

Udruženje reumatologa Srbije · Udruženje obolelih od reumatskih bolesti Srbije

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



ZBORNİK RADOVA

Vrnjačka Banja, Hotel Zepter, 27 - 30. septembar 2023



A woman wearing a helmet and harness is ziplining, suspended in the air against a background of yellow and red brushstrokes.

RINVOQ[®]
upadacitinib



RS-RNQ-230007
Septembar, 2023.
SAMO ZA STRUČNU JAVNOST

abbvie

ABBVIE D.O.O. BEOGRAD
Beograd – Novi Beograd, Bulevar Mihaila Pupina 115E, sprat 6

**GODIŠNJI KONGRES UDRUŽENJA REUMATOLOGA
SRBIJE I UDRUŽENJA OBOLELIH OD REUMATSKIH BOLESTI
SRBIJE SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM**

**POD POKROVITELJSTVOM
MINISTARSTVA ZDRAVLJA REPUBLIKE SRBIJE**

ORGANIZACIONI ODBOR KONGRESA

Predsednik:

Doc. dr **PREDRAG OSTOJIĆ**

Generalni sekretar:

Prof. dr **BOJANA STAMENKOVIĆ**

Sekretar:

Dr sci. med. dr **JELENA ČOLIĆ**

Tehnički sekretar:

GORDANA RISTANOVIĆ

Članovi:

Prof. dr **KSENIJA BOŠKOVIĆ**

Prof. dr **MARINA DELJANIN ILIĆ**

Prim. dr **MIRJANA LAPČEVIĆ**

Doc. dr **MIRJANA LAUŠEVIĆ**

Mr sci. med. dr **JOVAN NEDOVIĆ**

Prof. dr **MILAN PETRONIJEVIĆ**

Prof. dr **GORAN RADUNOVIĆ**

Prof. dr **MIRJANA ŠEFIK BUKILICA**

Prof. dr **ALEKSANDRA TOMIĆ LUČIĆ**

Prof. dr **JELENA VOJINOVIĆ**

NAUČNI ODBOR KONGRESA

Predsednik:

Prof. dr **MIRJANA VESELINOVIĆ**

Sekretar

Dr **OLIVERA RADMANOVIĆ**

Članovi:

Prof. dr **KSENIJA BOŠKOVIĆ**

Prof. dr **TATJANA ILIĆ**

Doc. dr **IVICA JEREMIĆ**

Doc. dr **PREDRAG OSTOJIĆ**

Doc. dr **SLAVICA PAVLOV DOLIJANOVIĆ**

Prof. dr **MILAN PETRONIJEVIĆ**

Prof. dr **LADA PETROVIĆ**

Prof. dr **GORAN RADUNOVIĆ**

Prof. dr **GORICA RISTIĆ**

Prof. dr **BOJANA STAMENKOVIĆ**

Prof. dr **SONJA STOJANOVIĆ**

Doc. dr **JELENA SVORCAN ZVEKIĆ**

Prof. dr **ALEKSANDRA TOMIĆ LUČIĆ**

Prof. dr **MIRJANA ŠEFIK BUKILICA**

Prof. dr **JELENA VOJINOVIĆ**

Doc. dr **VALENTINA ŽIVKOVIĆ**

Doc. dr **MIRJANA ZLATKOVIĆ ŠVENDA**

**DOBRODOŠLI NA GODIŠNJI KONGRES
UDRUŽENJA REUMATOLOGA SRBIJE I
UDRUŽENJA OBOLELIH OD REUMATSKIH BOLESTI
VRNJAČKA BANJA 2023.**

Poštovane kolegice i kolege,

Želimo vam dobrodošlicu u Vrnjačku Banju, na kongres, kojeg jedanaesti put zajedno organizuju Udruženje reumatologa Srbije i Udruženje obolelih od reumatskih bolesti Srbije. Nakon jednog elektronskog i dva hibridna kongresa, prilike nam najzad dozvoljavaju da se bez ograničenja ponovo uživo družimo i razmenjujemo znanje i iskustva na našem najvećem i najznačajnijem stručnom sastanku iz oblasti reumatologije u zemlji. U vidu usmenih i poster prezentacija, biće predstavljena najnovija naučna i stručna dostignuća naših reumatologa.

Kao i prethodnih godina, od srca pozdravljamo naše kolege iz zemalja u regionu, Bosne i Hercegovine, Hrvatske, Crne Gore, Slovenije i Severne Makedonije, koji će svojim originalnim radovima i iskustvom dati neizmeran doprinos kvalitetu i značaju ovog kongresa.

Sa velikim ponosom ističemo činjenicu, da ove godine kongres započinje akreditovanim nacionalnim seminarom I kategorije pod nazivom “Bubreg u reumatskim bolestima” u zajedničkoj organizaciji Udruženja nefrologa Srbije i Udruženja reumatologa Srbije. Zahvaljujemo se Udruženju nefrologa Srbije na interesovanju i spremnosti da sa nama reumatolozima razmene mišljenja i iskustva. Biće to jedinstvena prilika da nefrolozi i reumatolozi razmotre sva pitanja od zajedničkog interesa, u cilju unapređenja zdravstvene zaštite obolelih od reumatskih bolesti.

Veliku čast nam čini dolazak izabranog predsednika EULAR-a, koji će održati plenarno predavanje, kao i učešće pozvanih predavača iz Hrvatske, Slovenije i Estonije. Biće reči o spondiloartritisima, kardiovaskularnim manifestacijama u reumatoidnom i psorijaznom artritsu, trudnoći kod bolesnica sa hroničnim artritisima i reumatskim oboljenjima povezanim sa starenjem.

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


Oboleli od reumatskih bolesti imaju priliku da slušaju njima prilagođena predavanja i da se dodatno edukuju iz oblasti, koje su sami odabrali u stručni program. Dva zajednička predavanja omogućiće sticanje novih znanja i pružiti mogućnost za unapređenje komunikacije između reumatologa i aktivista ORS-a.

I ove godine kongres pruža priliku za druženje i neformalnu razmenu znanja i iskustava. Nadamo se da ćete steći nova znanja i veštine, i da će vam ovaj sastanak ostati u lepom sećanju.

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



Predsednik Udruženja
reumatologa Srbije
Doc. dr Predrag Ostojić



SADRŽAJ:

Predkongresni seminar:

BUBREG U REUMATSKIM BOLESTIMA

Bojana Stamenković

HIPERURIKEMIJA I GIHT 9

Brankica Terzić, Mirjana Mijušković

HIPERURIKEMIJA I BUBREG 12

Ksenija Božić

POREMEĆAJ KOŠTANOG METABOLIZMA U BUBREŽNIM BOLESTIMA 19

Lada Petrović

TERAPIJA OSTEOPOROZE KOD BOLESNIKA SA HRONIČNOM BUBREŽNOM INSUFICIJENCIJOM ... 21

Mirjana Veselinović

NEFROTOKSIČNOST LEKOVA KOJI SE KORISTE U LEČENJU REUMATSKIH BOLESTI 28

Milorad Stojadinović, Mirjana Laušević

PRILAGOĐAVANJE TERAPIJE KOD BOLESNIKA SA BUBREŽNIM BOLESTIMA 30

Maja Zlatanović

SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS 39

Tatjana Ilić

LUPUS NEFRITIS 41

Milan Petronijević

SISTEMSKA SKLEROZA I SJÖGREN OV SINDROM 43

Milica Popović

OŠTEĆENJE BUBREGA U SISTEMSKOJ SKLEROZI I SJÖGREN OVOM SINDROMU 48

Dejan Ćelić

OŠTEĆENJE BUBREGA U ANCA POZITIVNIM VASKULITISIM 53

PLENARNA PREDAVANJA

PL 1.

Gorica Ristić

IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR RELATED RHEUMATOLOGICAL COMPLICATIONS 59

PL 5.

Daniela Marasović Krstulović

PSORIJATIČNI ARTRITIS I BOLESTI SRCA 65

PL 6.

Predrag Ostojić

ARTERITIS SA DŽINOVSКИM ĆELIJAMA I REUMATSKA POLIMIЈALGIЈA 68

PL 7.

Ksenija Bošković

UTICAJ STARENJA NA KOŠTANOZGLOBNI SISTEM 70

USMENA SAOPŠTENJA

US 1 – US 8 75

POSTER PREZENTACIJE

P 1 – P 12 89

ZANIMLJIVI SLUČAJEVI IZ PRAKSE

US 9 – US 13 105

KLINIČKE RADIONICE

Mirjana Zlatković-Švenda, Milica Grujić, Slađana Živojinović

NERADIOGRAFSKI AKSIJALNI SPONDILOARTRITISI: DIJAGNOZA, TOK BOLESTI I LEČENJE.. 113

Sonja Stojanović, Bojana Stamenković, Valentina Živković,

Jovan Nedović, Jasmina Jocić, Jovana Cvetković, Novica Dimić

SRCE I REUMATSKE BOLESTI 125

ZAJEDNIČKA SESIJA URS/ORS

Jelena Dukanac Stamenković

AUTOIMUNE BOLESTI I TRUDNOĆA 139

IZ PROGRAMA ORS-A

Bojana Stamenković

NOVINE U DIJAGNOZI I TERAPIJI GIHTA 143

Prim. dr Mirjana Lapčević

SAMOKONTROLA REUMATOIDNOG ARTRITISA 144

Gordana Sušić

IZAZOVI TRANZICIJE- NA PUTU DA DETE POSTANE ČOVEK 145

Katarina Pasoska

UPOTREBA OCT I OCT SA ANGIOGRAFIJOM KOD OBOLELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA.. 146

Ivan Tasić

UČESTALOST KARDIVASKULARNIH BOLESTI U OBOLELIH OD HRONIČNIH ARTRITISA 147

Sunčica Đorđević, Marija Kosanović, Nenad Nedić

KAKO PRISUSTVO NA EULAR KONGRESU DOPRINOSI UNAPREĐENJU RADAORS-a 149

Mirjana Lapčević

ULOGA MTX U MONOTERAPIJI HRONIČNIH ARTRITISA I U KOMBINACIJI SA ADALIMUMABOM .. 150

Predkongresni seminar:
BUBREG I REUMATSKE BOLESTI

Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Klinika za reumatologiju, Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja

HIPERURIKEMIJA I GIHT

BOJANA STAMENKOVIĆ

Hiperurikemija (HU) je stanje koje karakteriše nivo mokraćne kiseline u serumu $>6,0$ mg/dl kod žena, $>7,0$ mg/dl kod muškaraca; $> 5,5$ mg/dl kod dece i adolescenata. Mokraćna kiselina (MK) je krajnji produkt katabolizma purina, prisutna je u svim tkivima i eliminiše se uglavnom preko bubrega. Poznato je da u kontroli nivoa serumskih urata značajnu ulogu imaju genetske varijante, u ovom trenutku aktuelno je 43 gena. HU je značajan faktor rizika za nastanak gihta, koji predstavlja često metaboličko oboljenje, sa intermitentnom lokalizovanom inflamacijom, uzrokovanom epizodičnom ili stalnom precipitacijom kristala mononatrijum urata u zglobovima i mekim tkivima. Više od 10% osoba u svetu boluje od ove bolesti.

Prisustvo HU ne podrazumeva uvek i prisustvo gihta i obratno. Samo tridesetak procenata bolesnika sa HU dobije giht. Asimptomatska HU bez taloženja kristala mokraćne kiseline predstavlja prvi znak poremećaja metabolizma purina; nadalje dolazi do taloženja kristala mononatrijum urata (MNU), akutnog napada gihta, stvaranja tofusa i hronične HU i hroničnog gihtičnog artritisa. HU aktivira inflamaciju, te podstiče proizvodnju inflamatornih faktora kao što je interleukin-6, interleukin-1(beta), faktor nekroze tumora-alfa i CRP; povećanje kiseoničnih partikula i inicira sistemsku inflamaciju, putem signalizacije nuklearnog faktora (NF)-kB puta ili deluje direktnim proinflatornim efektom na makrofage.

Postoje različiti načini i putevi pomoću kojih serumski urati i kristali mononatrijum urata mogu uticati na imunski odgovor i imunске reakcije koje mogu biti, takođe, različite. Najčešće se pominju epigenetska modulacija, aktivacija inflamazoma i kontrola transkripcije.

Koegzistentno postojanje gihta i HU uslovljava veći stepen inflamacije. Talozenje kristala mononatrijum urata dovodi do sistemske inflamacije i oštećenja tkiva, gde serumski urati imaju krucijalnu ulogu u promociji gihtičnog napada. Sistemska inflamacija je povezana sa višom stopom mortaliteta kod ovih bolesnika. Postoje saznanja i o paradoksalnoj ulozi mokraćne kiseline u promociji inflamacije. Pokazano je i da serumski urati „smiruju“ inflamaciju produkcijom kiseoničnih partikula u zaštiti tkiva. Asimptomatska HU povezana je sa manjim stepenom inflamacije preko smanjenog broja NKG2D+ NK ćelija. Iako povećanje serumskih urata vodi taloženju MNU u tkivima, poznato je da talozenje kristala nije jedini mehanizam koji pospešuje sistemsku inflamaciju i provocira pogoršanje napada gihta. Na bržu kristalizaciju i precipitaciju kristala utiču i temperatura sredine, PH, koncentracija jona, terapija za smanjenje lipida, karakteristike vezivnog tkiva, sekundarna nukleacija (taloženje novih kristala na već postojeće u tofima dovodi do kompresije okolnog tkiva i oštećenje tkiva). Pojedina stanja (emotivni stres, gladovanje, dehidratacija), primena lekova (tiazidi, ciklosporin, antikonvulzivi, teofilin, pirazinamid, favipiravir) mogu u određenom trenutku uticati na hiperurikemiju, ali ne i na pojavu gihta, jer prekidom primene ili promenom stanja dolazi do normalizacije vrednosti serumskih urata.

Rezolucija akutnog napada gihta može nastati primenom lekova, ali i spontano. Stvorena antitela na MK mogu uticati na imunogeni proces, a porast apoA-I i neutrofilne mikropartikule imaju ulogu u spontanoj rezoluciji artritisa u gihtu.

Aktuelna strategija za lečenje gihta podrazumeva primenu lekova koji smanjuju nivo MK u serumu uz dodatnu terapiju kolhicinom ili nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL); sa druge strane i dalje se vodi debata o potrebi medikamentnog lečenja asimptomatske hiperuratemije, obzirom da su i niske i povišene vrednosti serumskih urata povezane sa povećanom ukupnom stopom mortaliteta.

Ključne reči: hiperurikemija, giht

Literatura:

1. Zhang, W.-Z. Why Does Hyperuricemia Not Necessarily Induce Gout? *Biomolecules* 2021, 11, 280. <https://doi.org/10.3390/biom11020280>
2. Singh, G.; Lingala, B.; Mithal, A. Gout and hyperuricaemia in the USA: Prevalence and trends. *Rheumatology* 2019, 58, 2177–2180.
3. Bardin, T.; Richette, P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014, 26, 186–191.
4. Hu, L.; Hu, G.; Xu, B.P.; Zhu, L.; Zhou, W.; Wang, T.; Bao, H.; Cheng, X. U-Shaped Association of Serum Uric Acid with All-Cause and Cause-Specific Mortality in US Adults: A Cohort Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020, 105, e597–e609
5. Loffler, W.; Fairbanks, L. Refractory Gout—Does It Exist? *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2020, 39, 1410–1423.
6. Brucato, A.; Cianci, F.; Carnovale, C. Management of Hyperuricemia in Asymptomatic Patients: A Critical Appraisal. *Eur. J. Intern. Med.* 2020, 74, 8–17.

S U M M A R Y

*Faculty of Medicine, University of Niš; Rheumatology Clinic,
Institute for Treatment and Rehabilitation Niška Banja*

HYPERURICEMIA AND GOUT

BOJANA STAMENKOVIĆ

Hyperuricemia (HU) is a condition characterized by a serum uric acid level >6,0 mg/dl for woman, >7,0mg/dl for men; > 5,5mg/dl for children and adolescents. Uric acid (UA) is the end product of purine catabolism, it is present in all tissues and is eliminated mainly through kidneys. It is known that genetic variants play a significant role in the control of serum urate levels, currently there are 43 genes. HU is a significant risk factor for the development of gout, which is a frequent metabolic disease, with intermittent localized inflammation, caused by episodic or constant precipitation of monosodium urate crystals (MSU) in joints and soft tissues. More than 10% of people in the world suffer from this disease.

The presence of HU does not always imply the presence of gout and vice versa. Only about thirty percent of HU patients get gout. Asymptomatic HU without deposition of uric acid crystals is the first sign of a disorder of purine metabolism; furthermore, there is deposition of monosodium urate crystals (MSU), acute attack of gout, formation of tophi and chronic HU and chronic gouty arthritis. HU activates inflammation, and stimulates the production of inflammatory factors such as

interleukin-6, interleukin-1(beta), tumor necrosis factor-alpha and CRP; an increase in oxygen particles and initiates systemic inflammation, via signaling of the nuclear factor (NF)-kB pathway or acting through a direct proinflammatory effect on macrophages.

There are different ways and pathways by which serum urates and MSU can affect the immune response and immune reactions, which can also be different. Epigenetic modulation, inflammasome activation and transcriptional control are most often mentioned.

The coexisting existence of gout and HU results in a higher degree of inflammation. Deposition of MSU leads to systemic inflammation and tissue damage, where serum urates play a crucial role in promoting a gout attack. Systemic inflammation is associated with a higher mortality rate in these patients. There is also knowledge about the paradoxical role of uric acid in the promotion of inflammation. It has also been shown that serum urates “calm down” inflammation by producing oxygen particles in tissue protection. Asymptomatic HU is associated with a lower degree of inflammation via a reduced number of NKG2D+ NK cells. Although an increase in serum urate leads to the deposition of MSU in tissues, it is known that crystal deposition is not the only mechanism that promotes systemic inflammation and provokes exacerbation of gout attacks. The faster crystallization and precipitation of crystals are also influenced by environmental temperature, PH, ion concentration, lipid reduction therapy, connective tissue characteristics, secondary nucleation (deposition of new crystals on existing ones in tophi leads to compression of the surrounding tissue and tissue damage). Certain conditions (emotional stress, starvation, dehydration), the use of drugs (thiazides, cyclosporine, anticonvulsants, theophylline, pyrazinamide, favipiravir) can at a certain condition affect hyperuricemia, but not the appearance of gout, because normalization of values of the serum urates occurs when the application is stopped or the condition changes.

The resolution of an acute attack of gout can occur with medication, but also spontaneously. Antibodies created against UA can affect the immunogenic process, and the increase of apoA-I and neutrophil microparticles play a role in the spontaneous resolution of arthritis in gout.

The current strategy for the treatment of gout involves the use of drugs that reduce the UA level in the serum with additional therapy with colchicine or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs); on the other hand, there is still a debate about the need for medical treatment of asymptomatic hyperuricemia, considering that both low and elevated serum urate values are associated with the higher overall mortality rate.

Key words: *Hyperuricemia, Gout*

Literature:

1. Zhang, W.-Z. Why Does Hyperuricemia Not Necessarily Induce Gout? *Biomolecules* 2021, 11, 280. <https://doi.org/10.3390/biom11020280>
2. Singh, G.; Lingala, B.; Mithal, A. Gout and hyperuricaemia in the USA: Prevalence and trends. *Rheumatology* 2019, 58, 2177–2180.
3. Bardin, T.; Richette, P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014, 26, 186–191.
4. Hu, L.; Hu, G.; Xu, B.P.; Zhu, L.; Zhou, W.; Wang, T.; Bao, H.; Cheng, X. U-Shaped Association of Serum Uric Acid with All-Cause and Cause-Specific Mortality in US Adults: A Cohort Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020, 105, e597–e609
5. Loffler, W.; Fairbanks, L. Refractory Gout—Does It Exist? *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2020, 39, 1410–1423.
6. Brucato, A.; Cianci, F.; Carnovale, C. Management of Hyperuricemia in Asymptomatic Patients: A Critical Appraisal. *Eur. J. Intern. Med.* 2020, 74, 8–17.

*Klinika za nefrologiju, Vojnomedicinska akademija
Medicinski fakultet VMA, Univerziteta odbrane*

HIPERURIKEMIJA I BUBREG

BRANKICA TERZIĆ, MIRJANA MIJUŠKOVIĆ

Sažetak: Hiperurikemija predstavlja stanje u kome je povećana koncentracija mokraćne kiseline u serumu a može biti asimptomatska ili se može manifestovati različitim oblicima akutnih i hroničnih oboljenja. Mokraćna kiselina nastaje kao krajnji proizvod u metabolizmu purina, pod dejstvom enzima ksantin oksidaze, a da bi se održala homeostaza u organizmu, urati moraju biti eliminisani iz organizma. Eliminacija urata se vrši preko gastrointestinalnog trakta oko 10 procenata dok se veći deo sintetisanih urata izlučuje putem bubrega. Izlučivanje mokraćne kiseline preko bubrega je zasnovano na procesu glomerularne filtracije i nakon toga reapsorpcije na nivou S1 segmenta proksimalnih tubula, što dovodi do zaključka da je bubreg najznačajniji organ u procesu eliminacije mokraćne kiseline. Oboljenja bubrega koja nastaju usled povišene vrednosti mokraćne kiseline u serumu su akutna i hronična uratna nefropatija i uratna nefrolitijaza. Akutna uratna nefropatija nastaje usled povećane produkcije i povećane eliminacije mokraćne kiseline. Kod hronične uratne nefropatije koncentracija mokraćne kiseline u serumu je povećana u dužem vremenskom periodu, posledica je smanjene eliminacije mokraćne kiseline putem bubrega a nastaje usled taloženja kristala mononatrijum urata u sabirnim tubulima i medularnom intersticijumu, što dovodi do hroničnog intersticijumskog nefritisa usled hroničnog zapaljenja i ožiljavanja tubulointerstijuma. Sve to je praćeno je progresivnim opadanjem funkcije bubrega te je u cilju usporavanja progresije hronične bolesti bubrega neophodno primeniti inhibitore ksantin oksidaze (alopurinol, febuksostat) i rekombinantne oksidaze urata (razburikaza), da bi se postigla i održala ciljna koncentracija mokraćne kiseline u serumu od 360mikromol/l.

Ključne reči: mokraćna kiselina, hiperurikemija, hronična bolest bubrega, inhibitori ksantin oksidaze.

Uvod

Hiperurikemija je stanje koje se odlikuje povišenom vrednosti mokraćne kiseline u serumu bez simptoma i znakova taloženja kristala urata. Definiše se kao koncentracija mokraćne kiseline u serumu koja je veća od 7 mg/dL (416 mikromol/L) za muškarce i 6mg/dL (357 mikromol/L) za žene. (1) Hiperurikemija nastaje zbog povećanog stvaranja (povećan metabolizam egzogenih i endogenih purina, povećan metabolizam fruktoze) i/ili zbog smanjene bubrežne ekskrecije mokraćne kiseline (hronična bolest bubrega) (2,3)

Metabolizam mokraćne kiseline

Mokraćna kiselina - C₅H₄N₄O₃ (7,9-dihidro-1H-purin-2,6,8(3H)-trion) je heterociklično organsko jedinjenje sa molekulskom težinom od 168 Da, i nastaje kao krajnji proizvod u metabolizmu purina, bilo da su endogeni ili egzogeni. Stvara se u jetri, mišićima i crevima a njen glavni prekursor je ksantin, koji se pod dejstvom ksantin oksidaze razgrađuje do mokraćne kiseline (4,5). Sam

proces proizvodnje mokraćne kiseline počinje razgradnjom purina i uključuje razlaganje purinskih nukleotida kao što su guanozin monofosfat (GMP), inozin monofosfat (IMP) i adenzin monofosfat (AMP) do guanina i hipoksantina koji se metabolišu u ksantin. U završnom koraku metabolizma, uz pomoć ksantin oksidaze ili njegove izoforme, ksantin dehidrogenaze, ksantin se nepovratno razgrađuje do mokraćne kiseline. Približno dve trećine ukupnog urata koji se nalazi u telu se proizvodi endogeno, dok preostala trećina pripada purinima iz ishrane a u prilog tome govori i činjenica da dijeta bez purina smanjuje izlučivanje mokraćne kiseline u urinu za 30-40 procenata. Namirnice bogate purinom su meso, plodovi mora, iznutrice, pečurke, spanać, karfiol, alkohol, a jedan od najznačajnijih izvora mokraćne kiseline je fruktoza (voćni šećer), monosaharid koji je široko rasprostranjen u ishrani. Fruktoza se apsorbira iz gastrointestinalnog trakta uz pomoć transportera GLUT5 i transportuje se do jetre (GLUT 2). U hepatocitima se pod dejstvom fruktokinaze pretvara u fruktozu-1-fosfat koja dalje metaboliše preko inozin monofosfata do hipoksantina i dalje do mokraćne kiseline. (6) Kod većine sisara nivoi urata u serumu su niski (od 1-3 mg/dL; 60-180 mikromola/L) jer se mokraćna kiselina pod dejstvom enzima jetre (uricase) razgrađuje na 5-hidroksiizorat a zatim u allantoin koji je rastvorljiv u vodi i izlučuje se putem urina. Za razliku od drugih sisara, kod čoveka i primata je tokom evolucije došlo do mutacije gena koji uslovljava aktivnost uricase, te je normalna koncentracija mokraćne kiseline znatno veća (6-7mg/dl; 357-416mikromola/L). (4-6) Količina urata u telu odraslog muškarca je dvostruko veća od koncentracije urata kod žene iste starosti ukoliko su u reproduktivnom periodu. Ova razlika među polovima može se objasniti povećanim izlučivanjem urata putem bubrega kod žena u reproduktivnom periodu zbog efekata estrogena, koji verovatno smanjuju broj aktivnih renalnih transportera urata, usled čega dolazi do manje reapsorpcije mokraćne kiseline u bubrežnim tubulama a samim tim i povećanog klirensa urata. (7) S obzirom da je mokraćna kiselina krajnji produkt razgradnje purina i ne postoji mogućnost njenog metabolisanja, a da bi se održala homeostaza u organizmu, urati moraju biti eliminisani iz organizma. Eliminacija urata se vrši preko gastrointestinalnog trakta gde se eliminiše oko jedne trećine mokraćne kiseline koja ulazi u creva putem transportera (ABCG2 i SLC2A9) gde se metaboliše od strane crevnih bakterija i može se izlučiti u stolici, a veći deo sintetisanih urata se izlučuje putem mokraćne. (8)

Izlučivanje mokraćne kiseline preko bubrega se zasniva na procesu glomerularne filtracije i nakon toga reapsorpcije na nivou S1 segmenta proksimalnih tubula. Proces transporta kroz membranu epitelnih ćelija proksimalnih tubula se vrši pomoću četiri transportera. URAT1 i GLUT9 su odgovorni za reapsorpciju dok su OAT1 i OAT3 odgovorni za tubularnu sekreciju mokraćne kiseline. (9,10) Kod 10 do 15 procenata pacijenata hiperurikemija nastaje kao posledica prekomerne proizvodnje mokraćne kiseline usled naslednih defekata u regulaciji sinteze purinskih nukleotida, poremećenog metabolizma ATP-a ili poremećaja koji rezultiraju povećanom stopom degradacije ćelija. U znatno većem procentu, od 85 do 90, je posledica smanjenog izlučivanja mokraćne kiseline putem bubrega.(11) Hiperurikemija je ključni faktor rizika za razvoj gihta, bubrežne disfunkcije, hipertenzije, hiperlipidemije, dijabetesa i gojaznosti.

Perzistentna hiperurikemija se može podeliti u dve kategorije:

1. Primarna hiperurikemija traje neograničeno dugo, a podrazumeva povećanu koncentraciju urata koja nastaje u odsustvu drugih bolesti ili lekova koji menjaju proizvodnju ili izlučivanje mokraćne kiseline.

2. Sekundarna hiperurikemija se odnosi na prekomernu proizvodnju urata ili na smanjenu ekskreciju preko bubrega koja nastaje kao rezultat druge bolesti, leka, dijetetskog proizvoda ili toksina. (12,13)

Hiperurikemija može biti asimptomatska ali se može i manifestovati gihtom koji se češće javlja kod muškaraca, starijih od 30 godina a može se javiti i kod žena posle 50 godina. Svi pacijenti

sa gihtom u nekom trenutku svoje bolesti imaju hiperurikemiju, a većina osoba sa hiperurikemijom nikada ne doživi klinički sindrom koji nastaje kao rezultat taloženja kristala urata u tkivima.

U procesu taloženja kristala urata postoje tri načina manifestovanja gihta, a to su: akutni gihtni artritis, poliartikularni oblik gihta i hronični giht. Akutni gihtni artritis se obično javlja nakon više godina asimptomatske hiperurikemije a praćen je izrazitim bolom, otokom i crvenilom zahvaćenog zgloba i razvija se u roku od 12 do 24 sata. U akutnoj fazi, tegobe traju od 3-4 dana do nekoliko nedelja a u oko 80 procenata su ograničene na jedan zglob, najčešće u dnu nožnog palca (prvi metatarzofalangealni zglob). Ostala predilekciona mesta, koja su redje zastupljena su drugi zglobovi stopala, burze ramena, kukova, sternoklavikularni zglobovi, karlica i sakroilijačni zglobovi. (14) Poseban oblik gihta je poliartikularna forma koja se javlja kod manje od 20 procenata pacijenata sa gihtom ali je češća u ponavljanim epizodama gihtnog artritisa. Simptomi su uglavnom prisutni kasnije u toku nelečenog gihta, kada su česti recidivi sa pojavom naslaga kristala urata u tkivima u obliku tofa. Hronični oblik gihta karakteriše nakupljanje čvrstih kristala urata u vezivnom tkivu. Tofusi su opipljivi i vidljivi, uglavnom se javljaju na ušnim školjkama ili burzama zglobova šaka i stopala, bezbolni su a mogu dovesti do kalcifikacije i deformiteta u zahvaćenim zglobovima. (15)

Povećana koncentracija mokraćne kiseline u serumu, osim taloženja kristala urata izaziva i oštećenje bubrega koje se može manifestovati: uratnom nefrolitijazom, akutnom uratnom nefropatijom i hroničnom uratnom nefropatijom.

URATNA NEFROLITIJAZA – Povećana stopa izlučivanja mokraćne kiseline je povezana sa većim rizikom od formiranja kamena mokraćne kiseline. Kamen koji je formiran samo od mokraćne kiseline čini 5 do 10 procenata svih kamena urinarnog trakta u Evropi i Severnoj Americi ali su uratni kamenci zastupljeni sa oko 40 procenata u područjima sa toplom i sušnom klimom u kojima postoji sklonost ka maloj zapremini urina i kiselom pH urina. Manji procenat kamenaca urinarnog trakta kod pacijenata sa hiperurikemijom i gihtom se u potpunosti sastoji od mokraćne kiseline, a većina je u osnovi do manjeg, centralnog nodusa mokraćne kiseline koji je okružen kalcijum oksalatom ili kalcijum fosfatom. Razlozi nastanka uratne nefrolitijaze su povećana koncentracije mokraćne kiseline u serumu, smanjena zapremine urina, povećano izlučivanja mokraćne kiseline (hiperurikozurije) i nizak pH urina u kom se veći procenat mokraćne kiseline nalazi kao nejonizovani, nerastvorljivi oblik mokraćne kiseline, a ne kao rastvorljivi uratni anjonski oblik. (16,17) Glavni uzrok stvaranja uratnog kamena je nizak pH urina i smanjena ekskrecija jona amonijuma što dovodi do taloženja kristala mononatrijum urata. (16,17,18) Poremećaji kao što su gastrointestinalni, medju kojima su hronični dijarealni sindrom, sindrom malapsorpcije/sindrom kratkog creva, zapaljenske bolesti creva, stoma tankog creva, maligne bolesti i mijeloproliferativne bolesti, mogu biti uzrok taloženja mononatrijum urata. Ovi poremećaji uzrokuju nizak pH urina što smanjuje tubulsku sekreciju jona amonijuma i pogoduje stvaranju uratnog kamena. Lekovi koji uzrokuju hiperurikozuriju takodje pogoduju nastanku uratnog kamena. Medju najzastupljenijim lekovima koji dovode do nastanka uratnog kamena su losartan, indometacin, benzbromaron, probenecid, salicilna kiselina i drugi. Da bi se postavila dijagnoza uratne nefrolitijaze vrše se laboratorijska ispitivanja koja uključuju merenje koncentracije elektrolita, kreatinina i mokraćne kiseline u serumu, merenje količine mokraćne kiseline u 24h-uzorku urina, određivanje frakcione ekskrecije mokraćne kiseline i merenje pH urina, a za vizualizaciju uratnog kamena u bubregu koristi se ultrazvučni pregled. Nativni snimak urotrakta u ovom slučaju nema dijagnostički značaj. (18) Lečenje se sastoji u održavanju diureze $\geq 2000\text{ml}/24\text{h}$, smanjenom unosu proteina na $0,8\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$, a ciljani pH urina treba da bude između 6,5–7,0 što se postiže primenom kalijum citrata ili natrijum bikarbonata (17,18)

AKUTNA URATNA NEFROPATIJA - Akutna uratna nefropatija najčešće nastaje usled prekomerne proizvodnje i prekomernog izlučivanja mokraćne kiseline kod pacijenata sa različitim limfo i mijeloproliferativnim oboljenjima kod kojih usled hemo ili radioterapije dolazi do razvoja sindro-

ma razgradnje tumorskih ćelija (Tumor Lysis Syndrome). Do razvoja hiperurikemije dolazi zbog oslobađanja sadržaja razgradjenih ćelija u cirkulaciju, sa posledičnom hiperfosfatemijom, sekundarnom hipokalcemijom i hiperkaliemijom.(19) Hiperfosfatemija može dovesti do akutne povrede bubrega, nezavisno od precipitacije mokraćne kiseline. (20) Pored toga, akutna uratna nefropatija može nastati zbog katabolizma tkiva usled lečenja solidnih tumora kao i primarne prekomerne proizvodnje mokraćne kiseline zbog retkog sindroma teškog nedostatka hipoksantin-guanin fosforiboziltransferaze (Lesch-Nihan sindrom) ili hiperurikozurije usled smanjene reapsorpcije mokraćne kiseline u proksimalnim tubulima, kao što se može javiti kod Fankonijevog sindroma ili usled vežbanja kod pacijenata sa porodičnom renalnom hipourikemijom zbog naslednog nedostatka aktivnosti uratno-anjonskog transportera URAT1.

Akutna uratna nefropatija se javlja kod oko 10% pacijenata sa hiperurikemijom a nastaje zbog stvaranja kristala mokraćne kiseline u kiselom urinu (pH5,5). Kristali mokraćne kiseline se međusobno povezuju, zbog slabe rastvorljivosti i hipersaturacije i uzrokuju opstrukciju distalnih i sabirnih tubula. Usled toga dolazi do povećanja pritiska u Bovmanovoj kapsuli, što dovodi do smanjenja filtracionog pritiska i opadanja jačine glomerulske filtracije (19). U intersticijumu se pokreće zapaljenjska reakcija koja je rezultat migracije monocitno-makrofagnih ćelija i oslobađanja proinflamatornih citokina među kojima su faktor tumorske nekroze alfa (TNF α) i interleukini 6 i 8 (IL6 i IL8) što podstiče ožiljavanje tubulointersticijuma. Na dijagnozu akutne uratne nefropatije treba posumnjati kada se razvije akutna povreda bubrega u bilo kom od navedenih uslova a u vezi sa izraženom hiperurikemijom (koncentracija mokraćne kiseline u plazmi generalno iznad 15 mg/dL ili 893 μ mol/L). Ovo je u suprotnosti sa većinom drugih oblika akutne povrede bubrega kod kojih je koncentracija mokraćne kiseline u plazmi obično manja od 12 mg/dL (714 μ mol/L). Ukoliko postoji prekomerno izlučivanje mokraćne kiseline može se odrediti merenjem odnosa mokraćne kiseline i kreatinina (mg/mg) na slučajnom uzorku urina i iznosi iznad 1,0, a kod drugih uzroka akutne bubrežne povrede, ova vrednost je ispod 0,60 do 0,75. (21) Da bi se izbegao nastanak akutne uratne nefropatije, neophodno je bar 24-48 sati pre započinjanja radio ili hemioterapije primeniti intenzivnu infuzionu terapiju u cilju održavanja adekvatnog volumnog statusa pacijenta uz zadovoljavajuću dnevnu diurezu i primenu lekova koji smanjuju koncentraciju mokraćne kiseline u serumu i povećavaju njenu rastvorljivost u urinu. Uz primenu infuzione terapije primenjuje se rekombinantna urat oksidaza (rasburikaze), koja pretvara mokraćnu kiselinu u mnogo rastvorljiviji krajnji proizvod allantoin ili blokator ksantin oksidaze (Alopurinol, u dozi od 300mg/dan), koji smanjuje mokraćnu kiselinu, a u novije vreme i Febuksostat u dozi od 80-120mg/dan. Jedan od važnih preventivnih koraka je i alkalizacija urina, da ciljni pH bude 6,5–7,5, što se može postići primenom 8,4% rastvora bikarbonata. Ukoliko se ne sprovede prevencija, terapija nakon pojave akutne povrede bubrega uzrokovane hiperurikemijom, se sastoji od primene alopurinola ili rasburikaze uz pokušaj da se izvrši „ispiranje“ kristala mokraćne kiseline povećanjem diureze uz intravensku primenu tečnosti i diuretika Henleove petlje.(22) Ukoliko i pored preduzetog lečenja ne dolazi do oporavka bubrežne funkcije i održava se uporna oligurija, primenjuje se aktivno lečenje hemodijalizom a prognoza za potpuni oporavak je dobra, ako se lečenje započne na vreme.

HRONIČNA URATNA NEFROPATIJA — Hronična uratna nefropatija je oblik hronične bolesti bubrega kod koje je koncentracija mokraćne kiseline u serumu povećana u dužem vremenskom periodu, a nastaje usled taloženja kristala mononatrijum urata u sabirnim tubulima i medularnom intersticijumu. (23,24) Ovo dovodi do hroničnog inflamatornog odgovora, sličnog onom koji se vidi kod formiranja mikrotofusa na drugim mestima u telu, što potencijalno dovodi do hroničnog intersticijumskog nefritisa usled hroničnog zapaljenja i ožiljavanja tubulointersticijuma a praćeno je progresivnim opadanjem funkcije bubrega. (25) Kristali mononatrijum urata se mogu dokazati biopsijom bubrega, dok su kliničke karakteristike hronične uratne nefropatije nespecifične. One obuhva-

taju oštećenje funkcije bubrega, nespecifičan sediment urina, minimalnu proteinuriju i koncentracije urata u serumu koje su često veće od očekivanih vrednosti za stepen reanalne lezije. Iz tog razloga je teško odvojiti hroničnu uratnu nefropatiju od višestrukih drugih uzroka oštećenja bubrega koji se mogu javiti kod pacijenata sa hiperurikemijom, kao što su hipertenzija i dijabetes melitus (oboljenja koja najčešće dovode do hroničnog oboljenja bubrega). Epidemiološkim ispitivanjima je dokazano da se kod 25% bolesnika koji boluju od hiperurikemije javlja proteinurija, kod 50% bolesnika se razvije hronična bolest bubrega, a kod 10–25% se razvije završni stadijum hronične bolesti bubrega. (22) Lečenje se sastoji u sprovođenju higijensko-dijetetskog načina života koji podrazumeva smanjen unos namirnica bogatih proteinima, smanjen unos hrane bogate purinom, smanjen unos namirnica koje imaju visok sadržaj fruktoze i izbegavanje alkohola, a lekovi prve linije u lečenju hronične uratne nefropatije su inhibitori ksantin oksidaze: alopurinol ili febuksostat. Ovi lekovi efikasno smanjuju koncentraciju mokraćne kiseline u serumu i usporavaju progresiju hronične uratne nefropatije. S obzirom da se više od 90% mokraćne kiseline izlučuje putem bubrega, kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega, uslad smanjenog renalnog klirensa se smanjuje koncentracija izlučene mokraćne kiseline što dovodi do povećanja koncentracije mokraćne kiseline u serumu (26) Hiperurikemija koja nastaje kod pacijenta sa hroničnim oboljenjem bubrega može doprineti progresiji bubrežne slabosti zbog smanjenja bubrežne perfuzije nastale usled proliferacije čelija glatkih mišića aferentnih arteriola. Iako postoji tesna povezanost između hiperurikemije i hronične bolesti bubrega smatra se da se pogoršanje bubrežne funkcije može pripisati i drugim faktorima rizika osim hronične hiperurikemije. Veći broj do sada sprovedenih kliničkih studija je došao do rezultata da je povišen nivo mokraćne kiseline u serumu u bliskoj vezi sa gojaznošću, dislipidemijom, dijabetesom hipertenzijom, metaboličkim sindromom, kardiovaskularnim oboljenjima a samim tim i progresijom hronične bolesti bubrega. (27-31)

Zaključak:

Hiperurikemija prdstavlja stanje koje nastaje usled povišenih vrednosti mokraćne kiseline u serumu bez obzira da li je nastalo kao rezultat povećane proizvodne ili smanjenog izlučivanja mokraćne kiseline. Kao takvo može dovesti do razvoja akutnih i hroničnih oboljenja i pogoršati već postojeću hroničnu bolest bubrega. Da bi se izbegao nastanak akutne uratne nefropatije neophodna je adekvatna prevencija, a ukoliko dodje do razvoja, provovremeno lečenje. U slučajevima hroničnih oboljenja nastalih u hiperurikemiji neophodna je primena higijensko-dijetetskog režima, inhibitora ksantin oksidaze, urikozurika, blokatora oksidaze urata a sve u cilju postizanja nivoa mokraćne kiseline u serumu koji treba da iznosi do 360 mikromol/l.

Literatura:

1. Joosten LAB, Crişan TO, Bjornstad P, Johnson RJ. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Feb;16(2):75-86. doi: 10.1038/s41584-019-0334-3. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31822862; PMCI
2. Kang DH, Chen W. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: New Understanding of an Old Problem. *Semin Nephrol* 2011; 31 (5): 447–52.
3. Bellomo G. Uric acid and chronic kidney disease: A time to act? *W J Nephrol* 2013; 2 (2): 17–25.
4. Kretowicz M, Johnson RJ, Ishimoto T, Nakagawa T, Manitius J. The Impact of Fructose on Renal Function and Blood Pressure. *Int J Nephrol* 2011; doi: 10.4061/2011/315879.
5. Jia G, Aroor AR, Whaley-Connell AT, Sowers JR. Fructose and Uric Acid: Is There a Role in Endothelial Function? *Curr Hypertens Rep* 2014; 16 (6): 434–40.

6. Petrović D, Tirmenštajn J.B., Živanović M, Petrović N.A., Nikolić A, Jovanović M, Poskurica M: Hiperurikemija- faktor rizika za razvoj i progresiju hronične bolesti bubrega; *Timočki medicinski glasnik* 2016; 41 (4): 319-326.
7. Döring A, Gieger C, Mehta D, et al. SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet* 2008; 40:430.
8. Sorensen LB. The elimination of uric acid in man. *Scand J Clin Lab Invest* 1960; 12 (supplement 54):1.
9. Jia G, Aroor AR, Whaley-Connell AT, Sowers JR. Fructose and Uric Acid: Is There a Role in Endothelial Function? *Curr Hypertens Rep* 2014; 16 (6): 434–40
10. Bobulescu IA, Moe OW. Renal Transport of Uric Acid: Evolving Concepts and Uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012; 19 (6): 358–71.
11. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Erauskin GG, et al. Renal underexcretion of uric acid is present in patients with apparent high urinary uric acid output. *Arthritis Rheum* 2002; 47:610.
12. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:267.
13. Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS, et al. Epidemiology of gout: is the incidence rising? *J Rheumatol* 2002; 29:2403.
14. Schlesinger N, Norquist JM, Watson DJ. Serum urate during acute gout. *J Rheumatol* 2009; 36:1287.
15. Becker MA, Jolly M. Hyperuricemia and associated diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32:275.
16. Ngo TC, Assimos DG. Uric Acid Nephrolithiasis: Recent Progress and Future Directions. *Rev Urol* 2007; 9 (1): 17–27.
17. Wiederkehr MR, Moe OW. Uric Acid Nephrolithiasis: A Systemic Metabolic Disorder. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2011; 9 (3–4): 207–17.
18. Sakhaee K. Epidemiology and Clinical Pathophysiology of Uric Acid Kidney Stones. *J Nephrol* 2014; 27 (3): 241–5.
19. Kjellstrand CM, Cambell DC 2nd, von Hartitzsch B, Buselmeier TJ. Hyperuricemic acute renal failure. *Arch Intern Med* 1974; 133:349.
20. Monballyu J, Zachee P, Verberckmoes R, Boogaerts MA. Transient acute renal failure due to tumor-lysis-induced severe phosphate load in a patient with Burkitt's lymphoma. *Clin Nephrol* 1984; 22:47.
21. Kelton J, Kelley WN, Holmes EW. A rapid method for the diagnosis of acute uric acid nephropathy. *Arch Intern Med* 1978; 138:612.
22. Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008; 26:2767. Nashar K, Fried LF. Hyperuricemia and the Progression of Chronic Kidney Disease: Is Uric Acid a Marker or an Independent Risk Factor? *Adv Chr Kidney Dis* 2012; 19 (6): 386–91.
23. Galassi A, Giovenzana ME, Prolo F, Bellasi A, Cozzolino M. Uric acid in chronic kidney disease: a clinical appraisal. *EMJ Nephrol* 2016; 4 (1): 78–83
24. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:225.
25. Feig DI. Uric acid-a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. NIH Public Access. 2009;18:526.
26. Ali N, Mahmood S, Islam F, Rahman S, Haque T, Islam S, et al. Relationship between serum

- uric acid and hypertension: a cross-sectional study in bangla-deshi adults. *Sci Rep.* 2019;9:9061.
27. Ali N, Miah R, Hasan M, Barman Z, Mou AD, Hafsa JM, et al. Association between serum uric acid and metabolic syndrome: a cross-sectional study in bangladeshi adults. *Sci Rep.* 2020;10:7841.
28. Ali N, Perveen R, Rahman S, Mahmood S, Rahman S, Islam S, et al. Prevalence of hyperuricemia and the relationship between serum uric acid and obesity: a study on bangladeshi adults. *PLoS ONE.* 2018;13:e0206850.
29. Ali N, Rahman S, Islam S, Haque T, Molla NH, Sumon AH, et al. The relationship between serum uric acid and lipid profile in bangladeshi adults. *BMC Cardio-vasc Disord.* 2019;19:42.
30. Ali N, Sumon AH, Fariha KA, Asaduzzaman M, Kathak RR, Molla NH, et al. Assessment of the relationship of serum liver enzymes activity with general and abdominal obesity in an urban bangladeshi population. *Sci Rep.* 2021;11:6640.

*Klinika za reumatologiju i kliničku. imunologiju, Vojnomedicinska akademija Beograd
Medicinski fakultet VMA, Univerzitet odbrane*

POREMEĆAJ KOŠTANOG METABOLIZMA U BUBREŽNIM BOLESTIMA

KSENIJA BOŽIĆ

Hronična bolest bubrega (HBB) je udružena sa mnogim komplikacijama, a jedna od njih je poremećaj metabolizma kostiju i minerala koji počinje u njenim ranim stadijumima.

Tradicionalno su se sve koštane manifestacije u bolesnika sa HBB označavale kao renalna osteodistrofija (ROD). Danas znamo da je ROD samo jedna od komponenti mineralnog i koštanog poremećaja u HBB (*engl. Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder, CKD-MBD*). S'toga ROD označava samo promene koštane morfologije na osnovu histopatoloških nalaza dobijenih biopsijom kostiju u ovih bolesnika. Mineralni i koštani poremećaj u HBB (MKP-HBB) je sistemsko oboljenje koje se odlikuje jednom ili kombinacijom sledećih manifestacija: poremećaj metabolizma kalcijuma, fosfora, paratiroidnog hormona (PTH) ili metabolizma vitamina D; promene u koštanoj pregradnji, mineralizaciji, volumenu i rastu kostiju; nastajanje ili vaskularnih i/ili kalcifikacija u mekim tkivima. Patogeneza je kompleksna u kojoj učestvuju povratni mehanizmi između fosfora, kalcijuma, PTH, vitamin D i skorašnje otkrivenog faktora rasta fibroblasta 23. Biohemijski i hormonski poremećaji dovode do značajnog povećanja rizika za nastanak fraktura kostiju, kardiovaskularnih događaja, terminalne bubrežne bolesti i smrtnog ishoda.

Savremena saznanja su u najvećem delu razjasnila patofiziološke mehanizme nastanka MKP-HBB, što je značajno za primenu u kliničkoj praksi radi sprovođenja terapije usmerene na prevenciju i/ili smanjivanje koštanih promena i vaskularnih oštećenja u ovih bolesnika.

Ključne reči: *mineralni i koštani poremećaj - hronična bolest bubrega, renalna osteodistrofija*

S U M M A R Y

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

MINERAL BONE DISORDERS IN KIDNEY DISEASE

KSENIJA BOŽIĆ

Chronic kidney disease (CKD) is associated with onset of severe complications and among them is mineral and bone disorders start early in the course of the CKD.

Traditionally, all bones manifestations in CKD were counted in term renal osteodystrophy (ROD). According to modern knowledge, ROD is only one component of the mineral and bone disorders in CKD (CKD-MBD) and it is used to describe the spectrum of abnormalities in bone morphology that develops these patients. CKD-MBD is systemic disease which is characterized by either one or combination of following: abnormalities of calcium, phosphorus, parathyroid hor-

mone (PTH), or vitamin D metabolism; abnormalities in bone turnover, mineralization, volume, linear growth, or strength; or vascular or other tissue calcification. Pathogenesis is complex, involving feedback mechanisms between phosphate, calcium, PTH, vitamin D and recently described fibroblast growth factor 23. Biochemical and hormonal alterations leading to significant increased risk for bone fractures, cardiovascular events, mortality and end-stage kidney disease.

Recent progress continues to clarify pathophysiology of CKD-MBD, and these knowledge is important in clinical praxis to determinate target therapy in prevention and reduction bone abnormalities and vascular injury in patients with CKD.

Keywords: *CKD-MBD, renal osteodystrophy*

Literatura:

1. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69(11):1945–53. doi: 10.1038/sj.ki.5000414.
2. Cannata-Andia JB, Martin-Carro B, Martin-Virgala J, Rodriguez-Carrio J, Bande-Fernandez JJ, Alonso-Montes C, et al. Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorders: Pathogenesis and Management. *Calcif Tissue Int.* 2021 Apr;108(4):410–422. doi: 10.1007/s00223-020-00777-1.

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

TERAPIJA OSTEOPOROZE KOD BOLESNIKA SA HRONIČNOM BOLESTI BUBREGA

LADA PETROVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Hronična bolest bubrega (HBB) je progresivno oboljenje prisutno u više od 10% populacije širom sveta. U poslednjih 25 godina pokazuje značajan porast incidence, prevalencije i mortaliteta, te postaje jedan od vodećih svetskih zdravstvenih problema.

Smanjenje jačine glomerularne filtracije (JGF) kod pacijenata sa HBB pokreće niza složenih patofizioloških i metaboličkih poremećaja koje uključuju i mineralno-koštane poremećaje (MKP), a u okviru kojih nastaje poremećaj koštanog prometa i remodeliranja kostiju, često udružen sa osteoporozom i smanjenjem čvrstine kostiju.

Mineralno-koštani poremećaji (MKP) u HBB se manifestuju biohemijskim i koštanim poremećajima, kao i vaskularnim (ili drugim mekotičnim) kalcifikacijama.

Evalvacija MKP u HBB u stadijumima G3-G5 (G5D i GT) sprovodi se određivanjem biohemijskih parametara MKP, gustine kosti (Bone Mineral densitometry-BMD), biopsijom kosti i detektovanjem vaskularnih kalcifikacija.

Prva linija terapije osteoporoze povezane sa HBB je regulisanje MKP. Cilj je da se nivoi kalcijuma i fosfora u serumu održe u normalnom opsegu, kao i da se PTH održi unutar normalnog opsega kod HBB G3-G5, a između 2 i 9 puta iznad gornje referentne granice kod HBB G5D. Terapija osteoporoze u bolesnika sa HBB obuhvata antiresorptivne preparate koji se koriste u tretmanu poremećaja sa normalnim ili povećanim koštanim prometom, dok se anabolički lekovi primenjuju kod oblika sa smanjenim koštanim prometom. Antiresorptivni lekovi su bisfosfonati, inhibitori receptora aktivatora nuklearnog faktora κ B liganda (RANKL) i hormonska terapija (SERM-selektivni estrogen receptor modulator). Bisfosfonati inhibiraju resorpciju kostiju posredovanu osteoklastima; treba ih izbegavati kod pacijenata sa JGF ispod 30 ml/min. Pored toga mogu usloviti nastanak adinamijske bolesti kostiju. Denosumab blokira vezivanje RANKL-a za njegov receptor (RANK), što smanjuje osteoklastičnu aktivnost i resorpciju kostiju. Ne utiče na funkciju bubrega, ali je najvažniji neželjeni efekat teška i produžena hipokalcijemija. Raloksifen predstavlja mogućnost lečenja osteoporoze kod žena sa uznapredovalom HBB i MKP sa visokim koštanim prometom; može povećati rizik od trombotičnih događaja, te se savetuje oprez kod pacijenata sa podatkom o tromboembolijskim događajima uključujući moždani udar ili trombozu arteriovenske fistule. U okviru anabolika PTH analozi, uključujući teriparatid i abaloparatid su pokazali i pozitivan efekat na poboljšanje BMD u bolesnika sa HBB. Za razliku od bisfosfonata, smatra se da ovi lekovi ne povećavaju rizik od sniženja funkcije bubrega.

Zaključak: Osteoporoza je veoma rasprostranjena kod bolesnika sa HBB, uključujući i bolesnike na terapiji zamene bubrežne funkcije. Prelomi predstavljaju velik zdravstveni problem koji utiče na kvalitet života ove populacije. Razumevanje složene patogeneze MKP u HBB, kao i veći broj randomiziranih, kontrolisanih studija je osnova za postizanje željenih kratkoročnih i dugoročnih terapijskih efekata.

Ključne reči: *hronična bubrežna bolest; mineralno-koštani poremećaji; osteoporoza, dijaliza.*

UVOD

Hronična bolest bubrega (HBB) je progresivno oboljenje prisutno u više od 10% populacije širom sveta. U poslednjih 25godinapokazuje značajan porast incidence, prevalence i mortaliteta, te postajejedan od vodećih svetskih zdravstvenih problema.(1)

U svojim složenim patofiziološkim dešavanjima HBB obuhvata i sistemski poremećaj mineralno-koštanog metabolizma koji se zbog svoje složenosti naziva mineralno-koštani poremećaj (MKP) u HBB, a u okviru koga nastaje poremećaj koštanog prometa i remodeliranja kostiju, često udružen sa osteoporozom i smanjenjem čvrstine kostiju.

Mineralno-koštani poremećaji (MKP) u HBB se manifestuju biohemijskim i koštanim poremećajima, kao i vaskularnim (ili drugim mekotkivnim) kalcifikacijama. (2)

Patogeneza mineralno-koštanih poremećaja u HBB

Patogeneza MKP u HBB je veoma kompleksna. Početne biohemijske promene su porast fibroblastnog faktora rasta 23 (FGF23) i parathormona (PTH), a smanjenje 1,25 dihidroksi-vitamina D (calcitriol) i α -Klotho koreceptora.

Fibroblastni faktor rasta 23 (FGF23) je prepoznat kao najvažniji faktor koji prvobitno reaguje na retenciju fosfora u HBB čije se povećanje u serumu može dokazati pre porasta koncentracije PTH.

PTH počinje da raste kada je jačina glomerularne filtracije (JGF) manja od 60 ml/min/1.73m², te je sHPT prisutan kod oko 40% bolesnika u HBB stadijum 3, a kod 82% u HBB stadijum 4. Hiperfosfatemija se javlja kada je JGF ispod 40ml/min/1.73m², dok serumski kalcijum može ostati normalan, ili se razvija hipo- odnosno hiperCa.

Osobine i uloga

fibroblastnog faktora rasta 23 (FGF23)

Glavni faktor u regulaciji homeostaze fosfora
Zahteva prisustvo α -Klotho (koreceptor)
Uloga:
↓ reapsorpcija fosfora u proksimalnim tubulima
↓ sinteza 1,25(OH) ₂ vitD
- Inhibira sintezu i sekreciju PTH
- Indukuje transformaciju miocita glatkih mišića arterija u osteoblast-like ćelije → vaskularne kalcifikacije

Slika 1. Fibroblast Growth Factor-23 (FGF23)

Uloga PTH u regulaciju metabolizma kalcijuma i fosfora:

- stimuliše osteoklaste i resorpciju kostite
- povećava nivo serumskog kalcijuma i fosfor
- povećava stvaranje 1,25 (OH) ₂ vitamina D koji omogućava resorpciju kalcijuma i fosfora u crevima
- smanjuje reapsorpciju P u bubrezima

Slika 2. Uloga PTH na metabolizam Ca i P

Uzroci hiperparatireoidizma u HBBsu hiperfosfatemija, hipokalcijemija, snižen nivo 1,25(OH)₂ vitamina D, uz istovremeni gubitak faktora koji su neophodni za regulisanje negativne povratne sprege tj sniženje vitamin D receptora, kalcijum specifičnih receptora, alfa klotho.

Nakon inicijalne difuzne, poliklonske hiperplazije, progresijom HBB do terminalne bubrežne slabosti, razvijaju se nodularne formacije unutar difuznog hiperplastičnog tkiva žlezde. Nodularni monoklonski rast može nastati u jednoj ili više paratireoidnih žlezda što pruža osnovu za transformaciju u primarni paratireoidni adenom. (3)

Osteoporozu u HBB

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) definiše osteoporozu kao „progresivno sistemsko oboljenje koštanog sistema koju karakteriše smanjenje koštane mase i poremećaj mikroarhitekture koštanog tkiva, što dovodi do povećane krhkosti kostiju i posledičnog povećanja rizika od preloma (lit 3). Možemo je definisati i kao stanje gde je BMD T skor $< -2,5$.

