



HUMIRA[®]
adalimumab



HUM-AD-11/08-01-RS

Broj dozvole: 2701/2008/12 od 21.08.08.

Abbott Laboratories S.A.
Predstavništvo za Srbiju, Crnu Goru i Makedoniju
Bul. M. Pupina 115d, 11070 Novi Beograd
tel. 011 21 22 114, 314 95 48; fax: 011 314 95 51

 **Abbott**
A Promise for Life

Godište 41 * Saplement 1 * 2011 (1-136)

ACTA RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA

ACTA RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA

Godište 41 * Saplement 1 * 2011
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

Udruženje reumatologa Srbije · Institut za reumatologiju

GODIŠNJI KONGRES REUMATOLOGA SRBIJE SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM



ZBORNİK RADOVA

Novi Sad, Kongresni centar Master, 7-10. septembar 2011. godine

 **Институт за
реуматологију**



BRUFEN[®]
(ibuprofen)



BRU-AD-11/8-01-RS

Abbott Laboratories S.A.
Predstavništvo za Srbiju, Crnu Goru i Makedoniju
Bul. M. Pupina 115d, 11070 Novi Beograd
tel. 011 314 95 47, 314 95 48; fax: 011 314 95 51

 **Abbott**
A Promise for Life



Rezultati koji se vide

**Dugotrajno
i bezbedno**



 **PharmaSwiss**
Choose More Life

A C T A
RHEUMATOLOGICA
BELGRADENSIA
.....

Godište 41 * Suplement 1 * 2011
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

ORGANIZACIONI ODBOR KONGRESA

Predsednik

Prof. dr Nemanja Damjanov

Sekretari

Ass. dr Goran Radunović, generalni sekretar

Dr Milica Basarić, sekretar

Dr Nikola Gavrilov, sekretar

Dr sci. dr Predrag Ostojić, sekretar

Doc. dr Mirjana Šefik Bukilica, sekretar

Mr sci. dr Maja Zlatanović, sekretar

Gordana Ristanović, teh. sekretar

Članovi

Prof. dr Aleksandar Dimić

Prof. dr Tatjana Ilić

Prim. dr Milijanka Lazarević

Doc. dr Marija Radak Perović

Prof. dr Dušan Stefanović

VNS dr sci. dr Ljudmila Stojanović

Prof. dr Jelena Vojinović

Doc. dr Nada Vujasinović-Stupar

Prim. dr Koviljka Čobeljić

Gordana Ristanović, teh. sekretar

NAUČNI ODBOR KONGRESA

Predsednik

Prof. dr Radmila Petrović

Sekretari

Doc. dr Mirjana Šefik Bukilica

Gordana Ristanović, teh. sekretar

Članovi

NS dr sci med. Slobodan Branković

Prof. dr Nemanja Damjanov

Prof. dr Aleksandar Dimić

Prof. dr Nada Pilipović

Prof. dr Milan Petronijević

Doc. dr Marija Radak-Perović

Ass. dr Goran Radunović

Prof. dr Aleksandra Stanković

Prof. dr Dušan Stefanović

Prof. dr Roksanda Stojanović

VNS dr sci. dr Ljudmila Stojanović

Prof. dr Jelena Vojinović

Doc. dr Nada Vujasinović-Stupar

DOBRODOŠLI NA GODIŠNJI KONGRES UDRUŽENJA REUMATOLOGA SRBIJE – NOVI SAD 2011.GODINE

Poštovane kolegice i kolege,

Tradicionalni godišnji kongres Udruženja reumatologa Srbije održava se ove godine u Novom Sadu, jednom od vodećih kulturnih centara Srbije.

U odličnim uslovima za rad i druženje, imaćemo priliku da razmenimo stručna i naučna znanja i iskustva iz oblasti reumatologije i unapredimo naše sposobnosti sprečavanja, otkrivanja i lečenja reumatskih bolesti.

Naši sastanci tradicionalno okupljaju specijaliste interne medicine, fizikalne medicine i rehabilitacije, pedijatrije, ortopedije, kao i imunologe, lekare opšte medicine i druge koji se bave reumatskim bolestima. Na ovogodišnjem Kongresu će vodeći svetski i domaći naučnici i stručnjaci, u okviru plenarnih predavanja, izneti najnovija iskustva i stavove o veoma zanimljivim temama iz reumatologije. Odabrani originalni radovi, koji su prošli recenziju Naučnog odbora Kongresa, biće isneseni usmeno ili u vidu postera.

I ove godine su organizovane "Pričaonice" u okviru kojih će poznati stručnjaci izneti najsavremenija praktična klinička znanja i stavove o pojedinim reumatskim bolestima uz aktivnu razmenu iskustva sa učesnicima sastanka. Ovakav način razmene i unapređenja znanja je izuzetno interaktivan i veoma cenjen među učesnicima Kongresa. Predstavićemo vam podatke iz registara pojedinih najvažnijih reumatskih bolesti i planove novih projekata i programa rada u oblasti reumatologije.

Pored obimnog stručnog programa, pažljivo je planirano i organizovano vreme za druženje i zabavu. Prazićemo vam priliku da se opustite, odmorite od stručnih tema i uživajte.

Želim Vam prijatan boravak, uspešan rad i dobru zabavu.

Dobro došli!

Predsednik Udruženja reumatologa Srbije

Prof. dr Nemanja Damjanov



SADRŽAJ

PLENARNA PREDAVANJA

PL 01. EPIGENETSKA MODULACIJA – NOVA MOGUĆNOST LEČENJA HRONIČNIH ARTRITISA	9
<i>Prof. dr Jelena Vojinović</i>	
PL 02. ATEROSKLEROZA U SISTEMSKIM BOLESTIMA VEZIVNOG TKIVA.....	13
<i>Ass. dr Gorica Ristić</i>	
PL 03. DIJAGNOZA OSTEOPOROZE	18
<i>Prof. dr Nada Pilipović</i>	
PL 04. ULOGA STRESA U MULTIFAKTORIJALNOJ PATOGENEZI AUTOIMUNIH REUMATSKIH BOLESTI	23
<i>VNS dr sci. med. Ljudmila Stojanović</i>	
PL 05. BALNEOTERAPIJA U REUMATOLOGIJI.....	32
<i>Prof. dr Aleksandar Dimić</i>	

PRIČAONICE

Pričaonica 1.	
SISTEMSKI VASKULITISI	41
<i>Rukovodilac: Prof. dr Dušan Stefanović</i>	
<i>Uvodničari: Prof. dr Branislava Glišić, prof. dr Milan Petronijević, dr Ksenija Gardašević</i>	
Pričaonica 2.	
SJOGRENOV SINDROM –DIJAGNOSTIČKI IZAZOV	48
<i>Rukovodilac: Prof. dr Radmila Petrović</i>	
<i>Uvodničari: Dr sci. dr Vera Milić, prof. dr Ivan Boričić, doc. dr Mirjana Šefik Bukilica</i>	
1. Kritički osvrt na kriterijume za dijagnozu Sjögrenovog sindroma.....	48
<i>Prof dr Radmila Petrović</i>	
2. Ultrasonografija pljuvačnih žlezda kao alternativni metod u dijagnostici Sjögrenovog sindroma	51
<i>Dr sci. med. Vera Milić</i>	
3. Uloga biopsije malih pljuvačnih žlezda u dijagnostici Sjögrenovog sindroma?	54
<i>Prof dr Ivan Boričić</i>	
4. Imunoseroološki parametri u dijagnostici i praćenju Sjögrenovog sindroma.	56
<i>Doc. dr Mirjana Šefik Bukilica</i>	

Pričaonica 3.

KADA IZABRATI ULTRASONOGRAFSKI PREGLED ZA DIJAGNOSTIKU..... 58
REUMATSKIH BOLESTI?

Rukovodilac: Ass. dr Goran Radunović,

Uvodničari: Mr sci dr. Slavica Prodanović, prim. dr Vlado Skakić, dr Nikola Gavrilov

Muskuloskeletni ultrazvuk u dijagnostici zapaljenskih reumatskih bolesti..... 58

Mr sci. dr Slavica Prodanović

Ultrazvuk u dijagnostici artroze nosećih zglobova 61

Prim. dr Vlado Skakić

Primena ultrazvuka u dijagnostici vanzglobnog reumatizma 65

Dr Nikola Gavrilov

Pričaonica 4.

RANA DIJAGNOZA HRONIČNIH ARTRITISA 71

Rukovodilac: Doc. dr Nada Stupar

Uvodničari: Dr sci. med. Slavica Pavlov Dolijanović, dr Snežana Baltić

KRATKI SADRŽAJI ORIGINALNIH RADOVA - USMENA SAOPŠTENJA

US 01-US 18 81

KRATKI SADRŽAJI ORIGINALNIH RADOVA - POSTERI

ZAPALJENSKE REUMATSKE BOLESTI I REUMATSKE BOLESTI KOD DECE

P 01- P 19A 95

SISTEMSKE BOLESTI VEZIVNOG TKIVA

P 20 – P 30 109

METABOLIČKE BOLESTI

P 31 – P 47 116

DEGENERATIVNE BOLESTI ZGLOBOVA I KIČMENOG STUBA

P 48 – P50 127

FIZIKALNA TERAPIJA I REHABILITACIJA

P 51 – P54 129

PLENARNA PREDAVANJA

PL 01.

¹Klinika za decije interne bolesti, Klinički Centar, Medicinski fakultet Niš

EPIGENETSKA MODULACIJA – NOVA TERAPIJSKA MOGUĆNOST U HRONIČNIM ARTRITISIMA

JELENA VOJINOVIĆ

KRATAKSADRŽAJ: Reumatoidni arthritis (RA) i juvenilni idiopatski arthritis (JIA) su heterogena grupa autoimunskih bolesti koje karakteriše hronična inflamacija zglobova. Metotreksat se koristi kao zlatni standard u lečenju ovih bolesti ali se ipak kod velikog procenta obolelih ovim lekom ne može postići zadovoljavajuća terapijska efikasnost ili se razvije nepodnošljivost na lek. Primena bioloških lekova značajno je promenila prognozu obolelih, ali su i oni dovoljno efikasni samo ako se primenjuju sa metotreksatom zbog čega postoji jasna potreba za novim terapijskim opcijama. Epigenetska regulacija predstavlja nasledne modifikacije DNK bez promena u osnovnom rasporedu i hemijskom sastavu baza i alela genoma. Acetilacija histona ključna je za kontrolu ekspresije gena dok histon deacetilacija (HDAC) dovodi do kondenzacije hromatina a samim tim i do onemogućena je transkripcija gena. HDAC inhibitori svoje pozitivne efekte na modulaciju imuno-patološkog procesa u hroničnim artritima ostvaruju uticajem na: a) produkciju citokina; b) T ćelijsku proliferaciju i diferencijaciju; c) funkciju makrofaga i dendritičnih ćelija (DC); d) maturaciju i funkciju osteoblasta uz istovremenu inhibiciju aktivnosti osteoklasta i e) RA proliferaciju sinovijalnih fibroblasta u hroničnom artritisu.

Ispitali smo, po prvi put na humanom uzorku, bezbednost i terapijsku efikasnost pan-HDAC inhibitora givinostata (ITF2357) u sistemske forme JIA. Najznačajniji rezultat zabeležen je u smanjenju broja aktivnih zglobova i poboljšanju HAQ, kao i smanjenju kliničkih sistemskih manifestacija bolesti. Imunološka istraživanja pokazala su da givinostat dovodi i do statistički značajnog sniženja produkcije CD40L, IL-1 α i IFN γ .

Ključne reči: histon-deacetilaza inhibitori, sistemski JIA, reumatoidni arthritis, epigenetska modulacija

Acta rheum Belgrad 2011; 41 (supl. 1): 9-12

Reumatoidni arthritis (RA) i juvenilni idiopatski arthritis (JIA) su heterogena grupa autoimunskih bolesti koja se odlikuju hroničnim artritisom [1]. U okviru obe bolesti, a posebno JIA, klinički se može izdvojiti nekoliko podtipova bolesti, različitog kliničkog toka i broja zahvaćenih zglobova [2]. Tako je sistemska forma JIA (sJIA) primer kombinovane autoinflamatorne i autoimunske bolesti koju karakteriše intenzivna sistemska inflacija koju prati hronični arthritis ograničenog ili većeg broja zglobova. Ipak u osnovi svih kliničkih podtipova hroničnih artritisa nalazi se poremećaj genetske regulacije urođenog (primarnog) imunskog odgovora u kombinaciji sa različitim epigenetkim poremećajima [3].

U posledjoj deceniji značajno je unapređen koncept lečenja hroničnih artritisa kombinovanom primenom ne-steroidnih anti-inflamatornih lekova (NSAL), steroida, lekova koji modifikuju tok bolesti (LMTB) i lekova koji modifikuju biološki tok bolesti (biološki LMTB). Biološki LMTB poput TNF α inhibitora (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab i dr.), IL1 inhibitori (anakinra i dr.), IL6 inhibitor (tocilizumab), anti CD-20 (mabthera) i dr. značajno su unapredili ishod bolesti [4]. Ipak, i dalje postoji značajan deo obolelih kod kojih nije moguće postići zadovoljavajuću kontrolu bolesti. Pojava različitih neželjenih efekata, izrazito visoka cena lečenja kao često nekomforan

(parenteralni) način aplikacije ovih lekova dopunski su razlozi zbog kojih je neophodno nastaviti traganje za jeftinijim, komfornijim i efikasnijim lekovima.

Epigenetska regulacija i inflamacija - Genetska istraživanja pokazala su da veliki broj gena učestvuje u regulaciji produkcije hemokoina, citokina, kao i u ekspresiji aktivacionih ili inhibitornih signala imunskih ćelija koje učestvuju u održavanju inflamacije u hroničnim artritisa, što za rezultat ima trajno funkcionalno oštećenje kompleksne mreže imunoregulacije i fiziološke regulacije ćelijskog ciklusa [5]. Najnovija saznanja o postojanju i značaju epigenetske regulacije u imunopatogenezi autoimunskih bolesti kao i prva pozitivna iskustva u njenoj primeni u lečenju hroničnih artritisa otvorila su novi mogući pravac za razvoj anti reumatskih lekova [6].

Epigenetska regulacija predstavlja nasledne modifikacije DNK bez promena u osnovnom rasporedu i hemijskom sastavu baza i alela genoma. Dve osnovne grupe epigenetskih regulatornih mehanizama su metilacija DNK i modifikacija histona. Naime, genomska DNK, koja čini vrlo mali procenat jedra ćelija, obmotana je histonskim omotačem u vidu oktamera koji formiraju nukleosome – osnovne strukturne jedinice koje čine hromatin. Amino (NH_3^+) kraj nukleosoma acetilišu enzimi histon acetil-transferaze (HAT) ili deacetilišu enzimi histon deacetilaze (HDAC). Acetilacija histona ključna je za kontrolu ekspresije gena dok histon deacetilacija dovodi do kondenzacije hromatina a samim tim i do onemogućena je transkripcija gena [7].

Inhibicija HDAC može značajno uticati na imuno-patološki proces u RA, JIA i drugim hroničnim inflamatornim bolestima jer je njome omogućena direktna epigenetska modulacija tj. aktiviranje gena (samim tim i povećana produkcija citokina i molekula) čiju aktivnost suprimira proces hronične inflamacije. Ovome poseban interes daje činjenica da se danas smatra da je osnovni razlog imunske disregulacije u hroničnoj inflamaciji primarno posledica nefikasnih imuno supresornih mehanizama tj. neadekvatna replikacija gena odgovornih za supresiju imunskog odgovora.

Primena HDAC inhibitora može značajno doprineti uspostavljanju ravnoteže regulacije imunskog odgovora direktnim epigenetskim delovanjem ali i indirektno ne-epigenetskim delovanjem npr. uticajem na dinamiku regulacije intraćelijskog prenosa signala. RA i JIA su sistemski inflamatorni poremećaji u kojima intenzitet hronične inflamacije, a samim tim i klinička slika, zavise od genetske predispozicije za sterpen imunske regulacije svakog pojedinca, što dopunski potkrepljuje hipotezu o potencijalnom terapijskom efektu epigenetske modifikacije aktivnosti gena koji učestvuju u inflamatornom procesu.

Histon deacetilaze (HDAC) i njihovi inhibitori – Do sada identifikovano je 18 HDAC koje su po svojoj hemijskoj strukturi klasifikovane u nekoliko klasa: klasa I (HDACs 1, 2, 3, 8), klasa IIa (HDACs 4, 5, 7, 9), klasa IIb (HDACs 6,10), klasa III (SIRT1–7) i klasa IV (HDAC11). Sa druge strane inhibitori HDAC (HDACI) mogu se takođe po hemijskoj strukturi podeliti i nekoliko grupa: (1) derivati hidroksaminske kiseline, kao što su trichostatin A (TSA), suberoylanilid hidroksaminska kiselina (SAHA- vorinostat), ITF2357 (givinostat) i mnoge druge sintetičke supstance; (2) masne kiseline kratkih lanaca kao što su butirat i valproat (antiepileptik); (3) benzamidi poput supstance MS-275 i (4) ciklični peptide poput apicidina and decapeptida. Različiti HDACI, a posebno derivati hidroksaminske kiseline, mogu na doznno zavistan način da inhibišu aktivnost HDAC klase I i II, dok ostali HDACI selektivno blokiraju samo pojedine histon deacetilaze ili transferaze I [8].

Dosadašnji rezultati in vivo efekata HDACI - Prvi dokazi o pozitivnom učinku HDACI na artritis dobijeni su u različitim eksperimentalnim modelima artritisa kod životinja (auto-antitelima indukovani artritis, kolagen indukovani artritis, adjuvantima indukovani artritis) [9]. Anti-artritisno delovanje HDACI zasnovano je na modulaciji gena koji učestvuju u apoptozi ćelija i održavanju hronične inflamacije. Modulacija intenziteta transkripcije specifičnih promotornih regiona kao odgovor na lokalne promene strukture hromatina, pokrenuta primenom HDACI, dovodi do značajnog smanjenja procesa proliferacije sinovije i destrukcije zglobova koji su karakteristika hroničnih artritisa. Mehanizmi anti-inflamatornog delovanja HDACI u hroničnom artritisu prikazani su ilustracijom u prilogu (Figura 1).

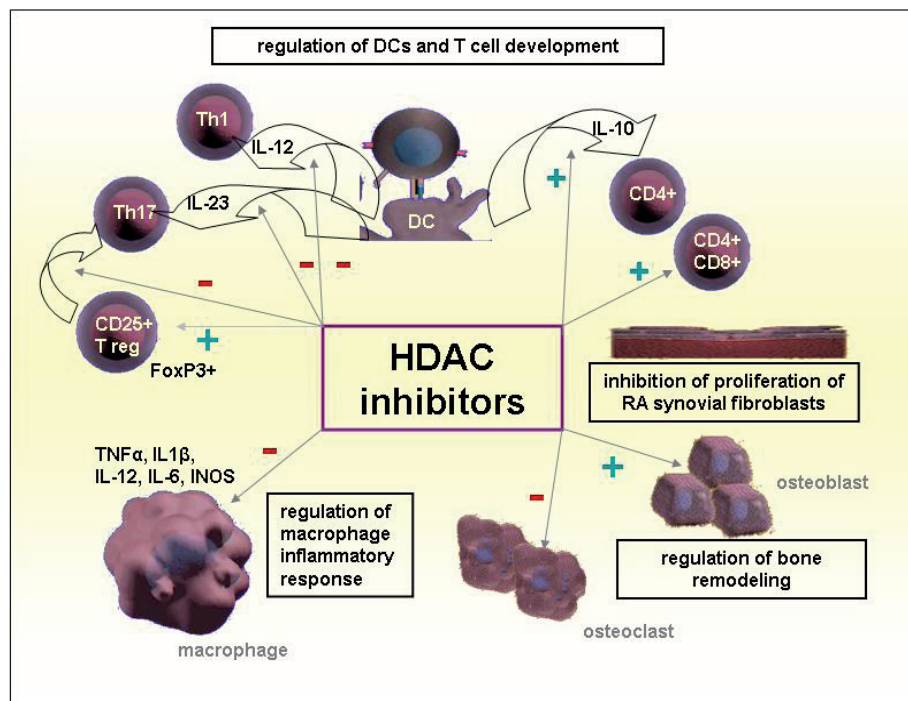


Figura 1. Preuzeto iz Vojinovic J, Damjanov N. Mol Med. 2011 [10].

HDACI svoje pozitivne efekte i modulaciju imuno-patološkog procesa u hroničnim artritisa ostvaruju uticajem na: a) produkciju citokina; b) T ćelijsku proliferaciju i diferencijaciju; c) funkciju makrofaga i dendritičnih ćelija (DC); d) maturaciju i funkciju osteoblasta uz istovremenu inhibiciju aktivnosti osteoklasta i e) RA proliferaciju sinovijalnih fibroblasta u hroničnom artritisu.

Prva primena HDACI u sistemskom JIA - Na osnovu eksperimentalnih rezultata o imunomodulatornim svojstvima i bezbednosti HDACI ispitivali smo, po prvi put na humanom uzorku, bezbednost i terapijsku efikasnost pan-HDAC inhibitora givinostata (ITF2357) u sistemskoj formi JIA [11]. U studiji je učestvovalo 17 pacijenata sa dijagnozom sistemskog JIA (ILAR kriterijumi) koji su imali aktivnu bolest u toku poslednjih mesec dana uprkos primeni NSAIL, 0.2 mg/kg/dan steroida i methotrexata (10-20 mg/nedeljno). Givinostat je davan u vidu želatinskih kapsula u dozi 1,5 mg/kg/dan u toku 12 nedelja. Klinička procena efikasnosti vršena je procenom ACR Pedi 30,50,70 skora kao i primenom SFS skora za procenu sistemskih znakova aktivnosti bolesti. ACR Pedi 30, 50 i 70 poboljšanje postiglo je 77.8%, 55.6% i 22.2% posle 4 nedelje terapije tj. 77.8% (7/9), 77.8% (7/9) i 66.7% (6/9) nakon 12 nedelja primene leka. Najznačajniji rezultat zabeležen je u smanjenju broja aktivnih zglobova i poboljšanju HAQ, kao i smanjenju kliničkih sistemskih manifestacija bolesti. Imunološka istraživanja pokazala su da givinostat dovodi i do statistički značajnog sniženja produkcije CD40L, IL-1 α i IFN γ . Lek je pored ovoga pokazao izuzetno dobar bezbednosni profil tj. nije bilo značajnih neželjenih efekata.

Zaključak - Ovo su prvi rezultati kliničke primene HDACI u lečenju hroničnih artritisa ali ipak, za izvođenje zaključaka neophodno je sačekati rezultate na većem broju pacijenata i u različitim oblicima hroničnih artritisa, uključujući i osteoarthritis. Dosadašnja saznanja o HDACI ukazuju da dalji razvoj lekova sa svojstvima epigenetske modulacije može otvoriti novu eru u lečenju RA i JIA. Njihovo potencijalno mesto u algoritmu lečenja hroničnih artritisa verovatno je uz LMTB lekove, posebno kao zamena za zlatni standard u lečenju –metotreksat koji ima visok procenat pojave neželjenih dejstava i intolerancije zbog čega ga pacijenti ne mogu koristiti.

LITERATURA

1. Imboden JB. (2009) The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Annu Rev Pathol.* 4:417-34.
2. Petty RE et al. (2004) International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 31:390–92.
3. Ballestar E. (2011) Epigenetic alterations in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 7(5): 263–271.
4. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF et al. (2010). Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis.* Jun;69(6):976-86.
5. Bäckdahl L, Bushell A, Beck S (2010) Inflammatory signalling as mediator of epigenetic modulation in tissue-specific chronic inflammation. *Int J Biochem Cell Biol.* 41(1):176-84.
6. Grabiec AM, Krausz S, de Jager W et al. (2010) Histone deacetylase inhibitors suppress inflammatory activation of rheumatoid arthritis patient synovial macrophages and tissue. *J Immunol* ;184(5):2718-28.
7. Elaut G, Rogiers V, Vanhaecke T (2007) The pharmaceutical potential of histone deacetylase inhibitors. *Curr Pharm Des.* 13:2584-2620.
8. Halili MA, Andrews MR, Sweet MJ, Fairlie DP. (2009) Histone deacetylase inhibitors in inflammatory disease. *Curr Top Med Chem.* 9(3):309-19.
9. Leoni F, et al. (2005) The histone deacetylase inhibitor ITF2357 reduces production of pro-inflammatory cytokines in vitro and systemic inflammation in vivo. *Mol Med.* 11(1-12):1-15.
10. Vojinovic J, Damjanov N (2011) HDAC inhibition in rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Mol Med.* May-Jun;17(5-6):397-403
11. Vojinovic J, Damjanov N, Dinarello CA. et al. (2011) Safety and efficacy of an oral histone deacetylase inhibitor in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* May;63(5):1452-8.

S U M M A R Y

Pediatric Clinic, Medical School, University of Nis

EPIGENETIC MODULATION - NEW TREATMENT OPTION IN CHRONIC ARTHRITIS

JELENA VOJINOVIĆ

Rheumatoid arthritis (RA) and juvenile idiopathic arthritis (JIA) are heterogeneous autoimmune diseases characterized by chronic joint inflammation. Methotrexate is used as gold standard to treat rheumatoid arthritis but yet there are many patients in whom the disease cannot be controlled or experience severe intolerance. Therapies targeting cytokines improved disease outcome but are most effective when combined with methotrexate. Long term possible side effects are major concern of anti-cytokine therapies and cost as well as parenteral administration are distinct disadvantages. Thus, there is a need to explore new treatment options. Epigenetic modulation is important in pathogenesis of auto-immune diseases. Here we review the properties on histone deacetylase inhibitors (HDACi) as they apply to rheumatoid arthritis such as effects on: cytokine production, T cell differentiation, function of macrophages and dendritic cells, osteoblasts and osteoclasts functions and synovial fibroblasts proliferation. We conclude that HDACi are safe and effective to treat SOJIA. The clinical data are consistent with those from animal models of rheumatoid arthritis and suggests, that trials with HDACi are promising direction as safe oral alternative to anti-cytokines and methotrexate.

Key words: histone-decetilase inhibitors, systemic JIA, rheumatoid arthritis, epigenetic modulation

PL 02.

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

ATEROSKLEROZA U SISTEMSKIM BOLESTIMA VEZIVNOG TKIVA Veza između hronične zapaljenske bolesti i aterogeneze

GORICA RISTIĆ, DUŠAN STEFANOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: *Ubrzan proces ateroskleroze je potvrđen u nekoliko reumatskih bolesti. U ovim bolestima postoji aktivacija makrofaga, limfocita i endotelnih ćelija, narušenost Th1/Th2 odnosa i porast inflamatornih citokina. Inflamacija endotela u autoimunim bolestima može da uzrokuje oksidaciju LDL-a i njegovu interakciju sa proteinima plazme. Ove promene ubrzavaju aterosklerozu i arterijsku trombozu zbog čega je u ovih bolesnika potreban skrining za KVB.*

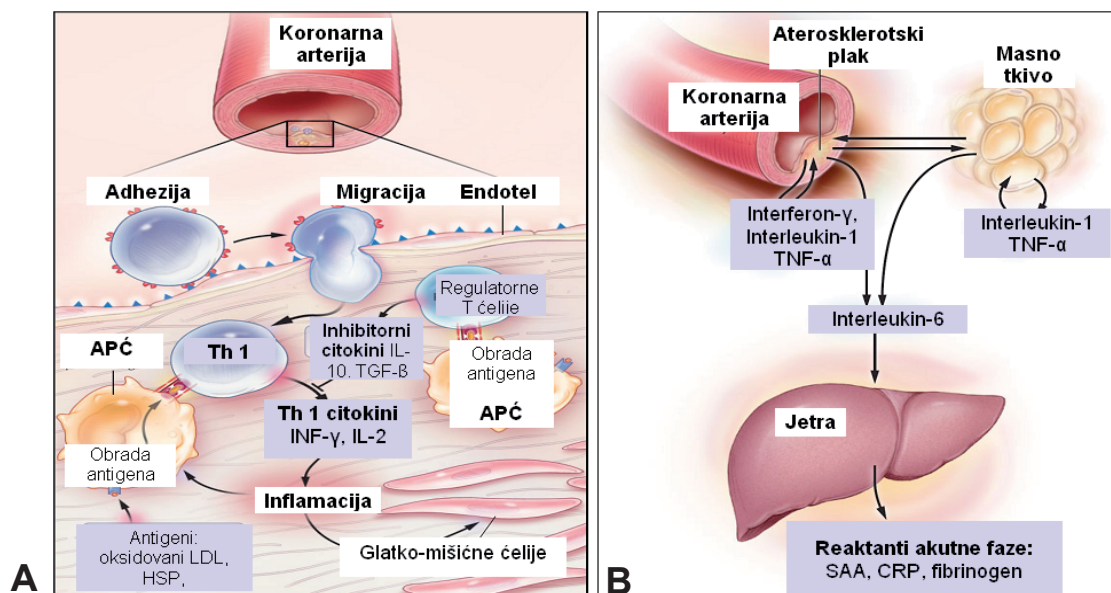
Ključne reči: ateroskleroza, autoimune bolesti, inflamacija

Acta rheum Belgrad 2011; 41 (supl. 1): 13-17

Ateroskleroza je patološki proces čiji se krajnji rezultat, kardiovaskularne bolesti (KVB), smatraju vodećim uzrokom mortaliteta širom sveta. Pokretač primarnog događaja je još uvek nepoznat. Rezultati brojnih studija su ukazali na značaj zapaljenskog procesa u razvoju ateroskleroze i održavanju stabilnosti aterosklerotskog plaka (1). Ne umanjujući značaj tradicionalnih faktora rizika, ističe se da kod preko 30% bolesnika koji su imali infarkt miokarda nije nađen ni jedan od klasičnih faktora rizika za aterosklerozu. Sa druge strane, porast morbiditeta i mortaliteta zbog ubrzanog razvoja ateroskleroze je opisan u nekim klasičnim autoimunim bolestima, kao što su sistemski eritemski lupus (SLE) i reumatoidni artritis (RA), a poslednjih godina i kod bolesnika sa psorijazanim artritisom (PsA) i ankilozirajućim spondilitisom (AS) (2-6). Danas se smatra da ove autoimune bolesti koje se karakterišu hroničnom inflamacijom, same za sebe, predstavljaju nezavisni faktor rizika za razvoj prevremene ateroskleroze.

Savremena shvatanja imunopatogeneze ateroskleroze

Imunocitohemijskim ispitivanjem aterosklerotskih lezija, dokazano je značajno prisustvo T limfocita i makrofaga koji na svojoj površini ispoljavaju klasu II MHC molekula, što ukazuje na njihovo aktivno stanje. Zapaljenski produkti makrofaga i T ćelija čine citokinski profil zrelog aterosklerotskog plaka (7). Dominira Th1 odgovor sa produkcijom interferona gama i interleukina 2, koji dovode do hemotakse monocita i aktivacije makrofaga. Iz aktiviranih makrofaga se zatim oslobađaju interleukin-1 i faktor nekroze tumora alfa. Ovi citokini povećavaju ekspresiju endotelnih adhezivnih molekula (ICAM-1, VCAM, E-selektin) i odgovor akutne faze (8) (Slika 3 A i B).



