrazumeva optimalan unos esencijalnih amino kiselina, suplementaciju D vitaminom, fizikalnu terapiju i vežbe za povećanje apendikularne skeletne mišićne mase i snage ekstenzornih mišića kolena, kao i brzine hoda.

Uvod

Sarkopenija je progresivno i generalizovano mišićno oboljenje koji karakteriše gubitak mišićne snage i mase. Povezana je sa povećanim rizikom od neželjenih događaja kao što su fizička nesposobnost, loš kvalitet života i smrt. Nova definicija sarkopenije iz 2019.god., za razliku od prethodne, ističe smanjenje mišićne snage kao značajniji prediktor neželjenih događaja, u odnosu na smanjenje mišićne mase. Očekuje se da će ova promena u samoj definiciji sarkopenije olakšati njeno brže prepoznavanje u kliničkoj praksi. Ranije se smatralo da sarkopenija nastaje u starosti, međutim novija istraživanja su pokazala da ona počinje ranije i da njenom nastanku osim starosti značajno doprinosi odgovarajuće karakteristike fenotipa. Obično počinje posle 40. godine života, a najviše progredira posle 75. godine života.

Sarkopenija je danas prepoznata u MKB-10 klasifikaciji pod šifrom M 62.84. Iako postoji značajan pomak u prepoznavanju sarkopenije, nije još uvek došlo do odgovarajuće primene svih saznanja u kliničkoj praksi. Često je neprepoznata i ne leči se na vreme, jednim delom zbog kompleksnosti dijagnostičkih metoda, različitih referentnih vrednosti i nedoumica u vezi praćenja efekata terapije. EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People) nastoji da implementira kriterijume i metodologiju za otkrivanje sarkopenije u kliničkoj praksi.

Etiologija sarkopenije je multifaktorialna i patogenetski mehanizmi nastanka sarkopenije mnogobrojni: proteoliza, poremećaj sinteze proteina, poremećaj neuromuskularnog integriteta i infiltracija mišića masnim tkivom, smanjen broj alfa motornih neurona, smanjena perfuzija tkiva, promena hormonskog statusa, promena citokinskog profila, smanjen unos kalorija i proteina.

Sarkopenija može biti primarna i sekundarna. Primarna sarkopenija je povezana sa starošću bez drugih evidentnih uroka. Za razliku od toga sekundarna sarkopenija može biti povezana sa različitim oboljenjima (insuficijencija srca, bubrega, jetre, respiratorna insuf, oštećenja mozga, inflamatorne bolesti, maligniteti i endokrinopatije), lošim nutritivnim statusom (neodgovarajući unos proteina, gladovanje, malapsorpcija, upotreba lekova koji uzrokuju anoreksiju), kao i sa izrazito smanjenom fizičkom aktivnošću (sedenterni način života, imobilizacija, boravak u prostoru bez gravitacije). Pored klasične sarkopenije susrećemo se i sa tzv. sarkopenijskom gojaznošću koja pretstavlja gubitak mišićne mase i postojanje mišićne slabosti uz povećanje masnog tkiva.

Faktori rizika za sarkopeniju su pored starost, ženski pol, fizička neaktivnost, deficitarn unos proteina i energije, deficit D vitamina, akutni i hronični komorbiditeti, produžena imobilizacija itd.

Značaj prepoznavanja sarkopenije

Optimalna nega i tretman za pacijente sa sarkopenijom je neophodan, jer kada se ne prepozna na vreme i ne leči sarkopenija ima veoma značajne lične, socijalne i ekonomske posledice. Sarkopenija povećava rizik od padova i fraktura, negativno utiče na svakodnevne životne aktivnosti, povezana je sa srčanim, pulmološkim i kognitivnim poremećajima, dovodi do poremećaja pokretljivosti, gubitka samostalnosti pacijenta i potrebe za tuđom pomoći i značajno doprinosi lošijem kvalitetu života i smrtnosti.

U ekonomskom smislu sarkopenija povećava rizik od hospitalizacija i povećava troškove nege u toku hospitalnog lečenja. Povećava troškove lečenja hospitalizovanih pacijenata za 2-5 puta, bez obzira na osnovni uzrok hospitalizacije. Troškovi bolničkog lečenja kod pacijenata sa sarkopenijom su za 58.5% veći ispod 65. godine starosti, a za 34% veći sa 65 godina starosti.

Kriterijumi za dijagnozu sarkopenije

U kliničkoj praksi pacijent se žale na simptome sarkopenije kao što su česti padovi, osećaj slabosti, spora brzina hoda, otežano ustajanje sa stolice ili gubitak telesne težine / gubitak mišića). U takvim slučajevima se preporučuje dalje ispitivanje u pravcu sarkopenije.

Postoje tri osnovna elementa operativne definicije sarkopenije:

1. Smanjena mišićna snaga
2. Smanjena mišićna masa
3. Smanjene fizičke sposobnosti

Za razliku od prethodne definicije iz 2010 god. koja je davala prednost smanjenju mišićne mase, prema najnovijim stavovima EWGSOP2 iz 2019 god smanjena mišićna snaga je primarni parametar sarkopenije. Ako je ona prisutna verovatno postoji sarkopenija i dijagnoza se potvrđuje utvrđivanjem smanjene mišićne mase. Merenjem fizičkih sposobnosti određujemo težinu sarkopenije. Ukoliko su kod pacijenta istovremeno pozitivna sva tri elementa prisutna je teška sarkopenija.

Merenje mišićne mase, snage i funkcije u istraživanjima i kliničkoj praksi

Mišićna snaga se meri pomoću dinamometra stiskom šake (HGT) ili testom ustajanja sa stolice (Chair stand). EWGSOP2 sarcopenia cut-off vrednost (ukazuju na smanjenu mišićnu snagu): HGT < 27 kg (M) HGT < 16 kg (Ž), Chair stand > 15s za pet ustajanja.

Kod muškaraca najveća mišićna snaga stiska šake izmerena dinamometrom registruje se između 29-39 god starosti i prosečno iznosi oko 51kg, dok za žene između 26-42 god starosti i iznosi

oko 31kg. Vrednosti stiska šake zavise od tipa dinamometra i položaja u kome je izvršeno merenje.

Smanjena jačina stiska šake je definisana kao snaga manja od 2.5 SD od srednje maksimalne vrednosti za pol. Jačina stiska šake opada sa godinama starosti i smanjena je značajno u 23% muškaraca i 27% žena oko 80god starosti.

Merenje mišićne mase u kliničkoj praksi kao i istraživanjima vrši se metodom dvostruko energetske X zračne apsorpcionometrije (DXA)- modalitetom za celo telo ili metodom bioelektrične impedance. U nekim istraživanjima merenje je vršeno kompjuterizovanom tomografijom, magnetnom rezonancom, ili magnetnom spektroskopijom.

Indeks skeletne mišićne mase (SMI) se izračunava iz količnika apendikularne skeletne mase (ASMM) izražene u kilogramima (kg) i kvadrata telesne visine (m).

$$SMI = \frac{ASMM \text{ (kg)}}{TV^2 \text{ (m)}} \text{ (kg/m}^2\text{)}$$

Smanjenje mišićne mase imamo kada je SMI manji za 2 SD od vrednosti zdrave osobe 20.-30. god starosti

Smanjena mišićna masa prema EWGSOP2 su :

ASMM <20 kg (M) ASMM <15 kg (Ž)

SMI <7.0 kg/m² (M) SMI <6.0 kg/m² (Ž)

Fizička sposobost se ocenjuje brzinom hoda na distanci od 4m (gait speed- GS), SPPB testom (short physical performance battery), testom ustani-kreni (TUG) i testom 400m hoda.

Smanjena fizička sposobnost prema EWGSOP2 su vrednosti:

GS <0.8m/s za 4m.

SPPB skor ≤8

TUG ≥20 s

400m hoda nemogućnost završavanja testa ili vreme ≥6 min

Terapija sarkopenije podrazumeva optimalan unos esencijalnih amino kiselina, suplementaciju D vitaminom, fizikalnu terapiju i vežbe za povećanje apendikularne skeletne mišićne mase i snage ekstenzornih mišića kolena, kao i brzine hoda. Prevencije razvoja sarkopenije sastoji se u postizanju maksimalnog razvitka mišićne snage u mladosti, održavanju postignutog maksimuma u srednjim godinama što omogućava minimalan gubitak mišićne snage u starosti i odlaganje razvoja sarkopenije.

LITERATURA

1. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169
2. ALFONSO J. CRUZ-JENTOFT et al. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing* 2010; 39: 412–423 doi: 10.1093/ageing/afq034

3. Dodds RM et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. PLoS One.2014;9(12):e113637. doi: 10.1371/journal.pone.0113637.
4. Yoshimura Y, Wakabayashi H, Yamada M, Kim H, Harada A, Arai H. Interventions for treating sarcopenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. J AmMedDir Assoc 2017; 18: 553.e1–553.e16.
5. Hidenori Arai, Hidetaka Wakabayashi, Yoshihiro Yoshimura, Minoru Yamada, Hunkyung Kim and Atsushi Harada. Treatment of sarcopenia. Geriatr Gerontol Int 2018; 18 (Suppl. 1): 28–44.

S U M M A R Y

University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences Kragujevac,
Department of Internal Medicine
University Clinical Center Kragujevac, Clinic for Internal Medicine

DEFINITION AND DIAGNOSIS OF SARCOPENIA

ALEKSANDRA TOMIĆ LUČIĆ

Sarcopenia is a progressive and generalized muscle disease characterized by loss of muscle strength and mass. It is associated with an increased risk of adverse events such as physical disability, poor quality of life and death. Sarcopenia can be primary or secondary. Primary sarcopenia is associated with age without other obvious causes. In contrast, secondary sarcopenia can be associated with various diseases, poor nutritional status, as well as significantly reduced physical activity. There are three basic elements in the definition of sarcopenia: low muscle strength, low muscle mass, and reduced physical ability. According to the latest EWGSOP2 definition from 2019, low muscle strength is the primary parameter of sarcopenia. If it is present, there is probably sarcopenia and the diagnosis is confirmed by presence of low muscle mass. If all three parameters are detected sarcopenia is considered severe. Treatment of sarcopenia includes optimal intake of essential amino acids, vitamin D supplementation, physical therapy and exercises to increase appendicular skeletal muscle mass and strength of the extensor muscles of the knee, as well as gait speed.

*Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka Kragujevac, Katedra za internu medicinu
Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Klinika za internu medicinu*

FAKTORI KOJI POVEZUJU OSTEOPOROZU I SARKOPENIJU

Prof. dr MIRJANA VESELINOVIĆ

Apstrakt

Mišići i kosti međusobno deluju putem fizičkih sila i izlučenih osteokina i miokina. Fizičke sile stvaraju se putem gravitacije, kretanjem, vežbanjem i spoljnim uticajima utiču na povećanje mišićne mase i koštane čvrstine. Mirovanje i zapaljenje doprinose nastanku sarkopenije i osteoporoze. Aktuelna istraživanja ispituju nove terapijske opcije za prevenciju i lečenje.

Faktori koji povezuju osteoporozu i sarkopeniju

Mišić i kost su tkiva mezodermalnog porekla koji zajedno sa zglobovima i ligamentima čine mišićno-koštanu funkcionalnu jedinicu, koja olakšava kretanje organizma, a kojima upravlja centralni nervni sistem, neuronske mreže i neuromišićne sinapse. Oba tkiva imaju visoko fleksibilan sistem adaptacije kao odgovor na promenljivost fizičkih sila nastalih usled gravitacije i uslova okoline. Evolucija je omogućila više puteva za međusobnu interakciju mišića i kosti. Osim komunikacije preko fizičkih sila/mehanoreceptora/adaptacionih mehanizama, postoji autokrini/parakrini i endokrini komunikacija, kao i uticaj starenja, nutritivnog statusa. Mišići sekretuju miokine, dok kosti sekretuju osteokine, koji su članovi porodica citokina, koji su stimulirani vežbanjem. Međucelijska komunikacija je posredovana i jonima, prostaglanidima, NO, sfingosinima i ATP (1-4).

Bolesti pojedinačnih struktura mišićno-koštane jedinice su široko raspostranjene kao što je slučaj sa osteoporozom, sarkopenijom, osteoartritisom i degenerativnom bolešću tetiva. Kada se fokusiramo na mišiće i kosti, najočigledniji mehanizmi koji pokreću bolesti u oba tkiva su dugotrajno mirovanje i hronično zapaljenje. Terapijski pristup u lečenju sarkopenije i osteoporoze danas je područje aktivnih istraživanja, sa fokusom na signalni put miostatin/aktivin.

Fizičko naprezanje modulira biologiju ćelija tako što se pretvara u biohemijske signale koji izazivaju modelovanje ili remodelovanje ćelija u stanju homeostaze sve dok je fizički stimulans konstantan. Smanjenje fizičkog stimulansa dovodi do atrofije mišića i gubitka kostiju, što je najupečatljivije dokumentovano u svemirskim misijama. Mnoga istraživanja su simulirala mikrogravitaciju i posmatrala efekat na mehanizme interakcije mišića i kosti u stanjima mirovanja. Potvrđen je kontinuiran gubitak i mišićne i koštane mase nakon mirovanja. Proces je praćen povećanjem markera resorpcije kolagena i povećanjem inhibitora mišićnog i koštanog stvaranja SOST i miostatina, koji je bio reverzibilan nakon fizičke stimulacije. Studije su otkrile da su za te procese odgovorni geni koji regulišu insulinsku rezistenciju, metabolizam i sintezu proteina. IGF-1 i nishodna regulacija PI3 kinaze/AKT signala (phosphoinositide 3-kinase/ serine/threonine kinase) je odgovoran za interaktivan efekat na mišiće i kost koji je regulisana vežbanjem ili mirovanjem (5-10).

Hronično zapaljenje može biti i uzrok i posledica neupotrebe i atrofije mišića i kostiju. Ograničava mehanotransdukciju i pokreće proizvodnju inhibitora regeneracije, miostatina, aktivina, SOST i DKK-1. Pored hroničnih inflamatornih reumatskih oboljenja i inflamatornih bolesti creva, postoji i tzv.subkliničko tkivno zapaljenje. Iako je zapaljenje fiziološki početna faza regeneracije tkiva, kada

se ne aktiviraju kontraregulatorni procesi, npr. starenje i fenotip SASP (inflammatory senescence-associated phenotype), tkivno zapaljenje postaje hronično i izaziva infiltraciju masti u mišićima kao i ekspanziju lipida u koštanoj srži, što još više doprinosi upalnoj aktivnosti i pokreće se „začaran krug“. Vežbanje može da suprimira ovu vrstu hronične inflamatorne degeneracije tkiva (11-15).

Mišići i kosti uzajamno deluju kao odgovor na mehaničko naprezanje, prenose biohemijske signale i međusobno utiču na arhitekturu tkiva kako bi povećali snagu mišića i povećali otpor kosti na mogući prelom. Studije danas dalje istražuju molekularne mehianzime koji pretvaraju fiziku u bi-ohemiju i ćelijsku biologiju. Potrebna su istraživanja koja bi definisala granicu kada fizički stimulus počinje da šteti ćeliji, a do kada stimuliše adaptivno remodelovanje. Nedostatak mehanotransdukcije je pokretač i posledica degenartivnih bolesti kao što su osteoporoza i sarkopenija(16). Kontinuirano adaptivno remodelovanje je ključno za odlaganje degeneracije povezane sa starenjem, stoga su vežbe i kretanje ključni za održavanje zdravlja mišića i kostiju. Epigenetika je ključna u procesu starenja, ali nedavna istraživanja pokazuju da vežbanje može uticati i na epihenetske mehanizme.

LITERATURA

1. Felsenhal, N.; Zelzer, E. Mechanical regulation of musculoskeletal system development. *Dev.* 2017, 144,4271–4283.
2. Mikolajewicz, N.; Sehayek, S.; Wiseman, P.W.; Komarova, S.V. Transmission of Mechanical Information by Purinergic Signaling. *Biophys. J.* 2019, 116, 2009–2022.
3. Vogel, V. Unraveling the Mechanobiology of Extracellular Matrix. *Annu. Rev. Physiol.* 2018, 80, 353–387.
4. Ayad, N.M.; Kaushik, S.; Weaver, V.M. Tissue mechanics, an important regulator of development and disease. *Philos. Trans. R. Soc. B: Boil. Sci.* 2019, 374, 20180215.
5. Koedijk, J.B.; Van Rijswijk, J.; Oranje, W.A.; Bergh, J.V.D.; Bours, S.P.; Savelberg, H.H.; Schaper, N.C. Sedentary behaviour and bone health in children, adolescents and young adults: a systematic review-supplementary presentation. *Osteoporos. Int.* 2017, 28, 3075–3076.
6. Winnard, A.; Scott, J.; Waters, N.; Vance, M.; Caplan, N. Effect of Time on Human Muscle Outcomes During Simulated Microgravity Exposure Without Countermeasures-Systematic Review. *Front. Physiol.* 2019,10, 1046167
7. Rittweger, J.; Frost, H.; Schiessl, H.; Ohshima, H.; Alkner, B.; Tesch, P.; Felsenberg, D. Muscle atrophy and bone loss after 90 days' bed rest and the effects of flywheel resistive exercise and pamidronate: Results from the LTBR study. *Bone* 2005, 36, 1019–1029.
8. Belavy, D.L, et al. Serum sclerostin and DKK1 in relation to exercise against bone loss in experimental bed rest. *J. Bone Miner. Metab.* 2015, 34, 354–365.
9. Sun, Z., et al. Simulated microgravity inhibits L-type calcium channel currents partially by the up-regulation of miR-103 in MC3T3-E1 osteoblasts. *Sci. Rep.* 2015, 5, 8077.
10. Gao, Y.; Arfat, Y.; Wang, H.; Goswami, N. Muscle Atrophy Induced by Mechanical Unloading: Mechanisms and Potential Countermeasures. *Front. Physiol.* 2018, 9.
11. Chijimatsu, R.; Saito, T. Mechanisms of synovial joint and articular cartilage development. *Cell. Mol. Life Sci.* 2019, 76, 3939–3952.
12. Davidson, A.; Lewis, P.; Przepiorski, A.; Sander, V. Turning mesoderm into kidney. *Semin. Cell Dev. Boil.* 2019, 91, 86–93.

13. Limbert, C.; Ebert, R.; Path, G.; Niu, X.; Bretzel, G.; Seufert, J.; Jakob, F. Comparison of stemness and endocrine differentiation potential of human pancreatic islet derived and human bone-marrow derived stromal cells. *J. Stem Cells Regen. Med.* 2007, 2.
14. Rux, D.R.; Wellik, D.M. Hox genes in the adult skeleton: Novel functions beyond embryonic development. *Dev. Dyn.* 2017, 246, 310–317.
15. Friedl, P.; Mayor, R. Tuning Collective Cell Migration by Cell–Cell Junction Regulation. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2017, 9, a029199.
16. Herman M et al. Interactions between Muscle and Bone-Where Physics Meets Biology. *Biomolecules.* 2020 Mar 10;10(3):432

USMENA SAOPŠTENJA (US)

OSTEOPOROZA

US 01.

MALIGNA ALTERACIJA PAGETOVE BOLESTI-PRIKAZ BOLESNIKA

Jasmina Jocić¹, Jovan Nedović¹, Bojana Stamenković^{1,2}, Sonja Stojanović^{1,2}, Novica Dimić¹

¹*Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja,*

²*Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu*

Uvod: Pagetova bolest je lokalizovani poremećaj remodelovanja kostiju koji je zastupljen u 1-2% opšte populacije. To je drugi najčešći koštani poremećaj nakon osteoporoze, karakteriše ga prekomerna resorpcija kostiju praćena povećanim formiranjem kostiju. Učestalost osteosarkoma kao komplikacije Pagetove bolesti opisana je u manje od 1% bolesnika (0.1-0.95%). Molekularna osnova njihove povezanosti još uvek nije dovoljno jasna.

Cilj rada: je prikaz toka Pagetove bolesti sa ranom i fatalnom malignom alteracijom.

Prikaz bolesnika: 68-godišnja bolesnica sa neurološkom simptomatologijom u vidu pada desnog očnog kapka, smetnji vida, glavobolje i utrnulosti desne polovine lica najpre je bolnički lečena u Klinici za neurologiju UKC Niš. Podvrgnuta je multidisciplinarnom sagledavanju (neurolog, reumatolog, specijalista nuklearne medicine, ortoped, neurohirurg) uz odgovarajuće dopunske dijagnostičke metode (laboratorijske analize, MR endokranijuma, kraniogram, scintigrafija kosti). Prezentovana je klinička slika paralize trećeg i šestog kranijalnog nerva desno, izražena naglupost obostrano i gegav hod, zaključeno je da se radi o Pagetovoj bolesti te je terapijski plan u tom pravcu orijentisan i vođen. Takođe, scintigrafijom su viđene fokalne promene u aksijalnom skeletu ddg: mogu ukazati na sekundarne depozite i indikovano je određivanje tumorskih markera. Potom, bolesnica je primljena na hospitalno lečenje na Klinici za reumatologiju Instituta "Niška Banja" zbog ordiniranja infuzije Zolendronske kiseline prema indikaciji reumatologa u sklopu lečenja Paget-ove bolesti. Dana, 19.12.2018. primenjena je infuzija Zolendronske kiseline (Zitomera) uz kratkotrajnu febrilnost od par sati dan nakon primene infuzije. U kontrolnoj laboratoriji redukovane su vrednosti ALP sa 5042 na ALP=2824. Desetak dana nakon otpusta pogoršanje – intenziviranje centralne simptomatologije uz pojavu respiratorne insuficijencije. Hospitalizovana je na Klinici za plućne bolesti UKC Niš, rađen MSCT endokranijuma; utvrđena progresija promena i postavljena sumnja na malignu alteraciju Pagetove bolesti. Takođe, registrovana i jedna epizoda tahiaritmije absolute koja je medikamentno konvertovana u sinusni ritam. Otpuštena je sa predlogom terapije i daljim sagledavanjem od strane neurohirurga, onkologa i reumatologa. Bolesnica je par dana nakon otpusta sa plućne Klinike egzistirala u kućnim uslovima.

Zaključak: Osteosarkom je retka ali ozbiljna komplikacija Pagetove bolesti koja uglavnom pogađa stariju populaciju. Stopa petogodišnjeg preživljavanja u osoba starijih od 60 godina je 5-7.5%. Pravovremeno kliničko prepoznavanje uz brz i agresivan terapijski pristup kao i edukacija bolesnika o prirodi i toku Pagetove bolesti je od suštinskog značaja. Endokranijalna lokalizacija osteosarkoma i brz tok nisu dozvolile hirurško niti onkološko lečenje naše bolesnice.

US 02.

IDIOPATSKI EOZINOFILNI VASKULITIS- PRIKAZ BOLESNIKA

Ljiljana Tadić^{1,2}, Branislava Glišić², Milan Petronijević²

Vojna bolnica Niš, Interno odeljenje¹, Vojno medicinska akademija, Klinika za reumatologiju²

Uvod: Idiopatski eozinofilni vaskulitis (EoV) je ANCA negativan nekrotizujući vaskulitis, kod bolesnika bez bronhijalne astme, sa hipereozinofilijom nepoznatog uzroka.

Cilj rada: Prikaz bolesnika sa idiopatskim eozinofilnim vaskulitisom.

Materijal i metode: Muškarac dobi 63 godina, hospitalizovan u Klinici za reumatologiju VMA zbog sumnje na eozinofilni poliangitis sa granulomatozom.

Bolest je počela 6 meseci pre prijema pojavom nodoznog eritema na podkolenicama i ingvinalnom limfadenopatijom. Za kratko vreme dolazi do nekroze kože i pojave ishemije pojedinih falangi prstiju šaka. Do tada uvek zdrav. U laboratorijskim analizama leukocitoza do $22,1 \times 10^9/L$ sa 70% eozinofila ($1,53 \times 10^9/L$). Imunofenotipizacijom nisu detektovane atipične varijante T limfocita. Patohistološkim pregledom biopirane kožne promene, utvrđen je vaskulitis malih i srednjih krvnih sudova sa eozinofilima i leukocitoklazijom, bez granuloma. U limfnom čvoru nisu viđeni elementi limfoproliferativnog oboljenja. Ultrazvučnim pregledom je konstatovana obostrana tromboza distalnog dela ulnarne arterije. Lečen prednisonom u početnoj dozi od 60 mg/d i antikoagulantnom terapijom. Sprovedena je hiperbarična oksigenoterapija. Posle 6 meseci je upućen u našu ustanovu. Pri prijemu je bila prisutna suva gangrena distalne i srednje falange 2. i distalne falange 3. prsta desne šake, kao i mikroinfarktna promena na palmarnom delu distalne falange 5. prsta desne šake, mikroinfarktna polja i hiperkeratotične promene na distalnim falangama 3. i 4. prsta leve šake u nivou nokatnih ploča, ulceracije na prednjoj strani potkolenica, i više manjih promena na prednjoj strani potkolenica i plantarnim stranama stopala. U laboratorijskim nalazima SE 9/ i CRP 0,24mg/L. Krvna slika normalna sa $0,31 \times 10^9/L$ eozinofila. Lupus antikoagulans pozitivan, ANA, ANCA i ACA negativni. HbS antigen i anti HCV negativni.

Na osnovu hipereozinofilije $> 1,5 \times 10^9/L$, nekroze koja je posledica vaskulitisa uz odsustvo drugih uzroka eozinofilije, odsustvo ANCA i bronhijalne astme zaključeno je da se radi o idiopatskom eozinofilnom vaskulitisu. Lečenje nastavljeno glukokortikoidom, antimalarikom, antiagregacionom i antikoagulantnom terapijom uz hiperbaričnu oksigenaciju.

Četiri meseca nakon hospitalizacije u našoj ustanovi, promene na koži potkolenica su sanirane. Distalna falanga 2. prsta desne šake je samoamputirana. Gangrenozna promena na distalnoj falangi 3. prsta desne šake sanirana, kao i mikroinfarktna promena na distalnoj falangi 5. prsta iste šake. Promene na distalnim falangama 3. i 4. prsta leve šake u potpunoj sanaciji.

Zaključak: Idiopatski EoV, može se klasifikovati kao eozinofilni, nekrotizirajući, sistemski oblik vaskulitisa koji zahvata krvne sudove različitih veličina i na koji treba posumnjati, uvek, kada postoji evidentan ANCA negativan vaskulitis, uz hipereozinofiliju i odsustvo bronhijalne astme.

SISTEMSKE BOLESTI VEZIVNOG TKIVA

US 03.

DA LI SU MIOZITIS SPECIFIČNA ANTITELA ZAISTA SPECIFIČNA?

Lana Veselinović¹, Luka Pavlović¹, Goran Radunović^{1,2}, Ivica Jeremić^{1,2}

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

Uvod: Miozitis specifična antitela (MSA) su klinički značajni biomarkeri u postavljanju dijagnoze i predviđanju kliničkog toka idiopatskih inflamatornih miopatija (IIM). Pored ovih specifičnih antitela, u dijagnostici miozitisa bitna su antitela povezana sa miozitisom (MAA) koja se pojavljuju u okviru drugih sistemskih bolesti vezivnog tkiva (SBVT).

Cilj rada: Ispitati učestalost, vrstu i specifičnost MSA kod pacijenata sa IIM.

Materijal i metode: Retrospektivnom studijom, u periodu od januara 2019. do avgusta 2021. godine, analizirani su podaci svih bolesnika kod kojih je rađen imunoblot za MSA, a koji se leče u Institutu za reumatologiju u Beogradu. Ukupno je bilo 24 bolesnika sa potvrđenim IIM (dermatomiozitis (DM), polimiozitis (PM), sindrom preklapanja miozitisa sa drugim sistemskim bolestima) i 15 bolesnika sa drugim bolestima (uglavnom nediferentovanim miopatijama i sklerodermom) koji su služili kao kontrolna grupa. Podaci su analizirani prema učestalosti i vrsti pozitivnih MSA i MAA (antitela na Jo-1, Mi-2, Mi-2β, PM/Scl, PM/Scl-100, PM/Scl-75, Scl-70, U1-snRNP, SRP, PL-7, PL-12, Ku, EJ, OJ, Ro-52 antigene). Pored toga, analizirano je prisustvo antinukleusnih antitela (ANA), kao i primena imunosupresivne terapije u trenutku uzimanja krvi za imunološke analize. Za obradu podataka korišćene su metode deskriptivne statistike i Fišerov test tačne verovatnoće.

Rezultati: U ispitivanoj grupi bolesnika sa IIM njih 18 (75%) je imalo MSA, što je značajno češće u odnosu na kontrolnu grupu gde je samo 6 bolesnika (40%) imalo pozitivna MSA (PL-7, PL-12, SRP, PM/Scl, Ro-52) ($p=0,0441$). U kontrolnoj grupi pacijenata koji su imali pozitivne MSA, 3 bolesnika (50%) je imalo sklerodermu i pozitivna PM/Scl antitela. Deset bolesnika sa IIM i pozitivnim MSA (55,5%) je imalo samo jedno pozitivno MSA, dok je njih 8 (45,5%) imalo više MSA. Anti-Jo-1 antitelo je bilo najzastupljenije MSA i ono je bilo pozitivno kod 4 bolesnika sa IIM (16,6%). Izolovano anti-Ro-52 antitelo (MAA) je imalo 3 bolesnika sa DM (16,6%) i 4 bolesnika sa sindromom preklapanja (22,2%). Ostala pozitivna MSA koja su bila nađena kod naših bolesnika su bila: Mi-2, SRP, Ku, PL-7, PL-12. Pozitivna ANA je imalo 16 bolesnika (67%) sa IIM. Na imunosupresivnoj terapiji je u trenutku određivanja MSA bilo 17 bolesnika (70%) sa IIM.

Zaključak: MSA se javljaju značajno češće u IIM u odnosu na druge bolesti. MSA, i kada se jave u drugim bolestima, uglavnom se javljaju u sklerodermi i tada su uglavnom usmerena na PM-Scl 75 i 100 antigene. Pored toga, pojava MSA u nespecifičnim miopatijama (koje mogu predstavljati ranu, pretkliničku fazu IIM) je relativno retka prema našem istraživanju. Uzimajući u obzir sve ove podatke možemo da zaključimo da su MSA relativno visoko specifična za IIM, ali ne treba da zaboravimo da mogu da se jave i u drugim bolestima.

US 04.

PRIKAZ BOLESNIKA SA POLIMIOZITISOM I INTERSTICIJSKOM BOLEŠĆU PLUĆA

*Ivana Aleksić¹, Sonja Stojanović^{1,2}, Bojana Stamenković^{1,2}, Jovan Nedović¹, Jelena Jovanović¹,
Miljana Šarac¹, Novica Dimić¹, Jovana Cvetković¹*

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

Uvod: Plućne manifestacije su prisutne kod manje od 33% bolesnika sa polimiozitisom(PM), najčešće u uzrastu od 50 godina. Na radiografijama se najčešće vide retikularna zasenčenja u bazalnim delovima pluća, a na CT-u zadebljala interlobularna septa, promene po tipu mlečnog stakla, mrljaste konsolidacije i zadebljanje peribronhovaskularnog tkiva. Ovakav nalaz odgovara fibrozi pluća. Prognoza intersticijske plućne bolesti povezane sa PM je bolja od prognoze idiopatske plućne fibroze, jer većina pacijenata reaguje na lečenje kortikosteroidima i imunosupresivima.