Smanjenje JGF kod pacijenata sa HBB inicira kaskadu metaboličkih poremećaja, poremećaj remodeliranja kostiju i koštanog prometa, što rezultira osteoporozom i naknadnim smanjenjem čvrstoće kostiju. Prema tome, osteoporozu se nalazi kao jedna od komponenti MKP u HBB. Velike meta analize i sistemski pregledi literature dokumentuju da osobe sa uznapredovalom HBB imaju 3 do 5 puta veći rizik od osteoporozu i preloma u poređenju sa opštom populacijom. Smatra se da 24% žena i 11% muškaraca sa osteoporozom imaju HBB sa $JGF < 35 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Ovi pacijenti imaju 2,5 puta veći rizik od fraktura, odnosno čak 4x ukoliko su na dijalizi poredeći sa osobama koje nemaju HBB. (4,5)

Evaluacija MKP u HBB u stadijumima G3-G5 (G5D i GT)

	Preporuke
Određivanje biohemijskih parametara	- od stadijuma 3 HBB - koncentracija kalcijum, fosfora, alkalne fosfataze, iPTH, 25(OH) vitamin D, bikarbonata
Određivanje gustine kosti	- u bolesnika sa HBB G3a-G5D sa utvrđenim MKP i/ili postojanjem faktora rizika za osteoporozu, preporučuje se određivanje gustine kosti (MBD) u cilju procene rizika od frakture ako će rezultat ovog pregleda uticati na odluku o lečenju (nivo preporuke 2B). - prvi pregled je potrebno uraditi kada se ispolji MKP, dok u stadijumu 5 i 5D preglede treba raditi jednom godišnje ili jednom u dve godine
Biopsija kosti	zlatni standard
Detektovanjem vaskularnih kalcifikacija	- lateralni RTG abdomena - posteroanteriorni RTG šaka i karlice - ehokardiografija - ultrasonografski pregled arterija vrata

Slika 3. Evaluacija MKP u HBB u stadijumima G3-G5 (G5D i GT)

Biopsija kosti predstavlja zlatni standard za dijagnozu i klasifikaciju bubrežne osteodistrofije. Pored koštanog prometa, histomorfološka analiza daje informacije o mineralizaciji i volumenu kosti. Na ovaj način rezultati pomažu u odluci da li će terapija biti usmerena na koštani promet (primena antiresorptivne ili anabolične terapije) ili je cilj mineralizacija i volumen (primena vit. D, kalcijuma, a zatim antiresorptivna i anabolička terapija)

Međutim, kako je biopsija kosti invazivna metoda, ne izvodi se često, a u praksi se kao alternativa savetuje simultano određivanje iPTH i koštane AP, jer se u slučajevima sa izrazito visokim ili niskim vrednostima može predvideti tip koštanog prometa. Prema KDIGO preporukama iz 2017. godine biopsija kosti u HBB G3a-G5D je indikovana ako nije jasno o kakvom obliku renalne osteodistrofije se radi i ako će rezultat pregleda uticati na izbor lečenja. (2)

Biomarkeri koštanog prometa u HBB G3-G5D

Definisanje poremećaja koštanog prometa predstavlja najvažniji element kod odluke za terapiju MKP u HBB. Uprkos tome što i povećan i smanjen koštani promet mogu voditi smanjenju koštane mase i riziku od fraktura, tretman ovih poremećaja je potpuno suprotan. Najčešće korišćen marker koštanog prometa u HBB je iPTH. Smatra se da je prihvatljiva koncentracija iPTH od 150 pg/ml ili 2-9 puta viša vrednost u odnosu na referentne u G5D. iPTH koncentracija iznad ove vrednosti je visoko specifična za prisustvo poremećaja sa visokim koštanim prometom. S druge strane, iPTH ispod 50 pg/ml ukazuje na smanjen koštani promet. MKP u ranim fazama HBB često se ispoljavaju normalnim ili povećanim koštanim prometom, dok su oblici sa smanjenim češći u uznapredovalim stadijumima i G5D. (2, 4)

Terapija osteoporoze u HBB

Prva linija terapije osteoporoze povezane sa HBB je regulisanje MKP u HBB, koju treba primeniti pre započinjanja uobičajene farmakoterapije osteoporoze. Cilj je da se nivoi kalcijuma i fosfora u serumu održe u normalnom opsegu, kao i da se PTH održi unutar normalnog opsega kod HBB G3-G5, a između 2 i 9 puta iznad gornje referentne granice kod HBB G5D. (2,6)

Lečenje osteoporoze kod pacijenata sa uznapredovalom HBB ili pacijenata na dijalizi je usmerena na otkrivanje i definisanje poremećaja mineralizacije i koštanog prometa sa ciljem primene terapijskih postupaka za poboljšanja gustine, zapremine i kvaliteta kostiju.

KDIGO preporuke za lečenje osteoporoze u HBB i nakon transplantacije bubrega

- U pacijenata sa HBB G1-G3b (uz PTH u ref. vrednostima) sa osteoporozom i/ili visokim rizikom od fraktura (prema kriterijumima SZO) preporučuje se terapija kao u opštoj populaciji

- U pacijenata sa HBB G3a-G5D sa biohemijskim abnormalnostima karakterističnim za MKP u HBB i smanjenim BMD i/ili pojavom fragilnih fraktura predlaže se da na izbor lečenja utiče intenzitet i reverzibilnost biohemijskih abnormalnosti, progresija CKD, sa razmatranjem potrebe i za biopsiju kosti (2D)

- Kod pacijenata sa CKD G1T-G5T sa faktorima rizika za osteoporozu, predlaže se uraditi BMD za procenu rizika od preloma ako će rezultati uticati na promenu terapije (2C). U prvih 12 meseci nakon transplantacije bubrega sa procenjenom JGF > 30 ml/min/1,73 m² i niskim BMD, predlaže se lečenje vitaminom D, kalcitriolom/alfakalcidolom i/ ili antiresorptivnim preparatima. Svakako se preporučuje prethodna procena postojeće MKP u HBB, uz određivanje nivoa Ca, P, PTH, AP i 25(OH) D.

- Biopsija kosti se preporučuje ukoliko će uticati na izbor terapije.

- Nema preporuka za period nakon 12 meseci u ovih bolesnika.

- U pacijenata sa HBB G4T-G5T preporuke su kao i u bolesnika sa MKP u HBB G4-5 koji nisu na dijalizi. (2)

Podela lekova koji se koristi u terapiji osteoporoze u HBB

Lekovi koji se koristi u terapiji osteoporoze u bolesnika sa HBB se dele na antiresorptivne i anaboličke lekove. Antiresorptivni preparati se koriste u tretmanu poremećaja sa normalnim ili povećanim koštanim prometom, dok se anabolici primenjuje kod oblika sa smanjenim koštanim prometom.

Antiresorptivni lekovi su bisfosfonati, inhibitori receptora aktivatora nuklearnog faktora κ B liganda (RANKL) i hormonska terapija (SERM-selektivni estrogen receptor modulator) Ovi terapijski preparati primenjuju se u koštanim oboljenjima sa visokim prometom. (4)

Bisfosfonati su neorganski analozi pirofosfata koji inhibiraju resorpciju kostiju posredovanu osteoklastima. Predstavljaju prvu liniju lečenja nekoliko tipova osteoporoze (juvenilna, postmenopauzalna, senilna, indukovana nepokretnošću). Pošto se ovi lekovi izlučuju bubrezima i imaju dug poluživot, treba ih izbegavati kod pacijenata sa JGF ispod 30 ml/min. Pored toga mogu usloviti nastanak adinamijske bolesti kostiju.

Nekoliko studija je potvrdilo povećanje mineralne gustine lumbalnih pršljenova kod pacijenata sa CKD G3-4 lečenih alendronatom, kao i pozitivan uticaj ibandronata na povećanje koštane mase lumbalnog dela kičme, bez značajne promene vrednosti PTH u serumu kod 16 pacijenata na dijalizi sa osteopenijom i hiperparatiroidizmom.(5,7)

Denosumab je humano monoklonsko antitelo koje blokira vezivanje RANKL-a za njegov receptor (RANK), što smanjuje osteoklastičnu aktivnost i resorpciju kostiju. Izlučivanje i metabolizam denosumaba ne zavise od bubrega, nego se odvijaju se preko retikuloendotelnog sistema, te nema ograničenja njihove primene u pacijenata sa JFG<30 ml/min/1,73m². (5,6,8,9)

Najvažniji neželjeni efekat je teška i produžena hipokalcijemija koja se može produžiti nedeljama i može se nastati čak i nakon jedne doze. Ovaj neželjeni efekat je češći kod pacijenata sa uznapredovalom HBB posebno, na dijalizi. Takođe, mnogi kliničari preporučuju upotrebu bisfosfonata nakon završetka terapije denosumabom zbog rizika od reaktivnog povećanja aktivnosti osteoklasta, pogoršanja BMD-a i posledičnih fraktura pršljenova. (4)

U jednoj od studija u kojoj su uključeni pacijenti sa HBB i eGFR<60 ml/min pokazala je smanjenje incidence preloma pršljenova i povećanje gustine bez obzira na stadijum HBB. Neželjeni efekti su bili slični između pacijenata sa HBB i onih koji nemaju HBB, nije bilo uticaja na funkciju bubrega. (4,10)

Prospektivne, nekontrolisane, kratkoročne studije sa malim brojem pacijenata prijavile su pozitivan efekat denosumaba na koštanu masu kod pacijenata na hemodijalizi. Međutim, nema studija koje bi procenjivale dugoročnu bezbednost leka u stadijumima G4-G5D.

Raloksifen

Raloksifen je selektivni modulator estrogenskih receptora (SERM) koji ima antiresorptivna svojstva, predstavlja mogućnost lečenja osteoporoze kod žena sa uznapredovalom HBB i MKP sa visokim koštanim prometom.. Studije o primeni leka u HBB su pokazale poboljšanje BMD i smanjenje frakture pršljenova uz povoljan bezbednosni profil, mada su studije na pacijentima sa uznapredovalom CKD ili na dijalizi ograničene. Iako terapija estrogenom može povećati rizik od trombotičnih događaja, ovaj rizik je manji kada se koriste SERM. Svakako, savetuje se oprez kod pacijenata sa podatkom o tromboembolijskim događajima uključujući moždani udar ili trombozu arteriovenske fistule.(3,4,11)

ANABOLICI

Smatra se da prevalenca adinamijske bolesti kostiju u bolesnika sa uznapredovalom HBB ili na hroničnom program dijalize iznosi preko 50%, što sugeriše da anabolički agensi mogu imati značajnu ulogu u lečenju osteoporoze kod ovih pacijenata. PTH analozi, uključujući teriparatid i abaloparatid odobreni su za lečenje osteoporoze u opštoj populaciji. Za razliku od bisfosfonata, smatra se da ovi lekovi ne povećavaju rizik od sniženja funkcije bubrega. Studije kod blage do umerene HBB sugerisale su bezbednost i efikasnost ovih agenasa u poboljšanju BMD. Nažalost, studije na dijaliznim pacijentima su malobrojne sa malim brojem uključenih bolesnika.(4,12)

Zaključak:

Osteoporozna je veoma rasprostranjena kod bolesnika sa HBB, uključujući i bolesnike na terapiji zamene bubrežne funkcije. Prelomi predstavljaju velik zdravstveni problem koji utiče na kvalitet života ove populacije. Razumevanje složene patogeneze MKP u HBB, kao i veći broj randomiziranih, kontrolisanih studija su osnova za postizanje željenih kratkoročnih i dugoročnih terapijskih efekata.

Literatura:

1. Csaba P, Kovesdy. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Inter. Suppl.* 2022; 12:7–1.
2. Ketteler M, Block G, Evenepoel P et al. Summary of 2017 KDIGO CKD-MBD Guideline Update. *Kidney International* 2017;92:26–36.
3. Hsu C-Y, Chen L-R, Chen K-H. Osteoporosis in Patients with Chronic Kidney Diseases: A Systemic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(18):6846.
4. Ginsberg C, Ix J. Diagnosis and Management of Osteoporosis in Advanced Kidney Disease: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2022;(3):427-436.
5. Slouma M, Sahli H, Bahlous A et al. Mineral bone disorder and osteoporosis in hemodialysis patients. *Advances in Rheumatology* 2020;60:15
6. Barreto F, Buchares S, Jorgetti V. Treatment of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. *Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.)* 2021;43(4 Suppl. 1):654-659
7. Nitta K, Yajima A, Tsuchiya K. Management of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. *Inter Med* 2017;56:3271-3276.
8. Chen C-H, Lo W-C, Hu P et al. Efficacy of Osteoporosis Medications for Patients With Chronic Kidney Disease: An Updated Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front. Pharmacol.* 2022; 13(2):822178
9. Svendsen O. Treatment of osteoporosis with denosumab in patients with decreased kidney function. *Archives of Osteoporosis* 2023;18:104
10. Cummings S, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R et al, for the FREEDOM Trial. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361:756-765
11. Ishani A, Blackwell T, Jamal S, Cummings S, Ensrud K. The Effect of Raloxifene Treatment in Postmenopausal Women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1430–1438.
12. Ettinger B, Black D, Mitlak B. Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene Results From a 3-Year Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 1999;282(7):637-645.

S U M M A R Y

*Clinical Center of Vojvodina
Clinic for Nephrology and Clinical Immunology
Medical faculty, University of Novi Sad*

THERAPY OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

LADA PETROVIC

Chronic kidney disease (CKD) is a progressive disease present in more than 10% of the population worldwide. In the last 25 years, it has shown a significant increase in incidence, prevalence and mortality, becoming one of the world's leading health problems.

Decreased glomerular filtration rate (GFR) in patients with CKD triggers a series of complex pathophysiological and metabolic disorders that include mineral-bone disorders (MBDs), in which bone turnover and bone remodeling disorders occur, associated with osteoporosis and decreased bone strength. Mineral-bone disorders (MBD) in CKD are manifested by biochemical and bone disorders, as well as vascular (or other soft tissue) calcifications. Evaluation of CKD-MBD in stages G3-G5 (G5D and GT) is carried out by determining biochemical parameters of MBD, bone density (Bone Mineral densitometry-BMD), bone biopsy and detection of vascular calcifications.

The first line of treatment for osteoporosis associated with CKD is the correction of MBD. The goal is to maintain serum calcium and phosphorus levels within the normal range, as well as to maintain PTH within the normal range in CHD G3-G5, and between 2 and 9 times the upper reference limit in CHD G5D. Osteoporosis therapy in patients with CKD includes antiresorptive drugs that are used in treatment of disorders with normal or increased bone turnover, while anabolic drugs are used in forms with reduced bone turnover. Antiresorptive drugs are bisphosphonates, inhibitors of the activator receptor of nuclear factor κ B ligand (RANKL) and hormone therapy (SERM-selective estrogen receptor modulator). Bisphosphonates inhibit osteoclast-mediated bone resorption; they should be avoided in patients with JGF below 30 ml/min. In addition, they can cause adynamic bone disease. Denosumab blocks the binding of RANKL to its receptor (RANK), which reduces osteoclastic activity and bone resorption. It does not affect kidney function, but the most important side effect is severe and prolonged hypocalcemia. Raloxifene represents the possibility of treating osteoporosis in women with advanced CKD and MKP with high bone turnover; it may increase the risk of thrombotic events, and caution is advised in patients with a history of thromboembolic events including stroke or arteriovenous fistula thrombosis. As a part of anabolics, PTH analogues, including teriparatide and abaloparatide, are approved for the treatment of osteoporosis in general population, but have also shown a positive effect on improving BMD in patients with CKD. Unlike bisphosphonates, these drugs are not thought to increase the risk of decreased kidney function.

Conclusion: Osteoporosis is very common in patients with CKD, including patients on renal function replacement therapy. Fractures represent a major health problem that affects the quality of life of this population. Understanding the complex pathogenesis of MKP in CKD, as well as a larger number of randomized, controlled studies, is the basis for achieving desired short-term and long-term therapeutic effects.

Key words: *chronic kidney disease; mineral-bone disorders; osteoporosis, dialysis.*

*Fakultet medicinskih nauka Kragujevac, Univerzitet u Kragujevcu
Univerzitetski Klinički centar Kragujevac*

NEFROTOKSIČNOST LEKOVA KOJI SE KORISTE U LEČENJU REUMATSKIH BOLESTI

MIRJANA VESELINOVIC

KRATAK SADRŽAJ: Sa napretkom reumatologije u zadnjim decenijama, reumatolozima je na raspolaganju široka paleta lekova za borbu protiv reumatskih oboljenja. Za razliku od ranijih perioda, kada su nesteroidni antiinflamatorni lekovi i drugi nefrotoksični lekovi bili glavni oslonac lečenja, savremeni bolest modifikujući lekovi se značajno razlikuju po svom nefrotoksičnom potencijalu i njihova upotreba nije uvek isključena u populaciji sa već postojećim hroničnim oboljenjem bubrega (1).

Reumatolozi moraju poznavati profile bezbednosti i efikasnosti lekova koji se koriste za lečenje reumatskih bolesti, posebno nefrotoksični potencijal kako bi prilagođavali njihovu upotrebu stepenu oštećenja bubrega, posebno u hroničnim oboljenjima bubrega (1).

Potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega, krvnog pritiska i elektrolita kada se koristi nefrotoksični agensi, kao što su NSAIL kod pacijenata sa visokim rizikom (stariji, istovremena upotreba rennin-angiotenzin-aldosteron blokade, i/ili diuretika, komorbidna stanja kao što je kongestivna srčana insuficijencija, ciroza i/ili hronična bolest bubrega) (2). Kada je smanjena glomerularna filtracija potrebno je prilagoditi doziranje lekova da bi izbegli neželjene feketa leka.

Ako se sumnja na oštećenje bubrega izazvano lekovima, onda treba prekinuti primenu leka i pažljivo pratiti pacijenta do oporavka bubrže funkcije. Praćenje od strane nefrologa i razmatranje o biopsiji bubrega, treba da se sprovede ako se funkcija bubrega ne vrati na početnu vrednost nakon prestanka uzimanja leka (3).

Većina pacijenata u reumatologiji se leči kombinacijom nekoliko klase lekova. Svaka klasa lekova ima rizike povezane sa njihovom upotrebom i, posebno u slučaju bubrežne toksičnosti, ovi rizici mogu biti aditivni ili sinergistički (4, 5).

Ključne reči: *anti-inflamatorni lekovi, bolest-modifikujući lekovi, biološki lekovi, nefrotoksičnost, bubrežna insuficijencija*

Literatura:

1. Harty T, O'Shaughnessy M, Harney S. Therapeutics in rheumatology and the kidney. *Rheumatology* (Oxford). 2023;62(3):1009-1020.
2. Woodell T, Avasare RS. Nephrotoxicity of Select Rheumatologic Drugs.
3. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018 ;44(4):605-617
4. Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(3):422-439.
5. Ponticelli C, Doria A, Moroni G. Renal disorders in rheumatologic diseases: the spectrum is changing (part 2. Arthridides)...*J Nephrol.* 2021;34(4):1081-1090
6. Akyol L, Balci MA. Influence of anti-TNF- α treatment on liver and kidney functions in patients with ankylosing spondylitis: A retrospective longitudinal study. *Eur J Rheumatol.* 2022;9(1):31-35.

S U M M A R Y

*Faculty of Medical Sciences Kragujevac, University of Kragujevac
University Clinical Center Kragujevac*

**NEPHROTOXICITY OF DRUGS USED IN THE
TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES**

MIRJANA VESELINOVIC

The field of rheumatology has advanced significantly in recent years to provide rheumatologists with an extensive array of medications to combat rheumatic joint conditions. In contrast to an older era, when nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and other nephrotoxic agents were the mainstay of treatment, modern disease-modifying **antirheumatic** drugs (DMARDs) vary considerably in their nephrotoxic potential and their use is not always precluded in populations with pre-existing chronic kidney disease (CKD). Rheumatologists must know the safety and efficacy profiles of medications used to treat rheumatologic disease, the nephrotoxic potential of the drugs prescribed and adjust their use to the degree of renal impairment, specifically in the setting of CKD.

Close monitoring of kidney function, blood pressure, and electrolytes is required when using nephrotoxic agents, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs in high-risk patients (elderly, concomitant use of rennin-angiotensin-aldosterone blockade and/or diuretics, comorbid conditions, such as congestive heart failure, cirrhosis, and/or chronic kidney disease).

Drug dosing may need to be adjusted for decreased glomerular filtration rate to prevent systemic side effects.

If drug-induced kidney injury is suspected, then the offending agent should be stopped and patients closely monitored for renal recovery. Evaluation by a nephrologist and consideration of kidney biopsy should take place if the kidney function does not return to baseline after drug discontinuation.

Drug Combinations in the Treatment of RA Most RA patients with active disease are treated with a combination of several classes of drugs. Polypharmacy carries with it a risk of additive or synergistic nephrotoxicity. At any one time, a patient with RA may be taking an NSAID, one or more DMARDs, and possibly glucocorticoids for exacerbations of the disease. Each class of drugs has risks associated with its use and, particularly in the case of renal toxicity, these risks may be additive.

Keywords: *anti-inflammatory agents; antirheumatic agents; biologics; nephrotoxicity; renal insufficiency.*

¹Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za nefrologiju, Beograd, Srbija

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

PRILAGODAVANJE TERAPIJE KOD BOLESNIKA SA BUBREŽNIM BOLESTIMA

MILORAD STOJADINOVIĆ, MIRJANA LAUŠEVIĆ²

KRATAK SADRŽAJ: Svaki peti reumatološki pacijent ima bubrežnu slabost stadijuma 3 i višeg. Studije iz Velike Britanije na bolesnicima sa hroničnom bubrežnom slabošću (HBS) pokazuju značajne nepodudarnosti između ordinirane terapije i terapije koju preporučuju nacionalni vodiči. Grupe lekova koje su najčešće nepravilno propisuju su analgetici, anti-mikrobni i anti-trombotični lekovi.

Najveći broj lekova se metaboliše u jetri i izlučuje preko bubrega. Bubrežni klirens leka predstavlja razliku stope glomerularne filtracije i tubularne sekrecije sa jedne, i tubularne reapsorpcije sa druge strane. Stopa eliminacije leka urinom zavisi od kiselosti urina, promene u renalnom protoku krvi, stepena bubrežne slabosti, koncentracije leka u plazmi i molekularne težine leka. Slabo kiseli lekovi se u alkalnom urinu više izlučuju. Bubrežna insuficijencija uzrokuje promene u eliminaciji, apsorpciji, metabolizmu, volumenu distribucije, sposobnosti vezivanja za proteine plazme, koncentraciji slobodnog leka u plazmi i na nerenalni klirens leka. Često primenjivani lekovi u bubrežnoj slabosti mogu uticati na farmakokinetiku i farmakodinamiku drugih lekova. Lekovi koji se izlučuju nepromenjeni više od 30% preko bubrega kao i njihovi aktivni metaboliti, nose rizik za akumulaciju i toksičnost kod bolesnika sa bubrežnom slabošću.

Primena NSAIL kod bubrežne slabosti se ne savetuje zbog povećanog rizika od ispoljavanja neželjenih dejstva leka. Kod inicijacije hipourikemika, početi sa manjim dozama. Lekovi velike molekularne mase preko 67 KDa, kao što su rituksimab i tocilizumab, ne podležu glomerularnoj filtraciji i ne zahtevaju korekciju terapije. Sa izuzetkom ciklofosfamida, ne postoje specifične preporuke za smanjenje doza imunosupresiva kod bolesnika sa bubrežnom slabošću, neophodan je strog monitoring kod primene ovih lekova. Izbegavati upotrebu metotreksata, posebno u većim dozama i tokom dužeg perioda. Prilikom odluke o primeni bifosfonata kod bolesnika sa odmaklom bubrežnom slabošću, neophodno je razmotriti biopsiju kostiju radi potvrde dijagnoze.

Ključne reči: *reumatologija, bubrežna slabost, doziranje lekova*

Prilagodavanje terapije kod bolesnika sa bubrežnim bolestima

Bubrežna slabost je česta prateća bolest reumatoloških pacijenata. Studije pokazuju da svaki peti pacijent ima bubrežnu slabost stadijuma 3 i višeg (1). Značaj ovoga je činjenica da pacijenti sa bubrežnom slabošću često zahtevaju korekciju terapije i nije retkost da frekvencija primenjene terapije ili doza leka nisu adekvatni, a u nekim slučajevima čak i da je primenjen lek koji je u ovoj populaciji kontraindikovano. Studija iz Velike Britanije na hospitalizovanim bolesnicima sa hroničnom bubrežnom slabošću (HBS) pokazala je značajnu nepodudarnost između ordinirane terapije i terapije koju preporučuju nacionalni vodiči u Britaniji (BNF), odnosno njih skoro dve

trećine imala je nepravilno ordiniranu terapiju (2). Do sličnih zaključka došla je i studija na bolesnicima sa HBS koji se leče na primarnom nivou, a koja je takođe koristila BNF kao referencu za PIP (eng. potentially inappropriate prescribing). Skoro 4% bolesnika imalo je bar 1 lek koji je kontraindikovano, a ne iznenađuje i da je viši stepen bubrežne slabosti bio povezan sa većom učestalošću PIPa. Lekovi koji su najčešće označeni kao kontraindikovani bili su aspirin, lerkanidipin i metformin. Oko četvrtine pacijenata imalo je bar 1 visoko rizični lek (3). Ove podatke treba uzimati sa rezervom jer nemaju svi lekovi jednak potencijal da naprave štetu, a stopa identifikovanih PIPova se može značajno razlikovati u odnosu na referentni izvor podataka. Grupe lekova koje su najčešće nepravilno propisuju su analgetici, anti-mikrobni i anti-trombotični lekovi (4). Utvrđeno je da glavni uzrok PIPa kod pacijenata na hemodijalizi, koji su podvrgnuti antibiotskoj terapiji, neadekvatna doza i frekvencija primene lekova (5). Osim smanjenog klirensa lekova, pacijenti sa bubrežno slabošću imaju veću učestalost polifarmacije, veći broj komorbiditeta i veći procenat lekova za koje je potreban pažljiv monitoring (6).

Najveći broj lekova se metaboliše u jetri i izlučuje preko bubrega. Hidrofilni lekovi se mahom izlučuju preko bubrega nepromenjeni, dok je za hidrofobne lekove neophodno da prođu biotransformaciju u jetri kako bi postali više polarni što im olakšava izlučivanje urinom. Nasuprot ovome, hidrofilni lekovi se reapsorbiraju u daleko manjem stepenu u proksimalnim tubulima u odnosu na lipofilne koji lako prolaze ćelijsku membranu (7). Bubrežni klirens leka predstavlja razliku stope glomerularne filtracije i tubularne sekrecije sa jedne, i tubularne reapsorpcije sa druge strane (8). Postoji 5 glavnih faktora od kojih zavisi stopa eliminacije leka urinom, to su:

1. Kiselost urina
2. Promene u renalnom protoku krvi
3. Stepenu bubrežne slabosti
4. Koncentracije leka u plazmi
5. Molekularne težine leka (9).

Bubreg je najvažniji organ u regulaciji acidobazne hemostaze, usled njegove puferske aktivnosti dolazi do značajnih promena u kiselosti urina. Kada dođe do pada pH krvi, kao odgovor na to dolazi do sekrecije vodonikovih jona urinom zbog čega urin postaje kiseo, suprotno se dešava kada dođe do alkalizacije krvi. Većina lekova su ili slabe baze ili slabe kiseline te ova pojava može uticati na njihovu ekskreciju urinom. Slabe kiseline, poput acetilsalicilne kiseline, kada je urin alkalisan zbog doniranja vodoničnih jona postaju polarni što smanjuje njihovu liposolubilnost, odnosno ometa tubularnu reapsorpciju leka, povećavajući njegovu ekskreciju urinom (8).

Proces glomerularne filtracije je sličan mehanizmima koji odlikuju mehanizme prisutne u autoregulaciji kapilarnog korita, i zavisi od hidrostatskog i onkotskog pritiska. Renalni protok krvi predstavlja silu hidrostatskog pritiska i direktno utiče na glomerularnu filtraciju (JGF). Zahvaljujući autoregulatornim mehanizmima renalni protok je relativno konstantan, kada dođe do porasta hidrostatskog pritiska receptori na aferentnim alveolama šalju signal koji dovodi do kontrakcije glatkih mišića čime se smanjuje protok i time hidrostatski pritisak. Slično se dešava i kod pada protoka, sa tom razlikom da usled pada pritiska dolazi do aktivacije renin-angiotenzin aldosteron sistema, koji za posledicu osim relaksacije aferentne arteriole ima i povećanu reapsorpciju soli i retenciju vode (10). Kod određenog broja lekova smanjenje JGF može dovesti do povećane tubulske sekrecije leka što u određenoj meri može kontrirati ovom efektu (11),

Bubrežna insuficijencija prouzrokuje signifikantne alteracije u farmakokinetici ali i u farmakodinamici brojnih lekova. Osim očekivanog efekta na eliminaciju leka može uticati i na njegovu apsorpciju, metabolizam, volumen distribucije, sposobnost vezivanja za proteine plazme,

koncentraciju slobodnog leka u plazmi i na kraju i na njegov nerenalni klirens. Uremijska enteropatija koja iako sporadična može uzrokovati povraćanje i dijareju i zajedno sa edemom creva može redukovati apsorpciju lekova. Dodatno lekovi koji se često koriste u ovoj populaciji, a cilj im je smanjenje apsorpcije fosofora iz hrane mogu graditi komplekse sa drugim lekovima (pre svega gvožđem i antibioticima) što ometa apsorpciju ovih lekova, a takođe dovode i do povećanja gastrointestinalnog pH što takođe može uticati na lekove koji su slabe kiseline i smanjiti njihovu apsorpciju. NJima treba pridodati i inhibitore protenske pumpe kao i antihistaminike koji takođe menjaju gastričnu kiselost (12). Smatra se da uremijski toksini mogu inhibirati razne enzime (citohromskog sistema) i trasportere što dovodi da alteraciji eliminisanja lekova hepatičnim putem, ipak u određenim situacijama dolazilo i do oportunističkog povećanja nerenalnog klirensa usled povratne sprege (12,13). Studije pokazuju da uremija ne utiče značajno na okisigenciju i glukuronizaciju, i deluje samo na manje puteve metabolisanja lekova kao što je hidrosilacija (klindamicin, eritromicin) (14).

Farmakološko pravilo je da svi lekovi koji se izlučuju nepromenjeni više od 30% preko bubrega kao i njihovi aktivni metaboliti, nose rizik za akumulaciju i toksičnost kod bolesnika sa bubrežnom slabošću (13). U ovoj populaciji može doći do povećanja nivoa slobodnog leka kao posledica hipoalbuminemije ali i kompentcije endogenih kiselina sa određenim lekovima za vezivanje za albumine i druge proteine plazme (13,15). Značaj ove pojave je posebno važan kod lekova koji se u plazmi vezuju za albumine u velikom procentu. Primer ovoga je ketorolak kome je od ukupne količine leka u krvi 99% vezano za albumine, te mali pad na 98% dovodi do duplo veće koncentracije slobodnog leka u plazmi (14). Ovom efektu u određenoj meri može kontrirati promena volumena distribucije koja nastaje kao posledica retencije tečnosti (12). Ova pojava je posebno česta kod kritično obolelih pacijenata sa akutnim bubrežnim oštećenjem pre svega zbog primene velike količine parenteralne tečnosti tokom resuscitacije, kapilarnog lika i prelaska tečnosti u treće prostore i na kraju promenu u sposobnosti lekova da se vezuju za albumine, što može dovesti do promene volumena distribucije i za 10 puta (15). Promena volumena distribucije posebno utiče na hidrofilne lekove, što smanjuje njihovu efikasnost i zahteva primenu većih doza (14). Sve ovo dovode do značajnih promena u bioraspoloživosti lekova i samim tim i na farmakodinamiku odnosno ispoljavanje efekta leka.

Lekovi čija je molekularna masa veća od 67 KDa ne podležu glomerularnoj filtraciji i ne eliminišu se renalnim putem. Studije pokazuju da samo kod lekova mase manje od 50KDa dolazi do značajnih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih promena u bubrežnoj slabosti (16).

Obzirom da većina lekova ima širok terapijski indeks, korekcija doze za 20% neće imati značajan klinički uticaj, dok može biti veoma nepraktičan (16,17). Postoje lekovi sa veoma malim terapijskim indeksom za koje je neophodan strog monitoring (17), to su: Aminoglikozidi, vankomicin, digoksin, litijum, farin, amiodaron, insulin, antikonvulzivi, imunosupresivi...

Smisao produženja intervala doziranja lekova kod bubrežne bolesti je u tome što je produženo vreme polueliminacije leka. Ukoliko se klirens leka smanji za 50% ili se volumen distribucije duplira, dupliraće se i vreme polueliminacije leka (18).

Postoji veći broj formula za procenu JGF, ali svaka od njih ima svoja ograničenja, pa je u svakodnevnoj praksi često teško odrediti koju je najbolje koristiti kod konkretnog bolesnika. Postoje tri metode koje su trenutno u upotrebi za orijentacionu procenu glomerularne filtracije bazirane na vrednosti serumskog kreatina (19) i prikazane su u sledećoj tabeli:

Tabela 2. Prikaz tri najčešće upotrebljavane formula za procenu jukstaglomerularne filtracije. Vrednost A za osobe ženskog pola je 0,7, a osobe muškog pola 0,9. Vrednost B ukoliko je vrednost sCr <61,9 μmol/l za osobe ženskog pola je -0,241, dok kada je vrednost manja iznosi -1,2. Kod osoba muškog pola ukoliko je vrednost sCr <79,6 vrednost B je -0,302, a kada je veće iznosi -1,2.

Metoda	Formula	Prednosti i mane
Cockcroft-Gaul	$(140 - \text{age} \times \text{weight}) / (72 \times \text{Scr}) \times 0.85$ if female	Potcenjena vrednost klirensa kod starijih, gojaznih i u edematoznim stanjima
MDRD Study	$175 \times \text{Scr} - 1.154 \times \text{age} - 0.203 \times 0.745$ if female $\times 1.212$ if Black	Potcenjena vrednost kod visoko-normalnih vrednosti
CKD-EPI eGFR _{cr}	$142 \times (\text{Scr}/A)^B \times 0.9938^{\text{age}} \times (1.012$ if female)	Visoko precizna, preporučena kod odraslih.

Preporuke globalnog nefrološkog KDIGO vodiča za 2023. savetuju protiv uvođenja hipourikemika kod asimptomatskih pacijenata u cilju sprečavanja progresije bubrežne slabosti. (2D) Kod simptomatskih pacijenata savetuje se primena hipourikemika, sa naznakom da je poželjnija upotreba inhibitora ksantin-oksidaze u odnosu na urikozurike (20). U saglasnosti sa vodičem Američkog koledža za reumatologiju, savetuju su manje incijalne doze (alopurinol 50 mg/dnevno, febuksostat <40 mg/dnevno). Efikasnost probenicida je veoma mala kod JGF manje od 30ml/min (21). Kod akutizacije savetuje se primena niskih doza kolhicina i intraartikularna primena kortikosteroida ili alternativno kratkotrajna primena oralnih kortikosteroida (30mg prednizolona 3-5 dana) uz izbegavanje primene NSAIL (20). Ne postoje specifične preporuke za redukciju doza kortikosteroida kod pacijenata sa HBS koji se leče od reumatskih bolesti. Klirens aktivnog metabolita prednizona, prednizolona, je smanjen za 40% u uremiji i ne dijalizira se u značajnoj meri, ipak nije razjašnjeno da li ovo ima značajan uticaj na farmakodinamiku leka. Suprotno ovome farmakokinetika metilprednizolon nije izmenjena u HBS (22).

Primena NSAIL kod pacijenata sa bubržnom slabošću se ne savetuje zbog nefrotoksičnosti ovih lekova kao i povećanog rizika od krvarenja. Studija kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom je pokazala da je upotreba NSAIL nezavisan prediktor razvoja HVS u ovoj populaciji, pre svega usled inhibicije COX-1 što za posledicu ima poremećaj u kontroli bubrežne hemodinamike (23). Skorije studije pokazuju da si ovi lekovi pored pomenutog povezani i sa većom stopom smrti u našoj populaciji usled kardiovaskularnih događaja (24,25). KDIGO preporučuje upotrebu niskih doza aspirina u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti kod ljudi sa HBS. (1C) Meta analize nisu konkluzivne u našoj populaciji, ali se čini da je rizik od krvarenja manji nego potencijalna korist od primene ovih lekova. U slučaju intolerancije na aspirin, P2Y12 inhibitori su podjednako efikasna alternativa, mada treba voditi računa kod primene inhibitora protonske pumpe radi zaštite želudačne sluznice da ova grupa lekova često stupa u interakcije sa klopidogrelom i smanjuje njegovu efikasnost, posebno potentni CYP2C19 inhibitori kao što je omeprazol (20).

Ciklofosamid je lek sa dugom istorijom korišćenja kod onkoloških i imunoloških bolesti. Kao i za druge imunosupresive, ne postoje opšte preporuke koliko bi trebalo redukovati dozu u bubrežnoj slabosti. Studija kod pacijenata sa sistemskim vaskulitisama pokazala je jasnu vezu između bubrežne slabosti i ispoljavanja neželjenih dejstava kod primene ovog leka (26) što sugerise potrebu za redukcijom doze i boljim monitoringom koncentracije leka i njegovih metabolita u krvi. Studija farmakokinetike ciklofosamida je pokazala da je ekspozicija leku kod pacijenata sa procenjenom JGF manjom od 30ml/min za 25-30% veća u odnosu na one sa normalnom bubrežnom funkcijom, dok je procenjeni klirens dijalizom oko 50%. Zaključak studije je da dozu treba smanjiti za 25-30% i da kod pacijenata koji zahtevaju dijalizu uraditi istu najranije 12 sati nakon primene ciklofosamida. Osim ovoga istovremena primena kortikosteroida produžila je poluživot leka (27). Uptodate save-

tuje da kod pacijenata sa smanjenim JGF ispod 40ml/min, inicijalna pulsna doza bude do 500mg/m² površine tela, odnosno maksimalno do 1g za lupus nefritis. (28) Slično preporučuje i KDIGO vodič, redukciju doze za 30% i više kod JGF manje od 30ml/min, i 50% kod dijaliznih pacijenata.(27)

Ciklosporin se minimalno izlučuje urinom te korekcija doze nije potrebna, ipak zbog njegovog toksičnog efekta na bubrege savetuje se održavanje koncentracije u krvi bliže donjoj granici. Ne dijalizira se značajno (30). Takrolimus se izlučuje skoro isključivo bilijarnim putem te nije potrebna korekcija doze, ipak obzirom na nefrotoksični potencijal, takođe se savetuje održavanje koncentracije bliže donjoj granici (31).

Sama mikofenolna kiselina se izlučuje svega 1% preko bubrega, ipak 85% njenih metabolita se eliminiše ovim putem. Kod teške bubrežne slabosti usled osobine leka da je u plazmi vezan 97-99% za albumine, da je slaba kiselina zbog čega se u prisustvu uremijskih toksina teže vezuje za albumine kao i da se njegov inaktivni metabolit (MPA 7-O-glucuronide), koji se sada smanjeno izlučuje, kompetitivno vezuje za albumine dolazi do povećanog klirensa leka ali ipak koncentracija slobodnog leka u plazmi ostaje ista. Apsorpcija ovog lek kao slabe kiseline zavisna od pH, zbog čega lekovi poput IPP i vezivača fosfora (zbog svog antacidnog delovanja) mogu smanjiti bioraspoloživost, uz ovo treba dodati i preparate gvožđa koji mogu smanjiti maksimalnu koncentraciju leka za 90%. Preporuka je da se kod indikacija koje nisu vezane za transplataciju organa, doze mikofenolat mofetila ograniče na 1g dva puta dnevno uz redovan monitoring na ispoljavanje neželjenih dejstva ovih lekova poput leukopenije. Ne dijalizira se značajno i nije potrebna korekcija doze i vremena ordiniranja terapije (32).

Rituksimab je lek velike molekularne mase (145 KDa), kao što smo već naveli, lekovi velikih molekularnih masa se ne eliminišu u značajnoj meri renalnim putem i dijalizom, te nije potrebno prilagođavanje doze (33). Studija kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom pokazuje da primena biološke terapije, pre svega tocilizumab, značajno smanjuje incidencu pojave bubrežne slabosti (23). Tocilizumab takođe zbog velike molekularne mase ne podleže renalnom klirensu (34).

Upotreba metotreksata se ne preporučuje kod bubrežne slabosti. Studija iz Japana pokazuje da je njegov nefrotoksičan potencijal zavisna od doze i dužine terapije. U njihovoj studiji 8mg/nedeljno tokom godinu dana nije dovelo do pogorašnja bubrežne funkcije (35). Uptodate preporučuje redukciju doze kod JGF 10-50ml/min za 50%, i zbog visokog rizika od toksičnosti ne savetuje korišće kod niže JGF, uključujući i dijalizu (22).

Upotreba bisfosfonata kod pacijenata sa HBS do stadijuma 3 ne zahteva prilagođavnje doze. Upotreba u stadijumu 4 i 5 i dalje je kontroverzna, KDIGO vodič iz 2017, savetuje potvrdu dijagnoze biopisijom kostiju pre započinjanja terapije i individualnu procenu mogućeg rizika i koristi (36). Treba imati na umu da primena bifosfonata u ovoj grupi nosi rizik od adinamične bolesti kostiju (37). Kao i u slučaju bisfosfonata, denosumab ne zahteva modifikaciju doze u blagoj i srednje teškoj bubrežnoj insuficijenciji, ipak i ovde se u stadijumima 4 i 5 ne postoji jasno definisan rizik-korist odnos (36). Velika meta analiza je pokazala da čak 42% dijaliznih pacijenata ima hipokalcijemiju ali da rizik od ove pojave najveći u prva 3 meseca. Takođe je pokazalo da uspešno redukuje alkalnu fosfatazu i PTH i povećava gustinu kostiju. Nije potrebna korekcija doze i uz pažljiv monitoring ova terapija se može bezbedno koristiti (38).

Literatura:

1. Anders H-J, Vielhauer V. Renal co-morbidity in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Research; Therapy*. 2011;13(3):222. doi:10.1186/ar3256
2. O'Shaughnessy M, Allen N, O'Regan J, Payne-Danson E, Mentre L, Davin D, et al. Agreement between renal prescribing references and determination of prescribing appropriateness in hospitalized patients with chronic kidney disease. *QJM An Int J Med [Internet]*. 2017 Oct 1;110(10):623–8.

3. Macrae C, Mercer S, Guthrie B. Potentially inappropriate primary care prescribing in people with chronic kidney disease : *Br J Gen Pr*. 2021;71(708):483–90.
4. Shaughnessy MO, Allen N, Regan JO, et al. Agreement between renal prescribing references and determination of prescribing appropriateness in hospitalized patients with chronic kidney disease. *QJM*. 2017 Oct 1;110(10):623-628. doi:10.1093/qjmed/hcx086
5. Hui K, Nalder M, Buising K, et al. Patterns of use and appropriateness of antibiotics prescribed to patients receiving haemodialysis : an observational study. *BMC Nephrol* 18, 156 (2017). doi:10.1186/s12882-017-0575-9
6. Cooper JA, Moriarty F, Ryan C, Smith SM, Bennett K, Fahey T, et al. Potentially inappropriate prescribing in two populations with differing socio-economic profiles: A cross-sectional database study using the PROMPT criteria. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2016;72(5):583–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-015-2003-z>
7. Masereeuw, R., & Russel, F. G. M. (2001). Mechanisms and clinical implications of renal drug excretion*. *Drug Metabolism Reviews*, 33(3-4), 299–351. doi:10.1081/dmr-12000065410.1081/dmr-120000654
8. Perri D, Ito S, Rowsell V, Shear NH. The kidney--the body's playground for drugs: an overview of renal drug handling with selected clinical correlates. *Can J Clin Pharmacol* [Internet]. 2003;10(1):17–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12687033>
9. ALDRED E. Drug excretion. In: *Pharmacology* [Internet]. Elsevier; 2009. p. 133–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780443068980000189>
10. Kaufman DP, Basit H, Knohl SJ. Physiology, Glomerular Filtration Rate [Internet]. *StatPearls*. 2023. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30968755>
11. Lea-Henry TN, Carland JE, Stocker SL, Sevastos J, Roberts DM. Clinical pharmacokinetics in kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;13(7):1085–95. doi:10.2215/cjn.00340118
12. Lai KN. *A practical manual of renal medicine: Nephrology, dialysis and transplantation* [Internet]. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.; 2009. Available from: <https://www.worldscientific.com/worldscibooks/10.1142/7178>
13. Lea-Henry TN, Carland JE, Stocker SL, Sevastos J, Roberts DM. Clinical pharmacokinetics in kidney disease: Fundamental principles. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(7):1085–95.
14. Nancarrow, C. and Mather, L.E. (1983) 'Pharmacokinetics in renal failure', *Anaesthesia and Intensive Care*, 11(4), pp. 350–360. doi:10.1177/0310057x8301100407.
15. Roberts DM, Sevastos J, Carland JE, Stocker SL, Lea-Henry TN. Clinical pharmacokinetics in kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;13(8):1254–63. doi:10.2215/cjn.0515041816.
16. Czock D, Keller F, Seidling HM. Pharmacokinetic predictions for patients with renal impairment: focus on peptides and protein drugs. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2012 Jul;74(1):66–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22242561>
17. Doogue, M. P., & Polasek, T. M. (2011). Drug dosing in renal disease. *The Clinical biochemist. Reviews*, 32(2), 69–73.
18. Borowy CS, Ashurst J V. Physiology, Zero and First Order Kinetics [Internet]. *StatPearls*. 2023. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857881>
19. Inker LA, Titan S. Measurement and estimation of GFR for use in clinical practice: Core curriculum 2021. *American Journal of Kidney Diseases*. 2021;78(5):736–49. doi:10.1053/j.ajkd.2021.04.016
20. Paul E Stevens , Adeera Levin et al. Kdigo 2023 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. draft version. *Kidney International*. 2023.

21. FitzGerald, J.D. et al. (2020) '2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout', *Arthritis & Rheumatology*, 72(6), pp. 879–895. Available at: <https://doi.org/10.1002/art.41247>
22. Bosow DS. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc; 2021. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/table-of-contents/drug-information/general-drug-information>
23. Hanaoka H, Kikuchi J, Hiramoto K, Saito S, Kondo Y, Kaneko Y. Decreased chronic kidney disease in rheumatoid arthritis in the era of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clinical Kidney Journal*. 2022 Jan 31;
24. Lai KM, Chen TL, Chang CC, Chen HH, Lee YW. Association between NSAID use and mortality risk in patients with end-stage renal disease: A population-based cohort study. *Clin Epidemiol*. 2019;11:429–41.
25. Liao Y-C, Chang C-C, Chen T-L, Liu C-C, Chen H-H, Lee Y-W. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and major adverse cardiovascular events in patients with end-stage renal disease: a population-based cohort study. *J Nephrol* [Internet]. 2021 Apr 25;34(2):441–9. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s40620-020-00830-0>
26. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1036-1043. doi:10.1136/ard.2009.109389
27. Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R, Schwab M, Hofmann U, Busse D. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int*. 2002;61(4):1495-1501. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00279.x
28. Falk RJ, Dall'Era M, Appel GB. Lupus nephritis: Initial and subsequent therapy for focal or diffuse lupus nephritis. In: UpToDate [internet database]. Waltham, MA: UpToDate Inc. Updated June 29, 2023. Accessed August 28, 2023.
29. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*. 2021 Oct;100(4):S1–276.
30. Nemecek BD, Hammond DA, editors. *Demystifying Drug Dosing in Renal Dysfunction* [Internet]. ASHP;2019. DOI:10.37573/9781585285525
31. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(10):623-653. doi:10.2165/00003088-200443100-00001
32. Bergan S, Brunet M, Hesselink DA, Johnson-Davis KL, Kunicki PK, Lemaitre F, et al. Personalized Therapy for Mycophenolate: Consensus Report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2021 Apr;43(2):150–200.
33. Meibohm, B. and Zhou, H. (2012) 'Characterizing the Impact of Renal Impairment on the Clinical Pharmacology of Biologics', *The Journal of Clinical Pharmacology*, 52(S1), pp. 54S62S. Available at: <https://doi.org/10.1177/0091270011413894>
34. Abou-Auda HS, Sakr W. Tocilizumab: A new anti-rheumatic drug. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2010 Oct;18(4):257–9.
35. Hayashi, K. et al. (2020) 'Risk of higher dose methotrexate for renal impairment in patients with rheumatoid arthritis', *Scientific Reports*, 10(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75655-9>.
36. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) (2017) *Kidney International Supplements*, 7(1), pp. 1–59. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>.

37. Amerling R, Harbord NB, Pullman J, Feinfeld DA. Bisphosphonate use in chronic kidney disease: association with adynamic bone disease in a bone histology series. *Blood Purif.* 2010;29(3):293-299. doi:10.1159/000276666
38. Thongprayoon C, Acharya P, Acharya C, et al. Hypocalcemia and bone mineral density changes following denosumab treatment in end-stage renal disease patients: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int.* 2018;29(8):1737-1745. doi:10.1007/s00198-018-4533-6

S U M M A R Y

¹University Clinical center of Serbia, Clinic for Nephrology, Belgrade, Serbia.

²Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia.

THErapy ADJUSTMENT IN PATIENTS WITH KIDNEY DISEASE

MILORAD STOJADINOVIĆ¹, MIRJANA LAUŠEVIĆ^{1,2}

About one in five patients with rheumatologic disease has stage 3 or higher renal failure. Studies from the United Kingdom in patients with chronic renal failure show significant disparities between the therapeutic regimens prescribed and those recommended in national clinical guidelines. In particular, the categories of drugs most commonly misprescribed include analgesics, antimicrobials, and antithrombotic drugs.

Most drugs are metabolised by the liver and subsequently excreted by the kidneys. The renal clearance of the drug is the difference between the rates of glomerular filtration and tubular secretion, on the one hand, and tubular reabsorption, on the other hand. The rate of excretion of the drug in the urine depends on the acidity of the urine, changes in renal blood flow, the degree of renal impairment, the concentration of the drug in plasma, and the molecular weight of the drug. Weakly acidic drugs are excreted more in alkaline urine. Renal insufficiency results in changes in elimination, absorption, metabolism, volume of distribution, ability to bind to plasma proteins, plasma free drug concentration, and non-renal clearance of the drug. Commonly used drugs in renal insufficiency may affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of other drugs. Drugs more than 30% of which are excreted unchanged by the kidneys, as well as their active metabolites, carry a risk of accumulation and toxicity in patients with renal insufficiency.

The use of NSAIDs in renal insufficiency is not recommended due to the increased risk of side effects of the drug. In cases where initiation of hypouricemic therapy is warranted, it is advisable to begin treatment with lower initial doses. In particular, drugs characterized by a molecular weight greater than 67 kilodaltons (kDa), such as rituximab and tocilizumab, evade glomerular filtration and therefore do not require adjustment of the therapeutic dose. In the field of immunosuppressants, with the exception of cyclophosphamide, there are no explicit guidelines for dose reduction in patients with renal insufficiency. Nevertheless, close monitoring is required during the administration of these drugs. When deciding on the use of bisphosphonates in patients with advanced renal disease, bone biopsy must be considered to confirm the diagnosis.

Key words: *rheumatology, renal failure, drug dosage*

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

SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS

MAJA ZLATANOVIĆ

Sistemska eritemski lupus (SLE) je multisistemska autoimunska bolest nepoznate etiologije, čije kliničke manifestacije obuhvataju široki spektar simptoma i znakova kao posledicu zahvaćenosti brojnih tkiva i organa. S obzirom da klinička slika može biti vrlo heterogena, a time i tok i prognoza bolesti često različiti i nepredvidivi. Među brojnim etiološkim faktorima izdvojili su se genetski, imunski, hormonski i činioci iz spoljne sredine. Patogeneza SLE je složena, a razumevanje njenih mehanizama je neprekidno u razvoju. Dijagnoza SLE može biti izazov i nijedna klinička karakteristika ili laboratorijska odstupanja ne mogu potvrditi dijagnozu SLE. Umesto toga, SLE se dijagnostikuje na osnovu kliničkih znakova, simptoma i odgovarajućih laboratorijskih i histopatoloških analiza. S obzirom da ne postoje dijagnostički kriterijumi za SEL, u tu svrhu koriste kriterijumi za klasifikaciju SLE Evropske lige za borbu protiv reumatizma (EULAR) i Američkog koledža reumatologa (ACR) iz 2019 godine. Prisustvo pozitivnih antinukleusnih antitela (ANA) predstavlja ulazni kriterijum za dalju klasifikaciju. Dopunski kriterijumi se sastoje od kliničkih i imunoloških poremećaja koji su udruženi sa SLE i koji se različito boduju prema težini. Potrebno je da kod bolesnika bude ispunjeno najmanje 10 bodova da bi se potvrdio SLE, pod uslovom da su isključene druge dijagnoze. Rano otkrivanje bolesti je ključno za sprečavanje pogoršanja i ireverzibilnog oštećenja tkiva, jer uprkos široko rasprostranom i dostupnom testu na prisustvo autoantitela, postoji značajno kašnjenje u dijagnozi. Prisustvo autoantitela u serumu je primećeno u periodu od 3-9 godina pre kliničkog ispoljavanja bolesti. Novorazvijeni multianalitički test panel, komercijalno nazvan AVISE test, vrši dvostepeno testiranje koristeći proizvode za aktivaciju komplementa vezanih za ćelije (CB-CAP) kao biomarkere za dijagnozu i aktivnost bolesti. Test meri autoantitela, C4d vezan za eritrocite i C4d vezan za B. CB-CAPs imaju veću osetljivost od standardnih merenja komplementa i anti-dsDNK antitela i za odrasle i pedijatrijski SLE bolesnike, i predviđaju verovatnoću od mogućeg SLE do klasifikovanog SLE prema novim kriterijumima. Patogenetska istraživanja potvrđuju da se nivoi interferona (INF) tipa I i tipa II povećavaju pre nego što se razvije SLE, iako su podaci koji podržavaju ove nalaze ograničeni na manji broj ispitanika. Funkcionalni testovi za testiranje krvi na INF još uvek nisu komercijalno dostupni, ali bi mogli biti uskoro. Testiranje interferona ostaje vredan istraživački alat, ali se još nije pokazao održivim kao biomarker u kliničkoj praksi.

Nekoliko validiranih indeksa aktivnosti koriste se u evaluaciji bolesnika sa SLE, uključujući evropski konsenzus za merenje aktivnosti lupusa (ECLAM), skalu aktivnosti Britanske ocenjivačke grupe za lupus (BILAG), indeks aktivnosti lupusa (LAI), SLE indeks skor nacionalnih instituta za zdravlje (SIS), meru aktivnosti sistemskog lupusa (SLAM) i indeks aktivnosti bolesti SLE (SLEDAI) (SLEDAI-2K ili SELENA-SLEDAI verzije).

Farmakološki lečenje sistemskog eritematoznog lupusa je polje istraživanja koje se brzo širi i koje pruža uzbuđenje i optimizam kako bolesnicima tako i kliničarima. Uprkos novim strategijama lečenja glikokortikoidi ostaju od ključnog značaja za lečenje SLE i koriste se za lečenje teških oblika bolesti, ali i kao brzodelujuća terapija za kontrolu aktivnosti bolesti. Pored antimalarika, koji su i dalje standard u lečenju bolesnika sa SLE, primena drugih imunomodulatornih lekova zavisi

od kliničkih manifestacija bolesti. Američka administracija za hranu i lekove (FDA) ne odobrava nijednu terapiju posebno kao indikaciju za lečenje kožnih manifestacija, tako da se vođenje terapije dermatoloških ispoljavanja temelji na mišljenju eksperta. Lekovi kao što su lokalni steroidi i lokalni inhibitori kalcineurina, dapson, metotreksat, a mogu se koristiti i lenalidomid ili mikofenolat mofetil (MMF). Za lečenje artritisa u SLE, metotreksat, leflunomid i MMF mogu imati korist i omogućiti smanjenje doze steroida. Pokazalo da metotreksat generalno poboljšava globalnu aktivnost SLE, slično kao i azatioprin. Terapija ciklofosfamidom (CYC) je obično rezervisana za manifestacije koje ugrožavaju organe kao što je centralni nervni sistem ili lupus nefritis.

Istorijski gledano, ciljana terapija usmerena ka B-ćelijama je najvažnija strategija lečenja kod SLE kroz smanjenje anti-CD20 antitela, npr. rituksimab, inhibiciju faktora aktivacije B-ćelija (BAFF) npr. belimumab i najnovija, sekvencijalna terapija obe gore navedene ciljane terapije na B-ćelije. Pošto su i BAFF i njegov homolog, ligand koji indukuje proliferaciju (APRIL), ključni pokretači homeostaze B-ćelija, u toku su ispitivanja koja treba da odgovore može li dvostruka inhibicija (BAFF/APRIL) biti bolja od same BAFF inhibicije. Anifrolumab je dobio odobrenje 2021. godine od strane FDA za lečenje SLE. To je monoklonsko antitelo usmereno na INF tip I receptor koji se primenjuje za umereno i visoko aktivne oblike bolesti, naročito sa kožnim manifestacijama, kod bolesnika koji ne tolerišu ili su rezistentni na konvencionalnu terapiju. Istraživanja koja su u toku ispituju nove modalitete koji bi mogli pomoći bolesnicima. Inhibicija raznih imunološki povezanih kinaza, uključujući JAK1 i TYK2, obećava i već dosta studija sa njima su u toku sprovođenja. Blokada specifičnih vrsta ćelija poput plazmocitnih dendritičnih ćelija ima takođe obećavajući terapijski mehanizam. Ispitivanja razmatraju i strategije za povećanje regulatornih T ćelija korišćenjem niske doze interleukina -2 (IL-2) i molekula sličnih IL-2. Postoji velika nada da će navedena nova istraživanja transformisati lečenje SLE.

Optimalno praćenje kliničkog toka i lečenja bolesnika uključuje identifikaciju zahvaćenih organa, procenu težine oštećenja, razlikovanje aktivnosti od ireverzibilnog oštećenja i prilagođavanje imunosupresivnog lečenja u skladu sa tim. Nefarmakološke metode lečenja, otkrivanje komorbiditeta povezanih sa lečenjem i oporavak od značajnog uticaja na i naručenog kvaliteta života takođe su ključni za unapređenje ishoda bolesnika.