Slika 1. A) Uticaj aktivacije T ćelija na inflamaciju plaka – Antigen prezentujuće ćelije (APC), nakon obrade antigena, aktiviraju specifične T ćelije čiji citokini (INF-γ) aktiviraju makrofage i endotelne ćelije, započinjući zapaljenski proces. Regulatorne T ćelije kontrolišu inflamaciju antiinflamatornim citokinima (IL-10, TGF-β).

B) Citokinska kaskada – Imunološki aktivne ćelije unutar plaka proizvode zapaljenske citokine (INF-γ, IL-1, TNF) koji indukuju produkciju IL-6. Ovi citokini se takođe stvaraju u različitim tkivima u odgovoru na infekciju, kao i u masnom tkivu bolesnika sa metaboličkim sindromom. IL-6 stimuliše stvaranje reaktanata akutne faze u jetri (CRP, serumski amiloid A, fibrinogen).

Ovo je potvrđeno nalazima da su povišeni nivoi adhezionih molekula i C reaktivnog proteina (CRP) prediktori stepena progresije ateroskleroze, a CRP je i nezavisni faktor rizika za razvoj ateroskleroze (9). Kao što je poznato, aktivirani T limfociti su takođe prisutni u sinoviji bolesnika sa inflamatornim artritismom, a citokini TNF-α i IL-1 se smatraju ključnim faktorima u patogenezi ovih bolesti, dok je CRP važan marker aktivnosti same bolesti.

Prisustvo T limfocita sa ekspresijom receptora za IL-2 i INF-γ je jasan pokazatelj antigenom indukovane stimulacije. Iako ključni antigen još uvek nije identifikovan, najčešće se spominje oksidisani lipoprotein male gustine (oxLDL). Po dolasku u subendotelni prostor LDL podleže oksidaciji a zatim biva preuzet od strane makrofaga preko tzv. scavenger receptora što vodi stvaranju penastih ćelija. Međutim oksidacija LDL-a uzrokuje i formiranje mnogih neoantigena što oxLDL čini imunogenim. Antitela na oxLDL su izolovana iz aterosklerotskog plaka, ali se još uvek ne zna da li su ona samo marker ateroskleroze ili doprinose ovom procesu. Povišen nivo anti-oxLDL je nađen u serumu bolesnika sa teškom AS karotidnih arterija i onih sa koronarnom bolešću.

Drugi važan antigen je β2 glikoprotein-I (β2GPI). To je glikoprotein koji se normalno sintetiše u jetri i ponaša se kao anti-koagulantni i anti-aterogeni agens. Vezivanjem za oxLDL on sprečava njegovo preuzimanje od strane makrofaga i stvaranje penastih ćelija. Nasuprot tome, antitela na β2GPI (anti-β2GPI), u in vitro studijama, povećavaju akumulaciju oxLDL u makrofage, ali sada preko Fc receptora, i iniciraju razvoj aterosklerotskog plaka.

Ateroskleroza u reumatoidnom i psorijaznom artritisu

Primarno mesto inflamacije u RA i PsA je sinovijalno tkivo iz koga se oslobađaju citokini u sistemske cirkulacije i utiču na funkcije brojnih perifernih tkiva, kao što su jetra, skeletni mišići, masno tkivo i endotel. Na taj način generišu se proaterogene promene uključujući insulinsku rezistenciju, karakterističnu dislipidemiju, protrombotički efekti i endotelna disfunkcija (5,10) (Slika 2).

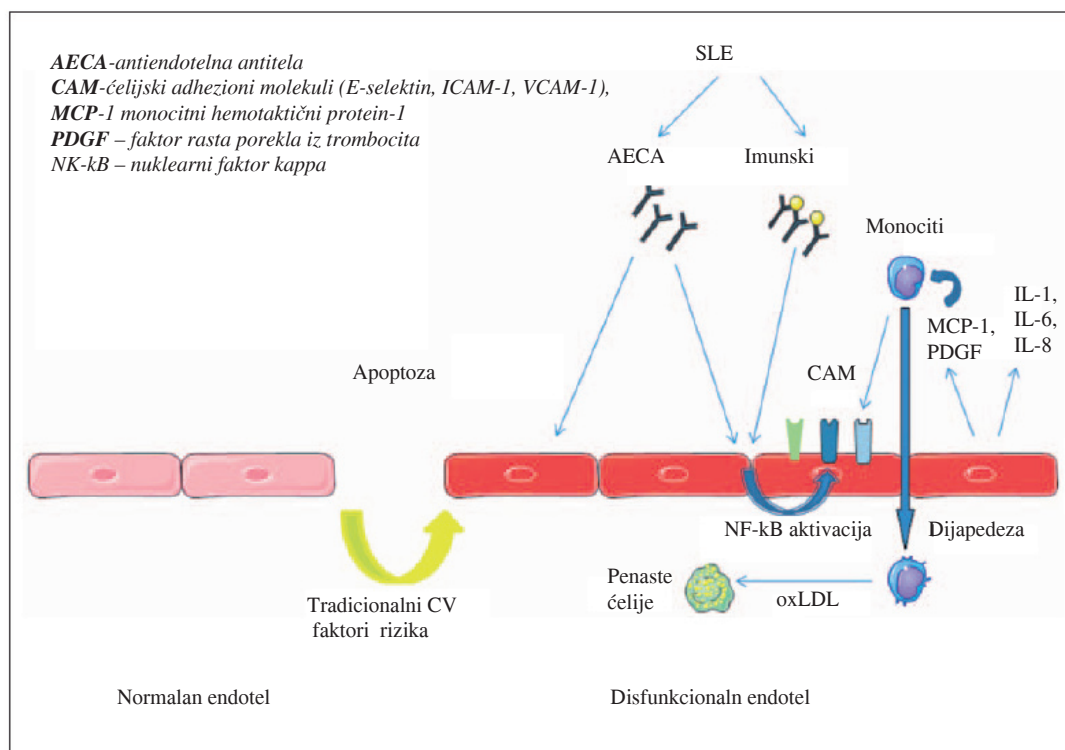


Slika 2. Od sinovitisa do ubrzane ateroskleroze

Ateroskleroza u sistemskom eritemskom lupusu

Kod bolesnika sa SLE naglašava se značaj disfunkcije endotela koji se transformiše od ne-athezivne, antikoagulantne i ne-permeabilne barijere u endotel koji omogućava diapedezu leukocita, ima prokoagulantno svojstvo i izvor je vazoaktivnih molekula, poput monocitnog hemotaktičnog proteina (MCP) i faktor rasta porekla iz trombocita (PDGF) (11). Imunski kompleksi, antiendotelna antitela (AECA) i antifosfolipidna antitela imaju sposobnost da povećaju ekspresiju adhezivnih molekula na endotelnim ćelijama.

Na osnovu rezultata dosadašnjih studija, smatra se da bolesnici sa SBVT spadaju u grupu »vulnerabilnih« pacijenata i da je otkrivanje i prevencija razvoja ranih aterosklerotskih promena važna u ovih bolesnika.



Slika 3. Uloga autoantitela u direktnom oštećenju endotela u sistemskom eritemskom lupusu

LITERATURA

1. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory condition. *N Engl J Med* 1999; 340:115–126.
2. Manzi S. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:321-25.
3. Ristić GG, Lepić T, Glišić B, Stanisavljević D, Vojvodić D, Petronijević M, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness: impact of anti-inflammatory treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1076-81.
4. van Sijl AM, Peters MJ, Knol DK, et al. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Apr;40(5):389-97.
5. Azevedo VF, Pecoits-Filho R. Atherosclerosis and endothelial dysfunction in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2010 Sep;30(11):1411-6;
6. Ramonda R, Lo Nigro A, Modesti V, et al. Atherosclerosis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2011 Jun 13; [Epub ahead of print]
7. Frostegard J, Ulfgren A-K, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 2001;145:33–43.
8. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1685-95..
9. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–43.
10. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957-63.
11. Narshi CB, Giles IP, Rahman A. The endothelium: an interface between autoimmunity and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2011 Jan;20(1):5-13.

S U M M A R Y

*Department of Rheumatology and Clinical Immunology
Military Medical Academy, Belgrade*

ATHEROSCLEROSIS IN CONNCTIVE TISSUE DISEASES Relationship between chronic inflammatory disease and atherogenesis

GORICA RISTIĆ, DUŠAN STEFANOVIĆ

The atherosclerotic process is accelerated in several rheumatic diseases. In each of them, activation of macrophages, lymphocytes and endothelial cells; alteration in the Th1/Th2 ratio; and elevation of inflammatory cytokines was demonstrated. Vascular inflammation in autoimmune diseases may cause LDL oxidation and interaction of ox-LDL with various plasma proteins. These events may favour autoantibody production and accelerate atherosclerosis and arterial thrombosis, suggesting the need for early application of prevention strategies and screening for cardiovascular diseases.

Key words: atherosclerosis, autoimmune diseases, inflammation

PL 03.

Institut za reumatologiju, NB Medicinskog fakulteta univerziteta u Beogradu

DIJAGNOZA OSTEOPOROZE

NADA PILIPOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: *Mnogo je nerazjašnjenih pitanja u vezi dijagnoze i lečenja osteoporoze, pa se za sada za ranu dijagnozu osteoporoze, pre pojave preloma, prema preporuci SZO, koristi metod koji procenjuje kvantitet kosti. Preporučeni metod je dvostruka X zračna apsorpciometrija (DXA), a mesta merenja su kuk i slabinska kičma. Pregled treba raditi u ciljnoj grupi, kod postmenopauznih žena i muškaraca starih 50 i više godina koji imaju kliničke faktore rizika za prelom, a dijagnozu osteoporoze označava T scor -2.5 SD. Dijagnozu osteoporoze označava i prelom kosti nastao na malu silu (kasna dijagnoza). Pošto je glavni cilj lečenja osteoporoze sprečavanje preloma, pored smanjene BMD značajni su (nekad značajniji) i klinički faktori rizika za prelom koje treba proceniti u ciljnoj grupi. Na osnovu procenjenih osteodenzitometrijskih i kliničkih faktora rizika za prelom treba doneti odluku o lečenju: uz pomoć FRAX indeksa ili na osnovu ličnog iskustva.*

Ključne reči: Definicija osteoporoze, dijagnoza osteoporoze, osteoporotični prelom, odluka o lečenju

Acta rheum Belgrad 2011; 41 (supl. 1): 18-22

Osteoporoza je hronično, difuzno skeletno oboljenje koje je veoma široko rasprostranjeno na svim kontinentima i kod svih rasa. Smatra se da 10% svetske populacije ima osteoporozu, i da će se broj obolelih od osteoporoze uvećati za 30% do 2020. god., zbog produženog životnog veka stanovništva i sve većeg uticaja negativnih faktora na zdravlje kostiju. Kada govorimo o osteoporozi pre svega mislimo na posledice - prelome kosti, koji su glavna odrednica osteoporoze, pa su i dijagnostičke i terapijske mere usmerene ka prelomu. Svaka druga žena i svaki osmi muškarac starosti 50 i više god. u riziku su da dobiju prelom kosti: u svakom minutu u svetu se dešavaju prosečno 2 frakture koje su posledica osteoporoze. Najčešći prelom zbog osteoporoze javlja se na kičmenim pršljenovima, koji ostane neprepoznat kod više od dve trećine bolesnika (samo 30% vertebralnih fraktura prikaže se klinički), a 20% ovih žena u riziku su da dobiju novu frakturu pršljena u toku prve godine posle prethodne. Svaki prelom kosti povećava rizik za novi, za vertebralni 4.4, a za prelom kuka 2.4 puta. Najteže posledice ima prelom kuka, jer 24 % ovih osoba umire u prvoj godini posle preloma zbog komplikacija, najveći broj postaju invalidi, a manje od 20% se oporavi. Uprkos ovim teškim posledicama samo 19 % žena sa osteopopozom se leče, kod 15 % je postavljena dijagnoza i ne leče se, a kod 66% žena dijagnoza nije postavljena. Ovako visok procenat nedijagnostikovane osteoporoze posledica je odsustva simptoma i znakova bolesti u fazi pre pojave preloma (1, 2).

Prema definiciji, osteoporoza je skeletno oboljenje koje se karakteriše poremećenom čvrstinom (snagom) kosti usled čega je povećan rizik za prelom. Čvrstina kosti se odnosi na dve komponente: kvalitet i kvantitet kosti. Kvalitet kosti podrazumeva veličinu kosti, mikro i makroarhitekturu kosti, metabolizam u kostima, sastav kosti (mineralizacija, mikrofrakture, kolagene veze), a kvantitet predstavlja masu (minelarnu gustinu) kosti koja predstavlja stepen mineralizacije po jedinici površine ili zapremine kosti (3).

Promene kvaliteta kosti u osteoporozi manifestuju se istanjivanjem trabekula, pojavom perforacije i ruptura u trabekuluma, poremećenim-ubrzanim metabolizmom u kostima, smanjenom mineralizacijom, nakupljanjem mikroskopskih oštećenja kosti i oštećenjem kolagenih veza, kao i povećanom poroznošću kortikalnog dela kosti. Smanjenje ukupne mase (mineralne gustine) kosti je odlika poremećenog kvantiteta kosti u osteoporozi, a kada je gubitak mase veliki dovodi i do premećaja kvaliteta

Ne treba zaboraviti da su koštana gustina, distribucija minerala i arhitektura kosti pod strogim genetskim uticajem, pa se može zaključiti da je nastanak krtosti kostiju, odnosno osteoporoze, pored ostalog, pod uticajem više gena koji izazivaju velike varijacije u normalnoj arhitekturi kosti. Identifikovani su mnogi molekularni uticaji na kost - brojni citokini, signalni molekuli i faktori transkripcije koji utiču na diferencijaciju mezenhimalnih ćelija u osteoprogenitor, u osteoblaste i osteocite kao i na diferencijaciju hematopoeznih ćelija u osteoklaste.

Da bi precizno utvrdili sve promene u kostima koje govore u prilog osteoporozi treba proveriti kvalitet i kvantitet kosti, kao i molekularna zbivanja u kosti, a to je za sada moguće jedino mikroskopskim pregledom biopsirane kosti, što svakako nije za svakodnevnu upotrebu u kliničkoj praksi (4).

U svakodnevnoj praksi za ranu dijagnozu osteoporoze, pre pojave preloma, prema preporuci Svetske zdravstvene organizacije (SZO), koristi se metod koji procenjuje kvantitet kosti-osteodenzitometrija. Preporučeni metod je dvostruka X zračna apsorpcijometrija (DXA), a mesta merenja su kuk i slabinska kičma (trabekularna kost, jer se u njoj dešavaju prve promene). Dobijene vrednosti mineralne koštane gustine (bone mineral density – BMD) upoređuju se sa vrednostima BMD zdrave osobe starosti 20 do 40 god, odnosno sa „pikom“ koštane mase i izražavaju se kao „T scor“ u SD. Dobijeni rezultati nam pokazuju koliko je pregledana osoba izgubila koštane mase od maksimalne količine koju je imala. Ako je to oko 25% ili više ($T \text{ scor} \leq -2.5 \text{ SD}$) prema definiciji SZO to jeste osteoporoza (5). Ova definicija se odnosi na belu, postmenopauznu ženu, a kasnije je proširena i na muškarce starije od 50 godina. Međutim, to ne znači da će se prelom obavezno javiti kod osobe sa $T \text{ scorom} \leq -2.5 \text{ SD}$ zato što koštana masa u čvrstini kosti učestvuje sa prosečno 66-74%, a prelom se može javiti kod oko 50% osoba koje nemaju osteodenzitometrijsku osteoporozu (6, 7,8). Treba zapamtiti da DXA ne može izmeriti kvalitet kosti, mada veliko smanjenje koštane mase sigurno dovodi i do poremećaja kvaliteta kosti.

Smanjena koštana masa, odnosno BMD, je siguran faktor rizika za frakturu, ali nije jedini: smanjenje BMD za 1 SD (10-12% k.mase) povećava rizik za frakturu 2-2,4 puta. Smanjenje BMD za -2.5 SD i više ukazuje da je i kvalitet kosti poremećen i da je značajna mogućnost pojave fraktura. Klinički faktori rizika u proceni pojave fraktura, nekad su značajniji od smanjene BMD. Može se zaključiti da se ceo postupak dijagnoze osteoporoze odnosi na procenu rizika od pojave fraktura (6,7).

Da bi se približili dijagnozi osteoporoze mogu se odrediti i neki parametri kvaliteta kosti. Makroarhitektura, stanje trabekula i njihovog oštećenja kao i volumetrijska BMD mogu se proceniti vizuelnom tehnikom kao što su mikro CT (visoke rezolucije) koji daje trodimenzionalnu sliku koštanih struktura (9). Još uvek nije sa sigurnošću procenjena značajnost ovih tehnika u dijagnozi osteoporoze, a problem je i visoka cena ovih aparata, odnosno njihova dostupnost.

Radiografija je najšire rasprostranjena metoda vizualizacije skeleta u našoj sredini. Međutim, ne može biti od koristi u ranoj dijagnozi osteoporoze, jer su promene koje govore u prilog osteoporoze vidljive tek kada je izgubljeno više od 30% koštane mase. Radiografija ima posebno mesto u otkrivanju preloma tela kičmenih pršljenova, pa je treba raditi kada bolesnici prijave da su se značajno (više od 3 cm) smanjili u visini i/ili su se značajno povili. Već je ranije naglašeno da se kod oko dve trećine bolesnika vertebralni prelom otkriva pri radiografijama, jer se klinički ne prikazuju.

Metabolizam u kostima, kao jedna od odrednica kvaliteta kosti, može se procenjivati određivanjem specifičnih markera osteoblastne i osteoklasne aktivnosti, ali zbog nepreciznosti metoda, ne

preporučuje se za dijagnozu osteoporoze, ali se preporučuju za procenu rizika za nastanak preloma i za praćenje efekta lečenja. Markeri osteoblasne aktivnosti (koštana alkalna fosfataza, osteokalcin, P1NP) procenjuju izgradnju kosti, a markeri osteoklasne aktivnosti (beta cross laps) razgradnju. U postmenopauznoj osteoporozi i jedni i drugi markeri su povišenih vrednosti zbog ubrzanog metabolizma. Ukoliko za lečenje osteoporoze primenjujemo antiresorptivnu terapiju preporučuje se praćenje markera osteoklasne aktivnosti, čije se vrednosti u toku lečenja smanjuju, a ukoliko bolesnicima dajemo anabolnu terapiju, treba pratiti markere osteoblasne aktivnosti čije se vrednosti povećavaju (10).

Eksperti SZO koji se bave problemom osteoporoze smatraju da su klinički faktori rizika za prelom nekad značajniji od osteodenzitometrijskog nalaza osteoporoze i da ih treba tražiti, posebno kod postmenopuznih žena, koje su ciljna grupa za ranu dijagnozu osteoporoze. U cilju pomoći lekarima u svakodnevnom radu pri proceni rizika za nastanak preloma, odnosno pri donošenju odluke o lečenju osteoporoze napravljen je FRAX indeks koji procenjuje desetogodišnji rizik za nastanak preloma kod svakog bolesnika individualno (7,11). Desetogodišnji rizik za frakturu kuka veći od 3%, a za glavne frakture (kuk, kičma, podlaktica, nadlaktica) veći od 20% smatra se velikim i takve osobe treba lečiti. Međutim i FRAX indeks ima dosta nepreciznosti i nedostataka: procenjuje se rizik za 10 godina, a ne godišnji ili petogodišnji, osoba čiji se rizik za prelom procenjuje ne može biti mlađa od 40 niti starija od 80 god, pojedini faktori rizika su neprecizni, pojedine zemlje nisu predstavljene, među kojima je i Srbija. Zbog toga lekari koji imaju dosta iskustva sa lečenjem osteoporoze donese odluku o lečenju bez Frax indeksa.

Postavlja se pitanje kada lekar može postaviti dijagnozu osteoporoze, odnosno kada treba započeti lečenje.

Dijagnoza osteoporoze sigurno može biti postavljena posle preloma kosti nastalog na malu silu (kasna dijagnoza) i tada u cilju dijagnoze ne treba raditi DXA. Cilj lečenja kod ovih bolesnika je sprečavanje narednih preloma, jer osoba koja je jednom doživela prelom ima i do 7 puta veći rizik za naredni prelom u odnosu na osobu koja do tada nije imala prelom kosti. Takođe, dijagnoza osteoporoze može biti postavljena (rano, pre pojave preloma) kada osoba ima osteodenzitometrijski nalaz $T\text{ scor} \leq -2.5\text{ SD}$ (definicija SZO).

Nedoumica postoji kada osoba ima osteodenzitometrijsku osteopeniju ($T\text{ scor} -1.0\text{ SD}$ do -2.5 SD) uz ozbiljne faktore rizika za prelom (osim fraktura nastalih na malu traumu, koje same za sebe označavaju osteoporozu) ili kod osoba koje nemaju izmerenu BMD, a imaju ozbiljne faktore rizika za prelom. Kod takvih bolesnika ne znamo precizno da li postoji osteoporoza, ali zbog prisutnih ozbiljnih faktora rizika potrebno je započeti primenu lekova za osteoporozu, kako bi sprečili prelom, kako to preporučuje Američka Nacionalna fondacija za osteoporozu (NOF) koju podržava Evropa (12).

Cilj lečenja osteoporoze je sprečavanje preloma, što znači da treba povećati čvrstinu – snagu kostiju, smanjiti krtost zbog koje nastaju prelomi. Iz svega proizilazi da pri donošenju odluke o lečenju osteoporoze, pažnju treba fokusirati na rizik od preloma. Ukoliko je rizik za prelom značajan, takvu osobu treba lečiti. Frax indeks definiše značajnost rizika za prelom (za frakturu kuka veći od 3%, a za glavne frakture veći od 20%) , međutim treba imati na umu da i značajan rizik za prelom ne znači da će ta osoba sigurno dobiti prelom. Opšte usvojene preporuke za lečenje osteoporoze nalažu lečenje osoba (12):

- Sa spontanim prelomom kuka ili kičmenih pršljenova
- Sa $T\text{ skorom} \leq -2,5\text{ SD}$ (DXA kuka ili slabinske kičme)
- Sa osteopenijom i faktorima rizika za prelom (FRAX indeks)
- Sa ozbiljnim kliničkim faktorima rizika za prelom, bez nalaza BMD (FRAX indeks)

ZAKLJUČAK

Za sada se ne mogu dati precizni odgovora na sve dileme u vezi sa osteoporozom, pa se može zaključiti: dok se ne nađu savršeniji metodi za procenu stanja kostiju, u svakodnevnoj praksi za ranu dijagnozu osteoporoze, pre pojave preloma, prema preporuci SZO, treba koristiti metod koji procenjuje kvantitet kosti. Utvrđeno je za sada, da je niska koštana masa najvažnija merljiva determinanta za predviđanje osteoporotičkih fraktura. Preporučeni metod je dvostruka X zračna apsorpcimetrija (DXA), a mesta merenja su kuk i slabinska kičma. Pregled raditi kod postmenopauznih žena i muškaraca starih 50 i više godina koji imaju faktore rizika za prelom, a dijagnozu osteoporoze označava T scor ≤ -2.5 SD. Pošto je glavni cilj lečenja osteoporoze sprečavanje preloma, pored osteodenzitometrijskog nalaza važni su i klinički nalazi, odnosno klinički faktori rizika za prelom koje treba proceniti u ciljnoj grupi- kod postmenopauznih žena (i muškaraca starijih od 50 godina). Na osnovu procenjenih osteodenzitometrijskih i kliničkih faktora rizika za prelom treba doneti odluku o lečenju uz pomoć FRAX indeksa ili na osnovu ličnog iskustva.

U budućnosti bi trebalo bolje istražiti i povezati uzroke krtosti kostiju - osteoporoze, razviti neinvazivne metode za indentifikaciju osoba sa ovim poremećajem i razviti specifično lečenje za korekciju morfoloških abnormalnosti u kostima.

LITERATURA

1. National Osteoporosis Foundation. Advocacy News & Updates. At: <http://www.nof.org/advocacy/prevalence>. Accessed January 2007.
2. National Osteoporosis Foundation (NOF) Fast Facts. At: <http://www.nof.osteoporosis/diseasefacts.htm>. Accessed January 2007.
3. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH consensus statement 2000;17:9
4. Rizzoli R. Microarchitecture in focus. Osteoporosis Int 2010;21(Supl 2):S403-S406
5. WHO Study Group. WHO Technical Report Series 843, Geneva Switzerland: WHO; 1994:1–129
6. III World Health Organisation Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report. 1994: Series.843 WHO, Geneva
7. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pfeleger B, Khaltayev N. Assessment of fracture risk. Osteoporosis International 2005; 16: 581-589.
8. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, DeLaet C, Dawson A. Prediction of fracture from low bone mineral density measurements overestimates risk. Bone 2000; 26: 387-391.
9. Felsenberg D. Assessment of bone quality: methods and implications for treatment. A Satellite Symposium held during the IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. Firenca, 2010.
10. Eastell R, Baumann M, Hoyle RN and Wiczorek L. Bone Markers. Biochemical and Clinical Perspective. Londo: Martin Dunitz, 2001.
11. Kanis JA et al. FRAX-WHO Fracture Risk Assessment Tool. Bone 2000;26:387-391
12. <http://www.nof.org/professionals/clinical.htm>

S U M M A R Y

Institute of Rheumatology, Medical faculty University of Belgrade

DIAGNOSIS OF OSTEOPOROSIS

NADA PILIPOVIĆ

There are a lot of indistinks about diagnosis and treatment of osteoporosis, and for now for early diagnosis, before fracture, according to WHO recommendation, we use method for estimate bone quantity. The method is double X ray absorbtometry (DXA), on hip and lumbar spipine. We need to examine postmenopausal women and man, 50 and more years old, who have risk factors for fracrture. $T\text{ Scor} \leq -2.5\text{ SD}$ means diagnosis of osteoporosis. A fragile fracture means diagnosis of osteoporosis, alsow (late diagnosis). Because, the main aim for treatment of osteoporosis is a prevention of fracture, besaides osteodensitometry, clinical factors for fracture are imortant,alsow (sometime more important than osteodensitometry finding). We need to evalute theese factor in specific group – in postemenopausal women an men 50 and older. According osteodensitometry and clinical risk factor for fracture we would make the decisson about treatment with help of FRAX index or with personal experience.

Kew words: Defininition of osteoporosis, diagnosis of osteoproosis, osteoporotic fracture, decission about treatment

PL 04.

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

ULOGA STRESA U MULTIFAKTORIJALNOJ PATOGENEZI AUTOIMUNIH REUMATSKIH BOLESTI

LJUDMILA STOJANOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Etiologija autoimunih oboljenja je multifaktorijalna uključujući uticaj okoline, genetske, hormonalne i imunološke faktore. Ipak, početak autoimune bolesti ostaje nepoznanica. Fizički i fiziološki stres se razmatra kao okidač kod autoimunih oboljenja s obzirom na to da brojne studije na životinjskim i humanim modelima ukazuju na uticaj stresa na imunološku funkciju. Mnoge retrospektivne studije pokazale su veliki procenat (do 80%) bolesnika koji su preživeli snažan emotivni stres pre početka bolesti. U nedavnim istraživanjima je raspravljano o mogućoj fiziološkoj ulozi stresa u patogenezi autoimunih oboljenja, kada stresom okinuti neuroendokrini hormoni vode u imuni poremećaj što na posletku rezultira promenom ili pojačanjem produkcije citokina. Sledstveno tome ukazuje se potreba za multidisciplinarnim pristupom kako prema autoimunim reumatskim oboljenjima tako i prema bolesnicima radi lakšeg prevazilaženja bolesti.

Ključne reči: autoimune reumatske bolesti, psihološki stres, patogeneza.

Acta rheum Belgrad 2011; 41 (supl. 1): 23-31

UVOD

Kod autoimunih bolesti etiologija gubitka tolerancije je multifaktorijalna. Faktori koji su od važnosti u razvoju ovih poremećaja jesu genetski, uticaj okoline, hormonalni i imunološki (Tabela 1) [1]. Stres na fizičkom i fiziološkom nivou se navodi kao bitan u razvoju autoimunih oboljenja s obzirom na to da su brojna istraživanja na životinjskom i humanom uzorku pokazala efekat različitih stresora na imunološku funkciju [2, 3]. Kroz mnoge studije je uočeno da je visok procenat bolesnika (i do 80%) koji prijavljuju snažan emotivni stres pre početka bolesti [2, 4, 5]. Međutim, ne postoji dovoljno naučno-istraživačkih podataka koji će sa sigurnošću potvrditi da je autoimuna bolest izazvana samo stresom. Stres sam po sebi nije bolest već je stanje, ali dugo delujući stres može dovesti do ozbiljnih zdravstvenih problema [2, 6]. Međutim u studiji koja je istraživala traumatski stres u detinjstvu pokazano je da je kod ovih osoba povećan rizik pojave autoimune bolesti u odraslom periodu [7]. Autori su našli da traumatski stres u detinjstvu povećava verovatnoću bolničkog lečenja zbog autoimunog oboljenja u odraslom periodu. Rezultati ovog istraživanja su u skladu sa poslednjim ispitivanjima o uticaju ranog životnog stresa i posledičnog odgovora ali se ne mogu iznositi sa velikom sigurnošću [8–10].

Lekari i bolesnici se slažu da stres ima važnu ulogu u nastajanju bolesti a nekoliko kliničkih studija pokazalo je mehanizme po kojima se to odvija. Studije, koje su sprovedene na životinjskim modelima i njihovi rezultati se ne mogu lako primeniti na ljudsku populaciju jer nisu genetski identični i neuporedivo je lakša kontrola uticaja okoline kod životinjskih modela. Kod ljudi uticaj okoline, ishrana, propratna terapija i drugi faktori su kompleksne varijable koje treba uzeti u obzir pri proučavanju uzroka autoimunih oboljenja (tabela 1). Poslednja istraživanja kombinuju ove varijable sa stresom u mozaik koji objašnjava patogenezu autoimunog poremećaja, ali se mora uzeti u obzir da je svako iskustvo stres koji može biti u vezi sa zdravljem, poslom, društvom i porodicom [8]. Iako je prisustvo stresa široko priznato ipak “*realnost kao što je ljubav ili struja ...nepogrešivo osećamo ali teško definišemo*”.