Prikaz slučaja: Bolesnik J.Đ., muškog pola, starosti 52 godine, po zanimanju prosvetni radnik. Prve tegobe počele su aprila 2018.g. u vidu kašlja i otežanog disanja. U periodu od 24.4.-11.5.2018.g. lečen bolnički na Klinici za pulmologiju KC Niš. Nakon urađenih laboratorijskih i dopunskih metoda ispitivanja (radiografija, CT pluća), zaključeno je da kod bolesnika postoji intersticijalna pneumonija i plućna tromboembolija (PTE). Primenjena terapija kortikosteroidima (Prednisolon u dozi od 160mg dnevno), antibioticima i niskomolekularnim heparinom. U urađenim imunološkim analizama verifikovana pozitivna anti Jo1 at(>200) i ANA, zbog čega je zatražena konsultacija reumatologa. Na pregledu bolesnik negira mišićnu slabost gornjih i donjih ekstremiteta; normalne vrednosti enzima: CK, CKMB, AST, ALT, LDH. Zatraženo da se ponove imunološke analize i uradi elektromioneurografija gornjih i donjih ekstremiteta (EMNG GE i DE). Spirometrija opisana kao teži restriktivni poremećaj ventilacije i snižen kapacitet difuzije (FEV1=61%, FVC=57%, DLCO=42%; KCO=78%). Otpušten sa klinike za pulmologiju u stabilnom stanju i terapijom Prednisolon 60mg dnevno uz smanjenje doze do 40mg dnevno. Septembra 2018.g pregledan od strane konzilijuma reumatologa: klinički bolesnik bez tegoba; anti Jo1 at>200; EMNG GE i DE- uredan. Zaključeno da u tom momentu nema elemenata za dijagnozu PM i savetovano dalje praćenje. Od decembra 2018.g dolazi do pogoršanja tegoba, u vidu slabosti, malaksalosti, otežanog disanja, povišene telesne temperature (do 38C). Januara 2019.g bolnički lečen na Klinici za pulmologiju. Dg: obostrana intersticijalna pneumonija i desnostrana efuzija pleure. Tada po prvi put navodi slabost u mišićima gornjih i donjih ekstremiteta. Krajem januara 2019.g pregledan od strane reumatologa koji je postavio sumnju da se radi o antisintetaza sindromu; započeta terapija imunosupresivima (Azatioprin 100mg dnevno) uz Prednisolon 40mg dnevno. Nakon uvođenja imunosupresivne terapije navodi subjektivno poboljšanje. Od aprila 2019.g doza Prednisolona smanjena na 20mg dnevno. Ponovljene imunološke analize: ANA, anti Jo1at i anti SS-A pozitivna. CK i CKMB- uredni. Juna 2019.g ponovljen EMNG- miopatski nalaz u celini. Indikovana biopsija mišića u KBC Zemun. U periodu od 2.7.-11.7.2019.g lečen je bolnički na Klinici za reumatologiju Instituta „Niška Banja“. Po prvi put registrovane povišene vrednosti enzima: CK=696; LDH=807; AST=63; ALT=53. Spirometrija sa difuzijom: nalaz u lakom poboljšanju- FEV1=67%; FVC=65%; DLCO=54%; KCO=82%. Radiografija pluća- manja trouglasta senka u donjem desnom plućnom polju koja odgovara fibroznoj leziji, fibrozne promene levo bazalno. Dg: Polymyositis; Fibrosis pulmonum; Morbi interstitialis pulmonum. Terapija na otpustu: Azatioprin 100mg dnevno, Prednisolon 10mg dnevno, Alfakalcidol 1mcg dnevno. Bolesnik se u daljem toku dobro osećao. Septembra 2019.g urađena je biopsija mišića. Januara 2020.g pristigao Ph nalaz- Inclusion body myositis. Od decembra 2020.g navodi po prvi put suvoću u očima; pregledan od strane oftalmologa; Dg: Sy sicca sec. Maja 2021.g doza Predni-

solona smanjena na 5mg dnevno. Jula 2021.g kontrola pulmologa- bolesnik u stabilnoj fazi svoje bolesti. Rtg pluća: trakaste fibrozne promene i adhezivne promene obostrano bazalno. Spirometrija sa difuzijom: FEV1=99,2%; FVC=91,3%; DLCO=76%; KCO=92%. Dg: Morbi interstitialis pulmonum,cum fibrosis; Polymyositis; Sy sicca sec. Od 27.7.-3.8.2021.g lečen bolnički na Klinici za reumatologiju. Klinički bolesnik stabilan, bez tegoba. Laboratorija- lako povišene vrednosti CK (249- granica 200); ostali nalazi uredni; miran zapaljenski sindrom. Nastavljena terapija: Azatioprin 100mg dnevno, Prednisolon 5mg dnevno, Alfakalcidol 1mcg dnevno.

Zaključak: Postavljanje dijagnoze a kasnije i lečenje ovih bolesnika je veoma kompleksno i zahteva multidisciplinarni pristup. U ovom procesu moraju učestvovati kliničari (reumatolozi, pulmolozi), kao i radiolozi, patofiziolozi, hirurzi koji će svojom saradnjom doći do prave dijagnoze, koja je od velikog značaja za prevenciju, dalje lečenje i prognozu bolesti.

US 05.

ZAHVAT PLUĆA U SISTEMSKOM ERITEMSKOM LUPUSU-ZNAČAJ PLUĆNIH FUNKCIONALNIH TESTOVA

Silvija Stević–Carević, Branislava Glišić, Gorica Ristić, Ksenija Božić, Jelena Čeranić, Bojana Knežević, Milan Petronijević

Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

Uvod: Zahvat pluća u sistemskom eritemskom lupusu (SLE) je veoma rasprostranjen, iako značajan procenat pacijenata može biti asimptomatski. Bolest može uticati na bilo koju komponentu respiratornog sistema i može predstavljati početnu manifestaciju SLE-a. Osim pleuralne, ostale respiratorne manifestacije su značajno redje kod pacijenata sa SLE. Od manifestacija plućnog parenhima, najčešći je pneumonitis sa prevalencom od 1- 12% u SLE. Ispitivanje plućne funkcije kao dijagnostičke procedure kod SLE se koristi dugi niz godina u otkrivanju zahvata pluća kod ovih pacijenata

Cilj rada: ispitati značaj testova plućne funkcije (PFT), naročito kapaciteta difuzije ugljen monoksida (DLCO) u dijagnozi i praćenju bolesnika sa SLE.

Materijal i metode: sprovedena je retrospektivna studija preseka koja je obuhvatila 63 pacijenata lečenih u Klinici za reumatologiju VMA. Svi su ispunjavali revidirane EULAR/ACR klasifikacione kriterijume za SLE iz 1997.g. Analizirano je prisustvo simptoma i znakova oboljenja pluća, pušački status, svima je uradjena standardna radiografija grudnog koša, spirometrija, DLCO i koeficijent difuzije. Spirometrija i DLCO su radjeni metodom jednog izdaha u stojećem stavu na aparatu Master Screen-PFT firme Jeggger. Procena težine poremećaja plućne funkcije vršena je na osnovu smernica Evropskog respiratornog društva (ERS). Statistička analiza radjena je u programu SPSS Statisticks 18. Brojne varijable predstavljene su u vidu frekvencija pojedinih obeležja, a za procenu razlike učestalosti korišćen je χ^2 test ili Fišerov test tačne verovatnoće. Jačina povezanosti pojedinih parametara proveravana je primenom Spearmanove korelacione analize. Svi dobijeni rezultati su prikazani numerički, tabelarno ili grafički.

Rezultati: od ukupno 63 bolesnika uključenih u ovu studiju, 58 je žena (92,1%) i 5 muškaraca (7,9%), prosečne starosti 47.43 ± 10.88 (u rasponu između 26 i 69 godina).

Ispitivanje plućne funkcije je učinjeno kod svih pacijenata. U preko 80% (55/63) bolesnika je utvrđen normalan nalaz, dok je kod ostalih registrovan skoro dvostruko veći procenat restriktivnog nalaza (5/63) u odnosu na opstruktivni (3/63)

DLCO i njegovo smanjenje je praćeno kod svih pacijenata bez obzira na postojanje plućnih simptoma. Normalan nalaz je imalo 26/63 (41,3%) pacijenata, snižen DLCO 37/63 (58,7%), od toga, lakog stepena 18/63 (28,6%), srednje teškog stepena 12/63 (19,0%) i teškog stepena 7/63 (11,1%) pacijenata.

Upoređujući poremećaj DLCO sa dužinom trajanja bolesti, pušačkim statusom, otežanim disanjem i pneumonitisom, utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija ovog parametra sa dužinom trajanja bolesti ($p=0,030$). Nađena je visoka statistički značajna povezanost između poremećaja DLCO i pušačkog statusa ($p<0,008$), kao i visoka statistički značajna povezanost ovog parametra sa otežanim disanjem ($p<0,001$). Nije utvrđena statistički značajna korelacija između poremećaja DLCO i pneumonitisa ($p=0,135$).

	STAROSNA DOB (g)	DUŽINA TRAJANJA BOLESTI (g)	PUŠENJE	OTEŽANO DISANJE	PNEUMONITIS
DLCO	ns	.017*	.009**	.000**	ns

Zaključak : nalaz sniženog kapaciteta difuzije za ugljen monoksid je značajan dijagnostički pokazatelj u proceni zahvaćenosti pluća. Postoji povezanost sniženog DLCO sa otežanim disanjem, dužinom trajanja bolesti i pušenjem. Plućni funkcionalni testovi treba da budu deo rutinskog dijagnostičkog postupka u ispitivanju i praćenju pacijenata sa SLE.

US 06. SIMPTOMI AUTONOMNE DISFUNKCIJE KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

Predrag Ostojić^{1,2}, Marija Atanasković Popović¹, Marina Vujović¹, Marko Perović¹
¹ Institut za reumatologiju, Beograd, ² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Poremećaji funkcije autonomnog nervnog sistema (disautonomija) se opisuju kao jedna od ranih manifestacija sistemske skleroze (SSc). Smatra se da su poremećaj tonusa krvnih sudova u SSc (Raynaudov fenomen, erektilna disfunkcija, sklerodemna renalna kriza), poremećaji peristaltike i srčanog ritma posledica su autonomne neuropatije.

Cilj rada: da se ispita učestalost i težina simptoma autonomne disfunkcije kod bolesnika sa SSc, kao i udruženost tih simptoma sa drugim kliničkim manifestacijama bolesti.

Bolesnici i metode: U istraživanje je uključeno 55 bolesnika sa SSc (51 žena i 4 muškarca) prosečne starosti 58.1 godina, prosečnog trajanja bolesti 9.4 godine. Ograničenu SSc imalo je 37 (67.3%) bolesnika, dok je difuzni oblik bolesti imalo 18 (32.7%) ispitanika. Anticentromerna antitela (ACA) su bila pozitivna kod 31 (56.4%), a antitela na topoizomerazu-I (ATA) kod 20 (36.4%) bolesnika. Prisustvo i težina simptoma autonomne neuropatije ispitana je pomoću srpske verzije COMPASS-31 upitnika (Composite Autonomic Symptom Score, engl.). Upitnik sadrži 31 pitanje podeljeno u 6 domena: ortostatska intolerancija (OI), vazomotorna disfunkcija (VD), sekretorna disfunkcija (SD), gastrointestinalna disfunkcija (GD), urinarna disfunkcija (UD) i pupilomotorna dis-

funkcija (PD). Ukupni COMPASS-31 indeks i vrednosti indeksa koji se odnose na pojedine domene ispitani su u odnosu na starost bolesnika, trajanje i oblik bolesti, antitela, kapilaroskopski nalaz, vrednost transfer-faktora za ugljen-monoksid (DLCO), prisustvo hroničnog bola, težinu bolesti (merenu SAQ upitnikom) i izraženost gastrointestinalnih simptoma (merenu UCLA GIT 2.0 upitnikom).

Rezultati: Broj bolesnika sa skorom većim od nule za pojedine domene COMPASS-31 upitnika je sledeći: OI – 32/55 (58.2%), VD– 49/55 (89.1%), SD – 36/55 (65.5%), GD – 40/55 (72.7%), BD - 26/55 (47.3%), PD – 30/55 (54.5%). Vrednost ukupnog COMAPSS-31 indeksa nije korelirao sa starošću bolesnika, niti sa trajanjem bolesti. Nije bilo značajne razlike u učestalosti i težini ispitivanih simptoma autonomne disfunkcije u odnosu na oblik bolesti, antitela (ACA vs ATA) i kapilaroskopski nalaz (rane/aktivne/kasne promene). U poređenju sa bolesnicima sa normalnim difuzijskim kapacitetom pluća, bolesnici sa DLCO<80% imali su statistički značajno veće prosečne vrednosti indeksa GD (4.42 vs 2.75, $p<0.01$), BD (1.51 vs 0.38, $p<0.001$) i PD (1.93 vs 1.09, $p<0.01$). Ukupni COMPAS-31 indeks bio je takođe značajno veći kod bolesnika sa smanjenim DLCO (16.24 vs 11.34, $p=0.008$). Bolesnici koji trpe hroničan bol imali su značajno veću prosečnu vrednost ukupnog COMPASS-31 indeksa u odnosu na bolesnike bez bola (30.2 vs 14.6, $p<0.001$). Nađena je statistički značajna povezanost između ukupnog COMPASS-31 i indeksa težine bolesti (IDS) ($\rho=0.63$, $p<0.001$), kao i ukupnog UCLA SCTC GIT indeksa ($\rho=0.45$, $p<0.001$).

Zaključak: Simptomi autonomne disfunkcije se javljaju kod većine bolesnika sa SSc, najčešće simptomi VD– 89.1%, GD – 72.7% i SD – 65.5%. Bolesnici sa težom bolešću, naročito sa sniženim difuzijskim kapacitetom pluća, zahvatanjem digestivnog trakta i hroničnim bolom, prijavljaju izraženije simptome autonomne disfunkcije.

US 07.

SIMPTOMI GASTROINTESTINALNIH POREMEĆAJA KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM. RAZLIKE U ODNOSU NA OBLIK BOLESTI I PROFIL AUTOANTITELA

Marina Vujović¹, Predrag Ostojić^{1,2}

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

Uvod: Gastrointestinalni trakt je drugi najčešće zahvaćeni organski sistem u sistemske sklerozi (SSc), prisutan kod oko 90% bolesnika. Simptomi gastrointestinalnih poremećaja znatno doprinose lošijem kvalitetu života.

Cilj rada: Da se ispita učestalost i težina simptoma pojedinih gastrointestinalnih poremećaja i uporede rezultati u odnosu na oblik bolesti i profil autoantitela, kao i njihov uticaj na socijalno funkcionisanje i emocionalno blagostanje bolesnika.

Materijal i metode: U istraživanje su uključena 42 bolesnika sa SSc, od toga 31 sa ograničenim (oSSc) i 11 sa difuznim oblikom bolesti (dSSc). Anticentromerna antitela (ACA) je imalo 26, a antitela na topoizomerazu-I (ATA) imalo je 16 bolesnika. Za ispitivanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja korišćena je srpska verzija upitnika *UCLA-SCTC-GIT 2.0 (1)*. Upitnik je osmišljen za ispitivanje prisustva i težine simptoma sledećih gastrointestinalnih poremećaja: gastroezofagealni refluks, nadutost, dijareja, opstipacija i fekalno prljanje. Takođe omogućava ispitivanje uticaja gastrointestinalnih poremećaja na socijalno funkcionisanje i emocionalno blagostanje.

Rezultati: Kod bolesnika sa oSSc i dSSc nije bilo statistički značajne razlike ($p>0.05$) u učestalosti simptoma gastroezofagealnog refluksa (oSSc/dSSc=64,5%/81,8%), nadutosti (oSSc/dSSc=61,3%/81,8%),

opstipacije ($oSSc/dSSc=45,2\%/45,5\%$) i fekalnog prljanja ($oSSc/dSSc=6,4\%/18,2\%$). Međutim, simptomi dijareje su nađeni značajno češće kod bolesnika sa $dSSc$ ($oSSc/dSSc=16,1\%/45,5\%$, $p=0,04$). Prosečna vrednost indeksa dijareje kod bolesnika sa $dSSc$ je bila značajno veća u odnosu na bolesnike sa $oSSc$ ($0,45$ vs $0,11$, $p=0,02$), ukazujući na izraženije simptome dijareje u difuznom obliku bolesti. Nije zabeležena značajna razlika u učestalosti i težini pojedinih simptoma gastrointestinalnih poremećaja kod bolesnika u odnosu na profil autoantitela. Prosečne vrednosti indeksa socijalnog funkcionisanja i emocionalnog blagostanja nisu se značajno razlikovale kod bolesnika u odnosu na oblik bolesti i profil autoantitela.

Zaključak: Za razliku od drugih gastrointestinalnih poremećaja, simptomi dijareje su značajno češće prisutni i teži su kod bolesnika sa $dSSc$ u odnosu na $oSSc$. Nije bilo značajne razlike u učestalosti i težini simptoma pojedinih gastrointestinalnih poremećaja kod bolesnika sa ACA i ATA . Nije nađena značajna razlika u uticaju simptoma gastrointestinalnih poremećaja na socijalno funkcionisanje i emocionalno blagostanje bolesnika, u odnosu na oblik bolesti i profil autoantitela.

Ključne reči: sistemska skleroza; *UCLA-SCTC-GIT 2.0*; gastrointestinalni poremećaji

Literatura:

1. Zeković S, Damjanov N. Validation of Serbian version of *UCLA Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract Instrument* in 104 patients with systemic sclerosis

US 08.

PREDIKTORI ZAMORA KOD PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Marina Adamović¹, Jelena Zvekić-Svorcan^{1,2}, Tanja Janković^{1,2}, Ksenija Bošković^{1,2}, Snežana Stojković², Marina Maksimović-Simović^{1,2}, Snežana Tomašević-Todorović^{1,3}, Svetlana Kević³

¹Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, ²Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad, ³Klinika za medicinsku rehabilitaciju, Klinički centar Vojvodine

Uvod: Zamor je česta pojava kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom. Zdravstveni radnici posvećuju dosta pažnje bolu i funkcionalnoj nesposobnosti, a manje se bave problemom zamora kod ovih pacijenata.

Cil rada: proceniti prediktore zamora kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom.

Materijal i metode: Retrospektivno ispitivanje koje je obuhvatilo 70 ispitanika oba pola, koji boluju od reumatoidnog artritisa i leče se u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti Novi Sad. Podaci su preuzeti iz medicinske dokumentacije, a odobrenje za sprovođenje istraživanja je dobijeno od Etičkog odbora bolnice. Evidentirani su podaci o polu, starosti, bračnom stanju, školskoj spremi i vrsti posla, navikama (pušenje), BMI (body mass index), laboratorijski parametri (RF, Anti CCP-At, CRP), Disease Activity Score 28(DAS-28), karakteristike bolesti (dužina trajanja, jutarnja ukočenost, anatomske stadijumi (AS) i funkcionalni stadijumi (FS) po Steinbrockeru), vizuelno analogna skala zamora (VASZ), globalna procena aktivnosti bolesti od strane pacijenta i lekara (GPABP i GPABL), upitnik o proceni zdravstvenog stanja-Health Assessment Questionnaire(HAQ). Analizirana je povezanost Krupove skale zamora sa svim numeričkim varijablama. Pouzdanost mernih skala testirana je Krombah alfa koeficijentom. Statistička obrada i analiza odrađena je u statističkom paketu SPSS ver. 24.

Rezultati: U istraživanju je učestvovalo 70 ispitanika, 12,9% muškog i 87,1% ženskog pola. Prosečna starost uzorka iznosila je $62,08 \pm 11,72$ godina. Najveći broj njih (52,9%) ima srednju

stručnu spremu kao formalno obrazovanje i obavlja fizički rad, prosečan BMI na uzorku iznosi $26,15 \pm 4,74$. Uzorak čini 34,3% pušača, a od njih 88,9% puši duže od 10 godina. Od ukupnog broja ispitanika, njih 8,6% boluje od reumatoidnog artritisa kraće od 1 godine, od 1 do 5 godine boluje 41,4% ispitanika, dok 50% ispitanika boluje duže od 5 godina. Prosečna vrednost VAS skale iznosi $53,68 \pm 24,31$. Prosečna vrednost GPABP iznosi $50,18 \pm 20,18$, dok na skali GPABL $47,95 \pm 20,14$. CRP mg/l na uzorku je $5,87 \pm 9,36$. Vrednost DAS 28 je $4,49 \pm 1,36$, a HAQ-DI index $0,92 \pm 0,68$. Prosečna ostvarena vrednost na skali zamora iznosi $4,69 \pm 1,78$. Najveći stepen zamora pokazuju oni koji puše duže od 10 godina ($p=0,017$, $p<0,001$), koji boluju 1 do 5 godina ($p=0,000$, $p<0,001$), koji su u III i IV stadijumu po AS po Steinbrockeru ($p=0,025$, $p<0,05$) i FS po Steinbrockeru ($p=0,004$, $p<0,01$). Statistička značajnost Pirsonovog koeficijenta korelacije pokazuje da značajnost na nivou ($p<0,01$) postoji sa varijablama: DAS 28 ($r=0,338$, $p=0,005$), HAQ-DI index ($r=0,541$, $p=0,005$); VAS skala zamora ($r=0,637$, $p=0,000$), GPABP ($r=0,444$, $p=0,000$) i GPABL ($r=0,397$, $p=0,001$). Dužina pušenja statistički značajno utiče na zamor (Beta= $0,402$, $p=0,000$), objašnjavajući 13,6% varijanse zavisne promenljive. Dužina trajanja bolesti statistički značajno utiče na zamor (Beta= $0,278$, $p=0,001$), objašnjavajući 6,4% varijanse zavisne promenljive. Takođe, AS po Steinbrockeru (Beta= $0,300$, $p=0,012$), objašnjavajući 7,7% varijanse zavisne promenljive i FS po Steinbrockeru (Beta= $0,424$, $p=0,000$), objašnjavajući 16,7% varijanse zavisne promenljive. DAS 28 statistički značajno utiče na zamor (Beta= $0,338$, $p=0,005$), objašnjavajući 10,1% varijanse zavisne promenljive, kao i HAQ-DI index (Beta= $0,541$, $p=0,000$), objašnjavajući 28,2% varijanse zavisne promenljive. Dakle, više vrednosti HAQ-DI indeksa znače i više vrednosti na skali zamora.

Zaključak: Karakteristike same bolesti (dužina trajanja bolesti, AS i FS po Steinbrockeru, aktivnost bolesti), HAQ index i pušenje utiču na zamor kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom.

US 09.

PROCENA KARAKTERISTIKA HODA KOD OBOLELIH OD PRIMARNE FIBROMIJALGIJE TOKOM IZVOĐENJA DVOSTRUKIH ZADATAKA

Zoran Veličković¹, Melanija Rašić¹, Saša Janjić¹, Bogdan Dejanović¹,
Vladana Marković², Saša Radovanović³, Goran Radunović^{1,4}

¹Institut za reumatologiju; ²Klinika za neurologiju; ³Institut za medicinska istraživanja; ⁴Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Uvod: Fibromijalgija je hronična bolest mišićno-skeletnog sistema, nedovoljno razjašnjena u različitim aspektima - etiologiji, patogenezi, dijagnozi, prisustvu pridruženih bolesti, proceni težine bolesti i terapiji. Postavljanje dijagnoze predstavlja izazov zbog nedostatka objektivnih dijagnostičkih pokazatelja, laboratorijskih biomarkera i jasne kliničke slike. Oskudni izbor terapije u ovoj indikaciji se po najnovijim preporukama prevashodno zasniva na određivanju podgrupa pacijenata na osnovu procene prisutne psihološke i kognitivne disfunkcije, a ima za cilj prilagođavanje lečenja svakom pacijentu ponaosob. Nekoliko metoda je do sada predloženo za svrstavanje pacijenata u podgrupe: na osnovu kliničkih karakteristika, prisutnosti različitih biomarkera (npr. različiti genetski polimorfizmi, strukturne i funkcionalne promene moždanog tkiva) i, od nedavno, analize hoda. Hod nije samo automatizovani motorni zadatak već zahteva izrazite kognitivne resurse, posebno izvršnu funkciju i pažnju. S obzirom da je emocionalna i kognitivna disfunkcija jedan od čestih simptoma kod fibromijalgije, analiza hoda je ranije proučavana i čak predložena kao objektivni pokazatelj za prepoznavanje i podgrupiranje pacijenata obolelih od fibromijalgije.

Cilj: Proceniti prostorno-vremenske karakteristike hoda tokom izvođenja motornog, mentalnog i kombinovanog zadatka kod pacijenata obolelih od primarne fibromijalgije.

Materijal i metode: Testirali smo hod 24 pacijentkinje sa dijagnozom primarne fibromijalgije i 24 zdrave ispitanice u sledećim uslovima: tokom izvođenja bazičnog hoda, hoda uz motorni zadatak, hoda uz mentalni zadatak i hoda uz kombinovani zadatak. Pomoću trake za testiranje hoda (GAITrite system), odgovorajućih senzora u traci i kompjuterskog softvera smo kvantitativno procenjivali prostorne (dužina koraka, engl. stride length - SL) i vremenske (trajanje ciklusa koraka, engl. cycle time - CT; vreme zamaha, engl. swing time - ST; i vreme oslonca na oba stopala, engl. double support time - DST) pokazatelje hoda, kao i njihovu varijabilnost. Pacijentima smo pomoću upitnika procenjivali funkcionalni status i intenzitet simptoma bolesti: intenzitet bola i umora, kao i emocionalnih i kognitivnih manifestacija bolesti.

Rezultati: Došlo je do produženja vremena trajanja ciklusa koraka (CT), skraćanja dužine koraka (SL), produženja vremena oslonca na oba stopala (DST) i produženja vremena zamaha (ST) u obe grupe ispitanika u sva četiri ispitivana uslova, ali su ove promene bile statistički značajno izraženije kod obolelih od fibromijalgije u odnosu na zdrave kontrole. Promene CT i SL su statistički značajno izraženije kod obolelih u sva četiri ispitivana uslova, promene DST su izraženije u obolelih tokom izvođenja motornog, mentalnog i kombinovanog zadatka, a promena ST je izraženija kod obolelih tokom bazičnog hoda i izvođenja motornog zadatka. Takođe su pronađene značajne pozitivne korelacije između pokazatelja hoda sa intenzitetom depresivnih simptoma i funkcionalnim statusom pacijenata. Nisu pronađene značajne razlike u varijabilnosti pokazatelja hoda između grupa.

Zaključak: Način hoda obolelih od primarne fibromijalgije je značajno izmenjen tokom izvođenja zadataka u odnosu na zdrave kontrole. Analiza hoda nam zajedno sa procenom ostalih kliničkih simptoma, kao i depresivnim i kognitivnim statusom, može pružiti informacije za prepoznavanje i određivanje podgrupa pacijenata obolelih od primarne fibromijalgije. Nađene korelacije parametara hoda sa prisustvom određenih simptoma bolesti sugerišu njegovu važnost u daljem razumevanju složenih patofizioloških mehanizama fibromijalgije, a sve sa ciljem individualizovanog pristupa lečenju.

Ključne reči: primarna fibromijalgija, analiza hoda, depresija, biomarker, GAITrite system

US 10.

STATUS AKTIVNOSTI EPŠTAJN-BAR VIRUSNE INFEKCIJE KOD PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Banko Ana¹, Miljanović Danijela¹, Ćirković Anđa², Jeremić Ivica^{3,4}, Basarić Milica⁴, Lazarević Ivana¹, Grk Milka⁵, Koturović Mina, Kotur Milica

¹ Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, ² Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, ³ Institut za reumatologiju, Beograd, ⁴ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, ⁵ Institut za humanu genetiku, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Reumatoidni artritis (RA) predstavlja hroničnu inflamatornu sistemska autoimunu bolest od koje boluje blizu 1% svetske populacije. Multifaktorijalno poreklo RA razlog je još uvek nedovoljno razjašnjenjnoj patogenezi ovog oboljenja. Ipak, poznato je da je infekcija Epštajn-Bar virusom (EBV) jedan od najznačajnijih okidača autoimunosti kada su u pitanju faktori spoljašnje sredine. Bliska veza sa EBV-om, međutim, uglavnom se u istraživanjima dokazivala indirektno, određivanjem titra anti-EBV antitela.

Cilj rada: Cilj rada je bilo određivanje statusa aktivnosti EBV infekcije kod novootkrivenih RA pacijenata i RA pacijenata na biološkoj terapiji, kao i poređenje ovog statusa sa specifičnim

kliničkim i laboratorijskim (SE, CRP i DAS28ESR) parametrima, pokazateljima aktivnosti bolesti RA pacijenata.

Materijal i metode: Pilot studija sprovedena je prospektivno na Institutu za reumatologiju i u virusološkoj laboratoriji Instituta za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu u periodu 01.04 - 31.08. 2021 godine. U istraživanje su uključeni pacijenti sa novootkrivenim RA (RA) i RA pacijenti na biološkoj terapiji (RA-bio). Specifično serološko i molekularno testiranje parametara EBV infekcije je izvedeno iz uzoraka krvi svih ispitanika. ELISA testom iz seruma je određen titar anti-EBV VCA IgM, anti-EBV VCA IgG, anti-EBV EA IgG, anti-EBV EA IgM i anti-EBV EBNA1 IgG antitela. PCR metodom iz pune krvi određeno je prisustvo EBV DNK. Statistička analiza podataka je obavljena u softverskom programu SPSS ver. 21.

Rezultati: U pilot studiji je učestvovalo 58 ispitanika, 41 RA i 17 RA-bio. Prosečna starost ispitanika je bila 59.46 ± 12.13 godina, a odnos polova 2:1 u korist žena. Među analiziranim uzorcima, prisustvo virusne DNK dokazano je kod 17.2% pacijenata (10/58). Zastupljenost EBV DNK nije bila značajno različita između RA i RA-bio ispitivanih grupa (19.5% vs. 11.8%) ($p=0.477$). Određivanjem prisustva i titra specifičnih anti-EBV antitela, aktivna infekcija (primarna akutna infekcija ili reaktivacija infekcije) dokazana je kod 24 (41.4%), dok je latentna infekcija (stara infekcija) bila prisutna kod 34 (58.6%) pacijenata. Aktivna EBV infekcija je bila prisutna kod 56.1% RA i 64.7% RA-bio pacijenata. Utvrđen je značajno viši titar anti-EBV EBNA1 IgG At kod novootkrivenih RA u odnosu na RA-bio pacijente (132.98 ± 57.15 vs. 96.23 ± 59.35 , $p=0,032$). Nivo SE i CRP, kao ni DAS28ESR skor se nisu značajno razlikovali između novootkrivenih i RA pacijenata na biološkoj terapiji.