Literatura:

1. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 71:1400–12
2. Suda M, Kishimoto M, Ohde S, Okada M. 2020. Validation of the 2019 ACR/EULAR classification criteria of systemic lupus erythematosus in 100 Japanese patients: a real-world setting analysis. *Clin Rheumatol*. 39:1823–27
3. Alexander RV, Rey DS, Conklin J, et al. 2021. A multianalyte assay panel with cell-bound complement activation products demonstrates clinical utility in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci. Med.* 8:e000528
4. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019. 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 78:736–45
5. Singh JA, Shah NP, Mudano AS. 2021. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2:CD010668
6. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, et al. 2005. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology* 44:1542–45
7. Furie R, Morand EF, Askanase AD, et al. 2021. Anifrolumab reduces flare rates in patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 30:1254–63

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Klinički centar Vojvodine, Klinika za nefrologiju i kl. imunologiju

SAVREMENI PRISTUP U DIJAGNOSTICI I TERAPIJI LUPUS NEFRITISA

TATJANA ILIĆ

Lupus nefritis (LN) je jedna od najčešćih manifestacija sistemskog eritemskog lupusa (SLE). Javlja se kod oko 40 % bolesnika sa dijagnozom SLE. Predstavlja ključni faktor morbiditeta i mortaliteta bolesnika sa SLE i kod 10 -15% bolesnika u daljem toku vodi ka progresiji bubrežne slabosti sve do njenog terminalnog stadijuma. Blagovremeno prepoznavanje LN i primena intenzivne imunosupresivne terapije u značajnoj meri popravljaju prognozu u pogledu preživljavanja bubrežne funkcije (1).

Biopsija bubrega predstavlja nezaobilaznu proceduru u sklopu dijagnostike LN i preporučuje se ukoliko postoji signifikantna proteinurija i/ ili mikrohematurija, celularni cilindri u sedimentu urina ili bilo koji nivo proteinurije i mikrohematurije uz oštećenje bubrežne funkcije koje ne možemo objasniti drugim uzrokom. Nalaz biopsije bubrega potvrđuje dijagnozu LN , pruža uvid u opsežnost aktivne inflamacije i stepen hroniciteta te predstavlja vodilju u izboru optimalne terapijske procedure (2).

Prema klasifikaciji ustanovljenoj od strane Internacionalnog udruženja nefrologa i renalnih patologa razlukujemo 6 osnovnih klasa lupus nefritisa koje imaju različitu prognozu i zahtevaju različit terapijski pristup. Najbolju prognozu u pogledu preživljavanja bubrežne funkcije imaju bolesnici sa klasom I i II . Kod bolesnika sa klasom III očuvanje bubrežne funkcije zavisi od opsežnosti renalnih lezija u momentu prezentacije i početka lečenja. Najlošiju prognozu imaju bolesnici sa klasom IV LN gde 44% njih u narednih 10 do 15 godina zahteva neki oblik suplementacije bubrežne funkcije. Bolesnici sa „ čistom „ klasom V LN imaju dobru prognozu u pogledu očuvanja bubrežne funkcije (na desetogodišnjem nivou preko 90 %). Lošiju prognozu imaju bolesnici kod kojih se uz klasu V bubrežnih promena beleže i elementi proliferacije. Klasa VI LN pograzumeva odmakli stadijum bubrežne slabosti u kome nije indikovana primena imunosupresivne terapije te se lečenje svodi na suportivne i simptomatske mere lečenja. (3)

Kandidati za intenzivnu imunosupresivnu terapiju su bolesnici sa klasom III i IV LN kao i bolesnici sa klasom V LN koji imaju u nalazu biopsije elemente klase III i IV, masivnu proteinuriju ili oštećenje bubrežne funkcije u momentu prezentacije nefritisa. Lečenje LN odvija se u dve faze. Prva je indukciona faza koja podrazumeva primenu imunosupresiva u cilju postizanja remisije a potom sledi faza održavanja koja za cilj ima da spreči pojavu relapsa bolesti (4).

Prema aktuelnim preporukama EULAR / ERA EDTA kao potencijalni indukcionim režimima lečenja navode se niskodozni režim ciklofosfamida ili mikofenolat mofetil (MMF) u kombinaciji sa pulsanim dozama kortikosteroida. Kao eventualna opcija spominju se multitarget režimi koji podrazumevaju primenu trojnih kombinacija (kalcineurinski inhibitor + MMF + kortikosteroidi ili kombinacija belimumab + standardni protokol lečenja) (5).

Nažalost uprkos savremenim terapijskim procedurama svega 60 do 70% bolesnika ostvari kompletnu remisiju. Relapsi nefritisa su česti, a svakako najčešći kod bolesnika sa klasom IV LN gde svaki drugi bolesnik doživi relaps bubrežne bolesti (3).

Novije terapijske procedure koje podrazumevaju primenu bioloških lekova pružaju nadu da će uspešnost lečenja LN biti podignuta na još viši nivo. Efikasnost bioloških lekova, JAK inhibitora, inhibitora proteozoma u terapiji LN predmet je više aktuelnih studija. Kompleksna patogeneza LN tj. učešće velikog broja imunokompetentnih ćelija, njihovih produkata, citokina, faktora rasta, hemo-

taksičnih faktora, adhezivnih molekula, sistema komplementa, ostavlja mogućnost prepoznavanja svakoga od njih kao potencijalne terapijske mete. U perspektivni se očekuje da će primena bioloških lekova unaprediti efikasnost indukciono faze lečenja, smanjiti incidencu bubrežne bolesti i u krajnjem omogućiti primenu steroid free protokola u fazi održavanja (6).

Ključne reči: *sistemska eritematozna bolest, nefritis*

Literature:

1. Morales E, Galindo M, Trujillo H, Praga M. Update on Lupus Nephritis : Looking for a new vision. *Nephron* 2021;145:1-13
2. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12(5):825-35.
3. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G. Lupus nephritis : clinical presentation and outcomes in the 21st century. *Rheumatology Oxford* 2020; 59: 39-51.
4. Dornier T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet.*2019; 393 (10188): 2344-58.
5. Fanourinakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 update of the joint European league Against Rheumatism and European renal Association: European Dialysis and Transplant Association recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020; 71:1771-82.
6. Maria NI, Davidson A. Protecting the kidney in systemic lupus erythematosus: from diagnosis to therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16:255-67.

S U M M A R Y

*Clinical Center of Vojvodina
Clinic for Nephrology and Clinical Immunology
Medical faculty, University of Novi Sad*

CONTEMPORARY APPROACH IN THE DIAGNOSIS AND THERAPY OF LUPUS NEPHRITIS

TATJANA ILIĆ

Lupus nephritis (LN) is one of the most common manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE). It occurs in about 40% of patients diagnosed with SLE. It represents a key factor in the morbidity and mortality of patients with SLE, and in 10-15% of patients it leads to the progression of renal weakness up to the terminal stage. Timely recognition of LN and use of intensive immunosuppressive therapy significantly improve the prognosis in terms of survival of renal function (1).

Kidney biopsy is an indispensable procedure in the diagnosis of LN and is recommended if there are signs of significant proteinuria and/or microhematuria, cellular cylinders in the urine sediment or any level of proteinuria and microhematuria with impaired renal function that cannot be explained by another cause. Kidney biopsy confirms the diagnosis of LN, provides insight into the extent of active inflammation and the degree of chronicity, and guides the selection of the optimal therapeutic procedure (2).

According to the classification established by the International Association of nephrologists and renal pathologists, we can distinguish between 6 basic classes of lupus nephritis, which have differ-

ent prognosis and require different therapeutic approaches. Patients with class I and II have the best prognosis in terms of renal function survival. Preservation of renal function in patients with class III depends on the extent of renal lesions at the time of disease presentation and the initiation of treatment. Patients with class IV have the worst prognosis – 44% of them require some form of renal function supplementation in the next 10 to 15 years. Patients with „pure“ class V have good prognosis in terms of preservation of renal function (over 90% at ten-year level). Patients with class V renal changes accompanied with elements of proliferation have worse prognosis. Class VI patients have an advanced stage of renal failure where the use of immunosuppressive therapy is not indicated, thus treatment options are limited to supportive and symptomatic measures. (3)

Candidates for intensive immunosuppressive therapy are patients with class III and IV LN, as well as patients with class V who have class III and IV elements in the biopsy findings, massive proteinuria or impairment of renal function at the time of nephritis presentation. The treatment of LN is two phased - first comes the induction phase, which involves the use of immunosuppressants in order to achieve remission, followed by the maintenance phase, which aims to prevent relapse (4).

According to the current recommendations of EULAR / ERA EDTA, low-dose cyclophosphamide or mycophenolate mofetil (MMF) in combination with pulse doses of corticosteroids are listed as potential induction regimens. Multitarget regimens are also mentioned, which involve the use of triple combinations (calcineurin inhibitor + MMF + corticosteroids or the combination of belimumab + standard treatment protocol) (5).

Unfortunately, despite modern therapeutic procedures, only 60 to 70% of patients achieve complete remission. Relapses of nephritis are frequent and most common in patients with class IV LN, where every other patient experiences relapse of kidney disease (3).

Newer therapeutic procedures that involve the use of biological drugs offer hope that the efficiency of LN treatment will be raised to an even higher level. The effectiveness of biological drugs, JAK inhibitors, proteasome inhibitors in the treatment of LN is being investigated in several ongoing trials. Complex pathogenesis of LN ie. The participation of a large number of immunocompetent cells, their products, cytokines, growth factors, chemotaxic factors, adhesive molecules, the complement system, allows the possibility of aiming each of them as potential therapeutic targets. In the future, it is expected that the use of biological drugs will improve the efficiency of the induction phase of treatment, reduce the incidence of disease flares, and ultimately enable the application of a steroid-free protocol in the maintenance phase (6).

Key words: *systemic lupus erythematosus, nephritis*

Literature:

1. Morales E, Galindo M , Trujillo H , Praga M. Update on Lupus Nephritis : Looking for a new vision. *Nephron* 2021;145:1 -13
2. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12(5):825-35.
3. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G. Lupšuis nephritis : clinical presentation and outcomes in the 21st century. *Rheumatology Oxford* 2020; 59: 39-51.
4. Dorner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus eryrthematosus. *Lancet.* 2019;393(10188):2344-58.
5. Fanourinakis A, Kostopoulou M, CheemaK, et al.2019 update of the joint European league Against Rheumatism and European renal Association: European Dialysis and Transplant Association recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020; 71:1771-82.
6. Maria NI, davidsonA. Protecting the kidney in systemic lupus erythematosus:from dyagnosis to therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16:255-67.

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

SISTEMSKA SKLEROZA, SJÖGREN OV SINDROM I OŠTEĆENJA BUBREGA

MILAN PETRONIJEVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Zahvaćenost bubrega u sistemske sklerozi može varirati od blage forme koja je asimptomatska i koju karakterišu izolovani poremećaji, glomerularne filtracije, proteinurije, renovaskularna hipertenzija do teškog i potencijalno opasnog stanja koje se manifestuje kao SRC. Promene uočene u bubrezima kod sistemske skleroze kao i u samoj bolesti su posledica složene interakcije različitih faktora, uključujući vaskulopatiju, autoimunost kao i uključenost sistema komplementa, vazoaktivnih medijatora, protrombotičkih i profibrotskih citokina. Primarni Sjogren-ov sindrom karakteriše autoimunska limfocitna infiltracija i oštećenje egzokrinih žlezda, ali pacijenti mogu imati vanžlezdane manifestacije koje uključuje više organa, uključujući bubrege. Ovi klinički oblici su često podmukli i tubulointersticijski nefritis je najčešći histološki obrazac bolesti bubrega. Druga tipična oštećenja su distalna i proksimalna renalna tubulska acidoza, nefrolitijaza, nefrogeni dijabetes insipidus dok je glomerularna bolest ređa. Ipak, pacijenti sa sistemskom sklerozom ili primarnim Sjogren-ovim sindromom i oboljenjem bubrega su posebna populacija bolesnika koja zahteva multidisciplinarni pristup.

Ključne reči: *sistemska skleroza, primarni Sjögren-ov sindrom, oštećenje bubrega*

Sistemska skleroza i renalne manifestacije

Promene renalne funkcije kod sistemske skleroze (SSc) posledica su složene interakcije različitih faktora (kao i sama bolest po sebi), a u sonovi su neregulisan urođeni i adaptivni imunitet, sistemska i renalna vaskulopatija, autoimunost, generalizovana sistemska fibroza.

Promene na koži i Raynaud fenomen su najranije i najčešće primećene kliničke manifestacije, a brzina progresije i zahvaćenost površine kože koreliraju sa ispoljavanjem sistemskih manifestacija i koriste se za klasifikaciju pacijenata u dva podtipa: ograničena kožna sistemska skleroza (lcSSc) i difuzna kožna sistemska skleroza (dcSSc). Zahvaćenost bubrega može da se ispolji kod do 50% pacijenata sa obe forme sistemske skleroze i povezana je sa povećanim mortalitetom.

Sklerodermna renalna bubrežna kriza (SRC) je bubrežna komplikacija koja je najviše proučavana, međutim, pojavom ACE inhibitora i boljim lečenjem, stopa mortaliteta od SRC je značajno smanjena i ona nije više vodeća renalna manifestacija sistemske skleroze. Najčešće renalne manifestacije sistemske skleroze su izolovano smanjenje glomerularne filtracije (GFR), izolovana proteinurija, renovaskularna hipertenzija, SRC, vaskulitis povezan sa ANCA, nefropatija povezana sa antifosfolipidnim antitelima (APLSN), vaskularna rezistencija, D-penicilaminom uzazvana renalna toksičnost.

Što se tiče patoloških promena, u početku dominira teški mukoidni edem intime i izrazito suženje lumena krvnih sudova, koji dovode do koncentrično raspoređene miointimalne ćelijske proliferacije, smanjenja renalne perfuzije, taloženja fibrina dok u glomerulima ne domiira inflamacija već ishemijski tip nabora bazalnih membranaa ređe su prisutni glomerularni intrakapilarni fibrinski

trombi sa fragmentima crvenih krvnih zrnaca, mezangiolizom i glomerularnim ishemijskim kolapsom. Mogu se videti i akutna tubularna nekroza sa područjima infarkta bubrega usled suženja i obliteracije lumena arterija i arteriola sa udruženom fibrinoidnom nekrozom.

a. Ispoljavanju izolovanog smanjenja GFR doprinose komorbidna stanja kao što su hipertenzija (kod 60% pacijenata) i disfunkcija miokarda (kod 52% pacijenata). Zanimljivo je da su neke studije pokazale da je izolovano smanjenje GFR preovlađujuće kod pacijenata sa lcSSc u poređenju sa onima sa dcSSc. Takođe je opisana povezanost između smanjene GFR i plućne arterijske hipertenzije, verovatno desna srčana insuficijencija dovodi do povišenih centralnih venskih pritisaka i smanjenja bubrežnih perfuzionih pritisaka.

b. Izolovanu proteinuriju, tačnije albuminuriju ima oko 25% pacijenata sa SSc i određuje i renalnu i kardiovaskularnu prognozu bolesti. Pacijenti sa SSc koji imaju albuminuriju imaju obično dužu evoluciju bolesti i dcSSc. Nije jasno da li je albuminurija uzrokovana hipertenzivnom vaskulopatijom ili nekim drugim mehanizmom specifičnim za SSc. Proteinurija iznad 1 g za 24 h je neuobičajena i trebalo bi da zahteva dalja ispitivanja, kao što je biopsija bubrega, da bi se identifikovala potencijalna osnovna glomerulopatija kao što je vaskulitis povezan sa ANCA [6,25].

c. Renovaskularnu hipertenziju ima 12–43% pacijenata sa SSc i razvija u proseku 4,7 do 6,9 godina nakon dijagnoze bolesti. Pretpostavlja se da je difuzna vaskulopatija sa povećanim perifernim vaskularnim otporom uzrok uz primenu kortikosteroida ili inhibitora kalcineurina

d. SRC je najpoznatija karakteristika zahvatanja bubrega u SSc i bila je vodeći uzrok smrti pacijenata sa SSc do uvođenja ACE inhibitora 1990-ih, dok je sada treći (11,7%) posle intesrticijalne bolesti pluća (57%) i plućne hipertenzije i njenih posledica (28,2%). Definiše se kao akutna renalna slabost koja može (hipertenzivna forma), ali ne mora (normotenzivna forma) biti praćeno novonastalom umerenom do teškom hipertenzijom i daleko je češća kod dcSSc, posebno u prvih 5 godina i ima procenjenu prevalenciju od 5-10%. Prisustvo autoantitela na RNK-polimerazu III i upotreba visokih doza kortikosteroida identifikovani su kao dva glavna faktora rizika za razvoj SRC. Sa mehaničkog stanovišta, SRC se smatra bubrežnim Raynaud fenomenom, sa bubrežnom ishemijom koja potiče od teške intrarenalne vazokonstrikcije. Postoje dokazi o prisustvu aktivirajućih anti-endotelinih antitela i čini se da su ona pokretački događaj u razvoju proliferativne i obliterativne vaskulopatije sa protrombotičkom kaskadom i proizvodnjom fibrina, proliferacijom intime i oslobađanjem endotelina što dovodi do smanjene perfuzije i hiperplazije jukstaglomerularnog aparata. Na prezentaciji, >90% pacijenata ima malignu hipertenziju (30%) ima vrednosti dijastolnog pritiska iznad 120 mmHg sa udruženom akutnom renalnom insuficijencijom uz jaku glavobolju, zamagljen vid, konvulzije, akutni plućni edem, oligurijom, hipertenzivnom encefalopatijom i retinopatijom, malignim poremećajima ritma srca, miokarditisom, perikarditisom. Manji deo pacijenata (10%) su normotenzivni sa brzo progresivnom azotemijom i sa ili bez mikroangiopatske hemolizne anemije. SRC-u nedostaju validirani dijagnostički kriterijumi, a u literaturi postoji 40 definicija sa različitim kliničkim i biološkim varijablama, a samo dva skupa kriterijuma imaju delimičnu validaciju. Među biomarkerima pominju se povećan endotelin-1, prekomerna ekspresija receptora endotelina A i B, povišeni nivoi renina, genetika, visok nivo antitela na RNK polimerazu III, CD147, adipokini hemerin, adipsin i apelin.

e. Vaskulitis povezan sa ANCA se javlja kod do 12% pacijenata sa SSc najčešće kao deo sindroma preklapanja a patogeni mehanizmi koji ih povezuju su slabo shvaćeni. Češće se primećuje kod MPO-ANCA pozitivnih pacijenata.

f. APLSN i SSc je kontroverzna jer je APLSN definisana specifičnim dijagnostičkim kriterijumima, prevalencija takvih antitela kod pacijenata sa SSc je promenljiva (0-63%), neke studije ne pokazuju povezanost između njih, a sekundarni APL se visa kod <1% pacijenata sa SSc.

g. Povišeni indeksi renalnog vaskularnog otpora se mogu videti u različitim delovima vaskulature, od renalnih do interlobarnih i kortikalnih arterija.

h. D-penicilamin koji se ranije koristio za lečenje SSc kod 7–20% lečenih pacijenata razvija sekundarnu membransku nefropatiju, koju karakteriše proteinurija.

U lečenju renalnog oštećenja u SSc, pored lečenja same bolesti, na prvom mestu su ACE inhibitori. Prvi put je prijavljeno da se ACE inhibitori koriste u lečenju SRC u slučajevima 1979. i 1981. godine, a 1990.g. objavljena je prva opservaciona studija koja je pokazala da ACE inhibitori efikasno smanjuju krvni pritisak i usporavaju progresiju oštećenja bubrega kod pacijenata sa SSc. Može doći do privremenog povećanja nivoa kreatinina kada se započne sa ACE inhibitorima, ali to ne bi trebalo da spreči njihovu upotrebu ili da dovede do prekida terapije. Upotreba ACE inhibitora u SSc povezana je sa značajnim smanjenjem mortaliteta. U slučajevima kada pacijenti ne mogu da tolerišu ACE inhibitore, blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) mogu da se koriste kao alternativni tretman druge linije ali njihova efikasnost ostaje nejasna, sa određenim studijama koje ne pokazuju nikakve koristi od njihove upotrebe ili čak tendenciju ka pogoršanju oštećenja bubrega. Ako maksimalna doza ACE inhibitora nije dovoljna za kontrolu krvnog pritiska, mogu se dodati drugi lekovi kao što su dihidropiridin blokatori kalcijumovih kanala i/ili diuretici, alfa-blokatori se mogu koristiti kao tretman treće linije. Beta-blokatore treba izbegavati zbog negativnih inotropnih i hronotropnih efekata i povećanja perifernog vaskularnog otpora. Antagonisti receptora endotelina-1 (ERA) su proučavani za lečenje plućne arterijske hipertenzije i prevenciju digitalnih ulceracija kod pacijenata sa SSc. Međutim, prospektivna interventna studija sa 16 pacijenata sa SSc nije pokazala značajno poboljšanje u primarnim i sekundarnim ishodima (preživljavanje bubrega i ukupno preživljavanje za 12 meseci) pored standardnog lečenja. Što se tiče terapijske ismene plazme, nije bilo randomizovanih kliničkih ispitivanja a Američko društvo za aferezu trenutno klasifikuje upotrebu PE u SSc kao strategiju kategorije III, što znači da optimalna uloga terapije aferezom nije utvrđena. Ekulizumab je humanizovano monoklonsko antitelo prema komponenti komplementa C5 u alternativnom putu. Trenutno je odobren od strane FDA i EMA za lečenje paroksizmalne noćne hemoglobinurije i atipičnog hemolitičko-uremičkog sindroma i razmotra se i kod pacijenata sa zahvatom bubrega u SSc koji ne reaguju na konvencionalno lečenje. Što se tiče ishoda transplantacije bubrega u SSc, nedavna publikacija francuske kohorte izvestila je o boljim ishodima transplantacije kod pacijenata sa SSc, sa 5-godišnjim preživljavanjem pacijenata od 82,5%, 5-godišnjim preživljavanjem transplantata od 76,6% i stabilnošću ekstrarenalne bolesti. Prijavljeno je da je incidencija gubitka transplantata usled recidiva SS ci SRC 2 do 7%.

Sjogren-ov sindrom i renalne manifestacije

Oko 15% pacijenata sa primarnim Sjogren-ovim sindromom (pSS) ima vanžlezdane manifestacije, bolest bubrega se ispoljava kod oko 5% pacijenata. Oblici bolesti bubrega variraju od asimptomatskih do poremećaja ravnoteže elektrolita, nefrolitijaze, bubrežne slabosti, nefritičkog i nefrotskog sindroma... Skrining za bolest bubrega je uključen u ESSDAI indeks za procenu aktivnosti bolesti.

Među polimorfnim patološki i kliničkim manifestacijama, akutni ili hronični tubulointersticijski nefritis (TIN) čini 85% renalnih lezija i u osnovi je limfocitna infiltracija prvenstveno CD4+ T limfocitima koja se dokazuje kod oko 75% pacijenata sa pSS koji su podvrgnuti biopsiji bubrega slično patofiziološkom procesu u pljuvačnim žlezdama, a CD8+ T ćelije i infiltracija plazma ćelijama takođe mogu biti prisutne dok su u 10% slučajeva B ćelije preovlađujući tip ćelija. Intersticijalna inflamacija je često praćena fibrozom i tubularnom atrofijom. Klinička manifestacija TIN je promenljiva. Pacijenti mogu imati različite forme tubularne disfunkcije, ali i akutnu renalnu insuficijenciju ili sporo progresivno pogoršanje renalne funkcije. Zbog svog indolentnog kliničkog toka, TIN može ostati nedijagnostikovano, može javiti pre pojave simptoma sicca, tako da pSS treba razmotriti kod pacijenata sa TIN i hipokalemijom.

Na nekoliko načina se može manifestovati TIN preko renalne tubularne disfunkcije, uključujući hipokalemiju u vezi sa distalnom bubrežnom tubulskom acidozom (dRTA), proksimalnom renalnom tubulskom acidozom (pRTA), Barter-ovim ili Gitelman-ovim sindromom ili nefrogenim dijabetesom insipidusom.

Hipokalemija je čest nalaz kod pSS, javlja se kod 30–47% pacijenata sa TIN i dRTA, obično je asimptomatska, ali se izuzetno retko manifestuje kao paraliza ili respiratorni zastoje. Hipokalemija se javlja kao posledica gubitka kalijuma u urinu. Pacijenti sa pSS i dRTA imaju uporedivu incidencu ANA, anti-La/Ro i RF sa onima bez bolesti bubrega a jedino je hipergamaglobulinemija povezana. U manje od 3% slučajeva, pRTA i nefrogeni dijabetes insipidus su kliničke manifestacije. Nefrolitijaza kod 14–25% pacijenata sa pSS se javlja kao posledica hiperkalciurije i hipocitaturije koje prate dRTA.

Glomerulonefritis je manje uobičajen od TIN kod pSS, nastaje kao rezultat oštećenja endotela, podocita i bazalne membrane glomerula izazivajući hematuriju, proteinuriju obično nenefrotskog ranga, ali i nefrotski sindrom, oliguriju, hipertenziju, retko akutnu renalnu slabost. Membranoproliferativni glomerulonefritis je najčešće primećena glomerularna lezija, ređe druge glomerularne bolesti, kao što su bolest minimalnih promena, IgA nefropatija, fokalna segmentna glomeruloskleroza, membranska nefropatija, fibrilarni glomerulonefritis i vaskulitis. Niski nivoi C3 i krioglobulini su povezani sa glomerulonefritsom.

Oko 8% pacijenata sa pSS ima povišen nivo IgG4 u serumu. Nije poznato da li je ovo poseban podtip pSS ili ova dva poremećaja koegzistiraju.

Izraženija renalna slabost se javlja kod 20–28% pacijenata sa pSS, oni imaju veću verovatnoću da će je razviti CKD u poređenju sa opštom populacijom, međutim, rizik od razvoja terminalne renalne slabosti bolesti je nizak.

Lečenje renalnih manifestacija u pSS u velikoj meri zavisi od vrste poremećaja. Kod pacijenata sa dRTA, lečenje je u velikoj meri suportivno i uključuje korekciju acidoze i hipokalemije suplementima bikarbonata i kalijuma. Kortikosteroidi su lek izbora u lečenju TIN, uz dodavanje antimalarika i/ili Mikofenolat mofetila kod pacijenata koji ne podnose kortikosteroide ili onih sa refraktornom bolešću. U teškim slučajevima postoji mogućnost primene Rituksimaba. Kod pacijenata sa glomerularnom bolešću, ACE inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima i sartani su prva linija za kontrolu krvnog pritiska i proteinurije, a u težim slučajevima kombinacija kortikosteroida sa Ciklofosfamidom ili Rituksimabom su opcije lečenja.

Literatura:

1. Scheen M, Dominati A, Olivier V, et al. Renal involvement in systemic sclerosis. *Autoimmunity Reviews* 2023; 22: doi: 10.1016/j.autrev.2023.103330.
2. Iliopoulos G, Daoussis D. Renal dysfunction in systemic sclerosis beyond scleroderma renal crisis. *Rheumatology International* 2021; doi: 10.1007/s00296-021-04855-x.
3. Reggiani F, Moroni G, Ponticelli C. Kidney involvement in systemic sclerosis. *J Pers Med* 2022; 12, doi: 10.3390/jpm12071123.
4. Di Battista M, Lepri G, Codullo V, et al. Systemic sclerosis: one year in review 2023. *Clin Exp Rheumatol* 2023; 41: 1567-74.
5. Goules AV, Geetha D, Arend LJ, et al. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: natural history and treatment outcome. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37 (Suppl. 118): S123-S132.
6. Narváez J, Sánchez-Piedra C, Fernández-Castro M, et al. Clinically significant renal involvement in primary Sjögren's syndrome is associated with important morbidity: data from the Spanish Sjögrensen cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38 (Suppl. 126): S116-S124.

7. Aiyegbusi O, McGregor L, McGeoch L, et al. Renal Disease in Primary Sjogren's Syndrome. *Rheumatol Ther* 2021; 8: 63–80.
8. Manfrè V, Chatzis LG, Cafaro G. Sjögren's syndrome: one year in review 2022. *Clin Exp Rheumatol* 2022; 40: 2211-24.

S U M M A R Y

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

SYSTEMIC SCLEROSIS, SJOGREN'S SYNDROME AND KIDNEY DAMAGE

MILAN PETRONIJEVIĆ

Renal involvement in systemic sclerosis can vary from a mild form that is asymptomatic and characterized by isolated disorders, glomerular filtration, proteinuria, renovascular hypertension to a severe and potentially dangerous condition that manifests as SRC. The changes observed in the kidneys in systemic sclerosis and in the disease itself are the result of a complex interaction of various factors, including vasculopathy, autoimmunity as well as the involvement of the complement system, vasoactive mediators, prothrombotic and profibrotic cytokines. Primary Sjogren's syndrome is characterized by autoimmune lymphocytic infiltration and exocrine gland damage, but patients may have extraglandular manifestations involving multiple organs, including the kidneys. These clinical forms are often insidious and tubulointerstitial nephritis is the most common histological pattern of kidney disease. Other typical damages are distal and proximal renal tubular acidosis, nephrolithiasis, nephrogenic diabetes insipidus, while glomerular disease is less common. However, patients with systemic sclerosis or primary Sjogren's syndrome and kidney disease are a special patient population that requires a multidisciplinary approach.

Key words: *systemic sclerosis, primary Sjögren's syndrome, kidney damage*

¹Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju UKC Vojvodine, Novi Sad

²Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu.

OŠTEĆENJE BUBREGA U SISTEMSKOJ SKLEROZI I SJÖGRENOM SINDROMU

MILICA POPOVIĆ^{1,2}

KRATAK SADRŽAJ: Sistemska skleroza (SSc) je sistemsko autoimuno oboljenje čija je osnovna karakteristika fibroza kože. Oštećenje bubrega u SSc javlja se u 60-80% obolelih, a od najvećeg značaja je pojava sklerodermalne renalne krize (SRK). Promene na bubrezima u okviru SSc mogu dovesti i do izolovanog smanjenja jačine glomerularne filtracije, izolovane proteinurije, povećane vaskularne rezistencije na bubrežnim krvnim sudovima, oštećenja bubrega kod vaskulitisa i kod antifosfolipidnog sindroma udruženog sa SSc. SRK je naglo nastalo smanjenje bubrežne funkcije, koje se klinički manifestuje pojavom glavobolje, poremećaja vida, hipertenzijom u 90% slučajeva, te oligurijom. U lečenju SRK najvažniju ulogu ima primena inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE-I).

Sjögrenov sindrom (SS) je sistemsko autoimuno oboljenje u kome patološki proces primarno zahvata egzokrine žlezde, ali bolest može imati i sistemske manifestacije. Oštećenje bubrega u SS javlja se kod 1-30% obolelih i može biti posledica promena na tubulima ili glomerulima. Patohistološki, najčešće se javlja hronični tubulointersticijalni nefritis, koji dovodi do razvoja renalne tubulske acidoze i nefrogenog dijabetes insipidusa. Oštećenje glomerulusa patohistološki se najčešće javlja u formi membranoproliferativnog glomerulonefritisa, a u ređim slučajevima kao fokalnosegmentna glomeruloskleroza ili membranska nefropatija. Klinički se manifestuju kao nefritisni ili nefrotski sindrom. U lečenju se primenjuju kortikosteroidi, sami ili udruženi sa različitim imunosupresivnim lekovima.

Ključne reči: *Systemic sclerosis, Sclerodermal renal crisis, ACEI, Sjögren's syndrome, renal involvement, interstitial nephritis, glomerulonephritis*

Oštećenje bubrega u sistemske sklerozi

Sistemska skleroza (SSc) je sistemsko autoimuno oboljenje u kome, kao posledica različitih autoimunih fenomena i vaskularnih abnormalnosti, dolazi do pojave fibroze tkiva. Iako je fibroza i zadebljanje kože najčešća klinička manifestacija ovog oboljenja, procesom fibroze mogu biti zahvaćeni i različiti visceralni organi. Oštećenje bubrega u SSc javlja se u 60-80% obolelih, ali je zbog blage kliničke slike, najčešće neprepoznato. Bubrežne promene mogu se manifestovati u vidu izolovanog smanjenja jačine glomerularne filtracije (JGF), izolovane proteinurije, povećane rezistencije na bubrežnim krvnim sudovima, te oštećenja bubrega kod vaskulitisa udruženog sa prisutvom antineutrofilnih citoplazmatskih antitela (ANCA) i kod antifosfolipidnog sindroma udruženog sa SSc. Najznačajnije oboljenje bubrega kod bolesnika sa SSc svakako je sklerodermalna renalna kriza (SRK) (1,2).

SRK se javlja kod 10-15% obolelih sa difuznom formom kožnih promena, te oko 1-2% obolelih sa ograničenom formom kožnih promena. Do uvođenja inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE-I) u terapiju, ovo je bio osnovni uzrok smrti obolelih od SSc. Uprkos primenjenoj terapiji, SRK je još uvek povezana sa lošijim ishodom bolesti u određenom procentu obolelih. SRK se definiše kao naglo nastali poremećaj bubrežne funkcije, koji može, ali i ne mora, biti udružen sa

novonastalom hipertenzijom (1). Najverovatnije se razvija kao posledica oštećenja endotela bubrežnih krvnih sudova, što dovodi do zadebljanja intime krvnog suda i proliferacije interlobularnih renalnih arterija i arterija arkuata. Pored strukturalnog oštećenja, renalnoj hipoperfuziji doprinosi i periodični vazospazam, koji se naziva renalni Raynaud-ov fenomen. Patohistološki se ove promene na renalnim krvnim sudovima najčešće manifestuju kao pojava struktura koje podsećaju na lukovicu ("onionskin lesions")(2). Klinički se SRK manifestuje u vidu opšteg lošeg stanja, glavobolje, poremećaja vida, ponekad i konvulzija, te oligurije (1,2). Ekspertski konsenzus, kojim su ustanovljeni klasifikacioni kriterijumi za SRK postignut je 2019. Godine (3). Prema ovim kriterijumima, u odnosu na vrednosti krvnog pritiska, SRK se može javiti u dve forme: hipertenzivnoj (kod 90% bolesnika) i normotenzivnoj (kod 10% bolesnika). U laboratorijskim nalazima, verifikuje se porast vrednosti serumskog kreatinina, a mogu se javiti i znaci hemolizne anemije, trombocitopenija, patološki nalaz urina sa pojavom hematurije i proteinurije, porast vrednosti renina u serumu i hipokomplementemija. Najznačajniji faktori rizika za nastanak SRK su pozitivnost anti RNA polimeraza III At i upotreba kortikosteroida u dozi većoj od 15mg/dan. Faktori loše prognoze su muški pol, vrednosti serumskog kreatinina više od 265 $\mu\text{mol/l}$ na samom početku bolesti, znaci srčane slabosti, normotenzivna SRK i karakteristične patohistološke promene na bubrežima (1,2). SRK, kao medicinski urgentno stanje, pored brze dijagnostike, zahteva i adekvatno lečenje u hospitalnim uslovima. Osnovu lečenja čini primena ACE-I. U odnosu na hemodinamski status bolesnika mogu se primenjivati kratkododelujući ACE-I ili ACE-I srednje dugog dejstva (1). Preporučena vrednost krvnog pritiska je 120-130/70-80 mmHg, uz dnevno spuštanje sistolnog krvnog pritiska za 20mmHg i dijastolnog krvnog pritiska za 10 mmHg (4). Kada se ciljne vrednosti krvnog pritiska dostignu, preporučuje se primena ACE-I dugog dejstva. Ukoliko bolesnik ne toleriše primenu ovih lekova, dolazi u obzir i primena blokatora receptora angiotenzina II (ARB). Drugu i treću liniju antihipertenzivnih lekova čine dihidropiridinski blokatori kalcijumskih kanala i alfa-blokatori. Primenu beta-blokatora trebalo bi izbegavati. Pored antihipertenzivne terapije, u određenim slučajevima, u obzir dolazi i terapijska izmena plazme. Ova procedura ima svoju ulogu naročito kod bolesnika kod kojih je SRK udružena sa mikroangiopatskom hemoliznom anemijom (MAHA) i trombotičnom trombocitopeničnom purpustom (TTP). Primena Eculizumaba, humanizovanog monoklonskog antitela (At) koje blokira C5 komponentu komplemента, je u fazi ispitivanja, a dosadašnja primena u pojedinačnim slučajevima imala je ohrabrujuće efekte. Primena antagonista Endotelin-1 receptora za sada nije dala zadovoljavajuće rezultate (1). Uprkos primenjenim konzervativnim merama lečenja, aktivna zamena bubrežne funkcije neophodna je kod oko 23% bolesnika sa SRK, od kojih će trajno dijalizno zavisno ostati oko 40% (2). Transplantacija bubrega predstavlja najadekvatniji metod lečenja ovakvih bolesnika, jer je povezana sa dužim preživljavanjem u odnosu na hemodijalizu (2).

Izolovano smanjenje JGF javlja se kod 60-80% bolesnika sa SSc. Najčešće je asimptomatskog toka i otkriva se tek na obdukciji. Može biti udružena sa plućnom hipertenzijom. U lečenju se primenjuju vazodilatatori (2).

Izolovana proteinurija nastaje kao posledica oštećenja krvnih sudova u SSc. Proteinurija se javlja kod oko 17,5% obolelih, dok je albuminurija prisutna kod oko 25% bolesnika. Dobar terapijski odgovor najčešće se postiže primenom ACE-I.

Povećana rezistencija bubrežnih krvnih sudova je klinički najčešće asimptomatska. Može se registrovati doplerom renalnih krvnih sudova, a izražava se preko indeksa rezistencije (RI). Do sada sprovedena ispitivanja nisu dovela u vezu ovo stanje sa ubrzanim smanjenjem bubrežne funkcije u posmatranom periodu (2).

ANCA-asocirani vaskulitis može biti udružen sa SSc u do 12% slučajeva, a nešto je češće kod onih koji imaju ograničenu kožnu formu bolesti (1). Oštećenje bubrega kod ovakvih bolesnika javlja se u preko 70% slučajeva, a patohistološki se najčešće manifestuje pojavom pANCA asociranom krescentnog glomerulonefritisa. Dovodi do postepenog porasta serumskih vrednosti kreatinina, proteinurije i blage hipertenzije(1, 2). U lečenju se koriste kortikosteroidi sa ili bez drugih imunosupresivnih lekova.

Nefropatija povezana sa antifosfolipidnim sindromom i SSc je smanjenje JGF koje se javlja kod bolesnika sa pozitivnim IgG antikardiolipinskim At i IgG antiBeta2-glikoprotinskim At. U lečenju je neophodna primena antikoagulantne terapije.

Oštećenje bubrega u Sjögrenovom sindromu

Sjögrenov sindrom (SS) je sistemsko autoimuno oboljenje u kome patološki proces primarno zahvata egzokrine žlezde, ali bolest može imati i sistemske manifestacije sa zahvatanjem visceralnih organa ili pojavom hematoloških maligniteta (5, 6). Oštećenje bubrega u SS javlja se kod 1-30% obolelih u zavisnosti od geografskog područja i dijagnostičkih kriterijuma koji se primenjuju, kao i od toga da li se radi o primarnom (pSS) ili sekundarnom (sSS) Sjögrenovom sindromu (5). Obično se javljaju nakon 50. godine života, te 2-7 godina nakon postavljanja dijagnoze SS (7). Bubrežna bolest može biti posledica promena na tubulima ili glomerulima (5, 6, 7, 8). Zahvatanje tubula se patohistološki najčešće javlja u formi hroničnog tubulointersticijalnog nefritisa (do 75% slučajeva). Tubularna disfunkcija može dovesti do razvoja renalne tubularne acidoze (RTA) i nefrogenog dijabetes insipidusa. RTA može nastati kao posledica oštećenja distalnih tubula i tada govorimo o distalnoj formi (dRTA). Laboratorijski se manifestuje kao kompletna (metabolička acidoza sa normalnim anjonskim zjapom, hipokalijemija i acidotičan urin sa pH <5,5) ili inkompletna (kada je serumska vrednost bikarbonata u okviru referentnih vrednosti) (5,6). Klinička prezentacija može biti asimptomatska, ili može doći do pojave grčeva u mišićima ili periodične paralize mišića. Kao posledica hiperkalciurije i hipocitraturije u okviru dRTA, može doći do razvoja nefrolitijaze. Oštećenje proksimalnih tubula dovodi do proksimalne RTA (pRTA). Tada u laboratorijskim analizama verifikujemo metaboličku acidozu sa normalnim anjonskim zjapom, hipofosfatemijom, hipourikemijom, te fosfaturijom, glikozurijom i aminoacidurijom (5,6). Klinički se manifestuje pojavom rahitisa, osteomalacije i koštanih fraktura (7). Nefrogeni dijabetes insipidus nastaje kao posledica poremećenog odgovora sabirnih kanala bubrega na antidiurezni hormon (ADH), što dovodi do smanjene koncentracione sposobnosti bubrega, poliurije, polidipsije i nikturije (5). Dobar terapijski odgovor u lečenju tubularnih oštećenja, pored simptomatskih mera, najčešće se postiže se primenom korikosteroida ($\geq 0,5\text{mg/kg/dan}$).

Oštećenje glomerulusa uzrok je bubrežne bolesti u do 30% bolesnika sa pSS. Patohistološki se najčešće javlja u formi membranoproliferativnog glomerulonefritisa (MPGN), a u ređim slučajevima kao fokalnosegmentna glomeruloskleroza (FSGS) ili membranska nefropatija (MN). Klinički se manifestuju kao nefritisni ili nefrotski sindrom, rapidno-progresivni glomerulonefritis (RPGN), akutno bubrežno oštećenje (AKI), ili hronična bubrežna bolest (CKD).

CKD predstavlja faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti (CV). Zbog toga je ove bolesnike neophodno redovno pratiti i adekvatno lečiti: regulisati povišen krvni pritisak, smanjiti proteinuriju, kontrolisati druge faktore rizika za CV, te lečiti osnovnu bubrežnu bolest. Stepen aktivnosti bolesti i terapijski modaliteti određuju se u odnosu na vrednost indeksa za aktivnost SS (ESSDAI) (9). U lečenju se, pored simptomatskih mera, primenjuju kortikosteroidi, sami ili udruženi sa različitim imunosupresivnim lekovima (10). I pored primenjenog lečenja, kod 20-28% bolesnika zaostaje određeni stepen bubrežne slabosti. Međutim, peti stadijum bubrežne slabosti (ESRD) javlja se vrlo retko. Kod tih bolesnika neophodno je aktivno lečenje primenom neke od metoda dijalize ili transplantacijom bubrega (5).

Literatura:

1. Scheen M, Dominati A, Olivier V, Nasr S, de Seifneux S, Mekinian A et al. Renal involvement in systemic sclerosis. *Autoimmunity Reviews* 2023 Jun;22(6):103330. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103330.

2. Chrabaszcz M, Malyszko J, Sikora M, Alda-Malicka R, Stochmal A, Matuszkiewicz-Rowinska J et al. Renal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. *Kidney Blood Press Res* 2020; 45:532-548.
3. Butler EA, Baron M, Fogo AB, Frech T, Ghossein C, Hachulla E, et al. Generation of a Core set of items to develop classification criteria for scleroderma renal crisis using consensus methodology. *Arthritis Rheumatol* 2019 Jun;71(6):964–71.
4. Hachulla E, Agard C, Allanore Y, Avouac J, Bader-Meunier B, Belot A et al. French recommendations for the management of systemic sclerosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Jul 26; 16 (Suppl. 2): 322. <https://doi.org/10.1186/sl3023-021-01844-y>
5. Aiyegbusi O, McGregor L, McGeoch L, Kipgen D, Geddes CC. Stevens KI. Renal Disease in Primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatol Ther* (2021) 8:63–80
6. Ramponi G, Folci M, Badalamenti S, Angelini C, Brunetta E. Biomarkers and Diagnostic Testing for Renal Disease in Sjogren's Syndrome. *Front Immunol.* 2020 Sept 17; 11:562101. doi: 10.3389/fimmu.2020.562101.
7. François H, Mariette X. Renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2016 Feb;12(2):82-93. doi: 10.1038/nrneph.2015.174
8. Goules A, Geetha D, Arend LJ, Baer AN. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: natural history and treatment outcome. *Clin Exp Rheumatol.* 2019 May-Jun;37 Suppl 118(3):123-132.
9. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open.* 2015 Feb 20;1(1): e000022. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000022.
10. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al.
11. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jan;79(1):3-18. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216114.

S U M M A R Y

¹*Clinic for Nephrology and Clinical Immunology,
University Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad*
²*Faculty of Medicine, University of Novi Sad*

OŠTEĆENJE BUBREGA U SISTEMSKOJ SKLEROZI I SJÖGRENOM SINDROMU

MILICA POPOVIĆ^{1,2}

Systemic sclerosis (SSc) is a systemic autoimmune disease whose main characteristic is skin fibrosis. Kidney involvement in SSc occurs in 60-80% of patients, and the occurrence of scleroderma renal crisis (SRC) is of the greatest importance. In addition, renal changes in SSc can lead to an isolated decrease in glomerular filtration rate, isolated proteinuria, increased vascular resistance of renal blood vessels, kidney damage in vasculitis and antiphospholipid antibody syndrome nephropathy associated with SSc. SRC is a sudden decrease in renal function, which is clinically manifested by the appearance of headache, visual disturbances, hypertension in 90% of patients, and oliguria. In the treatment of SRK, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I) have the most important role.

Sjögren's syndrome (SS) is a systemic autoimmune disease in which the pathological process primarily affects the exocrine glands, but the disease can also have systemic manifestations. Kidney damage in SS occurs in 1-30% of patients as a result of changes in tubules or glomeruli. Pathohistologically, chronic tubulointerstitial nephritis occurs most often, and leads to the development of renal tubular acidosis and nephrogenic diabetes insipidus. Affection of glomeruli most often occurs in the form of membranoproliferative glomerulonephritis, and in some cases as focal segmental glomerulosclerosis or membranous nephropathy. Clinically, they manifest as nephritic or nephrotic syndrome. Corticosteroids are used in the treatment, alone or combined with various immunosuppressive drugs.

Keywords: *Systemic sclerosis, Sclerodermal renal crisis, ACEI, Sjögren's syndrome, renal involvement, interstitial nephritis, glomerulonephritis*

¹Klinika zaneftrologiju i kliničku imunologiju, Univerzitetški klinički centar Vojvodine, Novi Sad;

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

OŠTEĆENJE BUBREGA U VASKULITISIMA ASOCIRANIM SA ANTINEUTROFILNIM CITOPLAZMATSKIM ANTITELIMA (ANCA)

DEJAN ĆELIĆ

Vaskulitisi predstavljaju grupu oboljenja koja se karakteriŝu inflamacijom krvnih sudova, usled ĉega dolazi do kompromitacije toka krvi u zahvaćenim krvnim sudovima, ŝto za posledicu ima ishemiju ciljnih tkiva i organa. Prema modifikovanoj Chapel Hill konsenzus konferenciji o vaskulitisima, vaskulitisi udruženi sa antineutrofilnim citoplazmatskim antitelima (ANCA) pripadaju posebnoj podgrupi vaskulitisa koji dominantno zahvataju male krvne sudove. U ovu podgrupu spadaju granulomatoza sa poliangitisom (GPA), mikroskopski poliangitis (MPA) i eozinofilna granulomatoza sa poliangitisom (EGPA).

S obzirom na prirodu bolesti i ĉinjenicu da se radi o sistemskim oboljenjima, afekcija bubrega je veoma ĉesta u ANCA asociranim vaskulitisima (AAV). Zahvatanje bubrega boleŝću i stepen oŝtećenja bubrežne funkcije u vreme dijagnostikovanja bolesti neki su od najvaŝnijih prognostiĉkih markera AAV. Najĉeŝća klinička manifestacija bubrežnog oboljenja u AAV je rapidno progresivni glomerulonefritis (RPGN), tj. povećanje vrednosti serumskog kreatinina i/ili pad jaĉine glomerul-ske filtracije za više od 50% tokom nekoliko nedelja. Ređe, bubrežna bolest se moŝe prezentovati akutnim oŝtećenjem bubrega ili sporo progresivnim hroničnim oŝtećenjem bubrega. Urinarni nalaz koji se najĉeŝće viđa u sklopu AAV je mikrohematurija i proteinurija subnephrotskog ranga. Za uvid u raŝirenost morfoloških promena bubrega u AAV potrebno je naĉiniti perkutanu biopsiju bubrega ĉiji nalaz u većini sluĉajeva pokazuje krescentni ekstrakapilarni glomerulonefritis. U poslednjih nekoliko godina stvoreni su razliĉiti prognostiĉki sistemi bodovanja nalaza biopsije bubrega kojima se procenjuje proŝirenost oboljenja i stepen oŝtećenja razliĉitih struktura bubrega i, na osnovu toga, procenjuje ishod leĉenja pacijenata. Ukoliko je dijagnoza AAV jasna, biopsija bubrega se moŝe odloŝiti do stabilizacije pacijenta, eventualno ĉak i preskoĉiti, uz leĉenje koje se sprovodi po protokolu. Ukoliko kod pacijenta prilikom postavljanja dijagnoze bolesti postoji znaĉajno oŝtećenje bubrežne funkcije koje zahteva primenu dijaliznih procedura, preporuka je da se imunosupresivna terapija ordinira tokom 3-4 meseca, uz njen prekid i/ili ublaŝavanje nakon toga ukoliko ne postoje ekstrerenalne manifestacije bolesti.

Istorijski gledano, pre uvođenja imunosupresivne terapije prognoza pacijenata sa AAV je bila veoma loŝa, posebno ukoliko postoji znaĉajnije afekcija bubrega u sklopu osnovne bolesti. Uvođenje imunosupresivne terapije promenilo je perspektivu ovih bolesnika. Savremena terapija AAV podrazumeva indukcionu terapiju u trajanju od 3 do 6 meseci, a nakon toga terapiju održavanja bolesti razliĉitog trajanja (2-4 godine). U danaŝnje vreme postoji više terapijskih mogućnosti za leĉenje ovih pacijenata koje pored kortikosteroida i ciklofosfamida ukljuĉuju i primenu rituksimaba. Insi-stira se na minimalizaciji doze kortikosteroida kako bi se predupredili neŝeljeni efekti ovih lekova, uz sinergistiĉki efekat više imunosupresivnih lekova koji se primenjuju istovremeno ili sukcesivno. U terapiji AAV mogu se, u razliĉitim indikacijama, primenjivati i lekovi kao ŝto su azatioprin, mikofenolat mofetil, metotreksat i drugi lekovi. Poslednjih godina postaje sve jasniji znaĉaj aktivacije

alternativnog puta komplementa u patogenezi AAV. Primena avakopana, antagoniste C5a receptora, pokazala je značajan pozitivan efekat u terapiji bolesnika sa AAV. Primena terapijske izmene plazme ima svoje mesto u limitiranim indikacijama (npr. difuzna alveolarna hemoragija, značajno oštećenje bubrežne funkcije), ali poslednja velika studija nije uspeła da jasno označi koristi ove vrste terapije u odnosu na standardne mere lečenja ovih pacijenata.

Vaskulitisi udruženi sa ANCA su retke bolesti, na koje uvek treba sumnjati ukoliko postoji klinička slika pulmo-renalnog sindroma ili progresivnog oštećenja bubrežne funkcije, pogotovo uz postojanje proteinurije i mikrohematurije. Samo pravovremeno postavljena dijagnoza i adekvatna terapija mogu doprineti dobrom ishodu lečenja ovih bolesnika.

Ključne reči: *vaskulitis, antineutrofilna citoplazmatska antitela, rapidno progresivni glomerulonefritis*

Literatura:

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013 Jan;65(1):1-11
2. Ross C, Makhzoum JP, Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol* 2022;9(3):153-166
3. Chapman GB, Farrah TE, Chapman FA, et al. Utility of interval kidney biopsy in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 2022;61:1966-1974
4. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1628-1636
5. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 2018;94:1177-1188
6. Alle G, Scolnik M, Scaglioni V, et al. Prognostic factors associated with advanced chronic kidney disease in a cohort of patients with ANCA vasculitis and renal involvement. *Rheumatology Int* 2023;43:487-494
7. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases; Chapter 9: ANCA associated vasculitis. *Kidney Int* 2021;100(4S): S193-S206
8. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *NEJM* 2021;384:599-609
9. Walsh M, Merkel PA, Peh, CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *NEJM* 2020;382:622-631

S U M M A R Y

¹*Clinic for Nephrology and Clinical Immunology,
University Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad*

²*Faculty of Medicine, University of Novi Sad*

**KIDNEY DAMAGE IN VASCULITIS ASSOCIATED WITH ANTINEUTROPHIL
CYTOPLASMIC ANTIBODIES (ANCA)**DEJAN ĆELIĆ^{1,2}

Vasculitis represents a group of diseases characterized by inflammation of blood vessels, as a result of which the blood flow in the affected blood vessels is compromised, leading to ischemia of target tissues and organs. According to the modified Chapel Hill Consensus Conference on vasculitis, antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) associated vasculitis belongs to a special subgroup of vasculitides that predominantly affect small blood vessels. This subgroup includes granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA) and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA).

Given the nature of the disease and the fact that it is a systemic disease, affection of the kidney is very common in ANCA-associated vasculitis (AAV). Involvement of the kidneys by the disease and the degree of renal function impairment at the time of diagnosis, are some of the most important prognostic markers of AAV. The most common clinical manifestation of renal disease in AAV is rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN), i.e. increase in serum creatinine and/or decrease in glomerular filtration rate by more than 50% over several weeks. Less often, kidney disease can present with acute kidney damage or slowly progressive chronic kidney damage. The most common urinary findings in AAV are microhematuria and subnephrotic rank proteinuria. In order to evaluate the prevalence of morphological changes in the kidney in AAV, it is necessary to perform a percutaneous biopsy of the kidney, the finding of which in most cases shows a crescent extracapillary glomerulonephritis. In the last few years, various prognostic scoring systems have been created for kidney biopsy findings that assess disease and damage extent, and based on those parameters evaluate the outcome of patient treatment. If the diagnosis of AAV is clear, kidney biopsy can be postponed until the patient is stabilized, possibly even skipped, while treatment is carried out according to the protocol. If significant impairment of kidney function is present at the time diagnosis, which requires the application of dialysis procedures, it is recommended that immunosuppressive therapy should be prescribed during 3-4 months, with its interruption and/or mitigation afterwards if no extrarenal manifestations of the disease are present.

Historically speaking, before the introduction of immunosuppressive therapy, the prognosis of patients with AAV was very poor, especially if there is a significant affection of the kidneys as part of the underlying disease. The introduction of immunosuppressive therapy changed the perspective of these patients. Modern AAV treatment involves induction therapy lasting 3 to 6 months, followed by maintenance therapy of different duration (2-4 years). Nowadays, there are more therapeutic possibilities for the treatment of these patients, which, in addition to corticosteroids and cyclophosphamide, include administration of rituximab. It is insisted on minimizing the dose of corticosteroids in order to prevent side effects of these drugs, along with the synergistic effect of several immunosuppressive drugs that are applied simultaneously or successively. In the treatment of AAV, in different indications, other drugs such as azathioprine, mycophenolate mofetil and methotrexate can be used. In recent years, the importance of the activation of the alternative complement pathway

has become increasingly clear in the pathogenesis of AAV. The use of avacopan, a C5a receptor antagonist, showed a significant positive effect in treatment of patients with AAV. Application of therapeutic plasma exchange has its place in limited indications (e.g. diffuse alveolar hemorrhage, significant renal function damage), but the last large study failed to clearly indicate the benefits of this type of treatment in comparison to standard treatment regimens for these patients.

ANCA-associated vasculitides are rare diseases, which should always be suspected if there is a clinical picture of pulmonary-renal syndrome or progressive impairment of renal function, especially with the presence of proteinuria and microhematuria. Only timely diagnosis and adequate therapy can contribute to a good outcome of the treatment of these patients.

Key words: *vasculitis, antineutrophil cytoplasmic antibodies, rapidly progressive Glomerulonephritis*

References:

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013 Jan;65(1):1-11
2. Ross C, Makhzoum JP, Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol* 2022;9(3):153-166
3. Chapman GB, Farrar TE, Chapman FA, et al. Utility of interval kidney biopsy in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 2022;61:1966-1974
4. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1628-1636
5. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 2018;94:1177-1188
6. Alle G, Scolnik M, Scaglioni V, et al. Prognostic factors associated with advanced chronic kidney disease in a cohort of patients with ANCA vasculitis and renal involvement. *Rheumatology Int* 2023;43:487-494
7. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases; Chapter 9: ANCA associated vasculitis. *Kidney Int* 2021;100(4S): S193-S206
8. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *NEJM* 2021;384:599-609
9. Walsh M, Merkel PA, Peh, CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *NEJM* 2020;382:622-631

**PLENARNA
PREDAVANJA (PL)**

PL 1.

*Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju, Vojnomedicinska akademija
Medicinski fakultet VMA, Univerzitet odbrane, Beograd*

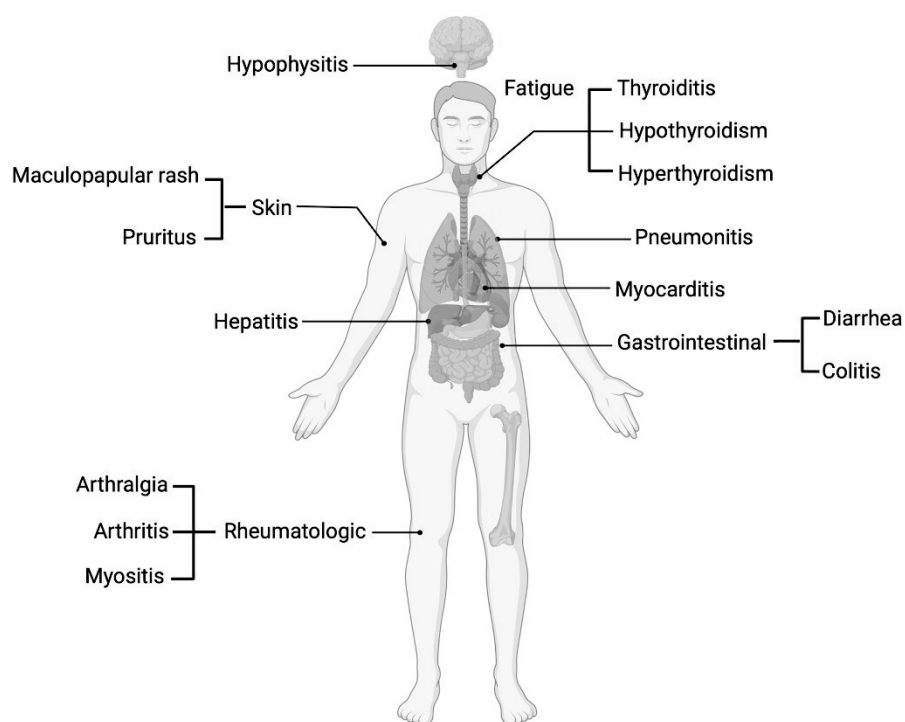
REUMATOLOŠKE KOMPLIKACIJE TOKOM IMUNOTERAPIJE KARCINOMA CHECKPOINT INHIBITORIMA

GORICA RISTIĆ, SVETLANA MITIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Tokom prethodnih godina imunoterapija je značajno unapredila terapiju malignih oboljenja. Više monoklonskih antitela usmerenih ka regulatornim molekulama kontrolnih tačaka, tj. Imunološki Checkpoint inhibitori (ICIs), su odobreni i koriste se za više tipova karcinoma u različitim linijama terapije. Imunološka terapija karcinoma ima za cilj pojačanje imunološkog odgovora protiv malignih ćelija. Uprkos njihovoj efikasnosti, primena ICIs je povezana sa novim spektrom neželjenih dejstava autoimunog porekla, što remeti njihovu dalju primenu. Ove komplikacije su česte i mogu zahvatiti više organskih sistema. Step en ozbiljnosti varira od blagih do teških, čak i životno ugrožavajućih. Reumatološke komplikacije koje se javljaju tokom lečenja su često dugotrajne, zadržavaju se i nakon obustave terapije i mogu se javiti čak i nakon više godina od završetka lečenja ICIs. Pacijenti sa prethodno dijagnostikovanim reumatološkim oboljenjem su češće skloni razvoju komplikacija. Terapijski vodiči kao prvu liniju terapije preporučuju primenu nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), a ukoliko se tegobe održavaju treba započeti primenu glukokortikoida (GC). U slučaju izostanka terapijskog odgovora na GC, preporučuje se primena imunosupresivne terapije kroz sintetske ili biološke antireumatske lekove koji modifikuju bolest (DMARD).