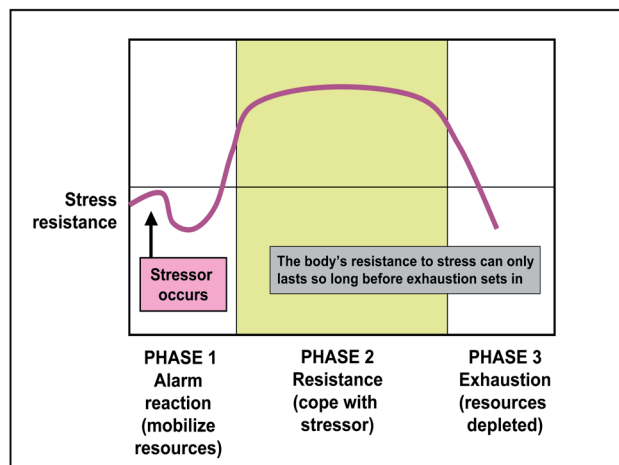
Tabela 1.

Faktori koji mogu imati uticaja na pojavu autoimunih reumatskih bolesti

Promenljivi faktori	Nepromenljivi faktori
Psihološki stres	
Infekcija	Genetski faktori
Vakcinacija	Hormonski
Pušenje	Stanja imune deficijencije
Gojaznost	Pol
Izloženost ultravioletnom zračenju	
Lekovi	

Osvrt na prošlost

Pre više od 60 godina [11, 12] doktor endokrinolog Hans Selye ukazao je na to, kako stres izaziva bolest i dovodi do poremećaja funkcije žlezda. U njegovim prvobitnim, teoretskim radovima fokusirao se na nespecifične odgovore organizma na stres i na uticaj stresa na produkciju kortikosteroida. Iako nije uviđao mnoge aspekte uticaja kortikosteroida u telu, video je njihovu ulogu u odgovoru organizma na stres. Selye se smatra prvim koji je definisao stres kao bolest nazvavši ga „*stress sindrom*” ili „*generalni adaptacioni sindrom*” (GAS). Filozofski, concept adaptacije prožima sve životne aktivnosti od reakcije na bol preko jezika, literature i nadalje. GAS inicira sistemski odgovor (grafikon 1)

Grafikon. 1. *Generalni adaptacioni sindrom (GAS) H. Selye, 1974.*

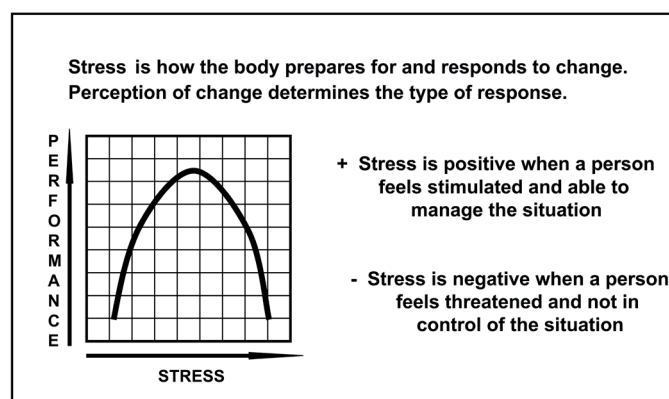
- Faza 1: alarmne reakcije usled stresa (psihološkog ili fiziološkog) ogleda se u odgovoru organizma kroz povećanu funkciju adrenalnog korteksa, smanjenu funkciju timusa, slezine i limfnih čvorova i duboke, krvareće ulkuse želuca.
- Faza 2: nakon nekoliko dana sledi faza otpornosti-organizam se naizgled adaptira na stres i nivo hormona se vraća na normalu ali organizam zapravo nema potencijala za borbu.
- Faza 3: faza iscrpljenosti-adaptacija je završena i posledice stresa su „popravljene”, imunološka odbrana je slaba i smanjena je aktivnost žlezda i organa.

Inicijalna inspiracija za GAS potiče od endokrinološkog eksperimenta u kome je miševima ubrizgavan ekstrat različitih organa. Selye je prevashodno verovao da je otkrio novi hormon ali je dokazao suprotno jer svaka supstanca koju je ubrizgao, izazvala je isti odgovor-otok adrenalnog korteksa, atrofiju timusa, gastrične i duodenalne ulkuse. Selye je prvi opisao kako organizam koristi hipotalamo-hipofizno-adrenalni korteks kroz sistemsku reakciju u borbi protiv stresa [12]. Kasnije je razvio ideju o dva energetska „rezervoara” u borbi protiv stresa: jedan površni, koji je lako obnovljiv i drugi, duboki sporo obnovljiv. Ovo se može slikovito uporediti sa jačanjem mišića gde su podjednako važne kako kontrakcija tako i relaksacija dok jedna bez druge nemaju efekta na jačanje. Prema Selye teoriji bolesnik treba da teži maksimalnoj redukciji stresa kako bi sačuvao energiju za borbu sa primarnom bolešću. Dok alternativna medicina i značajan broj lekara nastavljaju sa istraživanjima uloge stresa, zvanična medicina ostaje skeptična [13-17]: kako dokazati da je stres odgovoran za smanjenu funkciju žlezda a ne genetski nedostatak ili predispozicija, kako je Selye objasnio.

U medicini uzrok i uloga su uvek bili osenčeni sumnjom. Selye teoriju bi trebalo razmatrati u cilju našeg razumevanja i budućeg ispitivanja autoimunih bolesti. Pored toga njegov model je bio i ostao inspiracija za mnoga istraživanja i dao značajan doprinos u spoznaji stresa. Selye-va teorija je jedini model i to joj je osnovna slabost.

Definicija stresa

Hans Selye je prvi definisao stres kao nespecifičnu reakciju organizma na spoljnu draž [11]. Tvrdio je da je tvorac termina „*stress*”, koji je prihvaćen u rečnicima brojnih jezika. Selye je koncipirao fiziologiju stresa kroz dve komponente: negativnu koju je nazvao *disstresom* i pozitivnu koju je nazvao *eustresom* (grafikon 2).



Grafikon. 2. Generalni adaptacijski sindrom (GAS) by H. Selye, 1973.

Kao grubo pojednostavljeno suštine koncepta, Selye je izneo i dokumentovao da se stres razlikuje od drugih fizičkih odgovora po tome što unosi nemir bez obzira na to da li organizam prima dobre ili loše informacije. S obzirom na to da postoji širok dijapazon faktora, koji dovode do doživljaja stresa, mnoga istraživanja su pokušala da ih kategorizuju (Tabela 2). Termin „*stress*” je pojednostavljen i njime je manipulirano u javnosti, korišćen je od strane psihijataru i psihologa koji su odgovorni za preklapanje i posledičnu konfuziju između stresa kao definicije i stresa kao dijagnoze [13].

Patogeneza stresom izazvanih bolesti

Moguća uloga psihološkog stresa i glavnih stresom indukovanih hormona kao etiološki factor u patogenezi autoimunih bolesti razmatrani su u nedavnim istraživanjima [2, 5, 6, 9,10,16–19].

Neuroendokrini hormoni oslobođeni tokom stresa mogu voditi u poremećaj imuniteta, u promenjenju ili povećanu produkciju citokina dovodeći do atopijskih, autoimunih bolesti ili do smanjenja odbrambenih snaga organizma. Različiti su tipovi transmitterskih supstanci neuroendokrino-imunološkog sistema uključujući epinefrin, norepinefrin, acetilholin, supstanca P, vazoaktivni intestinalni hormoni, glucagon, insulin, citokini, hormoni rasta i brojni drugi. Odgovor na stres indukuje poremećaj balansa citokina što može biti okidač za hipotalamo-hipofizno-adrenalnu osovinu i simpatički nervi system. Poremećaj imune funkcije posredovan je neuroendokrino-imunim sistemom zbog povećane produkcije neuropeptida i citokina. Višestruka uloga Th2 ćelija (tip2 T helper limfocita) ogleda se u regulisanju zapaljenske reakcije i važnog imunološkog mehanizma posredovanog odnosom između Th1 i Th2 odgovora. Hronični stres ili depresija mogu dovesti do smanjene odbrambene sposobnosti organizma, smanjene efikasnosti vakcine i smanjene otpornosti na viruse i malignitete [1, 3, 5, 9, 20, 21]. Razumevanje neuroendokrino-imunološkog sistema može doprineti novom pristupu autoimune reakcije.

Stres iz okoline upravlja odgovorima mozga i tela preko svojih medijatora i to na dva načina. Odgovor koji nastaje odmah, posredovan je kortikotropin-oslobađajućim hormonom (CRH), koji upravlja odgovorom u promeni ponašanja, aktivacijom simpatikusa i hipotalamo-pituitarno-adrenalnim odgovorom preko CRH-1 receptora. Sporiji odgovor koji upravlja adaptacijom ponašanja se ostvaruje urokortinima preko CRH-2 receptora. Kortikosteroidni hormoni sekretovani od strane adrenalnog korteksa učestvuju u oba modaliteta odgovora putem mineralkortikoidnih receptora visokog afiniteta tip 1 i glikokortikoidnih receptora niskog afiniteta tip 2 koji su lokalizovani u limbičkom sistemu. Prema dosadašnjim saznanjima mineralkortikoidni receptori kontrolišu granicu ili senzitivnost brzog odgovora na stres, posredovanog CRH-1 receptorima, i na taj način sprečavaju poremećaj homeostaze.

Sa druge strane, glikokortikoidni receptori ubrzavaju oporavak homeostaze ograničavajući odgovor na stres i mobilizujući energetske resurse. Ovi receptori, u očekivanju budućih događaja, ubrzavaju prilagođavanje ponašanja i promovišu skladištenje energije. Smatra se da je održavanje balansa ova dva modaliteta odgovora na stres esencijalan za ćelijsku homeostazu, mentalno funkcionisanje i celokupno zdravlje. Neravnoteža uzrokovana genetskom modifikacijom ili hroničnim uzročnicima stresa menja specifične signalne neuralne puteve uzrokujući poremećaje psihe u domenu kognicije i emocija, anksioznosti i agresije (20, 22)

Za adaptaciju na stimulse koji su okidači stresa, održavanje homeostaze, i na kraju za samo preživljavanje potrebna je dvosmerna regulacija komponenti sistema koji odgovara na stres sa imunim i endokrinim sistemom [9, 21]. Postoji veliki napredak u razgraničenju molekularnih, ćelijskih i fizioloških mehanizama koji učestvuju u ovoj komunikaciji, posebno mehanizama koji regulišu imuni sistem. Na primer, značajno je uznapredovalo naše razumevanje imunomodulatornih mehanizama brojnih neuroendokrinih medijatora kao što su kortizol, estrogen, testosteron, DHEA, kateholamini, kortikotropin-oslobađajući hormon i adenozin. Značajan progres je ostvaren i u definisanju toga kako poremećaji ovih faktora mogu da doprinesu inicijaciji, progresiji i težini autoimunih reumatskih bolesti [16, 17, 19, 22], posebno reumatoidnog artitisa (RA) i sistemskog eritemskog lupusa (SEL). Za RA je dokazano da su deficitarni inhibicioni mehanizmi inflamatornog i imunog sistema koji učestvuju u kontroli hipotalamo-pituitarno-adrenalne osovine i simpatičkog nervnog sistema. Verovatno je i da u modulaciji inhibicionih odgovora na stres i imunu funkciju imaju starost, pol i reproduktivni status putem gonadalnih hormonskih efekata na gene koji uzrokuju bolest. Rezultati istraživanja na životinjama takođe daju direktne dokaze da su mnogi geni autoimunih reumatskih bolesti pod uticajem pola. Za SEL, postoji rastući broj dokaza da estrogeni i androgeni imaju suprotne efekte na B limfocite. Ova istraživanja daju potencijalno novi uvid u patogenezu SEL i razlike u prevalenci među polovima. Buduća istraživanja razjasniće naše razumevanje ovih pojmova i dovešće do razotkrivanja čak i ekstenzivnije interakcije nervnog, imunog i endokrinog sistema. Takođe, vrlo je verovatno da će bolje razumevanje ovih

interreakcija poboljšati terapiju i pomoći bolesnicima da se nose sa svojim hroničnim reumatskim bolestima [22, 23, 24].

Epidemiološka istraživanja ukazuju da je izloženost traumatskim stresorima i psihološkoj traumi povezana sa povećanom potrebom za zdravstvenom zaštitom, lošijim zdravstvenim ishodom, pojavom specifičnih bolesti i preranoj smrti [23]. Skorašnje studije su pokazale da kod hipotalamo-pituitarno-adrenalnog i simpatičko-adrenalno-medularnog sistema stres je ključ u patogenetskom procesu iako se ne mogu isključiti drugi faktori rizika kao što su genetski, bihejvioralni i psihološki [24, 25]. Studija Boscarina i sar [18] je analizirala vezu između hroničnih posttraumatskih stresnih poremećaja na uzorku od 2490 Vijetnamskih veterana i prevalence uobičajenih autoimunih bolesti uključujući RA, psorijazu, insulin zavisnu šećernu bolest i bolesti štitne žlezde. Hipoteza ove studije je bila dokazati da je hronični posttraumatski stres, posebno komorbiditet u posttraumatskom stresnom poremećaju; kao i kompleksni posttraumatski stresni poremećaji, povezan sa svim ovim stanjima. Kod posttraumatskog stresa dokazan je povećan broj cirkulišućih T limfocita i smanjen nivo kortizola zbog čega ovi pacijenti imaju veći rizik za pojavu autoimunih bolesti. Pacijenti sa posttraumatskim poremećajem, pored većeg broja T ćelija, češće imaju hiperreaktivne imunološke odgovore na standardizovane hipersenzitivne testove odložene imunološke reakcije, viši nivo imunoglobulina M i niži nivo dehidroepiandrosterona [24, 26, 27]. Međutim, u odsustvu strogih kontrola, definicije slučaja i standardizacije zaključaka su samo na polju teorije.

Tabela 2.
Primeri i tipovi stresa

DISTRES
• Porodica : bolest ili smrt bliskog člana porodice, razvod ili razdvojenost, alkoholizam ili droga u porodici, svađe sa supružnikom. • Društveni život: zatvorska kazna, pravni problemi, promena mesta stanovanja, promena obrazaca sna, promena u društvenim aktivnostima, pogoršanje političke situacije, rat. • Okolina: klima, vlažnost, temperature, buka, vibracije, svetlost, higijena. • Posao: problem sa kolegama, gubitak posla ili nesigurnost, nenapredovanje na poslu, noćni rad, nova tehnologija ili novi posao.
EUSTRES: venčanje, trudnoća, uspeh, dobitak na lutriji, pobeda sportskog tima/futbal, npr.

Uloga stresa u imunosti

Stres inicira blisku interakciju unutar hipotalamo-hipofizno-adrenalne sprege, simpatičkog nervnog sistema i imunog sistema. Socijalni faktor kao što je odnos bolesnika sa autoimunom reumatskom bolešću može biti važan prognostički factor [2, 4, 22, 28]. Važno je formiranje strategije prevladavanja problema kako za aktivnosti dnevnog života tako i za psihološku dobrobit bolesnika sa hroničnim bolestima. Problemi kao što su bol, malaksalost, smanjena pokretljivost, nemogućnost obavljanja aktivnosti dnevnog života onemogućuju bolesnika u borbi sa stresorima i u prevladavanju autoimmune bolesti [17, 23, 29]. Poslednjih godina u istraživanjima autoimunih reumatskih bolesti kliničari pokušavaju otkriti vezu između stresom izazvane reakcije organizma i pogoršane imune funkcije. Oslobođanje endogenih glikokortikoida je kritično za regulaciju težine pogoršanja autoimmune reumatske bolesti kao što je RA. Blokiranjem produkcije kortizola indukuje se pogoršanje bolesti kod bolesnika sa RA a hirurško uklanjanje nadbubrešnih žlezda kod bolesnika sa Kušingovom bolesti prouzrokuje pogoršanje autoimmune bolesti [10, 29].

Kod miševa sa artefificijelno izazvanim RA aktivacija hipotalamo-hipofizno-adrenalne sprege dovodi do jakog pogoršanja artritisa. Takođe uočena je i promena u koncentraciji peptida paraventrikularnog

nukleusa koji su odgovorni za funkcionisanje hipotalamo-hipofizno-adrenalne sprege. Razumevanje funkcionisanja hipotalamo-hipofizno-adrenalne sprege kako kod zdravih tako i kod pojave bolesti uliva nam nadu u pronalazak boljeg načina lečenja autoimunih reumatskih bolesti [18, 29].

U našem prethodnom istraživanju [4] zamoljeni su bolesnici sa SEL (120 bolesnika), RA (94 bolesnika) i primarnim antifosfolipidnim sindromom (PAPS) (141 bolesnik) da popune upitnik o tome koliko je stresna situacija (porodična, ekonomska i dr.) uticala na početak ili pogoršanje njihove bolesti. Bolesnici su naveli da bolest ili smrt u porodici, finansijski problem, gubitak posla, nestabilna politička situacija (bombardovanje Srbije, ekonomske sankcije) izazvali su produženu uznemirenost-stresnu situaciju. Mnogi su naveli da jedan ili više problema koji su dugo trajali i bili van njihove kontrole izazvali su jak stres. 75.8% bolesnika sa SEL je navelo stres kao uzrok njihove bolesti pre nego drugi razlozi kao što je pušenje (46.8%), porodični problemi (21.3%). 44.8% PAPS bolesnika navelo je stres kao uzrok pojave bolesti a sličan rezultat je zabeležen i kod bolesnika sa RA- 42.5%.

Katastrofični PAPS odnosno CAPS poznat još i kao Asherson-ov sindrom je teška forma bolesti koja rezultira oštećenjem mnogih organa [28]. Zbog retkog pojavljivanja ovog sindroma, raznolikosti kliničkog i serološkog ispoljavanja, 2000godine počelo se sa formiranjem internacionalnog registra bolesnika sa CAPS-om, a pod pokroviteljstvom Evropskog Forum Antifosfolipidnih antitela (aFL) je formiran je Međunarodni Registar bolesnika sa CAPS [29]. Uprkos ranoj dijagnozi kao i poznavanju patofiziologije CAPS-a, mortalitet je i dalje neprihvativo visok – najmanje polovina; a posebno kod sekunarnog CAPS-a: SEL bolesnika kod kojih postoje kardiološke, plućne, bubrežne, adrenalne i promene slezine.

Prvi rezultati "Srpskog nacionalnog registra APS-a" pokazali su četiri puta veću incidencu CAPS-a (4.7%) u odnosu na druge registre [30]. Projekat je započet 2006. godine i do sada ima 374 registrovanih pacijenata od čega: 260 PAPS bolesnika i 114 SEL bolesnika sa sekundarnim APS-om, od koji kod 14 bolesnika dijagnostikovano je CAPS. Analizom podataka došlo se do rezultata da okidač pojave katastrofičnih simptoma--CAPS-a kod 50% naših bolesnika jeste infekcija, a 33% CAPS bolesnika stresnu situaciju su naveli kao drugi najčešći razlog bolesti.

Terapija stresa i promene životnog stila

U lečenju autoimunih reumatskih bolesti trebalo bi uzeti u obzir stres kao i promenu ponašanja kako bi se prevenirao imuni poremećaj izazvan stresom. Promena životnog stila kao što je održavanje adekvatne telesne težine, redukcija stresa, pravilna ishrana, zdrav porodičan život, mogu biti vrlo važni u prevenciji pogoršanja bolesti i usporavanju njihovog napredovanja. Nasuprot naslednim i genetskim etiološkim faktorima koji su nepromenljivi, životni stil i uticaj faktora okoline su podložni promeni, što može biti od velike pomoći u lečenju autoimunih bolesti. O aktuelnom stresu treba razgovarati sa bolesnicima sa autoimunim reumatskim bolestima. Konačno, pitanje uticaja životne sredine na autoimmune reumatske bolesti predstavlja žižu interesovanja u oblasti autoimunosti ne samo zbog osetljivosti teme već i u okviru epidemioloških analiza. Svakako se očekuju novi podaci u proučavanju ove teme, iako već postoje brojni radovi na istu [6, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 31].

Poruka za kraj

- Stres je mogući uzrok više autoimunih reumatskih bolesti. Jako je važno razumeti uticaj stresa na organizam kao i razviti tehnike u njegovom prevazilaženju.
- Stres utiče na imuni sistem i o različitim stresnim reakcijama treba diskutovati sa bolesnicima sa autoimunim reumatskim bolestima.

LITERATURA

1. Shoenfeld Y, Isenberg D. The Mosaic of Autoimmunity. Research Monographs in Immunology. vol 12. Amsterdam. The Netherlands: Elsevier Science Publishers, 1989.
2. Herrmann M, Sholmerich J, Straub RH. Stress and rheumatic disease. *Rheum Dis Clin Nor Amer* 2000; 26: 737-763.
3. Brickman CM & Y. Shoenfeld Y: The mosaic of autoimmunity. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61: 3-15.
4. Stojanovich L: Stress as a trigger of autoimmune disease. Abstracts book: 5th International Congress on Autoimmunity, Sorrento, Italy, 2006, *Autoimmun Rev*; 355.
5. Shepshelovich D and Shoenfeld Y: Prediction and prevention of autoimmune diseases: additional aspects of the mosaic of autoimmunity. *Lupus* 2006; 15: 183–190.
6. Huerta PT, Kowal C, De Giorgio L et al: Immunity and behavior: Antibodies alter emotion. *PNAS* 2006; 103: 678-683.
7. Dube SA, Fairweather DeL, Pearson WS, Felitti VJ, Anda RF, Croft JB. Cumulative Childhood Stress and Autoimmune Diseases in Adults. *Psychosomatic Medicine* 2009; 71:243-250.
8. Shoenfeld Y, Gershvin M. Autoimmunity: from the mosaic to the kaleidoscope. *J Autoimmun* 2008; 30: 1-4.
9. Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G, Stojanovich L, et al.: The mosaic of autoimmunity: hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases. *IMAJ* 2008; 10: 8-12.
10. Sapolsky RM, Romero ML and Munck AU. How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses? Integrating Permissive, Suppressive, Stimulatory, and Preparative Actions. *Endocrine Reviews* 2000; 21: 55-89.
11. Selye H: The story of the Adaptation Syndrome. Acta Inc, Montreal, 1952.
12. Selye H: The Stress of life. New York: McGraw-Hill, 1956.
13. Chandola T, Brunner E, Marmot M. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. *BMJ* 2006; 332: 521- 524.
14. Black PH. The inflammatory response is an integral part of the stress response: Implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. *Brain Behav Immun* 2003; 17: 350- 364.
15. Jessop DS, Richards LJ, Harbuz MS. Effects of stress on inflammatory autoimmune disease: destructive or protective? *Stress*. 2004; 7: 261- 266.
16. Persson LO, Berglund K, Sahlberg D. Psychological factors in chronic rheumatic diseases--a review. The case of rheumatoid arthritis, current research and some problems. *Scand J Rheumatol* 1999; 28: 137- 144.
17. Frieri, M.: Neuroimmunology and inflammation: implications for therapy of allergic and autoimmune diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; 90: 34-40.
18. Boscarino JA. Posttraumatic stress disorder and physical illness: results from clinical and epidemiologic studies. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1032: 141- 153.
19. Kozora E, Ellison MC, Waxmonsky JA, Wamboldt FS, Patterson TL. Major life stress, coping styles, and social support in relation to psychological distress in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14: 363- 372.
20. Tsatsoulis A. The role of stress in the clinical expression of thyroid autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1088: 382-395.
21. Stojanovich L, Marisavljevic D. Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 209-213.
22. Wilder LR: Neuroimmunoendocrinology of the Rheumatic Diseases Past, Present, and Future. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002; 966:13-19.

23. Harbuz MS, Richards LJ, Chover-Gonyales AJ, Martisistac O, Jessop DS. Stress in Autoimmune Disease Models. *Annals of the New York Academy of Sciences. Issue Basic and Clinical Aspects of Neuroendocrine Immunology in Rheumatic Diseases* 2006; 1069: 51 – 61.
24. Macfarlane GJ, Pallewatte N, Paudya P, Blyth FM, Coggon D, Crombez G, Linton S, Leino-Arjas P, Silman AJ, Smeets RJ, van der Windt D. Evaluation of work-related psychosocial factors and regional musculoskeletal pain: results from a EULAR Task Force. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 885-891.
25. Cuolo M, Straub RH. : Stress as a risk factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation* 2006; 13: 277- 282.
26. Hutchins J, Erkan D, Yazici Y, Robbins L: Patients' perspective of autoimmune diseases» in Abstract book from 7th Intern Congress of SLE, NY, 2004: M 14A.
27. Motivala SJ, Khanna D, FitzGerald J, Irwin MR. Stress activation of cellular markers of inflammation in rheumatoid arthritis: protective effects of tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 376- 383.
28. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 508–512.
29. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, Gómez-Puerta JA, Plaza J, Pons-Estel G, Shoenfeld Y, Ingelmo M, Espinos G. *Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum On Antiphospholipid Antibodies)*. Collaborators (62): Cervera R, Font J, Piette JC, Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson RA, Shoenfeld Y, Barile-Fabris L, Boffa JJ, Boffa MC, Denes AE, Derksen RH, Hughes GR, Khamashta MA, Lockshin MD, Moore J, Moutsopoulos HM, Stojanovich L, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun* 2009; 32: 240-245.
30. Stojanovich L. The Catastrophic Antiphospholipid Syndrome in Serbia: Diagnostic and Management Problems. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 36: 98-103.
31. Mitsonis CI, Potagas C, Zervas I, Sfagos K. The Effects of Stressful Life Events on the Course of Multiple Sclerosis: *Rev International J Neuroscience* 2009; 119: 315 – 335.

S U M M A R Y

*Department for Scientific Research, Bezhanijaska Kosa, University Medical Center,
Belgrade University, Serbia*

THE ROLE OF STRESS IN THE MULTI-FACTORIAL PATHOGENESIS OF AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASE.

STOJANOVICH LJUDMILA

The etiology of autoimmune disease is multifactorial, including genetic, environmental, hormonal, and immunological factors. Nevertheless, the onset of autoimmune disorders remains enigmatic. Physical and psychological stress has been suggested in the development of autoimmune disease, since numerous animal and human studies demonstrated the effect of stressors on immune function. Moreover, many retrospective studies had found that a high proportion (up to 80%) of patients reported uncommon emotional stress before disease onset. This, however, is not surprising as disease itself causes significant stress in the patient. Recent reviews discuss the possible role of psychological stress, and of the major stress-related hormones, in the pathogenesis of autoimmune disease and

presume that the stress-triggered neuroendocrine hormones lead to immune dysregulation, which ultimately results in autoimmune disease by altering or amplifying cytokine production. However, there is no evidence based research to support this concept. Nonetheless, stress reactions should be discussed with autoimmune patients. Applied implications are discussed, concentrating on the need for multidisciplinary care interventions that target patients' disease symptoms and help them cope with their illness.

Key words: Physical and psychological stress, autoimmune disease, trigger factors.

PL 05.

Institut "Niška Banja", Niška Banja, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

BALNEOTERAPIJA U REUMATOLOGIJI

ALEKSANDAR DIMIĆ

KRATAK SADRŽAJ: *Balneoterapija zajedno sa modernim medikamentoznim lečenjem i metodama fizikalne medicine i rehabilitacije doprinosi ukupnom povoljnom ishodu svih oblika reumatoloških bolesti. Efekti balneoterapije se baziraju na mehaničkom i toplotnom uticaju balneo faktora, ali i hemijskom i mineralnom sastavu sastojaka i njihove apsorpcije, a biološki efekti su ispitivani u mnogim randomiziranim, kontrolisanim studijama. Dobro su dokumentovani efekti kao vazodilatacija, povećanje udarnog volumena, stimulacija metabolizma i imunog sistema. Balneoterapija je kompleksan vid lečenja, gde multifaktorijalno deluju prirodni faktori - voda, peloid ili gas, kao i promena sredine, klime i atmosfere. Primena balneoterapije uzrokuje značajne varijacije endorfina, kortizola i ACTH, porast insulinskog faktora rasta 1, pad tumor nekroze faktora alpfa, smanjenje serumskih nivoa azot oksida i metaloproteinaza.*

Ključne reči: balneoterapija, reumatske bolesti

Acta rheum Belgrad 2011; 41 (supl. 1): 32-38

Balneoterapija je kompleksna terapijska disciplina koja za lečenje koristi prirodne faktore. Obuhvata činioce kao što su : mineralne vode, lekoviti gasovi, peloidi, klima, promena sredine, dijetetski režim, aktivni i pasivni psihofizički odmor. Ovim osnovnim činiocima se mogu prema potrebi pridodati i drugi kao što su : kineziterapija, medikamenti, fizikalna terapija.

Stimulativno dejstvo balneofaktora može biti specifično i nespecifično. Specifično dejstvo je uslovljeno specifičnim elementima i biološki aktivnim materijama u mineralnim vodama, odnosno zavisi od hemijskih i fizičkih osobina primenjene mineralne vode. Nespecifično dejstvo podrazumeva promenu sredine, aktivan i pasivan psihofizički odmor i klimatske faktore, kao i ostale uslove koji su prisutni u banjskom mestu. Cilj kako specifičnog tako i nespecifičnog dejstva je *normalizacija poremećene reaktivnosti organizma*.

Balneoterapija predstavlja kompleks nadražaja bolesnika prirodnim faktorima. Odgovor organizma je reaktivni proces koji se ispoljava u fazama. Ovaj proces se ne završava na efektornom aparatu, nego se produžava i traje dalje posle završetka delovanja prirodnog faktora, pri čemu se sukcesivno uključuju pojedini funkcionalni sistemi, do ćelijskog i molekularnog nivoa. Ova reakcija može biti pozitivna i negativna, što zavisi od odnosa između reaktivnih sposobnosti organizma s jedne i fizičko-hemijskih svojstava i doze primenjenog prirodnog faktora. Suština problema u dejstvu prirodnih faktora leži u iznalaženju adekvatnog odnosa između doze prirodnih faktora i opšte reaktivnosti organizma. Ovo implicira neophodnost definisanja pojma balneoterapijske doze. Balneoterapijska doza je determinisana sledećim faktorima: *intenzitetom nadražaja* (temperatura kupke, intenzitet mehaničkog dejstva i koncentracija mineralnih elemenata rastvorenih u vodi), *trajanjem procedure* (hladne kupke do nekoliko minuta, dok je interval za tople kupke vrlo varijabilan i kreće se od 15-60 minuta) i *površine tela* (zavisi uglavnom od stanja kardio-vaskularnog sistema, pri čemu se mogu upotrebljavati delimične, polovinske, tričetvrtinske i cele kupke). U Niškoj Banji se primenjuje mineralna voda sa karakteristikama oligomineralne, zemno-alkalne, slabo radioaktivne homeoterme, sa trajanjem kupke od 15 minuta, temperaturom do 37 °C i površinom tela u zavisnosti od stanja kardiovaskularnog sistema.

Banjsko lečenje podrazumeva tri kompleksa terapijskih procedura: *balneološki*, *balneofizikalni* i *balneofizikomedikamentozni*. Balneološki kompleks se sastoji od primene prirodnih faktora: mineralne vode, gasovi, peloidi, klima, promena sredine, dijeta (redukciona), psihofizički odmor. Balneofizikalni kompleks pored pobrojanih prirodnih faktora uključuje i terapijski arsenal fizikalne medicine. Balneofizikomedikamentozni kompleks pored nabrojanih sredstava iz prethodna dva uključuje i primenu lekova.