Zaključak: Dokazivanje visokih nivoa vrednosti titra anti-EBV EBNA1 IgG antitela ilustruje njegovu potencijalnu dijagnostičku upotrebu. Kako je broj uzoraka nedovoljan za konačne zaključke, dalja analiza potrebna je ne samo na većem broju ispitanika, već i sa uključenjem dodatnih parametara EBV infekcije, ali i na nivou razumevanja mehanizama autoimunosti koji ovu značajnu razliku prave.

US 11.

ZNAČAJ NARUŠENE FIBRINOLIZE U POJAVI NOVE EPIZODE DIGITALNIH ULCERACIJA TOKOM 1.5 GODINE PRAĆENJA U SISTEMSKOJ SKLEROZI

Jelena Čolic¹, Aleksandra Antovic², I. Pruner², Jelena Vojinovic^{3,4}, Nemanja Damjanov^{1,5},
Mirjana Sefik-Bukilica^{1,5}

¹Institut za reumatologiju Beograd, ²Karolinska Univerzitetska bolnica, Solna, Stokholm, ³Klinički centar Niš, ⁴Medicinski fakultet Univerzitet Niš, ⁵Medicinski Fakultet, Univerzitet Beograd

Uvod: Digitalne ulceracije (DU) su najčešća vidljiva manifestacija periferne vaskulopatije kod obolelih od sistemske skleroze (SSc), mogu biti rekurentne i tada su povezane sa većom stepenom funkcionalnog oštećenja i lošijom prognozom. Iako je pokazano da aberantna ekspresija adhezivnih molekula i narušena ravnoteža koagulaciono/fibrinolitičkog sistema imaju ulogu u patogenezi SSc vaskulopatije, njihova uloga u nastanku novih DU nije dovoljno ispitana.

Ciljevi: Ispitati povezanost pokazatelja globalne hemostaze i oštećenja endotela sa rizikom za nastanak nove epizode DU tokom 1.5 godine praćena kod obolelih od SSc.

Materijal i metode: 39 SSc pacijenata koji su ikada u toku bolesti imali DU, stariji od 18 godina sa potpisanim informisanim pristankom, ispunjenim ACR/EULAR kriterijumima iz 2013. godine za SSc, bez drugih pridruženih bolesti i nikada lečeni antagonistima endotelinih receptora,

inhibitorima fosfodiesteraze 5 i prostanoidima su uključena u prospektivnu kohortnu studiju. Serumna koncentracija ICAM1, VCAM1 i E selektina merena je ELISA kitom. Globalna hemostaza je analizirana putem: 1. Endogene generacije trombina (ETP) metodom kalibracionog automatskog trombograma; 2. sveukupnog - hemostatskog (OHP), - koagulacionog (OCP) i - fibrinolitičkog (OFP) potencijala OHP metodom i 3. parametrom podložnosti fibrinolize-vremenom lize fibrinskog klota (CLT) merenim turbidimetrijskim esejom. Struktura fibrina je vizualizovana svetlosnim elektronskim mikroskopom (SEM). Svakom ispitaniku dodeljen je dnevnik za DU i svi su pozivani telefonskim putem na mesečnom nivou radi dodatne provere o pojavi novog događaja u periodu praćenja. Statistika je rađena u SPSS programu.

Rezultati: Tokom perioda praćenja 51.3% pacijenta su imala novu epizodu DU sa prosečnim vremenom nastanka 7.5 (4-17) meseca. OHP je bio povećan ($p < 0.05$), OFP snižen ($p < 0.05$), CLT značajno produžen ($p < 0.001$) u grupi sa novim DU i ti pacijenti su imali više nivoe ICAM1 ($p = 0.09$) i pojačanu generaciju trombina ($p = 0.08$). CLT se izdvojio kao nezavisni prediktor za nastanak novih DU (OR 1.2, CI 95% 1.1-1.3, $p = 0.003$), i pacijenti sa produženim $CLT \geq 35.4$ min imali novu epizodu DU značajno ranije u periodu praćenja ($p < 0.001$). ICAM1 i ETP su nezavisno povezani sa CLT-om ($\beta = 0.3$, 95% CI 0.1–0.6, $p = 0.02$; $\beta = 0.01$, 95% CI 0.01–0.02, $p = 0.001$). SEM pokazuje gusto pakovane niti sa malim porama kod pacijenata sa novim DU u poredjenju sa onima bez novih DU. (Figura 1.)

Zaključak: Naši rezultati ukazuju da narušena fibrinoliza može imati značajnu ulogu u patogenezi progresivne digitalne vaskulopatije u sistemskoj sklerozi. Vreme lize fibrinskog klota bi se moglo koristiti za selekciju pacijenata sa visokim rizikom za rekurentne DU i doprineti uspešnijem blagovremenom lečenju kroz individualni pristup.

US 12.

POREMEĆAJ SRČANOG SPROVOĐENJA U ANKILOZIRAJUĆEM SPONDILITISU - PRIKAZ BOLESNIKA

*Ksenija Božić, Bojana Knežević, Milan Petronijević
Klinika za reumatologiju, Vojnomedicinska Akademija, Beograd*

Uvod. Ankilozirajući spondilitis (AS) je hronična, zapaljenska bolest koja se odlikuje dominantno zahvatanjem aksijalnog skeleta i povezana je HLA B-27 kod oko 90% bolesnika. Kardiološke manifestacije se javljaju kod 2-10% bolesnika, a među njima su najčešći poremećaji srčanog sprovođenja. Najčešće se javljaju kod muškaraca sa višegodišnjim trajanjem i visokom aktivnošću AS. Iako su često asimptomatski, nekada mogu imati ozbiljne posledice za bolesnika.

Cilja rada je prikaz toka bolesti i terapijski pristup kod bolesnice sa progresivnim *poremećajem srčanog sprovođenja u ankilozirajućem spondilitisu*.

Prikaz bolesnika. Bolest je počela lumbalnim bolnim sindromom zapaljenskog karaktera i bolom u desnom kolenu 2012.g. Lečena je povremeno NSAID bez većeg efekta. Posle četiri godine, a nakon interstinalne infekcije uzrokovane *Yersinia enterocolitica*, ispoljio se asimetrični oligoartritis na gornjim i donjim ekstremitetima. Pod radnom dijagnozom reaktivnog artritisa je lečena kratkotrajno glukokortikoidima (GK) i Sulfasalasinom (obustavljen zbog nepodnošljivosti). Maja 2018.g. je dijagnostikovao AS (hronični zapaljenski lumbalni bol, NMR obostrani sakroiliitis, pozitivan HLA B-27, periferni oligoartritis, entesitis) visoke aktivnosti ASDAS-CRP=3,2. Na rutinski urađenoj elektrokardiografiji (EKG) viđen je atrioventrikularni (AV) blok 1 stepena, a bolesnica nije imala kardioloških tegoba. U terapiji je uveden Metotreksat u dozi 15 mg, uz kontinuirane male doze GK, sa planom uvođenja biološkog leka. U daljem toku se nije kontrolisala do novembra 2019.g.

Tada su se javile krize svesti, nelagodnost u grudima i osećaj nedostaka vazduha. UZ pregledom srca je viđen elongiran prednji listić mitralnog zaliska koji prolabira A segmentom. Na 24-satnom HOLTER-u EKG-a, pored AV bloka 1 stepena, utvrđene su multiformne ekstrasistole i 26 pauza dužih od 4 sekunde. To je zahtevalo hitnu implementaciju pace-marcera u DDD-R modu. Aktivnost AS je bila visoka ASDAS-CRP=3,0, te je u terapiji uveden biološki lek - adalimumab. U daljem nije imala kardioloških smetnji.

Zaključak. Atrioventrikularni poremećaji sprovođenja su često na početku povremeni, ali vremenom mogu progredirati do kompletnog bloka. Za sada ne postoje smernice za izbeg lekova koji menjaju tok bolesti u ovih bolesnika. Rana dijagnoza, rutinske kardiološke pretrage kao i lečenje usmereno na postizanje remisije i/ili niske aktivnosti AS kao jednog od rizika za nastanak poremećaja srčanog sprovođenja se preporučuje kod svih bolesnika sa AS.

Literatura:

1. Oznak Y. *Cardiac Involvement in Ankylosing Spondylitis. J Clin Med Res. 2016;8(6):427-430*
2. Bensston K et al. *Cardiac conduction disturbances in patients with ankylosing spondylitis: results from a 5-year follow-up cohort study. RMD Open 2019;5:e001053. doi:10.1136/rmdopen-2019-001053*

US 13.

PROCENA EFIKASNOSTI I BEZBEDNOSTI VAKCINACIJE PROTIV SARS-COV-2 INFEKCIJE KOD BOLESNIKA NA BIOLOŠKOJ TERAPIJI

Luka Pavlović¹, Zoran Veličković¹, Ivan Jeremić¹, Ivica Jeremić^{1,2}, Goran Radunović^{1,2}
¹Institut za reumatologiju; ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Uvod: Trenutna pandemija bolesti koronavirusom (COVID-19) predstavlja ozbiljnu pretnju za zdravstvene sisteme širom sveta sa preko 200 miliona zaraženih i oko 4,3 miliona preminulih do avgusta 2021. Imajući u vidu da ne postoji efikasan lek za lečenje COVID-19, kao i teške ekonomske posledice sprovođenja izolacionih mera, vakcinacija protiv SARS-CoV-2 predstavlja trenutno najbolji način za izlazak iz ove pandemije. Uprkos dobrom početku, proces vakcinacije je u Srbiji u poslednjih nekoliko meseci znatno usporen, a do avgusta je ukupno vakcinisano oko 39% cele populacije. S obzirom da bolesnici sa reumatskim bolestima često zahtevaju imunosupresivnu terapiju, koja može povećati rizik od nastanka teške kliničke slike u okviru COVID-19, važnost imunizacije ove grupe bolesnika je od posebnog značaja.

Cilj: Ispitati vrstu i učestalost neželjenih reakcija, kao i obolevanja od COVID-19 nakon vakcinacije dostupnim vakcinama kod bolesnika sa zapaljenskim reumatskim bolestima koji se leče biološkom terapijom.

Materijal i metode: U periodu od 01.06. do 15.08.2021. je na Institutu za reumatologiju u Beogradu u saradnji sa Udruženjem obolelih od reumatskih bolesti (ORS) sprovedeno ispitivanje opsega, efikasnosti i bezbednosti vakcinacije određenih podgrupa bolesnika pomoću struktuisanog upitnika u papirnom i digitalnom formatu. U ispitivanje su uključeni bolesnici sa zapaljenskim reumatskim bolestima na terapiji biološkim lekovima, dok su kontrolne grupe činili bolesnici na konvencionalnoj bolest modifikujućoj terapiji (LMTB), kao i bolesnici sa degenerativnim oboljenjima koštano-zglobnog sistema.

Rezultati: U ovo ispitivanje uključeno je ukupno 446 bolesnika (316 na biološkoj terapiji, 77 na LMTB i 53 obolelih od degenerativnog reumatizma). U grupi bolesnika na biološkoj terapiji 183 (58,9 %) je kompletno vakcinisano, 10 prvom dozom (3,2%), a 123 (38,9%) nije vakcinisano.

U grupi bolesnika na LMTB 50 (64,9%) je kompletno vakcinisano, 2 (2,6%) prvom dozom, a 25 (32,5%) nije vakcinisano, dok je u grupi obolelih od degenerativnog reumatizma 42 (79,2%) kompletno vakcinisano, 2 (3,8%) prvom dozom, dok je 9 (17%) nevakcinisano. U grupi vakcinisanih na biološkoj terapiji neželjenu reakciju nakon prve doze je imalo njih 49 (25,4%), nakon druge doze 41 (22,3%), u LMTB grupi nakon prve doze 10 (19,2%), nakon druge 6 (12%), a u grupi obolelih od degenerativnog reumatizma neželjenu reakciju nakon prve doze je prijavilo 7 (13,2%) bolesnika, a nakon druge doze njih 6 (11,3%). Najučestalije neželjene reakcije su bile bol na mestu uboda, povišena telesna temperatura i umor. Od ukupnog broja nevakcinisanih bolesnika (n=157) njih 44 (28%) je preležalo COVID-19, dok je 15 bolesnika (5%) od ukupnog broja vakcinisanih (n=289) lečeno pod dijagnozom COVID-19 nakon vakcinacije (p<0,001). Samo kod 5 (2,7%) kompletno vakcinisanih bolesnika na biološkoj terapiji je potvrđena COVID-19 infekcija nakon vakcinacije (nezavisno od proizvođača vakcine), od kojih su dvoje (1,1%) lečeni u bolničkim uslovima.

Zaključak: Ovim ispitivanjem je potvrđena efikasnost vakcina, kao i činejnica da kompletno vakcinisani bolesnici na biološkoj terapiji imaju nizak rizik za obolevanje od COVID-19 i posledično bolničko lečenje. U ovoj grupi su takođe i neželjeni događaji bili blagi i lokalnog karaktera.

Ključne reči: COVID-19, biološka terapija, vakcinacija

US14.

SINDROM SLIČAN KAVASAKIJU I COVID-19

Milan Golubović¹, Milica Jakovljević¹, Saša Đenić², Jelena Vojinović¹

¹Klinika za dečije interne bolesti, Univerzitetski klinički centar Niš

²Centar za radiologiju, Univerzitetski klinički centar Niš

Uvod: Početkom pandemije Korona virusne bolesti 2019 (COVID-19) koju izaziva virus označen kao SARS-CoV-2, u više navrata zabeleženi su slučajevi Kavasakijeve bolesti (KB) koji su povezani sa ovom infekcijom. Ubrzo su ovakva stanja prepoznata kao poseban entitet nazvan multisistemski inflamatorni sindrom kod dece (*MIS-C*). Pored ovog sindroma, tokom pandemije takođe je primećena i povećana učestalost sindroma sličnog Kavasakiju (KLS) koji je praćen blagim do umerenim simptomima.

Cilj rada: Cilj je bio opisati epidemiološke i kliničke karakteristike KLS-a tokom prve godine pandemije COVID-19.

Materijal i metode: Ova retrospektivna studija obuhvatila je analizu podataka dobijenih iz medicinske dokumentacije pacijenata lečenih na Klinici za dečije interne bolesti, Univerzitetskog kliničkog centra Niš, u periodu od marta 2020. do 2021. godine. U istraživanje su uvršćeni pacijenti koju su ispunili kriterijume za KB ili KLS, prema odgovarajućim smernicama. Razvoj teškog oblik bolesti sa znacima šoka bio je kriterijum za isključivanje iz studije. Rezultati su obrađeni primenom deskriptivne i kvantitativne statističke analize.

Rezultati: U ispitivanom periodu ukupno 21 pacijent je ispunio kriterijume za uključivanje u studiju. Kumulativna incidenca bila je 8,48 na 10⁵ maloletnika. Odnos između pacijenata muškog i ženskog pola bio je 2:1, a prosečna starost pri postavljanju dijagnoze bila je 6,5 godina (min. 8 meseci; maks. 17 godina). U četrnaest slučajeva primećena je aktuelna ili nedavna infekcija virusom SARS-CoV-2 ili je potvrđen direktan kontakt sa obolelim. Antitela na virus potvrđena su kod sedmoru pacijenata, troje su imali pozitivan PCR test, a jedan je bio u bliskom kontaktu sa obolelim od COVID-19. Troje pacijenta bilo je pozitivno antigenskim testom, a zanimljivo je da su samo oni imali respiratornu simptomatologiju. U sedam preostalih slučajeva isključeni su drugi mogući uzroci pojave simptoma, te je pretpostavljen kontakt sa SARS-CoV-2.

Pored produženog trajanja povišene temperature, koja je bila prisutna kod svih pacijenata, po-

limorfni osip (95%) bio je najčešća klinička manifestacija bolesti, a sledio ju je nepurulentni konjunktivitis (47%). Kada su u pitanju organski sistemi, najčešće je bio zahvaćen gastrointestinalni trakt.

Terapija je podrazumevala primenu kortikosteroida (15 pacijenata), intravenskih imunoglobulina (1 pacijent), a dvoje pacijenata primalo je nesteroidne antiinflamatorne lekove u antiinflamatornoj dozi. Ostali su lečeni simptomatski. Povoljan ishod je postignut kod svih pacijenata bez morfoloških promena na ehokardiografiji načinjenoj tokom hospitalizacije i dve nedelje nakon otpusta.

Zaključak: Naši nalazi ukazuju na povezanost infekcije virusom SARS-CoV-2 i pojave bolesti kod predisponirane dece. Ipak, kako je veliki deo populacije imao kontakt sa virusom, mora se utvrditi tačna uloga ovog agensa. Dominacija muškog pola među pacijentima je očekivana. Ipak, prosečna starost pri postavljanju dijagnoze bila je nešto veća od one koja se obično primećuje u klasičnoj KB.

Potrebno je sprovesti dalje istraživanje kako bi se definisalo šta utiče na tok bolesti i postoje li znakovi koji mogu ukazati u kom pravcu će se ona razvijati. Samo na taj način kliničari će moći da čine prave izbore tokom lečenja obolelih.

SARS CoV-2 I REUMATSKE BOLESTI

US 15.

KLINIČKE I LABORATORIJSKE KARAKTERISTIKE DECE OBOLELE OD MULTISISTEMSKOG INFLAMATORNOG SINDROMA (MIS-C)

Milica Jakovljević¹, Ivica Nakev¹, Milan Golubović¹, Anđela Ognjanović¹, Marija Andrejević¹, Milica Stojković¹, Jelena Vojinović^{1,2}

¹Klinika za dečije interne bolesti, Univeziteti klinički centar Niš,

²Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Uvod: COVID-19 (eng. Coronavirus disease 19) je infektivna bolest izazvana virusom SARS-CoV-2. Kod dece se javljaju asimptomatski ili blagi oblici bolesti, ali tokom pandemije je primećena veća učestalost Kavasakijeve bolesti, sindroma nalik na Kavasakijevu bolest kao i pojava novog kliničkog entiteta, multisistemskog inflamatornog sindroma (MIS-C). Prema američkom Centru za kontrolu bolesti (CDC) kriterijumi za postavljanje dijagnoze MIS-C su: uzrast pacijenta ≤ 21 godine, povišena telesna temperatura iznad 38°C duže od 24 sata, zahvatanje dva ili više organska sistema-koža, gastrointestinalni, kardiovaskularni, respiratorni i neurološki sistem, bubrezi, jedan ili više povišenih parametara zapaljenja (povišene vrednosti C-reaktivnog proteina, sedimentacije, fibrinogena, prokalcitonina, D-dimera, feritina, LDH, Il-6, povišen broj neutrofila, snižene vrednosti limfocita i niske vrednosti albumina) i potvrđena ili suspektna infekcija SARS-CoV2.

Cilj rada: je utvrđivanje kliničkih i laboratorijskih karakteristika pacijenata obolelih od multisistemskog inflamatornog sindroma (MIS-C).

Materijal i metode: U periodu od 18.marta 2020. do 30.aprila 2021. godine na Klinici za dečije interne bolesti u Nišu (KDIB) dijagnoza MIS-C prema kriterijumima Centra za kontrolu bolesti (CDC) postavljena je kod 10 pacijenata. Osam pacijenata je bilo muškog a dvoje pacijenata je bilo ženskog pola. Svi pacijenti su imali IgG antitela na N-protein SARS-CoV-2 virusa i pozitivan kontakt 4 nedelje pre pojave simptoma MIS-C. Prvi simptom je bila povišena telesna temperatura, koja je u proseku traje 4.4 dana (3-7 dana). Najčešće su bili zahvaćeni gastrointestinalni sistem, kao i koža i sluzokože. Svi pacijenti su imali bulbarni konjunktivitis, osip se javio kod osmoro pacijenata (80%), otok šaka i/ili stopala kod šestoro pacijenata (60%), prednja cervikalna limfadenopatija i heilitis kod četvero pacijenata a periorbitalni edem u jednom slučaju. Gastrointestinalne tegobe je imalo devetoro pacijenata

(90%) , a neurološke manifestacije petoro pacijenata. Troje pacijenata je razvilo srčanu insuficijenciju a jedan pacijent rane znake aneurizme desne koronarne arterije. Parametri zapaljenja su bili povišeni kod svih pacijenata. Kompletna krvna slika je pokazala leukocitozu kod devetoro pacijenata. Hipoalbuminemija i hipoproteinemija, kao i niske vrednosti serumskog kalijuma i natrijuma su bili prisutni tokom prvih deset dana od početka simptoma. Nivoi troponina su bili povišeni od četvero pacijenata, a proBNP u pet slučajeva. Ultrazvučni pregled abdomena je pokazao hepatosplenomegaliju kod 6 pacijenata, splenomegaliju kod 3 pacijenata i hepatomegaliju kod jednog pacijenta. Četvero pacijenata je imalo ascites. Svi pacijenti su lečeni antibioticima do pristizanja negativni rezultata mikrobioloških kultura, kortikosteroidnom i antiagregacionom terapijom. Troje pacijenata je primalo intravenske imunoglobuline. Svi pacijenti su imali dobar odgovor na kortikosteroidnu terapiju. Kortikosteroidna terapija je nastavljena tokom četiri nedelje uz postepeno smanjivanje doze.

Zaključak: MIS-C kod dece može životno ugroziti pacijenta. Rana dijagnoza i pravovremena terapija su od najvećeg značaja. Kod dece mlađe od pet godina, razlikovanje MIS-C od šoka u sklopu Kavasakijeve bolesti može biti teško, što je od značaja za adekvatnu primenu imunoglobulina i/ili kortikosteroida.

E. AKTUELNE TEME

US16.

RECIDIVIRAJUĆI POLIHONDRITIS - ISKUSTVO JEDNOG CENTRA: PRIKAZ SERIJE BOLESNIKA

Ivana Tonic¹, Marko Perović¹, Slavica Pavlov-Dolijanović², Ivica Jeremić², Goran Radunović²

¹Institut za reumatologiju, Beograd

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

Uvod: Recidivirajući polihondritis (RP) je retka sistemska bolest vezivnog tkiva koja se karakteriše rekurentnim epizodama inflamacije i destrukcije hrskavice nosa, ušnih školjki, respiratornog trakta i zglobova, kao i tkiva koja su bogata proteoglikanima - medija arterija, konjunktive i sklera očiju. U 30% bolesnika može se naći druga autoimunska bolest ili malignitet.

Cilj rada: je bio da se prikažu kliničke karakteristike, terapija i ishod bolesti kod pacijenata sa RP.

Bolesnici i metod: Restrospektivna analiza 14 bolesnika (9 Ž, 5 M), prosečne starosti 52 godine (rang 28-73 godine), prosečnog trajanja bolesti 9 godina (rang 3-31 godina), koji su lečeni u periodu januar 1992 do januar 2020 godine u Institutu za reumatologiju u Beogradu. Svi bolesnici su ispunili McAdam/Damiani/Levine kriterijume za dijagnozu RP.

Rezultati: Glavne kliničke karakteristike bile su: zahvaćenost hrskavice ušnih školjki (n=14), hrskavice nosa (n=5), hrskavice respiratornog trakta (n=5), neerozivni artritis (n=8), episkleritis (n=7), vertigo (n=4), konduktivno oštećenje sluha (n=2), polineuropatija (n=2), aortna insuficijencija (n=2), eritema nodosum (n=2), mitralna insuficijencija (n=1), pemfigus vulgaris (n=1), dermatosis febrilis neutrophilicytica-Sweet (n=1). Kod 6/14 (43%) bolesnika nađena je druga autoimunska ili hematološka bolest: sistemski eritemski lupus (n=2), reumatoidni artritis (n=1), Sjögrenov sindrom (n=1), bicitopenija (n=1), monoklonska gamopatija neodređenog značaja-MGUS (n=1). Tri bolesnice su imale osteoporozu i jedan bolesnik je imao sakroiliitis. Smrtnih ishoda nije bilo. Terapijske opcije bile su: pronizon (n=14), metotreksat (n=9), NSAID (n=6), azatioprin (n=4), arava (n=3), antimalarik (n=3), sulfasalazin (n=1) i mikofenolat mofetil (n=1). **Zaključak:** Visoka učestalost pacijenata sa autoimunim i hematološkim bolestima u ovoj seriji bolesnika sa RP bila je neočekivana. Recidivirajući polihondritis i dalje je relativno nepoznata i retka bolest te predstavlja dijagnostički i terapijski izazov za lekare.

**POSTER
PREZENTACIJE (P)**

P01.**AUTOIMUNI/INFLAMATORNI SINDROMI IZAZVANI FACIJALNIM FILERIMA: PRIKAZ SERIJE BOLESNICA**

Slavica Pavlov-Dolijanović¹, Goran Radunović¹, Saša Janjić², Biljana Stojić²

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

²Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Facijalni fileri (FF) koriste se od 1990. godine u kozmetičke svrhe. Danas se smatraju adjuvantima imunskog sistema. Većina komplikacija je lokalnog karaktera, ali kod nekih pacijenata dolazi do sistemskih simptoma što se definiše kao autoimuni/inflamatorni sindrom izazvan adjuvantima (*ASIA* sindrom).

Cilj rada: je bio da se prikažu kliničke karakteristike, terapija i ishod bolesti kod pacijenata sa *ASIA* sindromom izazvanim FF aplikovanim u usne.

Materijal i metod: Retrospektivna analiza 15 bolesnica prosečne starosti 38 godina (rang 28-57 godina) sa *ASIA* sindromom.

Rezultati: Aplikovani su sledeći fileri: biopolimer (n=10), hijaluronska kiselina (HA) (n=3), HA u kombinaciji sa akril hidrogelom (n=1) i tečni silikon (n=1). Prosečno vreme od implantacije filera i pojave *ASIA* sindroma iznosilo je 5.6 godina (rang 1-10 godina). Prosečna starost bolesnica u trenutku aplikovanja biomaterijala iznosila je 32 godine (rang 24-47 godina). Nespecifične manifestacije autoimunih bolesti bile su: Raynaudov fenomen (n=9), artralgiya (n=6), artritis (n=6), suvo oko (n=3). Depresija, malaksalost, angioedem, panikulitis, neefektivni cistitis, kognitivno oštećenje i poremećaji spavanja su zabeleženi u po dve bolesnice. Po jedna bolesnica je imala purpuru, urtikariju, limfadenopatiju, tenosinovitis, ortostatsku hipotenziju i polineuropatiju. Pozitivni imunološki nalazi bili su: reumatoidni faktor (n=5), antinukleusna antitela (n=5), antitela na citrulisane peptide (n=3) i anticentromerna antitela (n=1). Postavljene su sledeće dijagnoze: fibromialgiya (n=2), reumatoidni artritis (RA) (n=2), sindrom preklapanja (RA i sistemski eritemski lupus) (n=2), sarkoidoza (n=1), palindromski reumatizam (n=1), Haschimoto tireoiditis (n=1), insulinska rezistencija (n=1) i iritabilni kolon (n=1). Terapijske opcije su bile: pronizon (n=5), resochin (n=4), metotreksat (n=4), arava (n=1).

Zaključak: Raniji izveštaji da su FF bezbedni danas se menja opisom *ASIA* sindroma.

P 02.**EFEKTIVNOST I BEZBEDNOST GOLIMUMABA KOD BOLESNIKA SA ANKILOZIRAJUĆIM SPONDILITISOM (MULTICENTRIČNA ANALIZA PODATAKA IZ STVARNOG ŽIVOTA)**

Predrag Ostojić¹, Marko Perović¹, Marija Atanasković Popović¹, Goran Radunović¹, Tanja Janković², Biljana Erdeljan², Tatjana Ilić³, Sonja Golubović³, Sonja Stojanović⁴, Miljana Šarac⁴, Mirjana Veselinović⁵, Gorica Bučić⁵, Aleksandra Tomić-Lučić⁵

¹ Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, ² Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Medicinski fakultet Univerziteta Novi Sad, ³ Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, Klinički centar Vojvodine, ⁴ Institut Niška banja, ⁵ Odeljenje za reumatologiju, Klinički centar Kragujevac

Cilj rada: proceniti efektivnost i bezbednost golimumaba (GLM) kod bolesnika sa ankilozirajućim spondilitisom (AS) tokom tri godine lečenja

Bolesnici i metode: urađena je retrospektivna analiza, u koju su uključeni bolesnici sa dijagnozom AS iz više centara (Institut za reumatologiju, Institut Niska Banja, KC Vojvodine, Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad i KC Kragujevac), koji su započeli terapiju GLM i praćeni u periodu od 6-36 meseci lečenja. Podaci o bolesnicima i bolesti su prikupljeni iz istorija bolesti: pol, starost, dužina trajanja bolesti, prethodna i pridružena terapija koja menja tok bolesti. Pre započinjanja terapije GLM i potom svakih šest meseci praćeni su kompozitni indeksi aktivnosti bolesti (ASDAS, BASDAI) i indeks funkcijske sposobnosti (BASFI). Za procenu statističke značajnosti promene aktivnosti bolesti i funkcijske sposobnosti tokom perioda praćenja korišćeni su Studentov T-test za vezane uzorke i Wilcoxonov test sume rangova. Analizirani su neželjeni događaji koji su doveli do prekida terapije GLM.

Rezultati: u istraživanje je uključeno 102 bolesnika (73 muškarca i 29 žena) sa dijagnozom AS, prosečne starosti 44.2 godine. Medijana trajanja bolesti do uvođenja GLM je bila 2 (0.3-30) godine. Kod 88/102 (86.3%) bolesnika GLM je bio prvi primenjeni biološki lek, dok je kod 14/102 (13.7%) bolesnika lek uključen nakon neuspeha nekog drugog TNF-inhibitora. Glavni razlog promene drugog biološkog leka u GLM bio je izostanak efekta. GLM je korišćen kao monoterapija kod 66/102 bolesnika (64.7%) sa AS. Tokom praćenja uočeno je statistički značajno smanjenje prosečne vrednosti BASDAI indeksa već nakon 6 meseci primene GLM (6.1 vs. 2.8, $p < 0.001$), kao i od 6. do 12. meseca (2.8 vs. 2.3, $p = 0.03$), 12. do 18. meseca (2.3 vs. 1.9, $p = 0.007$) i od 18. do 24. meseca lečenja (1.9 vs. 1.6, $p = 0.004$). Tokom treće godine lečenja BASDAI indeks se nije statistički značajno menjao. ASDAS indeks se značajno smanjio nakon 6 meseci primene GLM (3.8 vs. 1.9, $p < 0.001$), kao i od 6. do 12. meseca (1.9 vs. 1.6, $p = 0.013$), od 12. do 18. meseca (1.6 vs. 1.5 $p = 0.04$) i od 18. do 24. meseca lečenja (1.5 vs. 1.3, $p = 0.004$). Prosečna vrednost BASFI indeksa se takođe statistički značajno smanjila posle 6 meseci primene GLM (5.5 vs. 2.9, $p < 0.001$), od 6. do 12. meseca (2.9 vs. 2.5, $p = 0.03$) i od 18. do 24. meseca (2.5 vs. 1.9, $p = 0.002$). Nakon šest meseci lečenja 68,9% bolesnika dostiglo je ASDAS remisiju ili nisku aktivnost bolesti, a posle 12 meseci lečenja 76,4% bolesnika. Kod 14/102 (13.7%) bolesnika je tokom praćenja obustavljena terapija GLM zbog nefikasnosti, a kod jednog bolesnika (0.98%) zbog neželjenog događaja (miopatija).