Ključne reči: *reumatološke imunološki posredovane komplikacije, inhibitori imunoloških kontrolnih tačaka, lekovi koji modifikuju tok bolesti (DMARD).*

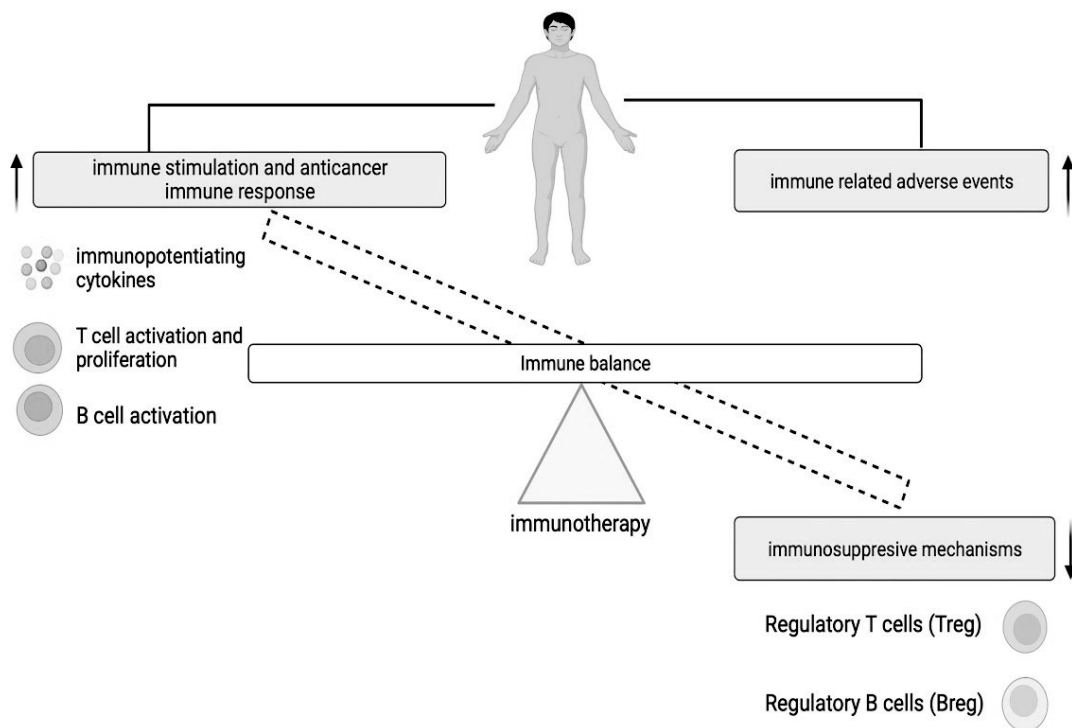
Uvođenje imunoloških checkpoint inhibitora (ICIs), tj inhibitora imunoloških kontrolnih tačaka, dovelo je do povećanja stope preživljavanja pacijenata obolelih od malignih oboljenja. Ono što ICIs čini jedinstvenim je činjenica da kada pacijent jednom dostigne remisiju, ona može biti dugotrajna, a zavisno od tipa maligniteta, postiže se kod 50-60% pacijenata (1, 2). Međutim, više od polovine pacijenata ima neželjena dejstva, direktno povezana sa primenom terapije, koja remete kvalitet života, nekad zahtevaju prekid terapije ili mogu biti čak i smrtonosna. Neželjeni efekti mogu zahvatiti više sistema organa, a najčešće se manifestuju u vidu opštih simptoma (slabost, malaksalost), kožnih promena (makulopapulozni raš, svrab), reumatoloških (artralgije, artritis, miozitis), gastrointestinalnih (hepatotoksičnost sa porastom transaminaza, diarea, kolitis), endokrinoloških (tireoiditis) i plućnih (pneumonitis) komplikacija (slika 1). Trenutno ne postoje biomarkeri koji mogu sa sigurnošću ukazati na razvoj neželjenih ili toksičnih efekata (3).



Slika 1: Česti, imunološki posredovani, neželjeni efekti tokom terapije ICIs

Fiziološka uloga imunoloških kontrolnih tačaka je održavanje imunološke tolerancije (3). Hronična izloženost antigena T ćelijama u mikrookruženju tumora može dovesti do njihovog iscrpljivanja što, uz ekspresiju mnogih inhibitornih molekula na površini ćelije, vodi gubitku efektorskih funkcija T ćelija (3). ICIs vrše reaktivaciju T ćelija u cilju prepoznavanja i uništavanja malignih ćelija blokadom inhibitornih signalnih puteva neophodnih za održavanje imunske tolerancije (3). Kao posledice njihovog mehanizma delovanja mogu nastati različite nespecifične autoinflamatorne reakcije i autoimune manifestacije usmerene ka različitim sistemima organa poznate kao imunološki posredovana neželjena dejstva ili toksični efekti ICIs. (Slika 2). Prosečno vreme od početka terapije do pojave simptoma iznosi 71 dan, a prosečno trajanje tegoba je 169 dana (1, 2). Iako mogu nastati ireverzibilna oštećenja tkiva, neželjena dejstva su obično reverzibilna i mogu se lečiti imunosupresivima i glukokortikoidima (GC) (3).

Tokom terapije ICIs sam proces prekida inhibitornih kontrolnih mehanizama koji dovodi do imunološkog prepoznavanja i uništavanja malignih ćelija, nije antigen-specifičan, pa ICIs mogu da reaktiviraju i imuni sistem ka sopstvenim antigenima, što može dovesti do imunološki posredovanih neželjenih efekata. Smatra se da su reumatološke komplikacije primarno uzrokovane prejakom aktivacijom imunog sistema, a faktori rizika su još uvek nepoznati. Uloga reumatologa u ranom prepoznavanju komplikacija je od velike važnosti zbog njihovog poznavanja autoimunih bolesti i terapije istih, posebno iskustva u primeni imunosupresivne i biološke terapije. Diferencijalno dijagnostički, u obzir treba uzeti primarno reumatološko oboljenje, paraneoplastični sindrom, prisustvo metastaza, infekcije, tromboembolizam. Postavljanje dijagnoze je otežano iz više razloga. Reaktanti akutne faze su obično u granicama normale, a evidentno je i odsustvo autoantitela. Radiografija i ultrazvučni pregled zahvaćenih zglobova mogu nekad pomoći u dijagnostici. Biopsija sa PH verifikacijom nije obavezna, ali je Evropsko udruženje reumatologa (EULAR - European Alliance of Associations for Rheumatology) preporučuje, posebno kada su u pitanju komplikacije koje zahtevaju histološku potvrdu vaskulitisa, sarkoidoze i miozitisa. Potencira se da PH potvrda ne treba da odlaže primenu terapije. Na osnovu dužine trajanja simptoma, kvaliteta života i terapijskog efekta, reumatološke



Slika 2. Disbalans imunološkog sistema može da dovede do imunološki posredovanih neželjenih efekata

komplikacije su klasifikovane kao blage (G1-G2) ili teške (G3-G5). Komplikacije težeg stepena su uočene naročito kod pacijenata lečenih zbog malignog melanoma i to kod oko 50% ispitanika (3).

U terapijskom pristupu najvažnije je pronaći ravnotežu između lečenja tumora imunoterapijom i tretiranja neželjenih efekata imunosupresijom. Lečenje reumatoloških komplikacija je slično lečenju primarnih reumatoloških bolesti. Kod pacijenata sa blagim komplikacijama (G1-G2) trebalo bi započeti lečenje primenom NSAID ili drugih analgetika. U slučaju zahvatanja manjeg broja zglobova, predlaže se intraartikularna primena glukokortikoida. Sistemski GC se primenjuju u težim slučajevima (npr. G3) ili onim koji su rezistentni na prvobitnu terapiju (1). Kod pacijenata koji zahtevaju poštedu od upotrebe GC ili onih čije se komplikacije ne mogu njima kupirati, EULAR preporučuje primenu sintetskih DMARD (metotreksat ili sulfasalazin) u prvoj liniji terapije, ili bioloških DMARD (tocilizumab, infliksimab ili etanercept) u posebno rezistentnim slučajevima. Imajući u vidu da reumatološke komplikacije mogu trajati duže, potrebno je sprovesti terapiju u dužem vremenskom periodu (5). Veliki uspeh je postigla ciljana terapija protiv citokina TNF i IL-6, koji imaju važnu ulogu u imunopatogenezi reumatoidnog artritisa (4).

Danas, ICI's odobreni od strane Evropske medicinske agencije (European Medicines Agency - EMA) i Američke agencije za hranu i lekove (the U.S. Food and Drug Administration - FDA) su oni usmereni protiv citotoksičnog T-lymphocytog antigena 4 (CTLA-4), proteina programirane ćelijske smrti 1 (PD-1) ili njegovog liganda (PD-L1), lymphocytog activation gene-3 (LAG-3).

Kroz više sprovedenih kliničkih studija, kao najčešći neželjeni efekti uočeni su zamor, malaksalost, mučnina, makulopapulozna osipa praćena svrabom, pneumonitis, kolitis sa dijarejom, hepatotoksičnost sa porastom transaminaza, endokrinološke komplikacije u vidu tiroiditisa i hipofizitisa, kao i reumatološke u vidu artralgijsa i artritisa (3).

Artritis je najčešća reumatološka komplikacija sa incidencom od 1,5-22% pacijenata lečenih primenom ICI's (1). Kod oko 86% pacijenata simptomi artritisa su se javili i više meseci nakon

završetka lečenja (1). U kliničkoj prezentaciji artritis se ispoljava kao reumatoidni artritis, psorijazni artritis, ili reaktivni artritis sa sterilnim uretritisom i konjunktivitisom, kao i artritis sa pratećim kolitisom ili spondiloartritisom. Šema zahvaćenih zglobova donekle zavisi od primenjenog leka. Tako su pacijenti lečeni anti-PD-1/anti-PD-L1 monoterapijom u povećanom riziku za razvoj upale malih zglobova, dok oni kod kojih je terapija kombinovana sa anti-CTLA-4 pokazuju tendenciju pojave simptoma reaktivnog artritisa (1). U analizi krvi pacijenata sa poliartritisom sličnim reumatoidnom artritisu, mala je verovatnoća da će biti prisutni RF ili anti-CCP antitela (1). U slučaju artritisa koji liči na psorijazni ili spondiloartritis, nije zabeleženo prisustvo kožnih psorijatičnih lezija niti HLA-B27 antigena. Kod ovih pacijenata dijagnoza se postavlja radiografijom, ultrazvukom i magnetnom rezonancom zahvaćenih zglobova (1).

Miozitis je relativno retka komplikacija i viđa se kod oko 1% pacijenata. Ipak, od svih reumatoloških komplikacija povezan je sa najvećom stopom smrtnih ishoda (1). Klinički se prezentuje u vidu polimiozitisa sa povišenim markerima oštećenja mišića, poput kreatin-kinaze i mioglobina. Za razliku od primarnog polimiozitisa, u ovom slučaju se ne detektuju specifična antitela, osim u retkim slučajevima kada mogu biti prisutna anti-PM/Scl, anti-TIF1 gamma i anti-PL-7. Kožne promene po tipu dermatomiozitisa su veoma retke. Bitno je napraviti razliku između spomenutih antitela i antitela karakterističnih za miozitis (Anti-Ro/SSA, anti-DNAPK, anti-PM-Scl i anti-Scl70), što može ukazati na sindrom preklapanja sistemske skleroze i anti-sintetaznog sindroma. Tokom primene terapije ICIs mogu se javiti i miokarditis i miastenia gravis, čije je prisustvo povezano sa većom stopom rizika od smrtnog ishoda i ti pacijenti moraju biti lečeni agresivnije primenom visokih doza GC. Kod većine, nastavak terapije ICIs se ne preporučuje, čak iako je došlo do potpunog povlačenja simptoma.

Polymyalgia rheumatica (PMR) se javlja kod oko 20% pacijenata, a od primarne PMR razlikuje se po nižim vrednostima parametara zapaljenja (SE, CRP) i mogućem odsustvu terapijskog efekta nakon primene visokih doza GC. Lečenje se sprovodi primenom GC tokom nekoliko nedelja sa postepenim smanjenjem doze (2).

Sicca sindrom i bolesti oka javljaju se u prva tri meseca primene terapije i podsećaju na Sjögrenov sindrom. Kod većine pacijenata nisu detektovana tipična anti-Ro i anti-La antitela (1). Lečenje se sprovodi malim dozama GC uz simptomatsku terapiju.

Sarkoidoza i sindrom sličan sarkoidozi dijagnostikovani su kod manjeg broja pacijenata u vidu hilarne limfadenopatije i plućnih nodusa. Od simptoma bili su prisutni suv kašalj, eritem kože i artralgija.

Vaskulitis je još jedna od mogućih komplikacija. Kod jednog pacijenta lečenog primenom anti-PD-1 antitela, zabeležen je glomerulonefritis sa oštećenjem pluća i prisustvom ANCA antitela. Polineuropatija nastala zbog vaskulitisa uključuje senzorno i sensoromotorno oštećenje praćeno bolom, parezom i distalnom predominacijom.

Lupus nefritis je zabeležen u par slučajeva, ali za punu kliničku prezentaciju sistemske eritemskog lupusa nema pouzdanih dokaza.

Dodatna simptomatska i potporna terapija podrazumeva mere poput izbegavanja hladnoće i vazokonstriktivnih lekova kod Raynaud fenomena (1), metode fizikalne terapije kod artralgija, snižavanje arterijskog krvnog pritiska primenom ACE inhibitora, prevencija osteoporoze primenom kalcijuma i vitamina D za pacijente koji primaju GC duže od tri meseca (1) i prevencija oportunističkih infekcija primenom vakcinacije i antibiotske terapije.

Tokom kliničkog rada, došlo se do pitanja šta se tokom primene ICIs dešava sa pacijentima koji imaju prethodno dijagnostikovana reumatološka oboljenja.

Pre primene onkološke terapije neophodno je da osnovna reumatološka bolest bude u remisiji ili dobro kontrolisana. Kao što se i očekivalo, ti pacijenti su tokom terapije ICIs češće razvijali kom-

pplikacije od onih koji nisu imali prethodnu reumatološku bolest (40% prema 10%) (1). Kao posledica terapije ICIs može se očekivati i pogoršanje osnovne reumatološke bolesti kod 25-40% pacijenata (1). Srećom, pogoršanja su obično blaga i ne zahtevaju obustavu imunoterapije.

Istovremena primena ICIs i DMARD poput hidroksihlorokina i sulfasalazina je bezbedna i ne umanjuje efekat imunoterapije (1). Ipak, kao bolji vid terapije predloženo se da se neselektivni imunosupresivi, uključujući GC, mikofenolat mofetil, ciklofosfamid i metotreksat, zamene selektivnijim lekovima poput rituksimaba (anti CD20), vedolizumaba (anti $\alpha 4\beta 7$ integrin), tocilizumaba (anti IL-6) ili anti IL-12/23 blokatorima. Ovakav terapijski pristup još uvek nije sproveden u kliničkoj praksi, ali se smatra da bi doveo do uspešnije terapije istovremeno smanjujući rizik od pogoršanja prethodno dijagnostikovanih reumatskih oboljenja (1).

Više kliničkih studija je ustanovilo povezanost između pojave neželjenih efekata tokom primene ICIs i boljeg preživljavanja (1). Pacijenti sa malignim melanomom koji su lečeni kombinovanim imunoterapijom i kod kojih su se javili neželjeni efekti, imali su 80% manji rizik od smrtnog ishoda i progresije bolesti. Dobar klinički odgovor bio je povezan posebno sa reumatološkim komplikacijama. Moguće objašnjenje ovog fenomena je da se reumatološke komplikacije javljaju kasnije tokom lečenja (u proseku oko 71-og dana), a da pacijenti koji u početku ne odgovore pozitivno na terapiju i nemaju vremena da razviju reumatološke komplikacije. Drugom studijom dokazano je da pacijenti sa artralijama imaju bolje ukupno preživljavanje (Overall Survival - OS) i preživljavanje bez progresije bolesti (Progression Free Survival - PFS) (1). Shodno svemu navedenom, od ključnog značaja je da se onkološko lečenje primenom ICIs ne prekida odmah po pojavi reumatoloških komplikacija, jer se one mogu uspešno kontrolisati reumatološkom terapijom i na taj način može se nastaviti uspešno lečenje malignog oboljenja.

Literatura:

1. Renata Pacholczak-Madej R, Kosałka-Wegiel J, Kuzmiersz P, Mitu's J, Püsküllüoçglu M, Grella-Wojewoda A, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Related Rheumatological Complications: Cooperation between Rheumatologists and Oncologists. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2023; doi.org/10.3390/ijerph20064926
2. Cappelli, L.C.; Gutierrez, A.K.; Bingham, C.O.; Shah, A.A. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care Res*. 2017, 69, 1751–1763
3. Taylor J, Gandhi A, Gray E, Zaenker P. Checkpoint inhibitor immune-related adverse events: A focused review on autoantibodies and B cells as biomarkers, advancements, and future possibilities. *Frontiers*. 2023; doi 10.3389/fimmu.2022.991433.
4. Chatzidionysiou K, Liapi M, Tsakonas G, Gunnarsson I, Catrina A. Treatment of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors—is it time for a paradigm shift? *Clinical Rheumatology* 40:1687–1695. 2021; doi.org/10.1007/s10067-020-05420-w
5. Kostine, M.; Finckh, A.; Bingham, C.O.; Visser, K.; Leipe, J.; Schulze-Koops, H.; Choy, E.H.; Benesova, K.; Radstake, T.R.D.J.; Cope, A.P.; et al. EULAR Points to Consider for the Diagnosis and Management of Rheumatic Immune-Related Adverse Events Due to Cancer Immunotherapy with Checkpoint Inhibitors. *Ann. Rheum. Dis*. 2021, 80, 36–48.

S U M M A R Y

Clinic for Rheumatology and Immunology, Military Academy, Belgrade

**IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR RELATED RHEUMATOLOGICAL
COMPLICATIONS**

GORICA RISTIĆ, SVETLANA MITIĆ

During the previous years immunotherapy has given an advantage to cancer treatment. Monoclonal antibodies aimed at regulatory checkpoint molecules, precisely immune checkpoint inhibitors (ICIs), are being used in lines of treatment for cancer. Cancer immunotherapy enhances the immune response that is targeted against cancer cells. Although they are very effective, ICIs may trigger adverse autoimmune events, which can exclude them from further therapy. The grade of events varies from mild to fatal. Rheumatic adverse events are often long-lasting and may be noticed few years after the therapy is completed. Patients with rheumatic diseases that have been diagnosed before applying the ICIs therapy are prone to flares. Treatment guidelines suggest using non steroid anti inflammatory drugs (NSAIDs) as the first line of the therapy. If complications are persistent, glucocorticoids (GC) should be added to the therapy. Targeted therapies with disease-modifying antirheumatic drugs are considered if none of the above gave response.

Keywords: *rheumatic immune-related adverse events, immune checkpoint inhibitors, disease-modifying antirheumatic drugs*

PL 5.

*Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju
KBC Split, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu*

PSORIJATIČNI ARTRITIS I BOLESTI SRCA

DANIELA MARASOVIĆ KRSTULOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Psorijatični artritis (PsA) je kronični upalni artritis povezan s psorijazom. Prevalencija PsA u općoj populaciji kreće se od 0,16% do 0,32%. Bolesnici s PsA imaju 43% veći rizik od kardiovaskularnih (KV) bolesti u usporedbi s općom populacijom, a PsA je neovisni faktor rizika za velike KV događaje uključujući infarkt miokarda, moždani udar i iznenadnu smrt.

Povećani KV morbiditet u PsA može se samo djelomično objasniti visokom pojavnosću tradicionalnih čimbenika KV rizika poput debljine, inzulinske rezistencije, dislipidemije i nezdravih životnih navika (pušenje, tjelesna neaktivnost) koji su česti u ovih bolesnika.

Kronična upala ima ključnu ulogu u patogenezi ateroskleroze kod PsA, djelujući neovisno i/ili sinergistički s tradicionalnim čimbenicima rizika, ali su udjeli i uloge tih čimbenika i upale ponešto drugačiji od onih koji su puno bolje i temeljitije istraženi u reumatoidnom artritisu (RA). Unatoč nižim razinama reaktanata upale u PsA u odnosu na RA, dokazi podupiru povezanost između upalne aktivnosti i KV rizika u PsA. Istraživanja sugeriraju da pacijenti sa psorijazom i PsA te s povišenim razinama upalnih biomarkera imaju značajno ubrzaniji razvoj ateroskleroze.

Zahvaćenost srca u PsA uključuje zatajenje srca (eng. *heart failure* - HF), neishemijsku (eng. *non-ischaemic heart disease* - NHD) i ishemijsku bolest srca (eng. *ischaemic heart disease* - IHD). HF u PsA javlja se u oba klinička oblika, kao HF sa smanjenom ejeckijskom frakcijom (HF_rEF) i HF s očuvanom ejeckijskom frakcijom (HF_pEF). NHD može se očitovati kao fibroza miokarda, vaskulopatija i miokarditis. IHD je obično posljedica epikardijalne ili miokardijalne koronarne arterijske bolesti (eng. *coronary artery disease* - CAD). Nadalje, aritmije i valvularna disfunkcija često se nalaze u PsA, što su također neishemijske posljedice zahvaćenosti srca, ali i mogući čimbenici dodatnog pogoršanja HF-a.

HF je veliki KV događaj s često lošim KV ishodom i visokom smrtnošću. Još je uvijek malo podataka o povezanosti aktivnosti PsA bolesti i HF-a. Nedavna meta-analiza izvijestila je da pacijenti s PsA-om imaju 32% veći rizik od razvoja HF-a u usporedbi s općom populacijom. Iako se uzrok srčane insuficijencije tradicionalno pripisuje aterosklerozi, sustavna upala danas se prepoznaje kao neovisni čimbenik rizika za razvoj HF-a, osobito onog oblika s očuvanom ejeckijskom frakcijom (HF_pEF).

Subklinička disfunkcija miokarda predstavlja još veći KV problem jer zahvaća široku populaciju PsA bolesnika, bez klinički evidentnih znakova KV bolesti. Nekoliko je studija povezalo upalnu aktivnost i težinu PsA bolesti sa subkliničkom disfunkcijom miokarda, no još uvijek nije jasno koji su mehanizmi uključeni u ovaj proces. Utvrđeno je da pretilost predviđa lošije kliničke ishode i odgovore na liječenje u bolesnika s psorijazom i PsA, vjerojatno zbog proinflatorne uloge adipokina. Masno tkivo metabolički je aktivno i važan je izvor proupalnih i protuupalnih adipokina uključenih u upalu povezanu s autoimunim i kardiovaskularnim bolestima. Čini se da

proupalni citokini, kao što su TNF α , IFN- γ kalprotektin, IL-17A, IL-18, IL-1 β i drugi, potiču upalu mikrovaskularnog endotela koronarnih arterija. Ovo proupalno okruženje smanjuje bioraspodivnost dušikovog oksida, sadržaj cikličkog gvanozin monofosfata i aktivnost protein kinaze G u susjednim kardiomiocitima što pogoduje strukturnim promjenama miokarda koje dovode do oslabljene srčane relaksacije i posljedne dijastoličke disfunkcije. Iako su studije otkrile povišenje nekih adipokina i upalnih markera u bolesnika s PsA, njihova povezanost s aktivnošću bolesti i oštećenjem miokarda još nije istražena.

Konačno, antireumatici mogu utjecati na srčanu funkciju. NSAR s jedne strane povećavaju rizik od velikih KV događaja, ali zbog smanjenja upale također mogu smanjiti KV rizik. Čini se da DMARD-ovi, posebice bDMARD-ovi općenito imaju povoljan učinak na funkciju miokarda uz smanjenje upalnog remodeliranja srca. Dokazi već postoje za povoljan učinak TNF inhibitora i u manjoj mjeri inhibitora IL-17 A i IL-12/23. Postoji žurna potreba za visokokvalitetnim randomiziranim kontroliranim studijama kako bi se istražio utjecaj bDMARD-a na srčanu funkciju u upalnim reumatskim bolestima.

Ključne reči: *psorijatični artritis, disfunkcija miokarda, upala, ateroskleroza*

S U M M A R Y

*Internal Clinic, Department of rheumatology and clinical immunology,
University Hospital of Split, University of Split, School of Medicine*

PSORIATIC ARTHRITIS AND HEART DISEASE

DANIELA MARASOVIĆ KRSTULOVIĆ

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory arthritis associated with psoriasis. The prevalence of PsA in the general population ranges from 0.16% to 0.32%. Patients with PsA have a 43% higher risk of cardiovascular disease (CVD) compared to the general population, and PsA is an independent risk factor for major cardiovascular (CV) events including myocardial infarction, stroke and CV death.

The increased CV morbidity in PsA can be partially explained by high prevalence of metabolic abnormalities, such as insulin resistance, dyslipidaemia, and unhealthy lifestyle habits (smoking, physical inactivity) that are common in these patients.

Chronic inflammation plays a pivotal role in the pathogenesis of atherosclerosis in PsA, acting independently and/or synergistically with traditional risk factors. Evidence supports the link between the extent of inflammation and CV risk. Studies have shown that patients with psoriasis and PsA, with elevated inflammatory biomarkers, have high atherosclerotic disease burden.

Cardiac involvement in PsA includes heart failure (HF), non-ischaemic (NHD) and ischaemic heart disease (IHD). HF in PsA appears in both forms, as a HF with reduced ejection fraction (HFrEF) and HF with preserved ejection fraction (HFpEF). NHD can be presented as myocardial fibrosis, vasculopathy and myocarditis. IHD is usually consequence of epicardial or myocardial coronary artery disease (CAD). Furthermore, arrhythmias and valvular dysfunction are often found in PsA, possibly being another non-ischemic consequence of cardiac involvement but also potential promotor of HF.

HF is major cardiovascular event with a large global burden of disease. There are still scarce data about the association between PsA disease activity and HF. A recent meta-analysis reported that patients with PsA have a 32% increased risk of developing HF compared to the general population. Although the cause of HF has been traditionally attributed to atherosclerotic disease, systemic inflammation is now being recognized as an independent risk factor for HF development, especially with preserved ejection fraction (HFpEF).

Subclinical myocardial dysfunction is even bigger CV concern because it affects larger population of PsA patients, with no clinically evident signs of CV disease. Several studies have linked inflammatory disease burden and PsA disease activity with subclinical myocardial dysfunction, but it is still unclear which mechanisms are involved in this process. Obesity has been found to predict worse clinical outcomes and treatment responses in patients with psoriasis and PsA, possibly due to the role of adipokines. Adipose tissue is metabolically active and an important source of proinflammatory and anti-inflammatory adipokines involved in the inflammation associated with autoimmune and cardiovascular disease. Pro-inflammatory cytokines, such as TNF α , IFN- γ , calprotectin, IL-17A, IL-18, IL-1 β , and others seem to influence coronary microvascular endothelial inflammation. This pro-inflammatory environment reduces nitric oxide bioavailability, cyclic guanosine monophosphate content, and protein kinase G activity in adjacent cardiomyocytes which favours myocardial structural changes that lead to impaired cardiac relaxation. Although studies have found elevations of some adipokines and inflammatory markers in patients with PsA, their association with disease activity and myocardial impairment is yet unknown.

Finally, antirheumatic drugs might have divergent influence on cardiac function. NSAIDs from one side raise risk of major CV events, but due to reduction of inflammation might also reduce CV risk. DMARDs, especially bDMARDs seem to generally have favourable effect on myocardial tissue with reducing cardiac inflammatory remodelling. Proofs already exist for TNF inhibitors and in lesser extent for IL-17 inhibitors and IL-12/23 inhibitors.

There is urgent need for powered high quality randomized control trials to explore influence of bDMARDs on heart function in PsA.

Key words: *psoriatic arthritis, cardiac involvement, inflammation, atherosclerosis*

PL 6.

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

ARTERITIS SA DŽINOVSKIM ČELIJAMA I REUMATSKA POLIMIJALGIJA

PREDRAG OSTOJIĆ

Prevalenca arteritisa sa džinovskim ćelijama je 10 obolelih na 100.000 stanovnika, starijih od 50 godina. Procenjuje se da će do 2050. godine širom planete biti oko 3 miliona obolelih od ove bolesti i da će oko pola miliona ljudi imati trajan gubitak vida na jednom ili oba oka. Starenje, tačnije životna dob posle 50. godine života, je najjači faktor rizika za razvoj ove bolesti. "Starenjem" krvnih sudova se dešavaju, još uvek nedovoljno razjašnjene promene, koje dovode do aktivacije i infiltracije CD4+ T-limfocita, tačnije Th1- i Th17-ćelija u adeventiciji, uz povećanu produkciju proinflamatornih citokina koji dovode do inflamacije. Među brojim citokinima koje stvaraju Th-17 ćelije uključenim u patogenezu arteritisa sa džinovskim ćelijama, ključnu ulogu imaju IL-6 i IL-17. Njihova uloga je dominantna u ranoj fazi bolesti i koreliše sa aktivnošću vaskulitisa. U ovoj fazi bolesnici dobro odgovaraju na terapiju kortikosteroidima. Sa druge strane, IL-12 i IL-18, koji podstiču Th-1 ćelije da oslobađaju INF- γ , udruženi su sa hroničnim oblicima bolesti, rezistentnim na glukokortikoide. Klinička prezentacija bolesti je različita. Bolesnici mogu da se podele u tri oblika bolesti: kranijalni i ekstrakranijalni oblik arteritisa sa džinovskim ćelijama i reumatsku polimijalgiju. Kranijalni oblik se karakteriše glavoboljom, klaudikacijama mastikatorne muskulature i aloinijom kože slepoočne regije. Ekstrakranijalni oblik može da bude asimptomatski ili praćem opštim tegobama (temperatura, malaksalost, depresija) i otkriva se samo osetljivim dijagnostičkim metodama. Savremene preporuke za lečenje arteritisa sa džinovskim ćelijama (EULAR, ACR, BSR) stavljaju velike doze glukokortikoida u prvu liniju terapije. Zbog poznatih neželjenih efekata glukokortikoida, naročito kod starijih bolesnika sa pridruženim bolestima, savetuje se brzo smanjenje doze leka. Ipak, u realnoj praksi, kumulativna doza glukokortikoida daleko nadmašuje preporučene, ukazujući da su mnogi bolesnici na duže staze zavisni od ovih lekova. Konvencionalni sintetski i biološki lekovi koji menjaju tok bolesti (ksLMTB i bLMTB) ispitivani su u kliničkim studijama. Metotreksat je pokazao pozitivan, ali skroman efekat na učestalost relapsa i smanjenje kumulativne doze glukokortikoida, ali se u svakodnevnoj praksi uz glukokortikoide često koristi u lečenju arteritisa sa džinovskim ćelijama. Primena supkutane formulacije tocilizumaba pokazala je značajan efekat na smanjenje kumulativne doze glukokortikoida, naročito kod bolesnika sa ranim i relapsirajućim oblicima bolesti. Imajući u vidu značajnu ulogu, ne samo IL-6, već i drugih proinflamatornih citokina u razvoju arteritisa sa džinovskim ćelijama, pokrenuta su ispitivanja efikasnosti secukinumaba (anti-IL17), ustekinumaba (anti-IL12/23), JAK-inhibitora, abatacepta (anti-CTLA-4) i mavrlimumaba (anti-GM-CSF antitela).

Ključne reči: *arteritis sa džinovskim ćelijama, reumatska polimijalgija, dijagnostika, lečenje, prognoza*

S U M M A R Y

Institute of rheumatology, School of Medicine, University of Belgrade

GIGANTOCELLULAR ARTERITIS AND POLYMYALGIA RHEUMATICA

PREDRAG OSTOJIĆ

The prevalence of giant-cell arteritis (GCA) is estimated to be 10 patients per 100,000 inhabitants over 50 years of age. It is estimated that by the year 2050, there will be around 3 million people suffering from this disease and that around half a million people will have permanent vision loss on one or both eyes. Aging, more precisely age after 50 years, is the strongest risk factor for the development of GCA. The “aging” of blood vessels causes, still not completely clarified changes, which lead to the activation and infiltration of CD4+ T-lymphocytes, more specifically Th1- and Th17-subpopulations, in the adventitia with increased production of pro-inflammatory cytokines. Among many cytokines involved in the pathogenesis of giant-cell arteritis, produced by Th-17 cells, IL-6 and IL-17 seem to play the most important role. Their action is dominant in the early stage of GCA and correlates with disease activity. In this phase, patients respond well to corticosteroid therapy. On the other hand, IL-12 and IL-18, which stimulate Th-1 cells to release INF- γ , are associated with chronic forms of the disease, mainly resistant to glucocorticoids. Clinical presentation of the disease may be heterogeneous. Patients can be divided into three subgroups of the disease: cranial and extra-cranial subtype of GCA and polymyalgia rheumatica. The cranial form is characterized by headache, claudications of masticatory muscles and allodynia of the skin in the temple region. The extra-cranial subtype of GCA can be asymptomatic or accompanied by general symptoms (temperature, malaise, depression) and often can be detected only by sensitive diagnostic imaging methods. Current recommendations for the treatment of giant-cell arteritis (EULAR, ACR, BSR) place high doses of glucocorticoids in the first line of therapy. Due to the known side effects of glucocorticoids, especially in elderly patients with associated diseases, a rapid reduction in the dose of the drug is advised. Nevertheless, in real practice, the cumulative doses of glucocorticoids have been three times higher than recommended, indicating that many patients are long-term dependent on these drugs. Conventional synthetic and disease-modifying biologics (csDMARDs and bDMARDs) have been investigated in clinical studies. Methotrexate showed a positive, but modest effect on the relaps frequency and reduction in the cumulative dose of glucocorticoids, but in daily practice it is often used in the treatment of giant-cell arteritis along with glucocorticoids. Subcutaneous tocilizumab (anti-IL-6 antibody) showed a significant effect on reducing the cumulative dose of glucocorticoids, especially in patients with early and relapsing forms of the disease. Considering the significant role of not only IL-6, but also other pro-inflammatory cytokines in the development of giant-cell arteritis, efficacy of secukinumab (anti-IL17), ustekinumab (anti-IL12/23), JAK-inhibitors, abatacept (anti-CTLA-4) and mavrlimumab (anti-GM-CSF antibodies) has been tested in several trials.

Key words: *giant-cell arteritis, polymyalgia rheumatica, diagnosis, treatment, prognosis*

PL 7.

*Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu*

UTICAJ STARENJA NA KOŠTANO-ZGLOBNO-MIŠIĆNI SISTEM

KSENIJA BOŠKOVIĆ

Biološko starenje predstavlja postepeno slabljenje fizioloških funkcija, smanjenje sposobnosti adaptacije organizma na faktore okoline i povećanje osetljivosti prema bolestima. Vremenski je zavisian proces sa progresivnom pojavama ireverzibilnih promena na molekularnom nivou, u ćelijama, tkivima i organima. Mnogi gerontolozi smatraju da je "normalna starost" jednostavno patološko stanje bez kliničkih simptoma. Prisustvo ili odsustvo funkcionalnih poremećaja ne znači da na ćelijskom nivou nema fundamentalnih izmena. Šta je patološko, a šta posledica starenja ne može se pouzdano razgraničiti i utvrditi. Mnoge promene nađene u nervnom sistemu starih ljudi mogu se smatrati specifičnim za starenje, mada mogu biti prisutne kao patološki nalaz kod pojedinih oboljenja. Procesi starenja isprepliću se sa nizom degenerativnih promena kod pojedinih oboljenja i teško je izdiferencirati šta je patološko, a šta pripada, takozvanom, fiziološkom procesu starenja.

Starenje je kompleksan multifaktorijski proces, koji nije genetski programiran, nego je rezultat slabljenja fizioloških funkcija usled nagomilavanja oštećenja molekularnih, celularnih i regulatornih sistema. Najviše se to odnosi na neuroendokrini sistem, uključujući gonadotropnu i somatotropnu komponentu, kao i na uticaj faktora okoline i životne navike (ishrana, fizička aktivnost, stres i higijenski uslovi). Dolazi do progresivne disregulacije hipotalamo-pituitarno-gonadalne osovine i pada nivoa hormona. Takođe dolazi do pada koncentracije hormona rasta GH i IGF-1 što se manifestuje osteopenijom, sarkopenijom, intraabdominalnom gojaznošću, porastom nivoa biomarkera starenja (lipofuscin, ceroid). Prosečan ljudski vek se produžio zbog čega se mnogobrojni timovi naučnika trude da proces starenja objasne i na neki način uspire.

Uticaj starenja na koštano-zglobno-mišićni sistem se manifestuje smanjenjem koštane gustine, smanjenjem mišićne mase, kao i degenerativnim promenama zglobova. Lokomotorne sposobnosti čoveka dostižu kulminaciju oko tridesete godine života, u 50-oj godini čovek raspolaze sa 70% maksimalnih fizičkih sposobnosti, a u 70-oj sa samo 55%. Sa godinama čovek gubi u visini, mišićnoj masi i ukupnoj težini. Težina se smanjuje usled gubitka mišićne mase, vode i kostiju (redukcija ćelijske mase za 64% posle 70. godine).

OSTEOPOROZA

Gubitak koštane mase tokom starenja počinje između 40 i 50 godine života, sporim gubitkom kortikalne i trabukularne kosti u muškaraca i žena, a sa godinama se samo intenzivira. Mehanizam nastanka senilne osteoporoze (tip I) objašnjava se smanjenom aktivnosti osteoblasta u osoba starije životne dobi, odnosno smanjenom sposobnosti matične stromalne ćelije da se diferencijaciju u osteoblaste. Smanjena je i reapsorpcija kalcijuma u bubrezima kao i apsorpcija kalcijuma u crevima, zbog deficita vitamina D₃(1,25(OH)₂D₃), odnosno smanjene aktivnosti 1- α hidroksilaze u bubrezima. Ovo doprinosi porastu koncentracije PTH i dovodi do razvoja sekundarnog hiperparatiroidi-

dizma. Često dolazi do ovakvog metaboličkog procesa tokom procesa starenja, što kod žena može nastati indirektno kao posledica smanjenja rezistencije na vitamin D, kao i zbog deficita vitamina D usled smanjenog izlaganja sunčevim zrakama. SZO je izmerila prevalenciju osteoporoze u zapadnim razvijenim zemljama prema starosnim grupama u ženskoj populaciji, uzimajući u obzir sva područja merenja, i dobila 14.8% žena sa osteoporozom u 50-59 godina, 21.6% kod žena sa 60-69 godina, 38.5%, sa 70-79 godina, te čak 70% u žena preko 80 godina.

SARKOPENIJA se kao entitet može smatrati gerijatrijskim sindromom. Mehanizam nastanka sarkopenije, objašnjen je promenama u regrutovanju satelitskih ćelija, promenama u anaboličkom signaliziranju, oksidacijom proteina, upalom i razvojnim faktorima, što sve dovodi do smanjenja kvaliteta mišićnog tkiva i zamenom mišićnih vlakana masnim tkivom, fibroznim tkivom. Dolazi do promena u mišićnom metabolizmu, oksidativnog stresa i degeneracije nervnomišićnih veza. Smanjuje se kvantitet mišićna vlakna tipa II, dok je diskretno smanjenje mišićnih vlakana tipa I. Neuspeh aktiviranja satelitskih ćelija nakon oštećenja ili vežbanja doprinosi patofiziologiji sarkopenije. Osim toga, oksidirani proteini mogu dovesti do nakupljanja lipofuscina i umreženih proteina što dovodi do taloženja nekontraktilnog tkiva u skeletnim mišićima. Zaštitni faktor je dovoljan nivo proteina BNIP3, koji sprečava nakupljanje oštećenih mitohondrija u ćelijama. Nedostatak BNIP3 dovodi do upale mišića i atrofije.

OSTEOARTROZA

Starenje predstavlja najveći faktor rizika za osteoartrozu (OA). Raznovrsni genetski mehanizmi upravljaju ovim procesom a osnovna promena se manifestuje smanjenjem anaboličkih procesa. Inflamacija u obliku sinovitisisa postoji u procesu degeneracije. Osnovni patološki proces u OA koji se dešava u zglobu je inflamacija sa angiogenezom, stvaranjem panusa - koji luči enzime (kolagenaza), i promena sastava sinovijalne tečnosti sa ekspresijom interleukina 17 (IL-17), glavnog aktivatora mastocita. Dakle dolazi do delovanja proteolitičkih enzima i inflamatornih ćelija, što dovodi do oštećenja i propadanja hrskavice. Unutar ovog složenog imunološkog procesa, praćenog biohemijskim i histološkim promenama, dolazi do oštećenja zglobne hrskavice. U zglobovima dolazi do gubitka vode iz matriksa, istanjenja hrskavice, gubitka elastičnosti i plastičnosti i konačno do fibrilacije, fragmentacije i erozije hrskavice. Najnovija istraživanja na ovom polju pokazala su da je ona delom posledica procesa starenja hondrocita, gde dolazi do usporavanja antioksidativnih procesa i povećanja lučenja nekoliko inflamatornih i prodegenerativnih medijatora, što je pokrenuto oksidativnim stresom. Međutim, najvažniji faktori inflamacije su fragmenti hrskavice koji otpadaju sa zglobne površine i direktno, fizički, nadražuju sinoviju, ali i proinflamatorni citokini i MMP (matriksne metaloproteinaze), koji se iz ovih fragmenata oslobađaju direktno na sinoviju. Dalje, kao i u reumatskim bolestima, zapaljena sinovija oštećuje hrskavicu i tako se formira začarani krug međusobnog oštećenja. Iz ovoga se jasno vidi da, iako postoji, inflamacija nastaje sekundarno, odnosno kao posledica drugog procesa u zglobu.

Literatura:

1. WHO clinical consortium on healthy ageing 2022: report of consortium meeting, 5–6 December 2022
2. Veronese N, Honvo G, Amuthavalli Thiyagarajan J, Rizzoli R, Cooper C, Bruyère O et al. Attributes and definitions of locomotor capacity in older people: a World Health Organisation (WHO) locomotor capacity working group meeting report. *Aging Clin Exp Res* 2022;34(3):481–3.
3. Cesari M, Araujo de Carvalho I, Amuthavalli Thiyagarajan J, Cooper C, Martin FC et al. Evidence for the domains supporting the construct of intrinsic capacity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(12):1653–60.

4. Amin U, McPartland A, O'Sullivan M, Carmel S. An overview of the management of osteoporosis in the aging female population. *Women's Health* 2023; Vol 19:1-11
5. Dudinskaya E, Vorobyeva N, Onuchina J, Machekhina L, Seleznev E, Ovcharova L, Kotovskaya Y, Tkacheva O. The association of osteoporosis and geriatric syndromes in the elderly: data from the Russian epidemiological study EVKALIPT. *Archives of Osteoporosis* 2023; 18-30.
6. Khovasova NO, Naumov AV, Tkacheva ON, Dudinskaya EN (2021) Characteristics of geriatric and somatic status in patients with osteoporosis. *Problemy endokrinologii*, No 67(3):45–54
7. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al.; 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 1;48(1):16-31.
8. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(2):513–37.
9. Calvani R, Marini F, Cesari M et al. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res* 2017; 29: 29 –34
10. Remelli F, Vitali A, Zurlo A, Volpato S. Vitamin D Deficiency and Sarcopenia in Older Persons. *Nutrients*. 2019;11(12):2861.
11. He Y, Li Z, Alexander PG, Ocasio-Nieves BD, Yocum L, Lin H, et al. Pathogenesis of Osteoarthritis: Risk Factors, Regulatory Pathways in Chondrocytes, and Experimental Models. *Biology* 2020; 9(8):194.
12. Geyer M, Schönfeld C. Novel Insights into the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rev*. 2018; 14(2):98-107.
13. Gómez-Aristizábal A, Gandhi R, Mahomed NN, Marshall KW, Viswanathan S. Synovial fluid monocyte/macrophage subsets and their correlation to patient-reported outcomes in osteoarthritic patients: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2019;21:26.
14. Loukov D, Karampatos S, Maly MR, Bowdish DME. Monocyte activation is elevated in women with knee-osteoarthritis and associated with inflammation, BMI and pain. *Osteoarthr Cartil* 2018;26:255–63.
15. Rahmati M, Mobasheri A, Mozafari M. Inflammatory mediators in osteoarthritis: A critical review of the state-of-the-art, current prospects, and future challenges. *Bone*. 2016; 85:81-90.
16. Hwang HS, Kim HA. Chondrocyte Apoptosis in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2015;16(11):26035-54.
17. Kuszal L, Trzeciak T, Richter M, Czarny-Ratajczak M. Osteoarthritis and telomere shortening. *J Appl Genet* 2015;56(2):169-76.
18. Honvo G, Lengelé L, Charles A, et al. Role of Collagen Derivatives in Osteoarthritis and Cartilage Repair: A Systematic Scoping Review With Evidence Mapping. *Rheumatol Ther*. 2020;7:703–40.

**USMENA
SAOPŠTENJA (US)**

US 1.

PROCENA SPREMNOSTI ADOLESCENATA OBOLELIH OD JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA (JIA) I NJIHOVIH RODITELJA ZA PROCES TRANZICIJE OD PEDIJATRIJSKOG KA ADULTNOM REUMATOLOGU

Dragana Lazarević^{1,2}, Valentina Živković^{3,2}, Jelena Vojinović^{1,2}, Stefan Đorđević⁴, Dušica Novaković⁵, Gordana Sušić⁴

¹Klinika za dečje interne bolesti, Odeljenje Dečje reumatologije, Univerzitetski klinički centar Niš, Srbija; ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Srbija; ³Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja, Niš, Srbija; ⁴Univerzitetska dečja klinika, Beograd, Srbija; ⁵Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija

Uvod: Proces tranzicije od pedijatrijskog ka adultnom reumatologu predstavlja jako kompleksan i osetljiv period za obolele od JIA i njihove porodice. Da bismo omogućili normalno funkcionisanje mladih sa JIA i u odraslom dobu neophodno je plansko prevođenje obolelih iz pedijatrijskih zdravstvenih ustanova u zdravstvene ustanove za odrasle, što zahteva vreme.

Cilj: Osnovni cilj ovog istraživanja je bio da utvrdi spremnost obolelih od JIA i njihovih porodica za proces prelaska u zdravstveni sistem zaštite odraslih i da definiše koje karakteristike bolesti (JIA) mogu uticati na poboljšanje spremnosti za proces tranzicije.

Materijal i metode: Učinjena je studija preseka 91 adolescenta sa različitim podtipovima JIA. Prikupljeni su demografski podaci, dok su tokom redovnih kontrolnih poseta adolescenti i njihovi roditelji popunjavali upitnik spremnosti za tranziciju (TRAQ upitnik) nezavisno jedni od drugih. Izvršena je transkulturološka adaptacija i validacija TRAQ upitnika na srpski jezik.

Rezultati: Naše istraživanje je obuhvatilo 91 JIA pacijenata (27 muškog i 64 ženskog pola; prosečne starosti 9.66 godina; prosečnog trajanja bolesti 5.55 godina) i njihovih roditelja. 25 JIA pacijenata (27.5%) je imalo pridružene autoimune bolesti, od toga njih sedamnaestoro (18.7%) uveitis. 24 JIA pacijenata (26.4%) je imalo porodičnu istoriju autoimunih bolesti. 51 JIA pacijent (56%) je lečen biološkim lekovima. TRAQ skor je pokazao jaku korelaciju između ispitivane grupe pacijenata i roditelja ($p=0.676, p<0.001$). Regresionom analizom utvrđeno je da na veće vrednosti TRAQ skora spremnosti za tranziciju u ispitivanoj grupi JIA pacijenata ($p<0.001$), ali i u ispitivanoj grupi roditelja direktno utiče starost pacijenta ($p<0.001$). Naši rezultati su pokazali da primena biološke terapije statistički značajno direktno utiče na veće vrednosti ukupnog TRAQ skora spremnosti za tranziciju u grupi JIA pacijenata ($p=0.038$), ali i u ispitivanoj grupi roditelja ($p=0.035$). Pritom, pokazano je da su vrednosti ukupnog TRAQ skora kod dece i roditelja statistički značajno veće kod pacijenata koji su lečeni Etanerceptom ($p=0.012$; $p=0.018$). Detaljna analiza ostalih ispitivanih pojedinačnih karakteristika bolesti je pokazala da ne postoji statistički značajan uticaj na vrednosti TRAQ skora spremnosti za tranziciju u obe ispitivane grupe.

Zaključak: Spremnost adolescenata sa JIA za proces tranzicije se povećava sa uzrastom. Između adolescenata obolelih od JIA i njihovih porodica ne postoji razlika u spremnosti za proces prelaska u sistem zdravstvene zaštite odraslih. Pacijenti lečeni biološkim lekovima pokazuju veću spremnost za tranziciju. Buduće studije sa većim uzorkom pacijenata su neophodne kako bi dale potpuniji odgovor i olakšale proces tranzicije.

US 2.

DEPRESIJA UDRUŽENA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM U ERI PRE I NAKON UVODENJA „TREAT TO TARGET“ (T2T) STRATEGIJE

Predrag Ostojić^{1,2}, Anastasija Lakić², Sretko Luković¹

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

Cilj rada: Da se ispita razlika u učestalosti simptoma depresije kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom (RA), kao i udruženost depresivnosti sa demografskim karakteristikama i faktorima vezanim za RA, danas i pre uvođenja T2T strategije

Bolesnici i metode: U istraživanje, koje je sprovedeno u drugoj polovini 2022. godine, uključeno je 89 bolesnika sa RA (62 žene i 27 muškaraca), prosečne starosti 64.1 godinu, prosečnog trajanja bolesti 10.3 godine. Svi bolesnici su ispunili srpsku verziju Bekove skale depresivnosti i Zungove skale za procenu anksioznosti. Učestalost simptoma depresije kod bolesnika sa RA ispitano je u odnosu na pol, starost, trajanje bolesti, intenzitet bola (procenjeno skalom od 0 do 10), aktivnost bolesti (DAS₂₈) i funkcijsku sposobnost bolesnika (HAQ indeks). Takođe je ispitana korelacija između indeksa depresivnosti i indeksa anksioznosti kod naših bolesnika sa RA. Podaci o učestalosti značajnih simptoma depresije kod bolesnika u 2022. godine upoređeni sa rezultatima istraživanja istog dizajna (1), koje je sprovedeno 2007. godine (pre uvođenja T2T strategije), u koje je bilo uključeno 60 bolesnika sa RA. U statističkoj obradi podataka korišćeni su Studentov t-test, X²-test, Spearmanov test korelacije ranga i ANOVA.

Rezultati: Između dve podgrupe bolesnika (2007. i 2022. godina) nije bilo značajne razlike u polnoj i starosnoj strukturi, trajanju bolesti (9.6 vs 10.3 godina), prosečnoj vrednosti DAS₂₈ indeksa (3.81 vs 3.12), prosečnoj jačini bola (5.3 vs 4.8) i procentu bolesnika koji se leče ksLMTB (96.7% vs 92.1%). Međutim bolesnici lečeni 2022. godine imaju značajno bolju funkcijsku sposobnost, odnosno niži HAQ-DI u odnosu na bolesnike lečene 2007. godine (0.44 vs 0.98, p<0.05) i značajno ređe piju glukokortikoide (51.7% vs 86.6%, p<0.001). U obe podgrupe bolesnika nije uočena značajna razlika u učestalosti simptoma depresije u odnosu na pol, kao i u odnosu na životnu dob ispitanika. Dok je 2007. godine zabeleženo da bolesnici sa dužim trajanjem bolesti imaju češće značajne simptome depresije, u podgrupi ispitanika iz 2022. godine nije uočena razlika u učestalosti depresije u odnosu na trajanje RA. U obe podgrupe bolesnika nije uočena značajna razlika u učestalosti depresivnosti u odnosu na aktivnost bolesti, ali zabeležena značajno manja učestalost depresivnosti kod bolesnika koji su postigli remisiju/nisku aktivnost bolesti u 2022. u odnosu na 2007. godinu (31.1% vs 55.5%, p<0.01). Simptomi depresije nađeni su značajno češće kod bolesnika sa jačim bolovima u zglobovima, kao i kod bolesnika sa većim HAQ-indeksom, bez značajne razlike u učestalosti u podgrupi bolesnika iz 2007. i 2022. godine. Značajno manji procenat bolesnika u 2022. godini ima simptome anksioznosti u odnosu na 2007. godinu (70% vs 27%, p<0.001). Danas, kao i pre uvođenja T2T strategije, zabeležen je statistički visoko značajna pozitivna korelacija između indeksa depresivnosti i indeksa anksioznosti.

Zaključak: Učestalost depresivnosti kod bolesnika sa RA je danas značajno manja u poređenju sa erom pre uvođenja T2T strategije. Depresija se u eri pre uvođenja T2T strategije javljala i sad se češće javlja kod bolesnika koji trpe jače bolove i imaju lošiju funkcijsku sposobnost, a ne zavisi od aktivnosti bolesti. Manja učestalost značajnih simptoma depresije danas u odnosu na eru pre T2T

strategije može se objasniti boljom funkcijskom sposobnošću bolesnika, ređom primenom glukokortikoida i značajno manjom učestalošću anksioznosti (sa kojom depresija i onda i danas pokazuje značajnu pozitivnu povezanost)

Literatura:

1. P. Ostojić, S. Živojinović, T. Reža I sar. Učestalost simptoma depresije i anksioznosti kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom. *Acta Rheumatol Belgrad* 2007. 37 (Suppl 1): 85

US 3.

POVEZANOST NIVOVA NITRITA I NITRATA I AKTIVNOSTI ARGINAZE SA STEPENOM DEPRESIJE I UMORA KOD BOLESNIKA SA NOVODIJAGNOSTIKOVANIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Jovana Cvetković¹, Sonja Stojanović^{1,2}, Tatjana Jevtović Stoimenov³, Jelena Bašić³,
Bojana Stamenković^{1,2}, Jovan Nedović¹, Ivana Aleksić¹, Milica Miljević⁴

¹Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“; ²Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, katedra za internu medicinu; ³Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, katedra za biohemiju;

⁴Opšta bolnica Leskovac

Uvod: Depresija i pojačan umor su pridružena stanja kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom (RA). Tačan mehanizam njihovog nastanka nije jasan. Postoje literaturni podaci da je nivo NO (koji se brzo pretvara u stabilnije nitrite i nitrata (NO₂+NO₃)) i aktivnost enzima arginaze-1 povišen kod bolesnika sa depresijom i umorom, kao jednim od komponenti depresivnog sindroma. Mada patogenetski mehanizam kojije pokrenuo RA nije jasan, prekomerna proizvodnja NO i arginaze-1 je blisko povezana sa razvojem RA.

Cilj: Uporediti nivo NO i aktivnosti arginaze-1 u serumu obolelih od RA i zdravih ispitanika i odrediti korelaciju ovih parametara sa indikatorima depresije i umora.

Materijal i metode: Ispitano je 48 pacijenata sa novodijagnostikovanim RA koji su lečeni u Institutu „Niška Banja“ u periodu od 2018-2020. godine i 33 zdravih ispitanika. Zdravi ispitanici nisu bolovali od drugih autoimunih, inflamatornih kao ni malignih bolesti. Aktivnost arginaze-1 je merena ELISA testom a nivo NO₂+NO₃ merena je kolorimetrijskom detekcijom sa Griess-ovim reagensom. Nivo depresije meren je Bekovom skalom depresije i nivo umora Facit skalom umora. Za statistiku je korišćen Mann-Whitney U test, Kruskal Wallis Test i Spearman test korelacije.

Rezultati: Od ukupno 48 bolesnika bile su 43 žene. Prosečna starost bolesnika je bila 55.8 godina (min 30, max 77). Aktivnost arginaze-1 je bila viša kod bolesnika sa RA ali bez statističke značajnosti u odnosu na zdrave ispitanike (47.40:42.25 ng/ml; p=0.594) dok je nivo NO₂+NO₃ bila značajno viša kod bolesnika sa RA u odnosu na kontrolnu grupu (127.68:85.40; p<0.001). Prema FACIT skali umora bilo je 25 (52.08%) bolesnika sa ozbiljnim umorom, a distribucija bolesnika prema Bekovoj skali depresije prikazana je na tabeli 2. Nađena je značajna pozitivna korelacija između nivoa NO₂+NO₃ i nivoa depresije (r=0.598; p<0.001) kao i značajna negativna korelacija sa nivoom umora (r=-0.406; p=0.004) (Tabela 1). Kruskal Wallis Test je pokazao da su se vrednosti NO₂+NO₃ statistički značajno razlikovale između grupa bolesnika sa različitim nivoom depresije, tako da su bolesnici sa većim stepenom depresije imali više vrednosti, dok se nivo aktivnosti arginaze nije

razlikovao između ovih grupa (Tabela 2). Pacijenti sa ozbiljnim umorom (FACIT<30) su imali više vrednosti NO₂+NO₃ u odnosu na bolesnike bez umora (142.20:116.72;p=0.006), dok se vrednosti aktivnosti arginaze nisu razlikovale između ovih grupa bolesnika (Tabela 3).

Zaključak: Kod bolesnika sa novodijagnostikovanim RA su zabeležene povišene vrednosti nitrita i nitrata u odnosu na zdrave ispitanike, što može biti jedan od potencijanih patogenetskih mehanizama za nastanak RA. Takođe u našem istraživanju je zabeležen značajno viši nivo nitrata i nitrita kod bolesnika sa izraženijim stepenom umora i depresije. Potrebna su dodatna istraživanja koja će ispitati povezanost povišenih nivoa ovih markera kod bolesnika sa depresijom i umorom obolelih od RA.