Balneoterapiju treba za sve reumatske bolesti, a posebno za zapaljenske sprovoditi etapno. U tzv. "poštednoj fazi" koja se odnosi na prvih nekoliko dana lečenja, sve procedure treba da budu kratkotrajne i slabijeg intenziteta, odnosno balneoterapijska doza treba da bude poštedna (temperatura vode 35-36 °C, niža koncentracija mineralnih materija i manja površina tela izložena dejstvu procedure).

U sledećoj etapi (5-7-15 dana, u zavisnosti od dužine trajanja balneoterapijske kure) se primenjuje puna balneoterapijska doza. Završna etapa je "faza konsolidacije" koja se karakteriše reduciranjem svih elemenata balneoterapijske doze, kako bi se bolesnik pripremio za povratak u sredinu iz koje je došao.

Kod pacijenata je kod neadekvatnog doziranja balneoterapijskih procedura relativno česta pojava tzv. "balneoreakcije". Ona se manifestuje pojavom bola, težine u ekstremitetima, neurovaskularnom labilnošću ili opštom slabošću, glavoboljom i vrtoglavicom. Izgleda da vegetativni centri, posebno u hipotalamusu imaju svog uдела u pojavi balneoreakcije. Osim pojačanja subjektivnih tegoba, u slučaju balneoreakcije može doći i do izmene vrednosti pojedinih laboratorijskih parametara - naprimer ubrzanja sedimentacije eritrocita, povišenja broja leukocita i drugih pokazatelja koji govore o jačanju aktivnosti zapaljenskog procesa. Prema iskustvima iz Instituta "Niška Banja", balneoreakcija se obično javlja 3. do 9. dana terapije, u oko 60 % slučajeva traje manje od 3 dana i uspeh lečenja je bolji kada se balneoreakcija uopšte ne javi. Ovo još jedanput implicira neophodnost adekvatnog doziranja balneoprocedura.

Mnogobrojne kliničke studije su dokazale povoljne efekte balneoterapije u degenerativnim i inflamatornim reumatskim oboljenjima. Uočeno je značajno poboljšanje fizičkih i mentalnih komponenti kvaliteta života, anksioznosti, depresije, trajanja bola, intenziteta bola i funkcionalne sposobnosti. Terapijski efekti se održavaju i nakon 5 meseci kako u kliničkim tako i u laboratorijskim parametrima. Značajna prednost ove metode lečenja je i odsustvo ozbiljnih neželjenih efekata.

Balneoterapija zapaljenskog reumatizma (ZR)

Metodologija primene balneoprocedura kod pacijenata sa ZR, pored insistiranja na strogo individualnom pristupu, u principu mora da bude poštedna, što znači da svi elementi balneoterapijske doze mora da budu redukovani. Lečenje bolesnika sa ZR treba da bude kompleksno, pri čemu balneoterapija predstavlja jednu od karika u lancu terapijskih mera.

Bolesnici i lekari treba da pristupe banjskom lečenju disciplinovano i odgovorno. Balneoterapijske procedure treba da se primenjuju strpljivo, disciplinovano, tačno u određeno vreme i na utvrđen način.

Radonske kupke utiču na centralnu, miogenu i metaboličku regulaciju krvotoka sinovijalne membrane, fibrozne kapsule zglobova i skeletnih mišića. Kupanje u radonskim vodama dovodi do suštinskih promena u centralnom nervnom sistemu sa povećanim stvaranjem endorfina koji imaju analgetsko i antiprostaglandinsko delovanje. Za vreme kupanja u radonskoj vodi dolazi do relaksacije muskulature, smanjenja bolnog sindroma, jutarnje ukočnosti i poboljšanja trofičnih procesa.

Efekti sulfidnih kupki na reumatske bolesti ispitivani u mnogim studijama. Pozitivan klinički efekat i laboratorijski rezultati su konstatovani nakon 24-dnevnog tretmana - smanjenje nivoa bakra u serumu kod pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom, povećanje nivoa gvožđa i povećanje SH grupe kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom. Ovi nalazi se smatraju najranijim pokazateljem antiinflamatorne reakcije u reumatoidnom artritisu.

Autori iz Instituta Niška Banja su ispitivali uticaj balneofizikalne terapije na aktivnost, funkcionalni kapacitet i kvalitet života kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom (RA). Dobro je poznato da balneofizikalna terapija ima terapijski efekat na kliničke i biološke parametre toka bolesti kod pacijenata sa RA. Studija je obuhvatila 73 pacijenta sa RA lečenih nekim od bolesti modifikujućih antireumatskih lekova (Methotrexate kod 85% pacijenata). Tokom hospitalizacije na Klinici za reumatologiju u Institutu "Niška Banja", pacijenti su lečeni, pored medikamentozne terapije, hidroterapijom (oligomineralnom, homeotermnom, niskoradioaktivnom vodom), terapijom mineralnim peloidom, elektroterapijom i kineziterapijom. Pre i posle balneoterapije, pacijenti su popunjavali Upitnik o proceni zdravstvenog stanja (HAQ) i kvalitet života RA skale (QOL-RA). Skor Aktivnosti bolesti (DAS) 28 korišćen je za merenje aktivnosti bolesti pre i posle balneoterapije. Srednja dužina trajanja balneofizikalne terapije bila je 14.7 ± 4.8 dana. Konstatovano je značajno poboljšanje funkcionalnog kapaciteta kod pacijenata sa RA. Prosečan HAQ skor pre balneoterapije bio je 1.07 ± 0.61 , a posle balneoterapije 0.86 ± 0.55 , što je bilo statistički značajno niže ($p < 0.05$). DAS 28 posle balneoterapije bio je takođe statistički značajno niži od DAS 28 pre balneoterapije: srednja vrednost DAS 28 pre terapije bila je 6.30 ± 0.81 i posle terapije 5.48 ± 0.75 ($p < 0.001$). Kvalitet života se značajno poboljšao posle balneofizikalne terapije: srednja vrednost QOL-RA skale pre terapije bila je 5.38 ± 1.62 i posle terapije 7.35 ± 1.81 ($p < 0.05$). Zaključeno je da je balneofizikalna terapija, kada je pravilno dozirana, efikasna, adjuvantna terapija, kod pacijenata sa RA blage aktivnosti bolesti. Balneofizikalna terapija ima pozitivan uticaj na aktivnost bolesti, funkcionalni kapacitet i kvalitet života kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom.

Među svim zapaljenskim artropatijama, ankilozirajući spondilitis (AS) je najpogodniji za balneoterapiju. Termomineralna voda Niške Banje u kombinaciji sa mineralnim blatom, smatra se optimalnom za ovu indikaciju. Autori su ispitali efekte prirodnih faktora Niške Banje kao dela kompleksnog lečenja na indeksima mobilnosti vertebralne kičme kod pacijenata sa AS. Studija je obuhvatila 40 pacijenata prosečne starosti 48.0 ± 14.82 godine i prosečnog trajanja bolesti od 16.9 ± 6.42 godine. Pacijenti su lečeni hidro- i peloid-terapijom u proseku od 17.23 ± 2.71 dan. Na početku i na kraju lečenja, meren je indeks pokretljivosti kičme. Svi mereni indeksi bili su bolji posle balneoterapije dostižući statistički značajne razlike zid-okciput distance ($p < 0.05$), indeks sagitalne mobilnosti cervikalne ($p < 0.05$) i lumbalne ($p < 0.005$) kičme. Autori su zaključili da primena prirodnih faktora Niške Banje tokom kompleksnog lečenja pacijenata sa AS dovodi do objektivnog povećanja mobilnosti kičme.

Peloid izaziva stimulaciju funkcije kore nadbubrega sa povećanom sintezom glikokortikoida. Peloidne aplikacije deluju antiinflamatorno, u prvom redu pojačanjem regionalne cirkulacije. Pri aplikaciji peloida zapaženi su antimikrobni, antivirusni, antiinflamatorni i antineoplastični efekti. Evidentirano je povećanje sinteze proteina, estrogena stimulacija, redukcija arahidonske kiseline, inhibicija medijatora inflamacije kao što su leukotrijeni, prostaglandini i tromboxan. Biološka aktivnost se pripisuje sumpornim komponentama, magnezijumu, manganu i humusnoj kiselini. Dokazan je pad C-reaktivnog proteina i elevacija hemoglobina u serumu pacijenta sa ankilozirajućim spondilitisom. Termička i antiinflamatorna aktivnost peloida uzrokuje interakciju sa mnogim faktorima inflamacije i degradacije hrskavice kroz vezivanje za cirkulišući TNF, koji kontroliše aktivnost ćelija odgovornih za produkciju proinflamatornih citokina. Lekoviti peloidi se mogu koristiti kao kupke kada je blato redje konzistencije, ili u vidu obloga. Aplikacija može biti svakodnevna ili po mitigiranoj metodi (svakog drugog ili trećeg dana). Debljina sloja je od 3 do 8 cm. Trajanje jedne aplikacije se kreće od 10-20 minuta. Pre primene peloida neki balneolozi preporučuju kupke mineralnom vodom. Posle završene procedure treba se oprati pod slabim tušem. Nakon toga je obavezan odmor u trajanju od 20-30 minuta. U Niškoj Banji se primenjuje neorganski peloid u vidu obloga, pripremljen od radioaktivnog bigra sa izvora. Temperatura se kreće od $40-45^{\circ}\text{C}$, trajanje procedure 15 minuta. Kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom, kada je u pitanju primena peloida treba biti posebno obazriv i strogo se držati ranije navedenog principa individualnosti. Da li će se lekar uopšte odlučiti

na primenu ove balneoterapijske procedure zavisi od stadijuma i aktivnosti bolesti, a posebno od stanja konkretnog zgloba. Pri tome se pored ostalog rukovodimo brzinom sedimentacije eritrocita, a aplikacija peloida se izbegava ako je ona viša od 60 u prvom satu. Takodje, ne treba primeniti blato na zglobovima sa izraženim sinovitisom, odnosno poštovati opšte prihvaćeno pravilo da je zbog hiperemije koju izaziva, primena toplinskih procedura kontraindikovana kod artritisa.

Jedan od značajnih aspekata balneoterapije pacijenata sa ZR je i primena vežbi za očuvanje i restauraciju pokretljivosti zahvaćenih zglobova. S obzirom da kineziterapijske procedure zadiru i u domen fizijatrije ovde ćemo samo naglasiti da je izvođenje vežbi lakše i bezbolnije posle prethodne pripreme navedenim balneoprocudurama, ili ako se vežbe izvode u vodi.

Balneoterapija u bolesnika sa ZR treba da se strogo individualizuje u zavisnosti u prvom redu od stadijuma i aktivnosti bolesti, prethodnog lečenja i opšteg stanja bolesnika. Povoljniji rezultati se postižu kod pacijenata koji su pre banjskog lečenja bili lečeni racionalnom medikamentoznom terapijom i dovedeni u takozvanu "termalnu fazu". Balneoterapija treba uvek da bude udružena sa ogovarajućom medikamentoznom i fizikalnom terapijom. Balneoterapijska doza u principu mora da bude poštena, odnosno svi njeni elementi treba da budu reducirani. Bolesnik za vreme lečenja u banji treba da bude pod stalnim nadzorom lekara. Ranije započeta medikamentozna terapija treba da se obavezno nastavi, što se posebno odnosi na grupu bolestmodificirajućih lekova i glikokortikoide. Lečenje bolesnika sa reumatoidnim artritisom treba da bude kompleksno, pri čemu balneoterapija predstavlja samo jednu od karika u lancu. Treba je primeniti u neaktivnoj ili slabo aktivnoj fazi zapaljenskog reumatskog procesa. Visoka aktivnost i evolutivnost bolesti su kontraindikacija za balneoterapiju. Balneoterapijske procedure treba da se primenjuju strpljivo, disciplinovano, tačno u određeno vreme i uz poštovanje principa hronobiotropizma.

Balneoterapija degenerativnih i ekstraartikularnih reumatskih oboljenja

Za sada ne postoji kauzalno lečenje degenerativnog reumatizma i ekstraartikularnih reumatskih oboljenja, pa i balneo terapija spada u simptomatske vidove lečenja.

Nesumnjivo je da važna uloga u lečenju ovih oblika reumatizma pripada merama koje se preduzimaju u cilju: smanjenja telesne težine, fizičkog rasterećenja zglobova, korekcije statičkih promena, promena životnih navika, redukovanje ili kompletno isključivanje iz morbogenih operacija u radnom procesu posebno ugroženih grupa bolesnika.

Ako se radi o lakšem obliku artroze, tzv. kompenzovanoj artrozi, (bez prisutnog mehaničkog sinovitisa) gde je uglavnom prisutan bol i lakši funkcionalni poremećaj, dovoljna je samo primena balneološkog kompleksa. Kupanje u termalnoj vodi dovodi do smirenja bolnog sindroma i poboljšanja funkcionalnih sposobnosti. Dolazi do poboljšanja cirkulacije u zglobovima, posebno mikrocirkulacije u sinoviji koja poboljšanjem tkivnog metabolizma dovodi do smanjenja nivoa kiselih fosfataza, hidrolaza i drugih proteoglikanima sličnih jedinjenja. Koriste se sumporvodonične kupke temperature 37° C, u trajanju od 15-20 minuta. Dovode do iščezavanja bola i poboljšanje funkcije zahvaćenih zglobova. Vrlo povoljno dejstvo radonskih kupki temperature 35 - 38 °C i slabe radioaktivnosti od oko 200 Bekerela na artroze različitih lokalizacija su dokazali u mnogobrojnim radovima autori iz Instituta "Niška Banja" u Niškoj Banji. Radon povoljno deluje na hrskavični matriks utičući na metabolizam hondroitin sulfata. U uznapredovalom stadijumu artroze, kada je bolni sindrom izraženiji, kada je prisutna primarna ili sekundarna deformacija zahvaćenog zgloba, a funkcionalni poremećaji praćeni otežanim hodom ili ograničenim obimom pokretljivosti kao i hipotrofijom regionalnih mišića, potrebna je primena balneofizikalnog kompleksa. Katkada je dobro pre ili uz balneoterapiju ordinirati neki od nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) da bi bolesnik povoljnije reagovao na balneoterapiju. Prilikom primene NSAIL treba biti oprezan jer u slučaju artroze ne važi maksima "dolorem sedare divinum opus est". Naime, ako se primenom NSAIL oboleli zglob potputno obezboli, nestaje ograničavajući faktor bola kod već oštećene hrskavice,

pa prekomerna upotreba zglobova može značajno ubrzati destruktivne promene na hrskavici i zglobovima, posebno na koksofemoralnim zglobovima (takozvane "brze destruktivne koksartroze").

Lokalne aplikacije peloida kombinovane sa termomineralnim kupkama potenciraju povoljni uticaj i dovode do poboljšanja cirkulacije u zahvaćenom zglobovima, smirivanja bolova i poboljšanja pokretljivosti.

Peloidna pakovanja utiču na glavne citokine koji učestvuju u razgradnji hrskavice. Peloidoterapija može da utiče na hondroцитnu aktivnost kod pacijenta sa osteoartritisom modulirajući produkciju serumskih citokina, kao što je interleukin 1. Zapažen je i porast insulinskog faktora rasta 1 i pad tumor nekroze faktora α u serumu kod pacijenata sa osteoartritisom nakon 12 dana aplikacija peloida. Terapija blatom utiče na mnoge biohemijske procese u organizmu, nezavisno od termičke stimulacije. Azot oksid (NO) je predstavljen kao značajan medijator u inflamatornoj fazi i u gubitku hrskavice. Artikularna hrskavica može da produkuje velike količine NO sa pratećim indukcionim faktorima kao što su citokini i/ili endotoksini. Neutrofili takođe imaju značajnu ulogu u zapaljenskim reakcijama, kao i nivoi mieloperoxidaze (MPO), sastojka neutrofilnih granula. Tokom peloidnih aplikacija dolazi do značajnog smanjenja NO i serumskih nivoa MPO. Dejstvo kupki i peloida je vrlo povoljno kod ekstraartikularnog reumatizma, posebno kod fibromialgičnih stanja i spazma mišića, gde relaksacijom mišićne mase i analgetskim dejstvom prekidaju se krugovi boli "spazam-bol-spazam".

Ako se radi o takozvanim dekompenzovanim artrozama, sa prisustvom mehaničkog sinovitisa izazvanog draženjem sinovije hrapavom hrskavicom, onda blagotvorno dejstvo pored primene balneoterapije i NSAIL imaju i terapijske elektroprocedure fizikalne terapije sa analgetskim i antiedematoznim učinkom.

Metodologija korišćenja bilo kog od kompleksa balneoterapije treba da bude strogo individualna.

Balneoterapija zauzima značajno mesto u lečenju degenerativnog reumatizma i ekstraartikularnih reumatskih oboljenja. Od termomineralnih kupki najpovoljniji uticaj imaju ugljenokisele, sumporvodonične i radonske vode u kombinaciji sa peloidom i nespecifičnim merama. Balneoterapiju treba primenjivati izolovano ili u kombinaciji sa fizikalnom terapijom i medikamentima, uz strogo poštovanje principa individualnog doziranja.

Balneoterapija osteoporoze

Balneofizikalna terapija zauzima značajno mesto i u lečenju i prevenciji osteoporoze. Posebno je značajan njen udeo u terapiji komplikacija osteoporoze - vertebralnih i fraktura kuka.

S obzirom na pozitivan efekat fizičke aktivnosti na koštanu masu, edukacija bolesnika u banjskim uslovima (primena adekvatnih vežbi i higijensko-dijetetskog režima) ima značajnog udela u prevenciji osteoporoze. Od vežbi posebno treba insistirati na jačanju abdominalne i ledjne mišićne mase, sa jačanjem takozvanog "mišićnog midera". U dijeti treba obezbediti adekvatan unos kalcijuma (od 1 - 1.5 g dnevno kod žena u menopauzi). Pacijenta tokom boravka u banjskoj sredini treba motivisati na što duže šetnje i boravak na suncu (zbog uticaja na metabolizam vitamina D). U ovim uslovima i organizovano bavljenje sportskim aktivnostima bez izraženih primese kompeticije i bez naglih, savijajućih pokreta, takođe ima značaja.

U fazi izražene osteoporoze sa naglašenom torakalnom kifozom, primenom vežbi se pokušava korekcija deformiteta i jačanjem mišića prevencija fraktura.

Kod pojave komplikacija osteoporoze, odnosno akutne vertebralne frakture, neophodno je mirovanje uz primenu analgetika prvih 7 - 14 dana. Nakon toga povoljan efekat od balneoterapijskih procedura može imati primena peloida na deo kičmenog stuba na kome se desila fraktura (vlažna toplota temperature oko 40 °C). Primena peloida dovodi do popuštanja antalgičnog spazma paravertebralne mišićne mase regiona sa kompresivnom frakturom, a ima i analgetsko dejstvo.

U drugoj fazi koja počinje oko druge nedelje i traje oko 3 nedelje, počinje se sa postepenom mobilizacijom, što je ranije moguće. I ovu fazu lečenja je mnogo lakše i efikasnije sprovesti u specijalizovanim, rehabilitacionim centrima. Započinje se sa asistiranim hodom uz eventualno nošenje midera za torakalnu hiperekstenziju. Kada su bolovi dovoljno smanjeni započinje se sa terapijskim vežbama jačanja ledjne muskulature, prvo u Hubbard kadi, a zatim i na suvom. Svi autori se slažu da je plivanje u ovoj fazi odlična rehabilitaciona procedura, zbog olakšanih pokreta u vodi, kao i zbog rasterećenja kičmenog stuba. Sa povlačenjem bolova i restitucijom pokretljivosti, pacijentu treba savetovati da obavezno nastavi sa fizičkom aktivnošću i naučenim vežbama i po završenom tretmanu balneofizikalnim procedurama.

LITERATURA

1. Bellometti S, Poletto M, Gregotti C, Richelmi P, Berte F. P. d'Abano Scientific Research Centre, Via P. d'Abano 11, 35031 Abano T., PD, Italy. Mud bath therapy influences nitric oxide, myeloperoxidase and glutathione peroxidase serum levels in arthritic patients. *Int J Clin Pharmacol Res* 2000;20(3-4):69-80 Related Articles, Books, LinkOut
2. Bellometti S; Galzigna L; Richelmi P; Gregotti C; Berte F: Both serum receptors of tumor necrosis factor are influenced by mud pack treatment in osteoarthrotic patients. *Int J Tissue React* 2002;24(2):57-64 (ISSN: 0250-0868)
3. Blazickova S; Rovensky J; Koska J; Vigas M: Effect of hyperthermic water bath on parameters of cellular immunity. *Int J Clin Pharmacol Res* 2000;20(1-2):41-6 (ISSN: 0251-1649)
4. Carfis P G, Danilov N O., Kompleksnoe lečenje revmatizma i bolesti sustavov na kurortov, *Medicina, Moskva, 1975.*
5. Constant F, Guillemin F, Collin JF, Boulange M. School of Public Health, Institute of Hydrology, University Henri Poincare, Faculty of Medicine, Nancy, France. Use of spa therapy to improve the quality of life of chronic low back pain patients. *Med Care* 1998 Sep;36(9):1309-14 Related Articles, Books, LinkOut Comment in: *Med Care*. 1998 Sep;36(9):1303-5
6. Kucharski K., Kucharski J., Slivinska J.: Three decades of investigation into therapeutic effects of balneotherapy in Busko-Zdroj, *Health resort medicine in 2nd Millennium*, I.S.M.H. Verlag, Matz 2004; 127-134, ISBN 3-934043-05-4
7. Mihajlović D., Balneoterapija reumatskih bolesnika, *Balneoklimatologija* 2, 57-64, 1977.
8. Mihajlović D., Stanković A., Marković Z., Karadžić M., Dimić A: Dejstvo prirodnih faktora u prevenciji, lečenju i rehabilitaciji reumatskih bolesti, *Klinička studija*, Medicinski fakultet u Nišu, 1989.
9. Nedović J, Stamenković B, Stojanović S, Stanković A, Dimić A. Efekti prirodnih faktora Niške Banje na indekse pokretljivosti kičmenog stuba kod pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom, *Srp Arh Celok Lek*. 2009 Mar-Apr;137(3-4):175-8
10. Pizzoferrato A, Garzia I, Cenni E, Pratelli L, Tarabusi C: Beta-endorphin and stress hormones in patients affected by osteoarthritis undergoing thermal mud therapy. *Laboratorio di Patologia Clinica Istituti Ortopedici Rizzoli, Bologna. Minerva Med* 2000 Oct;91(10):239-45
11. Stamenković B, Stojanović A, Stojanović S, Dimić A, Karadžić M.: C- reactive protein-marker disease activity in rheumatoid arthritis during balneotherapy, *Health resort medicine in 2nd Millennium*, I.S.M.H. Verlag, Matz 2004; 135-136, ISBN 3-934043-05-4
12. Strauss-Blasche G, Ekmekcioglu C, Klammer N, Marktl W. Department of Physiology, University of Vienna, The change of well-being associated with spa therapy. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2000 Dec;7(6):269-74
13. Stojanović S, Dimić A, Stamenković B, Stanković A, Nedović J. Uticaj balneofizikalne terapije na aktivnost, funkcionalni kapacitet, kvalitet života kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom *Srp Arh Celok Lek*. 2009 Mar-Apr;137(3-4):171-4.

S U M M A R Y

Institute "Niska Banja", Medical School, University of Nis

THE BALNEOTHERAPY IN RHEUMATOLOGY

ALEKSANDAR DIMIĆ

The effects of balneotherapy are based on the chemical and mineral structure of the components and their absorption. The effects like vasodilatation, the increase of stroke volume, stimulation of metabolism as well as the immune system are well documented. Spa therapy comprises the use of natural factors such hydrotherapy, mud therapy, gas, as well as the change of the surrounding and climate, active and passive rest and the combination with physical and medicaments therapy. Spa therapy has a significant place in the treatment of almost all kinds of rheumatic diseases. Significant variation of endorphin, cortisol and ACTH the increase of the insulin growth factor 1, decrease of the alpha tumor necrosis factor, decrease of serum levels of azoth oxide and mieloperoxidase are found, and this the explanation for favorable effect of spa therapy in various forms of arthritis. The approach to these patients should be cautious, with the reduction of all elements of so called balneotherapeutic dosage. In the treatment of OA the most favorable influence have carbondioxid, sulphuric and radon waters in the combination with mud therapy.

Spa therapy can be also used in the prevention and treatment of OP. Physical activity and exercises have a great impact in the prevention and treatment of established OP. Swimming is especially favorable.

Spa therapy should be used isolated or in so called balneophysical and balneophysicomedicamentous complex, respecting the principle of the individual dosage.

Key: balneotherapy, rheumatic diseases

PRIČAONICE

PRIČAONICA 1.*Klinika za reumatologiju, VMA, Beograd***SISTEMSKI VASKULITISI**

Rukovodilac: DUŠAN STEFANOVIĆ

Uvodničari: MILAN PETRONIJEVIĆ, BRANISLAVA GLIŠIĆ, KSENIJA GARDAŠEVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: *Sistemske vaskulitise su heterogena grupa oboljenja koja nastaju usled inflamatornog procesa autoimunske etiologije u zidu krvnog suda. Oštećenje tkiva je posledica tromboze, okluzije ili rupture i krvarenja što dovodi do ishemije i nekroze okolnog tkiva. Tačni mehanizmi nastanka sistemskih vaskulitisa nisu poznati a verovatno je da uz genetsku predispoziciju infektivni agensi i supstance mogu da dovedu do pokretanja zapaljenskog procesa. U odsustvu specifičnih laboratorijskih testova, dijagnoza sistemskih vaskulitisa se postavlja na osnovu klasifikacionih kriterijuma koji sadrže uglavnom kliničke karakteristike oboljenja. S obzirom na polimorfnu kliničku sliku sistemskih vaskulitisa i česta preklapanja kliničkih manifestacija dijagnoza sistemskih vaskulitisa je izazov. Pored anamneze, pregleda, laboratorijskih analiza, morfoloških i funkcionalnih ispitivanja organa i sistema, poseban značaj imaju biopsije tkiva i određivanje ANCA antitela. Terapija vaskulitisa zasniva se na snažnoj imunosupresiji u kojoj se koriste kortikosteroidi i konvencionalni imunosupresivni lekovi.*

Ključne reči: sistemske vaskulitise, dijagnoza, terapija, ANCA

UVOD

Sistemske vaskulitise su zapaljenska oboljenja u čijoj osnovi je inflamacija u zidu krvnog suda koja dovodi do oštećenja strukture, poremećaja protoka krvi i/ili gubitka integriteta krvnog suda. Moguće posledice ovih promena su suženje krvnog suda, tromboza, okluzija i ruptura krvnog suda. Na tkivnom nivou nastaju krvarenja ili ishemije i zatim nekroze okolnog tkiva i organa u zoni vaskularizacije. Step en oštećenja tkiva zavisi od veličine, vrste i lokacije zahvaćenih krvnih sudova.

Tačni mehanizmi nastanka sistemskih vaskulitisa nisu poznati. Predložena su tri moguća mehanizma patogeneze koji bi mogli da objasne tkivnu distribuciju tj inflamaciju u određenim krvnim sudovima (1):

- distribucija antigena koji su pokretači autoimunskog i zapaljenskog procesa je takva da određuje distribuciju zahvaćenih krvnih sudova.
- prisustvo zapaljenskog procesa u određenim krvnim sudovima je posledica izmenjenih endotelnih ćelija, izmenjene ekspresije adhezivnih molekula, sekrecije peptida i hormona i interakcije sa inflamatornim ćelijama
- izmenjene neendotelne strukture krvnog suda i njihove ćelije su uključene u kontrolu zapaljenskog procesa, ponašajući se kao regulatorne ćelije, antigen-prezentujuće ćelije ili izvor proinflamatornih citokina i inflamatornih medijatora.

Sistemske vaskulitise može da predstavlja primarno oboljenje ili posledicu drugog zapaljenskog, infektivnog ili malignog oboljenja. Do danas je prepoznato više od dvadeset različitih formi

sistemskih vaskulitisa sa predilekcionim zahvatanjem različitih i određenih tkiva i organa. Najčešće su to oboljenja sa teškom i polimorfnom kliničkom prezentacijom i ozbiljnim posledicama. Često životno-ugrožavajuća oboljenja zahtevaju brzo prepoznavanje i lečenje, a povećan mortalitet je posledica samog sistemskog zapaljenskog procesa kao i neželjenih efekata terapije.

Tradicionalna klasifikacija sistemskih vaskulitisa kategorizuje ih na osnovu veličine tipično zahvaćenih krvnih sudova, a sa imunoserološkog aspekta, posebna klasifikacija je prema prisustvu antineutrofilnih citoplazmatskih antitela (ANCA). Ciljni antigeni ANCA su proteinaza III (PR3) kod c-ANCA i mijeloperoksidaza (MPO) kod p-ANCA koje se nalaze u azurofilnim granulama neutrofila i peroksidaza-pozitivnim lizozomima monocita. ANCA antitela direktno ili indirektno, učestvuju u neutrofilima-posredovanom oštećenju endotela, koje rezultira razvojem vaskulitisa (1).

Tabela 1.
Klasifikacija sistemskih vaskulitisa (2)

	Zahvaćeni krvni sudovi	Prisustvo ANCA antitela
Vaskulitisi velikih krvnih sudova		
Takayasu arteritis	Torakalna i abdominalna aorta i njhove grane	
Arteritis džinovskih ćelija	Inflamacija velikih i srednjih krvnih sudova koja može biti generalizovana ali u najvećoj meri zahvata kranijalne grane arterija koje potiču iz luka aorte	
Vaskulitisi srednjih krvnih sudova		
Nodozni poliarteritis	Sistemski nekrotizujući arteritis malih i srednjih mišićnih arterija	
Kawasaki-jeva bolest	Arteritis velikih, srednjih i malih arterija, najčešće koronarnih arterija kod dece udružen sa mukokutanom sindromom i limfadenopatijom	
Primarni (izolovani) vaskulitis centralnog nervnog sistema	Arteritis srednjih i malih arterija u centralnom nervnom sistemu bez zahvata ekstrakranijalnih krvnih sudova	
Vaskulitisi malih krvnih sudova		
Churg-Strauss arteritis (alergijska granulomatoza ili angiitis)	Vaskulitis srednjih i malih arterija najčešće pluća, kože ili generalizovan sa vaskularnom i ekstravaskularnom granulomatozom	ANCA pozitivan
Wegener-ova granulomatoza	Sistemski vaskulitis srednjih i malih arterija, venula i arteriola sa granulomatoznom inflamacijom proksimalnih i distalnih delova respiratornog trakta i glomerulonefritisom.	ANCA pozitivan
Mikroskopski poliarteritis (poliangitis)	Sistemski vaskulitis kapilara, venula i arteriola	ANCA pozitivan
Henoch-Schönlein purpura	Sistemski vaskulitis sa zapaljenjem postkapilarnih venula i depozitima imunskih kompleksa koji sadrže IgA	
Esencijalni kriglobulinemijski vaskulitis	Vaskulitis kapilara, venula i arteriola sa deponovanjem kriglobulina sastavljenih od imunoglobulina i komponenti komplementa.	
Hipersenzitivni vaskulitis	Vaskulitis koji nastaje kao posledica hipersenzitivne reakcije na poznatu ili sumnjivu supstancu sa dominantnim zahvatom postkapilarnih venula	
Sekundarni vaskulitis u sistemskim bolestima	Vaskulitis malih mišićnih arterija, arteriola i venula u SLE, reumatoidnom artritisu i drugim sistemskim bolestima	
Vaskulitisi posle virusne infekcije	Vaskulitis malih krvnih sudova koji nastaje posle infekcije hepatitis B i C virusima, virusom HIV, citomegalovirusom, Epstein-Barr i Parvo B19 virusom	

KLINIČKE MANIFESTACIJE SISTEMSKIH VASKULITISA

Sistemiški vaskulitisi se karakterišu sistemskim simptomima (slabost, malaksalost, febrilnost, artralgijske, smanjenje težine) u brojnim i različitim kombinacijama sa morfološkim promenama ili disfunkcijom na jednom ili više tkiva i organa (kožne promene – od palpabilne purpure do nekroze, bol u trbuhu, hemoptizije, hipertenzija, bubrežna slabost, centralni neurološki poremećaji, asimetrična neuropatija).