Zaključak: kod bolesnika sa AS zabeleženo je značajno smanjenje pokazatelja aktivnosti bolesti i poboljšanje funkcijske sposobnosti već nakon 6 meseci od započinjanja terapije GLM, a trend poboljšanja se nastavio tokom dve godine, uz dalje održavanje postignutog efekta u trećoj godini praćenja.

P 03.

EFEKTIVNOST I BEZBEDNOST GOLIMUMABA KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM (MULTICENTRIČNA ANALIZA PODATAKA IZ STVARNOG ŽIVOTA)

Marko Perović¹, Predrag Ostojić¹, Marija Atanasković Popović¹, Goran Radunović¹,
Tanja Janković², Biljana Erdeljan², Tatjana Ilić³, Sonja Golubović³, Sonja Stojanović⁴,
Miljana Šarac⁴, Mirjana Veselinović⁵, Gorica Bučić⁵, Aleksandra Tomić-Lučić⁵

¹ Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, ² Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Medicinski fakultet Univerziteta Novi Sad, ³ Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, Klinički centar Vojvodine, ⁴ Institut Niška banja, ⁵ Odeljenje za reumatologiju, Klinički centar Kragujevac

Cilj rada: proceniti efektivnost i bezbednost golimumaba (GLM) kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA) tokom tri godine lečenja.

Bolesnici i metode: u multicentrično retrospektivno istraživanje je uključeno 133 bolesnika sa RA (109 žena i 24 muškaraca), prosečne starosti 56.9 godina. Većina bolesnika (86.5%) je bila seropozitivna. Kod 108 (81.2%) bolesnika GLM je bio prvi biološki lek koji menja tok bolesti (LMTB), dok je kod 25 (18,8%) primenjen nakon neuspeha makar jednog bLMBT. Kod 121 (95,5%) bolesnika GLM je primenjen u kombinaciji sa nekim ksLMBT, dok je 6 (4.5%) bolesnika lečeno monoterapijom GLM. Sledeći parametri su praćeni pre uvođenja i potom na svakih šest meseci praćenja: broj bolnih (BB) i otečenih (BO) zglobova, brzina sedimentacije eritrocita (SE), lekareva i bolesnikova procena aktivnosti bolesti na VAS skali, kompozitni indeksi aktivnosti bolesti (DAS₂₈, CDAI) i indeks funkcijske sposobnosti (HAQ). Statistička značajnost promene navedenih parametara između dve tačke praćenja ispitivana je pomoću Studentovog T-testa za zavisne uzorke i Wilcoxonovog testa sume rangova. Analizirani su neželjeni događaji koji su doveli do prekida terapije GLM.

Rezultati: na početku lečenja GLM DAS₂₈ je bio 5.82±0,74, a medijana trajanja bolesti 7 godina. Od početka lečenja do 6. odnosno 12. meseca praćenja značajno se smanjio BB (9.9 vs 4,5 vs 2,3, p<0.001;) i BO (5,5 vs 1,1 vs 0,7, p<0,001) i nije se značajnije menjao tokom daljeg praćenja. Zabeleženo je smanjenje DAS₂₈ indeksa od uvođenja do 6. meseca, kao i od 6. do 12. meseca lečenja (5.5 vs. 3.8 vs. 3.0, p<0.001), koji se potom nije menjao značajno do kraja praćenja. Slično DAS₂₈ indeksu, CDAI je opao od uvođenja do 6. meseca i od 6. do 12. meseca (25.3 vs. 12.2 vs. 7.2, p<0.001), a kasnije se nije statistički značajno menjao. Od početka lečenja do 6, odnosno 12. meseca praćenja značajno se smanjila aktivnost bolesti i na osnovu bolesnikove procene aktivnosti na VAS (53,3 vs 32,8 vs 15,6 mm, p<0.001). Zabeleženo je značajno smanjenje vrednosti HAQ indeksa od početka terapije do 12. meseca (1,6 vs 0,9; p<0,001), kao i od 18. do 24. meseca (0,8 vs 0,6; p=0,03). Remisiju ili nisku aktivnost bolesti, prema DAS₂₈ kriterijumu, dostiže nakon 6 meseci lečenja 29.6%, a nakon 12 meseci 60% bolesnika. Kod 23/133 (17.3%) bolesnika je tokom praćenja obustavljena terapija GLM zbog neefikasnosti, a kod 3/133 (2.2%) bolesnika zbog neželjenog događaja (hepatotoksičnost, gljivična infekcija kože i gnojna infekcija vilice).

Zaključak: uočeno je značajno poboljšanje svih parametara aktivnosti bolesti i funkcijske sposobnosti kod bolesnika sa RA već nakon 6 meseci lečenja GLM. Ovaj efekat se održavao tokom daljeg praćenja. Bezbednosni profil GLM je bio povoljan uz retke zabeležene neželjene događaje koji su doveli do prekida terapije.

P 04.

ISHOD DUGOGODIŠNJEG LEČENJA I BEZBEDNOST PRIMENE ADALIMUMABA KOD DECE OBOLELE OD JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA (JIA) SA UVEITISOM

Dragana Lazarević^{1,2}, Marija Ratković-Janković^{1,2}, Milica Jakovljević¹, Jelena Vojinović^{1,2}

¹Klinika za dečje interne bolesti, Odeljenje Dečje Reumatologije, Univerzitetski klinički centar Niš, Srbija, ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Srbija

Uvod. Uveitis predstavlja ozbiljnu ekstraartikularnu manifestaciju JIA. Ukoliko se na vreme ne postavi dijagnoza i ne započne primena adekvatne terapije može doći do ozbiljnih strukturnih oštećenja i gubitka vida. Poslednjih godina primena novih terapijskih opcija i inhibitora tumor nekrozis faktor- α (TNF- α) su pokazali odličnu kontrolu inflamacije prednjeg očnog segmenta.

Cilj. Retrospektivno prikazati ishod lečenja i bezbednost primene adalimumaba kod JIA pacijenata sa uveitisom koji prethodno nisu lećeni biološkim lekom.

Materijal i metode. Učinjena je desetogodišnja retrospektivna analiza podataka 19 JIA pa-

cijenata sa uveitisom iz našeg biološkog registra. Adalimumab je bio prvi TNF- α inhibitor koji je uveden (24 mg/m² na svake dve nedelje subkutano) nakon neupeha primene standardne topične kortikosteroidne terapije i lekova koji modifikuju tok bolesti (metotreksat oralno ili subkutano 10–20mg/m²/nedeljno). Prikupljeni su demografski podaci: (distribucija pola, podtipa JIA, uzrast u kom je postavljena dijagnoza uveitisa, dužina trajanja uveitisa, dužina primene biološke terapije i prethodne konkomitantne terapije, procena aktivnosti uveitisa i nastanak komplikacija na oku). Tok, ishod bolesti i bezbednost primenjene terapije praćeni su periodičnim pregledima na 3 meseca. Procena aktivnosti uveitisa i nastanak mogućih komplikacija vršeni su biomikroskopskim pregledom i merenjem očnog pritiska. Praćena je pojava ozbiljnih neželjenih efekata.

Rezultati. Naš biološki registar je obuhvatio desetogodišnju analizu podataka 19 JIA pacijenata sa uveitisom. U posmatranoj grupi bilo je 11 pacijenata ženskog pola (57.90 %) sa dijagnozom oligo i proširenog oligoartikularnog JIA, dok je 8 pacijenata bilo muškog pola (42.10 %) sa dijagnozom artritisa sa entezitisom (ERA). Pre uvođenja adalimumaba svi pacijenti su prethodno bili lećeni metotreksatom tokom 37 meseci i prosećnom dozom od 10 mg/m² nedeljno. Prosećno trajanje uveitisa, pre uvođenja adalimumaba bilo je 10 meseci. Tokom desetogodišnjeg perioda, dok su pacijenti lećeni adalimumabom i metotreksatom, nije bilo novih relapsa uveitisa. Svi naši pacijenti su bili u mogućnosti da postepeno redukuju i prekinu primenu topičnih kortikosteroida 2 meseca po uvođenju adalimumaba. Sedmoro pacijenata (36.84%) je bilo u mogućnosti da prekine primenu biološke terapije 36 meseci nakon počeka primene adalimumaba. Samo kod dvoje pacijenata je zabeležen relaps uveitisa 3 meseca nakon prestanka primene adalimumaba. Tokom desetogodišnjeg perioda praćenja katarakta je bila najćešća komplikacija (26.31%) dok je pojava sinehija (15.79%) i glaukoma (5.26%) bila ređe zastupljena. 31,58% pacijenata je ispoljilo blage neželjene reakcije, dok ozbiljne neželjene reakcije nisu zabeleżene.

Zaključak. Tokom desetogodišnjeg perioda praćenja adalimumab je pokazao dobar terapijski odgovor i bezbednosni profil u lećenju JIA pacijenata sa uveitisom.

P 05.

UTICAJ TOFACITINIBA I BARICITINIBA NA AKTIVNOST BOLESTI, FUNKCIJSKU SPOSOBNOST I KVALITET ŽIVOTA BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM NAKON GODINU DANA LEĆENJA

Tijana Divljaković¹, Predrag Ostojić^{1,2}, Goran Radunović^{1,2}

¹ Institut za reumatologiju, ² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: U lećenju reumatoidnog artritisa do danas dostupna su nam dva JAK inhibitora – tofacitinib i baricitinib. Zbog razlike u stepenu inhibicije pojedinih izoenzima JAK, pretpostavka je da mogu postojati razlike u efikasnosti i/ili bezbednosti ova dva leka.

Cilj rada: Ispitati i uporediti uticaj tofacitiniba (TOFA) i baricitiniba (BARI) na aktivnost bolesti, funkcijsku sposobnost i kvalitet života bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA) nakon godinu dana lećenja.

Materijal i metode: Do jula 2021. godine u Institutu za reumatologiju lećenje TOFA započeo je 31 bolesnik, a BARI 49 bolesnika sa RA. Od ukupnog broja bolesnika, u ovo istraživanje uključeno je njih 14 lećenih TOFA i 18 BARI, kod kojih postoje podaci o efikasnosti nakon 6 i 12 meseci lećenja. U analizu nisu uključeni bolesnici koji su lećeni kraće od 12 meseci ili kod kojih zbog pandemije COVID-19 nisu redovno rađene procene efikasnosti terapije. Ispitana je statistička znaćajnost razlike indeksa aktivnosti bolesti (DAS₂₈ i CDAI), funkcijske sposobnosti (HAQ) i kvaliteta

života (RAQoL) pre započinjanja terapije, u 6. i 12. mesecu lečenja. Potom je upoređena značajnost razlike promene tih indeksa (ΔDAS_{28} , ΔCDAI , ΔHAQ i ΔRAQoL) kod bolesnika lečenih TOFA u odnosu na bolesnike koji su lečeni BARI, kao i broja bolesnika koji nakon 12 meseci lečenja u dve podgrupe dostižu remisiju ili nisku aktivnost bolesti ($\text{DAS}_{28} < 3.2$).

Rezultati: Nije bilo statistički značajne razlike u polnoj i starosnoj strukturi bolesnika lečenih TOFA i BARI, prosečnim vrednostima DAS_{28} , CDAI, HAQ i RAQoL indeksa, niti prosečnom trajanju bolesti pre započinjanja terapije. Konvencionalni sintetski LMTB (najčešće metotreksat) u kombinaciji sa JAK-inhibitorom uzimalo je 7/14 (50%) bolesnika lečenih TOFA i 13/18 (72.2%) bolesnika lečenih BARI ($p > 0.05$). Nije bilo značajne razlike ($p > 0.05$) u procentu bolesnika koji su JAK-inhibitor uzimali nakon neuspeha nekog biološkog leka (TOFA:BARI=28.6%:50.0%). U obe podgrupe bolesnika zabeleženo je statistički značajno smanjenje DAS_{28} , CDAI, HAQ i RaQoL indeksa nakon 6 i 12 meseci lečenja, a poređenjem prosečne promene tih indeksa od 0. do 12. meseca lečenja (ΔDAS_{28} , ΔCDAI , ΔHAQ i ΔRAQoL) između bolesnika na terapiji TOFA i BARI nije uočena statistički značajna razlika. Terapijski cilj ($\text{DAS}_{28} < 3.2$) nakon godinu dana lečenja dostiglo je 10/14 (71%) bolesnika lečenih TOFA i 14/18 (78%) bolesnika lečenih BARI ($p > 0.05$). Remisiju bolesti ($\text{DAS}_{28} < 2.6$) dostiglo je 5/14 (36%) bolesnika lečenih TOFA i 8/18 (44%) bolesnika lečenih BARI ($p > 0.05$).

Zaključak: TOFA i BARI imaju sličan povoljan uticaj na aktivnost bolesti, funkcijsku sposobnost i kvalitet života bolesnika sa RA. Remisiju ili nisku aktivnost bolesti nakon 12 meseci lečenja dostiže 71% bolesnika lečenih TOFA i 78% lečenih BARI.

P 06.

UTICAJ INSULINSKE REZISTENCIJE NA MINERALNU KOŠTANU GUSTINU I RIZIK OD PRELOMA KOD ŽENA U POSTMENOPAUIZI

Danijela Bazić Sretenović^{1,2}, Aleksandra Tomić Lučić^{1,2}, Mirjana Veselinović^{1,2}, Olivera Radmanović¹, Anja Azanjac^{1,2}, Gorica Bučić¹.

¹ *Klinika za Internu medicinu, Univerzitetski Klinički Centar Kragujevac, Kragujevac, Srbija*

² *Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet Medicinskih nauka, Katedra za Internu medicinu*

Uvod: Skeletni mišići i kosti su važna tkiva koja, pored toga što učestvuju u držanju tela, predstavljaju i primarno mesto unosa glukoze nakon obroka, a što je značajno povezano sa rezistencijom na insulin.

Cilj rada: Ova studija za cilj je imala da utvrdi uticaj insulinske rezistencije na mineralnu koštanu gustinu (BMD) i rizik za nastanak preloma, kao i da pokaže postojanje veze između mišićnih karakteristika, BMD i insulinske rezistencije kod postmenopauzalnih žena u Srbiji.

Materijal i metode: Studija je dizajnirana kao klinička, opservaciona studija preseka i obuhvatila je 66 žene ($n=66$) starosti preko 65 godina koje su odabrane metodom slučajnog uzorkovanja. Homeostatski model - rezistencija na insulin (HOMA-IR), izračunat je kod žena u postmenopauzi a koje su podeljene u dve grupe na osnovu graničnih vrednosti HOMA-IR. "Cut-off" vrednost insulinske rezistencije za grupu sa „Niskim HOMA-IR“ bila je < 2 , a za grupu sa „Visokim HOMA-IR“ > 2 . Masno tkivo (FM), bezmasno tkivo (LM) i BMD mereni su na kuka i lumbalnom delu kičmenog stuba pomoću denzitometra sa dvoenergetskom X-zračnom apsorpcijom. Za merenje fizičkih performansi korišćen je test brzine hoda na udaljenosti od 4 m (GS), dok je mišićna snaga određena merenjem snage stiska šake (HGT) pomoću Jamar dinamometar.

Rezultati: Rezultati studije su pokazali da bezmasno tkivo i masno tkivo imaju značajan uticaj na mineralnu koštanu gustinu, mišićnu snagu i fizičke performance. Takođe, podaci sugerišu da je povećanje

mišićne snage i fizičkih performansi važna komponenta mineralne gustine kostiju, kao i značajan faktor u prevenciji velikih osteoporotičnih preloma i preloma kuka. Pored toga smanjenje bezmasnog tkiva, oštećenje mišića i nakupljanje masti povezano je sa većom učestalošću nastanka rezistencije na insulin kod žena u menopauzi. Primećena je pozitivna korelacija između HOMA-IR i BMD na kičmi i kuku. Međutim nije postojala korelacija između insulinske rezistencije i rizika za nastanak preloma.

Zaključak: LM i FM imaju značajan uticaj na BMD. Takođe, potvrđena je povezanost između LM, FM, BMD i nastanka insulinske rezistencije kod postmenopausalnih žena. Međutim, žene sa višim nivoom insulinske rezistencije i većim BMD nemaju manji rizik za nastanak preloma.

Ključne reči: karakteristike telesnog sastava, mineralna koštana gustina, HOMA-IR.

P 07.

PREVALENCIJA SPONDILOARTRITISA I NJEGOVIH PODTIPOVA U TRI EVROPSKE ZEMLJE

Mirjana Zlatkovic-Svenda^{1,2}, A.Saraux³, J.Dadoniene^{4,5}, D.Miltiniene^{4,5}, Roksanda Stojanovic¹, F.Guillemain⁶

¹Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija, ²Univerzitet u Istočnom Sarajevu Medicinski Fakultet Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina. ³Reumatologija, Univerzitetska bolnica, Brest, Francuska, ⁴Institut za Eksperimentalnu i Kliničku medicinu, Vilnius Univezitet, Vilnius, Litvanija, ⁵Državni istraživački centar za inovativnu medicinu, Vilnius, Litvanija, ⁶Inserm CIC-EC 1433, Univerzitetska bolnica u Nansiju i Univerzitet u Lorani EA 4360 APEMAC, Nansi, Francuska

Uvod: Različite su procene prevalencije spondiloartritisa (SpA) i njegovih podtipova u Evropi.

Cilj: Odrediti prevalenciju SpA i podtipova SpA (ankilozirajući spondilitis, psorijazni artritis, reaktivni artritis, nediferentovani spondiloartritis) u Francuskoj, Litvaniji i Srbiji.

Materijal i metode: Upitnik za otkrivanje, koji čine dijagnoza dobijena od bolesnika, klasifikacioni kriterijumi za spondiloartritis (ESSG 1991), kao i lična i porodična anamneza za spondiloartritis, preveden je uz transkulturnu adaptaciju i uspešno validiran u Francuskoj, Litvaniji i Srbiji. U prvoj fazi istraživanja Upitnik je korišćen putem telefona na slučajno odabranom populacionom uzorku u svakoj od tri zemlje, u drugoj fazi sumnjivi slučajevi su potvrđeni uvidom u medicinsku dokumentaciju ili pregledom reumatologa. Prevalencija je standardizovana po starosti i polu u odnosu na standardnu populaciju Evrope EU-27+.

Rezultati: Ukupno je skriningovano 29,442 osoba. Nakon isključenja podstanara, javnih brojeva telefona i brojeva firmi i kompanija, 27,442 ljudi je anketirano putem telefona: 14,671 u Francuskoj, 6,558 u Litvaniji i 6,213 u Srbiji (sa procentom odaziva od 64.7%, 64.7% i 63.3%) (1,2,3). SpA je potvrđen kod 29 osoba u Francuskoj (2 novo-dijagnostikovana), 27 u Litvaniji (7 novo-dijagnostikovanažih) i 16 u Srbiji (5 novo-dijagnostikovanih). Standardizovana prevalencija SpA je 0.30% (95% Interval Poverenja-IP: 0.19-0.41) u Francuskoj, 0.89% (95%IP: 0.78-1.00) u Litvaniji i 0.35% (95%IP: 0.17-0.54) u Srbiji. SpA prevalenca je podjednako prisutna kod muškaraca i žena u Francuskoj i Srbiji. Prevalencija podtipova SpA data je u Tabeli 1.

Zaključak: Prevalencija SpA je nešto viša u Severno-Istočnoj Evropi nego u njenom Zapadnom i Srednjem delu. Ranije nedijagnostikovani bolesnici sa SpA su nađeni kod 6.9% u Francuskoj, 25.9% u Litvaniji i 31.2% u Srbiji.

Finansiranje: Projekat je finansiran European League Against Rheumatism (EULAR) nagradom, a bio je pod pokroviteljstvom EULAR Standing Committee of Epidemiology and Health Service Research (SCEHSR).

P 08.

DIFERENCIJALNO DIJAGNOSTIČKE DILEME- REUMATOIDNI ARTRITIS VS HONDROKALCINOZA - PRIKAZ SLUČAJA

Miljana Šarac¹, Jovan Nedović¹, Sonja Stojanović^{1,2}, Bojana Stamenković^{1,2}, Ivana Aleksić¹, Jelena Jovanović¹, Jovana Cvetković¹, Novica Dimić¹

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

Uvod: Bolest taloženja kristala kalcijum-pirofosfata dihidrata (CPPD)–poznata je kao pirofosfatna artropatija, pseudogih, ili hondrokalcinoza. Pseudoreumatoidni tip javlja se u 5% bolesnika i predstavlja diferencijalno dijagnostički problem u odnosu na reumatoidni artritis (RA), pogotovo kod bolesnika koji imaju pozitivan IgM reumatoidni faktor.

Prikaz slučaja: Bolesnica M.V, starosti 71 godinu, iz Niša

Tegobe su počele početkom 2006.godine bolovima i otocima sitnih zglobova šaka i stopala, uz jutarnju ukočenost trajanja 120 minuta. Tada je u Klinici za reumatologiju našeg Instituta postavljena dijagnoza seropozitivnog RA na osnovu kliničke slike (artritis PIP3 i MCP3 obostrano i desnog kolenskog zgloba), laboratorijskih analiza (RF+48,SE=30), radiografskog nalaza (cistične formacije na nivou MCP5 i 4 levo; cistične formacije u glavici MTP5 levo; Rtg kolena:bez značajnih promena) i NMR šaka (na nivou ručja znaci inflamacije u sinovijalnim prostorima,na MCP 3 i 5 levo početne erozije). Započeta terapija sintetskim antimalarikom, prekinuta nakon 4 meseci zbog neefikasnosti. Marta 2007.godine započeta terapija Prednisonom 20 mg dnevno, uz redukciju doze i isključenje iz terapije nakon tri nedelje. Jula 2007.godine pogoršanja tegoba (artritis PIP2 d i 3 l, MCP2 obostrano) u terapiju uveden Methotreksat 10 mg nedeljno, koji je isključen iz terapije nakon 3 godine zbog GI nepodnošljivosti, porasta transaminaza i leukopenije. Zbog visoke aktivnosti bolesti konzilijarno je odlučeno da se započne lečenje biološkim lekom-Etanerceptom 50 mg sc nedeljno. Predložena terapija započeta avgusta 2010.godine, na kojoj je bila do 2013.godine, zbog remisije bolesti lek isključen iz terapije. Decembra 2015.godine pogoršanje tegoba u vidu bolova i otoka kolenskih zglobova. Ehsonografskim pregledom kolenskih zglobova verifikovan je veliki sinovijalni izliv kolenskih zglobova sa znacima sinovijalne proliferacije. Započeta terapija Resochinom 250 mg dnevno, koja je zbog slabog terapijskog efekta isključena februara 2016.godine i u terapiju uključen Leflunomid 20 mg dnevno. Nakon nekoliko meseci isključen iz terapije zbog ponavljanog porasta vrednosti jetrenih enzima. Maja 2016.godine pogoršanje tegoba u vidu bolova i otoka kolenskih zglobova. U laboratorijskim analizama SE=39, CRP negativan, RF pozitivan, anti CCP At negativna. Na radiografiji kolenskih zglobova registrovane su linearne kalcifikacije u nivou meniskusa levog kolena, uz suženje zglobnog prostora. Ehsonografskim pregledom kolenskih zglobova bez sinovitisa. Zaključno je da se kod bolesnice radi o metaboličkoj artropatiji-hondrokalcinozi i savetovana je terapija Prednisonom 10 mg dnevno uz tablete Paracetamola 500 mg u fazi bolova, sa dobrim efektom. Jula 2019.godine. klinički prisutan bol i otok lakatnih zglobova, desnog kolenskog zgloba, bolovi sitnih zglobova šaka i ručja. U laboratorijskim analizama SE=53..42; RF, CRP i anti CCP At negativni. Uradjen je ultrazvučni pregled lakatnih zglobova (umeren sinovijalni izliv levo, veliki desno sa ehoima mineralne gustine uz jasan znak dvostruke konture, erodirane zglobne konture, marginarni osteofiti obostrano) i kolenskih zglobova (levo, u medijalnom delu tibiofemoralnog zgloba prisutan je znak dvostruke konture). Savetovan nastavak dotadašnje terapije,uz tranzitorno povećanje doze Prednisona.

Zaključak: Udruženost jutarnje ukočenosti zglobova ,groznice, otoka simetrične distribucije, povišenih reaktanata akutne faze zapaljenja često su uzrok diferencijalno dijagnostičkih grešaka prema RA. Uz to,oko 10 % bolesnika sa CPPD ima pozitivan RF u niskom titru. Prisustvo Rtg znakova artroze kod ovih bolesnika upućuje na postojanje CPPD-a, dok prisustvo erozija na UZ i Rtg kao i ACPA pozitivnost idu u prilog dijagnozi RA. Moguća je i udruženost oba klinička entiteta za čiju potvrdu

je od značaja pregled sinovijske tečnosti (istovremeno prisustvo RF-a i kristala kalcijum-pirofosfata dihidrata u punktatu). Punkcija kod naše bolesnice nije rađena jer je ona odbila ovu dijagnostičku metodu. Lečenje u hondrokalcinozi je usmereno na kontrolu simptoma, kako akutnih, tako i hroničnih.

P 09.

PRIKAZ BOLESNIKA SA HONDROKALCINOZOM I DIFERENCIJALNO DIJAGNOSTIČKIM SAGLEDAVANJEM U PRAVCU POSTOJANJA UDRUŽENOSTI SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Novica Dimić¹, Bojana Stamenković^{1,2}, Sonja Stojanović^{1,2}, Ivana Aleksić¹, Jasmina Jocić¹, Miljana Šarac¹, Jovana Cvetković¹

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

Hondrokalcinoza je kristalna artropatija koju uzrokuje taloženje kristala kalcijum - pirofosfat – dihidrata (KPFĐ) u hrskavici zglobova i sinoviji. Najčeće se ispoljava se kao hronična oligo ili poliartropatija sa povremenim pogoršanjima. Prema klasifikaciji postoji 5 tipova ove bolesti i jedan od njih je tip B - pseudoreumatoidni tip koji se nalazi u oko 5% bolesnika sa hondrokalcinozom, zahvaćeno je više zglobova, artritis traje duže od 4 nedelje i može da recidivira. U dosadašnjim publikacijama u kojima je ispitivana udruženost hondrokalcinoze sa reumatoidnim artritisom (RA) nalazi se da se ove dve bolesti zajedno javljaju vrlo retko, a dosadašnje studije nisu bile poredive po starosti.

Prikažaćemo bolesnika kod koga je dijagnoza hondrokalcinoze – pseudoreumatoidni tip postavljena 2017. godine, bolest se u početku manifestovala artritisom najpre levog, a ubrzo i desnog kolena, kao i artritisom pojedinih PIP zglobova. U dosadašnjem toku je lečen BML Sulfasalazinom (SSZ) u dozi do 2g dn. bez značajnijeg efekta. Zbog povremenih relapsa artritisa kolenskih zglobova bolesnik je primao peroralnu i parenetralnu GK i NSAIL terapiju, a u više navrata su rađene punkcije sa intraartikularnom instilacijom GK uz kratkotrajna poboljšanja. Tokom poslednje hospitalizacije na Klinici za reumatologiju INB aprila 2021.god. potvrđena je dijagnoza hondrokalcinoze (nalaz kristala KPFĐ u punktatu levog kolena) uz registrovanu RF pozitivnost u serumu i punktatu levog kolena, kao i ACPA pozitivnost u serumu, ali bez ispunjenosti ACR klasifikacionih kriterijuma za RA iz 2010. god. Nije registrovana radiološka progresije bolesti. Savetovano je dalje praćenje bolesnika u pravcu RA, a pored SSZ uvođenje Methotrexate-a u dozi 15 mg nedeljno u terapiju.

Ključne reči: hondroklacinoza, reumatoidni artritis

P 10.

ODSUSTVO RADIOGRAFSKE PROGRESIJE-MOGUĆ CILJ LEČENJA KOD OBOLELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA?

Marina Maksimović Simović^{1,2}, Snežana Stojković^{1,2}, Svetlana Kević^{1,3}, Snežana Todorović Tomašević^{1,3}, Ksenija Bošković^{1,2}

¹Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu; ²Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad, ³Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad

Uvod: Reumatoidni artritis (RA) je inflamacijska, sistemska, autoimuna bolest hroničnog toka, sa klinički manifestnim simetričnim, poliartikularnim sinovitisom, koji progresivno dovodi do ireverzibilnih anatomskih oštećenja diartrotičnih zglobova i nastanka deformiteta, funkcijskih oštećenja i teške invalidnosti. Zato je rano i dovoljno agresivno lečenje savremeni pristup lečenju RA i

podrazumeva terapiju lekovima koji menjaju tok bolesti (LMTB), biološku terapiju i glukokortikoide (GK). Glavni terapijski cilj je klinička remisija ili niska aktivnost bolesti kao najbolja moguća alternativa, koristeći treat-to-target (T2T) strategiju.

Cilj rada: Prikaz bolesnice sa reumatoidnim artritisom (RA) i sekundarnim Sjögren syndromom (SS), kojoj je zbog visoko aktivne bolesti i pored kombinovane terapije LMTB i GK, uveden biološki lek tocilizumab i koja i nakon 12 godina trajanja bolesti nema radiografsku progresiju bolesti.

Rezultati: Bolesnica 58 godina. Dijagnoza seronegativnog RA postavljena u avgustu 2009. godine. Marta 2013. godine dolazi do prelaza u seropozitivnost RF 42,6 (ref do 30), anti-CCP 36,8 (ref do 5), ANA negativna. Prati se i sekundarni SS. 2005. godine imala sijaloadenitis uzrokovan cistom, zbog čega je i operisana (PH nalaz: gust infiltrat limfocita, plazma ćelija i pojedinačnih histiocita), imunoserologija bila negativna (ANA, anti Ro/SSA, anti La/SSB), a od 2009. godine zbog keratokonjunktivitisa koristi veštačke suze. Od komorbiditeta navodi da je u generativnom periodu lečena zbog sideropenijske anemije, ima spastični iritabilni kolon i sindrom lijenalne fleksure (kolonografija), lečen *Helicobacter pylori*. U novembru 2009. godine u terapiju uveden metotreksat u nedeljnoj dozi 10 mg, maksimalno 20 mg. U kombinaciji sa metotreksatom koristila antimalarik, potom sulfasalazin (2011. godine) i redovno antimalarik od decembra 2013.g. Zbog razvoja i praćenja patološkog hepatograma 6.11.2015. godine isključen metotreksat, od 15.12.2015. koristi leflunomid. Tocilizumab (Actemra 560 mg i.v) uveden 21.3.2018. po odluci Republičke komisije za biološku terapiju. Zbog patološkog hepatograma isključen leflunomid 24.8.2018, početkom septembra vraćen na drugi dan (4.9.2018. AST 32, ALT 93H (ref 0-45), GGT 41; 19.10.2018. AST 31, ALT 72H, GGT 23), isključen 21.11.2018 (19.11.2018. AST 30, ALT 72H). Oralnu GK terapiju je koristila tokom 2009. i 2010. godine u rasponu 5-20 mg dnevno, potom i 2015.godine u rasponu 10-20 mg dnevno, u periodu 2014-2018.godine povremeno primala parenteralni GK. Tocilizumab (Actemra 560 mg i.v. mesečno) prima od 21.3.2018 godine, a od 30.10.2019. prevedena na s.c. formu (Actemra 162mg/0,9 ml nedeljno). Novembra 2018. godine ulazi u nisku aktivnost bolesti DAS28SE 2.23, DAS28CRP 2.79, SDAI 10, CDAI 10 u kojoj se nalazi i jula 2021. godine. U prvim radiografijama potvrđena cista u glavici MC III leve šake i ciste u glavici MT V desnog stopala, u julu 2017. godine nalaz bez progresije, kao i u martu 2020. godine bez radiografske progresije.