Ključne reči: reumatoidni artritis, depresija, umor, azotoksid-sintaza, arginaza, arginin

Tabela 1. Korelacija vrednosti Bekove skale depresije i FACIT skale umora sa produktima NO sintaze i aktivnosti arginaze-1

Parametri	Arginaza-1 (ng/ml)		NO ₂ +NO ₃	
	r	P	r	P
Facit skala umora	-0.166	0.259	-0.406	0.004
Bekova skala depresije	0.025	0.866	0.598	<0.001

Tabela 2. Vrednosti arginaze-1 i NO₂+NO₃ u odnosu na vrednost skora Bekove skale

Vrednost Bekove Skale Nivo depresije	Do 9 Bez depresije	10 do 15 Blaga depresija	16 do 19 Blaga do umerena deprsija	20 do 29 Umerena do ozbiljna depresija	Kruskal Wallis Test P
Broj (%) bolesnika	n=24 (50%)	n=11 (22,92%)	n=10(20,83%)	n=3(6,25%)	
Arginaza-1 (ng/ml)	44 (1.4, 108)	24 (0.6, 96)	52 (1.4, 96)	68 (9, 114)	0.406
NO ₂ +NO ₃	116 (78, 149)	140 (90, 189)	151 (87, 213)	197 (167, 203)	<0.001

*vrednosti su predstavljene medijanom (minimum, maximum)

Tabela 3. Vrednosti arginaze-1 i NO₂+NO₃ u odnosu na vrednost FACIT skale

Parametri	Do 30 Ozbiljan umor (n=25)	Preko 30 Bez umora (n=23)	Mann-Whitney U Test	
			P	Z
Arginaza-1 (ng/ml)	48.00 (1.41, 114)	42.66 (0.65, 107.58)	-0.970	0.332
NO ₂ +NO ₃	142.20 (78.20, 212.96)	116.72 (90.72, 148.96)	-2.735	0.006

*vrednosti su predstavljene medijanom (minimum, maximum)

US 4.

NEUROPATSKI BOL KOD PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Jasmina Jocić¹, Jovan Nedović¹, Dragan Đorđević^{1,2}, Sonja Stojanović^{1,2}, Bojana Stamenković^{1,2}, Nikola Krstić², Novica Dimić¹, Miljana Šarac¹, Sandra Šarić¹

¹Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“, Niš

²Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Uvod: Poslednjih godina se pored nociceptivnog, ističe i značaj neuropatskog bola kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA). Obzirom da je bol najvažniji simptom kod ovih bolesnika, nameće se potreba njegove bolje evaluacije.

Cilj ovog istraživanja je procena učestalosti neuropatskog bola, njegove povezanosti sa parametrima aktivnosti bolesti, seroimunološkim markerima i funkcijskim statusom bolesnika sa reumatoidnim artritisom.

Materijal i metode: 97 RA bolesnika - 81 žena (83.5%) i 16 muškaraca (16.5%), prosečne starosti 58.7 ± 12.2 godina sa prosečnom dužinom trajanja bolesti 11.1 ± 8.5 godina, uključeno je u studiju preseka. Bolesnici sa pridruženim neurološkim i endokrinološkim bolestima kao i pacijenti sa fibromijalgijom su isključeni iz istraživanja. Izvršena je procenjena bol pomoću vizuelne analogne skale (VAS) i upitnika o bolu (Pain detect test). Određeni su kompozitni indeksi aktivnosti bolesti (DAS28 SE i CDAI), kao i njihove pojedinačne komponente; laboratorijski parametri (SE, CRP, RF i anti CCP at) i funkcijska sposobnost bolesnika (HAQ-DI). Prisustvo neuropatskog bola je definisano pomoću Pain detect upitnika. Pacijenti su prema vrednostima ovog upitnika podeljeni u tri grupe: grupa I sa nociceptivnim bolom (Pain detect skor 0-12), grupa II sa nejasnim bolom (Pain detect skor 13-18) i grupa III sa neuropatskim bolom (Pain detect skor 19-38). Jačina i smer linearne veze utvrđeni su pomoću koeficijenta Pirsonove linearne korelacije (r). U obradi podataka je korišćen softverski paket SPSS v20.0.

Rezultati: Od ukupnog broja, kod 24 bolesnika (24.7%) je potvrđen neuropatski bol, kod 43 (44.3%) nociceptivni, dok je 30 (30.9%) bolesnika imalo nejasan bol. Utvrđene su značajne pozitivne korelacije između karakteristika neuropatskog bola sa indeksima aktivnosti bolesti (DAS28 SE $r=0.266$; $p=0.009$, CDAI $r=0.235$; $p=0.021$) kao i sa pojedinačnim komponentama aktivnosti bolesti (brojem bolnih $r=0.216$; $p=0.035$ i brojem otečenih zglobova $r=0.237$; $p=0.020$), sedimentacijom eritrocita ($r=0.226$ $p=0.026$), godinama života ($r=0.270$ $p=0.007$) i stepenom funkcijske nesposobnosti (HAQ DI $r=0.296$; $p=0.004$). Korelacije sa dužinom trajanja bolesti, jutarnjom ukočenošću, vizuelnom analognom skalom i C-reaktivnim proteinom (CRP) nisu bile značajne. Komparacijom srednjih vrednosti bolesnika sa neuropatskim i ne-neuropatskim bolom pronađene su značajno više vrednosti u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom u pogledu starosti, jutarnje ukočenosti, sedimentacije eritrocita, broja bolnih i otečenih zglobova, DAS28-SE, CDAI ($p < 0,01$) i HAQ-DI ($p < 0.05$).

Zaključak: procena neuropatskog bola, zasnovana na patofiziološkom mehanizmu nastanka treba da bude sastavni deo kompleksne procene aktivnosti reumatoidnog artritisa.

US 5.

NOVI DIGITALNI METOD ZA SKRINING POLINEUROPATIJA ZASNOVAN NA SENZORIMA I PRAĆENJU POKRETA – PILOT STUDIJA

Zoran Veličković¹, Nina Tomonjić¹, Irena Jeftović Velkova^{2,3}, Nikola Šuljagić^{3,4}, Ivan Soldatović^{5,6}, Slavica Pavlov Dolijanović^{1,6}, Goran Radunović^{1,6}

Institut za reumatologiju, Beograd¹, Opšta bolnica Loznica², DIVS Neuroinformatics DOO³, Elektrotehnički fakultet Univerziteta u Beogradu⁴, Institut za medicinsku statistiku i informatiku⁵, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu^{1,6}

Uvod: Distalna senzoro-motorna polineuropatija je jedna od manifestacija koja se može sresti kod reumatoidnog artritisa, sistemskih bolesti vezivnog tkiva i primarnih sistemskih vaskulitisa, ali i kao komplikacija dijabetesa melitusa koji je čest komorbiditet kod pacijenata koji se leče od degenerativnih reumatskih bolesti. Zlatni standard za postavljenje dijagnoze u oba slučaja je elektromiografija (EMNG), a neki od nedostataka ove metode su neprijatnost i dužina trajanja pregleda. Korišćenje modernih tehnologija „na daljinu“ u zdravstvene svrhe (telemedicina) je doživela ekspanziju u poslednjoj deceniji, a posebno tokom pandemije Kovid-19 kada jednom delu pacijenata koji se leče od hroničnih bolesti nije bila dostupna zdravstvena zaštita. Kao odgovor na ovakvo stanje, komunikacija sa zdravstvenim radnicima se odvijala pomoću određenih onlajn platformi, uključujući i video-konsultacije. Senzori, pametni telefoni i za tu svrhu dizajnirane aplikacije nam mogu poslužiti za suptilnu analizu pokreta pacijenata jer je za kretanje potrebna očuvanost neuro-mišićno-skeletnog sistema.

Cilj rada: Ispitati senzitivnost i specifičnost digitalnog uređaja za skrining polineuropatije koristeći senzore kojima se prate pokreti ekstremiteta.

Materijal i metode: Ova monocentrična dijagnostička studija je sprovedena u Institutu za reumatologiju tokom 2020-e g. Kontrolnu grupu su činili zdravi ispitanici i pacijenti sa radikulopatijom, dok su ispitivanu grupu činili pacijenti oboleli od sistemskih autoimunskih reumatskih bolesti (SARB) ili dijabetesa (DM) sa suspektom polineuropatijom. Svim ispitanicima je prvo rađena elektromiografija (EMNG); elektrode su postavljene na ekstremitete i određivane su amplituda, latenca i brzina sprovođenja motornih i senzornih grana nerava medijanusa, ulnarisa, supraspinatusa, peroneusa i tibijalisa. Skrining digitalni uređaj se sastoji iz pametnog telefona i 4 senzora koji su bili postavljeni na nadlanicu obe ruke i risove stopala. Ispitanici su putem aplikacije dobijali instrukcije za izvođenje šest vežbi sa otvorenim i zatvorenim očima: 1. hod pete-prsti, 2. tandem hod, 3. test peta-koleno, 4. Rombergov test, 5. posturalni tremor i 6. test prst-nos. Podaci sa senzora se šalju na pametni telefon preko Bluetooth veze, a dalje na centralni server preko Wi-Fi veze na dalju obradu. Ispitivani uređaj koristi matematički algoritam koji signale sa senzora pretvara u brojevi skor i rezultat prikazuje dihotomo, da li polineuropatija postoji ili ne.

Rezultati: U studiju su uključena 23 ispitanika (9 M i 14 Ž), 12 u kontrolnoj grupi (5 zdravih, 7 sa radikulopatijom) i 11 sa suspektom polineuropatijom (2 RA, 3 SLE, 6 DM). Kod 8/11 pacijenata (72.7%) je potvrđena dijagnoza polineuropatije EMNG-om u sklopu osnovne bolesti. Između skorova dobijenih pomoću predloženog algoritma i karakteristika nervne sprovodljivosti (EMNG) koeficijenti korelacije (Spearman, ρ) su bili u rasponu od neznačajnih do 0.7. Senzitivnost novo-predložene metode je iznosila 0.88 (interval poverenja - IP: 0.47-0.99), specifičnost 0.80 (IP: 0.51-0.95), PPV 0.70 (IP: 0.51-0.95) dok je NPV 0.92 (IP: 0.62-0.99).

Zaključak: Senzori za detektovanje pokreta i pametni telefoni predstavljaju tehnologiju

koja puno obećava i koja može poslužiti za rano prepoznavanje polineuropatija različitih etiologija i diferenciranje u odnosu na radikulopatije. Ovako dobijeni podaci mogu poslužiti za smanjenje opterećenja lekara koji se bave dijagnostikom, a u isto vreme mogu poslužiti pacijentima za praćenje toka bolesti, rano javljanje lekaru i prevenciju komplikacija. S obzirom na mali broj uključenih ispitanika, potrebno je sprovesti dodatne studije kako bi se ispitala stvarna preciznost ove skrining metode.

US 6.

UDRUŽENOST HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJE SA KLINIČKIM MANIFESTACIJAMA SISTEMSKE SKLEROZE

Ivana Pavlović¹, Marina Vujović¹, Miodrag Krstić^{2,3}, Predrag Ostojčić^{1,3}

¹Institut za reumatologiju, ²Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju UKC Srbije,

³Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: *Helicobacter pylori* (HP) je bakterija koja kolonizuje sluznicu digestivnog trakta. Pri-mećeno je i učešće ove bakterije u nastanku ili modulaciji nekih autoimunskih bolesti.

Cilj rada: Da se ispita učestalost HP infekcije kod bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc) i udruženost infekcije sa pojedinim kliničkim manifestacijama SSc.

Bolesnici i metode: U istraživanje je uključeno 55 bolesnika sa SSc, od toga 46 sa ograničanim (oSSc) i 9 sa difuznim oblikom bolesti (dSSc). Prisustvo aktivne HP infekcije ispitano je ureaza-izdisajnim testom. Kod svih bolesnika urađen je modifikovani Rodnanov skin skor (mRSS), kapilaroskopski pregled, plućna funkcija sa difuzijskim kapacitetom, Doppler-ehokardiografija, Borgova skala dispnoje, UCLA-GIT 2.0 indeks, SAQ indeks težine bolesti, kao i pokazatelji funkcije šake („raspon šake“ i rastojanje „prsti-dlan“). Ispitani pokazatelji bolesti upoređeni su kod bolesnika sa i bez aktivne HP infekcije.

Rezultati: Prisustvo HP infekcije (HP⁺) pokazano je 25 bolesnika (45.5%), dok je kod 30 bolesnika (54.5%) test bio negativan (HP⁻). Nije bilo statistički značajne razlike u prosečnoj starosti bolesnika i prosečnom trajanju bolesti između dve podgrupe bolesnika u odnosu na rezultat ureaza-izdisanog testa. Kod bolesnika, pozitivnih i negativnih na prisustvo HP infekcije, nije bilo statistički značajne razlike ($p > 0.05$) u prosečnom mRSS (HP⁺/HP⁻=8.1/5.4), indeksu dispnoje (HP⁺/HP⁻=1.76/2.07), UCLA-GIT 2.0 skoru (HP⁺/HP⁻=0.3/0.5), SAQ indeksu (HP⁺/HP⁻=0.79/0.74), kao i izmerenom rasponu šake (HP⁺/HP⁻=14.9/16.1) i rastojanju „prsti-dlan“ (HP⁺/HP⁻=0.4/0.2). Nisu zabeležene statistički značajne razlike u procenjenoj ejakcionoj frakciji leve komore i sistolnom pritisku u desnoj komori kod HP⁺ i HP⁻ bolesnika. Međutim, zabeleženo je da HP⁺ imaju značajno češće ($p=0,026$) nalaz aktivnih ili kasnih promena (klasifikacija po Cutolu i sar.) na kapilaroskopskom nalazu (44%) u odnosu na HP⁻ bolesnike (16,6%). HP⁺bolesnici su značajno češće ($p=0,04$) imali tip III kapilaroskopske promene (klasifikacija po Marique i sar). Transfer-faktor za ugljen-monoksid (DLCO) se nije razlikovao u ispitivanim grupama, ali je forsirani vitalni kapacitet (FVC) bio statistički značajno niži kod HP⁺bolesnika ($p=0,04$).

Zaključak: Utvrđeno je prisustvo HP infekcije kod 45.5% naših bolesnika sa SSc. Zabeleženo je da HP⁺bolesnici imaju teže oštećenje mikrocirkulacije (uočeno tehnikom kapilaroskopije) i značajno manji forsirani vitalni kapacitet pluća u odnosu na bolesnike bez HP infekcije.

US 7.

MIKROPARTIKULE-NOVI BIOMARKERI INTERSTICIJALNE BOLESTI PLUĆA I NJENE PROGRESIJE U SISTEMSKOJ SKLEROZI!

Jelena Čolic¹, Iva Pruner², Nemanja Damjanov^{1,3}, Jovan Antovic², Aleksandera Antovic²,
Mirjana Šefik-Bukilica^{1,3}

¹Institut za reumatologiju Beograd, ²Karolinska Univerzitetska bolnica, Solna, Stockholm,
³Medicinski Fakultet, Univerzitet Beograd

Uvod: Mikropartikule (MP) su cirkulišuće vezikule koje mogu nastati od bilo koje ćelije i imaju pokazanu ulogu u hemostazi, zapaljenju, endotelnoj funkciji i angiogenezi (1). Intersticijalna bolest pluća (ILD) je vodeći uzrok smrtnosti u sistemskoj sklerozi (SSc), pogotovo kada se radi o progresivnoj formi (pILD), za čijim se biomarkerima još traga. Do sada je samo jedna studija ispitala povezanost MPa sa SSc-ILD (2), ali ne i njihovu ulogu u nastanku pILD.

Cilj: Ispitati postojanje povezanosti različitih vrsta MP-a u plazmi obolelih od SSc sa nastankom ILD i njenom progresivnom formom.

Materijal i metode: U prospektivnu studiju uključeno je 59 pacijenata sa SSc bez pridruženih oboljenja, od kojih je 52.5% (n=31) imalo ILD. ILD je definisana postojanjem specifičnih promena ili na radiografiji ili na CTu pluća. MP su detektovane protočnom citometrijom nakon bojenja plazme osiromašene trombocitima fluorescirajućim ćelijskim specifičnim monoklonskim antitelima. Ispitivana je koncentracija sledećih fosfatidilserin pozitivnih MP-a: endotelne (EMP; CD144⁺); trombocitne (PMP; CD42b⁺); leukocitne (LMP; CD 45⁺); MP koje ekspimiraju intercelularni adhezioni molekul 1 (ICAM1; CD54⁺); tkivni faktor (TF; CD142⁺) i HMGB1 proteina. Serumaska koncentracija ICAM1, vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) i interleukina 6 (IL6) određivana je komercijalnim ELISA kitom. Plućni funkcionalni testovi zajedno sa ehokardiografijom su rađeni svakih 6-12 meseci tokom 3 godine praćenja. Pad forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) u odnosu na vrednosti sa uključivanja u studiju za $\geq 10\%$ ili sniženje FVC za $> 5-9\%$ uz pad difuzionog kapaciteta za ugljen monoksida (DLCO) za $> 15\%$ tokom perioda praćenja, smatralo se razvijanjem pILD (3). Analiza MPa rađena je u Flow Jo a statistička obrada u SPSS 26 programu.

Rezultati: Inverzna korelacija je uočena između svih ispitivanih MPa i FVC ($r=0.3$, $p<0.05$) kod obolelih od SSc. Značajno povišene koncentracije VEGF, ICAM1, IL6, PMP, ICAM1-MP, TF-MP i HMGB1-MP su pronađene u grupi sa ILD-SSc ($p<0.05$, redom). Na nivou kohorte sa ILD-SSc, primećena je pozitivna povezanost između svih ispitivanih MPa i VEGF ($p<0.05$). Multivarijantna logistička regresija (MLR) korigovana za VEGF pokazala je da su PMP (OR 1.004, 95%CI 1.001-1.01) i ICAM1-MP (OR 1.3, 95%CI 1.1-1.5) nezavisno povezane sa ILD.

Tokom perioda praćenja, 12/31 pacijenata sa ILD-SSc razvilo je pILD, od kojih je 58% imalo ranu difuznu formu bolesti trajanja manje od godinu dana i anti Scl 70 pozitivnost. Kod 50% pacijenata, pILD se razvila unutar prve godine praćenja. Na nivou pILD grupe, sve ispitivane MP i VEGF su bili značajno povišeni ($p<0.05$, redom). Različite populacije MPa: PMP, ICAM1-MP (AUC 0.9, $p<0.001$, redom), TF-MP, HMGB1-MP, EMP i LMP (AUC 0.7, $p<0.05$, redom), su pokazale dobru prediktivnu sposobnost za identifikaciju pacijenata sa pILD. Pozitivna korelacija uočena je između VEGF sa ICAM-MP ($r=0.8$, $p<0.01$) i HMGB1-MP ($r=0.7$, $p<0.01$) unutar pILD grupe. ICAM1-MP su jedine pokazale nezavisnu prediktivnu povezanost sa nastankom pILD u CoxMLR analizi kontrolisanoj za VEGF (OR 1.1, 95% CI 1.02-1.1).

Zaključak: Naši rezultati svedoče da različite populacije MPa mogu imati ulogu ne samo u patogenezi ILD-SSc već i u nastanku njene progresivne forme. Naročito, ICAM1-MP bi mogle biti novi biomarker ILD-SSc sa dobrom prediktivnom sposobnošću u identifikaciji pacijenata sa pILD, koji bi imali najveću korist od ranog agresivnog modaliteta lečenja.

Literatura:

1. J Colic, M Matucci-Cerinic, S Guiducci and N Damjanov. Review: Microparticles in systemic sclerosis, targets or tools to control fibrosis: This is the question!. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 2019; 5(34):239719831985735
2. D Leleu et al. Elevated Circulatory Levels of Microparticles Are Associated to Lung Fibrosis and Vasculopathy During Systemic Sclerosis. *Front Immunol*. 2020 Oct 23;11:532177.
3. O Distler et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2020 May; 55(5): 1902026.

US 8.

POVEZANOST ANTIFOSFOLIPIDNIH ANTITELA SA VASKULARNOM TROMBOZOM KOD COVID-19 BOLESNIKA HOSPITALIZOVANIH ZBOG PNEUMONIJE

Mirjana Zlatković-Švenda^{1,2,3}, Marija Zdravković^{2,4}, Milica Ovuka^{5,6}, Aleksandar Radivčev¹, Manca Ogrič⁷, Saša Čučnik^{7,8}, Polona Žigon^{7,9}, Goran Radunović^{1,2}

¹*Institute of rheumatology Belgrade, Serbia,* ²*Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia*

³*University of East Sarajevo Faculty of Medicine Foča, Republika Srpska, Bosnia and Herzegovina*

⁴*Clinical Hospital Center Bezanijska Kosa,* ⁵*Clinical Hospital Center Pancevo, Serbia,* ⁶*Institute*

for Cardiovascular Diseases Dedinje, Belgrade, Serbia, ⁷*University Medical Centre Ljubljana,*

Department of Rheumatology, Ljubljana, Slovenia, ⁸*Faculty of Pharmacy, University of Ljubljana,*

Ljubljana, Slovenia ⁹*University of Primorska, FAMNIT, Koper, Slovenia*

Uvod: Prisustvo antifosfolipidnih antitela (aPL) primećeno je kod pacijenata sa COVID-19 (1,2), što sugerise da ona mogu biti povezana sa dubokom venskom trombozom, plućnom embolijom i moždanim udarom u najtežim slučajevima (3). Antifosfolipidni sindrom (APS) je sistemski autoimunski poremećaj i najčešći oblik stečene trombofilije u svetu. Prema revidiranim Sapiro kriterijumima, najmanje jedan klinički kriterijum- vaskularna tromboza (arterijska, venska ili mikro-tromboza) ili morbiditet trudnoće i najmanje jedan laboratorijski kriterijum - permanentno pozitivna aPL nađena bar dva puta u razmaku od minimum 12 nedelja: lupus antikoagulans (LA), antikardiolipinska (aCL) ili anti-β₂- antitela na glikoprotein 1 (anti-β₂GPI), moraju biti ispunjeni za APS klasifikaciju (4). Nekoliko studija povezuje anti-fosfatidilserin/protrombinska antitela (aPS/PT) sa APS (5,6,7). U poslednjoj deceniji, takozvana "hipoteza dva okidača" odnosi se na patologiju tromboze kod APS, prema kojoj se trombogeni potencijal aPL značajno povećava u prisustvu infekcije ili teške upale (8).

Cilj: Kombinovati kliničke podatke o arterijskoj/venskoj trombozi i komplikacijama trudnoće pre i tokom hospitalizacije sa laboratorijskim nalazima aPL u 4 vremenske tačke (prijem u bolnicu, pogoršanje COVID-19, otpust iz bolnice i follow-up nakon 3 meseca) kod pacijenata sa najtežim oblicima COVID-19 infekcije.

Metode: Bolesnici sa COVID-19 upalom pluća uključivani su redom, po prijemu u Opštu bolnicu Pančevo. Kriterijumi isključenja bili su prethodna dijagnoza inflamatorne reumatske bolesti i dijagnoza APS. Klinički podaci dobijeni su iz medicinske dokumentacije. Laboratorijski rezultati uključujući LA, aCL, anti-β2GPI i aPS/PT antitela uzeti su pri prijemu u bolnicu, u pogoršanju (definisano kao citokinska oluja, povezivanje pacijenta na respirator, upotreba leka protiv IL-6- Tocilizumab), pri otpustu iz bolnice i nakon 3 meseca od otpusta u follow-upu i poslati u Univerzitetski medicinski centar Ljubljana, Slovenija na analizu. Statistika je izvršena korišćenjem SPSS 21.

Rezultati: Regrutovano je 108 pacijenata sa COVID-19 pneumonijom (67% muškaraca, srednje starosti 59,3 (12,4) godina). Svi bolesnici su lečeni prema unapred definisanom protokolu koji je uključivao antibiotike, kortikosteroide, antikoagulacionu terapiju i terapiju za specifične komorbiditete; pacijenti sa hipoksijom podržani su kiseonikom. 7 pacijenata je umrlo tokom hospitalizacije (nijedan nije bio aPL-pozitivan na prijemu niti u vreme pogoršanja), 3 zbog tromboembolije plućne arterije. Tokom hospitalizacije, tromboza plućne arterije se javila kod 5 pacijenata, jedan je bio aPL-pozitivan u svim vremenskim tačkama (postavljena dijagnoza APS), drugi su bili negativni. Od 9/101 bolesnika sa trombozom u ličnoj anamnezi, 55,6% je imalo prolazno pozitivna aPL pri otpustu iz bolnice, dok je kod pacijenata bez prethodne anamneze o trombozi 26,1% imalo pozitivna aPL na otpustu ($p=0.05$). Ova prolazna pozitivnost se odnosi na aCLAIgG, aCLAIgM i anti-β2IgG. Dve pacijentkinje koje su imale komplikaciju trudnoće u istoriji bolesti (obe abortus posle 10. nedelje gestacije), nisu imale pozitivna aPL ni u jednoj tački praćenja. Nije bilo pacijenata sa 3 ili više abortusa pre 10 nedelje gestacije, odnosno prevremenim porođajem pre 34 nedelje.

Zaključak: Iako se očekivalo da je aPL povezan sa vaskularnom trombozom u najtežim oblicima COVID-19 infekcije (9,10), svi pacijenti koji su umrli u našoj kohorti bili su aPL negativni. Prilikom otpusta iz bolnice, 56% pacijenata sa istorijom arterijske ili venske tromboze imalo je prolazno pozitivna aPL koja su postala negativna u 3-mesečnom periodu praćenja, što treba uzeti u obzir prilikom propisivanja terapije nakon hospitalizacije.

Literatura:

1. Trahtenberg U, Rottapel R, Dos Santos CC, et al. Anticardiolipin and other antiphospholipid antibodies in critically ill COVID-19 positive and negative patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;80:1236-1240.
2. Stelzer M, Henes J, Saur S. The Role of Antiphospholipid Antibodies in COVID-19. *Curr Rheumatol Rep.* 2021;23(9):72-4.
3. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020; 2: e200067.
4. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, et al. 2006. *J.Thromb.Haemost.* 4: 295-306.
5. Žigon, P.; Podovšovnik, A.; Ambrožič, A.; Tomšič, M.; Hočevar, A.; Gašperšič, N.; Rotar, Ž.; Praprotnik, S.; Šemrl, S.S.; Čučnik, S. Added value of non-criteria antiphospholipid antibodies for antiphospholipid syndrome: lessons learned from year-long routine measurements. *Clinical rheumatology* 2019, 38, 371-378, doi:10.1007/s10067-018-4251-7.
6. Zohoury, N.; Bertolaccini, M.L.; Rodriguez-Garcia, J.L.; Shums, Z.; Ateka-Barrutia, O.; Sorice, M.; Norman, G.L.; Khamashta, M. Closing the Serological Gap in the Antiphospholipid Syndrome: The Value of "Non-criteria" Antiphospholipid Antibodies. *The Journal of rheumatology* 2017, 44: 1597-1602, doi:10.3899/jrheum.170044.
7. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med.* 2020;12(570):eabd3876. doi: 10.1126/scitranslmed.abd3876

8. Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R, Font J, Raschi E, Meroni PL. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:2–6.
9. Hang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38.
10. Mendoza-Pinto C, Escárcega RO, García-Carrasco M, et al. Viral infections and their relationship with catastrophic antiphospholipid syndrome: a possible pathogenic mechanism of severe COVID-19 thrombotic complications. *J Intern Med*. 2020;288:737-739. doi: 10.1111/joim.13123

**POSTER
PREZENTACIJE (P)**

P 1.

**UTICAJ SUPLEMENTACIJE VITAMINA D3 NA EKSPRESIJU IL-33
KOD BOLESNIKA SA OA KOLENA**

Ana Divjak^{1,2}, Mirjana, Veselinović^{3,4}, Aleksandra Tomić-Lučić^{3,4}, Vesna Grbović^{1,2},
Aleksandra Jurišić-Škevin^{1,2}

¹Katedra za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, ²Služba za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Univerzitetski klinički centar Kragujevac, ³Katedra za internu medicinu, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, ⁴Interna klinika, Univerzitetski klinički centar Kragujevac

Uvod: Osteoartritis (OA) kolena je često udružen sa nedostatkom vitamina D3. Deficijencija vitamina D, definisana uglavnom kao serumska koncentracija $25(OH)_2D < 20$ ng/ml, rasprostranjena je širom sveta, uglavnom kod starijih ljudi. Nedostatak vitamina D3 je povezan je sa hroničnim zapaljenjem povećanom sekrecijom IL-33. Dokazano je da urođeni i stečeni imunitet učestvuju u imunopatogenezi OA. Poznato je da IL-33 povećava lučenje proinflamatornih citokina, kao što su IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 i IL-13. Ovi citokini i IL-33 imaju značajne uloge ulogu u patogenezi OA. Rezultati kliničkih studija koje su ispitivale uticaj suplementacije vitamina D3 na kliničke manifestacije OA kolena su nekonzistentni. Međutim, da li suplementacija vitamina D3 može da suprimira IL-33 posredovan inflamatorni proces još uvek nije objašnjeno.

Cilj rada: Ispitati uticaj suplemetacije 4000 i.j/dan vitamina D3 tokom 3 meseca, na ekspresiju IL-33 i na bol kod bolesnika sa OA kolena.

Materijal i metode: U istraživanje je uključeno 120 bolesnikasa primarnim OA kolena iz ambulante Klinike za ortopediju i traumatologiju, Univerzitetskog Kliničkog centra Kragujevac. Eksperimentalna grupa (90 spitanika) je bila na suplementaciji vitmina D, dok kontrolna grupa (30 ispitanika) nije koristila vitamin D3. Funkcionalno testiranje (VAS skala), koncentracija $25(OH)_2D$ i IL-33mereni su na početku istraživanja i posle 3 meseca.

Rezultati: Istraživanje je završilo 80 bolesnika sa OA kolena. Većinu ispitanika sačinjavale su žene (55%), Starost ispitanika bila je u proseku 57,33(4,21) godina. Prosečna vrednost $25(OH)_2D_3$ iznosila je 23,1 ng/ml na početku istraživanja i povećana za 12,3 ng/ml nakon tretmana. Suplementacija vitamina D je posle 3 meseca 44.2% smanjila rezultat VAS skora u eksperimentalnoj grupi, dok je u kontrolnoj grupi bez suplementacije vitamina D registrovano povećanje vrednosti VAS skora za 32.5% ($p < 0.0005$). Posle 3 meseca sistemske vrednosti IL-33 ($p < 0,01$) su značajno povećane u eksperimentalno grupi.

Zaključak: Tromesečna suplemntacija vitamina D predstavlja efikasan terapijski modalitet u lečenju OA kolena jer redukuje bol u zglobu kolena i povećava sistemske vrednosti IL-33.

P 2.

EPSTEIN-BARR VIRUS I OSTEOARTRITIS KOLENA

Milica M. Basarić¹, Ivica P. Jeremic¹, Ana V. Banko², Andja M. Cirkovic³, Milka B. Grk⁴, Ivana B. Lazarevic², Rada M. Miskovic⁵, Danijela Z. Miljanovic²

¹Institut za reumatologiju, Beograd; ²Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; ³Institut za statistiku i informtiku, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; ⁴Institut za humanu genetiku, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; ⁵Klinika za alergologiju i imunologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd

Uvod: Epstein-Barr virus (EBV), je prisutan kod više od 90% odrasle populacije do 40godine života. Posle primarne infekcije uspostavlja doživotnu latenciju u B limfocitima i s vremena na vreme može se reaktivirati. Za sada nema podataka o mogućoj ulozi EBV u patogenezi osteoartritisa (OA).

Cilj rada: je bio da se ispita da li postoji udruženost aktivne EBV infekcije i sekundarne inflamacije u OA kolena.

Materijal i metode: U studiju slučaja-kontrole uključeno je 49 pacijenata sa OA kolena i 50 zdravih kontrola. Anti-EBV antitela su otkrivena upotrebom ELISA testa. EBV-DNK je utvrđena upotrebom metode reakcije lančane polimerizacije – PCR. Klinički podaci su dobijeni iz elektronske medicinske dokumentacije.

Rezultati: Prosečna starost pacijenata sa OA bila je 65,67±9,40 a u kontrolnoj grupi 58,40±8,77 godina ($p = 0,540$). U obe ispitivane grupe je dominirao ženski pol, 88% u OA i 87,8% u kontrolnoj grupi ($p=0,970$). EBV DNK u krvi je značajno češće detektovan kod pacijenata sa OA nego kod kontrolne grupe (20,4% vs 0%, $p<0,001$). S druge strane, EBV DNK nije otkrivena u sinovijalnoj tečnosti ni kod jednog pacijenta sa OA kolena. Pacijenti sa OA i kontrolne grupe nisu se razlikovale prema prisustvu anti-EBNA1-IgG (98% vs 98%, $p=1,000$), anti-EBV-CA-IgG (100% vs 98%, $p=0,320$), anti-EBV-CA-IgM (4,1% vs 2%, $p=0,546$), anti-EBV-EA-IgG (4,1% vs 6%, $p=0,663$) i anti-EBV-EA-IgM antitela (6,1% vs 10%, $p=0,479$) u krvi. Aktivna EBV infekcija definisana kao EBV-DNA PCR pozitivna i/ili prisustvo anti-EBV-CA-IgM i/ili anti-EBV-EA-IgM antitela bila je značajno češća kod pacijenata sa OA nego kod kontrolne grupe (26,5% vs 10%, $p=0,033$). Titar anti-EBNA1-IgG antitela bio je statistički značajno veći kod kontrolne grupe nego kod pacijenata sa OA (162,48±51,47 naspram 137,55±55,24, $p=0,022$). Aktivna EBV infekcije je povećavala (OR=3,25, $p=0,039$), dok je veći titar anti-EBNA1-IgG antitela smanjivao (OR=0,99, $p=0,026$) verovatnoću za OA.

Zaključak: Bolesnici sa prisutnom aktivnom EBV infekcijom su imali 3 puta češće sekundarno inflamirani osteoartritis kolena, dok bolesnici koji se imali više titrove anti-EBNA1-IgG antitela su imali ređu pojavu sekundarne inflamacije u OA kolena.

P 3.

ODNOS PROCENJENE PREOSTALE RADNE SPOSOBNOSTI SA KLINIČKIM KARAKTERISTIKAMA BOLESTI KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Dragana Petrović¹, Marko Perović¹, Predrag Ostojić^{1,2}

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

Uvod: Zbog starenja populacije, više pažnje se usmerava na održavanje radne sposobnosti, sprečavanje preveremenog prestanka radnog odnosa i povećanje produktivnosti na poslu bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA).

Cilj rada: Da se ispita preostala radna sposobnost radno aktivnih bolesnika sa RA i njen odnos sa kliničkim karakteristikama RA

Bolesnici i metode: Studijom preseka je obuhvaćeno 103 radno aktivnih bolesnika (92 žene i 11 muškaraca), prosečne starosti 48 godina, medijane trajanja bolesti do dijagnoze – 5 meseci, medijane trajanja bolesti u trenutku istraživanja - 7 godina. Pozitivan RF i/ili ACPA imalo 75.9% bolesnika. Prisustvo strukturnih oštećenja zglobova procenjeno je pomoću rentgenskih snimaka šaka i stopala ne starijih od godinu dana. Radiografska oštećenja na zglobovima uočena su kod 62.8% bolesnika. Konvencionalnim sintetskim lekovima koji menjaju tok bolesti (ksLMTB) lečeno je 69 (67%) bolesnika, dok je njih 34 (33%) primalo biološke lekove (bLMTB) ili inhibitore janus kinaze (JAKi). Preostala radna sposobnost je procenjena pomoću srpske verzije Indeksa radne sposobnosti (Work Ability Index - WAI, eng.). Ovim upitnikom bolesnik procenjuje: *a.* trenutnu radnu sposobnost u poređenju sa najboljom sposobnošću u životu, *b.* radnu sposobnost u odnosu na zahteve na poslu, *c.* broj pridruženih oboljenja, *d.* stepen uticaja bolesti na izvođenje posla, *e.* odsustvo sa posla zbog bolesti u prethodnih 12 meseci, *f.* radnu sposobnost u naredne 2 godine i *g.* svoju mentalnu sposobnost. Zbir bodova odabranih odgovora predstavlja vrednost WAI indeksa, čiji je raspon mogućih vrednosti od 0 do 49. U odnosu na vrednost WAI indeksa preostala radna sposobnost se klasifikuje kao loša (0-27), dobra (28-36), vrlo dobra (37-43) i odlična (44-49). Vrednosti WAI indeksa su ispitane u odnosu na bol (procenjenu VAS), funkcijsku sposobnost (procenjenu HAQ upitnikom), depresivnost (procenjenu Bekovom skalom depresivnosti), umor (procenjen FACIT upitnikom) i aktivnost bolesti (procenjenu DAS₂₈ indeksom).

Rezultati: Prosečna vrednost DAS₂₈ je bila 2.79±1.14 (kod bolesnika lečenik kSLMTB 2.8±1.08, a na terapiji bLMTB/JAKi - 2.4±1.22). Prosečna vrednost HAQ-indeksa bila je 0.60 ± 0.62, jačine bola 35.49 ± 23.91, FACIT-indeksa 33.48 ± 11.92, BDI 10.3 ± 9.6. Prosečna vrednost WAI iznosila je 42.1±9.0. Prosečna vrednost WAI se nije razlikovala među grupama bolesnika u odnosu na RF/ACPA seropozitivnost, prisustvo/odsustvo strukturnih oštećenja zglobova, trajanje bolesti do postavljanja dijagnoze i ukupnog trajanja RA, kao ni u odnosu na vrstu primenjene terapije (ksLMTB/bLMTB/JAKi). Preostala radna sposobnost je značajno negativno korelirala sa jačinom bola ($r=-.355$, $p<0.001$), funkcijskom sposobnošću ($r=-0.288$, $p=0.003$), depresivnošću ($r=-0.303$, $p=0.001$) i umorom ($r=-0.293$, $p=0.002$). Uočena je negativna povezanost DAS₂₈ i WAI indeksa, ali bez statističke značajnosti.

Zaključak: Bolesnici sa RA uključeni u ovo istraživanje su u proseku procenili svoju preostalu radnu sposobnost kao vrlo dobru. Nije bilo razlike u procenjenoj preostaloj radnoj sposobnosti u odnosu na aktivnost bolesti. Međutim, uočena je značajna udruženost depresivnosti, umora, jačeg bola i ograničene funkcijske sposobnosti sa smanjenjem preostale radne sposobnosti.

P 4.

SEKSUALNA AKTIVNOST KOD MUŠKARACA OBOLELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA, ANKILOZIRAJUĆEG SPONDILITISA I PSORIJAZNOG ARTRITISA

Jovan Bubanja¹, Ivana Radonić², Slavica Pavlov Dolijanović³, Marija Grujić³

¹Klinički centar Crne Gore, ²Opšta bolnica Nikšić, ³Institut za reumatologiju Beograd

Uvod: Reumatoidni artritis, ankilozirajući spondilitis i psorijazni artritis su hronične inflamatorne bolesti koje mogu dovesti do ozbiljnog funkcionalnog oštećenja, ograničenja dnevnih aktivnosti, umora, emocionalnih poremećaja i seksualnih problema.

Cilj rada: Ispitati koliko su oboleli od reumatoidnog artritisa (RA), ankilozirajućeg spondilitisa (AS) i psorijaznog artritisa (PsA) svesni uticaja svoje bolesti na seksualnu funkciju i seksualne odnose. Proceniti seksualne funkcije kod obolelih od reumatoidnog artritisa, ankilozirajućeg spondilitisa i psorijaznog artritisa.

Materijal i metode: Sprovedena je studija preseka u koju je uključeno ukupno 135 ispitanika podeljenih u dve grupe: eksperimentalnu koju čini 90 muškaraca obolelih od RA, AS i PsA, starosti od 20 do 65 godina, koji se leče u Institutu za reumatologiju u Beogradu, i kontrolnu grupu koju čini 45 osoba muškog pola starosti od 20 do 65 godina, koji nemaju reumatološko oboljenje. Korišćeni su upitnici za samopopunjavanje, koji su obuhvatili više kategorija: demografski podaci, podaci o trajanju bolesti i lečenju, procena intenziteta simptoma depresije (PHQ-9), procena anksioznosti (GAD-7), procena aktivnosti bolesti (DAS28, ASDAS, BASDAI, cDAPSA), procena funkcijske sposobnosti (HAQ, BASFI), EMAS-SFQ – indeks seksualne funkcije kod muškaraca sa četiri domena, kao i upitnik o uticaju simptoma hroničnih artritisa na seksualnost sa 12 pitanja otvorenog i zatvorenog tipa.

Rezultati: Podeljeno je 90 upitnika bolesnicima sa AS, RA i PsA, od kojih je 72 vraćeno popunjeno u celini. U kontrolnoj grupi, od 45 podeljenih upitnika 33 je popunjeno u celosti. Prosečna starost ispitanika je bila 45,51 godina, a kod 63,89% bolest je trajala duže od pet godina. Prema indeksu EMAS-SFQ u poslednjih 30 dana, kod ispitanika u domenu opšta seksualna funkcija (OSF) 95,44% ispitanika je imalo redovnu seksualnu aktivnost, u domenu poremećaj seksualne funkcije (SFD) bez poremećaja je bilo 73,61%, blag poremećaj ima 22,22% a umeren 4,17%, dok u domenu promena seksualne funkcije (CSF), smanjenje seksualne funkcije ima 25% ispitanika, a 75% je bez promene seksualne funkcije. Analiza je ukazala na seksualnu disfunkciju, ali bez statističke značajnosti. U poređenju sa kontrolnom grupom, nije postojala statistički značajna razlika u domenima indeksa EMAS-SFQ.

Da je seksualna sposobnost važna ili veoma važna misli 91,66% ispitanika, dok se 79,16% izjasnilo da je artritis opteretio odnos sa partnerom, a 72,22% misli da je artritis promenio seksualni odnos. Oko dvije trećine ispitanika se izjasnilo da najčešće tegobe koje imaju, a to su bolovi i ukočenost u zglobovima i leđima i smanjena funkcija zglobova utiču na seksualni odnos. Šezdeset devet (95,83%) ispitanika je odgovorilo da ih do sad niko od medicinskih radnika nije pitao o seksualnim problemima. Samo 19,4% ispitanika se obratilo nekome zbog seksualnih problema, to su bili lekar ili prijatelj. Stručnom licu za razgovor u vezi seksualnih problema, obratilo bi se 57 ispitanika (79,17%), od kojih bi se 54,39% obratilo lekaru.

Zaključak: Seksualni problemi se javljaju kod pacijenata sa hroničnim artritisima, ali nisu prepoznati. U okviru praćenja pacijenata, treba razmotriti procenu seksualnog zdravlja.

P 5.

FIZIČKA AKTIVNOST KOD OBOLELIH OD ZAPALJENSKIH BOLESTI ZGLOBOVA (pilot studija)

Sretko Luković¹, Nina Tomonjić¹, Branko Barać^{1,2}, Goran Radunović^{1,2}, Predrag Ostojić^{1,2}

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

Uvod: Vežbanje je bezbedno i ima povoljan uticaj na bolesnike sa zapaljenskom bolešću zglobova. Studije su pokazale da fizička aktivnost ima povoljan uticaj na aktivnost bolesti, bol i ukočenost, mišićnu snagu i aerobne kapacitete.

Cilj rada: Cilj ovog istraživanja je bio da ispita fizičku aktivnosti kod bolesnika sa zapaljenskim reumatizmom, kao i identifikacija potencijalnih barijera kod pacijenata za sprovođenje fizičke aktivnosti.

Materijal i metode: Rađena je opservaciona studija preseka po odobrenju Etičkog odbora Instituta za reumatologiju. U istraživanju je učestvovalo 76 ispitanika, od kojih je 29 imalo dijagnozu reumatoidnog artritisa (RA), 37 dijagnozu ankilozirajućeg spondilitisa (AS) i 10 dijagnozu psorijaznog artritisa (PsA). Pacijenti su popunjavali Internacionalni upitnik za procenu fizičke aktivnosti (IPAQ), skalu za procenu umora (Facit fatigue skala), Tampa skalu za procenu kineziophobia, Upitnik za procenu sarkopenije (SARC-F) i Upitnik za procenu depresivnosti (PHQ9). Bolesnici su ocenjivali određene stavove vezane za percepciju svoje bolesti i fizičke aktivnosti, odnosno potencijalnih barijera za njenim sprovođenjem. Osnovni socio-epidemiološki podaci, podaci o aktivnosti bolesti, dužini trajanja bolesti i terapiji su bili preuzeti iz elektronskih kartona pacijenata.

Rezultati: Nizak nivo fizičke aktivnosti je bio prisutan kod 5 (6,6%) bolesnika, umeren nivo fizičke aktivnosti kod 52 bolesnika (68,4%), dok je visok nivo fizičke aktivnosti bio odlika 19 (25%) bolesnika. Medijana vrednosti MET (engl. *Metabolic Equivalent of Task*) minuta za nedelju dana kod obolelih od RA je bila 1813, odnosno 1812 kod obolelih od AS, dok je kod obolelih od PsA vrednost bila nešto niža 1464. Prosečne vrednosti za praćenje parametara bolesti (DAS28, ASDAS i cDAPSA) su ukazale da je većina bolesnika u remisiji, odnosno niskoj aktivnosti bolesti, bez statistički značajne razlike između grupa sa različitim nivoom fizičke aktivnosti. Svi bolesnici sa niskim nivoom fizičke aktivnosti su bili prekomerno uhranjeni ili gojazni, dok je taj broj u grupi sa umerenom fizičkom aktivnošću manji (36 vs 50,7%, $p < 0,05$). Izražen zamor na Facit fatigue skali je bio zabeležen kod 60% sa niskom fizičkom aktivnošću, odnosno kod 31% obolelih sa umerenom i visokom fizičkom aktivnošću. Značajna kineziophobia je bila odlika 65,5% obolelih od RA, 73% obolelih od AS i 70% obolelih od PsA, bez statistički značajne razlike kada su se poredile grupe u odnosu na nivo fizičke aktivnosti. Povećan rizik za nastanak sarkopenije je bio prisutan kod 34,5% obolelih od RA, odnosno 8,1% obolelih od AS i 30% obolelih od PsA ($p < 0,05$). Simptomi umerene depresivnosti su bili prisutni kod 80% obolelih u grupi sa niskom fizičkom aktivnošću, dok su navedeni simptomi u grupi sa umerenom i visokom fizičkom aktivnošću bili prisutni u 34% obolelih ($p > 0,05$). Trajanje lečenja bolesti i upotrebe kortikosteroidne terapije su statistički značajno bili kraći u grupi obolelih od AS, ali bez razlike posmatrano u odnosu na nivo fizičke aktivnosti. 90% obolelih od PsA se složilo sa činjenicom da su manje fizičke aktivni nakon postavljanja dijagnoze u odnosu na 48,3% obolelih od RA i 45,9% obolelih od AS ($p < 0,05$). U grupi sa niskom fizičkom aktivnošću 80% pacijenata smatra da ne može finansijski da priušti tip vežbanja koji bi želeo da sprovodi u odnosu na 18,3% u grupi sa umerenom fizičkom aktivnošću ($p < 0,05$). Želju da više razgovara sa reumatologom o vežbanju je potvrdilo 75% obolelih.

Zaključak: Umeren nivo fizičke aktivnosti je bio prisutan kod 70% obolelih, ali je kod bolesnika uočena značajna kineziophobia, izražen zamor i stav o finansijskim poteškoćama za praktkovanje iste. Dalja edukacija reumatologa o praktikovanju fizičke aktivnosti i ciljani razgovori sa bolesnicima na ovu temu su neophodni radi promocije ove poželjne zdravstvene navike.

P 6.

TROGODIŠNJA PRIMJENA SEKUKINUMABA KOD PACIJENATA SA PSORIJAZNIM ARTRITISOM U CRNOJ GORI - naša iskustva

AnaBulatović¹, Rifat Međedović¹, Nataša Miketić¹, Svetlana Aligrudić², Sanja Bukilica³,
Hatidža Divanović⁴, Igor Jovanović⁵

¹Odjeljenje reumatologije Kliničkog centra Crne Gore, ²Poliklinika Mercur Nera,

³Poliklinika Intermedika, ⁴Poliklinika Filipović, ⁵Poliklinika Moj lab

Uvod: Sekukinumab (SEC) je potpuno humano IgG1 κ monoklonsko antitijelo selektivno za interleukin-17A koje djeluje na grupu IL-17 posredovanih bolesti psorijazu, psorijazni artritis i ankilozirajući spondilitis (PsO,PsA,AS). Trenutno uobičajene doze lijeka su 150 mg i 300 mg i sve pokazuju značajnu efikasnost u poređenju sa placebom u liječenju AS i PsA. U pacijenata sa PsA eskalacija doze sa 150 mg na 300 mg je predložena u fazi 3 FUTURE 1 studije (1). Međutim, još uvijek režim doziranja nije dobro definisan. Postoji preporuka “Real World” okruženja da se kod pacijenata sa PsA koi nijesu odgovorili na dozu SEC150 mg i kod pacijenata sa prethodnom neefikasnošću na TNFi, poveća doza na 300 mg. Nije razmatrana konkomitantna terapija sa MTX. Kod pacijenata sa eskaliranom dozom lijeka nije zabilježen rizik od neželjenih dejstava u 24. odnosno 52 nedjelji liječenja što je potvrđeno i meta analizama (2-4).

Ciljevi: Procjena efikasnosti i bezbjednosti SEC 150 mg i 300 mg u uslovima realnog okruženja

Metodologija: Retrospektivna analiza sprovedena je u KCCG u periodu januar 2020. god. do juna 2023. U analizu su uključeni pacijenti sa PsA (CASPAR kriterijumi) koji su primali SEC u dozi 150 mg ili 300 mg i to u trajanju minimalno 9 mjeseci. Uvidom u medicinsku dokumentaciju su dobijeni demografski i klinički podaci, uključujući aktivnost bolesti (DAPSA i ASDAS skor). Uradjena je deskriptivna statistika.

Rezultati: 36. pacijenata sa PsA (žena 28 % , muškaraca 72 %) su uključeni u analizu. Srednja starost je 47. god (SD 11), žene 50. god (SD 11), muškarci 75. god (SD 14). Srednja vrijednost trajanja bolesti prije uvođenja SEC 6,8 godina, za zene 6.7 god, a muškarce 6.8 godina. Bolest se prezentovala: aksijalna (ax PsA) 11.1 % , periferna (p PsA) 36,6 % , (ax+pPsA) 47,2 % , daktilitisi 52.8% , entezitisi 52.8 % sa podjednakom distribucijom po polovima. Kao prvi biološki lijek SEC je primalo 30. pacijenata. Pri uvođenju lijeka 67% je imalo visoku aktivnost bolesti (80 % žena, 61% muškaraca) sa srednjom vrijednošću CRP 16.7 mg/l. Pri uvođenju SEC 20. pacijentata je primalo MTX sa srednjom dozom 21.25 mg nedeljno. Nakon 3 mjeseca terapije 30% je imalo srednju aktivnost bolesti, 47% nisku aktivnost a 22 % visoku uz znacajan pad vrijednosti na CRP 2,6 mg/l . Nakon 9. mjeseci terapije, kod 47 % pacijenata se bilježi niska aktivnost bolesti, 42% inaktivno uz smanjenje kožnih promjena i promjena na noktima. Dva pacijenta su isključena iz studije zbog pogoršanja kožnih promjena i visoke aktivnosti . Oba pacijenta su imali MTX u terapiji u dozi 20. mg nedeljno i dozu SEC 300 mg kao II biološki lijek. Nakon 15. mjeseci terapije 20. pacijenata, 30 % je bilo inaktivno a 65 % niska aktivnost bolesti sa podjednakom distribucijom po polovima. Nije bilo entezitisa i daktilitisa. Niska aktivnost i inaktivnost su se održavale tokom narednih 33. mjeseca kod 7. pacijenata (83 % inaktivno, 17% niska aktivnosti). Od 20. pacijenata koji su na početku imali MTX u terapiji, u toku liječenja kod 15. pacijenata je isključen zbog gastične nepodnošljivosti, porasta transaminaza i leukopenije. Kod 21.pacijenta je eskalirana doza SEC na 300 mg. U toku liječenja nije bilo zabilježenih neželjenih događaja SEC.

Zaključak: Sekukinumab se pokazao efikasnim u smanjivanju aktivnosti PsA i smanjenju vrijednosti CRP već u prva 3.mjeseca liječenja. Tokom 33. mjeseca terapije SEC pokazuje značajno

održavanje niske aktivnosti / inaktivnost. Već nakon 9. mjeseci liječenja zabilježeno smanjenje distribucije kožnih i nokatnih promjena. Već od 15. mjeseci liječenja se ne bilježe entezitisi i daktilitisi. Kod značajnog broja pacijenata je eskalirana doza lijeka na 300 mg, praćeno isključenjem MTX zbog neželjenih dejstava. Nijesu zabilježena značajna neželjena dejstva SEC.

Literatura:

1. Mease PJ, Kavanaugh A, Reimond A, Tahir H, Rech J, Hall S, Geusens P, Pellet P, Delicha EM, Pricop L, Mporu S, Future 1 study group. Secukinumab Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Psoriatic Arthritis: Final 5-year Results from the Phase 3 FUTURE 1 Study. *ACR Open Rheumatol.* 2020 Jan;2(1):18-25.
2. Martin Lopez M, Joven-Ibáñez B, Pablos JL. Impact of dose escalation of secukinumab inpatients with psoriatic arthritis in real-world setting. Presented at: EULAR 2020; June 3-6, 2020; Abstract SAT0428. https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/1168.2
3. Villa-Blanco I, Alonso Castro S, Fernández S, et al. Safety and survival of secukinumab in spondyloarthritis and psoriatic arthritis: real-life data. A multicenter study. Presented at: EULAR 2020; June 3-6, 2020; Abstract
4. Zhang KL, Hou SY, Wu D. Efficacy and safety of secukinumab in patients with psoriatic arthritis: A meta-analysis of different dosing regimens. *Clinics (Sao Paulo).* 2021; 76: e2820

P 7.

UDRUŽENOST FIBROMIJALGIJE I MIOTONIČNE DISTROFIJE (MTD) TIP 1 I 2 - Pilot studija

Jovana Đurđević¹, Jovana Kovačić¹, Ivan Mihailović², Jovan Pešović³, Ivo Božović²,
Stojan Perić^{2,4}, Goran Radunović^{1,4}, Ivica Jeremić^{1,4}

¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Klinika za neurologiju Univerzitetski klinički centar Srbije,
³Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu, ⁴Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Fibromijalgija je hronični bolni sindrom koji se karakteriše difuznim bolovima u skeletnim mišićima, ukočenošću i drugim nespecifičnim simptomima. Etiologija bolesti još uvek nije razjašnjena ali se veruje da je u osnovi disfunkcionalna obrada bolnih signala centralnog porekla. Miotonična distrofija je multisistemska autozomno dominantna bolest koja se karakteriše progresivnom mišićnom slabošću, miotonijom, bolovima u mišićima i drugim ektramuskularnim simptomima. Postoje dva oblika bolesti tipa 1 (MD 1) koji je češći i tip 2 (MD 2) a dijagnoza bolesti se postavlja genetskim testiranjem.

Cilj: Pokazati učestalost genetski verifikovane miotonične distrofije tip 1 i 2 kod pacijenata obolelih od fibromijalgije.

Materijal i metod: Studija preseka pacijenata sa dijagnozom fibromijalgije koji se leče u Institutu za reumatologiju u Beogradu i Klinici na neurologiju UKCS. U istraživanju je učestvovalo 67 pacijenata od koji su prikupljeni sociodemografski podaci (pol, starost, indeks telesne mase itd), podaci o pridruženim bolestima i od kojih je traženo da popune sledeće upitnike: Upitnik za postavljanje dijagnoze fibromijalgije (Wide spread pain-WPI i Simptome severity scale-SSS), Upitnik za ocenu težine fibromijalgije (Fibromyalgia Impact Questionnaire-FIQR), Upitnik za dijagnostikovanje i gradiranje depresije (Patient Health Questionnaire 9-PHQ9), upitnik za dijagnostikovanje i gra-

daciju anksioznosti (Generalized Anxiety Disorder Questionnaire-GAD), upitnik za ocenu kvaliteta sna (Insomnia Severity Index Questionnaire-ISI). Fizikalnim pregledom zabeležene su karakteristične somatske tačke (FM tačke) kao i prisustvo neuropatskog bola (DN4). Pored toga bolesnicima je uzeta krv za genetsko testiranje PCR metodom za MD 1 i MD 2.

Rezultati: U ispitivanju je učestvovalo 67 bolesnika od kojih su 66 (98.6%) bile osobe ženskog pola i jedan muškarac (1.4%). Prosečna starost bolesnika iznosila je 55.8 ± 11.8 godina. Medijana indeksa telesne mase bila je 25.3 ($17.3-43.2$) kg/m^2 . Prosečna vrednost broja pozitivnih FM tačaka je bila 12.7 ± 4.4 , dok je medijana kontrolnih tačaka bila 2 (min-max 0-4). Pridruženu autoimunsku bolest imalo je 30 pacijenata (44.8%). Srednja vrednost bola na VAS skali bila je 7.6 ± 2.4 . Srednja vrednost ukočenosti na VAS skali bila je 5.8 ± 2.9 . Bolove u mišićima prijavilo je 60 pacijenata (89.6%), dok je slabost mišića navodio 52 (77.6%). Medijana FIQR skora iznosila je 55.3 (14.7-93). Medijana PHQ9 skora iznosila je 11 (min-max 0-25). Medijana GAD skora 9 (min-max 0-21). Medijana ISI skora bila je 10 (min-max 0-24). Medijana skora za neuropatski bol (DN4) iznosila je 5 (min-max 0-10). Genetskim testiranjem 65 bolesnika nađena premutacija u MD1 genu kod jedne pacijentkinje (1.5%). Kod dva pacijenta ispitivanje još uvek nije završeno.

Zaključak: Obzirom na nespecifičnu simptomatologiju ispoljavanja FM i pokazanu učestalost od 1.5% genetski potvrđene mutacije za MD tip 1 u našoj studiji, potrebno je posebno praćenje ovih pacijenata na postojanje udruženu neurološku bolest. Neophodno je dalje praćenje i prikupljanje veće kohorte pacijenata u cilju adekvatne analize udruženosti MD i FM

P 8.