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP SISTEMSKIM VASKULITISIMA

S obzirom da većina sistemskih vaskulitisa počinje nespecifičnim simptomima i znacima i nastavlja svoju kliničku prezentaciju pod različitim kliničkim maskama, dijagnoza sistemskih vaskulitisa je jedan od najvećih dijagnostičkih izazova u medicini i obuhvata:

detaljnu anamnezu – uključujući virusne infekcije, sistemske bolesti, upotrebu lekova
detaljan fizikalni pregled laboratorijske testove

- reaktanti akutne faze
- biohemijske analize seruma i urina
- virusna serologija
- ANA (vaskulitis u sistemskim bolestima)
- komplement (esencijalni krioglobulinemijski vaskulitis, vaskulitis u SLE)
- krioglobulini
- ANCA

morfološka i funkcionalna ispitivanja pluća, bubrega, CNS-a i ispitivanja cerebrospinalne tečnosti

elektromiografiju perifernog nervnog sistema
biopsiju zahvaćenog tkiva
arteriografije

Dijagnoza pojedinih sistemskih vaskulitisa se postavlja na osnovu njihovih klasifikacionih kriterijuma. Za većinu vaskulitisa klasifikacioni kriterijumi su ustanovljeni od strane ACR 1990. godine i bazirani su na podacima dobijenim prospektivnim praćenjem pacijenata sa odgovarajućom formom vaskulitisa. Oni ne uključuju sve karakteristike pojedinih oboljenja i zapravo služe diferencijalnoj dijagnozi pojedinih vaskulitisa od drugih vaskulitisa i oboljenja.

Klasifikacione kriterijume za sistemske vaskulitise karakteriše niska preciznost. U analizi Rao i saradnika, prospektivno je ispitivana dijagnostička preciznost klasifikacionih kriterijuma kod 198 bolesnika koji su upućeni reumatologu pod uputnom dijagnozom vaskulitisa i koji su imali određeni broj manifestacija koje su bile sugestivne na ACR kriterijume za pojedine forme vaskulitisa (3). Posle 2-8 meseci od ispoljavanja bolesti koja je okarakterisana kao mogući sistemski vaskulitis, definitivna dijagnoza vaskulitisa je potvrđena kod samo 51 (26%) pacijenta i to sa krajnjom dijagnozom Wegener-ove granulomatoze, arteritisa džinovskih ćelija, nodoznog poliarteritisa ili hipersenzitivnog vaskulitisa. Trideset sedam (75%) od 51 pacijenta sa definitivnim vaskulitisom i 31 (21%) od 147 pacijenata bez definitivnog vaskulitisa je u početku ispunjavalo ACR kriterijume za jednu ili više formi vaskulitisa. Pozitivna prediktivna vrednost ACR kriterijuma je bila niska: 17-29% u celoj grupi i 29-75% kod onih sa krajnjom dijagnozom vaskulitisa.

Tabela 2.
Senzitivnost i specifičnost ACR kriterijuma za pojedine forme vaskulitisa (3)

Vaskulitis	Senzitivnost ACR kriterijuma	Specifičnost ACR kriterijuma
Takayasu arteritis	90,5%	97,8%
Arteritis džinovskih ćelija	94%	91%
Nodozni poliarteritis	82%	87%
Churg-Strauss arteritis	85%	99,7 %
Wegener-ova granulomatoza	88%	92%
Hipersenzitivni vaskulitis	71%	84%
Henoch-Schönlein purpura	87%	74%

ANCA ANTITELA

U upotrebi su dve dijagnostičke metode za detekciju ANCA antitela: test indirektne imunofluorescencije – IIF (koristi alkoholom fiksirane humane leukocite) i ELISA testovi (koriste prečišćene specifične antigene). IIF test se odlikuje većom senzitivnošću, ELISA test većom specifičnošću (4). Optimalni pristup u detekciji ANCA je *sreening* imunofluorescencijom i potvrda pozitivnih rezultata ELISA tehnikom. Tehnikom IIF dobija se difuzno bojenje citoplazme (c-ANCA) i perinuklearno bojenje (p-ANCA) koje može da predstavlja artefakt fiksacije leukocita alkoholom (pozitivno naelektrisanе granule se grupišu oko negativno naelektrisanog jedra). Atipična, uglavnom perinuklearna bojenja, mogu se dobiti i u oboljenjima koja ne pripadaju vaskulitisima (sistemske bolesti vezivnog tkiva, autoimuni hepatitis, inflamatorne bolesti creva). Detekcija ANCA IIF testom ima određenu dozu subjektivnosti. C-ANCA bojenje ima veću specifičnost koja iznosi 28%-50%, a p-ANCA bojenje ima nižu specifičnost jer se može naći i u drugim oboljenjima osim vaskulitisa, a mogu da ga izazovu i antitela prema drugim sastojcima azurofilnih granula (osim mijeloperoksidaze): laktoferinu, elastazi, katapsinu G, baktericidnom permeabilnom inhibitoru, lizozimu, beta-glukuronidazi (5). P-ANCA bojenje se takođe teško razlikuje od bojenja kod ANA pozitivnih pacijenata. Teškoće u razlikovanju p-ANCA bojenja od ANA bojenja kao i artefakti zbog fiksacije alkoholom se mogu prevazići istovremenom primenom dva supstrata – alkoholom i formalinom fiksiranih leukocita. ELISA testovi imaju veću specifičnost u odnosu na tehniku IIF uz problem korišćenja nestandardizovanih komercijalnih eseja. U multicentričnoj studiji kod 169 novootkrivenih sistemskih vaskulitisa i 189 ranije dokazanih sistemskih vaskulitisa pokazana je senzitivnost c-ANCA, p-ANCA (IIF), c-ANCA i p-ANCA (ELISA) u Wegener-ovoj granulomatozi 64%, 21%, 66% odnosno 24%, a u mikroskopskom poliarteritisu 23%, 58%, 26%, i 58% (6).

Kod vaskulitisa, ANCA pokazuju najsnažniju asocijaciju sa Wegener-ovom granulomatozom, mikroskopskim poliangitisom i Churg-Strauss vaskulitisom. Pozitivan rezultat c-ANCA i p-ANCA na imunofluorescenciji trebalo bi uvek proveriti ELISA tehnikom. Prediktivna vrednost pozitivnog testa imunofluorescentnom tehnikom je 45%, pozitivnog ELISA testa 83%, a pozitivna oba testa 88% (4).

Kod Wegener-ove granulomatoze, c-ANCA se detektuju u 63% (neaktivna bolest) do 91% (aktivna bolest). Oko 40% bolesnika sa ograničenom formom Wegener-ove granulomatoze (zahvat gornjeg dela respiratornog trakta bez zahvata bubrega) i 10% sa teškim oblikom nema pozitivna ANCA antitela (5). Negativna ANCA ne isključuju dijagnozu Wegener-ove granulomatoze.

Kod mikroskopskog poliarteritis, ANCA se detektuju u 50-75% pacijenata, dominantno p-ANCA

i kod 25% c-ANCA (4). Pošto se i p-ANCA i c-ANCA mogu naći u serumu bolesnika sa Wegener-ovom granulomatozom i mikroskopskim poliarteritisom ove bolesti se ne mogu razlikovati na osnovu ANCA specifičnosti, iako je njihovo razlikovanje je važno zbog češćih relapsa u Wegener-ovoj granulomatozi (6). Oko 30% svih pacijenata sa mikroskopskim poliarteritisom nema pozitivna ANCA.

Kod pacijenata sa Churg-Strauss vaskulitisom, 40-60% je ANCA pozitivno, prema MPO ili prema PR3, sa predominacijom p-ANCA (oko 75%) (4). ANCA pozitivni pacijenti češće imaju glomerulonefritis, alveolarne hemoragije i neurološke manifestacije, dok ANCA negativni imaju češće kardiološke i druge pulmonalne manifestacije (2).

Prisustvo pozitivnih ANCA kod pacijenata sa rapidno progresivnim glomerulonefritisom ima prediktivnu vrednost za ANCA pozitivne vaskulitise, Wegener-ovu granulomatozu, mikroskopski poliarteritis ili idiopatski glomerulonefritis, koja dostiže 98% (6).

ANCA antitela mogu se detektovati i kod bolesnika sa lekovima izazvanim-vaskulitisom, kod 6% bolesnika lečenih propiltiouracilom, metamizolom i karbimazolom, od kojih 30% ima glomerulonefritis, sistemske manifestacije, artralgijske i kožne promene. Ostali lekovi koji mogu izazvati ANCA-pozitivan vaskulitis su hidralazin, minociklin, penicilamin, alopurinol, prokainamid, tiamazol, klopazin, fenitoin, rifampicin, cefotaksim, izoniazid i indometacin.

Tabela 3.
Prisustvo ANCA antitela u različitim bolestima (6)

Bolest	Ciljni antigen	% pozitivnih nalaza
Bolesti sa snažnom asocijacijom		
Wegener-ova granulomatoza	PR3/ponekad MPO	65-90
Mikroskopski poliangiitis	MPO/ponekad PR3	50-75
Idiopatski rapidno progresivni GN	MPO/PR3	45-65
Bolesti sa čestom asocijacijom		
Churg-Strauss sindrom	MPO/PR3	40-60
Reumatoidni artritis	MPO/LF/LZ	15-30
Sistemijski eritemski lupus	LF/MPO/CG	15-30
Ulcerozni kolitis	BPI/CG/Lamini	40-80
Crohn-ova bolest	BPI/CG/Lamini	10-20
Primarni sklerozirajući holangitis	BPI/CG/LF/Lamini	65-80
Akutni infektivni hepatitis	Aktin/Lamini	65-95
Amebijaza	PR3	90
anti-GBM bolest/Goodpasture sindrom	MPO	20-40

TERAPIJA SISTEMSKIH VASKULITISA

Terapija vaskulitisa u zavisnosti od oboljenja i težine kliničke slike zasniva se na snažnoj imunosupresiji i obuhvata primenu kortikosteroida, ciklofosfamida, azatioprina, metotreksata, intravenskih imunoglobulina, plazmafereze. Kod pojedinih oblika koriste se i antivirusni lekovi, H1-antihistaminici, kolhicin, dapson, pentoksifilin (7, 8).

U odsustvu specifičnih analiza procena aktivnosti bolesti tokom terapije zasniva se na praćenju kliničkih manifestacija i laboratorijskih analiza, posebno reaktanata akutne faze zapaljenja i biohemijskih analiza. Kod pacijenata sa Wegener-ovom granulomatozom ili mikroskopskim poliarteritisom koncentracija ANCA antitela može da korelira sa aktivnom bolesti, posebno nivo c-ANCA antitela u Wegener-ovoj granulomatozi (5). Remisija bolesti je gotovo uvek praćena normalnim koncentracijama c-ANCA antitela i kod bolesnika koji održavaju njihove niske koncentracije rizik od relapsa bolesti iznosi 5-17% (6). Iako postoje kontraverze, porast koncentracije ANCA antitela u remisiji bolesti, sugestivan je na predstojeći relaps bolesti. Procenat pacijenata koji su imali relaps bolesti u narednih godinu dana posle porasta titra je 40-57% kod IIF tehnike i 71% kod ELISA tehnike % (6).

LITERATURA

1. Savage CO. Pathogenesis of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis. *Clin Exp Immunol* 2011;164: :23-6.
2. Sharma P, Sharma S, Baltaro R, et al. Systemic vasculitis. *Am Fam Physician* 2011; 83(5): 556-65.
3. Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med* 1998; 129 (5): 345-52.
4. Kallenberg CG. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 59-63.
5. Kallenberg CG. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: where to go? *Clin Exp Immunol* 2011; 164:1-3.
6. Jennette JC. Nomenclature and classification of vasculitis: lessons learned from granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Clin Exp Immunol* 2011;164: 7-10.
7. Stasi R. An overview of pharmacotherapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Drugs Today* 2010; 46 (12): 919-28.
8. Langford CA. Cyclophosphamide as induction therapy for Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Clin Exp Immunol* 2011; 164: 31-4.

S U M M A R Y

Clinic of rheumatology, VMA, Belgrade

SYSTEMIC VASCULITIDES

DUŠAN STEFANOVIĆ, MILAN PETRONIJEVIĆ,
BRANISLAVA GLIŠIĆ, KSENIJA GARDAŠEVIĆ

Systemic vasculitides are heterogenous group of diseases defined by the autoimmune inflammation in the vessel wall with reactive damage to mural structures. Tissue damage is consequence of thrombosis, occlusion and/or loss of integrity of vessel wall leading to bleeding and ischemia and tissue necrosis. In general, affected vessels vary in size, type, and location in association with the specific vasculitic disorder. Vasculitis may occur as a primary process or may be secondary to another underlying diseasesu The exact mechanisms underlying these disorders are unclear. Different pathogenic models of disease have been advanced to help explain the lesions of a particular vasculitic syndrome and possibly genetic determinants with infective agents or substances could initiate inflammatory process. In the absence of specific laboratory tests, diagnosis of systemic vasculitides is based upon the classification criteria which contains mostly clinical characteristics of diseases. Regarding polymorhic clinical manifestations of systemic vasculitides and their common overlapping exact diagnosis of vasculitides is challenge. Beside history, examination, laboratory analysis, imaging and functional exams of organs and systems, especially significance possess tissue biopsy and measuring of ANCA antibodies. Therapy of vasculitides is based on strong immunosupression which includes corticosteroids and conventional immunosupressive drugs.

Key words: systemic vasculitides, diagnosis, therapy, ANCA antibodies

PRIČAONICA 2.

SJÖGREN OV SINDROM –DIJAGNOSTIČKI IZAZOV

Rukovodilac: Prof. dr RADMILA PETROVIĆ, Medicinski fakultet u Beogradu,
n.b. Institut za reumatologiju, Beograd

Uvodničari: Dr sci. dr VERA MILIĆ¹, prof. dr IVAN BORIČIĆ²,
doc. dr MIRJANA ŠEFIK BUKILICA¹

Institut za reumatologiju¹, Institut za patologiju² Medicinski fakultet u Beogradu

KRITIČKI OSVRT NA KRITERIJUME ZA DIJAGNOZU SJÖGRENOVOG SINDROMA

Prof. dr RADMILA PETROVIĆ

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, n.b. Institut za reumatologiju

Sjögrenov sindrom (SS) je sistemska autoimunska bolest koju karakteriše autoimunski epitelitis sa predilekcijom za suzne i pljuvačne žlezde. Inflamacija praćena fokalnom limfocitnom infiltracijom dovodi do redukcije sekretorne aktivnosti ovih egzokrinih žlezda što se ispoljava tipičnim simptomima suvih očiju (kseroftalmija) i suvih usta (kserostomija). Nema sumnje da su suve oči i suva usta vodeći znaci ove bolesti, ali najmanje jedna trećina bolesnika sa Sjögrenovim sindromom ima ekstrasglandularne manifestacije, koje po pravilu obeležavaju teže oblike bolesti sa zahtevnijim terapijskim protokolima i oblike bolesti koji prognostički nose veći rizik za razvoj limfoma.

Dijagnostika Sjögrenovog sindroma predstavlja izazov iz više razloga. Slično većini reumatskih bolesti ne postoji tzv. zlatni standard za dijagnozu ove bolesti, već se dijagnoza temelji na prisustvu kombinacije simptoma i pozitivnih dijagnostičkih kliničkih i laboratorijskih testova. U prethodnim dekadama različite grupe eksperata predlagale su različite setove klasifikacionih kriterijuma za SS, do formulisanja preliminarne Evropske kriterijuma 1993.g., koji su pokazali visoku validnost i bili široko prihvaćeni (1). Visoka senzitivnost i specifičnost predloženih testova za dokazivanje okularne i oralne komponente SS opravdava njihovu upotrebu kao dijagnostičkih kriterijuma za SS (2). Preciznost navedenih kriterijuma da tačno klasifikuju bolesnike sa primarnim SS, i one sa sekundarnim SS, u odnosu na bolesnike sa drugim sistemskim bolestima vezivnog tkiva bez SS i zdrave osobe ispitanika je u prospektivnoj multicentričnoj evropskoj studiji koja je obuhvatila 388 ispitanika (3). Senzitivnost kriterijuma da korektno klasifikuju bolesnike sa primarnim SS bila je 97.5%, a njihova specifičnost da korektno svrstaju kontrolne osobe bez SS bila je 92.5%. U odnosu na sekundarni SS, senzitivnost kriterijuma je iznosila 97.3% a specifičnost 91.8%, što je bilo bolje od nalaza u preliminarnoj studiji, zahvaljujući modifikacijama u merenju produkcije suza i pljuvačke u starijoj populaciji (Schirmer I test i kolekcija nestimulisane pljuvačke), pri čemu su najpre definisane normalne vrednosti u zdravih osoba starijih od 60 godina. Ova studija je dokazala pouzdanost i punovažnost seta Evropske klasifikacione kriterijuma koji su 2002. godine revidirani od strane Američko-Evropske Konsensus Grupe (AECG), a ova poslednja, danas važeća verzija prikazana je u tabeli 1 (4). Klasifikacioni kriterijumi AECG jasnije definišu pravila za klasifikaciju bolesnika sa primarnim ili sekundarnim SS i daju preciznije kriterijume isključenja (tabela 2).

Set AECG kriterijuma obuhvata simptome suvih očiju i suvih usta i objektivne znakove, odnosno testove koji dokazuju parenhimsko i funkcionalno oštećenje lakrimalnih i salivarnih žlezda, uz dokaze da se radi o imunski posredovanoj inflamaciji (prisustvo karakterističnih autoantitela i patohistološki nalaz fokalnog limfocitnog sijaloadenitisa). Dijagnoza primarnog SS postavlja se kada su prisutna bilo koja 4 od 6 kriterijuma, uz uslov da je pozitivna ili biopsija malih pljuvačnih

žlezda donje usne ili anti-Ro/SSA i/ili anti-La/SSB antitela. Poštovanjem ovog pravila postiže se najbolja dijagnostička tačnost AEKG kriterijuma (senzitivnost 89.5%, specifičnost 95.2%). U odsustvu subjektivnih simptoma, npr. u ranijoj fazi bolesti, za dijagnozu je dovoljno da su pozitivna bilo koja 3 od ukupno 4 objektivna znaka bolesti.

Među pojedinačnim testovima, biopsija malih pljuvačnih žlezda ima najveću dijagnostičku tačnost (89%), zatim parotidna sijalografija (83.3%) i Schirmerov I test (77%)(3). Pritom, biopsija ima visoku specifičnost (96.1%) ali nižu senzitivnost (68%) u odnosu na set 4 od 6 kriterijuma. Značaj biopsije i upotrebljivost AEKG klasifikacionih kriterijuma ističu i japanski autori u nedavno objavljenom radu, navodeći značajnu korelaciju sijalogrfskog nalaza i biopsijskog fokus skora (5). Dijagnostika suvog keratokonjunktivitisa testovima za suvo je jednostavna i lako izvodljiva. Parotidna sijalografija i sijalometrija nestimulisane pljuvačke su stare i zametne metode koje se sve ređe rade. Scintigrafija pljuvačnih žlezda je radioizotopska metoda kojom se dobijaju informacije o parenhimskom oštećenju velikih pljuvačnih žlezda, zaušnim i podviličnim. Iako je metod dugo u upotrebi, protokol testa još nije u potpunosti standardizovan, što se može odraziti i na interpretaciju nalaza, a i sam metod ima ograničenja. Naime, metod je nesenzitivan ako je parenhimski gubitak žlezdanog tkiva manji od 25%, a takođe ne obezbeđuje uvid u etiologiju promena. Sijaloscintigrafski defekti kod bolesnika sa SS ne razlikuju se od onih u hroničnom sijaloadenitisu, ili izazvanih efektima lekova ili metaboličkim deranžmanom(6). Španski autori, Ramos-Casals M i sar. su 2010. godine analizirali kliničke pojave kod bolesnika koji imaju dobro utemeljenu dijagnozu primarnog SS, a ne ispunjavaju AEKG kriterijume za SS. Od ukupno 507 bolesnika, njih 221 (44%) nisu ispunjavali kriterijume iz 2002.godine (7). Ovi bolesnici su bili stariji u vreme postavljanja dijagnoze, imali su manju učestalost artritisa, vaskulitisa, neuropatije, uvećanja parotidnih žlezda, anemije, hipergamaglobulinemije i krioglobulinemije, ali nije bilo značajne razlike u prevalenci sicca pojava, pozitivnih dijagnostičkih testova, antinukleusnih antitela, nivoa komplementa, razvoju limfoma B ćelija ili preživljavanju u odnosu na pacijente koji su ispunjavali AEKG kriterijume. Bolesnici sa prisutnim anti-Ro antitelima imali su najveću frekvencu sistemskih pojava, hematoloških poremećaja i drugih imunoloških markera. Stoga autori predlažu da se za bolesnike koji imaju specifičnu histološku dijagnozu (fokusnu limfocitnu infiltraciju) ili visoko-specifična autoantitela (anti-Ro/La) kaže da imaju Sjögrenovu bolest. Za bolesnike koji imaju sicca simptome i znake, a nemaju pozitivnu ni biopsiju ni specifična autoantitela može se pretpostaviti drugi etiopatogenetski mehanizam u odnosu na limfocitima-posredovano oštećenje žlezdanog epitela i za njih je naziv Sjögrenov sindrom adekvatniji.

Razvoj i sve šira upotreba novih metoda vizualizacije kao što su ultrasonografija i magnetna rezonancija, otvaraju nove mogućnosti za manje invazivnu, bezbedniju i komforniju primenu dijagnostičkih testova za salivarnu komponentu Sjögrenovog sindroma, te bi u budućnosti trebalo očekivati novu reviziju AEKG kriterijuma dodatkom US dijagnostike kao alternativnog metoda (8,9).

Tabela 1.
Revidirani internacionalni klasifikacioni kriterijumi za Sjögrenov sindrom
Američko-Evropske Konsensus Grupe (AECG)

I	Okularni simptomi: pozitivan odgovor na najmanje jedno od sledećih pitanja:
	1. Da li ste imali svakodnevno, uporno, neprijatan osećaj suvih očiju duže od 3 meseca?
	2. Da li imate ponavljani osećaj peska ili grebanja u očima?
	3. Da li koristite veštačke suze više od 3 puta dnevno?
II	Oralni simptomi: pozitivan odgovor na najmanje jedno od sledećih pitanja:
	1. Da li ste svakodnevno imali osećaj suvih usta duže od 3 meseca?
	2. Da li ste kao odrasla osoba imali ponavljano ili stalno otok pljuvačnih žlezda?
	3. Da li često pijete tečnost da olakšate gutanje suve hrane?
III	Očni znaci: objektivni dokaz zahvata oka definisan kao pozitivan rezultat najmanje jednog od sledeća 2 testa:
	1. Schirmerov I test urađen bez anestezije (≤ 5 mm za 5 minuta)
	2. Rose bengal skor ili drugi skor bojenja oka (≥ 4 prema van Bijsterveldovom bodovnom sistemu)
IV	Histologija: fokalni limfocitni sijaloadenitis malih pljuvačnih žlezda sa fokus skorom ≥ 1 (broj limfocitnih fokusa u blizini normalnih mukoznih acinusa koji sadrže više od 50 limfocita na 4 mm ² žlezdanog tkiva)
V	Objektivni dokaz zahvata pljuvačnih žlezda: pozitivan rezultat najmanje jednog od sledećih dijagnostičkih testova:
	1. Nestimulisani protok pljuvačke (≤ 1.5 ml za 15 minuta)
	2. Parotidna sijalografija koja pokazuje odložen utrošak, smanjenu koncentraciju i/ili odloženu ekskreciju kontrasta
	3. Scintigrafija pljuvačnih žlezda koja pokazuje odloženo vezivanje, redukovanu koncentraciju i/ili odloženu eliminaciju kontrasta.
VI	Autoantitela: prisustvo u serumu sledećih autoantitela:
	1. Antitela na Ro/SSA ili na La/SSB antigene, ili oba

Tabela 2.
Revidirana pravila za klasifikaciju

Za primarni Sjögrenov sindrom:
a. prisustvo bilo koje 4 od 6 stavki, ako je pozitivna stavka IV (histologija) ili VI (serologija)
b. Prisustvo bilo koja 3 od 4 objektivna kriterijuma (a to su kriterijumi III, IV, V, VI)
c. Procedura klasifikacionog stabla predstavlja validnu alternativu u kliničko-epidemiološkim ispitivanjima
Za sekundarni Sjögrenov sindrom (npr. udružen sa drugom dobro definisanom sistemskom bolešću vezivnog tkiva)
Prisustvo kriterijuma I ili II plus bilo koja 2 od kriterijuma III, IV i V
Kriterijumi isključenja:
Stanje posle radijacione terapije glave i vrata, HCV infekcija, AIDS, prethodni limfom, sarkoidoza, upotreba antiholinergičnih lekova, bolest Graft versus host.

LITERATURA

1. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, Bjerrum KB, Braga S, Coll J, de Vita S et al. Preliminary criteria for classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum.* 1993;36(3):340-347.
2. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(10):637-647.
3. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY, Kater L, Konttinen YT, Manthorpe R, Meyer O et al. (The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's syndrome. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:116-121.
4. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH and the European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558.
5. Nakamura H, Kawakami A, Iwamoto N, Okada A, Yamasaki S, Tamai M, Ida H, Takagi Y et al. A single centre retrospective analysis of AECG classification criteria for primary Sjögren's syndrome based on 112 minor salivary gland biopsies in Japanese population. *Rheumatology* 2010;49:1290-1293.
6. Vivino FB, Hermann GA. Role of nuclear scintigraphy in the characterization and management of the salivary component of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:973-986.
7. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Perez-De-Lis M, Jimenez I, Blanco MJ, Bove A, Soto MJ, Akasbi M et al. Sjögren Syndrome or Sjögren disease? The Histological and Immunological Bias. *Clin Rev Allerg Immunol* 2010;38:178-185.
8. Salafi F, Carotti M, Iagnocco A, Luccioli F, Ramonda R, Sabatini E, et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome: a comparison with contrast sialography and scintigraphy Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1244-1249.
9. Milic VD, Petrovic RR, Boricic IV, Marinkovic-Eric I, Radunovic GL, Jeremic PD et al. Diagnostic value of salivary gland ultrasonographic scoring system in primary Sjögren's syndrome: a comparison with scintigraphy and biopsy. *J Rheumatol* 2009;36:1495-1500.

ULTRASONOGRAFIJA PLJUVAČNIH ŽLEZDA KAO ALTERNATIVNI DIJAGNOSTIČKI KRITERIJUM ZA SJOGRENOV SINDROM

Dr sci. med. dr VERA MILIĆ
Institut za reumatologiju, Beograd

Prema najnovijim Američko-Evropskim kriterijumima (AEC) iz 2002. godine u dijagnostici suvoće usta kod obolelih od Sjogrenovog sindroma (SS) se koristi sijalometrija (merenje nestumisanog protoka pljuvačke), parotidna sijalografija, scintigrafija pljuvačnih žlezda i biopsija malih pljuvačnih žlezda donje usne (1). Zbog visoke senzitivnosti sijalometrija i scintigrafija mogu biti od koristi u ranoj dijagnostici SS, dok su parotidna sijalografija i biopsija malih pljuvačnih žlezda visoko specifične metode značajne u uznapređovalom stadijumu bolesti. Međutim, obe metode su

invazivne, a zbog mogućnosti egzacerbacije zapaljenskog procesa u parotidnim žlezdama i pojave alergije na jodni kontrast, sijalografija se danas retko koristi u dijagnostici SS (2).

Poslednjih godina uporedo sa brzim razvojem tehnologije u vizuelizaciji pljuvačnih žlezda se koriste alternativne metode kao ultrasonografija (US), kompjuterizovana tomografija (CT), magnetna rezonancija (MR), magnetna rezonancija sa kontrastnim sredstvom (MR sijalografija) (3-6). Zbog visoke senzitivnosti, ove metode vizuelizacije su korisne u ranoj dijagnostici SS. Međutim, CT i MR su teško dostupne metode za široku upotrebu zbog skupoće, povezane sa zračenjem ili diskomforom bolesnika.

Iz tih razloga, US pljuvačnih žlezda je posebno privlačna kao jeftina, lako dostupna metoda vizuelizacije, koja nije povezana sa štetnim zračenjem, niti uzrokuje poremećaj komfora bolesnika. Početkom 90-tih godina se javljaju prvi rezultati US ispitivanja pljuvačnih žlezda kod bolesnika sa pSS (7,8). Unapređenjem opreme i korišćenjem sonde visoke rezolucije značajno je povećana sposobnost sonografske analize žlezdanog tkiva kod bolesnika sa pSS. Rezultati najnovijih istraživanja ukazuju da je US pljuvačnih žlezda pouzdana dijagnostička metoda komparabilna sa savremenim i konvekcionalnim dijagnostičkim postupcima u ispitivanju oralne komponente kod bolesnika sa suspektnim SS. Prema podacima iz literature, specifičnost US pljuvačnih žlezda se kreće u rasponu od 82-100%, senzitivnost u rasponu od 43 do 90% (9-14). Postojeće varijacije se mogu delimično objasniti korišćenjem različitih metodoloških postupaka i setova klasifikacionih kriterijuma, različite US opreme (sonde sa različitim stepenima rezolucije, Dopler sonografije i sl.), razlikama u stepenovanju parenhimskih promena itd.

US karakteristike pljuvačnih žlezda kod obolelih od pSS

Kod bolesnika sa suspektnim SS, ultrasonografski pregled obuhvata vizuelizaciju parotidnih i submandibularnih pljuvačnih žlezda. Koriste se sonde visoke frekvencije, najbolje od 7,5 do 10 MHz. Rade se klasični longitudinalni i transversalni skenovi (15).