Zaključak: Cilj lečenja svakog bolesnika je remisija ili niska aktivnost bolesti. Kriterijumi za remisiju su sve stroži, sa ciljem da se postigne maksimalno funkcionalno poboljšanje kod svakog bolesnika i potpuno zaustavljanje progresije strukturnih oštećenja i dobra klinička prognoza bolesti.

Gljučne reči: reumatoidni artritis, biološka terapija, remisija

P 11.

EFIKASNOST SEKUKINUMABA U LEČENJU BOLESNICE SA DIJAGNOZOM ANKILOZIRAJUĆEG SPONDILITISA KAO I UTICAJ TRUDNOĆE NA AKTIVNOST BOLESTI

Marija Vasin¹, Milena Majić¹, Aleksandra Glavčić^{1,2}, Aleksandra Savić^{1,2}, Ksenija Bošković^{1,2}

¹*Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad*

²*Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu*

Uvod: Ankilozantni spondilitis (AS) je reumatska inflamatorna bolest nepoznatog uzroka koja primarno zahvata osovinski skelet uz afekciju perifernih zglobove i često ekstraartikularnih struktura. AS pokazuje upečatljivu korelaciju s HLA B27 antigenom tkivne histokompatibilnosti, prisutan je kod 80-90% pacijenata. Trudnoća nema konzistentan efekat na AS, s poboljšanjem simptoma, održavanjem na istom nivou ili progresijom kod trećine trudnih pacijentkinja.

Cilj rada: je prikaz toka bolesti uz osvrt na evidentna pogoršanja nakon svake trudnoće i lečenje pacijentkinje obolele od AS.

Materijal i metode: Bolesnica stara 40 godina, prve tegobe u vidu periodičnog otoka i bola u levom kolenu imala 2005.godine. Pogoršanje nastaje 2011. i 2015. godine, oba puta mesec dana nakon porođaja u vidu hroničnog sinovitisa levog kolena i formiranje kontrakture zgloba. Početkom 2016. prvi put pregledana od strane reumatologa, Dg. Seronegativni oligoartritis (HLA B27 pozitivna), uveden Salazopirin 2g/dn koji je primenjivala nekoliko meseci, samoinicijativno prekinula uzimanje leka. Od 2017.godine primetila da otežano pokreće vrat, a ubrzo su se javili bolovi krsno i u kostima karlice. U martu 2018.godine javlja se bol i otok u desnom kolenu, bolovi u viličnim zglobovima uz gubitak na telesnoj težini. Avgusta 2018.godine, hospitalno, u našoj utanovi postavljena Dg. Spondylitis ankylosans i započeto lečenje sistemskim bolest modifikujućim lekovima, tabletama Metotrexat 15mg/nedeljno, ali zbog gastričnih tegoba (mučnina) uvedene tablete Leflunomid 20mg/II dan uz Salazopirin 2g/dan (BASMI 3 HAQ 1, BASFI 0,9, BASDAI 3,4, SE 75, CRP 8,9). Terapiju koristila tri meseca, lekovi obustavljeni zbog III trudnoće. Nedelju dana nakon trećeg porođaja (jul 2019.) dolazi do pogoršanja svih tegoba uz noćni bol i višesatnu ukočenost. U više navrata primila i.m. i i.a. depo kortikosteroida u oba kolena uz neadekvatan odgovor. Od novembra 2019. godine, ponovo uveden Salazopirin do doze održavanja 3g/dan uz Pronison tbl. 30mg sa postepenom deeskalacijom. Marta 2020.godine hospitalizovana radi pripreme za uvođenje biološke terapije, ali hospitalizacija prekinuta zbog epidemiološke situacije. Po kompletiranju dokumentacije poslat zahtev Republičkoj komisiji koja savetuje uvođenje Metotreksata parenteralno (15mg/nedeljno- od avgusta 2020.). Kako se održava vrlo visoka aktivnosti bolesti oktobra 2020. godine odobrena primena leka Sekukinumab 150mcg po protokolu. Nultu dozu primila 7.10.2020., obustavljena terapija Salazopirinom (VAS 5/10, BASFI 4,6, BASDAI 4,0, HAQ 1,25, ASDAS-CRP 3,76, SE 110, CRP 72,4). Terapiju dobro podnosi, nakon nekoliko nedelja konstatuje se postepeno kliničko poboljšanje uz manje izražene znake opšte inflamacije, bez neželjenih efekata primenjenih lekova. Subjektivno se žali na povremen bol u kolenima, uz otok pri dužem stajanju, ujutru zakočenost u kolenima i vratu do 1h, noću nema bola, umeren zamor. Poslednja hospitalizacija (14.7.2021.g) VAS 2/10, BASFI 0,10, BASDAI 2,0, HAQ 0,50, ASDAS -CRP 1,39-niska aktivnost bolesti, SE 30, CRP 2,12.

Zaključak: Lek sekukinumab uz parenteralnu primenu metotreksata se pokazao kao dobar terapijski izbor u lečenju naše bolesnice, sa pozitivnim kliničkim odgovorom već u prvim nedeljama primene i znatnim funkcionalnim i laboratorijskim poboljšanjem registrovanih pri poslednjoj hospitalizaciji. Kod naše bolesnice se registruje jasna korelacija pogoršanja bolesti postpartalno.

Ključne reči: ankilozirajući spondilitis, trudnoća, biološka terapija

P 12.

BARTOLINITIS KAO KOMPLIKACIJA IMUNOSUPRESIVNE TERAPIJE U LUPUS NEFRITISU

Ivana Aleksić¹, Sonja Stojanović^{1,2}, Bojana Stamenković^{1,2}, Jovan Nedović¹, Jelena Jovanović¹, Miljana Šarac¹

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

Uvod: Primena imunosupresivne terapije povećava rizik od nastanka različitih vrsta infekcija tokom lečenja bolesnika sa lupus nefritisom. Primena ciklofosfamida može izazvati mijelosupresiju (leukopenija, neutropenija, trombocitopenija, anemija) i značajnu imunosupresiju koja je udružena sa različitim vrstama infekcije (bakterijske, gljivične, virusne, itd.). Lokalizacija tj.

ispoljavanje simptoma infekcije kod ovih bolesnika se najčešće viđa na koži i mekim tkivima, a ne retko mogu se javiti i infekcije urinarnog trakta, pneumonije, septikemija.

Prikaz slučaja: Bolesnica A.S., ženskog pola, starosti 21 godinu. Radi se o bolesnici kojoj je 2009.g(u 9.oj godini života) postavljena dijagnoza juvenilnog idiopatskog artritisa(poliartikularni RF pozitivni oblik). Terapija: MTX 15mg nedeljno do 2010.g; biološka terapija(Etanercept) od 2010.-2015.g; dobar terapijski efekat; postignuta potpuna remisija. Samoinicijativno obustavila terapiju, nije odlazila na kontrole; bez tegoba do decembra 2020.godine. Decembra 2020.g pojava promena po koži po tipu purpura sa većim plažama koje centralno egzulcerišu i nisu praćene svrabom; dermatolog ordinirao terapiju Prednisolon 40mg dnevno(bez efekta) i uputio reumatologu našeg Instituta. Na pregledu reumatologa, u laboratorijskim nalazima verifikovane povišene vrednosti markera zapaljenja, proteini i albumini u granicama normale; markeri za virusni hepatitis negativni. Dg: sistemski vaskulitis; terapija: Prednisolon 80mg dnevno uz MTX 15mg nedeljno, bez značajnijeg terapijskog efekta. Januara 2021.g na kontrolnom pregledu navodi tegobe u vidu mučnine, bolova u truhu. Laboratorija: povišene vrednosti ureje i kreatinina; proteini u urinu; Imunologija: hipokomplementemija; ANA pozitivna, anti dsDNA i anti Sm negativna; antiSSA i antiSSB pozitivna; pANCA i cANCA negativna. Savetovan nastavak terapije uz predlog da se u terapiju uvede i antimalarik, koji bolesnica nije započela. Na zakazanu kontrolu krajem januara 2021.g se nije javila. Od 10.3.-14.3.2021.g bolnički lečena u ZC Pirot zbog testastih otoka potkolenica, bilateralnog pleuralnog izliva, opšte slabosti, malaksalosti, subfebrilnih temperatura(do 37,5C). Laboratorija: anemija (Er=2,91; Hgb=89), trombocitopenija(Tr=25); povišene vrednosti azotnih produkata(urea=14,1; kreatinin=174), hipoalbuminemija(32); proteinurija(3g/l). Ehokardiografski pregled srca: TR=2-3+; SPDK=36mmHg, bez perikardnog izliva, pleuralna efuzija. MSCT pluća: obostrano pleuralna efuzija, nodomegalija u obe pazušne jame i unutar medijastinuma. Iz ZC Pirot upućena na dalje lečenje na Kliniku za reumatologiju našeg Instituta. Na prijemu 24h proteinurija= 5,95g/l uz hipoproteinemiju i hipoalbuminemiju. Date pulsne doze kortikosteroida (3x750mg MethylPrednisolona) uz intenziviranu diuretsku terapiju (diureza 4,5l/24h). Dana 20.marta 2021.g primila prvu pulsnu dozu Ciklofosfamida (800mg), bez neželjenih dejstva. Na primenjenu terapiju se registruje povoljan terapijski odgovor; regresija otoka na potkolenicama uz smanjenje telesne težine za 9 kg; normalizacija azotnih produkata. Zaključeno da je kod bolesnice postojao JIA koji se u odraslom dobu ispoljio kao sistemski eritemski lupus(SLE) odnosno Lupus nephritis, uz sistemski vaskulitis i verovatni Sjogren. Nastavljena terapija Prednisolon 70mg dnevno. U narednih mesec dana ukupni gubitak telesne težine 21 kg, skoro potpuna regresija otoka potkolenica. Dana 20.aprila 2021.g primila drugu infuziju Ciklofosfamida(800mg). Nastavak terapije: Prednisolon 65mg dnevno. Od 26.4.-14.5.2021.g lečena bolnički na GAK KC Niš zbog ginekološke infekcije(flegmona vulve i bartolinitis) primenom parenteralne, per os antibiotske terapije kao i lokalnom terapijom, uz povoljan simptomatski efekat. Planirana treća doza Ciklofosfamida odložena. Dana 29.juna 2021.g primljena na našu kliniku radi nastavka lečenja; zbog izražene anemije ordinirana transfuzija opranih eritrocita; nakon toga primila treću dozu Ciklofosfamida(redukovana doza 500mg) bez neželjenih reakcija. Redukovana i doza Prednisolona na 50mg dnevno, a nakon dve nedelje na 45mg dnevno. U narednom periodu, bolesnica navodi lako subjektivno poboljšanje, skoro potpuni oporavak ginekološke infekcije. S obzirom na ispoljenu infekciju vulve i bartolinitis koje su verovatno podstaknute imunosupresivnom terapijom, planirano je da četvrta doza Ciklofosfamida koja je zakazana za početak avgusta 2021.g, takodje bude redukovana (500mg) .

Zaključak: Infekcije predstavljaju jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta bolesnika sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva. Za postizanje uspeha u lečenju bitna je pravovremena dijagnoza, adekvatna terapija i modifikacija postojeće imunosupresivne terapije.

P 13.

INFEKCIJE U PSORIJAZNOM ARTRITISU TOKOM BIOLOŠKE TERAPIJE –PRIKAZ SLUČAJA

Silvija Stević - Carević, Branislava Glišić, Gorica Ristić, Ksenija Božić, Jelena Čeranić, Bojana Knežević, Milan Petronijević

Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

Uvod: Psorijazni artritis (PsA) je hronično, imunološki posredovano zapaljenje iz grupe spondiloartritisa povezano sa psorijazom. PsA nosi povećan rizik od komorbiditeta, pri čemu je često povezan sa metaboličkim poremećajima. Tip2 dijabetes mellitus-a (DM) je među najčešćim metaboličkim poremećajima, čija se prevalenca, u PsA, kreće od 6,1-20,2%, što povećava rizik od neželjenih događaja. Komorbiditeti i primena TNF alfa inhibitora u PsA povećavaju rizik od ozbiljnih infekcija, a posebno je uočena češća pojava infekcija gornjih disajnih puteva, uključujući hronični rino-sinusitis, koji može biti komplikovan orbitalnim celulitisom.

Cilj rada: prikaz bolesnika sa razvojem teške infekcije tokom lečenja psorijaznog artritisa biološkim lekom.

Prikaz bolesnika: muškarac, 45 godina starosti, kod koga je dijagnoza psorijaze i dijabetes mellitus-a tip 2 postavljena 2007.g., a nakon 9 godina i dijagnoza psorijaznog artritisa. Lečen je Metotrexatom, a zatim Leflunomidom uz male doze glukokortikoida. Zbog održavanja visoke aktivnosti bolesti (DAPSA=62-84), 2018.g., indikovana je primena biološke terapije lekom Adalimumab. Prvu dozu leka je dobio januara 2019.g.. Nakon 6 meseci primene biološke terapije postignuta je umerena (DAPSA=22), a nakon 9 meseci niska aktivnost bolesti (DAPSA=12). Pacijent nije imao zadovoljavajuću glikoregulaciju tokom perioda lečenja. Februara 2020.g., dolazi do nagle pojave febrilnosti-38°C, praćene otokom desnog temporalnog, zigomatičnog i periorbitalnog predela lica. Hospitalizovan je u Kl. za maksilofacijalnu hirurgiju. Obustavljena je terapija biološkim lekom. Nakon incizije i drenaža gnojno - hemoragičnog sadržaja, brisom rane izolovan je staphylococcus aureus i postavljena dijagnoza periorbitalnog celulitisa. Primenom odgovarajuće antibiotske terapije dolazi do potpunog oporavka pacijenta sa normalizacijom biohumoralnih parametara zapaljenja. Ubrzo po prekidu biološke terapije ispoljio se recidiv osnovne bolesti (DAPSA scor =45), a dalje lečenje je nastavljeno Leflunomidom i GK.

Zaključak: kod pacijenata sa PsA neophodno je sagledavanje svih komorbiditeta ponaosob i procena izbora terapije u odnosu na svakog pacijenta pojedinačno. Svakako su neophodna dodatna istraživanja o ozbiljnim infekcijama kod pacijenata sa PsA na biološkoj terapiji. Pošto se procene svi rizici i korisnost terapije, važno je da, rešena infekcija ne mora biti kontraindikacija za ponovno uvodjenje anti TNF terapije kod ovih pacijenata.

P 14.

IZAZOVI U LEČENJU PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Aleksandra Savić^{1,2}, Tatjana Nikolov¹, Marija Vasin¹, Aleksandra Glavčić^{1,2}, Ksenija Bošković^{1,2}

¹*Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad*

²*Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu*

Uvod: Reumatoidni artritis (RA) je autoimuna bolest nepoznatog uzroka i kompleksne patogeneze, ali uz adekvatan izbor leka može dovesti bolest u stanje remisije ili niske aktivnosti, koristeći se čitavim spektrom terapija koje su nam danas na raspolaganju. Iako su lekovi koji menja-

ju tok bolesti (DMARD) doveli do značajnog poboljšanja ishoda bolesti, njihova primena može biti praćena i pojavom neželjenih dejstava.

Cilj rada: Prikaz terapijskog algoritma, efikasnosti i bezbednosti primenjenih lekova kod pacijenta obolelog od reumatoidnog artritisa.

Materijal i metode: Pacijentu starosti 74 godine je postavljena dijagnoza seropozitivnog RA 1991. godine, kada su u terapiju inicijalno uvedene soli zlata uz niske doze glukokortikoida, koje je uzimao u periodu od 1991. do 2003. godine. Zatim je lečenje u trajanju od 3 godine nastavljeno sa metotreksatom u maksimalnoj nedeljnoj dozi od 15,0 mg. Bolesnik je potom hospitalizovan na Institutu za plućne bolesti Vojvodine zbog pojave kašlja i dispneje u naporu, kada su CT-om grudnog koša verifikovane promene na nivou intersticijuma, a testovi plućne funkcije su ukazali na postojanje restriktivnog tipa poremećaja ventilacije, stoga je postavljena dijagnoza bilateralne plućne fibroze, sekundarno nastale kao posledica terapije metotreksatom. Lečen je najpre sistemskim, potom i inhalatornim glukokortikoidima, a na kontrolnom radiogramu pluća nalaz je opisan kao stacionaran sa perzistiranjem promena plućnog parenhima. Zbog navedenog neželjenog dejstva, metotreksat je isključen te je započeto lečenje antimalarikom (hlorokvin) koji je pacijent koristio 4 godine, kada je na redovnom oftalmološkom pregledu postavljena dijagnoza premakulopatije, te je terapija datim lekom obustavljena. Bolesnik je potom uzimao sulfasalazin u periodu od 2011. do 2014. godine u maksimalnoj dnevnoj dozi od 3,0 g. Obzirom na sekundarni gubitak efikasnosti, terapija sulfasalazinom je prekinuta, a bolesnik biva uključen u kliničko istraživanje sa adalimumabom kao studijskim lekom. Na primenjenu terapiju dolazi do kliničkog i laboratorijskog poboljšanja. U periodu od 2016. do 2018. godine ponovo lečen konvencionalnim sintetskim lekom leflunomidom, kada je zbog intenziviranja tegoba u terapiju uveden i biološki lek iz grupe anti THF alfa blokatora - golimumab. Pacijent je primio ukupno 10 doza golimumaba, a zbog razvoja gljivične infekcije pluća, uzrokovane *Cryptococcus* spp-om, terapija je obustavljena. Ponovo hospitalizovan na Institutu za plućne bolesti Vojvodine 2018. godine, ordinirana je sistemska terapija antimikotikom u trajanju od 6 meseci. U datom periodu bolesnik je koristio samo analgetike ili nesteroidne antiinflamatorne lekove po potrebi, a primena sintetskog i biološkog DMARD-a je bila obustavljena. Sve vreme od postavljanja dijagnoze u periodima akutizacije uzimao glukokortikoide sa pauzama u fazi niske aktivnosti bolesti. Od 2016. uzima metformin, a od 2017. godine i fenofibrat, zbog pojave hiperglikemije i hipelipidemije, nastale kao posledica primene biološke terapije. Obzirom na pojavu neželjenih dejstava, lečenje nastavljeno prednisonom u dnevnoj dozi od 10 mg u kombinaciji sa analgeticima. Aktuelno je postignuta niska aktivnost bolesti.

Zaključak: Pravovremeno prepoznavanje izostanka efikasnosti određenog leka i neželjenog dejstva, a potom i promena leka kao i lečenje posledica terapije, od značaja su za postizanje povoljnog ishoda lečenja.

P 15.

INTERMETATARZALNI BURZITIS I MORTONOV NEURINOM U RANOM REUMATOIDNOM ARTRITISU

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

Uvod: Prednji deo stopala predstavlja jednu od predilekcionih lokacija za inflamaciju zglobova i tetivnih ovojnica kod reumatoidnog artritisa. U toj regiji se takođe nalaze i burze, od kojih intermetatarzalne burze poseduju sinovijalnu membranu. U nekoliko ranijih, manjih studija je razmatrana pojava i uloga intermetatarzalnog i submetatarzalnog burzitisa kod reumatoidnog ar-

tritis, ali je tek u velikoj studiji holandskih autora (Y.J.Dakkak et al.) sa više od 600 učesnika, objavljenoj novembra 2020. godine ta povezanost definitivno dokazana, kao i veća učestalost Mortonovog neurinoma kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom u odnosu na kontrolne grupe.

Prikaz bolesnika: Bolesnica stara 19 godina je, oko dve godine nakon prve pojave povremenih otoka i osećaja ukočenosti u malim zglobovima prstiju šaka i stopala, došla u našu ustanovu radi pregleda i evaluacije bolesti sa akutnim bolovima u MCP 1 leve šake i MCP 5 desnog stopala nakon dužeg šetanja, kao i sa tegobama u smislu Raynaud-ovog fenomena. Objektivno je postojala samo palpatorna bolna osetljivost MCP 1, bez prisutnih znakova artritisa i entezitisa kao i očuvana pokretljivost u svim pregledanim zglobovima. Laboratorijski je utvrđena granična RF pozitivnost bez pozitivnih ACPA (postoji podatak o pozitivnim ACPA 6 meseci pre hospitalizacije) i bez znakova zapaljenskog sindroma. Rendgenski pregled šaka je pokazao uredan nalaz dok su na pregledu stopala viđene suspektne ciste i erozije na zglobnim okrajcima MTP zglobova. U sklopu obrade pacijentkinje načinjen je i MR pregled desnog stopala na kome su nedvosmisleno potvrđene erozije na glavicama MT 1 i MT 5 uz manji edem okolne koštane srži, manji izlivi u MTP zglobovima, ali i Mortonov neurinom i intermetatarzalni burzitis u III intermetatarzalnog prostora koji, uz ostalo pomenuto, govore u prilog dijagnoze RA, koja je konačno i ustanovljena, a odgovarajuća terapija primenjena.

Zaključak: Intermetatarzalni burzitis i prisustvo Mortonovog neurinoma mogu predstavljati rane znake reumatoidnog artritisa koji se lako mogu prikazati pregledom magnetnom rezonancom, te bi reumatolozi trebali razmotriti, osim relativno uobičajenih MR pregleda ručja i šaka, i indikacije za MR pregled prednjeg dela stopala u sklopu inicijalne obrade pacijenata sa sumnjom na RA.

P 16.

PRIMARNA HIPERTROFIČNA OSTEOARTROPATIJA—PRIKAZ SLUČAJA

Stefan Đorđević¹, Gordana Sušić², Dušica Novaković², Srđan Šerić², Radovan Milenković²
¹Univerzitetaska dečja klinika, Beograd, ²Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Hipertrofična osteoartropatija (HOA) je sindrom koji se karakteriše maljičastim prstima, periostitisom dugih (cevastih) kostiju i artritisom. HOA može biti primarna (nasledna ili idiopatska) ili sekundarna (nastaje na terenu kardiopulmonalnih ili malignih bolesti), pri čemu primarna čini svega 5% svih slučajeva HOA. Primarna HOA se naziva još i pahidermoperiostoza (kod ovih bolesnika se javlja i pahidermija, odnosno zadebljanje kože lica i poglavine) ili, po autorima, Turen-Sulont-Gole (Touraine-Solente-Golé) sindrom. Primarna HOA se 7 puta češće javlja kod osoba muškog pola i tipično počinje u pedijatrijskom uzrastu.

Cilj rada: Prikaz bolesnika kome je dijagnostikovana primarna HOA.

Prikaz slučaja: Adolescent uzrasta 16 godina upućen na reumatološki pregled zbog otoka kolena i skočnih zglobova, uvećanja prstiju šaka i stopala i pojačanog znojenja dlanova i tabana. Tri meseca pre pregleda je primećen otok oba skočna zgloba, a unazad mesec dana ima otoke kolena zbog kojih ne može da čučne. Otoci su manje primetni tokom jutarnjih časova, a postaju izraženiji tokom dana. Nema jutarnju ukočenost niti bolove u zglobovima. Od malena ima velike šake i stopala. Poslednjih godinu dana mu se dlanovi i tabani jako znoje. U porodičnoj anamnezi, otac takođe ima velike šake i stopala.

Pri pregledu je acijanotičan, eupnoičan, astenične građe (85. percentil za telesnu visinu i 50. percentil za telesnu težinu), kifotičnog držanja. Facies oleosa sa naglašenim kožnim naborom u predelu glabele. Šake i stopala su hipertrofični, hiperhidrotični, maljičasti prsti na rukama i nogama. Prisutan je blag otok kolena, bez lokalne toplote, kao i manji otoci u predelu distalnih delova pot-

kolenica i skočnih zglobova. Ograničena fleksija u kolenima i lako ograničeni pokreti u laktovima i ručjima. Nalaz na srcu i plućima je uredan. Laboratorijske analize, uključujući i tireoidni status i imunološke testove, su bile u granicama normale. Radiografija šaka je ukazala na periostozu sa subperiostalnim koštanim naslagama na svim prikazanim tubularnim (dugim i kratkim) kostima, maljičast oblik distalnih okrajaka prstiju, kao i akroosteolizu na svim prstima obostrano. Ultrazvučno nisu ustanovljeni znaci sinovitis. Na osnovu kliničke slike i tipičnog radiografskog nalaza, postavljena je dijagnoza primarne HOA.

Zaključak: Primarna HOA je retko reumatološko oboljenje za koje ne postoji specifična terapija, ali je važno prepoznati i razlikovati od drugih težih oboljenja, kao što su sekundarna HOA, gigantizam odnosno akromegalija i zapaljenske reumatske bolesti (pre svega juvenilni idiopatski artritis).

P 17.

PRIKAZ BOLESNICE SA ANKILOZIRAJUĆIM SPONDILITISOM NA BIOLOŠKOJ TERAPIJI I AUTOIMUNOM HEMOLIZNOM ANEMIJOM NAKON PRELEŽANE COVID 19 PNEUMONIJE I COVID-19 VAKCINACIJE

Dragana Petrović¹, M.Mitrović²

¹Institut za reumatologiju, ²Klinika za hematologiju UKCS

Uvod: Ankilozirajući spondilitis (AS) je deo grupe spondiloartrisa koji se javlja kod mlađih osoba i obično zahvata aksijalni skelet i vodi ka ukočenosti i smanjenoj funkcionalnoj sposobnosti. Autoimuna hemolizna anemija (AIHA) nastaje usled povećane razgradnje eritrocita posredovano antitelima.

Prikaz slučaja: Prikazaćemo 37.godišnju bolesnicu, koja u ličnoj anamnezi ima operisan fibroadenom dojke i alergiju na Naproksen. Njena bolest je počela u 25.godini života bolovima u donjem delu leđa zapaljenskog karaktera i ponavljanim iridociklitisima. HLA B27 antigen je bio pozitivan a radiografija (RTG) i magnetna rezonancija(MR) sakroilijskih zglobova su pokazivale normalan nalaz. Zbog nediferentovanog spondiloartritisa, predloženo je lečenje Metotreksatom (MTX) koji bolesnica nije podnosila. Šest godina kasnije je postavljena dg AS sa perifernim artritima (inflamatorni bol u leđima, RTG- obostrani sakroiliitis, HLA B27 pozitivnost, oligoartritis, daktilitis, povišen C-reaktivni protein (CRP), ranije uveitisi), zbog čega je uveden Sulfasalazin (SSZ) 2 grama dnevno. Od decembra 2018.g. je lečena biološkim lekom golimumab 50 mg s.c. mesečno, sa povoljnim efektom, a lek je privremeno obustavljen decembra 2019.g. zbog odlaska u inostranstvo da bi godinu dana kasnije nakon ispunjavanja propisanih uslova nastavljena primena golimumaba. Terapija je započeta 7.12.2020., mesec dana nakon bolničkog lečenja Covid pneumonije prema nacionalnom protokolu za lečenje Covid infekcije. Februara 2021. je primila obe doze Sinopharm Covid-19 vakcine. Narednog meseca tokom redovne kontrole reumatologa od tegoba je navodila malaksalost, zamaranje, intoleranciju napora, glavobolju, zujanje u ušima a u laboratorijskim analizama je uočena anemija težeg stepena. Zbog novodijagnostikovane Coombs ++++ anemije sva terapija je obustavljena i konsultovan je hematolog koji uvodi 40mg Pronisona dnevno pri vrednostima Hgb 74 g/L uz postepenu redukciju do 10mg dnevno i kontinuiranu polivitaminsku terapiju. Međutim, bolesnica je 2.jula zbog povišene temperature, malaksalosti i zamaranja primljena u jedinicu intenzivne nege Urgentnog centra radi korekcije anemije teškog stepena Er 1.18 10¹²/L, Hgb 48 g/L, MCV 123.7 fL, Rtc 47% uz leukocitozu sa neutrofilijom i markere aktivne hemolize. Lečena je derivatima krvi uz kortikosteroide u dozi 1 mg/kg, antibioticima i suportivnom terapijom. Sutradan je bolesnica prevedena na odeljenje hematologije gde su svi traženi tumorski markeri, hor-

monski status štitaste žlezde i markeri virusnih hepatitisa bili u granicama normale, hemokulture i urinokultura bez porasta patogena, RTG pluća i srca je bila uredna dok je na ultrazvučnom pregledu abdomena verifikovana splenomegalija kk 155mm. Brisom guše je izolovan *Streptococcus pneumoniae*, a kvantitativnom analizom imunoglobulina detektovane su niže vrednosti IgG. Nastavljeno je prethodno započeto lečenje u UC. Zaključeno je da se radi o Coombs pozitivnoj anemiji izazvanoj toplim antitelima a savetovane su polivitaminska terapija i Pronison u dozi 1mg/kg sa datom šemom za smanjivanje doze. Po otpustu bolesnica je bez zglobnih i drugih tegoba.

Zaključak: Ostaje nepoznato šta je pokrenulo autoimunu hemolizu. U dostupnoj literaturi je opisan jedan slučaj AIHA nakon primene mRNA SARS CoV2 vakcine, manje serije slučajeva AIHA u sklopu Covid infekcije, i do sada nema zabeležne udruženosti AS, TNF alpha inhibitora i AIHA.

P 18.

SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS I SEROPOZITIVNI POLIARTRITIS IZAZVANI COVID-19 INFEKCIJOM? - PRIKAZ BOLESNIKA

Sanja Milutinović Maja Zlatanović Nina Tomonjić, Ljiljana Kovačević.
Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: COVID-19 infekcija je zarazna bolest izazvana novootkrivenim virusom iz grupe korona virusa. Većina bolesnika ima blage do umerene simptome, ali manji broj ima ozbiljne posledice. Sistemski eritemski lupus (SEL) je hronična, autoimuna bolest koja može da bude izazvana naslednom sklonošću, virusnom infekcijom, stresom, hormonima, nekim lekovima. Reumatoidni artritis je hronično zapaljensko reumatsko oboljenje koja može da nastane pod uticajem genetske predispozicije, bakterija, virusa. U dosadašnjoj literaturi opisano je po 5 slučajeva razvoja SEL i seropozitivnog RA, 12 slučajeva inflamatornog reaktivnog artritisa u toku ili nakon preležanog COVID-19.