REĐE DIFERENCIJALNO DIJAGNOSTIČKE DILEME U DIJAGNOSTICI SAKROILIITISA MAGNETNOM REZONANCOM

Radovan Milenković

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Magnetna rezonanca sakroilijačnih zglobova je bez dileme primarna radiološka dijagnostička metoda za prikaz i dijagnostikovanje sakroiliitisa, sposobna da zapaljenske promene prikaže i u najranijim fazama bolesti. Ovom metodom se pored strukturnih, hroničnih, promena na SI zglobovima mogu uočiti i aktivne koje se pre svega prikazuju subkortikalnim zonama edema koštane srži na zglobnim okrajcima. Nažalost, sam nalaz edema koštane srži nije specifičan i može se javiti u različitim situacijama i stanjima i biti izazvan različitim uzrocima - od traumatskih, preko inflamatornih do infiltrativnih. Stoga diferencijalna dijagnoza kod prisustva samo ovog nalaza može biti dosta široka, a u ovom radu predstavljamo dva naša pacijenta sa relativno retkim nalazima na SI zglobovima, koji dovode do bola u toj regiji, a koji na pregledu magnetnom rezonancom lako mogu biti pogrešno interpretirani kao sakroiliitis.

Prikaz bolesnika 1: Bolesnica stara 45 godina, sa bolom u leđima je upućena reumatologu od strane oftalmologa, nakon epizode iridociklitis. U dokumentaciji se navodi da je HLA B27 pozitivna, ANA slabo pozitivna, a na kliničkom pregledu je Menelov znak bio obostrano negativan. Upućena je na MR pregled SI zglobova na kom je uočena široka zona edema koštane srži sa ilijačne strane desnog SI zgloba. No, unutar te zone se ipak izdvaja i fokalna promena sklerotičnog ruba, promera oko 11mm, koja najpre odgovara osteoid osteomu. Ovaj benigni tumor se retko javlja u kostima karlice (najčešća lokalizacija u dugim kostima - femur i tibija u 50-60% slučajeva), ali smo u literaturi naišli na još jedan slučaj kod koga je slučajno otkriven zbog sumnje na spondiloartropatiju, na istoj lokaciji kao u ovom našem slučaju.

Prikaz bolesnika 2: Bolesnica stara 52 godine, je takođe upućena od strane oftalmologa, nakon ponavljanih iridociklitis, takođe HLA B27 pozitivna, sa anamnestičkim podacima o hroničnom bolu u leđima. I kod nje je Mennelov znak obostrano bio negativan, a upućena je na MR pregled radi razmatranja moguće spondiloartropatije tj. prisustva sakroiliitisa. I kod nje su na MR pregledu uočene široke zone edema koštane srži, ovog puta na sakralnoj strani, desnog SI zgloba, ali se detaljnim uvidom jasno izdvaja prisustvo tranzicionog lumbosakralnog pršljena sa formiranjem pseudozgloba između uvećanog transverzalnog nastavka L5 i sakruma sa desne strane (tip Castellvi IIa), sa edemom koštane srži na okrajcima ovog diartrotičnog zgloba. Ovakav nalaz je najčešće uzrokovan mehaničkim i degenerativnim faktorima, a može da upućuje na, pomalo kontroverznu, dijagnozu Bertolottijevog sindroma. Iako su tranzicione anomalije lumbosakralnog prelaza čest, mahom slučajan, nalaz kod radiološke dijagnostike LS prelaza (prevalenca od 4 – 35%, prosečna incidenca oko 12%) one su u najvećem broju slučajeva asimptomatske, a na pregledu magnetnom rezonancom ne daju patološki izmenjen intenzitet signala na koštanim strukturama kao u ovom slučaju.

Zaključak: Ovaj uporedni prikaz dve pacijentkinje sa sličnim tokom bolesti, kliničkim i laboratorijskim rezultatima i postavljenom sumnjom na sakroiliitis, a na MR pregledu praktično slučajno otkrivenim drugim, retkim, patološkim stanjima, nam ukazuje koliko su detaljna analiza snimaka, poznavanje diferencijalne dijagnoze i prepoznavanje različitih entiteta bitni za pravilno postavljanje dijagnoze i budući tretman pacijenata.

P 9.

OPTIČKI NEURITIS KAO EKSTRAGLANDULARNA MANIFESTACIJA PRIMARNOG SJOGREN SINDROMA – PRIKAZ SLUČAJA

Aleksandar Ivanović¹, Maja Zlatanović^{2,3}

¹Kliničko bolnički centar Zemun, ²Institut za reumatologiju, Beograd, ³ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Uvod: Primarni Sjögren sindrom (pSS) je hronično sistemsko auto imuno oboljenje koje zahvata suzne i pljuvačne žlezde uz brojne ekstraglandularne manifestacije usled limfocitne infiltracije visceralnih organa i posledičnih vaskulitičnih lezija. Oko 20-25% pSS pacijenata ima neurološke manifestacije sa fokalnim ili difuznim zahvatanjem centralnog ili perifernog nervnog sistema. Dominantno je zahvaćen periferni nervni sistem u vidu polineuropatija. Kao manifestacija zahvaćenosti centralnog nervnog sistema u literaturi se opisuje izolovani optički neuritis, a u slučaju i zajedničkog zahvatanja kičmene moždine neuromyelitis optica (NMO) ili neuromyelitis optica spektrum poremećaja (NMSOD). Neuromyelitis optica je autoimuno oboljenje koje zahvata optički nerv i kičmenu moždinu i često je udruženo sa IgG anti-aquaporin-4 antitelima (AQP4). Osobe sa AQP4 antitelima koje nemaju razvijenu punu kliničku sliku NMO se klasifikuju kao NMSOD. Prisustvo ekspresije aquaporin-4 u CNS-u, 50% strukturalna sličnost sa aquaporinom-5 koji je ekspimiran na membrani ćelija tkiva pljuvačnih žlezda su moguća objašnjena zajedničkog patofiziološkog mehanizma nastanka inflamatornih lezija kod bolesnika sa pozitivnim anti-AQP4 antitelima. Prisustvo ovih antitela može imati prediktivnu vrednost.

Cilj rada: Prikaz bolesnika sa pSS i ekstraglandularnim CNS manifestacijama.

Materijal i metode: Bolesnica starosti 41 godinu je maja 2023. godine nakon 10 godina od postavljanja dijagnoze pSS hospitalizovana u Institutu za reumatologiju zbog naglog pada vida na desnom oku. Mesec dana pre pojave slabljenja vida je imala ekstrakcije zuba sa plasiranjem šest

metalnih dentalnih implanta. Inicijalno dijagnoza pSS je postavljena na osnovu kliničke slike - suvoće usta i očiju, promena na koži potkolenica kao i pozitivnih imunoloških analiza (ANA poz. sitno mrljasta 1/160, anti Ro/SSA At više od 200, anti La/SSB At 25.0 anti DNK 2.9, anti Sm neg., ACLA IgG klase 2.3, IgM klase 3.2, C3 1.06, C4 0.25.). Tokom hospitalizacije klinički bez znakova kutanih vaskulitisa uz prisutnu kserostomiju, kseroftalmiju i zamućen vid na desnom oku. U laboratorijskim analizama biohumoralni zapaljenjski sindrom je bio miran, bez potrošnje komplementa i urednog sedimenta urina. MR pregled endokranijuma je bez patoloških promena. Na osnovu kliničkog, oftalmološkog i neurološkog pregleda, laboratorijskih ispitivanja, neuroimidžing ispitivanja, postavljena je dijagnoza optičkog neuritisa (papilitis optica). Kod naše bolesnice MR pregledom nisu udetektovane demijelinizacione lezije, a tokom 10 godišnje evolucije bolesti u par navrata se registrovao kutani vaskulitis koji se povlačio spontano bez korekcije terapije. Nije bilo kliničkih manifestacija neuroimijelitisa te od strane neurologa nije tražena analiza anti-AQ4 antitela. Započeto je lečenje pulsним dozama kortikosteroida na koju dolazi do povoljnog kliničkog odgovora, uz uvođenje azatioprina kao daljeg modaliteta hronične imunosupresivne terapije uz već postojeći hidroksihlorokvin.

Rezultati: Optički neuritis kod pSS bolesnika se može manifestovati kao bilateralan i unilateralan sa varijabilnim klinički tokom, a kada zahvata i kičmenu moždinu sugerise NMO/NMSOD kojeg karakteriše ozbiljna neurološka simptomatologija, blaga kseroftalmija, kserostomija uz druge ekstraglandularne manifestacije.

Zaključak: Neurolozi i reumatolozi trebaju biti svesni ove retke ali važne navedene neurološke manifestacije pSS. Rana dijagnoza i primena imunosupresivne terapije je značajna radi sprečavanja oštećenja i gubitka vida, ranog neurološkog relapsa i poboljšanja prognoze ovih bolesnika, pogotovo ako je optički neuritis u okviru NMO/NMSOD koji ima lošiju prognozu i učestalije relapse. Kao tema za buduće razmišljanje i razmatranje ostaje da li prethodna stomatološka intervencija implantacije metalnih dentalnih implanta može biti okidač razvoja optičkog neuritisa.

P 10.

NEUROSARKOIDOZA-PRIKAZ BOLESNIKA

Marina Vukčević¹, Nevena Bodić¹, Lana Međedović¹, Srđan Mavija²

¹Odeljenje reumatologije-Klinika za unutrašnje bolesti, ²Klinika za neurologiju,
Univerzitetski-klinički centar Republike Srpske, Banja Luka

Uvod: Neurosarkoidoza se javlja kod 3-5% bolesnika sa sistemskom sarkoidozom. Međutim, tačan broj je teško utvrditi jer je velik broj slučajeva bez jasno izraženih simptoma. Obdukcione studije pokazuju da se samo polovina slučajeva neurosarkoidoze dijagnostikuje za života. Oboljenje može da zahvati bilo koji dio CNS-a sa različitim stepenom težine bolesti. Uobičajene kliničke karakteristike uključuju glavobolju, encefalopatiju, poremećaj hoda, epi napade, abnormalnosti u ponašanju, poteškoće sa spavanjem, gubitak apetita, kranijalnu mononeuropatiju (uključujući vizuelnu, slušnu i vestibularnu disfunkciju), mijelopatiju, radikulopatiju, miopatiju i perifernu neuropatiju.

Cilj rada: je prikaz toka sarkoidoze sa pojavom neurosarkoidoze.

Materijal i metode: U ovom radu prikazujemo slučaj 71-godišnjeg bolesnika sa trogodišnjom istorijom sarkoidoze limfnih čvorova, kada se bolest manifestovala sa povišenom tjelesnom temperaturom do 37.8 C, grloboljom, neproduktivnim kašljem, otežanim gutanjem i gubitkom tjelesne težine oko 15 kg za dva meseca. Na nalazu kompjuterizovane tomografije je bila opisana generalizovana limfadenopatija. Dijagnoza je potvrđena histološkim nalazom nekazeoznih granuloma u

bioptatu limfnog čvora vrata a u laboratorijskim nalazima je bila povišena vrijednost sACE 199.9 U/L (20-70) i bile su normalne vrijednosti kalcijuma u serumu i urinu. Otpušten je iz bolnice uz preporuku za uzimanje prednizona u dozi od 40 mg na dan a doza se postepeno smanjivala do 5 mg na dan. Cijelo vrijeme se osjećao dobro i redovno se javljao na pulmološke kontrole. Zatim je hospitalizovan u odjeljenje reumatologije zbog 12-dnevnog osjećaja mučnine i povraćanja 2-4 puta dnevno, potiljačne glavobolje, vrtoglavice i malaksalosti. Po prijemu bolesnik je bio somnolentan, dezorijentisan i tahipnoičan. U inicijalnim laboratorijskim nalazima su utvrđeni leukocitoza, hipokalcemija i normalne vrijednosti sACE. Kompjuterizovanom tomografijom toraksa i abdomena su opisani uvećani limfatici intraperitonealno i retroperitonealno kao i uvećani limfatici u hilusu jetre i slezine a na magnetnoj rezonanci endokranijuma su opisani depoziti hemosiderina periventrikularno parijetalno lijevo (veličine do 3.3 cm), u lijevom talamusu (veličine do 1.5 cm), desno periventrikularno trigonalno (veličine do 1.2 cm) i u desnom posteriornom aspektu ponsa (veličine do 0.7 cm) uz izražen edem oko promjena i prisutno postkontrasno pojačanje mekih moždanica izraženije infratentorijalno uz cerebelum, vermis, moždano stablo i u sulkusima supratentorijalno. Na osnovu navedenih promjena postavljena je dijagnoza neurosarkoidoze. Liječenje je započeto sa pulsним dozama metilprednizolona u dozi od 1000 mg iv. tri dana, zatim nastavljena terapija sa metilprednizolonom u dozi od 80 mg iv. na dan i Metotrexat u dozi od 15 mg sedmično. Tokom hospitalizacije kod bolesnika se pogoršava opšte stanje, dolazi do produbljanja poremećaja svijesti, kome i letalnog ishoda.

Zaključak: Neurosarkoidoza je relativno rijetka forma sarkoidoze i ima višu stopu mortaliteta i morbiditeta, te je neophodna rana dijagnoza bolesti radi započinjanja agresivne terapije imunosupresivnim lijekovima i glukokortikoidima.

P 11.

NEDIFERENTOVANA BOLEST VEZIVNOG TKIVA ILI MEŠOVITA BOLEST VEZIVNOG TKIVA-DIJAGNOSTIČKA DILEMA

Sanja Milutinović¹, Maja Zlatanović^{1,2}, Dejan Dudok¹

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

Uvod: Mešovita bolest vezivnog tkiva (MBVT) je hronična sistemaska bolest sa nekim karakteristikama sistemskog lupusa, sistemske skleroza, inflamatornog miozitisa ili dermatomizitisa, reumatoidnog artritisa i povišenog titra antitela na uridin-1 ribonuklearni protein (anti-U1-RNP). Nediferentovana sistemaska bolest vezivnog tkiva (nSBVT) je definisana karakteristikama sistemske bolesti vezivnog tkiva (SBVT) ali bez ispunjenja kriterijuma za pojedinačnu SBVT ili za MBVT.

Cilj rada: Prikaz nastanka bolesti sa diferencijalno dijagnostičkom dilemom MBVT ili nSBVT.

Materijal i metode: 55-god. bolesniku prve tegobe se javljaju juna 2022. nakon zamene amalgamske plombe (živa, bakar, kalaj, srebro, cink). Promene su se javljale sukcesivno: 1) eritematozno, eksudativno skvamozno, u jednom ataku pustolozne kožne promene, najviše na licu, ponekad na nogama, metakarpofalanegalnih (MCP) zglobovima, trupu, uz prethodno zatezanje kože i svrab. Prolaze nakon par dana na kortikosteroidne injekcije. Po smirenju kožnih promena ostaju hiperpigmentovane plaže. Dermatološke dijagnoze bile su dermatitisa ili suspektne kožni T-ćelijski limfom. Nije rađena biopsija. 2) otok sluznice nosa uz uvećanja nosa. Rtg sinusa uredan 3) promena na nepcu- nestaje posle 2 amp kortikosteroida, 4) osećaj nedostatka daha i zamora (počeli nakon

Covid infekcije 2020.) 5) povremeni bolovi u šakama, per anamnesis, povremeni otok od par dana cele šake ili MCP zglobova, trnjenje šaka 6) probadajući, povremeni, migrirajući bolovi u stomaku, 7) učestali bolovi u analnoj regiji od 2019.- kolonoskopija: uredna., 8) od januara 2023. suv kašalj, 9) povremeni osećaj otežanog gutanja čvrste i tečne hrane, 10) vrtoglavica, loša koncentracija, mentalna usporenost, depresija. Magnetna rezonanca endokranijuma 2023.: simetrično, reduktivne, hipotrofične promene cerebralno. Hronične mikroskopske lezije supratentorijalna bela masa. Dilatacija koronarnog sistema bazalnih cisterni. Praranazalne šupljine bez stranog sadržaja, signifikantnih inflamacijskih manifestacija. Sledeći laboratorijski nalazi bili su u referentnim granicama: krvna slika, biohemija, reumatoidni faktor, antineutrofilna citoplazmatska antitela (At), At na dvolančanu dezoksiribonuklearnu kiselinu, anti-Sm At, lupus antikoagulans, C3/C4 komplement, d-dimer, anti La At, anti topo-Scl-70 At, anti-Jo at, antikardiolipinska At, At na beta2-glikoprotein, At na mijeloperoksidazu, At na ribonukleoprotein, At na humani virus imunodeficijencije, At na virus hepatitisa B, PCR za virus hepatitisa C, antimito hondrijalna At, antiglatkomišićna At, antitela na mikrozome jetre i bubrega tipa 1, miozitis EL profil, T. Palladium At, Brucella At, T. Canisgati At, T. Goodni At, Borellia At, Quantiferon test, teški metali u serumu, ultrazvuk abdomena, kapilaroskopija (tip 0), Rendgen pluća i sinusa.

Sledeći nalazi su bili patološki: antinuklearna At, mrljasta (1/320), At na citrulisani ciklični peptid (+48,8), anti-U1-RNP At +14,7 (normalno do 5 U/ml), antiparijetalna At (1/160). **Rezultati:** Zbogodsustvo akutnih kliničkih promena i povišenih laboratorijskih parametara inflamacije bolesniku je za sada uveden samo Resochin 250 mg dnevno, antihistaminik Nixar 20mg 1x1 po potrebi, Paracetamol 500mg, Bromazepam 3mg uveče. Bolesnik se za sada dobro oseća.

Zaključak: Bolesnik ima anamnestičke i neke imunološke parametre koje, u ovom trenutku ne zadovoljava kriterijum nijedne specifične SVBT, što bi išlo u prilog nSBVT. Zbog povišenog titra anti-U1-RNP At, bolesnika treba prvenstveno pratiti u pravcu razvoja MBVT za čiju dijagnozu nisu zadovoljeni prihvaćeni kriterijum za MBVT.

P 12.

INTERSTICIJSKA FIBROZA PLUĆA POSLE PNEUMONIJE IZAZVANE SARS-CoV-2 VIRUSNE INFEKCIJE KOD BOLESNICE SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM LEČENE INHIBITOROM FAKTORA NEKROZE TUMORA ALFA- PRIKAZ SLUČAJA

Tanja Janković^{1,2}, Jelena Zvekić-Svorcan^{1,2}, Ksenija Bošković^{1,2}, Ivana Minaković^{1,3}, Aleksandra Savić^{1,2}, Aleksandra Glavčić^{1,2}

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

³Dom zdravlja Novi Sad, Novi Sad

Uvod: Kliničke karakteristike COVID-19 kod pacijenata sa sistemskim reumatskim bolestima su različite, a samo prisustvo reumatološke bolesti može biti povezano sa više negativnih ishoda. Rani izveštaji sugerišu da je upotreba inhibitora faktora nekroze tumora-a (TNF- α) kod pacijenata sa RA koji su imali teži oblik pneumonije može dovesti do razvoja intersticijske fibroze pluća. Cilj ovog rada je da prikaže bolesnicu sa razvojem intersticijske fibroze pluća nakon pneumonije izazvane Covid-19 infekcijom koja je predhodno lečena TNF inhibitorom.

Prikaz slučaja: Pacijentkinji staroj 59 godine 2010. godine postavljena je dijagnoza seropozitivnog reumatoidnog artritisa i započeto lečenje tabletama Delagyla 250mg jedanput dnevno uz manje doze kortikosteroida. Od drugih bolesti ima hipertenziju. Nije pušač. Usled kardioloških tegoba koje su se manifestovale lupanjem srca, a koje su povezivane sa uzimanjem Delagyla nakon 6 meseci je zamenjen tabletama metotreksata (MTX) u maksimalnoj podnošljivoj dozi od 20mg/ nedeljno subcutano. Oktobra 2020. godine uvodi se i drugi BML Sulfosalazin EN u dnevnoj dozi od 1gr. Sve vreme je na terapiji glukortikoidima. Zbog perzistiranja visoke aktivnosti bolesti praćene povišenim pokazateljima inflamacije u terapiju se uvodi biološki lek iz grupe TNF inhibitora - golimumab uz nastavak primene MTX. Prvu dozu golimumaba od 50mg/0,5ml 1x mesečno, subcutano, primila je novembra 2020. i do kraja marta 2021. ostvarila je umerenu aktivnost bolesti. Krajem marta 2021. dolazi do pojave febrilnosti, suvog kašalja, opšte slabosti, malaksalosti i dispneje. Uzet je bris za PCR test na SARS-CoV-2 koji je bio pozitivan. U laboratorijskim nalazima domirala je leukopenija sa limfopenijom uz višestruko povećanje vrednosti CRP, trasaminaza i i D-dimera. Urađenom kompjuterizovanom tomografijom (CT) toraksa verifikovane su na oba plućna krila zasenčenja po tipu „ mlečnog stakla“ virusne etiologije sa zahvatanjem do 25% parenhima. Lečena na Odeljenju za infektivne bolesti Opšte bolnice u Subotici u periodu od mesec dana po protokolu za lečenje Covid-19 infekcije antibioticima, kortikosteroidima, niskomolekularnim heparinom i polivitaminskom terapijom. Nakon 10 dana, na ponovljenom CT toraksa nativno i sa i.v kontrastom uočava se na oba plućna krila zone zasenčenja po tipu „mlečnog stakla“ i konsolidacijom sa ukupno zahvatanjem 70% plućnog parenhima. Oksigenom terapijom uz pomoć kiseoničke maske, a prema aktuelnoj gasnoj razmeni koriguje se hipoksija. Prima tocilizumab u dozi od 400mg. Po otpustu redovno je kontrolisana od strane pulmologa. Perzistira osećaj zamora, slabosti, brzog zamaranja i dispneje radi čega se u terapiji uvodi sprej Alvesco 160 1x1 udah/dnevno Auskultatorni nalaz na plućima – pooštreno disanje, SpO2 96%, Spirometrija- restriktivni poremećaj plućne ventilacije blažeg stepena dok su na radiogramu pluća vidljive fibrotične promene sa manjim obostrano mrljastim zasenčenjima. U terapiju se uvodi Foster sprej a 100/6 mcg 2x2 udaha, Durophylin a 125mg 2x1 a potom Berodual sprej. Na kontrolnom CT grudnog koša, januar 2023. obostrano u gornjim i srednjim plućnim partijama trakaste fibrozne promene i zadebljanja interlobularnog intersticijuma. SpO2 98%. Do akutizacije zglobnih tegoba dolazi decembra 2022. godine te je dat predlog za promenu biološke terapije s ciljem uvođenja lekova sa drugim mehanizmom delovanja. Februara 2023. započeto lečenje JAK inhibitorom –tabletam baricitiniba u dozi od 4mg dnevno kao monoterapija uz manje doze deflazakorta od 6mg dnevno. U periodu od 5 meseci primenom ovog leka ostvarena je niska aktivnost bolesti DAS28 3,0. CDAI 10. HAQ index 0,5.

Zaključak: Klinički značajna intersticijska bolest pluća se javlja kod oko 10% pacijenata sa reumatoidnim artritismom. Za sada nema dovoljno podataka o riziku upotrebe bioloških i ciljanih sintetičkih antireumatskih lekova koji modifikuju bolest (b/tsDMARD) na razvoj intersticijske bolesti pluća kod pacijenata sa RA. Teže akutne pneumonije u COVID -19 infekciji kod bolesnika sa RA mogu dovesti do intersticijalne fibroze pluća. Istraživanja sugerišu da otprilike 10–20% pacijenata sa COVID-19 razvija produžene simptome koji su povezani sa stanjem nakon COVID-19.

**ZANIMLJIVI SLUČAJEVI
IZ PRAKSE**

US 9.

BOLESNICA SA REFRAKTARNIM BEHCETOVIM SINDROMOM USPEŠNO LEČENA INFLIXIMABOM

Aleksandra Nešković¹, Dušan Škiljević^{2,3}, Goran Radunović^{1,3}, Mirjana Šefik-Bukilica^{1,3}, Predrag Ostojić^{1,3}

¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Klinika za dermatovenerologiju UKC Srbije,

³Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Behcetova bolest predstavlja sistemski vaskulitis koji se najčešće prezentuje rekurentnim oralnim i genitalnim ulceracijama, očnim i kožnim lezijama, ali može da zahvati i druge organske sisteme. Bolesnici najčešće imaju dobar terapijski odgovor na primenu kolhicina, ali postoje i refraktarni oblici Behcetove bolesti, koji zahtevaju druge modalitete lečenja.

Cilj: Prikaz bolesnice sa refraktarnim Behcetovim sindromom i povoljnim terapijskim odgovorom na TNF inhibitore.

Materijal i metode: Bolesnica stara 36 godina se od svoje 18. godine života leči pod dijagnozom Behcetove bolesti. Bolest se prezentovala orofaringealnim i urogenitalnim ulceracijama, kožnim promenama (sterilnim pustulama) i artritima. Prvobitno je lečena kolhicinom, koji nije bio dovoljno efikasan, metotreksatom koji je doveo do lezije jetre, a zatim i dapsonom koji je isključen zbog methemoglobinemije. Zatim lečena mikofenolat-mofetilom 2x750mg, a potom i ciklosporinom A, ali bez značajnijeg efekta na ulceracije. Prema savetu lekara iz Turske, gde je odučila da ode na konsultaciju, lečenje je nastavila azatioprinom i etanerceptom 50mg/nedeljno, sa povoljnim terapijskim odgovorom. Azatioprin je potom prekinut zbog leukocitopenije. Nakon višegodišnje primene etanercepta kao monoterapije, ponovo se javljaju afte u usnoj duplji, kao i otoci skočnih zglobova. U terapiju je zatim uz etanercept uveden i kolhicin, ali uprkos tome dolazi do progresije oralnih ulceracija i pojave promena na genitalnoj sluznici i koži. Doneta je odluka da se umesto etanercepta u terapiju uvede adalimumab 40 mg s.c. na II nedelju. Bolesnica terapiju adalimumabom počinje da prima u monoterapiji, sa povoljnim odgovorom, ali neredovno, sa prekidima iz nemedicinskih razloga. Kada je lečenje nastavila u našoj ustanovi, uz adalimumab redovno pije metotreksat u dozi od 15 mg/nedeljno, ali je izostao dobar terapijski odgovor, zabeležen na početku lečenja. Utvrđeno je prisustvo neutrališućih antitela na adalimumab, što je ukazalo da je kod bolesnice došlo do razvoja imunogene reakcije i sekundarne rezistencije na lek. U tom trenutku bolesnica ima izražene orofaringealne i genitalne ulceracije, kao i kožne promene u smislu pustulo-papuloznih eflorescencija. Lečenje nastavlja infliximabom 3mg/kg, a pored biološke terapije pije metotreksat u dozi od 10 mg/nedeljno i azatioprin 125 mg dnevno. Bolesnica je do sada primila četiri doze infliximaba – 0., 2., 6. i 14. nedelje (3mg/kg), što je uz ostalu imunosupresivnu terapiju dovelo do kompletnog povlačenja mukokutanih i zglobnih manifestacija bolesti.

Zaključak: Naša bolesnica sa refraktarnim Behcetovim sindromom je pokazala povoljan terapijski odgovor na TNF inhibitore. Na primenjenu monoterapiju etanerceptom, a potom i adalimumabom je došlo do razvoja sekundarne rezistencije, dok se i dalje uspešno leči infliximabom u kombinaciji sa metotreksatom i azatioprinom.

US 10.

PRIKAZ SLUČAJA BOLESNICE SA ARTRITISOM NAKON ČIKUNGUNJA VIRUSNE INFEKCIJE

Jelena Aleksić¹, Ivica Jeremić², J. Milićević³

¹Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika „Železnice Srbije“, Beograd,

²Institut za reumatologiju, Beograd, ³Opšta bolnica Požega

Uvod: Čikungunja (ČK) je bolest koju izaziva čikungunja virus (ČKV), alfavirus koji pripada porodici Togavirusa i prenosi se ubodom inficiranih *Aedes aegypti* i *Aedes albopictus* ženke komaraca. ČKV cirkuliše unutar suptropskih i tropskih regiona, sa sporadičnim slučajevima u Evropi i Severnoj Americi koji se javljaju uglavnom kod putnika. Ime potiče iz Makonde jezika, što znači „ono što se savija“. Značenje se odnosi na položaj pacijenta sa jakim bolovima u zglobovima koji karakterišu ovu infekciju. Tokom akutne faze, glavne manifestacije su visoka temperatura, glavobolja, konjuktivitis, mučnina, povraćanje, umor, bol u leđima, mialgija i artralgiya. Zahvatanje zglobova može da se prezentuje u vidu poliartralgiya, ali i poliartritisu i može da ima hronični tok.

Cilj rada: je prikaz toka bolesti i globalnih manifestacija kod bolesnice sa čikungunja infekcijom.

Materijal i metode: Pacijentkinja starosne dobi 49 godina se javlja na pregled kod reumatologa, oko 3 nedelje nakon dijagnostikovane ČKV infekcije. Žali se na stalne bolove u šakama, kolenima, stopalima i osećajem umora. Bolest je počela sa bolovima u zglobovima šaka i stopala, visokom temperaturom koja se održavala narednih 7 dana sa vrednostima do 40 stepeni i ospom u vidu eritematoznih makula po trupu i proksimalnim delovima ekstremiteta, glavoboljom, ulceracijama u ustima, otokom lica, šaka, stopalima i skočnih zglobova i bolom u vratnoj, lumbalnoj kičmi, krstima, kukovima, kolenima, Ahilovim tetivama što je otežavalo kretanje. Pregledana je u Indoneziji na početku bolesti u Hitnoj službi gde su urađene laboratorijske analize i nađena leukopenija i povišene vrednosti C-reaktivnog proteina. Urađena je paleta virusoloških analiza gde je PCR tehnikom nađen ČKV. Započeto je lečenje parenteralnom nadoknadom tečnosti i elektrolita, deksametazonom, gastroprotektivnom terapijom i inozin pranobeksom 1500mg/dan. Šest dana od početka bolesti ospa se proširila po celom telu i licu, pojavom konjuktivitisa i otokom limfnih čvorova. U laboratorijskim nalazima dolazi do produbljivanja neutropenije, razvoja trombocitopenije i blagog skoka transaminaza. U momentu pregleda reumatologa, navodi da su bolovi u zglobovima celodnevni, uz osećaj ukočenosti koji traje pre podne. U kliničkom nalazu artritis MCP 2,3,4, PIP 2,3 obostrano, daktilitis 2 prsta desne šake, artritis talonavikularnog zgloba. UZ nalaz na šakama i stopalima: znaci artritisa MCP 2-4 obostrano, CMC 1 desno, tendinitisa fleksora svih prstiju, tenosinovitis fleksora 2 prsta desno, tendinitisa tetiva stopala (m.tibialis anterior obostrano, m. flexor halucis longus levo, mm.peronealis desno), znaci artritisa talonavikularnog i navikulokuneiformnog zgloba levo. Uveden prednisolon u dozi 10mg/dan. Deset dana kasnije, javio se otok burze pes anserinusa desnog kolena. Aplikovana lokalno ampula betametazona na koje su se tegobe skoro kompletno povukle.

Zaključak: Iako su virusni artritisu po svom toku blage bolesti, infekcija ČKV može da dovede do ozbiljnog artritisa koji može da pređe u hronični. Čikungunja artritisu pokazuje dobar odgovor na kortikosteroide što se pokazalo i kod naše bolesnice. Imajući u vidu klimatske promene, postoji mogućnost autohtone transmisije u zemljama mediterana tokom letnjeg perioda u budućnosti, kao što se desilo sa virusom zapadnog Nila.

US 11.

EOZINOFILNI MIOPERIKARDITIS KOD MLADE BOLESNICE – EOZINOFILNA GRANULOMATOZA SA POLIANGIITISOM ILI NEŠTO DRUGO?

Marina Vujović¹, Jelena Šarić², Branka Bonači-Nikolić^{3,4}, Marija Zdravković^{2,4}, Predrag Ostojić^{1,4}

¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²KBC “Bežanijska Kosa” Beograd,

³Klinika za alergologiju i imunologiju UKC Srbije, ⁴Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Eozinofilna granulomatoza sa poliangitisom (EGPA) je nekrotizujući, granulomatozni vaskulitis, dominantno malih krvnih sudova. Neretko se dijagnoza EGPA postavlja isključivanjem drugih oboljenja.

Cilj rada: Prikaz bolesnice sa eozinofilnim mioperikarditisom i dijagnostičkih dilema do utvrđivanja definitivnog uzroka ovog teškog, po život opasnog stanja.

Prikaz slučaja: Bolesnica starosti 44 godine, koja se od ranije se leči od bronhijalne astme i hroničnog sinuzitisa, hospitalizovana je u decembru 2022. godinena odeljenju kardiologije KBC “Bežanijska Kosa” sa znacima akutne srčane insuficijencije. Bolest je počela bolovima i probadanjem u grudima, praćenim izrazitom slabošću i osećajem nedostatka vazduha pri najmanjem naporu. Auskultacijom nad plućima utvrđen je oslabljen disajni šum obostrano bazalno, srčana radnja je bila ritmična, tonovi tmuli, bez šumova. U hematološkim analizama dominirala je leukocitoza (Le 25,2 x 10⁹/l) sa izraženom eozinofilijom (Eo 14,1 x 10⁹/l), uz visok NT-proBNP (>7000 pg/ml), CK (251 U/L) i troponin-I (2707 ng/ml). Učinjena je opsežna dijagnostika (UZ srca, MSCT toraksa, abdomena i male karlice) gde su opisani pleuralni i perikardni izliv, ascites, infiltrativne promene u plućima iblaga proteinurija (0,5g/24^h) bez hematurije, a nalaz na MR srca je bio tipičan za eozinofilni mioperikarditis. Imunoseroške analize bile su negativne (ANA, ANCA, anti-beta2 GP-I, acLA, anti-MPO, anti-PR3, ACPA). Postavljena je sumnja na EGPA (Sy Churg-Strauss) i započeta terapija glukokortikoidima u dozi od 1mg/kgTT metilprednizolona, na šta se kardiopulmonalni status dramatično popravio, a broj eozinofila u krvi se značajno smanjio (Eo 0,16 x 10⁹/l). Nastavila je da pije prednizon uz postepeno smanjivanje doze, a u terapiju je uveden azatioprin 100mg dnevno. Kontrolni UZ srca iz januara 2023. bio je uredan, bez perikardnog izliva. Ponovljeni MSCT grudnog koša pokazao je da su se infiltrati u plućnom parenhimu potpuno povukli. Ipak, uprkos dobrom odgovoru na antiinflamatornu i imunosupresivnu terapiju, za definitivnu dijagnozu EGPA, bilo je potrebno isključiti druge eozinofilne poremećaje. Bolesnica je februara 2023. godine hospitalizovana na 5. bolničkom odeljenju Instituta za reumatologiju. Urađena je paleta alergoloških testova, kojima nije utvrđeno postojanje alergijskih oboljenja. Urađena je biopsija kostne srži, a PH nalaz ukazao je na hipereozinofiliju, sa mišljenjem patologa da bi moglo da se radi o eozinofilnoj leukemiji. Hematolog ipak zaključuje da nema kriterijuma za hematološko oboljenje, s obzirom na dobar odgovor na glukokortikoidnu terapiju (normalizacija broja eozinofila i drastičan oporavak bolesnice). U cilju isključenja parazitarne oboljenja, a prema savetu infektologa, urađen je pregled stolice na protozoe i helminte, kao i antitela na *Trichinella spiralis*, *Taenia solium*, *Borrelia burgdorferi* i mikrofilarije (sve negativno). Međutim kod bolesnice je nađeno prisustvo IgG antitela na *Toxocara canis*, zbog čega je pacijentkinja upućena na ponovni pregled infektologa, koji je bio mišljenja da se radi o parazitarnoj eozinofiliji izazvanoj *Toxocarom canis*, te se u terapiju uvodi albendazol u dozi od 400mg dnevno. Isključena je terapija azatioprinom i nastavljeno sa redukcijom doze glukokortikoida.

Zaključak: Eozinofilija može biti uzrokovana alergijskim, infektivnim, neoplastičnim ili autoimunskim stanjima. Vodeći uzrok eozinofilije u pedijatrijskoj populaciji su parazitarne infekcije, međutim treba misliti i na mogućnost parazitoza kod odraslih osoba sa eozinofilnim poremećajima. Sistemske manifestacije infekcije *Toxocarom canis* mogu se različito klinički ispoljiti i biti pogrešno dijagnostikovani kao razne druge bolesti, među kojima je i EGPA.

US 12.

AKUTNI INFARKT MIOKARDA I ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR KAO INICIJALNA MANIFESTACIJA TAKAJAŠI ARTERITISA-PRIKAZ SLUČAJA

Sonja Golubović^{1,2}, Mia Manojlović^{2,3}, Tatjana Ilić^{1,2}, Dejan Čelić^{1,2}, Milica Popović^{1,2},
Vanja Nožica¹, Siniša Živković^{1,2}, Lada Petrović^{1,2}, Slobodan Torbica^{2,4} Filip Samardžić

¹Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, Univerzitetski klinički centar Vojvodine, ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, ³Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetski klinički centar Vojvodine, ⁴Klinika za radiologiju, Univerzitetski klinički centar Vojvodine

Uvod: Takajaši arteritis (TA) predstavlja retko, hronično oboljenje koje se odlikuje granulomatoznim oboljenjem velikih krvnih sudova, prvenstveno aorte i njenih glavnih grana. U ovom radu biće prikazan kompleksan slučaj pacijentkinje kod koje je došlo do razvoja akutnog infarkta miokarda kao inicijalne manifestacije Takajaši arteritisa, sa daljim razvojem ishemijskog moždanog udara u sklopu ove bolesti.

Cilj rada: Prikaz slučaja pacijentkinje sa neuobičajenim tokom i inicijalnim manifestacijama Takajaši arteritisa.

Materijal i metode: Pacijentkinja starosti 51 godinu je hospitalizovana na Kliniku za nefrologiju i kliničku imunologiju Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine radi ispitivanja osnovne bolesti. Tokom hospitalizacije, iznenadno dolazi do razvoja intenzivnog bola u grudima, koji se dalje komplikovao kliničkim simptomima i znacima srčane insuficijencije sve do nivoa kardiogenog šoka. Elektrokardiografskim zapisom identifikovani su znakovi akutnog infarkta miokarda prednjeg zida sa ST-elevacijom (STEMI), i izrazito povišenim vrednostima kardiospecifičnih enzima. Urađena je hitna koronarna angiografija koja je ukazala na suženje ostijalnog segmenta prednje silazne arterije, a primarnom perkutanom intervencijom je plasiran lekom obložen stent u pomenuti sud. Zbog pojave bola u leđima, hemodinamske nestabilnosti i razlike u vrednostima krvnog pritiska između gornjih ekstremiteta, načinjena je hitna CT angiografija koja je ukazala na okluziju leve ACC, a.subclaviae i a.axillaris kao i penetrirajući aortni ulkus lokalizovan infrarenalno. U daljem toku hospitalizacije dolazi do pojave levostrane slabosti gornjih i donjih ekstremiteta, te je urađen CT endokranijuma. Verifikovana je akutna ishemijska lezija visoko parijetalno desno, kao i hronična ishemijska lezija frontalno desno. Dopler ultrasonografija karotida i vertebralnih arterija pokazala je okluziju levo, stenozu desne ACC / ACE sa "macaroni sign". Imunološka ispitivanja su pristigla negativna (antinuklearna antitela na jetri primata i Hep-2 cells, ANCA, anti Beta2 glycoprotein IgG i anti Beta2 glycoprotein IgM At, anti kardiolipinska At and lupus antikoagulans), a identifikovane su povišene vrednosti parametara inflamacije (SE 56mm, CRP of 54 g/l). Konačna dijagnoza Takajaši arteritisa je ustanovljena i u terapiju su uključeni kortikosteroidi (prvenstveno u pulsnoj dozama) sa prvim pulsom ciklofosfamida od 1000mg. Pacijentkinja se u daljem toku oporavila, došlo je do regresije neuroloških tegoba i otpuštena je na dalje praćenje sa preporukom za oralnu kortikosteroidnu terapiju i mesečnim pulsevima ciklofosfamida.

Zaključak: Takajaši arteritis predstavlja retko, ozbiljno oboljenje koje se nekad može prezentovati neuobičajenim tokom, te je potrebno razmotriti prisustvo ove bolesti i od mladih osoba ženskog pola sa akutnim koronarnim sindromom i moždanim udarom.

US 13.

SINDROM PREKLAPANJA SISTEMSKOG ERITMESKOG LUPUSA I POLIMIOZITISA SA SEKUNDARNIM ANTIFOSFOLIPIDNIM SINDROMOM I TROMBOZOM ABDOMINALNE AORTE – PRIKAZ SLUČAJA I DIFERENCIJALNO-DIJAGNOSTIČKE DILEME SA PREGLEDOM LITERATURE

Novica Dimić¹, Sonja Stojanović^{1,2}, Bojana Stamenković^{1,2}, Valentina Živković^{1,2}, Jovan Nedović¹, Jovana Cvetković¹, Jasmina Jocić¹, Ivana Aleksić¹, Miljana Šarac¹

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

Razvoj tromboze je moguća komplikacija kod sistemskog eritematoznog lupusa (SLE) i ovaj proces je multifaktorski. Najčešći oblik vaskulitisa kod SLE je vaskulitis malih krvnih sudova. Aortitis sa trombozom aorte kod SLE je izuzetno retka komplikacija. Najvažniji faktor rizika je prisustvo antifosfolipidnih antitela (AFA). Međutim, oko 40% odraslih sa SLE koji su negativni na AFA, ima trombozu, što ukazuje na značaj drugih faktora rizika. Prema tome faktore rizika za aterosklerozu i trombozu treba detaljno i redovno procenjivati i lečiti kod obolelih od SLE sa sekundarnim antifosfolipidnim sindromom (SAFS). U svakodnevnoj kliničkoj praksi problem mogu predstavljati dileme o etiologiji tromboze (DDg razmatranje: ateroskleroza/sekundarni SAFS /Birgerova bolest...). Prezentovali smo bolesnicu iz kliničke prakse sa sindromom preklapanja (SLE+polimiozitis), SAFS, manifestnom trombozom abdominalne aorte i ilijačnih arterija i prisutnim klasičnim faktorima rizika za aterosklerozu. Dijagnoza sindroma preklapanja SLE nefritisa i polimiozitisa je postavljena 2002. god. od kada je bolesnica na terapiji Azatiopinom (AZA) i Hidroksiholorohinom. Glikokortikoidna (GK) terapija je prekinuta 2013.god. zbog registrovanih gastričnih ulceracija, a iste godine je zbog oftalmoloških komplikacija obustavljen antimalarik. Redovno je uzimala AZA u dozi 50 mg dn. uz održavanje niske aktivnosti bolesti. Oktobra 2022.god. dolazi do razvoja ulceronekrotične promene na distalnom delu desne potkolenice. Bolnički je lečena novembra 2022.godine parenteralnom GK i antibiotskom terapijom. U tom trenutku nije bilo dovoljno eliminata sa SAFS, nastavljeno je sa terapijom AZA 100 mg dnevno uz peroralni antibiotik. Zbog nepalpabilnih pulseva na arterijama DE i daljeg tretmana ulceracije tražen je pregled vaskularnog hirurga. Decembra 2022.god. je na MSCT aorte i perifernih arterija registrovana okluzija abdominalne aorte od nivoa ishodišta renalnih arterija sa propagacijom trombotičnih masa koje okludiraju obostrano CIA, IIA i EIA. Marta 2023.god. je urađena vaskularna hirurška intervencija – trombektomija i ugradnja aorto-bifemoralnog premošćenja sa sintetičkim tubularnim graftom. Poslednji put je bolnički lečena na Klinici za reumatologiju juna 2023.god. kada je zaključeno da kliničkom slikom dominira pomenuta vaskularna simptomatologija koja je najverovatnije posledica generalizovane ateroskleroze, a ne sistemske bolesti vezivnog tkiva (osnovna bolest u niskoj aktivnosti). Kriterijumi za dijagnozu SAFS su tada bili ispunjeni (ponavljana pozitivna AFA, trombotski događaj, jedan spontani pobačaj u 6. nedelji trudnoće) zbog čega je savetovano uvođenje oralne antikaogulantne terapije (NOAK) nakon konsultacije vaskularnog hirurga. Ranije registrovana ulceracija na distalnom delu desne potkolenice je bila u fazi regresije. Nastavljeno je sa terapijom AZA 50 mg dnevno i GK (Deflazakort) 15 mg dnevno.

Ključne reči: *sistemski eritemski lupus, antifosfolipidni sindrom, ateroskleroza, tromboza aorte*

**KLINIČKE
RADIONICE**

Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

NERADIOGRAFSKI AKSIJALNI SPONDILOARTRITISI: DIJAGNOZA, TOK BOLESTI I LEČENJE

MIRJANA ZLATKOVIĆ-ŠVENDA, MILICA GRUJIĆ, SLAĐANA ŽIVOJINOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) klasi- fikacioni kriterijumi za spondiloartritise (SpA) iz 2009. godine dele spondiloartritise na dve velike grupe: pretežno aksijalni (axSpA) i pretežno periferni (pSpA). AxSpA obuhvata radiografski aksijalni spondiloarthritis (r-axSpA) -predstavnik je ankilozirajući spondilitis i neradiografski aksijalni spondiloarthritis (nr-axSpA). Kod r-axSpA ispunjeni su radiografski kriterijumi za sakroiliitis prema modifikovanim Nju York kriterijumima (unilateralni sakroiliitis stadijuma 3/4 ili 4/4, odnosno bila- teralni sakroiliitis stadijuma 2/4, 3/4 ili 4/4), dok nr-axSpA obuhvata bolesnike sa kliničkim karak- teristikama za axSpA, koji nemaju opisane radiografske kriterijume za sakroiliitis (SI). Nr-axSpA se može podeliti na tzv „imaging arm“ (tipične anatomske promene- inflamatorna lezija sakroilijačnih zglobova otkrivena na magnetnoj rezonanciji (MR) ali bez radiografski potvrđenog sakroiliitisa prema New York kriterijumima) i tzv.„clinical arm“ (samo pozitivan HLA-B27 antigen u odsustvu sakroilitisa na RTG prema New York kriterijumima, kao i bez nalaza aktivnih lezija sakroilijačnog zgloba na MR) . Uočeno je da od r-axSpA češće oboljevaju muškarci, pušači, i to u ranijem život- nom dobu (oko 26. godine), dok od nr-axSpA češće oboljevaju žene (oko 28. godine). Periferne manifestacije bolesti (arthritis, entezitis i daktilitis) češće se javljaju kod nr-axSpA. Nema razlike u procentu javljanja inflamatornog bola u leđima, HLA B27 pozitivnosti, psorijaze i inflamatornih bo- lesti creva između nr-axSpA i r-axSpA. Vrednosti sedimentacije eritrocita i CRP-a značajno su više u grupi pacijenata sa radiografskim oštećenjem sakroilijačnih zglobova u odnosu na bolesnike bez njega (SE 24 vs 20, CRP 9.3 vs 6.2). Uveitis se češće registruje kod pacijenata sa r-axSpA u odnosu na nr-axSpA (18% i 14.3%). Nisu uočene značajne razlike u vrednostima BASDAI, ASDAS-CRP, VAS proceni bola bolesnika, trajanju jutarnje ukočenosti u krstima, kao i pacijentovoj globalnoj proceni aktivnosti bolesti. Takodje, nisu uočene razlike u proceni kvaliteta života kroz upitnike ASQoL, SF-36 i EQ-5D, ali je primećena značajna razlika u vrednostima BASMI i BASFI indeksa koja se može objasniti težim strukturnim oštećenjima SI zglobova u grupi sa r-axSpA. Prisustvo erozija SI zglobova, masne degeneracije i pojava sindezmodofita značajno je češća kod pacijenata sa r-axSpA što se može objasniti dužim trajanjem bolesti. Iako su identifikovani markeri progresije bolesti od nr-axSpA ka r-axSpA koja se dešava kod 10-40% bolesnika (HLA-B27 pozitivnost, MRI detektovan BMO na početku bolesti, povišen CRP), još uvek nije razjašnjeno zašto neki bolesnici progrediraju u r-axSpA. Pacijenti sa nr-axSpA, čak i da nikada ne razviju r-axSpA, imaju jednak stepen aktivno- sti bolesti, funkcionalnog oštećenja i uticaja bolesti na svakodnevni život, te je pretpostavljeno da bi podjednako trebalo da se leče kao i pacijenti sa r-axSpA. Ispitivanje odgovora na terapiju kako primenom lekova iz grupe NSAIL, tako i primenom terapije iz grupe konvencionalnih i bioloških lekova nije pokazala značajne razlike između pacijenata sa nr-axSpA i r-axSpA. Stoga su 2023. godine objavljeni novi ASAS/EULAR kriterijumi za lečenje axSpA, koji se podjednako odnose na nr-axSpA i r-axSpA, osim u domenu bezbednosti JAK inhibitora, koji su još uvek u fazi ispitivanja.

Ključne reči: *aksijalni spondiloarthritis, radiografski spondiloarthritis, neradiografski aksijal- ni spondiloarthritis, EULAR, preporuke*

UVOD

Spondiloartritis (SpA) predstavlja grupu bolesti koja obuhvata: ankilozirajući spondilitis (Mb. Bechterew)- AS, psorijazni artritis- PsA, reaktivni artritis-Reiterov sindrom-ReA, enteropatijski artritis udružen sa inflamatornim crevnim bolestima-EA i nediferentovani spondiloartritis- NeSpA. Kasnije su ovoj grupi bolesti priključeni juvenilni spondiloartritis i neradiografski aksijalni spondiloartritis.

SpA su prvi put opisani kao grupa bolesti Amor kriterijumima i ESSG (European Spondyloarthritis Study Group) kriterijumima 1990/1991 godine, koji obuhvataju i aksijalni i periferni SpA, a gde je za ispunjenje ESSG kriterijuma neophodno da bolesnik ima bar jedan od dva glavna kriterijuma: 1) inflamatorni bol u kičmi ili 2) sinovitis koji je asimetričan i lokalizovan pretežno na donjim ekstremitetima. Prevažodna zahvaćenost donjih ekstremiteta sinovitisom određena je ukoliko se više od 50% zglobova od ukupnog broja otečenih zglobova nalazi na donjim ekstremitetima. Kada je u pitanju sinovitis, asimetričnost postoji ukoliko je više od 50% pregledanih perifernih zglobova asimetrično zahvaćeno (pri čemu su grupisani mali zglobovi šaka i stopala). Pored jednog od dva glavna kriterijuma, neophodno je da bolesnik ispuni i bar jedan od sedam sporednih kriterijuma. Sakroiliitis na radiografijama se ispunjava na osnovu modifikovanih New York kriterijuma [1] (Tabela 1).

Tabela 1. Modifikovani kriterijumi Evropske studijske grupe (European Spondyloarthropathy Study Group-ESSG) za dijagnozu spondiloartropatija (SpA) (1)

GLAVNI KRITERIJUMI:
1) Inflamatorni bol u kičmi 2) Sinovitis (asimetričan, lokalizovan pretežno na donjim ekstremitetima)
SPOREDNI KRITERIJUMI:
1. Pozitivna porodična anamneza za SpA 2. Psorijaza 3. Inflamatorne bolesti creva (Kronova bolest ili ulcerozni kolitis) 4. Uretritis, cervicitis ili akutna dijareja do mesec dana pre artritisa 5. Naizmenični bol u sedalnom predelu 6. Entenzopatija 7. Sakroiliitis na radiografijama
SpA je definisan ukoliko je ispunjen jedan glavni i jedan sporedni kriterijum

Danas su u svetu u upotrebi ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) klasifikacioni kriterijumi iz 2009. godine, koji spondiloartritise dele na dve velike grupe: pretežno aksijalne i pretežno periferne. Aksijalni spondiloartritis (axSpA), pored ulaznog kriterijuma (bol u leđima koji traje duže od 3 meseca kod bolesnika koji su na početku bolesti mlađi od 45 godina) zahtevaju ispunjenje bar jednog od dva glavna kriterijuma: 1) sakroiliitis na snimcima, viđen na magnetnoj rezonanci ili radiografiji prema modifikovanim New York kriterijumima ili 2) pozitivan HLA-B27 antigen, gde je u prvom slučaju neophodno da bude ispunjen minimum jedan a u drugom minimum dva od sporednih kriterijuma (inflamatorni bol u leđima, prisustvo artritisa, entezitisa, daktilitisa, psorijaze, inflamatorne bolesti creva, uveitisa, porodična anamneza za SpA, dobar odgovor na NSAID, HLA-B27 pozitivnost, povišeni parametri inflamacije u krvi-CRP [2] (Slika 1).

ASAS KLASIFIKACIONI KRITERIJUMI ZA AKSIJALNI SPONDILOARTRITIS (2009)*

ULAZNI KRITERIJUM: Bolesnici sa bolom u leđima koji traje duže od 3 meseca,
koji su na početku bolesti mlađi od 45 godina i

JEDAN OD DVA GLAVNA KRITERIJUMA

**Sakroiliitis na snimcima*
plus
≥ 1 SpA karakteristika**

ILI

**HLA-B 27
plus
≥ 2 SpA karakteristike**

***Sakroiliitis na snimcima:**

- viđen na MRI
- viđen na RTG prema modifikovanim New York kriterijumima (Unilateralni stadijuma 3/4 ili 4/4, Bilateralni stadijuma 2/4, 3/4 ili 4/4)

Karakteristike SpA:

1. Inflatomni bol u leđima
2. Artritis
3. Entezitis (peta)
4. Daktilitis
5. Psorijaza
6. Inflatorna bolest creva
7. Uveitis
8. Porođično opterećenje za SpA
9. Dobar odgovor na NSAIL
10. HLA-B27 pozitivnost
11. Povišene vrednosti CRP -a

Senzitivnost 82.9%; Specifičnost 84.4%

*Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2009;68:777-83

Slika 1. ASAS klasifikacioni kriterijumi za aksijalni spondiloartritis (AxSpA), koji obuhvataju radiografski aksijalni spondiloartritis (r-axSpA) i neradiografski aksijalni spondiloartritis (nr-axSpA)

Prema najnovijim ASAS klasifikacionim kriterijumima, AxSpA je podklasifikovan na radiografski aksijalni spondiloartritis (r-axSpA) ispunjavanjem radiografskih kriterijuma za sakroiliitis prema modifikovanim New York kriterijumima i njegov predstavnik je AS i neradiografski aksijalni spondiloartritis (nr-axSpA) gde radiografski kriterijumi za SI nisu ispunjeni. Ova podela izgleda jednostavno, međutim u kliničkoj praksi često postoje nedoumice da li se neki bolesnik može svrstati u nr-axSpA ili ne.

Radiografska oštećenja SI zglobova postaju vidljiva tek nakon više godina trajanja bolesti [3], te je stoga tzv „radiografski aksijalni spondiloartritis (r-axSpA)“ zapravo kasna faza SpA. Ankilozirajući spondilitis (AS) je prototip r-axSpA koji se definiše evidentnim radiografskim oštećenjem strukture sakroilijačnih (SI) zglobova, odnosno sakroiliitisom koji prema New York kriterijumima obuhvata unilateralni sakroiliitis stadijuma 3/4 ili 4/4, odnosno bilateralni sakroiliitis stadijuma 2/4, 3/4 ili 4/4.

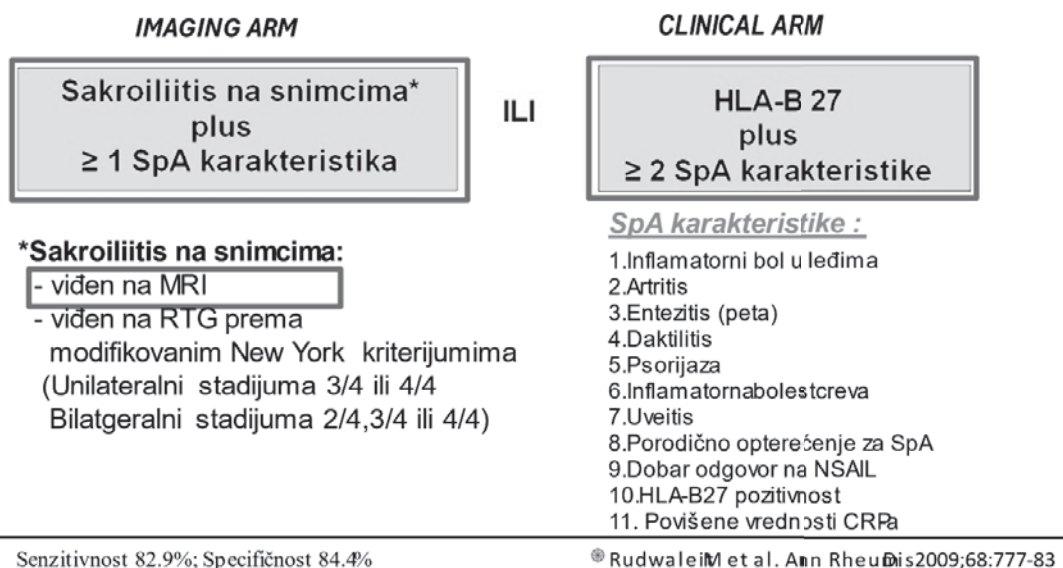
Sa druge strane, tzv. „neradiografski axSpA (nr-axSpA)“ odnosi se na bolesnike sa sugestibilnim kliničkim karakteristikama za axSpA, ali bez radiografske potvrde sakroilitisa u odnosu na New York kriterijume, dok međutim sakroiliitis na MR može ali i ne mora biti prisutan. Tako se nr-axSpA može podeliti na tzv „imaging arm“ koji se karakteriše tipičnim anatomskim promenama (inflatorna lezija sakroilijačnih zglobova otkrivena na magnetnoj rezonanciji (MR) ali bez radiografske potvrde) i tzv „clinical arm“ (HLA-B27 pozitivan u odsustvu nalaza sakroilitisa na RTG prema New York kriterijumima, kao i bez nalaza aktivnih lezija sakroilijačnog zgloba na MR) [4]. Ovde treba naglasiti da se i bolesnici koji imaju sakroiliitis na radiografijama, ali nisu ispunili kriterijume za sakroiliitis prema New York kriterijumima (imaju unilateralni sakroiliitis stadijuma 1/4 ili 2/4, odnosno bilateralni sakroiliitis stadijuma 1/4), svrstavaju u nr-axSpA ukoliko ispunjavaju druge kriterijume, odnosno imaju promene na MR ili su HLA-B27 negativni (Slika 2).