Ispituju se sledeći **US parametri**: veličina žlezda, ehogenost i homogenost parenhima, prisustvo hipoehogenih fokalnih polja (area) i hiperehogenih refleksija, izgled posterioarne ivice parotidnih žlezda.

Poprečni dijametar parotidnih žlezda normalne veličine iznosi 25 ± 3 mm, dok poprečni dijametar submandibularnih žlezda normalne veličine iznosi 12 ± 3 mm. U patološkim uslovima, veličina pljuvačnih žlezda može biti uvećana (u akutnoj inflamaciji) ili smanjena (u stanju dugotrajne, hronične inflamacije).

Ehogenost parenhima žlezda se procenjuje u odnosu na parenhim štitaste žlezde ili okolne anatomske strukture u slučaju oboljenja štitaste žlezde (npr mišićno tkivo, subkutano masno tkivo i sl). U normalnim okolnostima parenhim pljuvačnih žlezda je izoehogen sa štitastom žlezdom i homogen ili diskretno nehomogen, bez prisutnih fokalnih promena. Ehogenost parenhima može biti smanjena (u akutnoj inflamaciji) ili povećana (u stanju dugotrajne, hronične inflamacije).

Normalan US nalaz parenhima pljuvačnih žlezda podrazumeva homogenost ili diskretnu nehomogenost i odsustvo fokalnih promena. U patološkim uslovima jedna od US osobnosti parenhima žlezda je heterogenost, koja može biti gradirana kao umerena i izražena (u zavisnosti od stadijuma bolesti), dok fokalne promene mogu biti u vidu hipoehogenih kružnih polja (ognjišta akutne inflamacije) ili u vidu hiperehogenih trakastih refleksija (fibrozne trake, masno tkivo u toku hronične inflamacije).

Posterioarna (zadnja) ivica parotidnih žlezda je tanka i glatkih kontura. U patološkim stanjima, posterioarna (zadnja) ivica parotidnih žlezda je nepravilna, zadebljala, hiperehogeno (hronična inflamacija) ili nevidljiva, razorena (u krajnjim stadijumima uznapredovale hronične inflamacije).

Kao semikvantitativni pokazatelji strukturnih promena pljuvačnih žlezda služe US zbirne vrednosti (skorovi), koji se dobijaju stepenovanjem odgovarajućih US obeležja parotidnih i submandibularnih pljuvačnih žlezda i njihovim sabiranjem. Najduže je u upotrebi US skor (0-16), noviji US skor

(0-48) je preporučen od strane Hočevara i sar. (9,10).

U diferencijalnoj dijagnostici treba imati u vidu akutne i hronične inflamatorne bolesti (sijaloadenitise), metaboličke poremećaje (sijaloadenoze) i tumore, od kojih je najznačajniji limfom parotidnih žlezda (iz grupe non-Hodgkin limfoma) (16).

U zaključku se može reći da primenom US pljuvačnih žlezda možemo dobiti korisne informacije o strukturalnim promenama žlezda koje upućuju na dijagnozu SS. Zbog toga se ulažu napor da se US pljuvačnih žlezda uvrsti u alternativne dijagnostičke kriterijume za procenu oralne komponente ove bolesti.

LITERATURA

1. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE et al. Classification criteria for Sjögren' syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:554-58.
2. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S, European Community Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren' syndrome. The European Community Study group on diagnostic criteria for Sjögren syndrome. Sensivity and specifity of tests for ocular and oral involment in Sjögren syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53:637-47.
3. de Clerck LS, Corthouts R, Franc L, Brussaard C, De Schepper A, Vercruysse HA, et al. Ultrasonography and computed tomography of the salivary glands in the evaluation of Sjögren's syndrome. Comparison with parotid sialography. *J Rheumatol* 1988;15:1777-81.
4. Yonetsu K, Takagi Y, Sumi M, Nakamura T, Eguchi K. Sonography as a replacement for sialography for the diagnosis of salivary glands affected by Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002;61:276-7.
5. Takagi Y, Kimura Y, Nakamura H, Sasaki M, Eguchi K, Nakamura T. Salivary gland ultrasonography: can it be an alternative to sialography as an imaging modality for Sjogren's syndrome? *Annals of Rheum Dis* 2010;69 (7):1321-24.
6. Macula E, Pokorny G, Kiss M, Voros E, Kovacs A et al. The place of magnetic resonance and ultrasonographic examination of the parotid gland in the diagnosis and follow-up of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39:97-104.
7. De Vita S, Lorenzon G, Rossi G, Sabella M, Fossaluzza V. Salivary gland echosonography in primary and secondary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:351-56.
8. Macula E, Pokorny G, Rajtar M, Kiss I, Kovacs A, Kovacs L. Parotid gland ultrasonography as a diagnostic tool in primary Sjögren' syndrome. *Br J Rheumatol* 1996;35:972-77.
9. Salaffi F, Argalia G, Carotti M, Giannini FB, Palombi C. Salivary gland ultrasonography in the evaluation of primary Sjögren's syndrome. Comparison with minor salivary gland. *J Rheumatol.* 2000;27:1229-36.
10. Hocevar A, Ambrozic A, Rozman B, Kveder T, Tomsic M. Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome. Diagnostic value of a novel scoring scoring syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(6):768-72.
11. Wernicke D, Hess H, Gromnica-Ihle E, Krause A, Schmidt A. Ultrasonography of salivary glands - a highly specific imaging procedure for diagnosis of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2008;35:285-93.
12. Salaffi F, Carotti M, Iagnocco A, Luccioli F, Ramonda R, Sabatini F, et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome: a comparison with contrast sialography and scintigraphy. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(8):1244-49.
13. Milic VD, Petrovic RR, Boricic IV, Radunovic GL, Pejnovic NN, Soldatovic I, Damjanov

- NS. Diagnostic value of salivary gland ultrasonographic scoring system in primary Sjogren's syndrome: A comparason with scintigraphy and biopsy. J Rheumatol 2009; 36:1495-1500.
14. Milic VD, Petrovic PP, Boricic IV, Radunovic GL, Pejnovic NN, Soldatovic I, Damjanov NS. Major salivary gland sonography in Sjogren's syndrome: diagnostic value of a novel ultrasonography score (0-12) for parenchymal inhomogeneity. Scand J Rheumatol 2010; 39; 160-166.
 15. Gritzmann N, Rettenbacher T, Hollerweger A, Macheiner P, Hubner E. Sonography of the salivary glands. Eur Radiol 2003;13:964-975.
 16. Koischwitz D, Gritzmann N. Ultrasound of the neck. Radiol Clin North Am 2000; 38:1029-1045.

ULOGA BIOPSIJE MALIH PLJUVAČNIH ŽLEZDA U DIJAGNOSTICI SJÖGRENOVOG SINDROMA

Prof. dr Ivan Boričić

Institut za patologiju, Medicinski fakultet u Beogradu

Sjögrenov sindrome (SS) se definiše kao autoimuna egzokrinopatija koja uglavnom zahvata pljuvačne i suzne žlezde. SS može nastati bez prisustva druge bolesti vezivnog tkiva (primarni SS), ili u sklopu neke druge bolesti vezivnog tkiva (sekundarni SS), kao što su reumatoidni artritis, ili sistemski lupus eritematosus.

Kod pacijenata sa SS je dokazano da zapaljenje pljuvačnih i suznih žlezda smanjuje stvaranje pljuvačke i suza što za posledicu ima simptome suvoće oka i usta.

Dijagnostički pristup SS je komplikovan zato što sadrži dva različita cilja: procenu okularne i salivarne komponente bolesti i razlikovanje primarnog od sekundarnog oblika SS.

Različiti setovi klasifikacionih kriterijuma za SS su predlagani i pre i posle Prvog internacionalnog simpozijuma o SS koji je održan u Kopenhagenu 1986., ali nijedan od tih setova nije univerzalno prihvaćen.

Uprkos ograničenjima, biopsija malih pljuvačnih žlezda usne je sastavni deo različitih dijagnostičkih algoritama koji su u poslednjih tridesetak godina predloženi za identifikaciju u klasifikaciju SS.

Biopsijom se određuje intenzitet zapaljenja u malim pljuvačnim žlezdama.

Uslovi za analizu biopsije:

U biopsiji se mora nalaziti 5 ili više pljuvačnih žlezda (makroskopski kriterijum), ili površina žlezdanog tkiva mora biti veća od 4mm².

Lobulusi sa izraženom dilatacijom duktusa, acinusnom atrofijom i difuznom fobrozom se isključuju iz računanja, kao i žlezdano tkivo sa polimorfonuklearima koji se nalaze ekstravaskularno.

Površina tkiva pljuvačne žlezde se mora odrediti morfometrijski, bilo direktno na mikroskopu upotrebom mrežice, bilo na digitalnim mikrofotografijama upotrebom kompjuterskih programa, pri čemu se određivanje tkiva pljuvačne žlezde za merenje površine, u drugom slučaju, može raditi ručno, ili automatski uz pomoć odgovarajućeg programa.

Preporučuje se da biopsiju radi obučen oralni hirurg, ili specijalista ORL, a da analizu biopsije radi dobro obučen patolog. Analiza je pokazala da opšti patolog ne ume da uradi poudanu analizu malih pljuvačnih žlezda kod pacijenata sa sumnjom na SS.

Rezultati analize biopsije:

Intenzitet zapaljenja u malim pljuvačnim žlezdama se izražava kao fokus skor, kumulativni fokus skor, ili kao gradus po Mason-Chisholmovoju skali.

Fokus se definiše kao agregat od 50 ili više limfocita i histiocita, sa po kojim plazmocitom na periferiji, na 4mm² tkiva pljuvačne žlezde.

Fokus skor se definiše kao broj fokusa na 4mm² tkiva pljuvačne žlezde.

Kumulativni fokus skor se dobija kada se na istom biopsijskom materijalu naprave preseki na tri nivoa sa rastojanjem od 200μ između nivoa, i onda se uradi fokus skor tako što se saberu fokusi na sva tri nivoa i njihov broj na 4mm² se odredi na sabranoj površini pljuvačnog tkiva za sva tri nivoa preseka.

Gradiranje limfocitnog infiltrata se vrši prema *Mason-Chisholmovoju skali* na sledeći način:

Gradus 0 – nema zapaljenja.

Gradus 1 – razbacani limfocitni zapaljenjski infiltrat.

Gradus 2 – manje od 1 limfocitnog fokusa na 4mm² tkiva pljuvačne žlezde.

Gradus 3 - 1 limfocitni fokus na 4mm² tkiva pljuvačne žlezde.

Gradus 4 - više od 1 limfocitnog fokusa na 4mm² tkiva pljuvačne žlezde.

Danas se smatra da je najbolje rezultate izraziti u obliku fokus skora, tj, kao broj fokusa na 4mm² tkiva pljuvačne žlezde.

Gradusi 3 i 4, ili fokus skor ≥ 1 su sugestivni za SS.

Dijagnostička senzitivnost za ovaj skor se kreće od 70% do 83% a specifičnost je veća od 80%.

ZAKLJUČAK: Biopsija male pljuvačne žlezde sa fokus skorom ≥ 1 nije zlatni standard za dijagnozu SS, ali ostaje najbolji metod za dijagnozu salivarne komponente bolesti.

LITERATURA:

1. Brennan MT et all. Risk Factors for Positive Minor Salivary Gland Biopsy Findings in Sjögren's Syndrome and Dry Mouth Patients. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;47:189–195.
2. Caporali R. et all. Safety and Usefulness of Minor Salivary Gland Biopsy: Retrospective Analysis of 502 Procedures Performed at a Single Center *Arthritis & Rheumatism*. 2008; 59: 714–720.
3. Vitali C et all. Assessment of the European classification criteria for Sjogren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1996; 55:116-121.
4. Vitali C et all. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:554–558.
5. Vivino F et all. Change in final diagnosis on second evaluation of labial minor salivary gland biopsies. *J Rheumatol*; 2002;29:938-944
6. Scardina G et all. Diagnostic evaluation of serial sections of labial salivary gland biopsies in Sjögren's syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007; 12:E565-8.
7. Chisholm D, Mason K. Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease. *J. Clin. Path.* 1968; 21, 656-660.
8. Daniels T et all. Associations Between Salivary Gland Histopathologic Diagnoses and Phenotypic Features of Sjogren's Syndrome Among 1,726 Registry Participants. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63:2021–2030.

IMUNOSEROLOŠKI PARAMETRI U DIJAGNOSTICI I PRAĆENJU SJÖGRENVOG SINDROMA

Doc. dr MIRJANA ŠEFIK BUKILICA

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, n.b. Institut za reumatologiju, Beograd

1. Imunoserološki parametri od značaja za dijagnozu Sjögrenovog sindroma

Primarni Sjögrenov sindrom (pSS) odlikuje poliklonska aktivacija B ćelija koja dovodi do hronične hipergamaglobulinemije, povišenog nivoa β 2-mikroglobulina i produkcije autoantitela. Prisustvo različitih autoantitela karakteriše (pSS): reumatoidni faktor (RF), antinukleusna antitela (ANA), anti- α -fodrina, antikalpastatinska, antitela na tip M3 muskarinskih acetilholinskih receptora (anti-M3R), krioglobulini itd. RF se može detektovati u oko 60% bolesnika sa pSS i to češće kod muškaraca, ali nije specifičan za ovu bolest. Osim toga anti-CCP antitela koja su visoko specifična za reumatoidni artritis se mogu naći u 3-7% bolesnika sa pSS. Smatra se da su antitela na kalpastatin, endogeni inhibitor kalpaina, intraćelijskih cisteinskih proteaza, udružena sa sekundarnim SS. Anti-M3R antitela se mogu detektovati u 50% bolesnika sa SS i ima pokazatelja da ova antitela mogu da budu primarni uzrok za gubitak sekretorne funkcije pljuvačnih žlezda što dovodi do suvoće usta. ANA upravljena protiv različitih nukleusnih antigena su nađena u više od 2/3 bolesnika sa pSS. ANA koja se smatraju karakterističnim za pSS i jedina koja su u sastavu revidiranih klasifikacionih kriterijuma za SS su ona upravljena protiv ekstraktibilnih nukleusnih antigena, ribonukleoproteina SSA/Ro i SSB/La. Njihovo prisustvo je udruženo i sa žlezdanim i sa vanžlezdanim manifestacijama i smatra se da su korisna i za dijagnozu i za otkrivanje aktivnijih bolesnika. Anti-SSA/Ro antitela su nađena u 50-70% bolesnika sa pSS i nisu sasvim specifična za ovu bolest jer se mogu naći u 30% bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom, kao i kod bolesnika sa subakutnim kožnim i neonatalnim lupusom. Anti-SSA/Ro antitela mogu da se vežu za brojne epitope koji se eksprimiraju na dva proteina molekulske mase 52 i 60kDa udruženim sa RNK. Anti-SSB/La antitela se mogu detektovati u 30-60% bolesnika i prisutna su zajedno sa anti-SSA/Ro antitelima u više od 50% bolesnika tako da udruženo prisustvo anti-SSA/Ro sa anti-SSB/La antitelima u visokom stepenu ukazuje na pSS. Prisustvo anti-SSB/La kod anti-SSA/Ro negativnih bolesnika je izuzetno retko. Studije su pokazale da apsolutni nivoi anti-SSA/Ro i anti-SSB/La antitela koreliraju sa nivoima gamaglobulina, β 2-mikroglobulina, κ lakih lanaca imunoglobulina i faktora sazrevanja i preživljavanja B limfocita (BLys).

Antinukleusna antitela specifična za druge antigene (RNP, CENP-B, antigeni deobnog vretena, nDNK) mogu se naći u 12% bolesnika sa pSS. Smatra se da antitela na α -fodrin, ubikvitarni protein citoskeleta, prethode pojavi anti-SSA/Ro i anti-SSB/La antitela, i da bi možda mogla da doprinesu ranoj dijagnozi pSS.

2. Imunoserološki parametri od značaja za prognozu Sjögrenovog sindroma

Pozitivna Anti-Ro/SSA i anti-La/SSB i krioglobulini u vreme dijagnoze pSS su udruženi sa pojavom novih vanžlezdanih manifestacija tokom praćenja bolesti. Smatra se da su anti-Ro/SSA i anti-La/SSB antitela češće udružena sa leukopenijom i/ili vaskulitisom. Poznato je da bolesnici sa SS imaju veći rizik za razvoj limfoma. Nizak C4 i prisustvo mešovite monoklonske krioglobulinemije su značajni faktori u predikciji limfoma. Takođe, visok nivo serumskog β 2-mikroglobulina, limfopenija, nizak nivo serumskog imunoglobulina M i gubitak prethodno pozitivnog RF su prediktori za razvoj limfoma. Smatra se da antitela na α -fodrin mogu da budu znak zahvaćenosti sistema u pSS. Mogu se naći u većem titru kod bolesnika sa neurološkim manifestacijama.

3. Imunoserološki parametri od značaja za procenu aktivnosti Sjögrenovog sindroma

U okviru ideksa za procenu aktivnosti bolesti predloženog od strane EULAR-a (ESSDAI) preporučuje se određivanje sledećih imunoseroloških parametara: C3, C4, CH50, IgG, krioglobulina kao i elektroforoza proteina u cilju traženja M komponente.

Profil autoantitela uspostavljen na početku bolesti je stabilan tako sa serijsko određivanje autoantitela uključujući i anti-Ro/SSA i anti-La/SSB antitela nema značaja za praćenje aktivnosti bolesti.

LITERATURA

1. Fauchais AL, Martel C, Gondran G et al. Immunological profile in primary Sjögren syndrome. Clinical significance, prognosis and long-term evolution to other auto-immune diseases. *Autoimm Rev* 2010;9:595-9.
2. Hernandez-Molina G, Leal-Alegre G, Michel-Peregrina M. The meaning of anti-Ro and anti-La antibodies in primary Sjögren's syndrome. *Autoimm Rev* 2011;10:123-5.
3. Seror R, Mariette X, Bowman S et al. Accurate detection of changes in disease activity in primary Sjögren's syndrome by the European League against rheumatism Sjögren's syndrome disease activity index. *Arthritis Care & Research* 2010;62:551-8.
4. Goeb V, Salle V, Duhaut P et al. Clinical significance of autoantibodies recognizing Sjögren's syndrome A (SSA), SSB, calpastatin and alpha-fodrin in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 2007;147:281-7.
5. Ter Borg EJ, Risselada AP, Kelder JC. Relation of systemic autoantibodies to the number of extraglandular manifestations in primary Sjögren's syndrome: A retrospective analysis of 65 patients in the Netherlands. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40:547-51.
6. Voulgarelis M, Skpouli FN. Clinical, immunologic, and molecular factors predicting lymphoma development in Sjögren's syndrome patients. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2007;32:265-274.

PRIČAONICA 3.

KADA IZABRATI ULTRASONOGRAFSKI PREGLED ZA DIJAGNOSTIKU REUMATSKIH BOLESTI

Rukovodilac: Ass. dr GORAN RADUNOVIĆ, Medicinski fakultet,
N.B. Institut za reumatologiju, Beograd

Uvodničari: Mr sci dr. SLAVICA PRODANOVIĆ, prim. dr VLADA SKAKIĆ,
dr NIKOLA GAVRILOV

MUSKULOSKELETNI ULTRAZVUK U DIJAGNOSTICI ZAPALJENSKIH REUMATSKIH BOLESTI

Mr sci. dr SLAVICA PRODANOVIĆ, Institut za reumatologiju, Beograd

Više od 20 godina, među evropskim reumatolozima muskuloskeletni ultrazvuk (MSUZ) je ključni dijagnostički metod kao bezbolan, konforan za izvođenje, bez kontraindikacija i mera opreza. Pored toga prednost ovog metoda u odnosu na druge korišćene u reumatologiji, pre svega pregled nuklearnom magnetnom rezonancom (NMR), je što omogućava dinamski pregled analiziranih struktura bez vremenskog ograničenja uz značajno manju cenu koštanja. Primena ovog metoda od koristi je u definitivnom dijagnostikovanju širokog spektra reumatskih bolesti, a upotreba power Doppler tehnike značajno poboljšava procenu akutne inflamacije zahvaćenih struktura. Korišćenje ovog metoda u pregledu, pre svega šaka i stopala, značajno opredeljuje definitivnu dijagnozu različitih patoloških stanja u reumatološkoj praksi i utiče na dalji plan lečenja, (1,2,3). Najčešće se koristi u dijagnostici :

1. Reumatoidnog artritisa
2. Spondiloartritisa
3. Metaboličkih inflamacijskih bolesti
4. Gigantocelularnog artritisa
5. Ređe u okviru sistemskog eritemskog lupusa (SLE)

1. Od svih reumatskih zapaljenjskih bolesti, do sada je najviše pažnje usmereno na procenu koristi primene MSUZ- a u dijagnostici **reumatoidnog artritisa (RA)**. Brojne studije pokazale su da je MSUZ efikasnij metod u ranom otkrivanju sinovitisa i zglobnih erozija u okviru RA od kliničkog pregleda i konvencionalne radiografije. Pored toga dokazana je korist ovog metoda u proceni progresije RA kao i u praćenju terapijskog odgovora, (4,5). MSUZ rano otkriva prisustvo *zglobnog izliva sa ili bez prisustva hipertrofije sinovijske membrane* u okviru RA primenom Gray skale snimanja. Pored toga, primenom power Doppler tehnike, (slika 1.) moguće je proceniti stepen vaskularizacije kroz otkrivanje porasta mikrovaskularnog protoka u hipertrofisanoj sinoviji, (6,7,8,9). S tim u vezi, studije su pokazale da prisustvo Doppler signala dobro koreliše sa histopatološkim nalazom sinovitisa u zahvaćenom zglobu, (10). Naročito je korisna primena MSUZ- a u otkrivanju tenosinovitisa u sklopu RA (slika 2). Neki naučnici sugerišu da je upravo ovaj metod zlatni standard u dijagnostici ovog patološkog stanja (11). Naučne studije su pokazale da je MSUZ senzitivniji klinički metod u

otkrivanju zglobnih erozija od konvencionalne radiografije naročito u ranoj fazi ove bolesti, (12). Senzitivnost ovog metoda približava se skupom pregledu NMR, (13,14).

Možda najveća korist primene MSUZ- a leži u ranom otkrivanju sinovitisa i zglobnih erozija kod bolesnika sa negativnim reumatoidnim faktorom u serumu što značajno doprinosi predviđanju razvoja inflamacijskog artritisa kod ovih bolesnika.

2. Glavna indikacija u primeni MSUZ-a u okviru **spondiloartritisa** je dijagnostikovanje entenzitisa, pre svega Achilove tetive, koji uključuje ultrazvučni nalaz: kalcifikacija ili kostne erozije na mestu pripoja, zadebljanja (porast dimenzije) tetive ili plantarne fascije, smanjenje ehogenosti tetive i prisustvo Doppler signala. MSUZ je senzitivniji dijagnostički metod od kliničkog pregleda u otkrivanju navedenih promena (15), a studija Karnela i saradnika je pokazala da je superiorniji i od NMR u otkrivanju entenzitisa. (16). Pored entenzitisa MSUZ- om moguće je dijagnostikovati i prisustvo sinovitisa u okviru ove grupe bolesti kao i tenosinovitisa koji je u osnovi kliničke manifestacije daktilitisa.

Današnji izazov u primeni ovog dijagnostičkog metoda u oblasti spondiloartritisa je svakako dijagnostikovanje aktivne inflamacije sakroilijačnih zglobova naročito u ranoj fazi, (17).

3. Iako je dijagnoza **uričnog artritisa** lako prepoznatljiva, primena MSUZ- a može biti od pomoći reumatolozima u akutnoj a naročito u hroničnoj fazi ove bolesti. Neki autori sugerišu da nema specifične ehosonografske slike u akutnom napadu gihta, ipak, ultrazvučni nalaz tzv. "snežne mećave" može doprineti definitivnoj dijagnozi ove bolesti. Od najveće pomoći je u hroničnoj fazi u potvrdi nalaza: uričnih tofusa, zglobnih erozija ili nalaza depozita kristala u delu zglobne hrskavice. Perez i saradnici (18) u svojoj studiji pokazali su da MSUZ dobro koreliše sa NMR u nalazu tofusa kao i sa nalazom kristala mononatrijum urata pri nativnoj mikroskopiji. Ehosonografski, urični tofusi su udruženi sa nalazom zglobnih erozija, (uzrokuju mnogo češće destrukciju površne kosti od reumatoidnih nodusa), (19). Pored toga, metodom MSUZ- a moguće je razlikovati uratne tofuse od reumatoidnih nodusa koji su mnogo homogenijeg eho izgleda sa oštrim, često nekrotičnim demarkacionim centrom.

Karakterističan UZ nalaz u okviru gihta je tzv. nalaz duple konture hrskavice kao odraz taloženja depozita kristala u dubljem sloju hijaline zglobne hrskavice. Thiele i saradnici (20) pokazali su u svojoj studiji praćenja, da nakon terapije hiperuratemije kod ovih bolesnika dolazi i do gubitka ovog UZ znaka.

U toku **hondrokalcinoze**, MSUZ-om otkrivamo depozite kristala kalcijum pirofosfat dihidrata (CPPD) u središnjem delu hijaline zglobne hrskavice. Pojedine studije pokazale su da je specifičnost ovog nalaza 98 % a senzitivnost 69 %. Pored toga, MSUZ-om moguće je otkriti i karakteristično taloženje kristala CPPD u delu fibrozne hrskavice kolena i ređe ručnog zgloba (21).

4. Dijagnozu **gigantocelularnog artritisa** takodje je moguće potvrditi neinvazivnim MSUZ-om, nalazom karakterističnog znaka "haloa" u delu oko inflamirane arterije. Meta analiza 23 ehosonografista na više od 2000 pacijenata sa ovom bolešću pokazala je da senzitivnost ovog nalaza iznosi 87 % a specifičnost 96 %, (22).

5. Poslednjih godina raste i interesovanje istraživača za ultrazvučnim nalazom u okviru **SLE**. Wrigh i saradnici opisali su najčešće prisustvo zglobnog izliva sa ili bez hipertrofije sinovijske membrane na šakama kod 17 svojih bolesnika uz nalaz tenosinovitisa, ređe je bio nalaz zglobnih erozija (23). Dok su Demirkaya i saradnici kod 30 svojih bolesnika sa juvenilnim SLE opisali najčešće nalaz sinovitisa i tenosinovitisa na donjim ekstremitetima (24).

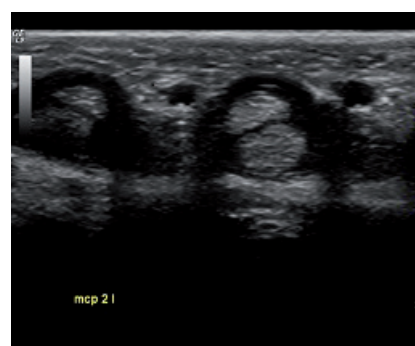
LITERATURA:

1. Freeston JE, Brown AK, Hensor E, et al. Extremity magnetic resonance imaging assessment of synovitis (without contrast) in rheumatoid arthritis may be less accurate than power Doppler ultrasound. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67 (9): 1351.
2. Meenagh G, Filippucci E, Kane D, et al. Ultrasonography in rheumatology: developing its potential in clinical practice and research. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46 (1) :3-
3. Wakefield R, Balint P, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005; 32 (12): 2485-7.
4. Wakefield RJ, Freeston JE, O'Connor P, et al. The optimal assessment of the rheumatoid arthritis hindfoot: a comparative study of clinical examination, ultrasound and high field MRI. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67 (12): 1678-82.
5. Brown A. Using ultrasonography to facilitate best practice in diagnosis and management of RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2009; 5 (12): 698-706.
6. Walther M, Harms H, Krenn V, et al. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001; 44 (2): 331-8.
7. Terslev L, von der Recke P, Torp-Pedersen S, et al. Diagnostic sensitivity and specificity of Doppler ultrasound in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008; 35 (1): 49-53.
8. Naredo E, Bonilla G, Gamero F, et al. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 375-81.
9. Iagnocco A, Epis O, Delle Sedie A, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XVII. Role of colour Doppler and power Doppler. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26 (5): 759-62.
10. Walther M, Harms H, Krenn V, et al. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001; 44 (2): 331-8.
11. Wakefield RJ, O'Connor PJ, Conaghan PG, et al. Finger tendon disease in untreated early rheumatoid arthritis: a comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2007; 57 (7): 1158-64.
12. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum*. 2000; 43 (12): 2762-70.
13. Backhaus M, Burmester GR, Sandrock D, et al. Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61 (10): 895-904. ,
14. Court-Payen M, et al. Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res Ther*. 2006;8 (4): R110.
15. Balint PV, Kane D, Wilson H et al. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (10): 905-10.
16. Karel M et al. Ultrasound detection of heel enthesitis a comparison with magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 2003; 30 (4): 774-8.
17. Spadaro A, Iagnocco A, Bacamo G. et al. Sonographic detected joint effusion compared with physical examination in the assessment of sacroiliac joints in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (10) :1559-65.
18. Perez-Ruiz F, Martin I, Canteli B. Ultrasonographic measurement of tophi as an outcome measure for chronic gout. *J Rheumatol*. 2007; 34(9): 1888-93.
19. Nalbant S, Corominas H et al : Ultrasonography for assessment of subcutaneous nodules. *J*

- Rheumatol, 2003; 30: 1191- 5.
20. Thiele RG, Schlesinger N. Ultrasonography shows disappearance of monosodium urate crystal deposition on hyaline cartilage after sustained normouricemia is achieved. *Rheumatol Int.* 2010; 30 (4): 495-503.
 21. Filippucci E, Riveros MG, Georgescu D, et al. Hyaline cartilage involvement in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease. An ultrasound study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009; 17 (2): 178-81.
 22. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, et al. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med.* 1997; 337 (19): 1336-42.
 23. Wright S, Filippucci E, Grassi W, et al. Hand arthritis in systemic lupus erythematosus: an ultrasound pictorial essay. *Lupus.* 2006; 15 (8): 501-6.
 24. Demirkaya E, Ozcakar L, Ttirker T, et al. Musculoskeletal sonography in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009; 61 (1): 58-60.



Slika 1



Slika 2

ULTRAZVUK U DIJAGNOSTICI ARTROZE NOSEĆIH ZGLOBOVA

Prim. dr VLADO SKAKIĆ

Institut za prevenciju lečenje i rehabilitaciju reumatičnih i kardiovaskularnih bolesti "Niška Banja", Niška Banja

Artroza-osteoarthritis (OA) se definiše kao neinflamatorni degenerativni reumatizam koji se karakteriše gubitkom zglobne hrskavice i ivičnom hipertrofijom kosti. Pravi uzrok OA ostaje misterija i vrlo malo se zna o tome kako da se prevenira OA ili uspori njen napredak. OA je najčešća forma artritisa i vodeći uzrok invaliditeta u svetu. Simptomi OA, poput bola i ograničene pokretljivosti, redukuju pokretljivost i smanjuju kvalitet života. Gubitak hrskavice rezultira suženjem zglobnog prostora, što je najraniji radiografski detektibilan simptom OA. Sa progresijom bolesti, hrskavica dalje postaje sve istanjenija, dolazi do fisuracije i fragmentacije, a okolna kost hipertrofiše formirajući osteofite (1). Zadnjih godina uloga inflamacije u patogenezi OA dobija na značaju. Sinovijalna membrana reaguje stvaranjem tečnosti i hipertrofijom. Sve to dovodi do otoka zgloba, što je, uz bol, najčešći uzrok da se pacijent obrati lekaru, a istovremeno i najčešći uzrok traženja ultrazvučne (UZ) dijagnostike (2,3,4,5,6).