Cilj rada: Prikaz nastanka SLE i seropozitivnog poliartritisa nakon COVID-19 infekcije.

Materijal i metode: 25-godišnji bolesnik je u martu 2021. lečen ambulantno kao COVID-19 obostrana pneumonija, PCR negativan, sa gušoboljnom, febrilnošću do 39C, malaksalošću, gubitkom apetita, povišenim d-dimerom. Sredinom maja 2021. je hospitalizovan u lokalnom ZC zbog subfebrilnosti, migrirajućih bolnih otoka ramena, laktova, desne šake, kolena, desnog skočnog zgloba, otežanog hoda uz pomoć drugih osoba, uvećanih cervikalnih i aksilarnih limf. žlezda. Na Rtg pluća opisana je obostrano parakardijalno naglašena bronhovaskularna šara sa zasenčenim KF sinusima. Na MSCT abdomena viđena splenomegalija. U laboratorijskim nalazima je bila pozitivan zapaljenski sindrom, prisutna leukopenije 2,3, hemokultura sterilna, d-dimer 1,93, urinokultura: *Enterococcus spp.*, Lečen je Longacefom, Levoxa Fraxiparin 0,6 ml, Urbason 40mg im, Nolpaza 40mg, antimikoticima, humanim albuminima, preparatima folne kiseline, vit B kompleksa, Paracetamolom. Na prijemu u naš Institut početkom juna 2021. eritem obraza, subfebrilna T, poliartritis, SE= 18 mm/h, Le= 6.64, kks b.o., Urea= 6.97 mmol/L; Kreatinin= 83 umol/L; MK= 340 umol/L; Alb= 34.9 g/L AST/ALT=23/58 U/L; LDH=196 U/L; GGT=48 U/L; CRP=31.7 mg/L, Kreatinin=75 umol/L; Kreatinin-24hU= 9.08 mmol/24h; Klirens kreatinina=1.4 mL/S; 24h-proteinurija= 0.083 g/24h; Diureza= 3.8 L/24h RF= 1 U/ml; ACPA=25.6 IU/ml; ANA=Homogen tip>1:640; a-DNK at=224.9 IU/ml; a-Sm at=+++; a-U1RNP at=Negativna; a-Ro/SSA at= 0.5 IU/ml; a-TOPOI/Sc170 at= Negativna; aCL IgG At=0.2 GPLU/ml; aCL IgM At=0.3 MPLU/ml; C4=0 g/L; C3=0,32, d-dimer=2.25, Anti-Xa=0.32. Rtg pluća, šaka, stopala, UZ srca, kapilaroskopiji nalazi bili su uredni. Na UZ zglobova anehogena tečnost prisutna u: ručnim zglobovima sa PD signalima u desnom, u laktovima, olekranonskoj burzi desno sa proliferacijom sinovije, kolenima sa proliferacijom sinovije

u levom, u levom skočnom, u MTP 2-5 obostrano. Sinovijska tečnost iz kolena: slabo zamućena, viskoznost smanjena, mucin rastresit. Le 3, Ne 35%, Ly 65%, ragociti +, kristali: negativni.

Rezultati: Na kontrolnom pregledu posle mesec dana od postavljanja dijagnoze inicijalno data terapija Pronison 40mg dnevno sa sukcesivnim smanjivanjem, MTX 10mg nedeljno, Folan 5mg nedeljno, Plaquenil 200 mg uveče, Xarelto 15mg dnevno, potom Cardiopirin 100mg dnevno, Nolpaza 20mg dnevno, Aflamil 100mg pp, kineziterapija dovela je do normalizacije laboratorijskih nalaza, dobrog opšteg stanja, nestanka subfebrilnosti i malaksalosti, uz ostanak manje ograničene ekstenzije oba ručna zgloba, osetljivosti MCP 2,3 desno, oslabljenog stiska obe šake, manjeg hidropsa desnog kolena

Zaključak: Kod bolesnika koji je preležao bilateralnu pneumoniju koja je u aktuelnoj pandemiji, uprkos PCR-negativnosti, zbog kliničkih karakteristika, shvaćena kao COVID-19 infekcija, došlo je neposredno nakon ove infekcije, do razvoja SLE, dok je za definitivnu dijagnozu pridruženog seropozitivnog reumatoidnog artritisa potreban period praćenja.

P 19.

UTICAJ PANDEMIJE COVID-19 NA METALNO ZDRAVLJE BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM.

Tanja Janković^{1,2}, Jelena Zvekić-Svorčan^{1,2}, Ksenija Bošković^{1,2}, Biljana Edreljan², Bojana Pavlović², Darko Mikić³, Andrijana Mikić⁴

¹Medicinski fakultet, Univerzitet Novi Sad. ²Specijalna bolnica za reumatke bolesti Novi Sad

³Univerzitet odbrane, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije. Institut za patologiju i sudsku medicinu, Beograd, Srbija. ⁴Centre for Research and Analysis, Beograd, Srbija.

Uvod: Jedan od ključnih faktora koji određuju mentalno zdravlje bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA) je odnos između fizičkog i mentalnog blagostanja. Narušavanje mentalnog zdravlja dovodi do pogoršanja simptoma RA, inteziviranja bolova i aktivnosti bolesti, smanjivanja efikasnosti lečenja i loše kontrole oboljenja.

Cilj rada: da se proceni stepen zabrinutosti i psihičkog stresa kod pacijenta sa reumatoidnim artritisom za vreme trajanja pandemije COVID-19.

Materijal i metode: Tokom 6 meseci u periodu od septembra 2020.g do februara 2021.g u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti Novi Sad sprovedena je prospektivna studija koja je obuhvatila 120 bolesnika sa dijagnozom reumatoidnog artritisa, od čega je 77 lečeno biološkim lekovima i 43 tradicionalnim lekovima koji menjaju tok bolesti (DMARD). Pored opšteg upitnika koji je obuhvatio pitanja vezana za oboljenje -RA, prisustvu drugih komorbiditeta, uzimani su podaci vezani za mesto stanovanja, veličinu domaćinstva, obrazovanje, vrstu posla, ulovima rada, kao i izvoru informacija vezanih za COVID-19. Procenjivan je stepen zabrinutosti pre i za vreme COVID-19 pandemije. Bolesnici su popunjavali revidiranu skalu trumtaskog događaja (IES-R), Multidimenzionu skalu podrške (MDSS) i skalu depresivnosti, anksioznosti i stresa (DASS-skala).

Rezultati: Istraživanjem je obuhvaćeno 88,3% žena i 11,7% muškaraca srednje životne dobi 56.god. prosečne dužine trajanja bolesti 10godina. 73,3% bolesnika imalo je završenu srednju školu (SSS). 45% bilo je zaposleno, pri čemu je 31,1% radilo u privatnom sektoru od čega je 57,7% pri radu dolazilo u kontakt sa više od deset ljudi. Televizija je bila, 71,1%, najčešći izvor informacija o COVID-19 infekciji pri čemu je 42,5% bolesnika redovno pratili izveštaje kriznog štaba. Prema skali zabrinutosti za sopstveno zdravlje 68% bolesnika je pokazalo visoki stepen zabrinosti. Postoji visoki stepen korelacije uznemirenosti i stresa kod bolesnica ženskog pola koje žive u široj zajednici, rade u privatnom sektoru i pri radu dolaze u kontakt sa više od deset ljudi. Ukupna IES-R skala je

viša kod žena. Kod MDSS skale veću podršku lekara su imali bolesnici lečeni biološkim lekovima u odnosu na bolesnike lečeni DMAR lekovima.

Zaključak: Nivo stepena zabrinutosti i psihičkog stresa kod pacijenta sa reumatoidnim artritisom je veći od nivoa pre pandemije što doprinosi lošem kvalitetu života. Psihološki pritisak bi mogao dodatno da se poveća zbog različite prirode informacija o prednostima i štetnostima lekova koji se koriste u lečenju reumatoidnog artritisa i njihovog uplivisanja na COVID-19

IZ PROGRAMA ORS-A

UTICAJ HRONIČNIH ARTRITISA NA OČI

Doc. dr KATARINA KATANIĆ PASOVSKI

Klinika za očne bolesti, Vojnomedicinska akademija, Beograd

Zapaljenske bolesti oka često predstavljaju deo kliničke slike reumatskih bolesti. Pojava očnih oboljenja, sa druge strane, mogu prethoditi drugim manifestacijama reumatskih bolesti. Reč je o istom patogenetskom mehanizmu kao i kod reumatskih oboljenja. Kod već poznatih reumatskih bolesti, upala oka, može da bude pokazatelj stadijuma poremećaja. Mnogo je važan multidisciplinarn pristup, na vreme i tačno postavljena dijagnoza da bi se sačuvala vidna funkcija i očuvalo zdravlje. Manifestacije na oku u sklopu reumatskih bolesti su: uveitis (zapaljenje srednje opne), scleritis i episcleritis (zapaljenje beonjače), vaskulitis (zapaljenje krvnih sudova retine, keratitis (zapaljenje rožnjače), sindrom suvog oka (keratokonjuktivitis) i upala očnog nerva. Najčešće reumatske bolesti povezane sa oboljenjem oka su zapaljenski reumatizam odraslih (M. Bechterew, M. Reiter, psorijatični artritis, Chrohnova bolest i ulcerozni kolitis) i zapaljenski reumatizam dece (juvenilni idiopatski artritis). Zbog prirode reumatskih bolesti koje ugrozavaju život i dovode do teskih oštećenja različitih organa, terapija mora biti pravovremena, adekvatna i dugotrajna. Isto tako potencijalno terapija može dovesti i do dodatnog oštećenja oka kao sto je terapija kortikosteroidima i imunosupresivima. Treba takođe istaći, da poslednjih godina, primena biološke terapije sprečava mnoge komplikacije na očima a ujedno sprečava i relaps osnovne bolesti.

Reumatoidni atritis, multidisciplinarni pristup, uveitis

Reference:

1. Bou R, Adán A, Borrás F, et al. . Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int* 2015;35:777–85.
2. Yoshida A., Watanabe M., Okubo A., Kawashima H. Clinical characteristics of scleritis patients with emphasized comparison of associated systemic diseases (anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and rheumatoid arthritis) *Jpn. J. Ophthalmol.* 2019;63:417–424.
3. Frederick Wolfe 1 , Michael F Marmor. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun;62(6):775-84.
4. Jack Kanski. *Klinička oftalmologija*, Datastatus, Beograd, 2004

ISHRANA I ARTRITIS – OPTIMALNA ISHRANA ILI POSEBNA DIJETA U OVIM OBOLJENJIMA?

Prof. dr JAGODA JORGA
subspecijalista za ishranu zdravih i bolesnih ljudi

Za veliku grupu vrlo šarolikih oboljenja koje se vode pod imenom artritis, zajedničko je to što su hronična i praćena bolom i smanjenjem funkcije. Zato i ne čudi često postavljano pitanje – da li postoji specifična ishrana koja će ih sprečiti i/ili pomoći u lečenju ovih oboljenja?

Dosadašnja istraživanja kažu da nema čudesnih namirnica koji će bitno uticati na pojavu I tok ovih bolesti, ali ima dovoljno dokaza da pojedini tipovi ishrane mogu da utiču na stepen inflamacije i ublažavanje simptoma.

Najviše istraživanja pa i preporuka urađeno je na temu sire grupe hroničnih inflamatornih bolesti/autoimunih bolesti, a specifično vezano za reumatoidni i psoriatični artritis a primenom mediteranske, antiinflamatorne i niskokalorične dijeta u odraslih osoba, što će i biti tema ovog pregleda.

Pored toga da ćemo osvrnuti na primenu pojedinih suplemenata, posebno probiotika i vitamina D.

U poslednjih nekoliko decenija urađeno je nebrojano studija na temu hronične inflamacije i ishrane te se mogu naći raznolike preporuke, -neke među njima zasnovane na dokazima, a mnoge baš i ne. Ovim drugim nećemo se baviti previše.

Ono što se većina istraživača slaže je da ishrana koja je umerena, balansirana i raznovrsna jeste osnovna kome se gradi i specifična ishrana obolelih od hroničnih muskuloskeletnih bolesti. Posebno mesto u takvoj ishrani imaju i namirnice sa dokazanim antiinflamatornim svojstvima, kao i namirnice bitne za ishranu naših crevnih bakterija i održavanje tzv. eubioze. Tamo gde je indikovana, hipokalorijska ishrane i sledstveno smanjenje telesne težine bitno doprinose povlačenju metaboličkog sindroma i smanjenju inflamacije.

Ono što takođe nedvosmisleno proizilazi iz dosadašnjih istraživanja je sledeće- nijedna dijeta ne može da zameni medikamentozno lečenje, ali određen tip ishrane može bitno doprineti smanjenju težine oboljenja i ublažavanju subjektivnih tegoba.

Literatura

1. Ford AR, et al. *Dietary Recommendations for Adults With Psoriasis or Psoriatic Arthritis From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: A Systematic Review. JAMA Dermatol. 2018. PMID: 29926091*
2. Rubin H.K et al. *Intake of dietary fibre, red and processed meat and risk of late-onset Chronic Inflammatory Diseases: A prospective Danish study on the “diet, cancer and health” cohort. Int J Med Sci. 2020 Sep 9;17(16):2487-2495*
3. Gioia C et al. *Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? Nutrients. 2020 May; 12(5): 1456.*
4. Dey M, Cutolo M, Nikiphorou E. *Beverages in Rheumatoid Arthritis: What to Prefer or to Avoid. Nutrients. 2020 Oct 15;12(10):3155.*
5. Alunno A et al. *Diet in Rheumatoid Arthritis versus Systemic Lupus Erythematosus: Any Differences? Review Nutrients. 2021 Feb 27;13(3):772.*

BIOLOŠKA TERAPIJA U INSTITUTU NIŠKA BANJA ZA VREME PANDEMIJE COVID19

MILOŠ CEKIĆ, med. tehničar
Institut „Niška Banja“

Kako je funkcionisao kabinet za biološku terapiju u Institutu Niška Banja iz ugla medicinske sestre? U periodu od 15.marta 2020.godine i proglašenja vanrednog stanja na nivou Republike Srbije, pa sve do 22.aprila 2021.godine, Institut Niška Banja bio je tri puta u sistemu COVID bolnice.

13.aprila 2020.godine, Institut Niška Banja po prvi put postaje COVID bolnica. U tom trenutku sve klinike Instituta kao i specijalizovane rehabilitacije prestaju sa radom: Klinika za reumatologiju, Klinika za kardiologiju, Klinika za ortopediju, odeljenje fizikalne rehabilitacije, „E“, kao i specijalizovane rehabilitacije kardiovaskularnih bolesnika „A“, „B“, „C“, „D“. Sa radom takođe prestaju i specijalističke ambulante: reumatološka, kardiološka, fizijatrijska, ortopedska i neurološka. Jedino kabinet za biološku terapiju smešten u stacionaru Zelengora u prostoriji broj 152 nastavlja sa radom. Zbog potrebe COVID bolnice, biološki kabinet u Institutu Niška Banja je više puta preseljen (prizemlje stacionara Zelengora, stacionar Radon, prostorije specijalističkih ambulanti u Starom kupatilu gde ostaje do 16.juna 2020.godine kada se opet vraća u stacionar Zelengora, ali ovog puta smešten u prizemlje u prostoriji broj 17 gde ostaje sve do današnjeg dana.

Pored problema sa selidbom u kabinetu za biološku terapiju sa novonastalom situacijom javljali su se mnogobrojni problemi kao što je: problem sa nabavkom bioloških lekova, zatim problem u organizaciji rada biološkog kabineta zbog svakodnevnih promena u radu, a jedan od najvećih problema bilo je kako obavestiti sve pacijente o novonastaloj situaciji. U tome mi je najveću podršku i pomoć pružila podružnica ORS-a u Nišu, gde smo zajedničkim radom rešavali svakodnevne probleme.

21.novembra 2020.godine Institut Niška Banja po drugi put postaje COVID bolnica. Zbog potrebe Covid bolnice, Kabinet za biološku terapiju nastavlja da radi samo sa jednom medicinskom sestrom. Pored svih problema koji su se javljali i za vreme prvog talasa COVID-a19, javlja se i novi problem sa aktuelnom regionalizacijom, gde je u tom periodu najveći broj pacijenata premešten sa Reumatološkog Instituta u Beogradu u Institut Niška Banja.

14.marta 2021.godine Institut Niška Banja po treći put postaje Covid bolnica. Na osnovu predhodna dva iskustva, biološki kabinet Instituta Niška Banja nastavlja sa normalnim radom, sa svim pratećim problemima i svakodnevnim rešavanjem istih. A ja za vreme trećeg talasa COVID-a19, ulazim u crvenu kovid zonu, biološki kabinet nastavlja da funkcioniše, a ja ne znam šta se događalo više!

1. Pavlov-Dolijanović S, Jeremić I, Vujasinović Stupar N. Nove smernice u primeni hemijskih i bioloških lekova koji modifikuju tok reumatoidnog artritisa. *Acta Rheum Belgrad*, 2016; 46(1):105-116.
2. Grazio S, Novak S, Laktašić-Žerjavić N, Anić B, Babić-Naglić Đ. et al. Prijedlog preporuka hrvatskoga reumatološkoga društva za liječenje odraslih bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom i psorijatičnim artritisom biološkim lijekovima i ciljanim sintetskim molekulama. *Reumatizam* 2017; 64(2):71-87.
3. Arsin B. Terapijski protokol za primenu metotrexata (MTX) kod zapaljenskih reumatskih bolesti, *UreS/ORS 2017 ACTA Reumatologica 2017*
4. Cekić M. Put do biološke terapije u Niškoj Banji, *UreS/ORS 2019 ACTA Reumatologica Belgardensia 2019*
5. Pravilnik RFZO o listi lekova, Комисија за одобравање употребе лекова etanercept, infliximab, rituksimab, adalimumab, tocilizumab, golimumab, sekukinumab, tofacitinib и baricitinib у лечењу осигураних лица Републичког фонда за здравствено осигурање

NAJČEŠĆE NEDOUMICE PACIJENATA NA BIOLOŠKOJ TERAPIJI U PROTEKLOJ GODINI

JELICA MIŠIĆ, viša medicinska sestra
Institut za reumatologiju, Beograd

Izmenjene okolnosti, promenjen stil života, promena rutine, u periodu iza nas, nametnuli su mnoga pitanja pacijentima ali i zdravstvenim radnicima.

Godinama smo radili na dobroj komunikaciji, poverenju, unapređenju kvaliteta rada sa pacijentima. Protekli period, izazova, nepoznanica, bio je ispit za sve nas.

Iako pacijenti imaju svoje Udruženje, helpera, sajt, svakod njih, kao individua za sebe, a sa svim svojim nedoumicama, poteškoćama, problemima javljali su nam se telefonom, dolazili, tražili savet. Bilo je mnogo različitih pitanja ali su dominirala pitanja koja su bila vezana za aktuelnu situaciju. To su uglavnom pitanja koja su se odnosila na vakcinaciju i sve u vezi sa vakcinacijom. Od toga da li je preporuka da se pacijenti vakcinišu, u kom periodu, kojom vakcinom, ...

Pitanja u vezi terapije, primene, da li se biološkom leku smanjuje efikasnost ako se vakcinišu, da li trebaju da nastave sa biološkim lekom za vreme kovida...

Šta ako sam pozitivan/na, hoću ja lakše da se razbolim zbog terapije koju koristim, šta ako dobijem korona virus ...

Nisu izostala ni pitanja u vezi suplemenata, alternativne medicine, terapije za imunitet. Takođe pitanja u vezi sa ishranom, izlaganje suncu.

Načelno, a po preporukama Svetske zdravstvene organizacije, Američkog koledža za reumatologiju, Evropske lige za borbu protiv reumatizma, zauzet je stav da pacijenti na biološkoj terapiji, pored poštovanja mera prevencije, trebaju da se vakcinišu. Uputstva, savete, preporuke, delili smo svakodnevno pacijentima. Izdvojila bih strah od vakcinacije, kao često definisanu nedoumicu.

Nedovoljno lekara specijalista, jer su bili mobilisani u kovid bolnici Batajnica, deficit medicinskih sestara koje su takođe bile u kovid bolnicama, odsustva po raznim osnovama, Dnevna bolnica Instituta za reumatologiju je kompenzovala i pokrivala radom mladih lekara, ali i kompetetnih medicinskih sestara.

Literatura:

1. *Lapčević M. Vojinović J. Damjanov N. Šefik Bukilica M. Ilić T. Tomić Lučić A. Stamenković B. Ostojić P. Zlatkov Švenda M. Jeremić I. Erdeljan B. Zeković S. Kosanović M. Acta rheumatologica Belgradensia, vol. 48, supplement 1, 109 - 113, 201 Priključni se zadnji je voz- uoči rano*
2. *www.reumatologija.rs/korona-reumatske-bolesti*
3. *Lapčević Mirjana, Ivica Jeremić, Acta rheumatologica Belgradensia, vol. 47, supplement, 94 - 96, 2017, Uzroci loše adherence iz ugla lekara i ugla bolesnika*
4. *https://eular.org*
5. *https://openwho.org/courses/COVID-19-IPC-SR*

ZNAČAJ PROJEKTA “NE ODLAŽI – VREME JE ZA POSAO” ZA ZAJEDNICU

Prim. dr MIRJANA LAPČEVIĆ
Udruženje obolelih od reumatskih bolesti Srbije

Kratak sadržaj: Ekonomski aspekt troškova lečenja obolelih od reumatskih i koštanozglobnih bolesti (RMB), uključuje porodicu obolelog, zdravstveni sistem, čitavo društvo, što se naročito odnosi na godine života prilagođene invaliditetu, na godine izgubljenog života i godine izgubljenog produktivnog života kod bolesnika koji boluju od RMB. Prema Briselskoj deklaraciji u RS oko 1800000 građana boluje od RMB. Projekat “Ne odlaži – Vreme je za posao” je nastavak EULAR-ovog projekta „Ne odlaži – Vreme je za rad“ koji je Udruženje obolelih od reumatskih bolesti RS (ORS) realizovalo 2019.godine. **Cilj** projekta je upoznavanje opšte javnosti, državnih institucija sa činjenicom da u RS od hroničnih artritisa (HAR) boluje oko 70000 odraslih i oko 2000 dece; da motivišemo obolele od HAR da se prijave za posao, za kategorizaciju invalidnosti; identifikujemo sve prepreke koje postoje prilikom zapošljavanja osoba sa HAR i edukujemo obe strane, kako zaposlene, tako i poslodavce da mogu da rastu zajedno; da istaknemo važnost svakodnevne komunikacije i društvenog života za osobu sa RMD, kako im rad i bavljenje njime mogu pomoći u borbi protiv bolesti i povećanju njihovog ukupnog zdravstvenog stanja i kvaliteta života . Projekat je realizovan kroz četiri faze. 1. Upoznavanje nezaposlenih lica obolelih od RMD sa programom edukacije Nacionalne službe za zapošljavanje (NSZZ). 2. Komunikacija sa Ministarstvom za rad, zapošljavanje, boračka i socijalna pitanja (MZRBSPP) i upoznavanje sa aktuelnim Zakonom. 3. Obaveštavanje i poziv za učešće obolelih od RMD na onlajn tribini preko društvenih mreža od 23. aprila do 17. maja 2021. godine, kada je održana onlajn tribina. Zainteresovani su uz prijavu popunili upitnik. 4. ORS je organizovao 24. maja 2021. u beogradskom Press centru konferenciju za medije povodom realizacije projekta. Uvodne napomene dala je predsednica ORS-a, a sagovornici su bili prof. dr. Darija Kisić Tepavčević, ministarka MZRBSPP, koja je istakla da se ključna reč projekta, ne odlaži, odnosi ne samo na postavljanje dijagnoze i započinjanje terapije već je cilj da se oboleli od RMD što bolje uklope u sve socijalne i ostale aktivnosti. Velika učestalost oboljevanja od RMD i ovakvi skupovi povećavaju vidljivost ovog problema. MZRBSPP će nastaviti sa nizom aktivnosti da se poveća vidljivost osoba sa invaliditetom (OSI) i olakša njihovo radno angažovanje, povećaju njihova produktivnost i kvalitet života. Prof. dr. Mirjana Šefik Bukilica, predsednica Udruženja reumatologa Srbije (UreS) rekla je da je cilj reumatologa da kod pacijenata obolelih od HAR rano postave dijagnozu i započinju lečenje u cilju sprečavanja invaliditeta, jer je oštećenje zglobova kad do njega dođe trajno. Od HAR obolevaju mlađe osobe, u radnom i reproduktivnom periodu koje treba da pokažu najveću radnu produktivnost i sa 100% učestvuju u procesu rada. Cilj je da se u prva tri meseca postavi dijagnoza i tu je od velikog značaja edukacija izabranih lekara koja je dala rezultate. Ipak ima bolesnika koji ne odgovaraju na terapiju ili se kasno javljaju lekarima. Kod njih dolazi do oštećenja i pojave invalidnosti što umanjuje njihovu radnu sposobnost. Podstičemo pacijente da se redovno kontrolišu, da uzimaju terapiju, da rade i da što manje odsustvuju sa posla jer je u njihovoj bolesti važna i materijalna i psiho-socijalna komponenta. Ako nisu u stanju da rade određene poslove, uvek se mogu naći lakši poslovi koji im odgovaraju. Tu je veliki značaj poslodavaca koji bi trebalo da uvažavaju naše i preporuke medicine rada. Srđan Drobnjaković, direktor Unije poslodavaca Srbije, govorio je o rezultatima istraživanja sprovedenog sa međunarodnom organizacijom rada (MOR) 2019. koje je pokazalo da je pogrešno što poslodavci ignorišu OSI u Srbiji, a od kojih ima 70.000 radno sposobnih osoba RMD. Poslodavce treba zainteresovati i ubediti da je u njihovom interesu da zaposle OSI. Dostavio nam je spisak poslodavaca koji rado primaju OSI. Srđan Andrijić i Nada Soković iz Nacio-

nalne službe za zapošljavanje (NSZZ) govorili su o trogodišnjoj dobroj saradnji sa ORS-om. Tokom on lajn radionice informisali su i motivisali učesnike da se prijave NSZZ ako ne rade i ako rade, a žele da promene posao. Zakon o profesionalnoj rehabilitaciji i zapošljavanju OSI iz 2009. doneo je promene i OSI sada mogu da pristupe proceni radne sposobnosti, da ostvare kategoriju invalidnosti i edukuju se za proces zapošljavanja. OSI su često malo usporenije, ali uvek se mogu naći radna mesta na kojima će oni moći da daju svoj doprinos. Uputio je poziv poslodavcima da posete sajt NSZZ i da koriste javne pozive i set mera za OSI uz napomenu da se razne mere mogu kombinovati kako bi se OSI omogućilo da rade i da se osećaju društveno korisnim i zadovoljnim članovima društva.

Literatura:

1. Zlatkovic-Svenda M, Stojanovic R, Sipetic-Grujicic S, Guillemin F. Prevalence of rheumatoid arthritis in Serbia, *Rheumatol Int.* 2014;34(5):649-658.
2. Zlatkovic-Svenda M, Stojanovic R, Sipetic-Grujicic S, Radak-Perovic M, Damjanov N, Guillemin F. Prevalence of spondyloarthritis in Serbia: a EULAR endorsed study. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(10):1940-1942 *annrheumdis-2015-207359.*
3. M.Lapčević, J. Vojinović, N.Damjanov, M. Šefik-Bukilica, T. Ilić, et al *Priključi se zadnji je voz – Uoči rano (projekat EULAR). Acta rheumatologica Belgradiensia, godište 48 Supplement 1, 2018. 109-112*
4. S. Savić, Uticaj terapije na radnu sposobnost i kvalitet života. *Acta rheumatologica Belgradiensia, godište 49 Supplement 1, 2019. 93-4*
5. B.Šuštran, V.Šuštran; Procena radne sposobnosti kod obolelih od hroničnih artritisa. *Acta rheumatologica Belgradiensia, godište 49 Supplement 1, 2019. 91-3*
6. Mirjana Zlatkovic-Svenda Rheumatic Musculoskeletal Diseases in Serbia. In: Serbia: Current Political, Economic and Social Issues and Challenges, Nova Publishers, New York. February 2019. ISBN: 978-1-53615-059-9. (atačment 3, str 214)
7. „Ne odlaži – Vreme je za rad“ Realizacija projekta Udruženja obolelih od reumatskih bolesti Republike Srbije. A.Smiljković1 , V.Živković *Acta rheumatologica Belgradiensia, godište 49 Supplement 1, 2019. 94-96*
8. N. Damjanov, J. Vojinović, (2012). *Indirect costs of rheumatoid arthritis in Serbia related to work absenteeism, medical welfare and rehabilitation costs*

ZNAČAJ RANE DIJAGNOZE I TERAPIJE HRONIČNIH ARTRITISA U OČUVANJU RADNE SPOSOBNOSTI I KVALITETA ŽIVOTA OBOLELIH

Klin. asist. dr sci. med. dr IVICA JEREMIĆ, naučni saradik
Institut za reumatologiju, Beograd
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Reumatske bolesti su najčešći razlog za invalidnost odraslih osoba. Muskuloskeletne bolesti su razlog za najveće zdravstvene troškove zbog svoje velike učestalosti i stepena invaliditeta koji izazivaju. Hronični artritis su najdestruktivniji u prvoj godini trajanja bolesti. Jednom nastala anatomska oštećenja su ireverzibilna i doprinose trajnom gubitku radne sposobnosti. Nakon 10 godina trajanja nedovoljno dobro lečene bolesti polovina bolesnika je radno nesposobna. Produktivnost onih koji rade je smanjena za 20% do 25% u odnosu na radnike koji nemaju artritis. Radni apsentizam iznosi i do 30 radnih dana godišnje. Bolesnici kod kojih se lečenje započne ranije imaju bolju prognozu, manje oštećenje zglobova i značajno bolje očuvanu funkcijsku sposobnost. Neophodno je rano započeti lečenje imunosupresivnom terapijom, uglavnom metotreksatom. Tako je ključno rano uvoditi druge vidove lečenja (biološki lekovi, inhibitori kinaza) kod onih pacijenata kod kojih nije postignut terapijski cilj primenom samo metotreksata.

Literatura:

1. Galloway J, Capron JP, De Leonardis F, Fakhouri W, Rose A, Kouris I, Burke T. *The impact of disease severity and duration on cost, early retirement and ability to work in rheumatoid arthritis in Europe: an economic modelling study.* *Rheumatol Adv Pract.* 2020 Sep 16;4(2):rkaa041.
2. Xiang L, Low AHL, Leung YY, Fong W, Gan WH, Graves N, Thumboo J. *Work disability in rheumatic diseases: Baseline results from an inception cohort.* *Int J Rheum Dis.* 2020 Aug;23(8):1040-1049.
3. Mankia K, Di Matteo A, Emery P. *Prevention and cure: The major unmet needs in the management of rheumatoid arthritis.* *J Autoimmun.* 2020 Jun;110:102399.
4. Berner C, Haider S, Grabovac I, Lamprecht T, Fenzl KH, Erlacher L, Quittan M, Dorner TE. *Work Ability and Employment in Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study on the Role of Muscle Strength and Lower Extremity Function.* *Int J Rheumatol.* 2018 Aug 1;2018:3756207.
5. Hansen SM, Hetland ML, Pedersen J, Østergaard M, Rubak TS, Bjorner JB. *Work ability in rheumatoid arthritis patients: a register study on the prospective risk of exclusion and probability of returning to work.* *Rheumatology (Oxford).* 2017 Jul 1;56(7):1135-1143.