NERADIOGRAFSKI AKSIJALNI SPONDILOARTRITIS

ASAS klasifikacioni kriterijumi (2009)*

ULAZNI KRITERIJUM: Bolesnici sa bolom u leđima koji traje duže od 3 meseca, čija je starost na početku bolesti manja od 45 godina i

JEDAN OD DVA GLAVNA KRITERIJUMA



Slika 2. ASAS klasifikacioni kriterijumi za neradiografski aksijalni spondiloartritis (nr-axSpA), imaging i clinical arm

Tabela 2. Dijagnoza nr-axSpA odnosi se na bolesnike koji ispunjavaju sva četiri navedena kriterijuma

1. Bol u leđima (uz ispunjavanje bilo kojeg kriterijuma za inflamatorni bol u leđima ^a), trajanja ≥3 meseca u uzrastu pacijenta na početku <45 godina,
2. Isključiti sledeće bolesti: psorijaza, IBD, ReA, osteitis condensans ilii, SAPHO sindrom/osteoartritis povezan sa pustulozom, DISH ^b , fibromialgija, psihogeni bol u donjem delu leđa, osteoartritis i dr.
3. Bez kriterijuma za radiografski sakroiliitis definisan kao bilateralni stepena 2, 3 ili 4 ili jednostrani stepena 3 ili 4 prema modifikovanim Njujorškim kriterijumima
4. (A) Aktivni sakroiliitis viđen na MRI ^b ili (B) HLA-B27 pozitivnost i serumski C-reaktivni protein > gornje granice normale, koji nije posledica drugih bolesti, i najmanje jedno od sledećeg: artritis, petni entezitis, uveitis, daktilitis, dobar odgovor na NSAIL ili porodična istorija SpA

nr-axSpA: neradiografski aksijalni spondiloartritis; SpA: spondiloartritis; IBD: inflamatorne bolesti creva; ReA: reaktivni artritis; DISH: difuzna idiopatska skeletna hiperostoza; MRI: magnetna rezonancija; NSAIDs: nesteroidni antiinflamatorni lekovi.

a) noćni bol u donjem delu leđa uz jutarnju ukočenost koja je duža od 30minuta i koji se popravlja vežbanjem, ali ne i tokom odmora

b) jasno prisustvo edema koštane srži viđenom na MRI u subhondralnoj kosti

Iako po prirodi klasifikacioni, ASAS kriterijumi su zbog svoje visoke senzitivnosti i soecifičnosti počeli da se koriste i u dijagnostičke svrhe, te dovode do dileme da li nr-axSpA predstavlja različit klinički entitet u odnosu na r-axSpA, odnosno da li ova bolest ima svoje posebne karakteristike, različitu kliničku sliku, stepen funkcijskog oštećenja, stepen aktivnosti bolesti i progresije u odnosu na r-axSpA. U prilog ove dileme navedeni su razlozi kao što je odsustvo objektivnog nalaza o zahvaćenosti SI zglobova, ali i činjenica da gotovo 30% bolesnika sa nr-axSpA nikada neće razviti radiografski sakroiliitis [5]. Na kraju, posebno se javljaju nedoumice oko terapije, odnosno postavlja se pitanje da li nr-axSpA i r-axSpA treba lečiti na isti način.

KLINIČKA PREZENTACIJA, AKTIVNOST I TOK BOLESTI KOD RADIOGRAFSKOG I NERADIOGRAFSKOG AKSIJALNOG SPONDILOARTRITISA

Brojna istraživanja su se bavila ispitivanjem sličnosti i razlika između r-axSpA i nr-axSpA [6]. U pogledu kliničke prezentacije uočeno je da je vreme do postavljanja dijagnoze bolesti kraće kod nr-axSpA (4.2 god) u odnosu na r-axSpA (6.1 god), da je trajanje same bolesti kraće kod nr-axSpA (5 god) nego kod na r-axSpA (8.1 god), te da je starost pacijenta u trenutku postavljanja dijagnoze u proseku veća kod r-axSpA (38.2 god), u odnosu na nr-axSpA (35.9 god) (Tabela 3).

Takođe je uočeno da od r-axSpA češće oboljevaju muškarci, pušači, i to u ranijem životnom dobu (prosečna starost pacijenata je oko 26.3 godina u trenutku javljanja simptoma), a da se kod žena znatno češće dijagnostikuje oblik nr-axSpA, te da se prve tegobe javljaju oko 28. godine života. Kod žena se takođe bol javlja i u vratnom/grudnom delu kičme što malo odstupa od aktuelne definicije zapaljenjskog bola u krstima. Primećeno je i da se periferne manifestacije bolesti kao što su periferni artritis, entezitis i daktilitis češće javljaju kod neradiografskog oblika, mada se to može objasniti samom postavkom definicije, tj kriterijumima za nr-axSpA. Međutim, nema razlike u procentu javljanja inflamatornog bola u leđima, HLA B27 pozitivnosti, kao i prisutnosti psorijaze i inflamatornih bolesti creva između nr-axSpA i r-axSpA. Interesantni su podaci da se uveitis češće registruje kod pacijenata sa r-axSpA (18%) u odnosu na nr-axSpA (14.3%). U pogledu serumskih biomarkera, zapaženo je da su vrednosti sedimentacije eritrocita i CRP-a značajno više u grupi pacijenata sa radiografskim oštećenjem sakroilijačnih zglobova u odnosu na bolesnike bez ovog oštećenja (SE 24 vs 20, CRP 9.3 vs 6.2). U pogledu procene aktivnosti bolesti i određivanja kompozitnih indeksa, nisu uočene značajne razlike u vrednostima BASDAI, ASDAS-CRP, u pacijentovoj proceni bola na VAS skali, proceni jutarnje ukočenosti u krstima, kao i pacijentovoj globalnoj proceni aktivnosti bolesti. Takodje, nisu uočene razlike ni u proceni kvaliteta života između dve grupe aksijalnih spondilitisa kroz upitnike HAQ-S, ASQoL, SF-36 i EQ-5D, ali je zato, očekivano, primećena značajna razlika u vrednostima BASMI i BASFI indeksa koja se može objasniti težim strukturnim oštećenjima sakroilijačnih zglobova u grupi sa r-axSpA (Tabela 3). Ova strukturna oštećenja sakroilijačnih zglobova ispitana kroz prisustvo erozija, masne degeneracije i pojavu sindezmofta značajno su češća kod pacijenata sa r-axSpA i to se može objasniti dužim trajanjem bolesti i dužim vremenskim periodom do postavljanja dijagnoze [6]. Uprkos tome, inflamatorne promene u vidu edema kostne srži izražene kroz Berlin activity score na MRI kičmenog stuba nisu se značajno razlikovale.

Uzevši u obzir sva navedena ispitivanja nameće se zaključak da između dva oblika aksijalnog spondiloartritisa, nr-axSpA i r-axSpA, postoje velike sličnosti u kliničkoj prezentaciji bolesti, aktivnosti bolesti i funkcijskom oštećenju [7]. Drugim rečima, pacijenti sa nr-axSpA, čak i da nikada ne razviju r-axSpA, imaju jednak stepen aktivnosti bolesti, funkcionalnog oštećenja i uticaja bolesti na svakodnevni život, te je stoga pretpostavljeno da podjednako treba da se leče kao i pacijenti sa r-axSpA.

Sve ovo ide u prilog tome da se nr-axSpA i r-axSpA razlikuju samo po prisustvu faktora koji vode ili su već doveli do strukturalnog oštećenja i da predstavljaju dva lica iste bolesti – aksijalnog spondiloartritisa. Razliku između ovih grupa treba praviti samo u kliničkim istraživanjima, ali ne i u kliničkoj praksi.

Tabela 3. Sličnosti i razlike u radiografskom i neradiografskom aksijalnom spondiloartritisu

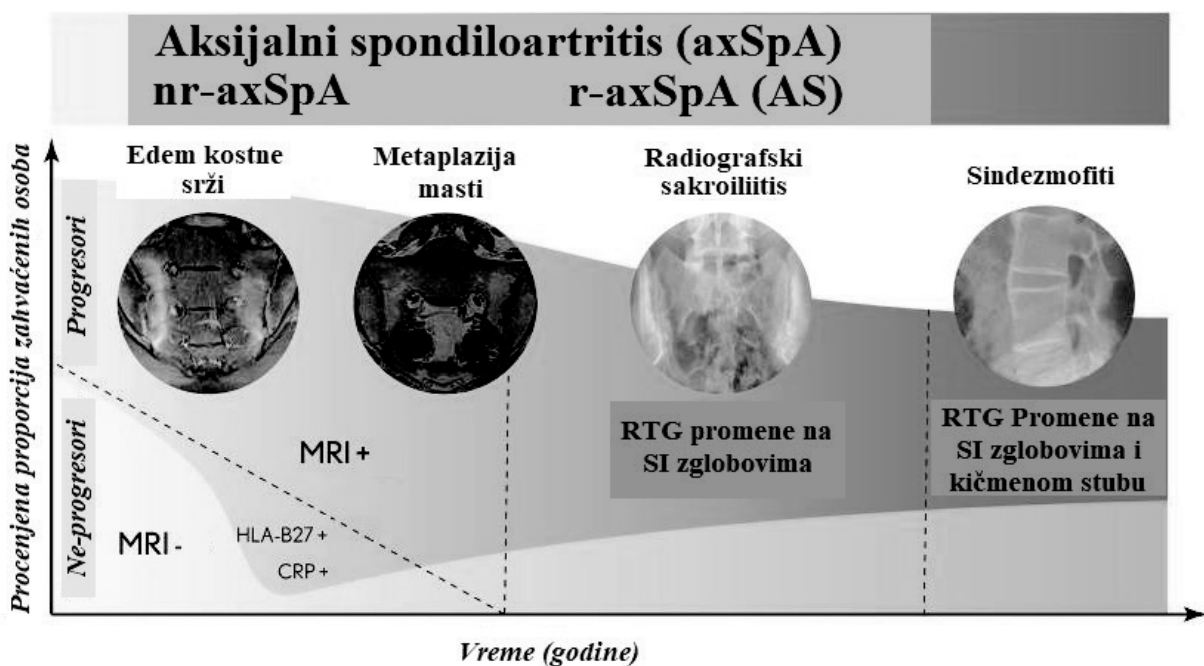
	r-axSpA	nr-axSpA	p vrednost
Starost (god)	38.2	35.9	0.002
Pol – muškarci (%)	69.6	53.6	<0.001
Starost u vreme početka simptoma (god)	26.3	27.8	<0.001
Trajanje bolesti (god)	8.6	5.0	<0.001
Vreme do dijagnoze (god)	6.1	4.2	0.002
Pušenje (ikada u životu)	37.7	31.1	<0.001
HLA B27 pozitivnost	76.7	72.0	0.168
Zapaljenjski bol u krstima	86.1	87.8	0.895
Periferni artritis	32.8	35.2	<0.001*
Daktilitis	5.6	7.6	<0.001*
Entezitis	23.0	30.1	0.009*
Uveitis	18.0	14.3	0.015*
Psorijaza	8.5	9.3	0.891
Inflamatorne bolesti creva	6.5	5.63	0.643
SE (mmHg)	24.4	20.4	<0.001*
CRP (mg/dL)	9.3	6.2	<0.001*
VAS procena bola	4.9	4.7	0.618
Pacijentova procena aktivnosti bolesti	5.3	5.1	0.838
BASDAI	4.6	4.6	0.101
ASDAS-CRP	2.7	2.6	0.06
HAQ-S	0.6	0.6	0.296
ASQoL	7.3	6.9	0.065
SF-36	48.5	48.2	0.518
EQ-5D	0.7	0.6	0.784
BASFI	3.4	3.0	<0.001*
BASMI	2.8	1.6	<0.001*
SPARCC	7.7	7.2	0.344
Berlin activity score MRI spine	5.5	2.9	0.129
mSASSS	8.1	2.7	<0.001*
Pacijenti sa erozijama na MR SI (%)	70.8	40.9	0.032*
Pacijenti sa masnom degeneracijom na MR SI (%)	79.4	51.5	<0.001*
Pacijenti sa najmanje jednim sindezmoftom	26.4	9.7	<0.001*
NSAIL (%)	73.5	69.1	0.379
Konvencionalni BML (%)	29.6	28.5	0.726
Biološki BML (%)	28.7	26.2	0.444
Sistemske glukokortikoidi (%)	8.5	10.1	0.547

* $p \leq 0.05$; r-axSpA, radiografski aksijalni spondiloartritis; nr-axSpA, neradiografski aksijalni spondiloartritis, SE, sedimentacija eritrocita; CRP, C-reaktivni protein; VAS, vizuelna analogna skala; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; HAQ, Health Assessment Questionnaire; ASQoL, Ankylosing Spondylitis Quality of Life; SF-36, Short Form

36 Health Survey ; EQ-5D, Euro Quality of life 5-dimensions; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI, Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; SPARCC, Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; mSASSS, modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score; MR, magnetna rezonanca; SI, sakroilijačni zglobovi; BML, lekovi koji modifikuju tok bolesti

MAGNETNA REZONANCA KOD RADIOGRAFSKOG I NERADIOGRAFSKOG AKSIJALNOG SPONDILOARTRITISA

Nr-axSpA, sa ili bez edema koštane srži koji se vidi na MR, može evoluirati tokom vremena do r-axSpA, ranije poznatog kao AS, koji se karakteriše jasnim lezijama u sakroilijačnim zglobovima tipa skleroze, erozija i/ili fuzije i sindezmoftima ili fuzijom kičmenih pršljenova. Bolesnici koji će razviti radiografske promene predstavljani su kao „progresori“ i imaju određene faktore rizika kao što je prethodno pozitivan nalaz na MR, povišen CRP i pozitivan HLA-B27. Takođe, HLA-B27 pozitivne osobe sa negativnim nalazom na MR mogu imati povišen CRP, što ih takođe svrstava u kategoriju „progresora“. Vremenom se broj 'neprogresora' može povećati uz primenu odgovarajućeg lečenja, kao što je prikazano na Slici 3. Metaplazija masti se javlja kao post-inflamatorna lezija, nakon pojave edema koštane srži i mogući je prekursor radiografske strukturne lezije [8] (Slika 3).



Slika 3. Kontinuitet u Aksijalnom spondiloartritisu. Non-radiographic versus radiographic axSpA: what's in a name? Xabier M. Et al, Rheumatology 2020;59:iv18–iv24.

Prospektivne studije u ranom nr-axSpA su izazvale veliko interesovanje, posebno imajući u vidu da bi primena bioloških lekova mogla da promeni njegovu evoluciju. Studija sprovedena na grupi mlađih pacijenata koji su imali artritis i entezitis bilo sa r-axSpA ili nr-axSpA ukazao je da, u periodu praćenja do 9 godina, dolazi do smanjenja skora edema koštane srži (BMO) nakon uvođenja inhibitora TNF- α , međutim progresija bolesti u SI zglobovima u vidu fuzije (skleroza SI zglobova) se nastavlja [9]. Nasuprot tome, ispitivanjem Certolizumaba u RAPIDaxSpA studiji, pimećeno je smanjenje skora BMO, kao i ograničenje radiografske progresije na kičmenom stubu i SI zglobovima, mada je vreme praćenja bilo samo 4 godine [10].

Radiografska progresija od nr-axSpA do r-axSpA ustanovljena je kod 10–40% pacijenata, i spora je, jer je potrebno mnogo godina da se razvije. Neki pacijenti klasifikovani kao nr-axSpA nikada neće napredovati do r-axSpA, a razlog leži u činjenici da je značajan deo pojedinaca lečen NSAIL do trenutka kada su prvi put viđeni od strane reumatologa, sa mogućim uticajem ovih lekova na modifikaciju toka bolesti. Sveukupno, iako su identifikovani markeri progresije bolesti od nr-axSpA do r-axSpA (HLA-B27 pozitivnost, MRI detektovan BMO na početku bolesti, povišen CRP), prirodni tok i ishod lečenja nr-axSpA još uvek nisu u potpunosti razjašnjeni [11,12].

LEČENJE BOLESNIKA SA NERADIOGRAFSKIM AKSIJALNIM SPONDILOARTRITISOM

Imajući u vidu terapijsku efikasnost inhibitora TNF- α kod bolesnika sa AS, nekoliko kliničkih ispitivanja je sprovedeno za pacijente sa nr-axSpA. Klinička i radiografska efikasnost infliksimaba kod HLA-B27 pozitivnih pacijenata sa ranim sakroiliitisom viđenom na MR sprovedena je 2009. godine, tokom 3 godine [13]. ABILITY-1 je bila prva studija koja je pokazala efikasnost adalimumaba kod pacijenata sa nr-axSpA. ASAS40 u 12. nedelji postigalo je značajno više bolesnika na adalimumabu u poređenju sa onima u placebo grupi (36% naspram 15%, $p < .001$). Smanjenje SPARCC, poboljšanje MR nalaza na SI zglobovima i kičmenom stubu bili su veći u grupi koja je primala adalimumab u odnosu na placebo. Opisani efekat je održan tokom 3 godine u otvorenoj studiji produženja ABILITY-1 studije [14]. Ispitivana je i efikasnost certolizumab pegola (CZP) u RAPID-axSpA studiji, u kojoj je CZP ordiniran u dozi od 200 mg svake 2 nedelje i 400 mg svake 4 nedelje, a procenat ASAS20 odgovora kod pacijenata sa nr-axSpA bio je veći od onog u placebo grupi u 12. nedelji (58,7% i 62,7%, respektivno, vs 40,0%, $p < 0,05$ samo za 400 mg), kao i u 24. nedelji (65,2% i 70,6%, respektivno, vs 24,0%, $p < 0,001$ za obe CZP doze) [13]. Otvorena studija RAPID-axSpA nije pokazala skoro nikakvu radiografsku progresiju na SI zglobovima u grupama lečenim CZP (obe doze) u poredjenju sa placebom, kod pacijenata sa nr-axSpA [14].

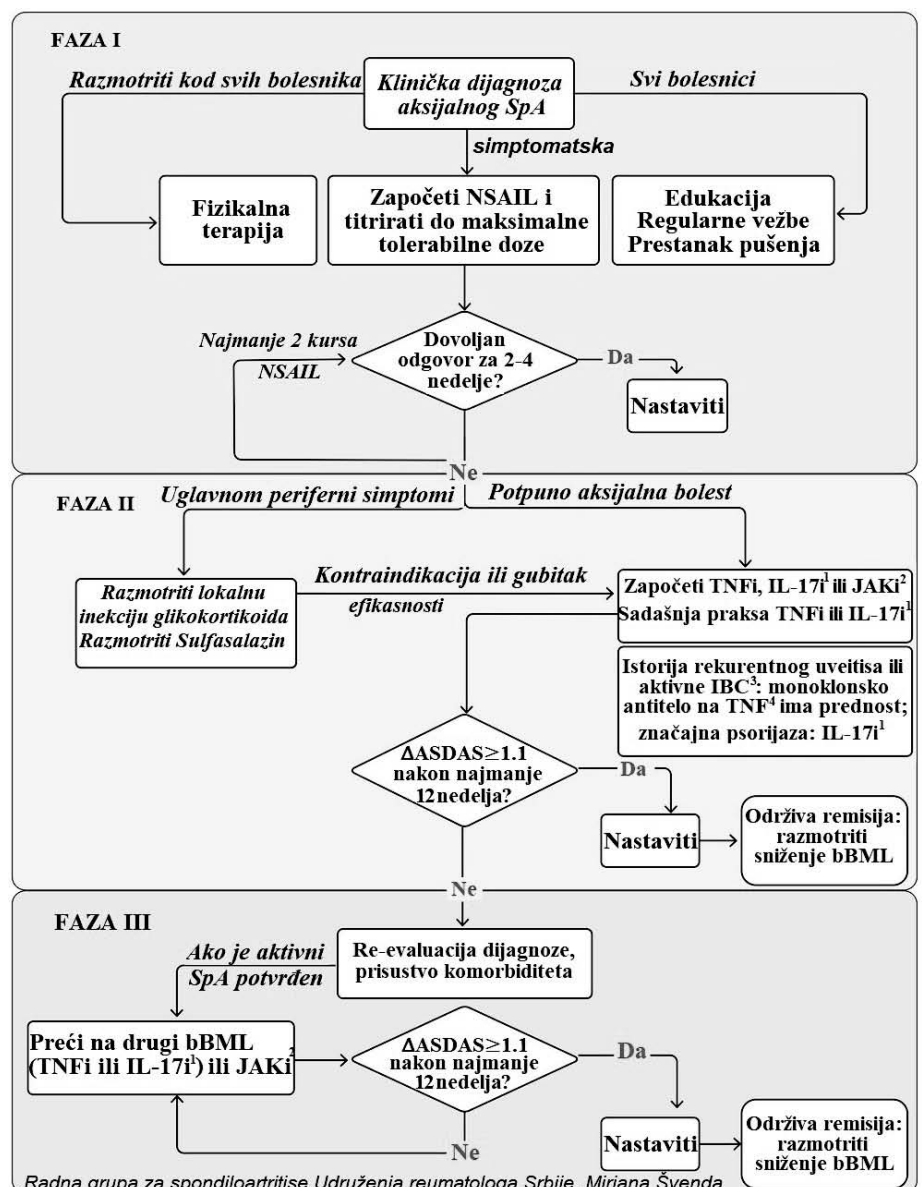
Etanercept je takođe ispitan kod bolesnika sa nr-axSpA u studiji EMBARK [15], u kojoj je ASAS40 u 12. nedelji bio 14,7% i 33,3% u grupama koje su primale placebo i etanercept, koji se u otvorenom produženju u 48. nedelji povećao na 53,3% i 52,0%, respektivno. Smanjuje se upala SI zgloba na MR, kao i CRP u korelaciji sa nekoliko kliničkih ishoda u 12. i 48. nedelji, i ova poboljšanja su održavana tokom 2 godine. Golimumab je bio efikasan kod pacijenata sa nr-axSpA u studiji GO-AHEAD, u kojoj su odgovori ASAS20 i ASAS40 u 16. nedelji bili značajno viši kod golimumaba u dozi od 50 mg u odnosu na placebo grupu (71,1% i 56,7% prema 40,0% i 23,0%, respektivno, oba $p < .0001$) [15].

Klinička efikasnost inhibitora TNF- α bila je očigledna kod pacijenata sa pozitivnim MR nalazom i/ili povišenim CRP-om u studijama ABILITY-1 [16] i EMBARK [17]. Štaviše, meta-analiza je potvrdila klinički značajno poboljšanje aktivnosti bolesti i funkcijskog stanja kod r-axSpA (AS) i kod nr-axSpA lečenih TNF- α inhibitorima [18].

Obzirom na značaj osovine IL-23/IL-17 u patogenezi entezitisa kod SpA i na uspešnu primenu anti-IL17A monoklonskih antitela kod pacijenata sa PsA, sekukinumab i iksekizumab su preporučeni i za pacijente sa AS. Nedavno je studija COAST-V dokazala efikasnost iksekizumaba kod pacijenata sa nr-axSpA [19], gde je ASAS40 bio veći za iksekizumab u poređenju sa placebom u 16. nedelji (35%, $p = 0.009$; i 40%, $p=0.016$; prema 19%, respektivno), i u 52. nedelji (30%, $p=0.004$; i 31%, $p=0.003$; prema 13%, respektivno). Sekukinumab je takođe pokazao efikasnost kod pacijenata sa nr-axSpA u studiji MEASURE 2. ASAS40 odgovor kod pacijenata koji nisu prethodno primali inhibitore TNF- α bio je značajno veći u grupi bolesnika koji su primali sekukinumab od 150 mg (41,5%) u poređenju sa placebom u 16. nedelji (29,2%; $p=0.019$) i značajno više (39,8%) u poređenju sa placebom u 52. nedelji (19,9%; $p = 0,002$) [20].

Do sada su od strane Evropske medicinske agencije (EMA) za lečenje nr-axSpA odobreni adalimumab 2012. godine, certolizumab pegol (CZP) 2013. godine, etanercept 2014. godine i golumumab 2015. godine, dok je CZP bio prvi lek koji je odobren od strane Američke agencije za hranu i lekove (FDA) za indikaciju nr-axSpA. Iksekizumab je prvi lek iz grupe IL-17 inhibitora odobren za nr-axSpA od strane FDA. Sekukinumab je odobren za nr-axSpA od strane EMA i FDA 2020.godine. Zanimljivo je da inhibicija IL-23 nije pokazala efikasnost za pacijente sa AS [21]. Upadacitinib, selektivni inhibitor Janus kinaze1 je prvi JAK inhibitor koji odobren za nr-axSpA od strane FDA 2022. godine [22], dok je Tofacitinib u fazi ispitivanja.

Zaključak: Tokom godina, pokazalo se da su r-axSpA i nr-axSpA dva lica iste bolesti i da su pacijenti sa r-axSpA i nr-axSpA u velikoj meri slični u pogledu kliničke prezentacije, težine bolesti, prisustva komorbiditeta i odgovora na terapiju [23]. Stoga su 2023. godine objavljene nove ASAS/EULAR preporuke za lečenje axSpA, koje se podjednako odnose na r-axSpA i nr-axSpA (Slika 4), a koje je Radna grupa za spondiloartritise prevela na srpski jezik i postavila na sajt URES-a (<https://www.ures.org.rs/files/downloads/asas-eular-preporuke-za-axspa.pdf>)



Slika 4. ASAS/EULAR preporuke za lečenje aksijalnog spondiloartritisa

Dostupno na: <https://www.ures.org.rs/files/downloads/asas-eular-preporuke-za-axspa.pdf>

Ramiro S, ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023 Jan;82(1):19-34.

ASDAS, ocena aktivnosti bolesti ankilozirajućeg spondilitisa; bBML, biološki bolest modifikujući lek; IBC, inflamatorna bolest creva; IL-17i, inhibitori interleukina-17; JAKi, inhibitori Janus kinaze; NSAID, nesteroidni antiinflamatorni lek; TNFi, inhibitori tumorske nekroze faktora

Literatura:

1. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A et al, and the European Spondylarthropathy Study Group. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991; 34:1218–1227.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-83
3. Dougados M, Sepriano A, Molto A et al. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1823–8.
4. Lopez-Medina C, Ramiro S, van der Heijde D et al. Characteristics and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial Spondyloarthritis: a comparison by systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open* 2019;5:e001108.
5. Protopopov M, Poddubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(6):525-533.
6. López-Medina C, Ramiro S, van der Heijde D, Sieper J, Dougados M, Molto A. Characteristics and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial Spondyloarthritis: a comparison by systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open.* 2019;21;5(2):e001108.
7. Mease PJ, Heijde DV, Karki C, Palmer JB, Liu M, Pandurengan R, Park Y, Greenberg JD. Characterization of Patients With Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in the US-Based Corrona Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(11):1661-1670.
8. Xabier M. Et al. Non-radiographic versus radiographic axSpA: what's in a name? *Rheumatology* 2020;59:iv18–iv24.
9. Bray TJP, Lopes A, Fisher C et al. Sacroiliac joint ankylosis in young spondyloarthritis patients receiving biologic therapy: observation of serial magnetic resonance imaging scans. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:594–8.
10. Van der Heijde D, Baraliakos X, Hermann KGA, Landewe R, Machado PM, Maksymowych WP, et al. Limited radiographic progression and sustained reductions in MRI inflammation in patients with axial spondyloarthritis: 4-year imaging outcomes from the RAPID-axSpA phase III randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(5):699–705.
11. Rios Rodriguez V, Poddubnyy D. Tumor necrosis factor- α (TNF α) inhibitors in the treatment of nonradiographic axial spondyloarthritis: current evidence and place in therapy. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017;9:197–210.
12. Protopopov M, Poddubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14:525–33.
13. Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLAB27- positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):946–54.
14. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):815–22.
15. Van der Heijde D, Baraliakos X, Hermann KGA, Landewe R, Machado PM, Maksymowych WP, et al. Limited radiographic progression and sustained reductions in MRI inflammation in patients with axial spondyloarthritis: 4-year imaging outcomes from the RAPID-axSpA phase III randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(5):699–705.

16. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):815–22.
17. Maksymowych WP, Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Citera G, et al. Clinical and MRI responses to etanercept in early non-radiographic axial spondyloarthritis: 48-week results from the EMBARK study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(7):1328–35.
18. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(10):2702–12.
19. Van der Heijde D, Wei JCC, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondylitis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10163):2441–51.
20. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, Aelion JA, Blanco R, Jui-Cheng T, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 study. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(3):571–92.
21. Siebert S, Millar NL, McInnes IB. Why did IL-23p19 inhibition fail in AS: a tale of tissues, trials or translation? *Ann Rheum Dis.* 2019;78(8):1015–8.
22. Michele B. Kaufman. FDA approves Upadacitinib for Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. *The Rheumatologist* 2022. www.the-rheumatologist.org/article/upadacitinib-promising-for-non-radiographic-axial-spondyloarthritis
23. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:19-34.

S U M M A R Y

Institute of Rheumatology, Faculty of Medicine, University of Belgrade

NON-RADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: DIAGNOSIS, COURSE OF THE DISEASE AND TREATMENT

MIRJANA ZLATKOVIĆ-ŠVENDA, MILICA GRUJIĆ, SLAĐANA ŽIVOJINOVIĆ

As of 2009, the ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) classification criteria for spondyloarthritis (SpA) was introduced. It covers predominantly axial (AxSpA) and predominantly peripheral (pSpA) spondyloarthritis. AxSpA is divided into radiographic axial spondyloarthritis (r-axSpA) and non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA). Ankylosing spondylitis is a type of r-axSpA, where a patient must meet the radiographic criteria for sacroiliitis according to the modified New York criteria (unilateral sacroiliitis stage 3/4 or 4/4, or bilateral sacroiliitis stage 2/4, 3/4 or 4/4), whereas nr-axSpA includes patients who have the clinical characteristics of axSpA but lack the described radiographic sacroiliitis (SI). There are two types of nr-axSpA: the so-called “imaging arm” (typical anatomical alterations - sacroiliac joint inflammation lesions

found on MR but not radiographically confirmed as sacroiliitis per the New York criteria) and the so-called “clinical arm” (positive only for HLA-B27 in the absence of sacroiliitis on X-ray per the New York criteria, as well as without findings of active lesions of the sacroiliac joint on MRI). It was observed that r-axSpA more frequently affects men, smokers, and at an earlier age (around 26 years), while nr-axSpA more often affects women (around 28 years). Peripheral manifestations of the disease (arthritis, enthesitis and dactylitis) more often occur in nr-axSpA. There was no difference in the incidence of inflammatory back pain, HLA B27 positivity, psoriasis and inflammatory bowel disease between nr-axSpA and r-axSpA. When compared to patients without radiographic damage to the sacroiliac joints, the levels of erythrocyte sedimentation and CRP are significantly higher in the group of patients with r-axSpA (SE 24 vs 20, CRP 9.3 vs 6.2). Patients with r-axSpA experience uveitis more frequently than those with nr-axSpA (18% and 14.3%). The BASDAI, ASDAS-CRP, VAS scores for pain, length of morning stiffness in the lower back, and patient’s overall assessment of disease activity did not show any significant differences between patients with r-axSpA and nr-axSpA. Additionally, no differences were seen in the assessment of quality of life using the ASQoL, SF-36, and EQ-5D questionnaires. A significant difference was found in the functional BASMI and BASFI indexes, which can be explained by more severe structural damage to the SI joints in the group with r-axSpA. The presence of SI joint erosions, fatty degeneration and the syndesmophytes is significantly more frequent in patients with r-axSpA, which can be explained by the longer duration of the disease. HLA-B27 positivity, MRI observed by BMO at the beginning of the disease and high CRP have all been found as markers of disease progression from nr-axSpA to r-axSpA, which happens in 10–40% of individuals. However, it is still unclear why some patients make progress towards r-axSpA. Patients with nr-axSpA, even if they never develop r-axSpA, have the same degree of disease activity, functional impairment, and disease impact on daily life, and it was assumed that they should be equally treated as patients with r-axSpA. Evaluation of the response to therapy, both with the use of drugs from the NSAID group, and with the use of therapy from the group of conventional and biological drugs, did not show significant differences between patients with nr-axSpA and r-axSpA. New ASAS/EULAR criteria for the treatment of axSpA were therefore published in 2023 and are applicable to both nr- axSpA and r-axSpA, with the exception of the safety of JAK inhibitors, which is still under research.

Key words: *axial spondyloarthritis, radiographic spondyloarthritis, non-radiographic axial spondyloarthritis, EULAR, recommendations*

INTERAKTIVNA RADIONICA

¹Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja, Niš

²Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

SRCE I REUMATSKE BOLESTI

SONJA STOJANOVIĆ^{1,2}, BOJANA STAMENKOVIĆ^{1,2}, VALENTINA ŽIVKOVIĆ^{1,2},
JOVAN NEDOVIĆ¹, JASMINA JOCIĆ¹, JOVANA CVETKOVIĆ¹, NOVICA DIMIĆ¹

KRATAK SADRŽAJ: *Pregledom literature uz prikaz bolesnika iz svakodnevne kliničke prakse ilustrovali smo kardiovaskularne promene u autoimunskim reumatskim bolestima, sa posebnim osvrtom na perikarditis, endokarditis, sprovodne smetnje i mikrovaskularnu anginu pectoris*

Ključne reči: *reumatske bolesti, kardiovaskularne manifestacije*

UVOD:

Rizik od kardiovaskularnih bolesti (KVB) kod bolesnika sa reumatskim bolestima (RB) -inflamatornim artropatijama i sistemskim bolestima vezivnog tkiva, značajno je veći u poređenju sa opštom populacijom. Klasični faktori rizika (fizička neaktivnost zbog funkcijskog invaliditeta, dijabetes melitus, hiperlipidemija, hipertenzija, gojaznost, hronična bolest bubrega, hipotireoidizam) su česta pridružena stanja RB. Njihova povećana prevalenca kod osoba sa RB ne objašnjava u celosti visok kardiovaskularni rizik (KVR) i značajan uticaj KVB na povećan morbiditet i mortalitet u ovoj grupi bolesnika.

Odnos između klasičnih faktora rizika za KVB i sistemske inflamacije u RB je složen i često dvosmeran, zbog čega su RB dugo smatrane „prirodnim eksperimentom“ u složenoj interakciji hronične inflamacije i ateroskleroze. Inflamatorne ćelije, hemokini, citokini, proteaze, autoantitela i adhezioni molekuli direktno utiču na sve strukture kardiovaskularnog sistema, kao što su miokard, srčani zalisci, perikard, sprovodni sistem i vaskulatura srca.

Kardiovaskularna (KV) zahvaćenost može biti blaga i klinički nema, ali u nekim slučajevima može biti ozbiljna i opasna po život. Povećan morbiditet i mortalitet bolesnika sa reumatskim bolestima usled kardiovasularnog zahvatanja, nameće potrebu adekvatne procene kardiovaskularnog rizika, ranog otkrivanja KV bolesti i adekvatno lečenje KV komorbiditeta.

ZAHVATANJE PERIKARDA U REUMATSKIM BOLESTIMA

Zahvaćenost perikarda u RB može se prezentovati kao akutni, rekurentni i hronični perikarditis, konstriktivni perikarditis, asimptomatski perikardni izliv i perikardijalna tamponada. Direktni dokazi o patofiziologiji perikarditisa u RB su oskudni. Pretpostavlja se da su imunološke promene unutar perikardnog tkiva rezultat osnovne centralne imunopatologije odgovarajuće autoimune ili autoinflamatorne bolesti. Po svojim karakteristikama perikardni izliv je eksudat sa visokom koncentracijom proteina i LDH i niskom glukozom i niskim pH.

Perikarditis je najčešća srčana manifestacija **reumatoidnog artritisa (RA)**. Između 30% i 50% pacijenata sa evolutivnim RA ima perikarditis na ehokardiografiji ili obdukciji. Klinički su obično asimptomatski (tihi), međutim, neki pacijenti mogu imati tipične simptome perikarditisa (groznica, bol u grudima) ili značajnog perikardnog izliva (dispneja, umor, hipotenzija). Češće se perikarditis registruje kod pacijenata muškog pola, pozitivnih na reumatoidni faktor sa teškim nodularnim RA ili drugim vanzglobnim manifestacijama RA. Pored ehokardiografije, perikardni izliv može biti slučajno otkriven kompjuterskom tomografijom grudnog koša ili magnetnom rezonancom srca. Tamponada srca je retka komplikacija.

Perikarditis je manifestacija lupusnog serozitisa, prepoznatog od strukovnih udruženja (ACR, SLICC i EULAR/ACR) kao klasifikacioni kriterijum za **sistemski eritemski lupus (SLE)**. Incidenca pleuritisa prema literaturnim podacima je 11 do 54%, u zavisnosti od prisustva kliničkih simptoma. Incidenca simptomatskog perikarditisa (oštar, prekordijalni bol u grudima koji se smanjuje kada pacijent je u uspravnom položaju i nagnut napred, dispneja, palpitacije) je 25%, dok je incidenca asimptomatskog zahvatanja perikarda (detektovan ehokardiografijom) oko 50%. Izlivi su obično mali. Umeren do veliki perikardni izliv registrovan je kod 7% pacijenata u jednoj seriji SLE pacijenata. Proučavajući faktore rizika za pojavu serozitisa u bolesnika sa SLE Ray i saradnici su otkrili da su hemolitička anemija, proteinurija, limfadenopatija i anti-Smit (anti-Sm) antitela povezana sa pojavom perikarditisa.

Akutni perikarditis karakteriše se serofibrinoznim ili fibrinoznim promenama uz histološku potvrdu vaskularne proliferacije. Pacijenti kod kojih se kao posledica izliva razvije tamponada srca imaju statistički značajan niži nivo komplementa 4 (C4), u poređenju sa pacijentima bez tamponade, što sugeriše da imunski kompleksi i komplementom posredovan put učestvuju u patogenezi serozitisa. Ponavljanje nakon prve epizode perikarditisa nije neuobičajeno i viđa se kod 15-30% bolesnika sa akutnim perikarditisom. Iako je neuobičajena prezentacija SLE, tamponada srca je kritična dijagnoza. Približno 2% pacijenata sa SLE razvija tamponadu srca ili restriktivni perikarditis. Podaci iz literature ukazuju da je najčešći početni klinički znak tamponade venska kongestija, koji se manifestuje kao ascites, edem lica ili ekstremiteta. Veličina izliva na ehokardiogramu je najznačajniji prediktor ishoda pacijenata sa SLE i perikardnim izlivom.

Zahvaćenost perikarda je zabeležena kod 33–72% pacijenata sa **sistemskom sklerozom (SSC)** i manifestuje se kao fibrinozni perikarditis, hronični fibrozni perikarditis, perikardijalne adhezije i perikardni izliv. Iako ehokardiografske studije pokazuju veću prevalenciju bolesti perikarda, klinički evidentan perikarditis je prijavljen samo kod 7-20% pacijenata sa sklerodermom. U većini slučajeva perikarditis je primarna bolest, ali se u nekim slučajevima javlja sekundarno nakon uremije, koja se često javlja kod sistemske skleroze u završnoj fazi.

Perikardni izliv je retka manifestacija kod pacijenata sa **ankilozirajućim spondilitisom (AS)**. U retrospektivnom pregledu od 21 bolesnika sa kardiovaskularnim manifestacijama, a na osnovu pregleda medicinske dokumentacije, 210 pacijenata sa AS, praćenog tokom perioda od 25 godina, prijavljen je samo jedan pacijent sa perikarditisom.

Dijagnoza: Pored tipičnih anamnestičkih podataka (oštar, prekordijalni bol u grudima koji se smanjuje kada je pacijent u uspravnom položaju i nagnut napred, dispneja, palpitacije), za dijagnozu je važan i fizički pregled kojim se mogu registrovati tihi srčani tonovi, ponekad i perikardno trenje. Odsustvo perikardnog trenja ne isključuje dijagnozu. Elektrokardiogram klasično otkriva difuznu elevaciju ST segmenta sa nespecifičnim promenama T-talasa i ST segmenta u svim odvodima. Radiografija je korisna dijagnostička metoda samo za velike izlive i pokazuje uvećanu srčanu siluetu ili „znak boce“. Standardni modalitet snimanja perikardijalnih izliva je ehokardiografija, posebno transtorakalni ehokardiogram, koji može pokazati blage izlive i zadebljanje perikarda. Ponekad je za definitivnu dijagnozu uzroka perikarditisa neophodna biopsija perikarda sa patohistološkim nalazom.

U **diferencijalnoj dijagnozi** treba razmotriti i druge uzroke perikarditisa pre svega infektivne (virusni - Cocksackie virus, adenovirus i Epstein-Barr virus; bakterijske - tuberkuloza, Lajmska bolest i Vhiplova bolest; gljivične i parazitske uzročnike). Neoplazma i paraneoplastični sindromi mogu izazvati perikardni izliv i/ili perikarditis. Metabolički uzroci uključuju hipotireozu, uremiju i sindrom hiperstimulacije jajnika. Radijacija i trauma takođe može biti potencirajući faktor za bolest perikarda. Prekordijalni bol može biti posledica i drugih stanja kostohondritis, gastroezofagealni refluks bolest, plućna embolija, ishemija miokarda, pleuritis...)

Terapija: Perikardni izlivi kod RB su obično mali i retko kompromituju hemodinamiku. Blagi perikarditis u RB može se lečiti nesteroidnim antiinflamatornim lekovima i/ili kortikosteroidima (peroralnim ili parentealnim). Teške perikarditise ili tamponadu perikarda treba lečiti intravenskim bolusom metilprednizolona (početna doza obično 1 gram tokom tri dana). Tamponada sa hemodinamskim poremećajima zahteva hirurško zbrinjavanje (perikardiocenteza). Intravenski imunoglobulin (IvIG), metotreksat, azatioprin i mofetilmikofenolat su moguća terapijska opcija za rekurentni perikarditis koji je posledica SLE. Dokazano je da kolhicin smanjuje rizik od recidiva perikarditisa. Postoje literaturni dokazi o uspešnoj primeni Anakinre (interleukin-1 inhibitor), kod preko 30 pacijenata sa rekurentnim perikarditisom zavisnim od steroida koji ne reaguje na konvencionalnu terapiju.

Prikaz bolesnika sa perikarditisom kao prvom manifestacijom SLE-a

Kardiološke manifestacije u sistemskom eritemskom lupusu (SLE) obuhvataju perikarditis, miokarditis, aterosklerozu, trombozu, valvularnu bolest i pojavu aritmija.

Trideset osmogodišnji muškarac dolazi na pregled kardiologa zbog izražene slabosti, malaksalosti, povišenog krvnog pritiska, otoka podkolenica, šaka i stopala. Navodi progresivno pogoršanje tegoba praćeno izraženim gušenjem, substernalnim bolovima uz zamor i pri minimalnom naporu tokom poslednjih nedelju dana. Auskultatorno uočeno obostrano oslabljeno disanje dok je ostali fizički nalaz bio neupadljiv. Dvanaestokanalni elektrokardiogram kao i radiografija srca i pluća bili su uredni. Nakon kardiološkog sagledavanja i sumnje na sistemsku bolest bolesnik je upućen reumatologu koji je postavio dijagnozu SLE na osnovu poliartritisa, kožnih promena, pozitivnih ANA, anti ds DNA at uz hipokomplementemiju. U početku dijagnostifikovanja SLE ehokardiografskim pregledom verifikovan je perikardni izliv posterolateralno. Takođe, nalaz je ukazao je da je već došlo do remodelovanja leve komore koji se izrazio kroz uvećanje dijametara leve komore, uvećanje mase leve komore, remodelovanja leve pretkomore uz dijastolnu disfunkciju a istisna frakcija leve komore je bila na donjoj granici normale. Uvedena je terapija glikokortikoidima (GK) i diureticima. Zbog proteinurije nefrotskog rangaprimenjene su pulsne doze GK (500mg tri dana) i pulsna doza ciklofosfamida nakon čega dolazi do skoka transaminaza. Kao dodatni imunosupresivni lek uveden je i antimalarik u dozi od dnevno: Ova terapija dovodi do poboljšanja kliničkog statusa, redukcije perikardnog izliva i trenda normalizovanja vrednosti transaminaza. Zbog održavanja proteinurije nefrotskog ranga, bolesnik upućen nefrologu uz sada dominantan lupus nefritis sa nefrotskim sindromom. Čeka se rezultat biopsije radi daljeg terapijskog pristupa.

Bolje razumevanje i aktivan pristup ovoj populaciji pacijenata može omogućiti kliničarima da kategorišu i predvide pacijente koji su u riziku za specifične srčane manifestacije SLE a sve u cilju zauzimanja optimalne strategije za poboljšanje kliničkih ishoda ovih bolesnika.

ENDOKARDITIS U REUMATSKIM BOLESTIMA

Neinfektivni endokarditis predstavlja upalu ovojnice srčanih komora i zalistaka, u čijoj je osnovi nastanak sterilnih vegetacija kao rezultat taloženja fibrina i agregacije trombocita. Sinonimi za neinfektivni endokarditis su nebakterijski trombotični endokarditis (NBTE), verukozni endokarditis i aseptični endokarditis, dok je termin Libman–Sacksov endokarditis rezervisan za neinfektivni endokarditis kod pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom i antifosfolipidnim sindromom (APLS). Najčešće nastaje na terenu autoimunske bolesti, maligne bolesti i hiperkoagulabilnih stanja. Ukoliko se na vreme ne prepozna i ne leči može da dovede do valvularne disfunkcije, srčane insuficijencije, sistemske embolije i smrti.

Bolest se najčešće dijagnostikuje post mortem, sa incidencijom do 3,7% na autopsijskom materijalu. Boljem dijagnostikovanju i većoj incidenciji poslednjih godina je svakako doprineo brzi razvoj ehokardiografskih imidžing tehnika.

Promene endokarda neinfektivne geneze su u autoimunskim bolestima najčešće u sistemskom eritemskom lupusu i antifosfolipidnom sindromu, retko se javljaju kod pacijenata sa

reumatoidnim artritismom, a ima saopštenja o pojedinačnim slučajevima u granulomatozi sa poliangitismom, Behçetovoj bolesti i Stillovoj bolesti odraslih. Prospektivna ehokardiografska studija kod bolesnika sa SLE je pokazala vegetacije kod 11% bolesnika sa SLE bez dokaza infekcije. Promene se javljaju obično na neoštećenim zaliscima, mada se mogu javiti i kod pacijenata sa već postojećim bolestima zalistaka, češće na levom srcu. Veličina vegetacija se kreće od mikroskopske do velikih grozdastog izgleda, a u hroničnoj fazi su u vidu difuznog zadebljanja. Najčešće su manje od 1 cm, široke su baze i nepravilnog oblika. Smatra se da su imunološki mehanizmi u vidu taloženja imunskih kompleksa na zaliscima odgovorni za nastanak neinfektivnog endokarditisa kod pacijenata sa SLE, a da kod APLS postoji udruženost imunoloških i poremećenih antitrombotičnih mehanizama.

Bolesnici su najčešće asimptomatski, dok je sistemska embolija glavna klinička manifestacija. Zbog nedostatka inflamacije vegetacije su krhke i sklonije embolizaciji u odnosu na vegetacije u infektivnom endokarditisu, pri čemu su embolizacijom najčešće zahvaćeni slezina, bubreg i periferni delovi tela. Neinfektivni endokarditis mnogo češće za posledicu ima pojavu regurgitacije nego stenoze srčanih zalistaka, dok je retka destrukcija zalistaka, kao i pojava srčane insuficijencije.

U cilju postavljanja dijagnoze neophodno je uraditi 3 uzastopne hemokulture, ali negativan nalaz ne može isključiti infektivni endokarditis, zbog česte prethodne primene antibiotske terapije.

Potrebno je isključiti i druge infektivne uzročnike (gljive, *Coxiella burnetii*, *Bartonella*, hlamidije) ukoliko je dostupna PCR tehnika. Transtorakalna ehokardiografija je metoda izbora, a indikovana je kod pacijenata sa normalnim transtorakalnim ehokardiogramom i jakim sumnjom na NBTE. Ova metoda ima veću osetljivost od transtorakalne ehokardiografije, posebno kod bolesnika sa malim vegetacijama (do 5 mm).

Lečenje je usmereno na lečenje osnovne bolesti i smanjenje rizika od sistemske embolije. Kod svih je neophodna primena antikoagulantne terapije sem u slučaju kontraindikacija, dok je hirurški zahvat retko indikovano.

Prikaz bolesnice sa sistemskim eritemskim lupusom i pankarditisom

Prikazujemo bolesnicu starosti 29 godina, kod koje je 2007.godine postavljena dijagnoza SLE na osnovu fotosenzitivnog eritema, artritisa, pancitopenije, nefritisa i pozitivne imunoserologije (pozitivna ANA, anti dsDNA, anti Sm At, anti Ro At uz snižen C3 i C4). Lečena je najpre kortikosteroidnom terapijom, antimalarikom i azatioprinom, a zbog nefritisa od 2011. do 2013. godine i pulsni dozama ciklofosfamida od strane pedijatra u Klinici za dečje interne bolesti UKC u Nišu. Od početka 2014. godine uveden mikofenolat-mofetil 750mg dnevno. Juna 2015. godine pogoršanje

bolesti se prezentuje u vidu pancitopenije i pankarditisa sa simptomima i znacima srčane insuficijencije - izrazita dispneja i ortopneja, znaci kongestije na plućima uz registrovanje III srčanog tona i sistolnog regurgitacionog šuma na iktusu, zbog čega je hospitalizovana u Klinici za reumatologiju Instituta „Niška Banja“. Ehokardiografski pregled: remodelovana leva komora proširenih unutrašnjih dimenzija i izrazito redukovane globalne kontraktine funkcije EF 25-30% uz hipokineziju septuma i prednjeg i bazomedijalnog dela lateralnog zida, uz narušenu dijastolnu funkciju, LP 48mm uz MR 2-3+, TR 2+, povišen SPDK 40mmHg, prisutan cirkularni perikardni izliv 10-16 mm, diskretno ugi-banje desne komore i pretkomore bez znakova za tamponadu, u srčanim šupljinama spontani ehoi. Na radiografiji srca i pluća- uvećana srčana senka, obostrano pleuralni izliv. U laboratoriji visoke vrednosti SE 122, uz pancitopeniju (Le 3.6, Tr 100, Er 2.7, Htc 0.23), kreat 134, BNP 3750. Nakon uključenja diuretske, antikoagulantne terapije, terapije kardiotonicima uz intenziviranu kortikoterapiju i primenu transfuzije opranih eritrocita 2x350m postignut dobar diuretski odgovor uz brzo povlačenje galopskog ritma i znakova kongestije. Takođe se ehokardiografski verifikuje poboljšanje globalne kontraktilne funkcije EF 30-35% i postepena regresija perikardnog izliva. Pri otpustu povećana doza mikofenolat-mofetila na 1500mg dnevno uz nastavak terapije hidroksihlorokinom 2x200mg, Alpha D3 1mcg dnevno i kardiološke terapije: Tbl.Furosemid 40mg 2x1, Tbl.Karvedilol 12,5mg 2x1, tbl.Fosinopril 10mg 2x1, Tbl.Varfarin po šemi i gastroprotekciju.

Junu 2017. godine II hospitalizacija u Klinici za reumatologiju Instituta „Niška Banja“ zbog ponovne pojave simptoma srčane insuficijencije. Tom prilikom ehokardiografski pregled je pokazao lako dilatiranu i remodelovanu levu komoru redukovane globalne kontraktilne funkcije EF 44%, miokard hipertrofičan (S 13.5, ZZ 11.5mm), na mitralnim kuspisima suspektne vegetacije (suspektni Libman – Saks endokarditis), LP dilatirana 55mm, MR 2-3+, AR 1+, TR 2-3+, pritisak u desnoj komori u sistoli 65mmHg, perikard zadebljan, prisutan cirkularni perikardni izliv, iza zadnjeg zida 8mm u dijastoli i 12mm u sistoli. Urađena hemokultura u dva navrata koja je bila negativna. U laboratoriji povišene vrednosti BNP 4760, D dimer 997, kreatinin 293.7 mikromola/L. S obzirom da nije bilo mogućnosti za transezofagelani ehokardiografski pregled, ponovljen transtorakalna ehokardiografija kroz nekoliko dana kojom nisu potvrđene vegetacije na mitralnim valvulama, i započeto je lečenje pulsni dozama Metilprednizolona 500mg tri dana i Ciklofosfamida 250-400mg prvih šest meseci na mesec dana potom još tri ciklusa na tri meseca, sa značajnom redukcijom tegoba i postizanjem niske/umerene aktivnosti bolesti. Poslednju dozu Ciklofosfamida primila septembra 2018. godine. U daljem toku bolesti bez znakova i simptoma srčane insuficijencije, ali uz dalje pogoršanje bubrežne funkcije zbog čega je u nastavku lečenja pod kontrolom nefrologa, uključena u program peritonealne dijalize u kućnim uslovima, a na listi za transplantaciju bubrega. Avgusta 2023. godine urađen kontrolni eho srca kojim je viđeno poboljšanje kontraktilne funkcije srca EF 45%, MR 2+, SPDK 46mmHg, uz redukciju perikardnog izliva (7mm).

POREMEĆAJI RITMA I SPROVOĐENJA U AUTOIMUNSKIM REUMATSKIM BOLESTIMA

Autoimunske reumatske bolesti su heterogena grupa bolesti i stanja, u kojima, pored muskuuloskeletnog, mogu biti zahvaćeni i drugi organi ili sistemi. Različiti patofiziološki mehanizmi, uključujući upalu miokarda i/ili fibrozu, vaskulitis, tromboembolijske događaje ili ubrzana ateroskleroza, mogu usloviti zahvaćenost srca i kardiovaskularnog sistema.

Mehanizam oštećenja srca nije jasan i smatra se da je u vezi sa kombinovanim poremećajem autoimunske regulacije i hroničnog zapaljenja. Taloženje imunoloških kompleksa u različitim delovima srca može izazvati autoimunsku zapaljensku reakciju i aktivaciju komplementa. Stalna, hronična inflamacija provocira oksidativni stres, koji sa povećanom aktivnošću fibroblasta, izaziva veće taloženje kolagena u miokardu i dovodi do intersticijske fibroze miokarda. Hronična infla-

macija, preko aktivnosti athezionih molekula i oslobađanja citokina i aktivnosti različitih enzima, izaziva disfunkciju endotela i ubranu aterosklerozu. U različitim reumatskim bolestima mehanizam i stepen oštećenja kardiovaskularnog sistema je različit. Na sledećoj tabeli data je učestalost i vrsta aritmija i sprovodnih poremećaja koji se najčešće sreću u različitim autoimunskim reumatskim bolestima.

Tabela 1: Relativna učestalost i vrsta poremećaja provodljivosti i aritmija kod autoimunskih reumatskih bolesti

<i>Autoimune sistemske bolesti:</i>	Tipične aritmije (relativna učestalost)
<i>Sistemski eritematozni lupus</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sinusna tahikardija (15–50%) • Preuranjene atrijalne kontrakcije (63,4%) • AF (2,8%) • Ventrikularna ektopija (45,8%) • produženje KT intervala (15,3%) • Povećana KT disperzija (38,1%) • Poremećaji provodljivosti (34–70%)
<i>Reumatoidni artritis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • AF (0,8–18,3%) • Ventrikularne aritmije (nepoznata prevalencija) • Atrioventrikularni blok (retka, nepoznata prevalencija) • Urođeni srčani blok (0,1%)
<i>Sistemska skleroza</i>	<ul style="list-style-type: none"> • AF, atrijalni treperenje i supraventrikularna paroksizmalna tahikardija (20–30%) • Ventrikularne aritmije (67%) • iznenadna srčana smrt (21%) • Srčani blok prvog stepena (6–10%) • Atrioventrikularni blok drugog ili trećeg stepena (<2%) • Levi prednji fascikularni blok (7–16%) • Blok desne grane (3–6%) • Blok leve grane (3–6%)
<i>Idiopatske inflamatorne miopatije</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Preuranjene atrijalne kontrakcije, atrijalna tahikardija, AF (prijavljena sa nepoznatom prevalencijom) • Ventrikularne aritmije, iznenadna srčana smrt (prijavljena sa nepoznatom prevalencijom) • Prednji levi hemiblok (13%) • blok desne grane (9,1%), • Blok leve grane (3,1%) • Fascikularni blok (1%) • Atrioventrikularni blok prvog, drugog ili trećeg stepena i sindrom bolesnog sinusa (prijavljen sa nepoznatom prevalencijom)
<i>Vaskulitis udružen sa ANCA</i>	<ul style="list-style-type: none"> • abnormalnosti EKG-a (66%) • AF, ekstrasistole, ventrikularne aritmije (nepoznata prevalencija) • Blok srca (3%)
<i>Autoimune sistemske bolesti:</i>	Tipične aritmije (relativna učestalost)
<i>Sistemski eritematozni lupus</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sinusna tahikardija (15–50%) • Preuranjene atrijalne kontrakcije (63,4%) • AF (2,8%) • Ventrikularna ektopija (45,8%) • produženje KT intervala (15,3%) • Povećana KT disperzija (38,1%) • Poremećaji provodljivosti (34–70%)
<i>Reumatoidni artritis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • AF (0,8–18,3%) • Ventrikularne aritmije (nepoznata prevalencija) • Atrioventrikularni blok (retka, nepoznata prevalencija) • Urođeni srčani blok (0,1%)

<i>Sistemska skleroza</i>	<ul style="list-style-type: none"> • AF, atrijalni treperenje i supraventrikularna paroksizmalna tahikardija (20–30%) • Ventrikularne aritmije (67%) • iznenadna srčana smrt (21%) • Srčani blok prvog stepena (6–10%) • Atrioventrikularni blok drugog ili trećeg stepena (<2%) • Levi prednji fascikularni blok (7–16%) • Blok desne grane (3–6%) • Blok leve grane (3–6%)
<i>Idiopatske inflamatorne miopatije</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Preuranjene atrijalne kontrakcije, atrijalna tahikardija, AF (prijavljena sa nepoznatom prevalencijom) • Ventrikularne aritmije, iznenadna srčana smrt (prijavljena sa nepoznatom prevalencijom) • Prednji levi hemiblok (13%) • blok desne grane (9,1%), • Blok leve grane (3,1%) • Fascikularni blok (1%) • Atrioventrikularni blok prvog, drugog ili trećeg stepena i sindrom bolesnog sinusa (prijavljen sa nepoznatom prevalencijom)
<i>Vaskulitis udružen sa ANCA</i>	<ul style="list-style-type: none"> • abnormalnosti EKG-a (66%) • AF, ekstrasistole, ventrikularne aritmije (nepoznata prevalencija) • Blok srca (3%)

Preuzeto iz: Gawalko et al.2020*

Prikaz bolesnice sa sistemskom sklerozom i sprovodnim smetnjama

Sistemska skleroza je autoimuna bolest koju karakteriše fibroza kože i unutrašnjih organa kao i mikrovaskularna oštećenja. Ove promene mogu zahvatiti i vitalne organe, uključujući i miokard. Prema literaturnim podacima kod jedne petine do jedne trećine bolesnika sa sistemskom sklerozom dolazi do razvoja poremećaja sprovođenja. Bolesnici sa sistemskom sklerozom imaju povećan rizik od nastanka poremećaja sprovođenja, kako na početku bolesti tako i tokom vremena, u poređenju sa osobama bez sistemske skleroze. Poremećaj sprovođenja sa najvećom prevalencijom u proučavanim kohortama bio je blok desne grane Hisovog snopa (BDG).