Noseći zglobovi su oni zglobovi koji nose težinu tela. Zglob kuka, kolena i skočni zglob su primer nosećih zglobova. U noseće zglobove spadaju i zglobovi stopala, a u uslovima korišćenja ortopedskih pomagala (štap, štike), u širem smislu to mogu biti i ručni zglob, lakat i rame. Kuk i

koleno su najčešće zahvaćeni OA, što onemogućava pacijenta da hoda po ravnom i uz stepenice. Rizik onesposobljenosti zbog OA nosećih zglobova veći je od kardiovaskularnih, a i od bilo kog drugog medicinskog razloga. Sportisti imaju povećan rizik OA nosećih zglobova. Taj rizik različit je zavisno od vrste sporta. Kod žena koje su u sportovima koji opterećuju noseće zglobove rizik za prevremenu OA je 2–3 puta veći (radiološki nalaz osteofita). Rizik je sličan u bivših vrhunskih sportista sa podgrupom opšte populacije koja je upražnjavala dugotrajnu sportsku aktivnost, što ukazuje da je trajanje važnije od učestalosti trenežnog procesa (7,8).

Klinički simptomi su mnogo izraženiji na tzv. nosećim zglobovima donjih ekstremiteta, kao što su zglob kuka, kolena i skočni zglob. To su zglobovi koji trpe opterećenje znatno veće od telesne težine tela pri svakodnevnim aktivnostima. Tako npr. opterećenje u kolenu pri hodu po ravnoj podlozi iznosi od oko dve telesne težine čoveka, dok pri penjanju uz stepenice to opterećenje je 4,25 puta veće od telesne težine tela, a pri silaženju niz stepenice ono je 3,83 puta veće. Slično opterećenje pri svakodnevnim aktivnostima trpi i zglob kuka i skočni zglob. Ne trpe svi delovi zglobne površine podjednako opterećenje, pa samim tim i proces degradacije hrskavice različit je na različitim delovima hrskavice zgloba. To pre svega zavisi od tipa zgloba koji je zahvaćen promenama. Ako se radi o tzv. kugličnim zglobovima (zglob kuka), patološke promene su difuzne i prisutne čak i u poljima hrskavice koji nisu makroskopski izmenjene, a kad se radi o zglobovima tipa šarke (zgloba kolena, skočni zglob) degradacija hrskavice je fokalna, što u prvi plan stavlja mehaničku teoriju nastanka OA (8).

UZ nalaz intrartikularnih promena kod OA nosećih zglobova ima dijagnostički značaj, a može se pratiti i evolutivnost promena kao i efekat medikamentozne i fizikalne terapije. Za pregled površinskih struktura koriste se linearne sonde visoke frekvence. Veća frekvencija omogućava i veću prostornu rezoluciju, ali je dubina penetracije smanjena. Zbog toga se za pregled dubljih struktura, kao što je kuk, koriste sonde od 5 MHz, dok se za pregled kolena i skočnog zgloba koriste sonde 8-13 MHz. U svakodnevnom radu koristimo se standardnim UZ vodičima preporučenim od strane EULAR-a (9,10,11).

Prednosti UZ dijagnostike u OA nosećih zglobova su:

1. Brz, jednostavan i jeftin metod pregleda koji može da se često ponavlja, bez bojazni da naškodi bolesniku, jer nema jonizujućeg zračenja.
2. Veoma dobra podudarnost sa MRI u cilju otkrivanja prisustva osteofita, merenja veličine izliva i debljine zglobne hrskavice (12).
3. Omogućava vizuelizaciju u više ravni, kao i upoređivanje sa suprotnom stranom.
4. Dinamski karakter pregleda sa izvođenjem pokreta obolelih ekstremiteta i
5. korišćenje provokativnih manevara u cilju dijagnostike suptilnih promena.
6. UZ je od velike koristi za vođenja igle kod punkcije izliva, a omogućava i vizuelnu kontrolu distribucije leka (kortikosteroidi, hijaluronska kiselina)(13).
7. U novije vreme Dopler sonografija se koristi u gradaciji zapaljenskih promena.

Pored prednosti UZ dijagnostika ima i mana:

1. Veliki uticaj znanja sonografiste i duga kriva učenja metode (operator dependent).
2. Senke kostiju onemogućavaju vizuelizaciju.
3. Otežan pregled bolesnika sa kontrakturama, gojaznih, sa prisutnim ranama i zavojima ili gipsa zglobova koji se ispituju.

Promene zglobne hrskavice

Zahvaćenost hrskavice u OA varira od suptilnih promena do ekstenzivnih koje se veoma lako detektuju. UZ omogućuje brzu i kvalitetnu informaciju stanja zglobne hrskavice, u uslovima pregleda koji su veoma komforni za pacijenta. Širok je spektar promena hrskavice koji su detektibilni UZ. One uključuju: *gubitak oštine* površinske ivice, *gubitak jasnoće* hrskavice, *istanjenost hrskavice* i *iregularnost subhondralnog profila kosti* (10). Gubitak jasnoće kao i gubitak oštine između sinovijalne membrane i hrskavice (synovial space-cartilage interface) su karakteristike, koje i u odsustvu drugih znakova, daju za pravo da se izjasnimo o postojanju OA. Integritet synovial space-cartilage interface je glavna karakteristika koje OA razlikuje od zdravih hrskavica. Gubitak jasnoće bi trebalo da reflektuje promene poput fibrilacije i fragmentacije. Isprekidana i/ili iregularna ivica zajedno sa istanjenom hrskavicom su najčešći ultrasonografski znak uznapredovalog OA(14,15,16).

Zglobni izliv

Inflamacija je karakteristika OA u ranoj fazi. Mali ili umeren izliv prisutan je u pacijenata sa OA. Minimalni izlivi koji se obično ne detektuju klinički, veoma lako se uočavaju UZ. U eksperimentu najmanja količina tečnosti koju je trebalo uneti u koleno infuzijom da bi se verifikovala UZ bila je 4.26 ml (SD, 1.92 ml)(17). Tečnost je obično homogena, a može biti i nehomogena kada se verifikuju hiperehogene tačkaste formacije sa akustičkom senkom, koje odgovaraju fibrinskim partikulama, hrskavičnim fragmentima, kristalnim agregatima ili kalcifikovanim slobodnim zglobnim telima. Fini tačkasti debris unutar izliva govori o hronicitetu izliva, a slične promene se viđaju nakon aplikovanja depo kortikosteroida u zglobni prostor (9). Izliv je nezavistan prediktor potrebe za zamenu zglobova. Podaci govore da je trostruko veći rizik za totalnu artropalstiku kolena kod osoba koje imaju debljinu izliva u suprapatelarnom recesusu više od 4 mm u odnosu na grupu sa izlivom manjim od 4 mm(18). Velika EULAR studija 600 pacijenata sa OA kolena, pokazala je prisustvo hipertrofije ili izliva u 46% [5,6]. Sinovijalna hipertrofija se definiše kao debljina sinovije od 4 mm ili više, a i izliv se tretira kao prisutan ili odsutan na osnovu debljine tečnosti više ili manje od 4 mm u suprapatelarnom recesusu. Studija 106 osoba starosti od 35 do 55 godina, procenjivala je promene u ranom OA kolena. Svi ispitanici imali su bol koji je trajao duže od 3 meseca. Većina (87%) imala je normalnu radiografiju uz kliničke karakteristike OA, ili početni OA radiološki (K/L gradus 1). UZ kod trećine je nađena sinovijalna hipertrofija (definisana kao ≥ 2 mm, a 27 je imalo izliv u suprapatelarnom recesusu [18].

Sinovijalna proliferacija

Proliferacija sinovije u OA ne razlikuje se UZ od nalaza koji se viđa u drugim inflamatornim artropatijama, ali panus nema tako invazivan karakter kao u reumatoidnom artritisu. Statistički značajna korelacija nađena je između kompozitnog UZ inflamatornog skora i kliničkih parametara, VAS bola ($p=0.004$) and Lequesne Indeksa funkcionalnog oštećenja(6).

Burzitis

Burze su anatomske entitete locirane oko zglobova (nekomunikacione burze) ili strukture koje direktno komuniciraju sa zglobnim prostorom (komunikacione burze). Burzitis predstavlja veoma čestu patologiju nosećih zglobova, koja se verifikuje ultrasonografski (10,19).

Osteofiti

Osteofiti predstavljaju iregularnost koštane strukture i korespondiraju njihovom nalazu konvencionalnom radiografijom. Moguće je meriti njihovu veličinu i stepenovati težinu promena (12).

LITERATURA

1. Mihajlović V. Fizikalno lečenje artroza zglobova , Acta Rheumatologica ,Belgradensia, XII kongres reumatologa Jugoslavije , Igalo 1998 .god., 66
2. D'Agostino, M.A., Conaghan, P., Le Bars, M., Baron, G., Grassi, W., Martin-Mola, E. *et al.* (2005) EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 1: prevalence of inflammation in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 64: 1703–1709.
3. Conaghan P *et al.* EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 2: Exploring decision rules for clinical utility. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1710–1714
4. Damjanov N. Sonography scoring of the US findings in osteoarthritis of the knee. 2th Trilateral Meeting on Osteoporosis&Osteoarthritis. June 30th- July 2th. Hotel Alexandros Palace Ouranoupolis, Chalkidiki, Greece
5. Skakic V. Clinical and ultrasonography changes of the knee joint cartilage and synovia in osteoarthritic patient. 2th Trilateral Meeting on Osteoporosis&Osteoarthritis, June 30th- July2th. Hotel Alexandros Palace Ouranoupolis, Chalkidiki, Greece.
6. Iagnocco A. *et al.* Ultrasound imaging for the rheumatologist XXIX. Sonographic assessment of the knee in patients with osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010 Sep-Oct;28(5):643-6 .
7. Kujala UM, Kaprio J, Sarna S. Osteoarthritis of weight bearing joints of lower limbs in former elite male athletes. *BMJ* 1994 26;308(6932):819.
8. Spector D. Risk of osteoarthritis associated with long-term weight-bearing sports: A radiologic survey of the hips and knees in female ex-athletes and population controls. *Arth Rheum.* Vol 36, 988–995, 1996.
9. Fornage BD. Muskuloskeletal Ultrasound, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo, 1995.
10. Martino F. Muskuloskeletal Sonography Technique, Anatomy, Semeiotics and Pathological Findings in Rheumatic Diseases. Springer-Verlag 2006
11. Backhaus M. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Annals of the Rheumatic Diseases* [2001, 60(7):641-9]
12. Abraham AM *et al.* Reliability and validity of ultrasound imaging of features of knee osteoarthritis in the community. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011; 12: 70
13. Koski JM (2000) Ultrasound guided injections in rheumatology. *J Rheumatol* 27:2131-2138
14. McCune WJ, Dedrock DK, Aisen AM, MacGuire A. Sonographic evaluation of osteoarthritic femoral condylar cartilage: correlation with operative findings. *Clin Orthop.* 1990;254:230–235.
15. Qvistgaard, E, Torp-Pedersen, S., Christensen, R. and Bliddal, H. Reproducibility and inter-reader agreement of a scoring system for ultrasound evaluation of hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 65: 1613–1619.
16. Qvistgaard, E., Christensen, R., Torp-Pedersen, S. and Bliddal, H. (2006a) Intra-articular treatment of hip osteoarthritis: a randomized trial of hyaluronic acid, corticosteroid, and isotonic saline. *Osteoarthritis Cartilage* 14: 163–170.
17. Hong BY, Lee JI, Kim HW, Cho YR, Lim SH, Ko Y. Detectable threshold of knee effusion by ultrasonography in osteoarthritis patients. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 90 (2), 112-8, 2011
18. Kumm, J., Tamm, A. and Lintrop, M. (2009) Association between ultrasonographic findings and bone/cartilage biomarkers in patients with early-stage knee osteoarthritis. *Calcif Tissue Int* 85: 514–522.
19. Skakić, V, Stamenković, B. (1999) Bakerova cista - ultrasonografska analiza. *Balneoklimatologija*, 23 (2), str. 17-19

PRIMENA ULTRAZVUKA U DIJAGNOSTICI VANZGLOBNOG REUMATIZMA

Dr NIKOLA GAVRILOV
Institut za reumatologiju, Beograd

UVOD

Vanzglobni reumatizam je termin kojim su obuhvaćena oboljenja tetiva, tetivnih omotača, tetivnih pripoja, ligamenata i ligamentarnih pripoja, burzi, zglobnih kapsula i mišića; uključuje i hronična difuzna bolna stanja, kao što je fibromijalgija, a u širem smislu i oboljenja hipoderma i fascija. Najčešće je u pitanju izolovano oboljenje, koje nastaje kao posledica ponavljanih mikrotrauma i prekomerne upotrebe (veća učestalost kod starijih osoba), što dovodi do poremećaja lokalne cirkulacije, a zatim i do nepotpune regeneracije i zarastanja oštećenih struktura. Međutim, treba imati na umu da se vanzglobni reumatizam može javiti i sekundarno, kod bolesnika sa različitim infektivnim i sistemskim bolestima, neoplazmama, endokrinopatijama, zapaljenskim, metaboličkim i degenerativnim reumatskim bolestima, pa je kod sumnje na ovo oboljenje uvek neophodno isključiti postojanje i ovih bolesti.

Osnovna karakteristika vanzglobnog reumatizma je težnja ka spontanim remisijama, dok sami simptomi retko traju duže od 6 meseci. Najčešća mesta na kojima se javlja su tetive i tetivni omotači (rupture, avulzije, degeneracija, tendinitis, tenosinovitis, peritendinitis, ganglioni), insercije tetiva i ligamenata (enezitis), burze (akutni i hronični burzitis), fascije (fasciitis, Dupuytrenova kontraktura), ligamenti (ruptura, degeneracija), lokalni kompresivni sindromi (sindrom karpusnog i tarzusunog kanala, meralgija parestetika), nedovoljno definisana stanja (Tietzeov sindrom) i dr.

Iako predstavlja veliki socio-ekonomski teret modernog društva, raznovrsnost njihove kliničke prezentacije, ali i nedovoljno poznavanje osnovnih patogenetskih dešavanja i učestalosti pojedinih stanja i dalje stvara dijagnostičke dileme, koje mogu dovesti do neadekvatnog lečenja. U prošlosti je, zbog nedostatka senzitivnijih dijagnostičkih metoda, učestalost mnogih, danas jasno definisanih, kliničkih entiteta bila zanemarena, ali je razvoj magnetne rezonancije i ultrazvuka (UZ) znatno olakšao put do prave dijagnoze i terapije.

Zbog preopširnosti teme, u ovom članku će se obrađivati najčešća vanzglobna reumatska oboljenja, tj. oboljenja tetiva, ligamenata i burzi.

MESTO ULTRAZVUKA U DIJAGNOSTICI VANZGLOBNOG REUMATIZMA

UZ dijagnostika u vanzglobnom reumatizmu ima dugu istoriju; među prvim radovima koji su se bavili upotrebom ove metode u reumatologiji nalaze se upravo oni koji opisuju njeno korišćenje u otkrivanju poplitealne ciste. (1)

Brojne su prednosti prednosti UZ nad drugim dijagnostičkim modalitetima: dobra rezolucija dobijene slike, njegova sve veća dostupnost, relativno niska cena, komfor bolesnika, bezbolnost, neinvazivnost i odsustvo jonizujućeg zračenja. UZ omogućava statičku procenu mekotkivnih struktura uz detaljan prikaz unutrašnjih anatomskih struktura (pre svega tetiva i ligamenata), ali i dinamičku evaluaciju, što je u slučaju ove vrste patologije, od velikog značaja.

Najveći nedostatak ove metode je subjektivnost ispitivača, ali se uvođenjem standardizacije tehnike pregleda, terminologije i načina pisanja izveštaja teži ka svođenju pristrasnosti na najmanju moguću meru.

PATOLOŠKE PROMENE TETIVA, LIGAMENATA I BURZI- OSNOVNI POJMOVI

Anatomske i fiziološke, tetive se mogu podeliti na noseće i klizajuće. Sva oboljenja tetiva (tendinopatije) mogu se podeliti na:

1. Degenerativna (tendinoze), gde je zahvaćen, pre svega, tetivni parenhim, bez zapaljenskih elemenata (dezorijentacija kolagena, dezorganizacija fibrila i njihova separacija, povećanje mukoidnog sadržaja, fokalna nekroza i kalcifikacije) i
2. Zapaljenska:
 - a) tendinitis, koji pokazuje histološke promene kao kod tendinoze, ali sa elementima zapaljenja
 - b) paratenonitis, koji zahvata tetivne omotače (epi- i peritenon)
 - tenosinovitis, zapaljenje klizajućih tetiva, koje imaju sinovijalni omotač: eksudativni, proliferativni ili mešoviti (najčešći).
 - peritendinitis, zapaljenje nosećih tetiva, bez omotača
 - c) paratenonitis sa tendinitisom (2)

Ruptura tetive je potpuni ili delimični gubitak kontinuiteta tetive u uzdužnom ili poprečnom pravcu, sa ili bez retrakcije pripadajućih krajeva. Najčešće je posledica akutne ili hronične traume, degeneracije i injekcije steroida direktno u tetivu.

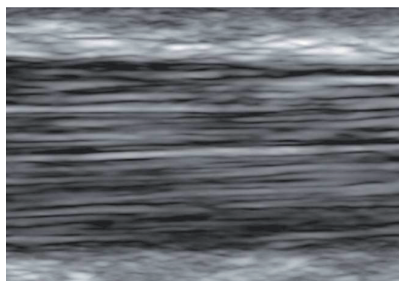
Ligamentarna oštećenja najčešće nastaju traumatski i mogu se podeliti na lezije prvog stepena (istegnuće), drugog (delimični prekid) i trećeg stepena (potpuni prekid).

Entezopatija predstavlja zapaljensko/degenerativno oboljenje pripoja tetiva i ligamenata za kost. Najčešće se javlja na pripoju nosećih tetiva, zbog stalnog opterećenja kome su izložene.

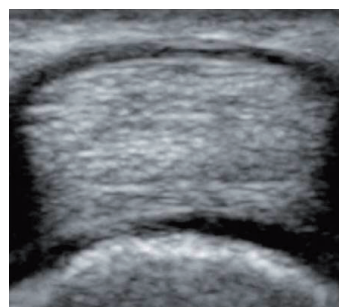
Burze predstavljaju anatomske strukture koje su smeštene ili oko zglobova (nekomunicirajuće) ili su u direktnoj komunikaciji sa zglobovima (komunicirajuće). Funkcija nekomunicirajućih burzi je da smanje trenje između tetive i kosti, a komunicirajuće ventilnim mehanizmom smanjuju intraartikularni pritisak. Najčešća burzalna patologija je burzitis, a dijagnostička metoda izbora kod ove patologije je UZ.

ULTRAZVUČNI PRIKAZ ZDRAVIH TETIVA, LIGAMENATA I BURZI

Tetive se u longitudinalnom preseku (Slika 1) ultrazvučno prikazuju kao fibrilarne ehostrukture u vidu paralelnih, blago talasastih hiperehogenih linija, koje se pri kontrakciji međusobno približavaju, a tokom relaksacije udaljavaju. (3) Ovaj fibrilarni obrazac ehostrukture je posledica refleksije talasa u samoj tetivi na nivou endotenonskih septa. Broj i debljina fibrila zavisi od frekvencije upotrebljene sonde. (4) U transverzalnom preseku (Slika 2) tetive se prikazuju kao okrugle ili ovalne strukture u kojima se uočavaju homogeno rasuta tačkasta hiperehogeno polja. (3)

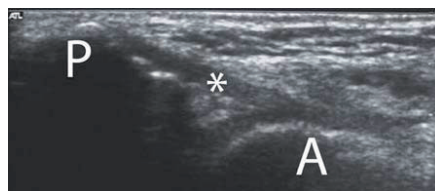


Slika 1. UZ prikaz normalne fibrilarne ehoteksture tetive, longitudinalni presek



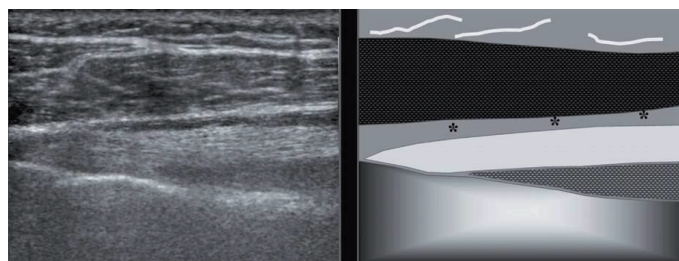
Slika 2. UZ prikaz normalne ehoteksture tetive, transverzalni presek

Struktura ligamenata je slična strukturi tetiva; glavna razlika je u tome što su ligamenti tanji i imaju manje izraženu regularnost strukturnih elemenata, što UZ pregled ligamenata čini zahtevnijim od pregleda tetiva. (Slika 3)



Slika 3. UZ prikaz prednjeg talofibularnog ligamenta* (A talus, P lateralni maleolus)

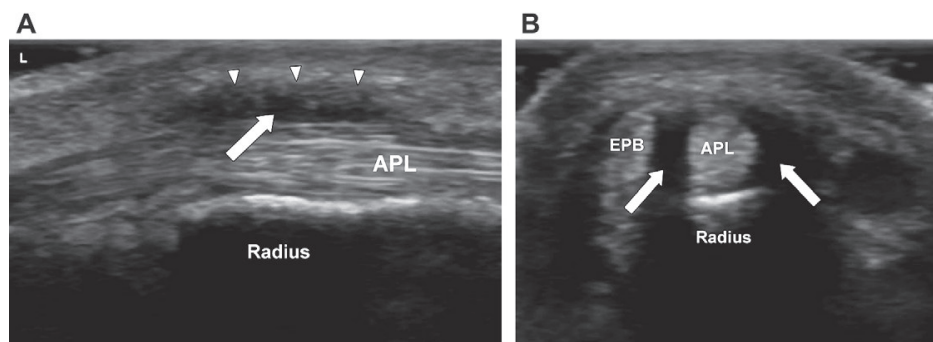
Burze predstavljaju virtuelni prostor i skoro isključivo se UZ prikazuju u patološkim stanjima, ali se povremeno mogu primetiti kao anehogene linearne zone na za njih očekivanim anatomskim mestima. (Slika 4)



Slika 4. Prikaz subakromijalne-subdeltoidne burze *

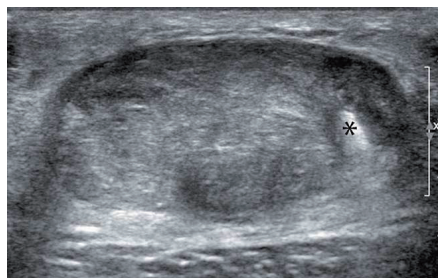
ULTRAZVUČNI NALAZ KOD NAJČEŠĆIH PATOLOŠKIH PROMENA TETIVA, LIGAMENATA I BURZI

Tenosinovitis se na UZ prikazuje kao abnormalno hipo/anehogeno zadebljanje unutar tetivnog omotača sa ili bez prisustva tečnosti, koje se vidi u 2 perpendikularne projekcione ravni i koje može pokazivati Doppler signal (koji se normalno ne nalazi u tetivama). (5) (Slika 5)



Slika 5. Longitudinalni i transferzalni presek tetive m. abductor pollicis longus (APL): prisustvo anehogenog sadržaja (strelica) u omotaču tetive (De Quervain-ov tenosinovitis)

Tendinoza se u ranoj fazi prikazuje kao dezorganizacija tetivne ehostrukture i njeno vretenasto zadebljanje, dok se u kasnijim fazama uočavaju hipoehogeni fokusi, koji su znak mukoidne degeneracije i hiperehogena polja kalcifikata. (5) (Slike 6 i 7)

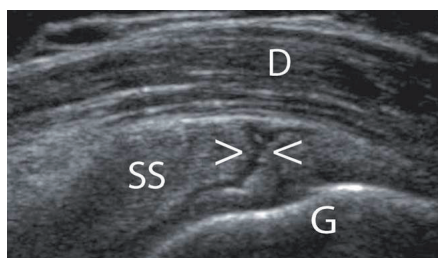


Slika 6. Tendinoza Ahilove tetive, longitudinalni presek: zadebljanje i nehomogenost tetive uz polja mukoidne degeneracije.

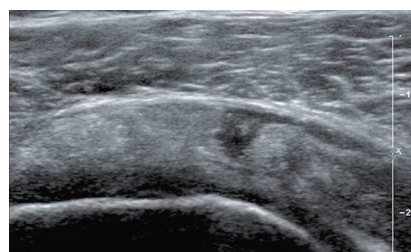


Slika 7. Tendinoza Ahilove tetive, transferzalni presek: zadebljanje i nehomogenost tetive uz hiperehogeno hipoehogena polje kalcifikata

Ruptura tetive se UZ prikazuje kao hipo do anehogena zona koja prekida fibrilarnu strukturu tetive jednim delom (parcijalna, Slika 8) ili u celosti (totalna, Slika 9).

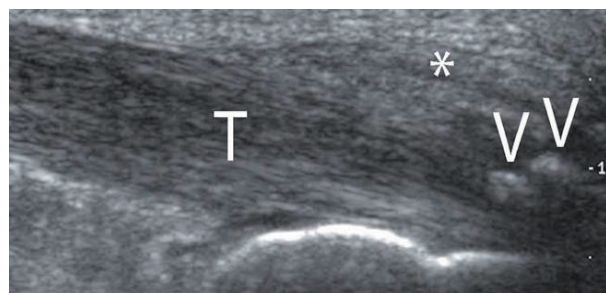


Slika 8. Parcijalna ruptura tetive m. supraspinatusa

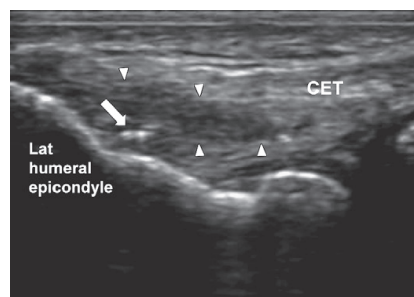


Slika 9. Totalna ruptura m. supraspinatusa

Entezopatija (zapaljenje pripoja tetive/ligamenta za kost) se prikazuje kao abnormalno hipoehogena (zbog gubitka normalne fibrilarne strukture) i zadebljana tetiva/ligament na mestu pripoja za kost (viđeno u 2 perpendikularne projekcione ravni), koja može pokazivati Doppler signal i/ili koštane promene tipa entezofita, erozija ili koštane iregularnosti i povremeno hiperehogene zone kalcifikata. (6) (Slike 10 i 11)

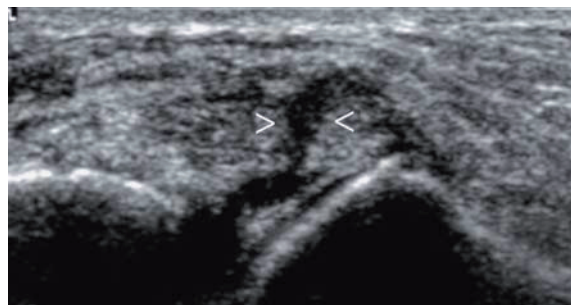


Slika 10. Entezopatija Ahilove tetive, longitudinalni prikaz: difuzna dezorijentacija fibrilarne ehoteksture, kalcifikacije VV, mekotkivno zadebljanje *



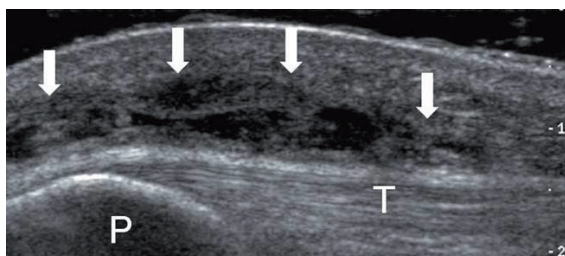
Slika 11. Lateralni epikondilitis: abnormalno zadebljanje i centralno hipoehogeno polje sa kalcifikacijama

Ruptura ligamenta se vidi kao hipo do anehogena zona koja delimično ili u potpunosti prekida fibrilarnu strukturu ligamenta. (Slika 12)

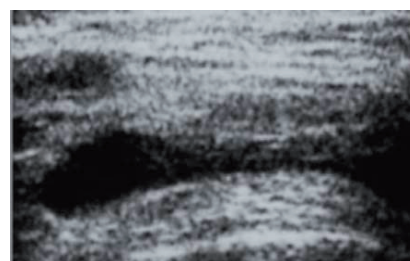


Slika 12. Ruptura prednjeg talofibularnog ligamenta (strelice)

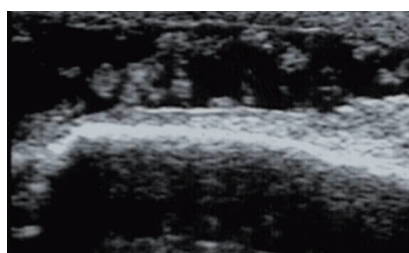
Akutni burzitis se prikazuje kao porast u količini anehogenog sadržaja u samoj burzi (najbolje je uporediti sa suprotnom, zdravom stranom), bez zadebljanja sinovijalnog omotača. (Slika 13 i 14). Kod hroničnih formi sadržaj, često, sadrži hiperehogena polja koja odgovaraju kalcifikacijama, dok je sinovijalni zid zadebljao. (7) (Slike 15 i 16)



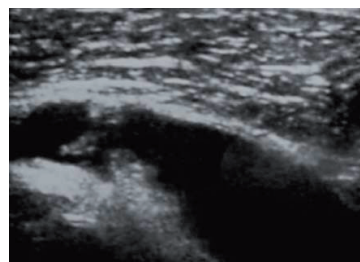
Slika 13. Zapaljenska distenzija trohanterične burze sa hipoechogenim sadržajem



Slika 14. Posttraumatska distenzija prepatelarne burze sa hipoechogenim sadržajem



Slika 15. Burza olekranona kod bolesnika sa gihtom



Slika 16. Poplitealna cista - longitudinalni prikaz

LITERATURA

1. Swett HA, Jaffe RB, McIff EB. Popliteal cysts: presentation as thrombophlebitis. *Radiology*, 1975;115:613-5.
2. Maffulli N, Wong J, Almekinders LC. Types and epidemiology of tendinopathy. *Clin Sports Med*, 2003;22:675 – 92.
3. Martino F et al. Musculoskeletal sonography: Technique, anatomy, semeiotics and pathological findings in rheumatic diseases. Milano: Springer-Verlag, 2007:99-100.
4. Martinoli C, Derchi LE, Pastorino C et al. Analysis of echotexture of tendons with US. *Radiology*, 1993;186:839-43.
5. Martino F et al. Musculoskeletal sonography: Technique, anatomy, semeiotics and pathological findings in rheumatic diseases. Milano: Springer-Verlag, 2007:132-3.
6. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005;32:2485-7.
7. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C et al. Contrast enhanced power Doppler ultrasound examination of metacarpophalangeal joints in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2000;59(Suppl 1).