PODRŠKA U ZAPOŠLJAVANJU OSOBA SA INVALIDITETOM

NADA SOKOVIĆ i SRĐAN ANDRIJANIĆ
Nacionlna služba za zapošljavanje

Uloga Nacionalne službe za zapošljavanje (NSZ) se ogleda u stvaranju uslova za ravnopravno uključivanje osoba sa invaliditetom (OSI) na tržište rada u skladu sa Zakonom o profesionalnoj rehabilitaciji i zapošljavanju OSI, Zakonom o zapošljavanju i osiguranju za slučaj nezaposlenosti, kao i ostalim pozitivno pravnim propisima*, a naročito onim koji regulišu zabranu diskriminacije. U cilju podsticanja i pružanja podrške u zapošljavanju OSI, NSZ sprovodi mere aktivne politike zapošljavanja koji obuhvataju različite programe profesionalne rehabilitacije, odnosno programe za podsticanja zapošljavanja za nezaposlene OSI i poslodavce, organizuje i učestvuje u proceni radne sposobnosti i mogućnosti zaposlenja ili održanja zaposlenja. Prema strateškim dokumentima, uloga NSZ je prvenstveno informativno - savetodavna kada su u pitanju poslodavci, kao i OSI. Uz stručnu i finansijsku pomoć OSI se brže i uspešnije integrišu u radnu sredinu i poslovne procese. Korišćenjem programa zapošljavanja namenjenih OSI, poslodavac smanjuje troškove, promovise svoje preduzeće kao društveno odgovornu kompaniju i gradi dobar poslovni imidž. Poslodavci i nezaposlene OSI mogu istovremeno koristiti više različitih programa i mera, pri čemu NSZ pruža operativnu i stručnu podršku. Pored aktivnosti na realizaciji programa i mera aktivne politike zapošljavanja u cilju unapređenja položaja OSI na tržištu rada, NSZ saraduje sa udruženjima osoba sa invaliditetom, organizacijama civilnog društva, obrazovnim i drugim institucijama u oblasti profesionalne rehabilitacije, učestvuje u projektnim aktivnostima.

**Osnovna zakonska i podzakonska akta koja regulišu oblast profesionalne rehabilitacije i zapošljavanja OSI:*

- *Zakon o profesionalnoj rehabilitaciji i zapošljavanju OSI ("Sl.glasnik RS", br.36/09, 32/13)*
- *Pravilnik o načinu praćenja izvršavanja obaveze zapošljavanja OSI i načinu dokazivanja izvršavanja te obaveze ("Sl.glasnik RS", br.33/10, 48/10, 113/13)*
- *Pravilnik o bližem načinu, troškovima i kriterijumima za procenu radne sposobnosti i mogućnosti zaposlenja ili održanja zaposlenja OSI (" Sl.glasnik RS", br.36/10, 97/13)*
- *Pravilnik o bližim uslovima, kriterijumima i standardima za sprovođenje mera i aktivnosti profesionalne rehabilitacije ("Sl.glasnik RS", br.112/09)*

Pružanje podrške u zapošljavanju OSI se ogleda kroz podsticanje zapošljavanja OSI na otvorenom tržištu rada, podizanje njihove efikasnosti u radu i učenju, uspostavljanjem mehanizama pripreme i podrške na radnom mestu, podizanje svesti poslodavaca i svih partnera uključenih u proces profesionalne rehabilitacije i zapošljavanja OSI. Ostvarivanje navedenih ciljeva NSZ sprovodi kroz sledeće aktivnosti: informativno-savetodavni rad; vršenje procene zapošljivosti i utvrđivanje individualnih planova zapošljavanja; vršenje procene radne sposobnosti; uključivanje OSI u mere i aktivnosti profesionalne rehabilitacije (motivaciono-aktivacione obuke, obuke za sticanje znanja i veština za obavljanje konkretnih poslova, programe stručnog osposobljavanja); uključivanje u mere za podsticanje zapošljavanja OSI; uključivanje u mere podrške za zapošljavanje OSI pod posebnim uslovima.

Na osnovu dosadašnjeg iskustva u radu sa poslodavcima, kao i udruženjima OSI, konstatujemo da su poteškoće kod zapošljavanja OSI njihova niska kvalifikaciona struktura, uzak izbor zanimanja u stručnim školama po specijalnom programu, nedovoljni finansijski podsticaji. Sa druge strane, veliki problem u integraciji ove kategorije nezaposlenih u sve društvene tokove, predstavljaju arhitektonske i komunikacione barijere, neadekvatan gradski i prigradski prevoz, kao i nedostatak

službi podrške (radni centri, personalni asistenti, radni asistenti, asistenti u nastavi i sl.). U cilju podsticanje poslodavaca za zapošljavanje OSI i jačanja kompetencija i motivisanje za prihvatanje, pružanje stručne pomoći kod zapošljavanja, uvođenja u posao i praćenje OSI, NSZ pruža podršku poslodavcima sledećim aktivnostima: vrši obilazak poslodavaca; organizuje tematske sastanke, okrugle stolove, tribine i slične oblike neposrednog kontakta sa poslodavcima, koji omogućavaju razmenu informacija i realizaciju savetodavne usluge; organizuje sajmove zapošljavanja za OSI. Sprovođenjem navedenih aktivnosti vrši se promovisanje programa za zapošljavanje OSI, informisanje o opštim i posebnim uslovima za njihovo zapošljavanje, podiže se svest o značaju pružanja podrške zapošljavanju OSI, poštovanja zakonskih odredbi i jačanju društvene odgovornosti, kao i posledicama neformalne zaposlenosti i diskriminacije.

Tokom „Kongresa“ upoznaćemo obolele od reumatskih bolesti, pre svega sa aktuelnom zakonskom regulativom u oblasti rada i zapošljavanja OSI, najvažnijim zakonskim aspektima, odnosno njihovim pravima i obavezama. U posebnom segmentu biće izložen postupak procene radne sposobnosti u RS po proceduralnim fazama, sa osvrtom na tumačenje stepena procene radne sposobnosti. Obolele od reumatskih bolesti ćemo upoznati i sa merama aktivne politike zapošljavanja koje sprovodi NSZ u cilju povećanja njihovih mogućnosti za zapošljavanje odnosno integraciju na tržište rada, kako mera namenjenih isključivo OSI tako i ostalih mera u okviru kojih imaju prednost pri uključivanju kao teže zapošljiva kategorija.

ŠTA NAM DONOSI LEČENJE DUGOTRAJNOG ZAPALJENJA ZGLOBOVA I KIČMENOG STUBA NOVIM LEKOVIMA KOJI MENJAJU TOK BOLESTI

Doc. dr GORAN RADUNOVIĆ

Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Hronična zapaljenjska reumatska oboljenja zglobova i kičmenog stuba bolesti su koje, osim u retkim izuzetecima, traju doživotno i utiču na kvalitet i očekivanu dužinu života. Iako je u poslednjih četvrt veka, zbog njihove primene, postignut znatan napredak u prognozi i ishodima ovih oboljenja, čak ni savremeni lekovi ne mogu uvek da pomognu onoliko koliko je potrebno da se postigne zadovoljstvo kod svih pacijenata i njihovih lekara.

Pored novih lekova koji su odobreni za upotrebu u Republici Srbiji, u Institutu za reumatologiju i drugim značajnim reumatološkim centrima, sprovode se strukturisana ispitivanja novih supstancija koje predstavljaju kandidate da postanu lekovi za reumatske bolest, pod nadzorom Etičkog odbora Srbije i međunarodnih tela koje se bave kontrolisanjem kliničkih ispitivanja. Svi novi lekovi morali su da prođu takav put i budu odobreni za lečenje na osnovu čvrstih dokaza o najmanje sličnoj efikasnosti i bezbednosti sa postojećim lekovima. Učeće u takvim projektima predstavlja dobrovoljni moralni čin, koji u krajnjoj instanci omogućava napredak i bolju budućnost obolelih od reumatskih bolesti.

Grupe novih lekova koji menjaju tok zapaljenjskih reumatskih bolesti obuhvataju lekove slične već odobrenim biološkim lekovima, koje nazivamo biosimilarima, ali i lekove sa potpuno novim mehanizmom dejstva, kao što su lekovi koji zaustavljaju transkripciju ključnih faktora zapaljenja (u prvom redu inhibitori raznih oblika Janus kinaze), ili inhibitori IL-17, IL-12/23 i ostalih činilaca koji omogućavaju upalne procese.

Nije teško shvatiti da veći broj terapijskih mogućnosti, uprkos znatnim materijalnim ograničenjima, može omogućiti popravljavanje zdravstvenog stanja kod nećeg broja pacijenata sa reumatskim bolestima i da nameće veću odgovornost lekara koji treba da sa svojim bolesnicima usaglase ciljeve lečenja i obezbede najbolju moguću efektivnost lečenja, odnosno prognozu bolesti. U našoj zemlji u ovom trenutku jedana od prepreka za ostvarivanje tog cilja je spori i administrativno zahtevni mehanizam odobravanja upotrebe ovih lekova o trošku RFZO, kao i opredeljivanje nedovoljno sredstava da bi se sve takve potrebe pacijenata mogle zadovoljiti na vreme.

Osnovna uloga, a možemo reći i svrha postojanja udruženja bolesnika sa reumatskim bolestima, sadržana je u tome da se kroz popravljavanje dostupnosti novih lekova omogući najbolje moguće lečenje reumatskih bolesti. Jedini način da se to postigne je stalno usmeravanje pažnje javnosti na uticaj, posledice i štete koje našoj zajednici pričinjavaju zapaljenjske reumatske bolesti, uporedo sa postupcima koji mogu da doprinesu popravljaju situacije, a to su pritisak na RFZO da odobri više sredstava za lečenje najtežih reumatskih bolesti, da pojednostavi odobravanje izdavanja novih lekova, da se bitno ubrza dolazak inovativnih lekova na listu lekova koje RFZO odobrava, kao i da se stalno prikazuju dostignuća koja su postignuta pravovremenom upotrebom novih lekova, koja nisu bila moguća pre dvadesetak godina.

Prema dosadašnjim iskustvima efikasnost i bezbednost, uključujući imunogeničnost, biološki sličnih lekova (biosimilarna infliksimaba, adalimumaba, etanercepta, rituksimaba i tocilizumaba) u potpunosti je komparabilna sa originalnim lekovima i oni se mogu primenjivati kada je indikovani originalni lek, uz ogradu da promene leka biološki sličnim lekom nije poželjna ukoliko ne postoje posebni razlozi, jer se u odrđenim ekspertskim krugovima smatra da to može pokrenuti odgovor imunskog sistema i dovesti do gubitka efikasnosti ili neželjenih događaja tokom lečenja.

Novi lekovi sa novim mehanizmom dejstva uglavnom obuhvataju inhibitore tirozin kinaza, odnosno kada su u pitanju zapaljenjske reumatske bolesti, nekoliko inhibitora pripadnika porodice Janus kinaza (JAKi), koji se razlikuju po tome na koje članove ove familije molekula prevashodno deluju. To su sledeći molekuli:

1. Tofacitinib (originalni naziv Xeljanz) koji je panJAK inhibitor, najviše aktivan protiv JAK3 u lečenju reumatoidnog artritisa (RA), psorijaznog artritisa (PsA) i psorijaze (Pso). Prvi put je odobren u USA u novembru 2012. kod bolesnika sa nekontrolisanim RA i pored lečenja metotreksatom.
2. Baricitinib (Olumiant) je uravnoteženi inhibitor JAK1/JAK2 za lečenje RA odobren u USA 2018. godine, koji se sada ispituje u psorijazi i sistemskom eritemskom lupusu.
3. Peficitinib (Smyraf) uglavnom deluje na JAK3 i odobren je u Japanu 2019, za lečenje RA.
4. Upadacitinib (Rinvoq) je predominantni inhibitor JAK1 za lečenje RA odobren za upotrebu u USA od avgusta 2019.
5. Filgotinib (Jyseleca) takođe protiv JAK1 odobren je za lečenje RA u EU i Japanu u septembru 2020.

Među JAK inhibitorima u Srbiji su trenutno odobreni tofacitinib, baricitinib i upadacitinib, dok se na listi lekova koje odobrava RFZO nalaze samo prva 2 leka. Smatra se da lečenje JAK inhibitorima pruža jednaku efikasnost u kontroli zapaljenjskih reumatskih bolesti sa sličnim profilom bezbednosti kao prilikom upotrebe bioloških lekova. Prednost navedenih lekova u odnosu na biološke je u tome da se primenjuju u vidu tableta jednom ili dvaput dnevno, zbog čega je njihova primena manje rizična i komfornija za pacijente, a i prekidanjem lečenja u slučajevima neželjenih događaja, eliminacija ovih lekova je znatno brža.

Secukinumab (Cosentyx) je novi biološki lek koji predstavlja monoklonsko antitelo protiv IL-17A, za koga je potvrđeno u brojnim eksperimentalnim i farmakodinamskim ispitivanjima da predstavlja jedan od ključnih medijatora koji pokreću patološke procese u spondiloartritisima, utičući na delovanje T-pomagačkih limfocita. Lek je odobren za lečenje psorijaze (2015. godine), psorijaznog

artritisu i ankilozirajućeg spondilitisa (2016. godine) u USA i EU istovremeno. Njegova efikasnost i bezbednost su slične anti-TNF lekovima (biološkim lekovima koji su bili jedini odobreni za lečenje spondiloartritisu), ali u formama bolesti gde postoji značajno zahvaranje enteza, odnosno pojava „kobasičastih prstiju“ može imati prednosti u odnosu na ostale biološke lekove. Pojava secukinuma zaista je veliki pomak u lečenju pacijenata sa spondiloartritisom, koji su zahvaljujući tome dobili alternativni vid efikasnog lečenja svoje bolesti.

Umesto zaključka, želim da vas uputim na razmišljanje da li bi kvalitet života i radna sposobnost mnogih reumatskih bolesnika mogla da se sačuva bez inovativnih lekova, kao i savesnih i kontrolisanih kliničkih istraživanja.

LITERATURA

1. Zerbini CA, Lomonte AB (May 2012). Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2012; 8 (4): 319–31. doi:10.1586/eci.12.19.
2. Xeljanz (tofacitinib) Tablets, for Oral Use and Xeljanz XR (tofacitinib) Extended Release Tablets, for Oral Use. Full Prescribing Information”. Pfizer Labs. Division of Pfizer, Inc. NY, NY 10017. Retrieved 16 July 2016.
3. FDA Approves OLUMIANT® (baricitinib) 2-mg Tablets for the Treatment of Adults with Moderately-to-Severely Active Rheumatoid Arthritis. Eli Lilly and Company. 1 June 2018. Retrieved 21 August 2018.
4. Kivitz AJ, Gutierrez-Ureña SR, Poiley J, Genovese MC, Kristy R, Shay K, Wang X, Garg JP, Zubrzycka-Sienkiewicz A. Peficitinib, a JAK Inhibitor, in the Treatment of Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis in Patients With an Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis & Rheumatology* 2017; 69 (4): 709–719. doi:10.1002/art.39955.
5. Genovese MC, Greenwald M, Coddling C, Zubrzycka-Sienkiewicz A, Kivitz AJ, Wang A, Shay K, Wang X, Garg JP, Cardiel MH). Peficitinib, a JAK Inhibitor, in Combination With Limited Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in the Treatment of Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2017; 69 (5): 932–942. doi:10.1002/art.40054.
6. Markham A, Keam SJ). Peficitinib: First Global Approval. *Drugs* 2019; 79 (8): 887–891. doi:10.1007/s40265-019-01131-y.
7. AbbVie Receives FDA Approval of RINVOQ™ (upadacitinib), an Oral JAK Inhibitor For The Treatment of Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis | AbbVie News Center. news.abbvie.com. Retrieved 16 August 2019.
8. Clinical Trials with GLPG0634. *ClinicalTrials.gov*. Retrieved 16 July 2016.
9. Cosentyx EPAR. European Medicines Agency (EMA). Retrieved 23 September 2020.
10. Cosentyx 150 mg solution for injection in pre-filled syringe and pre-filled pen - Summary of Product Characteristics. UK Electronic Medicines Compendium. 15 August 2017. Retrieved 2 October 2017.
11. Patel NU, Vera NC, Shealy ER, Wetzel M, Feldman SR. A Review of the Use of Secukinumab for Psoriatic Arthritis. *Rheumatology and Therapy* 2017; 4 (2): 233–246. doi:10.1007/s40744-017-0076-0.
12. Lubrano E, Perrotta FM. Secukinumab for ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2016;12: 1587–1592. doi:10.2147/TCRM.S100091.

MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA LEKOVA TOKOM TERAPIJE HRONIČNIH ARTRITISA

Doc. dr PREDRAG OSTOJIĆ
Institut za reumatologiju, Beograd
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

KRATAK SADRŽAJ:

Lečenje hroničnih artritisa uključuje primenu antiinflamatornih i imunosupresivnih lekova, koji mogu da se podele u nekoliko grupa:

1. Konvencionalni sintetski lekovi koji menjaju tok bolesti (ksLMTB),
2. Biološki lekovi koji menjaju tok bolesti (bLMTB),
3. Sintetski lekovi koji menjaju tok bolesti sa ciljanim dejstvom (tsLMTB). Primena ovih lekova je udružena sa većim rizikom od infekcija, uključujući oportunističke infekcije (tuberkuloza i herpes zoster). Postoje određeni neželjeni efekti koji su karakteristični za svaku grupu lekova, koje je neophodno pratiti tokom terapije.

ksLMTB, kao što su metotreksat, leflunomid i sulfasalazin, mogu da deluju hepatotoksično (porast transaminaza), nefrotoksično (mikrohematurija i eritrociturija) i mijelosupresivno (anemija, leukocitopenija i trombocitopenija). Ovi lekovi nereko uzrokuju gastričke tegobe (mučnina, povraćanje, dijareja).

bLMTB mogu da budu održeni sa porastom transaminaza, neutropenijom i trombocitopenijom tsLMTB su udruženi sa većom učestalošću herpes zostera i dubokih venskih tromboza.

Bolesnici koji primaju ovu terapiju treba da budu upoznati sa mogućim neželjenim efektima, kako bi ih sami na vreme prepoznali i javili se lekaru.

PSORIJAZNI ARTRITIS IZ UGLA REUMATOLOGA

Klin. asist. dr sci. med. dr IVICA JEREMIĆ, naučni saradnik
Institut za reumatologiju, Beograd,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Psorijazni artritis je zapaljenje zglobova, tetiva, ligamenata i drugih elemenata koštano-zglobnog sistema koje se javlja kod ljudi koji boluju od psorijaze ili u porodici imaju obolelog od psorijaze. Psorijazni artritis ima oko trećina pacijenata koji boluju od psorijaze. Bolest može da ima vrlo različit tok, nekada od vrlo blagih oblika bolesti koji često prođu i neprepoznati, pa sve do vrlo ozbiljnih oblika bolesti koji mogu da ostave teške deformacije na zglobovima.

Koja pitanja pacijenti najčešće postavljaju reumatologu?

Zašto sam baš ja dobio psorijazni artritis?

Kao i za većinu drugih hroničnih bolesti mi nismo sigurni šta ih zapravo izaziva. Znamo samo koji su faktori rizika za nastanak bolesti. Kod psorijaznog artritisa važni su genetski faktori i veliki broj pacijenata ima nekog srodnika koji je oboleo od psorijaze ili psorijaznog artritisa ili neke druge autoimunske bolesti. Gojaznost je faktor rizika za nastanak psorijaze, a gojazni pacijenti sa psorijaznom imaju značajno veći rizik od nastanka psorijaznog artritisa. Takođe, gojazni pacijenti imaju agresivnije oblike bolesti. Pušenje je vrlo značajan faktor rizika za nastanak psorijaznog artritisa.

Žene pušači oboljevaju oko 3 puta češće od nepušača (1). Pokazana je veza nastanka artritisa sa nekim infekcijama, možda najviše ima dokaza za HIV infekciju. Takođe je pokazano da kod nekih pacijenata sa psorijazom fizička trauma može da inicira nastanak psorijaznog artritisa (2).

Da li ću bolest imati doživotno i da li ću zauvek morati da uzimam lekove?

Nažalost psorijazni artritis je hronična bolest i kod najvećeg broja pacijenata zahteva hroničnu primenu terapije. Ipak bolest može da ima vrlo različit tok i da u nekim fazama bolest ulazi u dugotrajne remisije koje ne zahtevaju primenu lekova. Ipak, cilj i reumatologa i pacijenta je da se postigne optimalna kontrola bolesti sa najmanjom potrebnom količinom lekova.

Koji lekovi se koriste za lečenje psorijaznog artritisa? Da li su lekovi opasni? Da li će mi oštetiti neke organe?

Danas reumatolozi najviše koriste metotreksat, sulfasalazin, leflunomid i nešto ređe ciklosporin A. Metotreksat je lek iz grupe citostatika što često uplaši pacijente i zbog čega dosta pacijenata izbegava da ga uzima. Međutim radi se o jednom od najbezbednijih lekova za dugoročnu primenu, ako se koristi na odgovarajući način. Pacijenti moraju periodično da rade određene analize (krvnu sliku, enzime jetre) prema uputstvu svog lekara, u početku češće, obično jednom mesečno, a kasnije jednom u 3 meseca. Inače, u psorijaznom artritisu, metotreksat češće izaziva poremećaj enzima jetre, za razliku od reumatoidnog artritisa, verovatno iz razloga što pacijenti sa psorijaznim artritiskom imaju mnogo češće masnu jetru. Metotreksat deluje i na promene na koži. Sulfasalazin i leflunomid su alternative za metotreksat u slučajju neefikasnosti. Ova dva leka dobro deluju na zglobove, ali nisu dovoljno efikasni za promene po koži. Ciklosporin A deluje i na psorijazu i na psorijazni artritis, ali se danas retko koristi zbog svojih neželjenih dejstava

Kada se za lečenje psorijaznog artritisa koriste biološki lekovi? Da li su oni bezbedniji od metotreksata?

Biološki lekovi se koriste za one pacijente kod kojih se standardnom terapijom ne može postići odgovarajuća kontrola bolesti (3). Biološki lekovi su obično rezervisani za najteže forme bolesti ili se pak koriste u oblicima bolesti koji ne reaguju na standardnu terapiju metotreksatom i drugim lekovima, kao što je psorijazni spondilitis, odnosno zahvatanje kičmenog stuba u okviru psorijazne bolesti. Biološki lekovi se najčešće dobijaju uz klasične lekove. Kod većine pacijenata su vrlo bezbedni, a pacijenta izlažu nešto povećanom riziku od nastanka infekcija.

Da li nekako mogu sebi da pomognem? Da li treba da izbegavam neku hranu?

Oko 40 % pacijenata sa psorijaznim artritiskom je gojazno. Redukcija telesne težine za samo 10 % može dramatično da popravi odgovor na terapiju i poveća učinak lekova. Redukcija telesne težine smanjuje kardiovaskularni rizik koji je inače značajno povećan kod pacijenata sa psorijazom i psorijaznim artritiskom. Postoje podaci da određene vrste hrane mogu da pogoršaju simptome, kao što je industrijski prerađena hrana, hrana bogata prostim šećerima i različitim aditivima. Pacijentima se savetuje mediteranska dijeta bogata omega 3 masnim kiselinama i drugim nutrijentima.

Pacijenti sa artritiskom često zbog bola u zglobovima izbegavaju fizičku aktivnost. To može da dovede do slabosti mišića, nestabilnosti zglobova i dugoročno do povećanja bola. Pored toga redovna fizička aktivnost utiče na umor, raspoloženje i redukciju kardiovaskularnog rizika.

LITERATURA

1. Pezzolo E, Naldi L. The relationship between smoking, psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15(1):41-48.
2. Thorarensen SM, Lu N, Ogdie A, Gelfand JM, Choi HK, Love TJ. Physical trauma recorded in primary care is associated with the onset of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(3):521-525.

3. Ogdie A, Coates LC, Gladman DD. Treatment guidelines in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(Suppl 1):37-46.
4. Naldi L, Conti A, Cazzaniga S, Patrizi A, Pazzaglia M, Lanzoni A, Veneziano L, Pellacani G. Diet and physical exercise in psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2014;170(3):634-42.

PSORIJAZNI ARTRITIS IZ UGLA DERMATOLOGA

Doc.dr DUBRAVKA ŽIVANOVIĆ
Klinika za dermatovenerologiju UKCS
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Psorijaza je česta, hronična, inflamatorna bolest koja zahvata kožu, a kod oko 20% obolelih može zahvatiti i zglobove (1). Uzrok je fizičkog i psihološkog morbiditeta i značajan ekonomski udarac za pacijenta, kao i za zdravstveni sistem, usled dugogodišnjeg korišćenja medikamenata i čestih poseta lekaru.

Dosadašnja istraživanja su pokazala da je psorijaza multifaktorijelna bolest posredovana imunskim mehanizmima sa jasnom genetskom predispozicijom, odnosno pripada takozvanim kompleksnim genetskim bolestima, kod kojih je rizik od oboljevanja uslovljen višestrukom interakcijom gena i faktora spoljašnje sredine (2).

Od psorijaze boluje 1–3% svetske populacije, odnosno više od 125 miliona ljudi širom sveta (3, 4, 5). Prevalencija i incidencija ovog oboljenja pokazuju značajne etničke i geografske varijacije (6, 7, 8). Najviša je u Severnoj Evropi, a najniža u Istočnoj Aziji i retko se viđa kod pripadnika crne rase (9).

O važnosti genetske predispozicije govori podatak da se psorijaza javlja kod oko 60% jednojajčanih blizanaca (10) a približno jedna trećina pacijenata daje podatak o nekom rođaku koji boluje od ove bolesti. Procenjuje se da je rizik da dete razvije psorijazu oko 40%, ukoliko oba roditelja imaju psorijazu, 15% ako je ima jedan roditelj, a 6% ukoliko psorijazu imaju brat ili sestra (11). U okviru naslednih faktora, primećena je udruženost psorijaze i pojedinih HLA (humani leukocitni antigeni) alela i haplotipova, i smatra se da alel HLA-Cw*06:02 predstavlja faktor najvećeg rizika za oboljevanje od psorijaze (12). Različita istraživanja su takođe pokazala 9 prijemčivih genskih lokusa za psorijazu – PSORS. Najvažniji je PSORS 1 na hromozomu 6p21 (11, 13).

Mada se psorijaza klinički različito ispoljava, većina istraživanja ukazuje da je najčešći klinički oblik ovog oboljenja psoriasis vulgaris (14). Oboljenje se karakteriše periodima remisija i egzacerbacija čiji su nastanak i trajanje nepredvidivi. Najčešće se javlja krajem treće decenije života, mada je moguća pojava bolesti kako u neonatalnom periodu tako i u dubokoj starosti. Na osnovu početka bolesti, psorijazu je moguće podeliti na tip 1, koji se dijagnostikuje pre navršene tridesete godine života i tip 2 koji se javlja kasnije (15). Tip 1 psorijaze, koji se dijagnostikuje kod približno 65% pacijenata sa psorijazom, povezuje se sa težom kliničkom formom bolesti. Tip 2 psorijaze, javlja se kod približno 35% pacijenta, najčešće starijih od 40 godina, bez pozitivne porodične anamneze i češće je udružen sa promenama na noktima i zglobovima (16).

Brojni spoljašnji faktori mogu biti okidači za nastanak ili pogoršanje psorijaze, kao infekcija, trauma, konzumiranje alkohola, pušenje, emotivni stres, ishrana bogata zasićenim trans masnim kiselinama, nedostatak fizičke aktivnosti, neki lekovi (beta blokatori, antimalarici, litijum, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, inhibitori ACE), hladno vreme ili izbegavanje sunčanja (17, 18). Neke

studije su utvrdile da bi psorijaza mogla biti povezana sa pušenjem i gojaznošću još pre njenog početka (11).

U brojnim radovima pokazan je negativan uticaj psorijaze na kvalitet života obolelih (19, 20, 21). Epidemiološki podaci sugerišu da je psorijaza povezana sa povećanom frekvencijom kardiovaskularnih faktora rizika, cerebrovaskularnim insultima i iznenadnom smrtni (22). Tokom poslednje decenije, mnoge studije širom sveta pokazuju da kod osoba sa psorijazom postoje i drugi brojni komorbiditeti: dijabetes, lipidne abnormalnosti, centralna gojaznost, virusne infekcije, inflamatorne bolesti creva, reumatoidni artritis (23).

Kod oko 20–40% pacijenata se javlja inflamatorna bolest zglobova, psorijazni artritis (PsA), najčešće nakon više godina od pojave kožnih manifestacija, koji mnogi smatraju komorbiditetom psorijaze (24). PsA se obično razvija oko 5- 10 godina od početka kutanih promena. Kod oko 75% obolelih, promene se manifestuju prvo na koži, kod 15% obolelih se pojava artritisa i promena na koži dešava uporedo a kod 10% pacijenata, prvo se pojavljuje artritis a potom i promene na koži (25). Prevalencija PsA je neprecizna, najviše zbog heterogene kliničke prezentacije, nepostojanja specifičnog laboratorijskog testa, i najvažnije, izabrani lekar često ne traži znake artritisa.

I psorijaza i PsA imaju iste patogenetske mehanizme (genetski faktori i faktori spoljašnje sredine). Budući da se kod većine, kožne promene javljaju nekoliko godina pre pojave PsA, dermatolozi su ti koji će na osnovu kliničke simptomatologije, redovnih kontrola i prediktora pojave PsA, na vreme posumnjati na moguću pojavu PsA zbog daljeg adekvatnog lečenja. Rano lečenje PsA će usporiti oboljenje i održati kvalitet života obolelih. Pojava kožnih promena na pojedinim karakterističnim predilekcionim mestima, uz promene na nokatnim pločama ukazuju na povećan rizik razvoja PsA kod pacijenata. Studije su pokazale da osobe sa psorijazom lokalizovanom na pogravini, interglutealnoj regiji i noktima imaju veći rizik za razvoj PsA (26).