Prikazaćemo bolesnicu staru 58 godina sa sindromom preklapanja sistemske skleroze (SSc) i reumatoidnog artritisa (RA). Dijagnoza SSc je postavljena 1997.godine, a preinačena je u sindrom preklapanja CREST varijante SSc i RA 2020.godine. U februaru/martu 2014.godine je bolnički lečena na Klinici za kardiologiju UKC Niš zbog pleuro-perikardnog izliva. Kod naše bolesnice su znaci bifascikularnog bloka (BDG i prednje levog hemibloka) na elektrokardiogramu prvi put registrovani 2016. godine, a znaci fibroze pluća 2019.godine. Redovno se kardiološki kontroliše uz praćenje poremećaja sprovođenja i ritma 24h EKG monitoringom i periodičnu ehokardiografiju. Poslednji ehokardiografski pregled je urađen juna 2023.godine (leva komora graničnih dimenzija, očuvane globalne kontraktilne funkcije, bez segmentni ispada u kontraktilnosti sa početnom hipertrofijom septuma, koji pravi asinhronu pokrete u sklopu bloka grane, perikard hiperehogen, mestimično zadebljan uz minimalno raslojenih listova, prostor ispunjen fibrinskim nitima). Od 2019. godine je na terapiji Azatioprinom, aktuelno u dozi od 150 mg dnevno. Prethodno je u periodu od 1997. do 2000. godine lečena Metalkaptazom. Hlorohinom je lečena u periodu od 1997. do 2000. godine, i od 2016. do 2020.godine, a isključen je iz terapije zbog oftalmoloških komplikacija.

MIKROVASKULARNA KORONARNA BOLEST KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

Dobro je poznato da miokardna ishemija bez opstruktivnih promena epikardnih koronarnih arterija (MINOCA) predstavlja značajan rizik za nastanak važnih kardiovaskularnih događaja uz narušen kvalitet života ovih bolesnika. Ovaj entitet uključuje mikrovaskularnu anginu, vazospastičnu anginu sa ili bez aterosklerotskih promenama na koronarnim krvnim sudovima i nekronarne uzroke npr. anemiju. Vazospastična angina je uslovljena vazospazm velikih epikardnih koronarnih arterija. Kontrakcija glatke muskulature nastaje kao posledica pušenja, emotivnog stresa, povišenog pritiska, inflamacije i genetski uslovljene sklonosti. Koronarni vazospazam se često lokalizuje u segmentu ateromatozno izmenjene arterije. Mikrovaskularna angina pectoris nastaje kao posledica kako strukturnih tako i funkcionalnih poremećaja. Strukturno remodelovanje mikrovaskulature uključuje ćelijsku hipertrofiju koja dovodi do zadebljanja tunike medije sa smanjenjem elastičnosti zida arteriola uz suženje lumena. Takođe, opisuje se i povećanje ekstracelularnog matriksa. Rarefakcija kapilara i mikrovaskulature dovodi do povećanja mikrovaskularne rezistencije. Sa funkcionalnog aspekta prisutan je spazam mikrovaskulature koji se dokazuje acetilholinskim testom tokom koga se reprodukuje anginozni bol praćen elektrokardiografskim znacima ishemije u odsustvu spazma epikardnih koronarnih arterija. U terapiji mikrovaskularne angine, kako one sa strukturnim promenama, tako i one sa spastičnom komponentom primenjuju se antagonisti kalcijuma, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima i Nikorandil dok se kod mikrovaskularne angine sa strukturnim promenama primenjuju i kardioselektivni beta blokatori, Ivabradin i Ranolazin. Individualni pristup u primeni ovih lekova je ključan za postizanje željenog terapijskog efekta. Buduće terapijske opcije za lečenje ishemije u odsustvu stenoza epikardnih arterija uključuju primenu inhibitora fosfodiesteraze (Sildenafil, Cilostazol), inhibitora oksidacije masnih kiselina (Trimetazidin), inhibiciju Rho-kinaze (Fusidil) kao i terapijske modalitete bazirane na ćelijskoj i genskoj terapiji.

Sistemska skleroza (SSc) je multisistemska autoimunska i vaskularna bolest nepoznate etiologije sa posledičnom fibrozom i disfunkcijom različitih organa. Patogenetski lanac počinje autoimunskom reakcijom na izmenjena vlastita tkiva, sledi vaskularna lezija sa poremećenom angiogenezom u smislu stenoze arteriola i gubitkom kapilara dok aberantno aktivisane endotelne ćelije omogućavaju infiltraciju cirkulišućih imunskih ćelija u perivaskularne zone različitih organa uključujući i miokard. Perzistentna inflamacija aktivira intersticijalne fibroblaste što dovodi do ireverzibilne fibroze. Fibrozne promene miokarda počinju multicentrično sa konfluiranjem tokom vremena uz pojavu širih polja fibroze sa posledičnom pojavom, prvo dijastolne a zatim i sistolne disfunkcije. Fibrozne promene, u zavisnosti od veličine i lokacije, mogu biti uzrok raznim poremećajima ritma i sprovođenja sa odgovarajućim kliničkim manifestacijama uključujući i iznenadnu srčanu smrt.

Meta analiza 18 opservacionih studija na 12829 pacijenata sa SSc nalazi smrtni ishod kardijalne geneze u 19,7% pacijenata, plućna fibroza kao uzrok smrti je bila kod 16,8%, plućna hipertenzija kod 13,1% a kod 13,8% bubrežna bolest.

Za većinu bolesnika sa SSc se veruje da ima tzv. primarnu miokardnu zahvaćenost koja je opet, kod većine asimptomatska, pogotovo u početnim fazama bolesti. Reč primarna definiše pacijente koji nemaju plućnu niti sistemsku hipertenziju, nemaju plućnu fibrozu niti renalne promene. U osnovi ovakve "primarne" miokardne zahvaćenosti stoji mikrovaskularna ishemija. Među najcitiranije rane autopsijske studije je ona koja kod polovine od 52 pacijenta nalazi fokuse miokardne fibroze pri čemu većina bolesnika nema bilo kakve promene na velikim koronarnim arterijama. Patohistološki tip fibroznih promena sugerisao je reperfuzioni mehanizam nastanka

nekroze miokarda i sledstvene fibroze. Autori su postavili hipotezu da je intermitentna hipoperfuzija miokarda uslovljena Raynaud-ovim fenomenom malih, intramuralnih koronarnih arterija.

Nekoliko in vivo studija koje su koristile ehokardiografiju, MRI i SPECT su pokazale veću učestalost miokardnih abnormalnosti u odnosu na post mortem studije. Ovi rezultati takođe, sugerišu postojanje reverzibilnih funkcionalnih abnormalnosti vezanih za vazospastične fenomene odnosno tzv. koronarni Raynaud.

Od trenutnih praktično primenjivih metoda, primena ehokardiografije, ergometrijskog testiranja i određivanja pro-BNP na godišnjem nivou bi trebalo da bude obavezan deo praćenja bolesnika sa SSc u cilju anticipacije srčanih simptoma. Iako su dokazi o specifičnim terapijskim opcijama ograničeni, rani tretman antagonistima kalcijuma i ACE inhibitorima može popraviti miokardnu perfuziju a time i funkciju miokarda. Kod pacijenata sa klinički manifestnim promenama indikovana je standardna kardiološka terapija uz očekivanje inovativnih pristupa kako za lečenje osnovne bolesti tako i za lečenje manifestacija na srcu.

Prikaz bolesnice sa sitemskom sklerozom u preklapanju sa reumatoidnim artritisom i mikrovaskularnom anginom pectoris

Radi se o bolesnici M.T. 1952 godišta, koja je od 1987. godine imala bolove i otoke zglobova, najpre monoarthritis levog kolena, zatim simetrični poliarthritis TM, sternoklavikularnih, lakatnih i zglobova, desnog kolena. Postavljena je dijagnoza seronegativnog atipičnog RA, započeta terapija antimalarikom sa kratkotrajnim efektom. Od 1993. prisutno je kliničko pogoršanje, u serologiji +RF, u terapiju uveden MTX sa povoljnim efektom (na kojoj terapiji je i danas).

1999. godine pojava Raynaud fenomena, difuzni otok šaka, pozitivna kapilaroskopija, lako zatezanje kože šaka podlaktica, potkolenica i lica, u serološkom nalazu +ACA. Postavljena je Dg Overlap sy (SSc+RA), nastavljena th MTX 15mg nedeljno uz manju dozu GK. Bile su uredne vrednosti parametara ventilacije i difuzije pluća. Ehokardiografskim pregledom uredan nalaz, SPDK 32mmHg.

Od 2001.godine imala je anginozne bolove, koji su kupirani NTG- dobila antianginalne lekove u oralnoj preparaciji. Hospitalizovana na Klinici za kardiologiju Instituta, 2002. zbog lupanja i preskakanja srca, bolova u grudima. Na 24h EKG -Holter monitoringu ST depresija od 2,7mm u inferiornim odvodima uz česte SVES. Urađen dobutaminski stres ehokardiografski test, verifikovan poremećaj kinetike inferiornog zida. Hospitalizovana na Institutu za KVB Dedinje, kada je urađena koronarna angiografija. U nalazu usporen protok kroz sve koronarne artrije, bez signifikantne stenoze. Sve vreme na redovnoj kardiološkoj kontroli i terapiji. Zbog pogoršanja nalaza na II i III stres ehokardiografskomtestestu 2008. i 2009. god (poremećaj kinetike inferiornog zida, nesvestica, hipotenzija, VES) predložen MSCT uz računanje koronarnog skora. Zaključeno je da su koronarni status i funkcionalno ispitivanje srca u granici normale. Koronarni skor po Agatstonu 34 (manji neznacajan hemodinamski plak koji ne uzrokuje funkcionalno suženje). Od 2012.godine uz redovnu kardiološku terapiju anginozne tegobe proređene. Bolesnica je zadnjih par godina značajno bolje, vitalno stabilna i kardiološki kompenzovana.

Literatura:

1. Kontzias, A., Barkhodari, A. & Yao, Q. Pericarditis in Systemic Rheumatologic Diseases. *Curr Cardiol Rep* 22, 142 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01415-w>
2. Dein E, Douglas H, Petri M, et al. (March 01, 2019) Pericarditis in Lupus. *Cureus* 11(3): e4166. DOI 10.7759/cureus.4166

3. Buleu F, Sirbu E, Caraba A, Dragan S. Heart Involvement in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Jun 6; 55(6):249. doi: 10.3390/medicina55060249. PMID: 31174287; PMCID: PMC6632037.
4. Hurrell H, Roberts-Thomson R, Prendergast DB. Non-infective endocarditis. *Heart*. 2020;106(13):1023-9.
5. Moyssakis I, Tektonidou GM, Vasilliou AV, Samarkos M, Votteas V, Moutsopoulos MH. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *Am J Med*. 2007;120(7):636-42.
6. Liu J, Frishman HW. Nonbacterial Thrombotic Endocarditis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Cardiol Rev* 2016;24(5):244-7.
7. Zmaili M, Alzubi J, Lo Presti Vega S, Ababneh E, Xu B. Non-bacterial thrombotic endocarditis: A state-of-the-art contemporary review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2022;74:99-110.
8. Lazzarini PE, Capecchi PL, Guideri F, et al. Connective tissue diseases and cardiac rhythm disorders: an overview. *Autoimmun Rev*. 2006;5:306–13. doi: 10.1016/j.autrev.2005.11.002.
9. Castaneda S, Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA. Inflammatory arthritis and heart disease. *Curr Pharm Des* 2018; 24:262–80. doi: 10.2174/1381612824666180123102632
10. Giannelou M, Mavragani CP. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: a comprehensive update. *J Autoimmun*. 2017;82:1–12. doi: 10.1016/j.jaut.2017.05.008.
11. Miloslavsky E, Unizony S. The heart in vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40:11–26. doi: 10.1016/j.rdc.2013.10.006.
12. Gawalko M, Balsam P, Łodziński P, et al. Cardiac arrhythmias in autoimmune diseases. *Circ J*. 2020;84:685–94. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0705.
13. Jespersen L, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *European Heart Journal* (2012) 33, 734–744.
14. Antonios TF, Kaski JC, Hasan KM, Brown SJ, Singer DR. Rarefaction of skin capillaries in patients with anginal chest pain and normal coronary arteriograms. *Eur Heart J* 2001;22: 1144–1148.
15. Morrow AJ, McFarlane R, Berry C. Novel therapy for ischaemia with no obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2023; 44:2829–2832.
16. Yoshihide Asano, The Pathogenesis of Systemic Sclerosis: An Understanding Based on a Common Pathologic Cascade across Multiple Organs and Additional Organ-Specific Pathologies. *J. Clin. Med*. 2020, 9, 2687.
17. Komocsi A, Vorobcsuk A, Faludi R, et al. The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology* 2012;51:1027-1036.
18. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM: Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation* 1976, 53:483-490.
19. AKahan A, Coghlan G, and McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009;48:45–48.

S U M M A R Y

¹*Institute for Treatment and Rehabilitation „Niska Banja“, Nis*

²*Medical Facultyt Univerzity of Nis*

HEART AND RHEUMATIC DISEASES

SONJA STOJANOVIC^{1,2}, BOJANA STAMENKOVIC^{1,2}, VALENTINA ZIVKOVIC^{1,2},
JOVAN NEDOVIC¹, JASMINA JOCIC¹, JOVANA CVETKOVIC¹, NOVICA DIMIC¹

By reviewing the literature with presenting patients from everyday clinical practice, we have illustrated cardiovascular involvement in autoimmune rheumatic diseases, with special reference to pericarditis, endocarditis, conduction defects and microvascular angina pectoris.

Key words: *rheumatic disease, cardiovascular manifestations*

ZAJEDNIČKA SESIJA
UReS/ORS

AUTOIMUNE BOLESTI I TRUDNOĆA

JELENA STAMENKOVIĆ

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Univerzititski Klinički centar Srbije

Autoimune bolesti vezivnog tkiva (CTD) se mnogo češće javljaju kod žena nego kod muškaraca, posebno u reproduktivnom periodu (Marder et al., 2016; Arese et al., 2019). Međusobni odnos autoimune bolesti i reprodukcije je dvosmeran: bolest može da utiče na reproduktivno zdravlje žena i trudnoća može uticati na tok bolesti (Cervera i Balaš, 2008)

Poznato je da žene sa CTD imaju povećan rizik za razvoj komplikacija u trudnoći, kao što su pobačaj, preeklampsija (PE), restrikcija rasta fetusa (FGR), prevremeni porođaj (PTB) (Østensen et al., 2015, Spinillo et al. 2017).

Najčešće autoimune bolesti vezivnog tkiva su: reumatoidni artritis (RA), sistemski eritematozni lupus (SLE), antifosfolipidni sindrom (APS), sistemska skleroza (SSc), primarni Sjogrenov sindrom (PSS) i inflamatorni miozitis (Marder et al., 2016). Za svaku su razvijeni standardizovani kriterijumi klasifikacije. Međutim, ako kliničke i serološke karakteristike ne ispunjavaju nijednu od dijagnostičkih kriterijuma, dijagnoza je nediferentovana bolest vezivnog tkiva (UCTD) (Marva i Anjum, 2021).

UCTD predstavlja pojam za širok spektar bolesti koje karakterišu laboratorijski nalazi poremećaja autoimunog sistema i znaci i simptomi nekih autoimunih bolesti vezivnog tkiva (Antunes et al., 2019). Do danas, pretpostavka uticaja UCTD na trudnoću ili uticaja trudnoće na razvoj bolesti nije u potpunosti ispitana i za sada ne postoje konkretne preporuke za kliničare (Zucchi et al., 2020).

Procenjeno je da će oko 30% pacijenata sa UCTD razviti neku od specifičnih bolesti vezivnog tkiva CTD (Conti et al., 2010), dok će 21–87% i dalje imati znake nediferentovane bolesti vezivnog tkiva (Deane i El-Gabalavi, 2014; Pepmueller, 2016). Najčešće oboljenje u koje se diferentuje je SLE (Mosca et al., 2014). Rizik transformisanja u jasno definisano oboljenje se značajno povećava u slučajevima kada tokom prvih godinu dana ispoljavanja bolesti su višestruko pozitivna autoantitela, kao što su anti-dvolančana DNK (dsDNA), antifosfolipidna antitela (aPL), anti-Ro/SSA i antiLa/SSB (Mosca et al., 2002; Al Attia, 2006). Zbog povećanog rizika prelaska u jasno diferentovano oboljenje neophodno je redovno pratiti ove pacijente, posebno tokom prvih godina od pojave simptoma, ili tokom stanja koja mogu uticati na tok autoimune bolesti, kao što je trudnoća (Mosca et al., 2006; Pepmueller, 2016). Zanimljivo, prijavljeno je da je UCTD najčešće dijagnostikovano sistemski reumatski poremećaj tokom prvog trimestra trudnoće, sa prevalencijom od 2,5% (Spinillo et al., 2008a).

Smatra se da je godišnja incidenca UCTD varira od 41 do 149 na 100.000 odraslih (Deane i El-Gabalavi, 2014). Do 90% slučajeva UCTD se javljaju kod žena, uglavnom između 32 i 44 godine (Marva i Anjum, 2021). Klinička prezentacija bolesti može značajno da varira. (Mosca et al., 2012; Marva i Anjum, 2021)

UCTD je najčešći reumatski poremećaj dijagnostikovano tokom trudnoće i može imati negativan uticaj na ishod trudnoće. U retrospektivnoj studiji Zucchi et al. (2020), je pokazao da je 11% trudnoća završilo pobačajem u prvom tromesečju, 29% je imalo različite komplikacije kao prevremeni porođaj (10%), restrikciju fetalnog rasta (SGA) (10%), intrahepatična holestaza (3%), prevremeno prerano prskanje plodovih ovojaka [pPROM] (2%), gestacijski dijabetes (2%) i preeklampsija (1%). Studija Spinillo et al. iz 2008. godine je pokazala da je prevalenca komplikacija tokom trudnoće u 39% slučajeva kod pacijentkinja sa UCTD u odnosu na 13,4% među zdravim ženama (Spinillo et al., 2008b, 2017).

Literatura:

1. Al Attia, H. M. (2006). Borderline Systemic Lupus Erythematosus (SLE): a Separate Entity or a Forerunner to SLE? *Int. J. Dermatol.* 45 (4), 366–369. doi:10.1111/j. 1365-4632.2006.02508.x
2. Antunes, M., Scirè, C. A., Talarico, R., Alexander, T., Avcin, T., Belocchi, C., et al. (2019). Undifferentiated Connective Tissue Disease: State of the Art on Clinical Practice Guidelines. *RMD Open* 4, e000786. doi:10.1136/rmdopen-2018- 000786
3. Arese, V., Murabito, P., Ribero, S., Panzone, M., Tonella, L., Fierro, M. T., et al. (2019). Auto-immune Connective Tissue Diseases and Pregnancy. *G Ital. Dermatol. Venereol.* 154, 263–276. doi:10.23736/S0392-0488.18.06252-1
4. Cervera, R., and Balasch, J. (2008). Bidirectional Effects on Autoimmunity and Reproduction. *Hum. Reprod. Update* 14, 359–366. doi:10.1093/humupd/ dmn013
5. Conti, V., Esposito, A., Cagliuso, M., Fantauzzi, A., Pastori, D., Mezzaroma, I., et al. (2010). Undifferentiated Connective Tissue Disease - an Unsolved Problem: revision of Literature and Case Studies. *Int. J. Immunopathol Pharmacol.* 23, 271–278. doi:10.1177/039463201002300125
6. Deane, K. D., and El-Gabalawy, H. (2014). Pathogenesis and Prevention of Rheumatic Disease: Focus on Preclinical RA and SLE. *Nat. Rev. Rheumatol.* 10, 212–228. doi:10.1038/nrrheum.2014.6
7. Marder, W., Littlejohn, E. A., and Somers, E. C. (2016). Pregnancy and Autoimmune Connective Tissue Diseases. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 30, 63–80. doi:10.1016/j.berh.2016.05.002
8. Marwa, K., and Anjum, F. (2021). Undifferentiated Connective Tissue Disease. *Treasure Island (FL): StatPearls.*
9. Mosca, M., Neri, R., Bencivelli, W., Tavoni, A., and Bombardieri, S. (2002). Undifferentiated Connective Tissue Disease: Analysis of 83 Patients with a Minimum Followup of 5 Years. *J. Rheumatol.* 29, 2345–2349.
10. Mosca, M., Tani, C., Carli, L., and Bombardieri, S. (2012). Undifferentiated CTD: a Wide Spectrum of Autoimmune Diseases. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 26, 73–77. doi:10.1016/j.berh.2012.01.005
11. Mosca, M., Tani, C., Vagnani, S., Carli, L., and Bombardieri, S. (2014). The Diagnosis and Classification of Undifferentiated Connective Tissue Diseases. *J. Autoimmun.* 48-49, 50–52. doi:10.1016/j.jaut.2014.01.019
12. Østensen, M., Andreoli, L., Brucato, A., Cetin, I., Chambers, C., Clowse, M. E., et al. (2015). State of the Art: Reproduction and Pregnancy in Rheumatic Diseases. *Autoimmun. Rev.* 14, 376–386. doi:10.1016/j.autrev.2014.12.011
13. Pepmueller, P. H. (2016). Undifferentiated Connective Tissue Disease, Mixed Connective Tissue Disease, and Overlap Syndromes in Rheumatology. *Mo. Med.* 113, 136–140.
14. Spinillo, A., Beneventi, F., Epis, O. M., Montanari, L., Mammoliti, D., Ramoni, V., et al. (2008). Prevalence of Undiagnosed Autoimmune Rheumatic Diseases in the First Trimester of Pregnancy. Results of a Two-Steps Strategy Using a Self- Administered Questionnaire and Autoantibody Testing. *BJOG* 115, 51–57. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01530.x
15. Spinillo, A., Beneventi, F., Epis, O. M., Montanari, L., Mammoliti, D., Ramoni, V., et al. (2008). The Effect of Newly Diagnosed Undifferentiated Connective Tissue Disease on Pregnancy Outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 199, 632. doi:10. 1016/j.ajog.2008.05.008
16. Spinillo, A., Beneventi, F., Caporali, R., Ramoni, V., and Montecucco, C. (2017). Undifferentiated Connective Tissue Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes. An Undervalued Association? *Am. J. Reprod. Immunol.* 78, 1–9. doi:10.1111/aji.12762
17. Zucchi, D., Tani, C., Monacci, F., Elefante, E., Carli, L., Parma, A., et al. (2020). Pregnancy and Undifferentiated Connective Tissue Disease: Outcome and Risk of Flare in 100 Pregnancies. *Rheumatology (Oxford)* 59, 1335–1339. doi:10. 1093/rheumatology/kez440

IZ PROGRAMA ORS-A

NOVINE U DIJAGNOZI I TERAPIJI GIHTA

BOJANA STAMENKOVIĆ

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

Giht je najčešći inflamatorni artritis kod muškaraca sa povećanom incidencom širom sveta. To je metabolička bolest uzrokovana hiperurikemijom. Uobičajeni uzroci hiperurikemije, pored naslednog smanjenog bubrežnog izlučivanja urata, uključuju prekomerno unošenje hrane bogate purinom, starenje, komorbiditete i primena lekova, od kojih neki povećavaju nivo urata u serumu. Smernice američkog koledža za reumatologiju za giht iz 2020. sadrže sveobuhvatne preporuke, zasnovane na dokazima za lečenje hiperurikemije primenom terapije za snižavanje urata, profilaksu pri započinjanju terapije za snižavanje urata, lečenje napada gihta i dodatne strategije lečenja.

ACR preporuke podrazumevaju započinjanje terapije za snižavanje urata tokom akutnog napada umesto da se čeka povlačenje istih. Terapija započeta tokom napada ne povećava niti produžava simptome sve dok se primenjuju antiinflamatorni lekovi. ACR smernice ukazuju da su pacijenti najviše motivisani za lečenje tokom egzacerbacije bolesti. Antiinflamatorne lekove kao što su kolhicin ili nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAID) treba nastaviti tri do šest meseci nakon početka terapije za snižavanje urata. Noviji terapeutski agensi su na horizontu, ali giht se i dalje može dobro lečiti našim trenutnim lekovima, posebno u svetlu nedavnih uvida u strategije lečenja, kao što je početak alopurinola tokom akutnih napada i početak sa niskom dozom i titriranje. Uopšteno govoreći, najvažnija strategija je tretiranje ciljanog urata u serumu (<0,36 mmol/L kod većine ljudi) jer je to ključno za sprečavanje pojave gihta i rešavanje tofusa.

Literatura:

1. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: Prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11(11):649–62.
2. Perez-Ruiz F, Dalbeth N (2019) Gout. *Rheum Dis Clin North Am* 45(4):583–591
3. Disveld IJM, Zoakman S, Jansen TLTA et al (2019) Crystal-proven gout patients have an increased mortality due to cardiovascular diseases, cancer, and infectious diseases especially when having tophi and/or high serum uric acid levels: a prospective cohort study. *Clin Rheumatol* 38(5):1385–1391
4. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, Gelber AC, Harrold LR, Khanna D, King C, Levy G, Libbey C, Mount D, Pillinger MH, Rosenthal A, Singh JA, Sims JE, Smith BJ, Wenger NS, Bae SS, Danve A, Khanna PP, Kim SC, Lenert A, Poon S, Qasim A, Sehra ST, Sharma TSK, Toprover M, Turgunbaev M, Zeng L, Zhang MA, Turner AS, Neogi T. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun;72(6):744-760. doi: 10.1002/acr.24180. Epub 2020 May 11. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Aug;72(8):1187. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Mar;73(3):458.
5. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:1447.

SAMOKONTROLA REUMATOIDNOG ARTRITISA

MIRJANA LAPČEVIĆ

Udruženje obolelih od reumatskih bolesti Republike Srbije

Prema preporukama Evropske alianse protiv reumatizma (EULAR) iz 2022.godine lečenje pacijenata sa reumatoidnim artritisom (RA) treba da ima za cilj optimalan terapijski pristup i mora da se zasniva na zajedničkoj odluci između pacijenta i reumatologa (T2T). Lekar koji postavlja dijagnozu i primarno leči bolesnika sa RA je reumatolog, a o njemu kontinuirano brine izabrani lekar opšte medicine ili izabrani pedijatar u dečijem uzrastu. Inicijalno u terapiju reumatolog uvodi hemijske lekove koji menjaju tok bolesti (hDMARD) MTX, pp Leflunomid, kortikosteroidi, promena životnog stila obolelog od RA. Očekuje se poboljšanje u periodu do tri meseca i postizanje cilja [remisija (DAS28 < 2.6) ili smanjena aktivnost bolesti (DAS28 2.6–3.2)] do šest meseci. Glikokortikoidi se uvode da bi smanjili upalu, samim tim i bolove dok hDMARD ne postignu cilj. Ako se to ne postigne, pored hDMARD-ova uvode se biološki lekovi koji menjaju tok bolesti (bDMARD) ili JAK-inhibitori. Vreme je važan faktor. Ovako agresivnom terapijom stopa remisije u realnom svetu povećana je sa 36,7 u 2009 na 53,5 u 2014.godini. Pacijenti sa umerenom aktivnošću (3.2–5.1) i visokom aktivnošću (> 5.1) smanjili su se od 33 i 11% u 2009 na 22,2 i 6,8% u 2014.godini. Proporcija pacijenata na bDMARD porasla je u svim grupama pacijenata. Ako se u naredna tri, odnosno šest meseci ne postigne cilj potrebno je promeniti bDMARD i /ili JAK-inhibitor. Redovne kontrole i praćenje aktivnosti bolesti na 1 do 3 meseca (indeksi + PRO: bol, zamor, depresija, funkcijska sposobnost...) Ovakom terapijom ishod u RA je značajno bolji, ali bol, umor i psihosocijalni problemi i dalje nisu rešeni kompletno, odnosno, ostaju nezadovoljene potrebe u obolelih. Evropske preporuke za lečenje RA preporučuju smanjivanje doze glikokortikoida što je pre moguće. Dugotrajnu upotrebu glikokortikoida, naročito u dozi iznad 5mg/dan trebalo bi izbegavati zbog brojnih potencijalnih rizika. Da bi bili adherentni oboleli od RA treba da se edukuju o RA, o zdravim stilovima života (Self management), o načinu kako da poprave komunikaciju sa lekarom (AGORA preporuke za kontrolu RA). Dobra adherence obolelih doprinosi bržem i kompletnijem postizanju cilja lečenja obolelih od RA. Veoma je važna psihosocijalna podrška kroz radionice i online savetovanje. Na sajtu ORS-a www.ors.rs u cilju edukacije obolelih, članova njihovih porodica i svih zainteresovanih građana nalaze se vodiči u E-formi, audiovizuelni snimci predavanja reumatologa, psihologa, fizijatara, ortopeda. Od 2013.godine svake godine ORS je suorganizator Kongresa UReS/ORS na kojima se edukuju aktivisti ORS-a. Stečeno znanje šire u sredini u kojoj žive. Cilj je da edukovani pacijent bude partner u lečenju za dobru kontrolu bolesti u čemu nam posebno koriste AGORA preporuke za pacijente i zdravstvene profesionalce za kontrolu RA, kao i T2T (Zajedno sa pacijentom do cilja). Rana dijagnoza, agresivno savremeno lečenje, aktivno učešće u lečenju pacijenata partnera preduslov su za dobru kontrolu RA, sprečavanje oštećenja zglobova, očuvanja radne i reproduktivne sposobnosti, kao i očuvanja kvaliteta života.

Literatura:

1. Josef S Smolen, Ferdinand C Breedveld, Gerd R Burmester et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force, *Ann Rheum Dis* 2016;75:3–15.
2. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J et al. 2016 Update of EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2017 doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715

3. EULAR RA management recommendations 2022
4. Littlejohn G, et al. J Rheumatol 2015;42:1603–9
5. Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2014
6. Lapčević M; Jeremić I. Uzroci loše adherence iz ugla lekara i pacijenta; Acta rheumatologica Belgradensia, vol. 47, supplement, 94 - 96, 2017.
7. Lapčević M, Vuković M, Gvozdenović BS, Mioljević V, Marjanović S. Socioeconomic and therapy factor influence on self-reported fatigue, anxiety and depression in rheumatoid arthritis patients. Rev Bras Reumatol Engl Ed. 2017 Nov - Dec;57(6):545-556. doi: 10.1016/j.rbre.2017.02.004. Epub 2017 Mar 11.

IZAZOVI TRANZICIJE - NA PUTU DA DETE POSTANE ČOVEK

GORDANA SUŠIĆ

Udruženje reumatologa Srbije

Hronične bolesti, posebno zapaljenskog karaktera koje počinju u detinjstvu, ostavljaju trag na sve aspekte života obolelog deteta, ali i porodice. Reumatske bolesti dece su mnogo teže u pogledu psihičkih i medicinskih posledica. Zato je neophodno rano agresivno lečenje kako bi se sprečile fizičke i psihosocijalne posledice hronične bolesti i poboljšao kvalitet života. S obzirom da se radi o hroničnim stanjima, aktivnost bolesti se često održava i tokom adultnog perioda, uprkos savremenim mogućnostima lečenja.

Tranzicija predstavlja svrsishodni, planirani proces usmeravanja adolescenata i mladih osoba sa hroničnim bolestima iz sistema zdravstvene zaštite koja je usmeren na decu, prema sistemu koji je usmeren na odrasle. To je postepen proces koji zahteva sticanje različitih veština od adolescencije do sredine 20-tih godina, što korespondira sa sazrevanjem frontalnog režnja kore velikog mozga. Istovremeno to je period najintenzivnije fizičke, psihosocijalne i emocijane evolucije, te je koliko pedijatrijski toliko i internistički problem.

Ciljevi tranzicije su: osamostaljenje, samosvesnost, samouverenost, sticanje informacija o svom zdravstvenom stanju, o načinima lečenja, neželjenim efektima lekova i bolesti, uticaju bolesti na rekreativne aktivnosti, seksualnost, reprodukciju, samostalan život, obrazovanje. Fokus je na mlade, ali su roditelji ključni resurs podrške i neizostavno moraju da budu uključeni u proces tranzicije.

Lečenje adolescenata za pedijatra predstavlja veliki izazov, jer je to izuzetno turbulentan period. Često adolescent identifikuje lekara kao roditelja, od koga bi trebalo da se odvoji i da postane nezavistan. Oni imaju svoje prioritete koji se ne poklapaju sa roditeljskim. S druge strane roditelj je zabrinut da li će njegovo dete uspeti da postane samostalno i nezavisno.

Dečji reumatolog je uključen u proces lečenja deteta od momenta kada je postavljena dijagnoza. Kontinuirano prati rast i razvoj, psihosocijalni razvoj deteta, postaje deo porodice. Zato postoji opravdana zabrinutost kako će se odvijati komunikacija bolesnik - adultni reumatolog, koji ima drugačiji pristup bolesniku, više formalan, fokusiran na zdravstveno stanje, a mnogo manje na druge aspekte bolesti. U svetu se uveliko primenjuju tranzicioni programi, postoje tranzicione klinike koje treba da premoste taj jaz od pedijatra do adultnog lekara. Vreme kada treba realizovati tranziciju ne određuje kalendarski uzrast, već to određuje fizička i kognitivna zrelost, zdravstveno stanje, stepen pripremljenosti mlade osobe i porodice.

Pacijent je spreman da napusti svog pedijatra i pređe kod adultnog reumatologa kada je bolest stabilna, kada adekvatno razume prirodu svoje bolesti i način lečenja, kada je pokazao sposobnost da zakaže pregled, vodi razgovor sa lekarom i da pravilno uzima lekove, kada je razvio samostalnost i stekao poverenje u adultnog reumatologa.

U tom procesu tranzicije osim lekara vrlo je važna i uloga medicinske sestre.

Prelazak u sistem zaštite odraslih je kritična komponenta sveobuhvatne nege adolescenata i mladih odraslih osoba sa reumatskim oboljenjima. Neophodno je obezbediti kontinuitet zdravstvene nege. Loša tranzicija može dovesti do negativnog ishoda u dugoročnoj prognozi bolesti.

Podrška tranziciji, kontinuirano obrazovanje, timski rad i saradnja pedijatra i adultnog reumatologa i ostalih zdravstvenih saradnika imaju presudan značaj na putu da dete postane čovek.

Literatura:

1. Foster HE, Minden K, Clemente D, Leon L, McDonagh JE, Kamphuis S. et al. EULAR/PreS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:639–646.
2. McDonagh, J.E., Farre, A. Transitional Care in Rheumatology: a Review of the Literature from the Past 5 Years. *Curr Rheumatol Rep* 21, 57 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0855-4>
3. Jiang I, Major G, Singh-Grewal D, et al. Patient and parent perspectives on transition from paediatric to adult healthcare in rheumatic diseases: an interview study. *BMJ. open* 2021;11:e039670. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039670
4. Lazarević D, Đorđević D, Novaković D, Zečević, Sušić G. Transition readiness in adolescents with juvenile idiopathic arthritis and their parents: Our single-center experience. Published Online: 24 December 2021 DOI: 10.46497/ArchRheumatol.2022.9219
5. Dushnicky MJ., Scott J, McCauley D, Gorter JW, Beattie KA, Batthish M. Transition us together: development of a parent-centered toolkit to support adolescents with rheumatic disease transition to adult care. *Journal of Transition Medicine*, vol. 3, no. 1, 2021, pp. 20210008. <https://doi.org/10.1515/jtm-2021-0008>

EVALUACIJA MORFOLGIJE I VASKULARNOG SLOJA RETINE KOD PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM - PILOT STUDIJA

KATARINA KATANIĆ PASOVSKI

Klinika za očne bolesti, VMA

Uvod: Reumatoidni artritis (RA) je hronična zapaljenska autoimuna bolest za koju se u terapiji kao jedan od vidova lečenja koristi i hidroksihlorokin. Hidroksihlorokin može da izazove gubitak vida zbog toksičnosti koju ostvaruje na retinalnom pigmentnom epitelu. U ranom otkrivanju promena na retini može se koristiti i optička koherentna tomografija a za analizu vizuelizacije horoidalnih i retinalnih krvnih sudova koristi se OCT- angiografija

Metodologija: Urađena je studija preseka sa usađenom slučaj- kontrola za 20 pacijenata (40 očiju) sa RA. Rađen je OCT makule i OCTA superficijalnog sloja makule pacijentima sa RA koji su na terapiji hidroksihlorokinom više od pet godina i kontrolna grupa od 50 zdravih ispitanika (100 očiju).

Rezultati: OCT- A je otkrila značajne promene u gustini krvnih sudova u superficijalnom sloju makule gde je viđeno značajno smanjenje. Uočeno je takođe postojanje istanjenja retinalnih nervnih vlakana makule ali i razlika među ispitivanim kvadrantima pri OCT analizi.

Zaključak: Makulopatija je glavni neželjeni efekat terapije hidroksihlorokinom kod pacijenta sa RA koji se može otkriti OCT- om još u ranim fazama. OCT angiografija je pokazala smanjenje vaskularne gustine u površinskom kapilarnom pleksusu makularnog regiona. Pacijenti sa retinopatijom uzrokovanom upotrebom hidroksihlorokina u početku su asimptomatski i skrining za ovo stanje ima važnu ulogu u ranom otkrivanju uz pomoć OCT i OCT angiografije

Ključne reči: reumatoidni artritis, optička koherentna tomografija, OCT- angiografija, hidroksihlorokin

Literatura:

1. Koray Ayar and others, Evaluation of retinal vascularization by optical coherence tomography angiography (OCTA) in rheumatoid arthritis, and its relationship with disease activity, *Modern Rheumatology*, Volume 31, Issue 4, 4 July 2021, Pages 817–826.
2. Esser, E.L., Zimmermann, J.A., Storp, J.J. et al. Retinal microvascular density analysis in patients with rheumatoid arthritis treated with hydroxychloroquine. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 261, 1433–1442 (2023).
3. Iacono P, Da Pozzo S, Bedendo A, et al. OCT retinal angiography features in patients with rheumatoid arthritis: A pilot study. *European Journal of Ophthalmology*. 2022;32(4):2433-2439.
4. Remolí Sargues L, Monferrer Adsuara C, Castro Navarro V et al (2022) New insights in pathogenic mechanism of hydroxychloroquine retinal toxicity through optical coherence tomography angiography analysis. *Eur J Ophthalmol*
5. Yusuf IH, Foot B, Lotery AJ (2021) The Royal College of Ophthalmologists recommendations on monitoring for hydroxychloroquine and chloroquine users in the United Kingdom (2020 revision): executive summary. *Eye (Lond)* 35(6):1532–1537.

KARDIOLOŠKI KOMORBIDITETI U OBOLELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA I MOGUĆNOSTI NJIHOVE PREVENCIJE

IVAN TASIĆ

Institut „Niška Banja“ Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Različite sistemske inflamatorne reumatske bolesti povezuju se sa povećanim rizikom od pre-vremenih kardiovaskularnih bolesti (KV). Već decenijama je poznato da pacijenti sa reumatoidnim artritismom (RA) u poređenju sa opštom populacijom, imaju povećan rizik od KV bolesti, kao što su infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult i kongestivna srčana insuficijencija. Step en tog rizika izjednačava se sa rizikom koji nose bolesnici sa diabetes mellitusom. Iako su ovi dokazi podstakli intenzivna naučna i klinička istraživanja, precizna priroda odnosa između lokalne i sistemske inflamacije, njihove interakcije sa tradicionalnim faktorima KV rizika i njihova uloga u ubrzavanju aterogeneze ostaju još uvek nedovoljno poznati.

Povećan rizik od KV bolesti može biti posledica kombinacije tradicionalnih faktora rizika i hronične upale. Bolesnici sa RA su pored izloženosti tradicionalnim faktorima rizika kao što su starost, hipertenzija, gojaznost, upala, dijabetes, hronična bolest bubrega, pušenje, hiperlipidemija, hronično izloženi lokalnoj i sistemske inflamaciji. Blago povišenje u akutnoj fazi RA reaktanta kao što je C-reaktivni protein, je nezavisni faktor rizika, koji može dovesti do rupture plaka. Proinflatorni citokini koji uključuju faktor nekroze tumora, interleukine-1-6 i metaloproteaze ubrzavaju

aterosklerozu izazivanjem protrombotičkog okruženja koje karakteriše endotelna disfunkcija, insulinska rezistencija, dislipidemija i aberantna aktivacija koagulacione kaskade. Upala, upotreba lekova (NSAIL, kortikosteroidi) i komorbiditeti mogu povećati rizik od ateroskleroze. Velika meta - analiza opservacionih i kontrolisanih studija koje obuhvataju 28 studija i 236.525 pacijenata sa RA pokazala je da lečenje NSAIL i kortikosteroidima povećava KV rizik nasuprot lečenju i kontroli bolesti sa metotreksatom (MTKS) i inhibitorima tumor nekroze faktora (TNFi).

Postoje više strategije za kontrolu rizika od KV bolesti kod pacijenata sa RA: 1) Optimalna kontrola aktivnosti bolesti lekovima koji ne povećavaju KV rizik; 2) Pridržavati se zdravog načina života: naglasiti prednosti zdrave ishrane, redovnog vežbanja i prestanka pušenja; 3) zatim procena individualnog rizika od KV bolesti kao i upravljanje rizikom od KV bolesti: sprovesti u skladu sa nacionalnim smernicama u RA, mogu se koristiti antihipertenzivi i statini kao u opštoj populaciji; 4) nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) treba propisivati sa oprezom, posebno kod pacijenata sa dokumentovanom KV bolešću ili u prisustvu faktora rizika za KV bolesti; 5) davati minimalnu dozu kortikosteroida ako se koristi za produženo lečenje i pokušati smanjiti dozu steroida ako se postigne remisija ili niska aktivnost bolesti i redovno proveravajte razloge za nastavak terapije steroidima.

Tretman tradicionalnih faktora rizika kod bolesnika sa RA treba da bude sličan lečenju u opštoj populaciji: kod tretmana hipertenzije savetuje se lečenje sa dva leka (blokator renin-angiotenzin sistema – RAS i antagonistima kalcijuma ili diuretikom), za lipidne poremećaje treba koristiti statine na isti način kao u opštoj populaciji; kod bolesnika sa pridržanim diabetes mellitusom metformin bi trebalo da bude terapija prve linije, a kod pacijenata sa visokim rizikom, može se koristiti SGLT2i ili GLP1-RA. Međutim kod RA posebno u fazi visoke aktivnosti bolesti, bolesnici mogu imati povećan rizik od KV bolesti uprkos niskim nivoima LDL, što je poznato kao lipidni paradox. Ovo može dovesti do potcenjivanja pri proceni rizika od KV bolesti.

Literatura:

1. Ramos AL, Redeker I, Hoffmann F, et al. Comorbidities in patients with rheumatoid arthritis and their association with patient-reported outcomes: Results of claims data linked to questionnaire survey. *J Rheumatol.* 2019;46(6):564-571
2. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ.* 2018;361:k1036
3. DeMizio DJ, Geraldino-Pardilla LB. Autoimmunity and link to cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther.* 2020;7(1):19-33
4. Semb AG, Ikdahl E, Wibetoe G, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(7):361-379;
5. Giles JT, Wasko MCM, Chung CP, Szklo M, Blumenthal RS, Kao A, Bokhari S, Zartoshti A, Stein CM, Bathon JM. Exploring the Lipid Paradox Theory in Rheumatoid Arthritis: Associations of Low Circulating Low-Density Lipoprotein Concentration With Subclinical Coronary Atherosclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Sep;71(9):1426-1436.
6. Giles JT, Sattar N, Gabriel S, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus etanercept in rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2020;72(1):31-40

KAKO PRISUSTVO NA EULAR KONGRESU DOPRINOSI UNAPREĐENJU RADA ORS-a?

SUNČICA ĐORĐEVIĆ, MARIJA KOSANOVIĆ, NENAD NEDIĆ

Udruženje obolelih od reumatskih bolesti Srbije - ORS

Uvod: EULAR PARE² je evropska mreža nacionalnih udruženja ljudi sa artritismom/reumatizmom, ujedinjenih kako bi se osiguralo da se čuje glas ljudi obolelih od reumatsko mišićno-koštanih bolesti (RMKB) i da taj glas ima uticaja kod donosioca odluka. PARE je jedan od 4 reprezentativna odbora EULAR-a i svake godine na evropskom kongresu¹ reumatologije ima značajnu ulogu. ORS je aktivan član PARE-a.

Cilj rada: Cilj rada je da pokaže koliko su za pacijente korisna prisustva kongresima EULAR-a¹ i koliko je važna aktivna uloga ORS-a u radu PARE-a².

Materijal i metode: Na ovogodišnjem kongresu ORS je imao aktivno učešće u radu PARE-a u 3 segmenta: u okviru poster tour sesije predstavljen je poster “Vreme je za istraživanje, jačanje uloge pacijenta partnera u istraživanju”^{3,4}, kroz učešće u okruglom stolu na temu “_Klinika kao učionica, pacijenti kao učitelji”⁵ i putem štanda ORS-a na kojem su zainteresovani mogli da čuju o našem urduženju i da dobiju letke o aktivnostima ORS-a. Predstavници ORS-a su učestvovali i u radu Skupštine EULAR-a i Skupštine PARE-a².

Pored aktivne uloge koju su imali na kongresu, članovi ORS-a su prisustvovali i svim sesijama koje je organizovao PARE² na kongresu¹ (predavanjima, predstavljanjima postera i okruglim stolovima). Pored ORS-a svoje projekte su predstavili pacijenti iz Grčke, Holandije, Nemačke, Velike Britanije, Portugala, Turske, Danske, Finske i Norveške.

Rezultati: Rad ORS-a je prepoznat i priznat od strane PARE-a² godinama unazad, o čemu svedoče stalni pozivi za učešće na kongresu, a prvi put ove godine su 2 predstavnice ORS-a izabrane u radne grupe PARE² i to radnu grupu KTP – program za transfer znanja i radnu grupu za volontere, što je velika čast i poverenje koje ukazano našem udruženju. Sve dosadašnje i tekuće aktivnosti ORS-a, kao i one planirane za naredni period su se, velikom delom rodile upravo na kongresima EULAR-a¹, a potom i realizovale kroz EULAR-ove projekte u kasnijoj saradnji sa zaposlenima u EULAR-u i sa predstavnicima drugih udruženja, koje smo upoznavali upravo na kongresima reumatologije. Kontakti koji se ostvaruju, kako sa drugim udruženjima, tako i sa lekarima iz cele Evrope, nemerljivo mnogo znače uspešnom i produktivnom radu našeg udruženja.

Zaključak: Volonterski rad pacijenata u udruženjima pacijenata je priznat, prepoznat i cenjen od strane kako zdravstvenih profesionalaca, tako i od strane ostalih udruženja pacijenata iz cele Evrope. Veze koje se stvaraju na kongresima i aktivno učešće ORS-a u radu PARE-a, u radnim grupama i obukama, doprinosi i doprinosiće uspešnom radu ORS-a i realizaciji mnogih projekata, koji projekti su osmišljeni kako bi se pomoglo obolelima u Srbiji u svim segmentima njihovog života i u njihovoj borbi sa bolešću. Vredan rad i konkretni rezultati koje ima, svrstavaju ORS u jedno od visoko rangiranih udruženja pacijenata, što potvrđuju kontinuirani pozivi članovima ORS-a na kongrese, za slanje radova i izveštaja o radu udruženja i izbor članova ORS-a u radna tela PARE-a. Svi ovi rezultati su lakše ostvarivi kada se iz godine u godinu aktivno učestvuje u kongresima EULAR-a¹.

Literatura:

1. <https://congress.eular.org/about.cfm>
2. https://congress.eular.org/pare_info.cfm
3. <https://www.alims.gov.rs/english/wp-content/uploads/2022/01/7-Rules-on-clinical-trials.pdf>
4. <https://www.eular.org/campaign-time-2-research>
5. Helén Bäckafall, Maria Nylander. RA-Instruktörer. ReumaBulletinen, 2018.

ULOGA MTOTREKSATA U MONOTERAPIJI HRONIČNIH ARTRITISA I U KOMBINACIJI SA ADALIMUMABOM

MIRJANA LAPČEVIĆ

Udruženje obolelih od reumatskih bolesti RS (ORS)

Metotreksat (MTX) je među hemijskim lekovima koji deluju na tok bolesti (hDMARD) „zlatni standard“ u dugotrajnoj terapiji hroničnih artritisa (HAR): reumatoidnog artritisa (RA), juvenilnog idiopatskog artritisa (JIAR), psorijaznog artritisa (PsAR)... U terapiju ga rano uključuje reumatolog, odmah po postavljanju dijagnoze ako nema kontraindikacija. Primenjuje se kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim hDMARD i/ili sa inovativnim lekovima [biološkim, biosličnim, i usmerenim (JAK inhibitorima)]. Upotrebljen u niskim dozama (do 25mg jednom nedeljno), MTX ispoljava svoje protivzapaljenske efekte - suprimira imunski sistem i smanjuje zapaljenje. Kada se daje u ovim malim dozama većina neželjenih efekata ovog leka se ne pojavljuje, ili su efekti krajnje blagi i mogu se kontrolisati. Obavezno je 24 sata posle MTX uzeti folnu kiselinu - 5 mg (1 do 2 puta nedeljno), zbog smanjenja neželjenih efekata leka. Kombinovana upotreba folne kiseline sa MTX smanjuje neke od neželjenih efekata MTX-a, bez značajnog smanjenja njegove efikasnosti. Komforan je jer se koristi u vidu peros terapije u jednoj ili dve doze, jednom nedeljno. Za parenteralnu primenu, najčešće subkutanu aplikaciju, lek je u vidu rastvora za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, pripremljen za samoaplikaciju. Prednosti subkutane primene Metotreksata: Bolja bioraspoloživost u odnosu na peroralnu primenu, posebno u dozi većoj od 15 mg nedeljno; Veća efikasnost subkutanog u istoj dozi u odnosu na peroralni oblik leka; Manje neželjenih gastrointestinalnih događaja i smanjenje rizika za ispoljavanje hepatotoksičnosti; Veći stepen privrženosti terapiji (adherenca i perzistencija); Parenteralna primena MTX „odlaže“ primenu inovativne terapije i tako smanjuje ukupne troškove lečenja. MTX ispoljava svoje dejstvo 6 nedelja od početka lečenja, ali početak dejstva može da se očekuje u periodu i do 3 meseca. U međuvremenu, za ublažavanje bola i zapaljenja, reumatolog uvodi nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) i kortikosteroide, čiju dozu treba smanjivati po smanjenju tegoba. Zbog potencijalnih neželjenih efekata, oni se u daljem lečenju daju u najnižoj efikasnoj dozi i najkraće potrebno. MTX se dugotrajno aplikuje, ali je komforan, relativno bezbedan i jeftin lek. Posle postizanja kliničkih znakova remisije (smirenja) ili niske aktivnosti bolesti doza se može, u dogovoru sa reumatologom, smanjiti. Prema preporukama EULAR 2022, ako se posle tri do šest meseca nepostignu navedeni efekti uz njega se može dodati neki drugi hDMARD. Ako se i pored toga, posle tri meseca ne postigne očekivani efekat pacijenta treba obraditi i uputiti na konzilijum za inovativnu terapiju, a potom na Komisiju u RFZO. Preporuka je, pre uvođenja inovativne terapije, peroralnu primenu MTX zameniti subkutanom. Kada se uvede inovativna terapija potrebno je nastaviti sa primenom MTX zbog toga što on sprečava razvoj antitela, odnosno smanjuje razvoj sekundarnog neuspeha lečenja inovativnim lekovima. Ovo se posebno odnosi na terapiju Adalimumabom RA, JIAR, Poliartikularnog JIAR, Artritisa povezanog sa entezitisom, Ankilozirajućeg spondilitisa (AS), Aksijalnog spondiloartritisa bez radiografskog dokaza AS, PsAR. Odmah po postavljanju dijagnoze i odpočinjanja terapije reumatolog i medicinska sestra/tehničar počinju sa edukacijom obolelog, kako bi aktivno učestvovao u svom lečenju. U tome im pomažu aktivisti ORS-a organizovanjem, zajedno sa zdravstvenim profesionalcima, predavanja, radionica, putem štampanih i E-vodiča, kao i preko sajta (www.ors.rs). Edukacija obolelih od HAR za samokontrolu i samopomoć doprinosi boljoj kontroli bolesti.

Literatura:

1. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update
Ann Rheum Dis. 2023 Jan;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356. Epub 2022 Nov 10. Josef S Smolen^{#1}, Robert B M Landewé^{#2}, Sytske Anne Bergstra³, Andreas Kerschbaumer⁴, Alexandre Sepriano⁵, Daniel Aletaha⁴, Roberto Caporali⁶, Christopher John Edwards⁷, Kimme L Hyrich⁸, Janet E Pope⁹, Savia de Souza¹⁰... <https://ard.bmj.com/content/82/1/3.long>
2. Treatment of early rheumatoid arthritis: Methotrexate and beyond
Curr Opin Pharmacol. 2022 Jun;64:102227. doi: 10.1016/j.coph.2022.102227. Carlos M García-González¹, Joshua Baker²
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1471489222000546?via%3Dihub>
3. Potential Benefits of the Self-Administration of Subcutaneous Methotrexate with Autoinjector Devices for Patients: A Review
Drug Healthc Patient Saf. 2021 Mar 29;13:81-94. doi: 10.2147/DHPS.S290771. eCollection 2021. Jesús Tornero Molina¹, Juan Carlos López Robledillo², Núria Casamira Ruiz³
<https://www.dovepress.com/potential-benefits-of-the-self-administration-of-subcutaneous-methotre-peer-reviewed-fulltext-article-DHPS>
4. Is background methotrexate advantageous in extending TNF inhibitor drug survival in elderly patients with rheumatoid arthritis? An analysis of the British Society for Rheumatology Biologics Register
Rheumatology (Oxford). 2020 Sep 1;59(9):2563-2571. doi: 10.1093/rheumatology/kez671. Katie Bechman¹, Anuoluwapo Oke^{1,2}, Mark Yates¹, Sam Norton³, Elaine Dennison², Andrew P Cope¹, James B Galloway¹
<https://academic.oup.com/rheumatology/article/59/9/2563/5717947?login=true>
Methotrexate effect on immunogenicity and long-term maintenance of adalimumab in axial spondyloarthritis: a multicentric randomised trial
RMD Open. 2020 Jan;6(1):e001047. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001047. Epub 2020 Jan 9. Emilie Ducourau^{1,2}, Theo Rispens³, Marine Samain¹, Emmanuelle Dernis⁴, Fabienne Le Guilchard⁵, Lucia Andras⁵, Aleth Perdriger⁶, Eric Lespessailles², Antoine Martin⁷, Grégoire Cormier⁸, Thomas Armingeat⁹, Valérie Devauchelle-Pensec¹⁰, Elisabeth Gervais¹¹, Benoit Le Goff¹², Annick de Vries¹³, Eric Piver¹⁴, Gilles Paintaud¹⁵, Céline Desvignes¹⁵, David Ternant¹⁵, Hervé Watier¹⁶, Philippe Goupille^{1,17}, Denis Mulleman¹⁸
<https://rmdopen.bmj.com/content/6/1/e001047.long>

MABTHERA®

— RITUXIMAB —



M-RS-00002505

samo za stručnu javnost

el pharma 

a PHOENIX company

EVROPA LEK PHARMA d.o.o.
Bore Stankovića 2
Beograd
Tel. +381 11 71 50 817
e-mail: office-el@elpharma.com



ROCHE d.o.o.
Vladimira Popovića 8a
Beograd
Tel. +381 11 2022800
e-mail: serbia.office@roche.com



 **ACTEMRA**[®]
tocilizumab

M-RS-00002504

el pharma 

a PHOENIX company

EVROPA LEK PHARMA d.o.o.
Bore Stankovića 2
Beograd
Tel. +381 11 71 50 817
e-mail: office-el@elpharma.com

samo za stručnu javnost



ROCHE d.o.o.
Vladimira Popovića 8a
Beograd
Tel. +381 11 2022800
e-mail: serbia.office@roche.com



prolia[®]
denosumab



 **Myozyme**[®]
(alglucosidase alfa)



sanofi

PM-RS-2023-9-4232

Amicus
a Swiixx BioPharma company

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_No2_09.23.RS
SM2309098555



 **Cosentyx**[®]
sekukinumab

Samo za stručnu javnost
COS_BA_No1_09.23. R S
SM2309118951

 **NOVARTIS**

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



taltz[®] ▼

(iksekizumab)

Za bolesnike s PsA i axSpA¹

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

1. Sažetak karakteristika leka Taltz, septembar 2021.

PP-IX-RS-0015 | AVGUST 2022 | SAMO ZA STRUČNU JAVNOST

Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednostnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo za ovaj lek. Uputstva za prijavljivanje dostupna su na: <https://www.alims.gov.rs>

Eli Lilly (Suisse) S.A. Predstavništvo Beograd
Vladimira Popovića 38-40, 11070 Beograd, Srbija
Telefon: +381 11 655 0001
Fax: +381 11 712 0798

Lilly

olumiant[®]

(Baricitinib) film tablete



PP-BA-RS-0427 | Septembar 2023 | Samo za zdravstvene radnike

Predstavništvo Eli Lilly (Suisse) S.A.
Vladimira Popovića 38, Beograd, Srbija
Telefon: +381 11 655 0001
Fax: +381 11 712 0798

Lilly



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-00188



MERCK SHARP & DOHME d.o.o.
Omladinskih brigada (Airport City) 90A/1400
Beograd-Novi Beograd, Srbija



Hyrimoz[®]
adalimumab



Erelzi
etanercept

RIXATHON[®]
rituximab



Methotrexat
Ebewe[®]

SANDOZ A Novartis
Division



Enbrel[®]
etanercept





XELJANZ[®]
tofacitinib



Pfizer SRB d.o.o.
Trešnjinog cveta 1/VI, 11070 Novi Beograd
Tel. 011/ 3630 000 • Faks 011/ 3630 033

SAMO ZA STRUČNU JAVNOST • Datum izrade: septembar 2023. • PP-XEL-SRB-0026



RINVOQ[®]
upadacitinib



abbvie

RS-RN0-230005
Septembar, 2023.
SAMO ZA STRUČNU JAVNOST

ABBVIE D.O.O. BEOGRAD
Beograd – Novi Beograd, Bulevar Mihaila Pupina 115E, sprat 6