PsA je seronegativan artritis povezan sa psorijazom. PsA zahvata male zglobove prstiju šaka i stopala, tipično distalne interfalangealne zglobove (poliartritis, distalni interfalangealni (DIP) artritis), ali nekada i veće zglobove (oligoartritis); DIP artritis je vrlo karakterističan za PsA i neretko ga je teško razlikovati od osteoartritisa. Kod oko 40% pacijenata sa PsA postoji zahvaćenost kičme, u vidu spondiloartritisa i sakroiliitisa. Asimetrično zahvaćanje zglobova je tipično, odnosno artritis svih zglobova na jednom prstu sa poštedom ili zahvaćanjem još jednog zgloba (1, 27). Drugo tipično ispoljavanje PsA je sa zahvaćanjem tetiva, ligamenata, ili zglobnih ovojnica – entezitis. Najčešća lokalizacija je Ahilova tetiva. Inflamatorna zahvaćenost tetiva i tetivnih ovojnica može dovesti do upale i oticanja zahvaćenog prsta, što se naziva daktilitis. Tokom bolesti, kod oko 40% obolelih može biti zahvaćeno 5 i više zglobova, dok 20% obolelih pati od progresivnih koštanih promena sličnih onim kod reumatoidnog artritisa (RA), a oko 5% ima agresivnu destruktivnu varijantu artritisa, sa brzom destrukcijom zglobova – multilantni artritis (1, 3, 27).

Opet, pacijenti ponekad ne smatraju da je od značaja da dermatologu spomenu simptome vezano za koštano zglobni sistem i često misle da su to prolazne tegobe ili pak da ne mogu da očekuju pomoć od dermatologa, i tako se odlaže dijagnoza potencijalnog PsA. Kako je PsA hronični artritis i može se kod različitih osoba manifestovati ili blagim simptomima sa retkim blažim pogoršanjima do teških progresivnih formi sa značajnim oštećenjima. Rana dijagnostika, u cilju sprečavanja progresije oboljenja i sekvele, je bitna i neophodna je saradnja i pacijenata i nadležnih dermatologa. Budući da se kod većine pacijenata sa PsA razvijaju prvo kutane promene, dermatolog je u mogućnosti da među prvima može da posumnja na rizik razvoja artritisa. Pacijenti bi trebalo da navedu bilo kakvu tegobu vezanu za koštano zglobni sistem, a dermatolog ciljanim pitanjima, kao što su na pr:

1. Da li imate otok/ bol zglobova; otok/ bol prsta; bol u kičmi
2. Da li bol traje duže od 3 meseca
3. Asimetričan otok
4. Bolove u peti (tendinitis, entezitis)

5. Kada je naintenzivniji bol (najčešće jutarnji)
6. Da li se bolovi smanjuju tokom fizičke aktivnosti?
7. Da li ste osetili jutarnju ukočenost zglobova u trajanju dužem od 30 minuta
8. Da li su vam otežani fini pokreti šaka?
9. Da li imate teškoće prilikom dužeg stajanja ili hodanja?
10. Da li imate problem sa očima?
11. Da li imate problem sa gastrointestinalnim traktom?
12. Porodična anamneza [psorijaza, inflamatorne bolesti creva (IBD), ankilozirajući spondilitis, uveitis].

Pacijenti kod kojih postoji sumnja na PsA, na osnovu kliničke prezentacije i simptoma se dalje upućuju reumatologu radi daljeg detaljnog skrininga. Koriste se različite metode ocenjivanja zahvaćenosti zglobova odnosno postojanje PsA. Jedan od njih je CASPAR (CLASSification criteria for Psoriatic Arthritis), što je dalje u domenu reumatologa (28).

Kod oko najmanje 30% pacijenata dolazi do tipičnih promena na noktima usled oštećenja nokatnog matriksa ili nokatnog krevca, poznatih kao nokatna psorijaza. Smatra se da kod čak 90% pacijenata sa PsA postoji zahvaćenost nokatnih ploča. Ove promene uključuju leukonihiju, punktiformne impresije (nokat ima izgled naprstka), distrofiju noktane ploče u vidu distalne oniholize (odizanja distalnog kraja nokatne ploče) i braonkaste diskoloracije poznate kao „fenomen uljane kapi“, subungvalnu hiperkeratozu, splinter hemoragije.

Kako dermatolog može prepoznati pacijente koji će verovatnije razviti PsA?

To su obično pacijenti kod kojih se:

1. Kutane lezije češće pojavljuju na kolenima, laktovima, kapilicijumu, donjoj polovini leđa, pregibima, genitoingvinalno, periumbilikalno, intergutealno, retroaurikularno
2. Prisutna je psorijaza nokatnih ploča
3. Obično su pušači
4. Gojazni su
5. Neretko je povišen CRP

Prema podacima iz literature, najasniji prediktori za PsA jesu zahvaćenost kapilicijuma, interglutealne/ genitoingvinalne regije i psorijaza nokatnih ploča (29).

Pacijenti se takođe žale na različite simptome kao što su umor/ zamaranje, jutarnja ukočenost zglobova, otok, bol zglobova, smanjena pokretljivost zahvaćenih zglobova, promene na očima (konjunktivitis, hiperemija). Od udruženih bolesti mogu biti zabeležene i kardiovaskularne bolesti, diabetes, IBD, anksioznost/ depresija.

Terapijski pristup je individualan i zavisi od kliničke slike i toka bolesti. Za terapiju psorijaze na raspolaganju je široka paleta lokalnih i sistemskih lekova, a njihov izbor se vrši, pored gore navedenog, i na osnovu životne dobi pacijenta, postojanja komorbiditeta ili kontraindikacija, finansijskih mogućnosti, kao i kooperativnosti pacijenta. S obzirom na to da je psorijaza hronična, rekurentna i neizlečiva bolest neophodno je dugoročnije planiranje lečenja koje će dovesti do dužih remisija bolesti, a uvođenjem kombinovane terapije, sinergistički efekat može omogućiti korišćenje nižih doza lekova i umanjiti toksične efekte.

Terapija psorijaze može se podeliti na opštu terapiju, fototerapiju i lokalnu terapiju. Lokalna terapija podrazumeva upotrebu emolijentnih indiferentnih kremova, keratolitika, preparata katrana, antralina, kortikosteroida, retinoida, derivata vitamina D3, pimekrolimusa i takrolimusa, selektivne PUVA terapije, balneofototerapije i selektivne UVB terapije. Sistemska terapija psorijaze podrazumeva upotrebu retinoida, metotreksata, fotohemoterapije, ciklosporina A, estara fumarinske kiseline, blokatora T ćelijske aktivnosti, anti-TNF antitela, anti-IL-12/IL23 p40 antitela (30, 31). U reumatologiji se insistira na terapiji metotreksatom (ako nema kontraindikacija) do 25mg nedeljno uz Folnu kiselinu posle 24h, a ukoliko nema zadovoljavajućeg efekta obavezno se uz metotreksat dodaje biološki lek.

Najnovija otkrića u patogenezi psorijaze praćena su dostupnošću novih terapijskih opcija. Novi molekuli ciljaju ključna mesta u patogenezi psorijaze. Biološki agensi su humani ili animalni proteinski molekuli, dizajnirani tako da izmene imunski odgovor ili da blokiraju specifične segmente ovog odgovora. Njihova primena je doživotna, neželjeni efekti su uglavnom povezani sa imunosupresivnim efektima, a isključivanje leka može dovesti do značajnog pogoršanja bolesti (31). Biološki agensi se duži niz godina koriste u reumatologiji, poslednjih desetak godina i u dermatologiji. Sa dermatološke strane, pacijentima sa PsA je dugo ordiniran metotreksat. Sa upotrebom bioloških agenasa, pokazana je visoka efikasnost kako za kutane lezije tako i za PsA. Započeto je sa upotrebom TNF antagonista koji pored psorijaze deluju i na lečenje psorijaznog artritisa, Chronove bolesti, reumatoidnog artritisa, ankilozirajućeg spondilitisa. Zabeleženi neželjeni efekti su: povećanje telesne težine, povećana učestalost demijelinizirajućih bolesti, povećan rizik od razvoja tuberkuloze, hepatitisa, maligniteta, kao i kožnih promena u vidu lupus-like sindroma, ekcema, vaskulitisa (32).

Antitela IL 12/23 su noviji biološki agensi, sa manje zabeleženih neželjenih efekata i povoljnim terapijskim ishodom (31).

Koji je pacijent idealan za biološku terapiju? Sa dermatološke strane pacijenti sa teškim formama plak psorijaze sa ili bez PsA kod kojih je sproveden najmanje jedan vid sistemske terapije, bez zadovoljavajućeg odgovora. Izbor pacijenata i leka se određuje nakon konsultacije i sa reumatologom i nakon skoriranja PsA. Svakako je neophodno uraditi skrining pacijenata pre uvođenja terapije.

Cilj terapije je postizanje kontrole bolesti (posmatrano sa dermatološke strane- smanjenje aktivnosti bolesti odnosno regresija kožnih promena i lečenje komorbiditeta), poboljšanje zadovoljstva pacijenta (poboljšanje i održavanje kvaliteta života, optimalno lečenje). Dešava se nažalost, da i pored specifičnih ciljanih agenasa, ne dođe do zadovoljavajućeg odgovora, odnosno odsustva istog. Tada se mora proceniti mogućnost druge terapijske opcije. Odgovori na terapiju koje sada posedujemo su u većini rezultati kontrolisanih studija, sa strogom selekcijom ispitanika, u praksi su ti rezultati neretko drugačiji upravo zbog nekontrolisanih uslova i heterogenosti ispitanika, što opet potvrđuje potrebu za individualnim pristupom svakom pacijentu.

Pored terapije, pacijenti sa PsA treba da nauče kako sebi da pomognu i ublaže tegobe.

Povećanje fizičke aktivnosti, smanjenje umora (više sna), izbegavanje dugotrajnog sedenja (povremeno prošetati, promeniti položaj), isključiti- svesti na minimum potencijalne okidače bolesti kao što su pušenje, alkohol, različite infekcije, određena vrsta hrane (pacijenti koji osete pogoršanje nakon određenih stimulus, treba da ih zapamte i dalje izbegavaju).

LITERATURA

1. Mrowietz U, Reich K. Psoriasis-New insights into pathogenesis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 2009; 106:11-9
2. Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29, 3-9
3. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital based case-control study. *Br J Dermatol* 2007; 157:68-73
4. Ganzetti G, Campanati A, Liberati G, Offiandi A. Metabolic features in Psoriasis. In Jennifer So-ung, Bonnie Coe, editors. *Psoriasis*, 1st edn. In Tech 2012; p:107-20
5. Gupta R, Debbaneh MG, Liao W. Genetic epidemiology of Psoriasis. *Curr Dermatol Rep* 2014; 3(1):61-78

6. Gelfand JM, Feldman SR, Stern RS, Thomas J, Rolstad T, Margolis DJ. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 704-708.
7. Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 218-224.
8. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Identification, management of Psoriasis, associated comorbidity project, 2013. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 377-385.
9. Bowcock AM. The genetics of psoriasis and autoimmunity. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005; 6: 93-122.
10. Brandrup F, Holm N, Grunnet N, Henningsen K, Hansen HE. Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution. *Acta Derm Venereol* 1982; 62: 229-236.
11. Naldi L, Mercuri RS. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatologic Therapy* 2010; 23:114-18
12. Veal CD, Capon F, Allen MH, Heath EK, Evans JC, Jones A, Patel S, et al. Family-based analysis using a dense single-nucleotide polymorphism-based map defines genetic variation at PSORS1, the major psoriasis-susceptibility locus. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 554-564.
13. Reich K, Hüffmeier U, König IR, Lascorz J, Lohmann J, Wendler J, et al. TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF*-875 independent of the PSORS1 risk allele. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2056-64
14. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 263-271
15. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir AA, Runarsdottir EH, Gulcher JR, Stefansson K, et al. HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6- negative patients with Psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 362-365.
16. Popadić S. 2014. Genetski marker inflamacije kod pacijenata sa psoriasis vulgaris. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
17. Ahdout J, Kotlerman J, Elashoff D, Kim J, Chiu MW. Modifiable lifestyle factors associated with metabolic syndrome in patients with psoriasis. *CED* 2012; 37:477-83
18. Orosz Z, Csiszar A, Labinsky N, Smith K, Kaminski PM, Ferdinandy P, et al. Cigarette smoke-induced proinflammatory alterations in the endothelial phenotype: Role of NAD(P)H oxidase activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292:130-9.
19. Sampogna F, Chren MM, Melchi CF, Pasquini P, Tabolli S, Abeni D. Age, gender, quality of life and psychological distress in patients hospitalized with psoriasis. *Br J Dermatol* 2006; 154(2):325-31
20. Milčić D, Janković S, Vesić S, Milinković M, Janković J. Assessment of quality of life in patients with psoriasis: a study from Serbia. *Int J Dermatol* 2015; 54:523-8.
21. Kimball AB, Szapary P, Mrowietz U, Reich K, Langley RG, You Y, et al. Underdiagnosis and undertreatment of cardiovascular risk factors in patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 67:76-85
22. Gelfand JM, Domasch E, Schin D, Azfar R, Kurd S, Wang X, et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009; 129:2411-8

23. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:829-35
24. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, et al. National Psoriasis Foundation Clinical Consensus on Psoriasis co-morbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(6):1031-42
25. Coates LC, Fitzgerald O, Helliwell PS, Paul C. Psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: is all inflammation the same? *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 46 (3): 291-304
26. Wilson PB, Bohjanen KA, Ingraham SJ, Leon AS. Psoriasis and physical activity: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26:1345-53
27. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Archives of Dermatological Research* 2006; 298: 321-8
28. Cantini et al. 2010, *Int J Rheumatol diseases*, Psoriatic arthritis systematic
29. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoj MT, Gabriel ES, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population- based study. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 233-39.
30. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; doi: 10.1111/jdv.12106
31. Mahil SK, Capon F, Barker J. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol* 2016; 38:11-27.
32. Kircik LH, Del Rosso JQ. Anti TNF-agents for the treatment of psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2009; 8(6): 546-59

IN MEMORIAM



PROF. DR VLASTIMIR MLADENOVIĆ

(1928-2021.)

Specijalista interne medicine

Profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Počasni predsednik Udruženja reumatologa Srbije

Rođen je 1928. godine u Pirotu. Srednje obrazovanje je završio u Leskovcu. Medicinski fakultet u Beogradu upisao je 1946. i diplomirao 1952. godine. Specijalistički ispit iz interne medicine položio je 1957. godine. Zvanje primarijusa je stekao 1973. a doktorirao 1974. godi ne odbranom disertacije „Hronič ni oblik Reiterove bolesti“. Posle obavljenog opšteg lekarskog staža 1952/53. na klinikama Medicinskog fakulteta zaposlio se na II internoj klinici (kasnije Interna klinika A) (1953-1958), zatim je upućen od strane Saveznog izvršnog veća na rad u Etiopiju, gde je kao direktor Opšte bolnice u Džimi (Jimma) i medicinski direktor provincije Kafa (Kaffa) radio od 1958. do 1965. godine. Od 1965. do odlaska u penziju krajem 1993. radio je u Reumatološkom institutu (kasnije Institut za reumatologiju) u Beogradu, kao šef odeljenja, zatim kao direktor organizacije (OOUR) „Reumatologija“ (1977-1983), zamenik direktora (1983-1985) i direktor Instituta za reumatologiju (1985-1993). Posle priključenja Instituta Medicinskom fakultetu, kao njegove nastavne baze, izabran je za vanrednog profesora (1985), a 1991. za redovnog profesora pri Katedri interne medicine i za šefa Katedre za poslediplomske (1978-1985), zatim predsednik Repu bličke stručne komisije za reumati zam (1985-1993). Autor je ili koautor više od 600 naučnih i stručnih radova, objavljuje njih u zemlji ili inostranstvu, u na učnim i stručnim časopisima, zbornicima mnogobrojnih inostranih i domaćih reumatoloških kongresa i simpozijuma i 24 udžbenika i monografije. Njegov naučni i stručni interes je naročito bio usmeren na spondiloartropatije (seronegativne artritis), posebno na Reiterovu bolest, o kojoj je 2007. objavio monografiju sa prikazom više od 1.000 bolesnika (daleko najveći broj objavljen u svetu), prikupljenih i obrađenih u periodu od 40 godina (1966-2005), od kojih su mnogi praćeni 10, 20 i više godina. Najveći broj objavljenih radova (oko 380) odnosi se na probleme proučavanja spondiloartropatija (ankilozirajućeg spondilitisa, Reiterove bolesti, psorijaznog artritisa): njihovih kliničkih i radiografskih odlika, dijagnostičkih kriterijuma, rane dijagnoze kliničkih oblika, sistemskih manifestacija, retkih oblika bolesti, promena u sakroilijačnim zglobovima i na kičmenom stubu (diskovertebralne promene u spondilitisu), entezitisa, odnosa sa antigenom HLA-B27, odlika bolesti kod žena i dece, familijarne pojave bolesti, međusobne diferencijalne dijagnoze – kod oko 2.000 bolesnika sa ankilozirajućim spondilitisom, 1.100 bolesnika sa Reiterovom bolešću i 460 bolesnika sa psorijaznim artritismom. Sve to je saopšeno u monografijama „Reiterova bolest“

(Reaktivni artritis) i „Spondiloartritis“ (Spondiloartropatije). Treba navesti nekoliko zaključaka od po sebnog značaja: • artritis udružen sa psorijazom jeste psorijazni artritis – na osnovu analize 240 bolesnika sa artritisom i psorijazom; • monosimptomski oblik Reiterove bolesti, kada je zahvaćen samo lo komotorni sistem, čini 25-30% bolesnika sa Reiterovom bolešću; • pojava akutnog prednjeg uveitisa (iritisa, iridociklitis) u toku spondiloartropatije (najčešće spondilitisa ili Reiterove bolesti) najverovatnije predstavlja koincidenciju dve B27-pozitivne bolesti, odnosno uveitis nije si stemska manifestacija spondilo artropatija. U njegovim radovima su zastu pljena izučavanja i drugih reumatoloških problema: pojava Bakerove ciste (i njena ruptura) u reumat skim bolestima, pojava amiloidoze kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom ili ankilozirajućim spondilitisom, difuzna idiopatska skeletna hiperostoza, multipna epifizna displazija (kod 120 bolesnika), maligne bolesti i „reumatske“ manifestacije (multipni mijelom, leukoze, metastaze u kostima), primarna i sekundarna hipertrofijska osteoartropatija, hondro kalcinoza, ohronotska artropatija, farmakoterapija reumatskih bolesti (metotreksat, soli zlata, nestereoidni antiinflamacijski lekovi, glikokortikoidi, leflunomid), lajmska borelijoza, lues zglobova i kičmenog stuba i dr. U mnogim radovima saradnici su i lekari drugih institucija (Očna klinika, Mikrobiološki institut, Patološko-anatomski institut, Fiziološki institut, Institut za gastroenterologiju, Institut za hematologiju, Institut za medicinu rada, Institut za plućne bolesti, 34 Institut za reumatologiju, Beograd Institut za hematologiju, VMA, reumatološke institucije iz Niša, Zagreba, Ljubljane). Bilo je ukupno 50 saradnika iz Instituta za reumatologiju i blizu 80 iz drugih institucija. Veliki broj ovih radova je saopšten na oko 45 evropskih, internacionalnih ili nacionalnih (van naše zemlje) kongresa ili simpozijuma. Bio je redaktor poglavlja iz reumatologije u Lekarskom priručniku SLD (1992) i u Stefanovićevom udžbeniku interne medicine (1994). Kao sekretar i kasnije predsednik Republičke stručne komisije za reumatizam i direktor organizacije „Reumatologija“, bio je veoma angažovan u organizaciji reumatološke službe u Srbiji i na otvaranju reumatoloških ambulanti u gradovima Srbije (Smederevo, Požarevac, Zaječar, Bor, Pirot, Vranje, Leskovac, Kruševac, Kraljevo, Kragujevac, Čačak, Užice, Valjevo, Šabac, Prokuplje, Vranjska banja, Pribojska banja, Subotica, Zrenjanin, Kikinda, Pančevo), uz istovremeno organizovanje kurseva inovacije znanja iz reumatologije. Organizovao je dva kongresa reumatologa Jugoslavije (1988. u Beogradu i 1994. u Bujanovcu - Prohor Pčinjski) i bio član organizacionih odbora više od 20 reumatoloških simpozijuma (Niška banja; Komisija za reumatizam, reumatsku groznicu i dečiji reumatizam) i, u okviru Akademije medicinskih nauka SLD, pet naučnih sastanaka. Član je SLD-a i Udruženja reumatologa Srbije, vanredni član (od 1990) a od 1998. redovni član Medicinske akademije SLD i potpredsednik njene Naučne grupe za internu medicinu (2006-2008). Bio je predsednik Reumatološke sekcije SLD (1993-1996), predsednik Udruženja reumatologa Jugoslavije u dva mandata (1987-1988 i 1993-1998) i počasni predsednik od 1998, član Evropske lige za borbu protiv reumatizma (EU LAR) i član njenog Stalnog komiteta za edukaciju (kao predstavnik Jugoslavije), član Internacionalne (svetske) lige za borbu protiv reumatizma (ILAR); član je uredništva časopisa „Acta rheumatologica Belgradensia“ od osnivanja (1971) i bio je njegov glavni urednik (1987-1996). Odlikovan je Ordenom rada sa zlatnim vencem (1988). Dobitnik je Povelje Udruženja reumatologa Jugoslavije (1988), Povelje SLD (1994), nagrade SLD za životno delo (2009), nagrade SLD - Veliki pečat (2013) i brojnih drugih priznanja



PROF. DR DRAGAN MITROVIĆ
(1937-2020)
Profesor Interne medicine VMA

Prof dr sc med Dragan Mitrović je rođen 1937. godine u Trnavi-Prokuplje. Doplirao je na Medicinskom fakultetu u Beogradu i posle lekarskog staža i rada u vojnim ambulancama završio specijalizaciju iz Interne medicine u VMA 1978. godine sa odličnim uspehom. Od tada pa do penzionisanja 2001. godine radio je u tadašnjem Odeljenju za opštu internu medicinu Klinike za unutrašnje bolesti VMA koja je kasnije postala Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju VMA kao Načelnik prvog Odeljenja. Doktorsku disertaciju „Imunološka osnova imunopatogeneze hipersenzitivnog vaskulitisa i njen klinički značaj – odnos imunskih kompleksa u cirkulaciji i tkivima“ odbranio je 1986. godine u VMA. Usavršavao se u *Royal Postgraduate Medical School* u Londonu posle čega se posvetio uvođenju, primeni i usavršavanju novih imunoseroloških metoda u dijagnostici sistemskih bolesti vezivnog tkiva i sistemskih vaskulitisa, čije je lečenje postalo njegov zaštitni znak. Među prvima, od 1987. godine, zajedno sa svojim saradnicima počeo je primenu Ciklosporina A u lečenju nekih sistemskih bolesti. Predavao je na postdiplomskim studijama iz reumatologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu i Kragujevcu, bio predavač po pozivu na domaćim Kongresima kao i međunarodnim u Madridu 1990. godine i Amsterdamu 1995. godine. Od penzionisanja do kraja života ostao je posvećen reumatologiji i posebno vaskulitisima, redovno je učestvovao na svim stručnim sastancima Udruženja reumatologa Srbije i Reumatološke sekcije SLD, gde je uvek konstruktivno diskutovao na osnovu svog iskustva ali i novih saznanja koje je neumorno usvajao. Iza njega su ostale dve knjige o vaskulitisima u kojima je svoja iskustva na preko 300 bolesnika pojedinačno upoređivao sa podacima iz literature. Prošle godine dobio je nagradu za najbolje usmeno saopštenje na virtuelnom Kongresu. Hvala mu na neizbrisivom tragu koji je ostavio u spskoj reumatologiji i našim srcima.



DOC. DR VERA MILIĆ

(septembar 1968. - mart 2021)

Specijalista interne medicine, subspecijalista reumatologije
Docent na Medicinskom fakultetu u Beogradu

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu je upisala 1987/88. godine, diplomirala 1993. godine. Opšti lekarski staž obavila u Kliničkom centru u Beogradu, stručni ispit položila

1994. godine. u Beogradu. Od marta 1996. godine bila je u stalnom radnom odnosu u Institutu za reumatologiju u Beogradu. Specijalizaciju iz interne medicine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisala je 1995. godine, specijalistički ispit položila 1999. godine. Godine 2005. odbranila je supspecijalistički rad pod nazivom „Nefrolitijaza kod bolesnika sa uričnim artritismom”. Poslediplomske studije je završila na Katedri reumatologije Medicinskog fakulteta u Beogradu, a magistarsku tezu pod nazivom “Značaj reumatoidnog faktora kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom” odbranila 1998. godine. Doktorsku tezu pod nazivom “Procena dijagnostičke tačnosti ultrasonografije pljuvačnih žlezda kod bolesnika sa primarnim Sjogrenovim sindromom“ odbranila 2010. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, nakon čega je ultrazvučna dijagnostika pljuvačnih žlezda uključena u standardnu obradu bolesnika sa sumnjom na sistemske bolesti. Godine 2012. je izabrana je za kliničkog asistenta, a potom 2019. godine za docenta na Internoj medicini Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Bila je član tima US-PSS pri Evropskom udruženju reumatologa za validaciju ultrazvuka pljuvačnih žlezda u dijagnostici Sjogrenovog sindroma – međunarodni projekat.

Autor je više desetina radova, uključujući radove sa SCI/CC liste. Godine 2011. objavila monografiju “Sjogrenov sindrom – etiopatogenetski i klinički aspekti”, koja je odlukom Veća za specijalističku nastavu Medicinskog fakulteta prihvaćena kao publikacija namenjena poslediplomskom usavršavanju lekara. Više puta je nagrađivana na Godišnjem kongresu reumatologa Srbije za „najbolji rad“ kao i „najveći naučni doprinos“ u periodu između dva Godišnja kongresa..

Aktivno je učestvovala na evropskim kongresima reumatologa od 2005. godine.

Od 2012. god.obavljala je dužnost načelnika bolničkog III odeljenja, predsednika Etičkog odbora i Stručnog saveta Instituta za reumatologiju.



DR SCI. MED. DR BOGDAN DEJANOVIĆ

(26.06.1965. - 03.01.2021.)

Specijalista interne medicine

Rođen 26.06.1963. godine u Prištini. Medicinski fakultet “Kiril I Metodije” Univerziteta u Skoplju završio je 1989. godine, Stručni ispit za zвање doktora medicine (23.02.1991.), Specijalizaciju iz interne medicine završio 1994. godine kao i master studije 1998., godine na Medicinskom fakultetu u Prištini. Doktorsku disertaciju odbranio je 2010. godine na Medicinskom fakultetu u Prištini.

Po završetku studija, 1989. godine, zaposlio se u Domu zdravlja u Lipljanu, a potom 1990 godine u Kliničkom centru u Prištini u Službi reumatologije Interne klinike gde je 1994 godine postao i načelnik Prijemnog odeljeja. 2001. godine postao je načelnik Internog odeljenja Interne klinike KBC Priština-Gračanica.

1994. godine izabran u zvanje asistenta pripravnika, 1998. izabran u zvanje asistenta, od 2010. izabran u zvanje docenta na predmetu Interna medicina Medicinskog fakulteta u Prištini. Do 2018. godine radio je u Bolnici u Gračanici i na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Prištini, sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici a potom 2018. godine postaje član kolektiva Instituta za reumatologiju u Beogradu.

Bio je član Srpskog lekarskog društva, član Lekarske komore, član Udruženja Internista Srbije, član Udruženja reumatologa Srbije, član Predsedništva Udruženja reumatologa Srbije i Crne gore (2000-2004. godine), član Predsedništva Udruženja reumatologa Srbije (2004-2008. godine).

Preminuo je 03. Januara 2021. godine od posledica infekcije korona virusom.



PRIM. DR ALEKSANDAR JOVANSKI
(1963-2021)

Specijalista interne medicine, subspecijalista reumatologije.
Bio je načelnik službe Interne medicine opšte bolnice “Laza Lazarević”, Šabac

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

616-002.77

ACTA rheumatologica Belgradensia

glavni i odgovorni urednik: Nemanja Damjanov

God. 51. br. 1. (1971) - Beograd (Resavska 69):

Institut za reumatologiju, 1971- 252 strana - 29,5 cm

Štampa: Colorgrafx, Tiraž: 300

Dizajn korica: Stevan Ćirović

Dva puta godišnje. Povremeno ima suplement

ISSN 0351-7217 = Acta rheumatologica Belgradensia

COBISS.SR-ID 4587522

 **Cosentyx**[®]
sekukinumab



 **NOVARTIS**

Predstavništvo Novartis Pharma Services Inc. Beograd
Omladinskih brigada 90a, 11070 Novi Beograd
tel. +381 11 2014000, fax +381 11 3112602

Samo za stručnu javnost

COS_BA_No2_09.21.RS



 **ACTEMRA[®]**
tocilizumab



samo za stručnu javnost

M-RS-00000863

el pharma 
a PHOENIX company

samo za stručnu javnost

MABTHERA®

— RITUXIMAB —



el pharma 
a PHOENIX company

M-RS-00000854



Simponi[®]

golimumab

Samo za stručnu javnost

Pre propisivanja MSD lekova, molimo Vas da proučite Sažetke karakteristika lekova.

SIMPONI[®] (golimumab), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu,
50 mg/0,5mL Broj i datum rešenja: 515-01-02395-16-001 od 26.01.2017.

Datum revizije teksta Sažetka karakteristika leka: Januar, 2021.

Režim izdavanja leka: Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi,
izuzetno lek se može izdavati i uz Rp, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti
naznačeno i overeno na poledini Rp.

RS-GOL-00141



MERCK SHARP & DOHME d.o.o.
Omladinskih brigada (Airport City) 90A/1400
Beograd-Novi Beograd, Srbija

SAMO ZA STRUČNU JAVNOST

XELJANZ[®]
[tofacitinib]



Pfizer SRB d.o.o.
Trešnjinog cveta 1/VI, 11070 Novi Beograd
Tel: 011 / 3630 000 • Fax: 011 / 3630 033

PP-XEL-EEP-0102



abbvie

AbbVie d.o.o.
Bulevar Mihajla Pupina 115E, 11 000 Beograd, Srbija

RS-ABBV-210010, septembar 2021.



 **RINVOQ[®]**
upadacitinib

abbvie

AbbVie d.o.o.
Bulevar Mihajla Pupina 115E, 11 000 Beograd, Srbija

RS-UPAD-210010, septembar 2021.

A woman with long dark hair, wearing a white tank top and dark leggings, is sitting in a meditative pose on a mat in a field. The sun is low on the horizon, creating a warm, golden glow and lens flare effects. The background shows rolling hills under a clear sky.

olumiant[®]

(Baricitinib) film tablete

Samo za stručnu javnost
PP-BA-RS-0001
Odobreno 04.09.2018.

Predstavništvo Eli Lilly (Suisse) S.A.
Vladimira Popovića 38, Beograd, Srbija
Telefon: +381 11 655 0001
Fax: +381 11 712 0798

The Lilly logo, featuring the word "Lilly" in a white, elegant, cursive script font, set against the orange background of the bottom section of the page.



 **Cosentyx**[®]
sekukinumab

Samo za stručnu javnost
COS_BA_No1_09.21.RS

 **NOVARTIS**

Predstavništvo Novartis Pharma Services Inc. Beograd
Omladinskih brigada 90a, 11070 Novi Beograd
tel. +381 11 2014000, fax +381 11 3112602