S U M M A R Y

Institute of Rheumatology, Belgrade

THE ROLE OF ULTRASONOGRAPHY IN DIAGNOSIS OF EXTRA-ARTICULAR RHEUMATIC DISEASES

NIKOLA GAVRILOV

Ultrasound (US) is one of the best imaging techniques in musculoskeletal radiology because of its low cost, high spatial resolution, wide availability in hospitals, patient comfort, lack of ionizing radiation and opportunity of dynamic evaluation of different structures. Extra-articular rheumatism brings a great socio-economic burden, that can be lowered only by its prevention, early detection and proper management. US can play an important role in diagnosis of these conditions, concerning the fact that they represent mainly soft tissue problems, of which tendinopathy, enthesopathy and bursitis are the most frequent. US presentation of these entities is virtually distinctive and the correct diagnosis is easily achieved using this diagnostic modality, but the operator's knowledge of normal anatomy and pathological findings, as much as his awareness of US limits is mandatory.

Key words: ultrasound, tendinopathy, enthesopathy, bursitis

PRIČAONICA 4:**RANA DIJAGNOZA HRONIČNIH ARTRITISA**Rukovodilac: Doc. dr NADA VUJASINOVIĆ STUPAR¹,Uvodničari: Dr SLAVICA PAVLOV-DOLIJANOVIĆ², Dr SNEŽANA BALTIĆ²¹Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, ²Institut za reumatologiju, Beograd
Institut za reumatologiju, Beograd**UVOD**

Poslednje decenije je prepoznat značaj rane dijagnoze hroničnog artritisa kao kritične tačke za bolje lečenje i prognozu (1). Međutim, iako se ranim lečenjem poboljšava ishod bolesti, nediferentovani artritis u značajnom procentu bolesnika ne progredira u reumatoidni artritis (RA), već se diferencira u pravcu nekog drugog reumatskog oboljenja, ili pak spontano prestaje bez lečenja (samo-ograničavajući artritis). Zbog toga je odlučujući momenat u radu reumatologa postavljanje precizne dijagnoze u ranom stadijumu bolesti i/ili predviđanje da li se stvarno radi o bolesti sa lošom prognozom (2). Uprkos spoznaje značaja rane dijagnostike kada se, primenom “prave intervencije u pravo vreme” može postići modifikacija toka ili čak zaustavljanje bolesti, do danas nema precizne vremenske definicije termina “rani”. Tako su randomizovane kontrolisane kliničke studije “ranog” RA ograničene na bolesnike kod kojih bolest traje < 3 godine, dok većina reumatologa iz Evrope i Amerike kao rani RA definiše bolest gde simptomi traju manje < 3 meseca (3).

Pojam nediferentovanog perifernog inflamatornog artritisa

Promena dijagnostičkih i terapijskih stavova podrazumeva brzo upućivanje bolesnika sa novo nastalim artritisom reumatologu (ambulantu za rani ili vrlo rani artritis) na dijagnostiku, sa preporukom što kraćeg zadržavanja obolelih u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Zbog toga se reumatolozi sve ranije sreću sa bolesnicima sa inflamatornim bolestima perifernih zglobova,

kada se značajan broj iz kohorte ranog artritisa ne može promptno klasifikovati u neku specifičnu dijagnostičku grupu, niti se može precizno postaviti specifična dijagnoza. Prevalencija neklasifikovanih bolesnika (UPIA-Undifferentiated Peripheral Inflammatory Arthritis) sa ranim perifernim inflamatornim artritisom se kreće 7%-60% (1). Otežavajuću okolnost predstavlja činjenica da za mnoge od ovih bolesti ne postoje dijagnostički/klasifikacioni kriterijumi, a i postojeći podležu kritici zbog njihove nesposobnosti da odgovore kliničkoj praksi, naročito ranoj dijagnozi pojedinih bolesti. Treba imati na umu dinamičku prirodu ovakvog procesa, zbog čega su potrebne česte kontrole bolesnika u ranom stadijumu bolesti, uz stalnu re-evaluaciju anamnestičkih podataka, kliničkog pregleda, laboratorijskih analiza ili drugih specifičnih dijagnostičkih pristupa (1).

Vođenje bolesnika sa UPIA je polje urgencije i izazova, kada reumatolog, na osnovu svih podataka i činjenica koje poseduje mora da razdvoji da li se radi o hroničnoj, progresivnoj, u budućnosti erozivnoj bolesti loše prognoze (misli se na RA), radi pravovremenog uključivanja specifične terapije. Istraživači traže pokazatelje koji će pomoći u vođenju terapije, da bi se sprečilo kašnjenje u lečenju bolesnika sa perzistentnim artritisom, a izbeglo nepotrebno, štetno “preterano” lečenje bolesnika sa prolaznim simptomima i samoograničavajućom bolešću (4, 1).

Najsenzitivniji i najspecifičniji dijagnostički testovi ni danas nisu zamena za preciznu i iscrpnu anamnezu i fizički pregled. Sistematskim istraživanjem je identifikovano više anamnezničkih činilaca (stariji uzrast, ženski pol, duža jutarnja ukočenost, duže trajanje simptoma) i nalaza fizikalnog

pregleda (zglobna distribucija, zahvaćenost šaka, veći broj bolnih i otečenih zglobova, simetričnost, MTP komresivni test) koji pomažu u predviđanju progresije UPIA u RA, budući razvoj perzistentne bolesti, radiografskih erozija i invalidnosti (4).

Rano lečenje nediferentovanog perifernog inflamatornog artritisa

Modifikacija bolesti se može postići primenom “prave intervencije u pravo vreme” (3). STIVEA studija je pokazala da intramuskularna (im) primena 3 kursa od 80 mg metilprednisolona nedeljno, u vrlo ranom inflamatornom poliartritisu (trajanja 4-10 nedelja) može, kod 1 od 10 bolesnika, odložiti potrebu za lekovima koji menjaju tok bolesti (DMARD) ili sprečiti progresiju bolesti u pravcu RA (5). SAVE studija (Stop Arthritis Vefy Early) kod vrlo ranog artritisa (trajanja simptoma < 16 nedelja) primenom jedne im injekcije od 120 mg metilprednisolona nije uslovlila remisiju kod ovih bolesnika u odnosu na placebo, ni odlaganje razvoja RA, niti da je primena glikokortikoida uticala na potrebu za uključivanjem DMARD (6).

PROMPT studija (PRObable Metxotrexate versus Placebo Treatment) primene metotreksata (MTX) kod 110 bolesnika sa UPIA-verovatni RA je pokazala njegovu efikasnost u odlaganju dijagnoze RA i pojave erozija kod ovih bolesnika. U grupi lečenoj MTX rani nediferentovani hronični poliartritis je progredirao u RA kod 40%, u odnosu na 53% bolesnika na placebo (7). Rana primena TNF α blokatora i abatacepta takođe dovodi do remisije bolesti, boljeg konačnog ishoda i očuvanja funkcijskog statusa bolesnika (8, 9).

U kliničkoj praksi je vrlo rani RA (trajanje bolesti < 12 meseci) najbolja terapijska mogućnost za postizanje kompletne kliničke remisije i prevencije erozivnog toka bolesti, gde je kod više od 60% bolesnika postignuta remisija primenom MTX kao monoterapije ili njegovom kombinacijom sa lekovima anti TNF α grupe. Autori zaključuju da je rana ili vrlo rana bolest jedini prediktivni faktor za razvoj ne-erozivne bolesti (10).

Imajući u vidu navedene činjenice od velike pomoći za ranu dijagnostiku su nam 1) nedavno objavljeni podaci multinacionalnih timova eksperata koji su se bavili problemom dijagnostike nediferentovanog perifernog hroničnog poliartritisa (11, 12) i 2) pojava novih, klasifikacionih kriterijuma za reumatoidni artritis, senzitivnijih za rani RA, kao rezultat udruženog napora eksperata Američkog udruženja reumatologa (ACR) i Evropskog udruženja za borbu protiv reumatizma (EULAR) (13, 14).

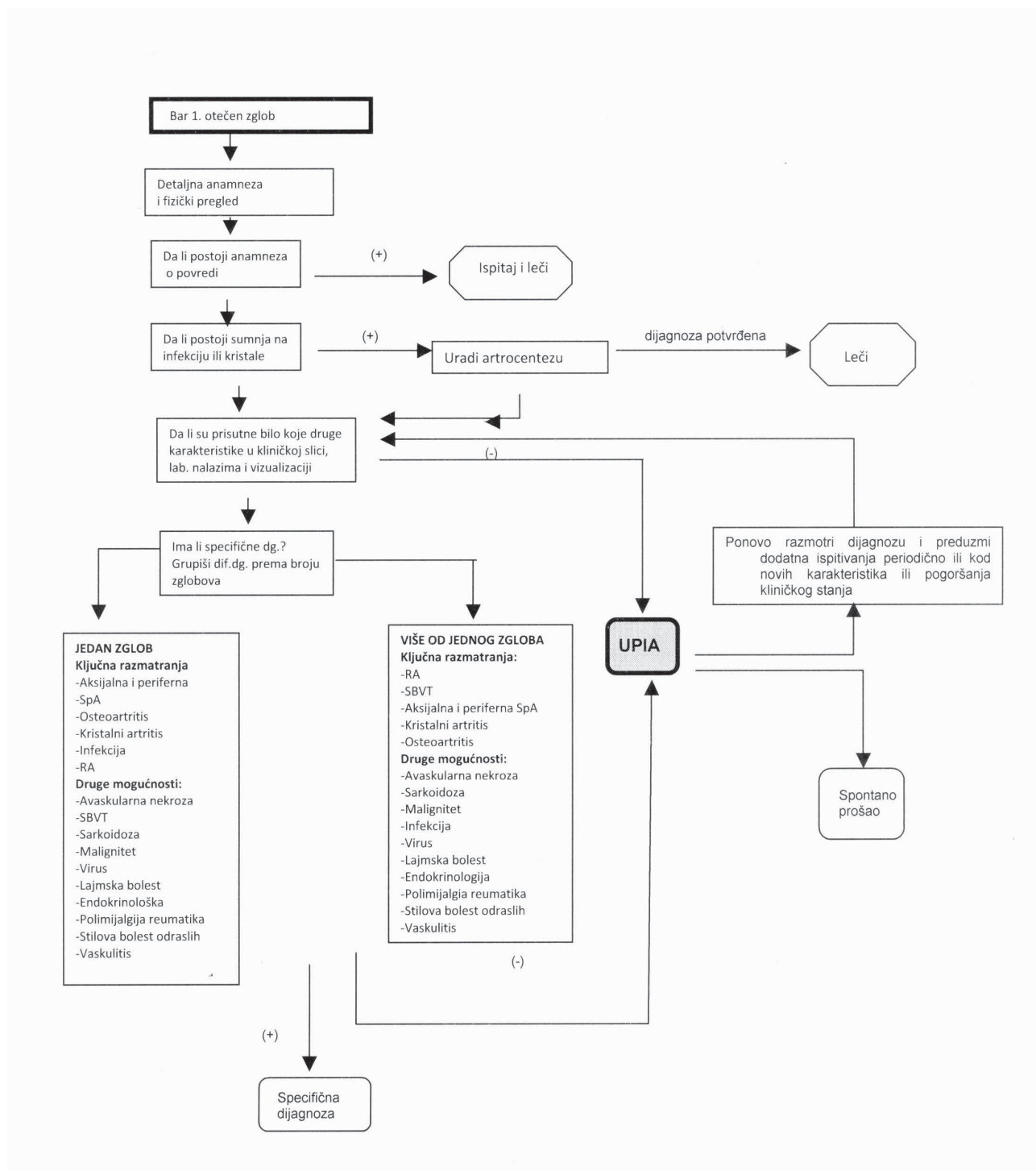
Identifikacija nediferentovanog perifernog inflamatornog artritisa: 3E inicijativa

3E inicijativa (Evidence, Expertise, Exchange) u reumatologiji je multinacionalni pokušaj tokom 2008-9. u kojem je učestvovalo 697 reumatologa iz 17 zemalja, sa ciljem da se unapredi klinički rad reumatologa, formulisanjem 10 praktičnih preporuka i sintezom algoritma, zasnovanih na trenutno raspoloživim dokazima po pitanju UPIA. Sistematskim ispitivanjem je obuhvaćeno 250 radova o nedovoljno diferenciranim artritima. Date se preporuke (1) neophodnih diferencijalnih dijagnoza koje se moraju razmotriti (jedna preporuka), (2) minimum ispitivanja (anamneza, fizički pregled, reaktanti akutne faze, autoantitela, radiografija, MRI i UZ, genetski markeri i biopsija) koje treba sprovesti kod bolesnika sa inflamatornim poliartritisom da bi se metodom isključenja drugih bolesti postavila radna dijagnoza UPIA (7 preporuka), (3) prediktori perzistencije, hroniciteta (1 preporuka) i (4) šta pratiti kod bolesnika sa ovom dijagnozom tokom vremena (1 preporuka) (11, 12).

Daju se dijagnostički i prognostički značaj kliničkog pregleda, reaktanata akutne faze, autoantitela, radiografskog nalaza, MRI, UZ, genetskih markera i sinovijalne biopsije, prediktori perzistencije (hroniciteta) i mere kliničke aktivnosti kod bolesnika sa UPIA. Eksperti su saglasni da bi u postupak opservacije trebalo da budu uključeni bolesnici sa klinički jasnim otokom (zbog sinovijalne proliferacije ili efuzije) viđenim od strane reumatologa. Zaključak je da je radna, operativna dijagnoza

UPIA moguća tek ako se pomnim istraživanjem i razmatranjem diferencijalne dijagnoze isključue druge, dobro definisane reumatske bolesti. Svakako da je RA bio najčešće saopštavana dijagnoza kao kriterijum isključenja (11).

Šema 1. Algoritam za identifikaciju bolesnika sa UPIA (12)



Uz minimalni set istraživanja za sve bolesnike, predlažu se dopunska ispitivanja u zavisnosti od najverovatnije diferencijalne dijagnoze (1).

Novi klasifikacioni ACR/EULAR kriterijumi iz 2010 godine za reumatoidni artritis

Prema klasifikacionim kriterijumima ACR za RA iz 1987. godine bolesnici sa inflamacijskim poliartritisom i negativnom serologijom mogu ostati ne klasifikovani značajni period vremena u čekanju na primer, razvoj tipičnih erozija ili serokonverzije RF/antitela na ciklične citrulinisane peptide (ACPA, ili anti-CCP). Kriterijumi iz 2010, međutim, smatraju da bolesnik može biti klasifikovan kao RA ako ima poliartritis više od 10 zglobova koji traje 6 nedelja ili duže. Ove promene su poboljšale senzitivnost, ali su morale da žrtvuju specifičnost. Kriterijumi će re-klasifikovati deo nediferentovanog artritisa kao RA, te će se smanjiti frekvencija entiteta ranije poznatog kao nediferentovani artritis. Potrebno je sačekati rezultate studija koje će simultanim korišćenjem starih i novih kriteruma pokazati njihov uticaj na kliničku praksu (13).

Tabela 1. ACR/EULAR klasifikacioni kriterijumi za RA iz 2010 godine*	
ZGLOBOVI (0-5)	
1 veliki zglob	0
2-10 velikih zglobova	1
1-3 malih zglobova	2
4-10 malih zglobova	3
>10 zglobova	5
SEROLOGIJA (0-3)	
Negativni RF I negativna ACPA	0
Nisko pozitivni RF ILI nisko pozitivna ACPA	2
Visoko pozitivni RF ILI visoko pozitivna ACPA	3
TRAJANJE SIMPTOMA (0-1)	
Manje od 6 nedelja	0
6 nedelja i više	1
Definitivni RA**	³ 6/10

* Ciljna populacija (ko treba da bude testiran?): pacijenti koji imaju bar jedan zglob sa definitivnim kliničkim sinovitisom, koji se ne može bolje objasniti drugim bolestima ili stanjem.

** Za klasifikaciju bolesnika da ima definitivni RA potreban je skor ³ 6/10

Kriterijumi za klasifikaciju RA iz 1987. godine su kritikovani kao ne senzitivni. Razlog ovome je što su za njihovu konstrukciju korišćeni bolesnici sa ispoljenim RA prosečnog trajanja 8 godina. Uključivanje reumatoidnog faktora (RF-zakasnela serokonverzija), reumatoidnih čvorića i erozija na radiografijama je uslovalo njihovu ne senzitivnost u ranoj bolesti. Skoro sve publikacije istraživača u predviđanju RA su koristile kriterijume iz 1987. godine što je u neku ruku bilo odgovarajuće da bolesnici ispunjavaju ove kriterijume za bolest koja je poznata pod nazivom RA. Novi, 2010 kriterijumi su konstruisani za ranu bolest, a kriterijumi iz 1987. godine se mogu nastaviti da koriste za definisanje zlatnog standarda za konačnu dijagnozu / ishod.

Klasifikacioni kriterijumi 2010 su specifično dizajnirani da otklone nedostatke prethodnih kriterijuma iz 1987. godine, pre svega po pitanju senzitivnosti za dijagnozu ranog RA (za ovu svrhu nisu ni bili dizajnirani). Cilj novih kriterijuma je bio da se napravi pristup bolesnicima sa nediferentovanim artritisom radi izdvajanja podgrupe bolesnika koji su u dovoljno visokom riziku za nastanak perzistentne i / ili erozivne bolesti, da bi se klasifikovali kao rani RA. Uveden je ulazni kriterijum koji zahteva 1 (jedan) otečen zglob da bi se postavila moguća dijagnoza reumatoidnog artritisa (14). Potreba za novim kriterijumima je postala urgentna sa shvatanjem, da se u ispoljavanju RA radi o procesu u razvoju, evoluciji, čiji finalni fenotip može biti promenjen uticajem terapije.

Iz Evropskih klinika za rani artritis je postalo jasno da prethodni klasifikacioni kriterijumi nemaju dovoljnu sposobnost da rano izdvoje bolesnike predodređene za razvoj hroničnog, erozivnog artritisa. Koncept odsustva erozija i simetričnosti u novom sistemu skorovanja se prilagođava karakteristikama ranog ili vrlo ranog fonotipa RA (14).

LITERATURA

1. Hazlewood G, Aletaha D, Carmona L, Landewé RB, van der Heijde DM, Bijlsma JW, et al. Algorithm for identification of undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: a multinational collaboration through the 3e initiative. *J Rheumatol Suppl.* 2011 Mar; 87:54-58.
2. van Schaardenburg D, Dijkmans BA. A welcome address for the new criteria. *Ann Rheum Dis* 2010 Sep;69(9):1577-9.
3. Cush JJ. Early rheumatoid arthritis - is there a window of opportunity? *J Rheumatol Suppl.* 2007 Nov;80:1-7.
4. Kuriya B, Villeneuve E, Bombardier C. Diagnostic and prognostic value of history-taking and physical examination in undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: a systematic review. *J Rheumatol Suppl.* 2011 Mar;87:10-4.
5. Verstappen SM, McCoy MJ, Roberts C, Dale NE, Hassell AB, Symmons DP; STIVEA investigators. Beneficial effects of a 3-week course of intramuscular glucocorticoid injections in patients with very early inflammatory polyarthritis: results of the STIVEA trial. *Ann Rheum Dis* 2010 Mar;69(3):503-9. Epub 2009 Oct 12.
6. Machold KP, Landewé R, Smolen JS, Stamm TA, van der Heijde DM, Verpoort KN, et al. The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010 Mar;69(3):495-502.
7. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, Visser K, Ronday HK, Hulsmans HM, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007 May;56(5):1424-32.
8. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis and Rheumatism* 2006, 54(1):26-37.
9. Westhovens R, Robles M, Ximenes A C, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1870-1877.
10. Bosello S, Fedele AL, Peluso G, Gremese E, olusso B, Ferraccioli G. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcomes: clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Ann Rheum Dis* 2011 jul; 70(7):1292-5. Epub 2011 Apr 22.
11. Machado P, Castrejon I, Katchamart W, Koevoets R, Kuriya B, Schoels M, et al. Multinational evidence-based recommendations on how to investigate and follow-up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2011 Jan;70(1):15-24. Epub 2010 Aug 19.
12. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of

a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009 Jul; 68(7):1086-93. Epub 2008 Nov 25.

13. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010 Sep;62(9):2569-81.
14. Cohen S, Emery P. The American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for the classification of rheumatoid arthritis: a game changer. *Arthritis Rheum* 2010 Sep;62(9):2592-4.

WORKSCHOOP

School of Medicine, University of Belgrade, Institute of rheumatology, Belgrade1
Institute of rheumatology, Belgrade2

EARLY DIAGNOSIS OF CHRONIC ARTHRITIS

NADA VUJASINOVIĆ STUPAR¹, SLAVICA PAVLOV-DOLIJANOVIĆ²,
SNEŽANA BALTIĆ²

The need for new classification criteria has been more urgent by the understanding that, at presentation, RA may be an evolving disease, the final phenotype can be altered or erosive disease stopped by early diagnosis and intervention (by glucocorticoids, methotrexate, anti TNF α or abatacept). A new scoring system evaluating four categories - joint involvement, serology, acute-phase response and duration of symptoms. The new 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for the classification of rheumatoid arthritis differ from the previous criteria in that the presence of synovitis in at least one joint is required. Similarly, an algorithm for investigation of new-onset arthritis and identification of UPIA (Undifferentiated Peripheral Inflammatory Arthritis) new approach to investigation of a patients with at least 1 swollen joint.

**KRATKI SADRŽAJI
ORIGINALNIH RADOVA**

**USMENA
SAOPŠTENJA**

US 01.

TOK SISTEMSKOG OBLIKA JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA I MOGUĆI PREDIKTORI TOKA

Gordana Vijatov-Đurić¹, Roksanda Stojanović², Gordana Sušić², Jelena Tomić¹

¹Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad

²Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Sistemski oblik juvenilnog idiopatskog artritisa (sJIA) je multisistemska hronična bolest nepoznate etiologije, kojase klinički prezentuje inflamacijom zglobova i visceralnih organa. Tok sJIA može biti monocikličan, intermitentan ili perzistentan. Monocikličan tok je najređi i obično ima dobru prognozu, dok bolesnici sa nemonocikličnim (intermitentnim ili perzistentnim) tokom bolesti mogu imati trajne sekvele, prvenstveno na lokomotornom sistemu.

Cilj: Ispitivanje kliničkih i laboratorijskih odlika sJIA u odnosu na tok bolesti i određivanje pokazatelja toka bolesti.

Bolesnici i metode: Retrospektivnom i studijom preseka obuhvaćeno je 30 bolesnika sa sJIA (po 15 oba pola) lečenih u Institutu za reumatologiju u Beogradu i Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu. Analizirani su klinički i laboratorijski nalazi i primenjena terapija kod bolesnika sa monocikličnim i nemonocikličnim tokom bolesti u cilju utvrđivanja eventualnih pokazatelja toka bolesti. Korišćene su standardne metode deskriptivne i analitičke statistike i višefaktorska probit regresiona analiza.

Rezultati: Monocikličan tok bolesti imalo je 8 (27%), intermitentan 13 (43%), a perzistentan tok 9 (30%) bolesnika. Prosečan uzrast na početku bolesti kod bolesnika sa monocikličnim tokom bio je 7 godina, a sa nemonocikličnim tokom 7 godina i 1 mesec ($p>0,05$). Na početku bolesti, u grupi sa monocikličnim tokom 5 (63%) bolesnika je imalo oligoartritis, a 3 (37%) poliartritis, dok je u grupi sa nemonocikličnim tokom 1 bolesnik imao samo artralgijske, 9 (41%) oligoartritis, a 12 (55%) poliartritis ($p>0,05$). Laboratorijski nalazi na početku bolesti se nisu razlikovali među ispitivanim bolesnicima sa različitim tokom bolesti. Spearmanovim koeficijentom korelacije utvrđeno je da sa binarno izraženim tokom bolesti (monocikličan, nemonocikličan) statistički visoko značajno koreliraju sledeći klinički parametri (tabela 1).

Tabela 1. Korelacija kliničkih parametara sJIA u odnosu na tok bolesti

Obeležje	Monocikličan tok	Nemonocikličan tok	p
Broj bolesnika sa artritismom nakon 6 meseci trajanja bolesti (%)	0	17 (77%)	$p<0,01$
Broj bolesnika sa poliartritismom nakon 6 meseci trajanja bolesti (%)	0	16 (72%)	$p<0,01$
Broj bolesnika sa artritismom velikih zglobova nakon 6 meseci bolesti (%)	0	16 (72%)	$p<0,01$
Prosečna dužina lečenja kortikosteroidima (meseci)	12,5	51	$p<0,01$

Višefaktorskom probit regresionom analizom utvrđeno je da su mogući prediktori nemonocikličnog toka prisustvo aktivnih artritisa, poliartritis i artritis velikih zglobova nakon 6 meseci trajanja bolesti i duža primena kortikosteroida.

Zaključak: Navedeni prediktori nemonocikličnog toka bolesti od značaja su u odlučivanju o terapiji i planiranju individualnog pristupa obolelom detetu.

US 02.

DA LI UPITNIK ZA PROCENU FUNKCIJSKE SPOSOBNOSTI MOŽE BITI KORISTAN INSTRUMENT U PROCENI ISHODA JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA?

Sušić G¹, Stojanović R¹, Soldatović P.

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

Uvod: Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je hronična, inflamacijska bolest koja u velikom meri remeti funkcijuskusposobnost, ali i kvalitet života obolelog deteta i njegove porodice.

Cilj rada: da se ispita da li upitnik za procenu funkcijske sposobnosti (Childhood Health Assessment Questionnaire - CHAQ) može biti validni instrument za procenu ishoda bolesti.

Metod i bolesnici: Studija je uključila 87 bolesnika (Ž 69%, M 31%), prosečnog uzrasta 14,1 god., trajanje bolesti 5,2 godine (Med) koji su bili praćeni prosečno 3,7 (2-5)god. Roditelji/bolesnici stariji od 12 god. popunjavali su upitnik – CHAQna početku i na kraju istraživanja. Na osnovu upitnika računat je indeks nesposobnosti (disability index – DI) čija se vrednost kreće u rasponu od 0-3. CHAQ-DI=0 uzet je kao normalna funkcijska sposobnost, =,125-0,5= blagi funkcijski

deficit, CHAQ-DI $\geq 0,6$ =umeren/težak funkcijski deficit. Pedesetpet (68,7%) bolesnika je lečeno metotreksatom, 42 (52,8%) bolesnika etanercepto. Ishod bolesti je definisan kao aktivna bolest ili remisija (prema kriterijumima Wallace i sar. iz 2004.) Za procenu prediktivne sposobnosti korišćeni su regresioni modeli.

Rezultati: CHAQ-DI na početku je bio 0,541, a na kraju praćenja 0,389 ($p<0,05$). Broj bolesnika sa umerenim/teškim funkcijskim deficitom se smanjio sa 29 to 18 (33,3% vs. 20,7%, $p<0,01$). Broj bolesnika koji je postigao remisiju povećao se sa 15 to 47 (17,2% vs. 54,0%, $p<0,001$). Sedamdeset (80,6%) bolesnika sa normalnom funkcijskom sposobnošću na početku studije, bilo je u remisiji na kraju istraživanja, dok je 66 (75,9%) bolesnika sa umerenim/teškim funkcijskim deficitom na početku, imalo aktivnu bolest na poslednjem pregledu. CHAQ je pokazao dobru prediktivnu sposobnost (u 71,3%). Odnos šansi da bolesnici sa blagim funkcijskim deficitom imaju aktivnu bolest je bila visoka (OR 3,33, CI=1,034-10,746, $p=0,044$), a za bolesti sa umerenim/teškim deficitom je bila vrlo visoka (OR 13,095, CI=3,821-44,882, $p<0,001$), u poređenju sa bolesnicima čiji je CHAQ DI=0. Hazard odnos za bolesnike sa CHAQ-DI $\geq 0,6$ na početku da imaju aktivnu bolest bio je 4,595 CI=1,855-11,385, $p<0,001$).

Zaključak: CHAQ je validan instrument u predviđanju ishoda JIA. Zbog svoje jednostavnosti i pouzdanosti vrlo je koristan u svakodnevnoj kliničkoj praksi u identifikovanju bolesnika sa lošijom prognozom.

*Wallace CA et al. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis (JIA) . J Rheumatol 2004;31:2290-94.

US 03.

ZNAČAJ PROCENE PAMĆENJA KOD OBOLELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA

Snežana Tomašević-Todorović, Ksenija Bošković*, Danka Filipović†, Nada Naumović†*

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

†Medicinski fakultet, Novi Sad

Uvod: Dijagnostika kognitivnih disfunkcija kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom često se previdi, bez obzira na njihov značaj i učestalost.

Cilj rada: Cilj rada je bila procena funkcije pamćenja bolesnika sa reumatoidnim artritisom u zavisnosti od intenziteta bola, dužine trajanja i stepena aktivnosti bolesti, anatomske i funkcijske stadijuma bolesti.

Materijal i metode: Istraživanje je obuhvatilo 60 bolesnika sa reumatoidnim artritisom (53 žene, 7 muškaraca), i 30 zdravih ispitanika (27 žena, 3 muškarca), starosti do 55 godina, koji su pregledani i testirani u Klinici za medicinsku rehabilitaciju i Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti. Kognitivni status je procenjivan (Wechslerovom skalom pamćenja-WBsp), funkcionalni status (Health Assessment Questionnaire, HAQ), aktivnost bolesti primenom indeksa aktivnosti bolesti (DAS 28).

Rezultati: Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u koeficijentima pamćenja između obolelih od reumatoidnog artritisa ($124,69 \pm 13,62$) i zdravih ispitanika ($136,37 \pm 6,06$) ($p<0,001$). Upoređivanjem prosečnih vrednosti sirovih skorova pojedinih subtestova utvrđena je statistički značajna razlika između obolelih od reumatoidnog artritisa i zdravih ispitanika na subtestovima mentalne kontrole, brojanja, vizuelnih reprodukcija ($p<0,001$), kao i logičkog pamćenja ($p<0,05$), ali nije ustanovljena razlika na subtestu asocijativnog pamćenja ($p>0,1$). Nije ustanovljena statistički značajna korelacija koeficijenta pamćenja sa pokazateljima aktivnosti bolesti.

Zaključak: Prosečne vrednosti koeficijenta pamćenja su bile statistički značajno lošije u grupi obolelih od reumatoidnog artritisa u odnosu na kontrolnu grupu, što zahteva pravovremenu dijagnostiku i adekvatan tretman.

US 04.

RAJTEROV SINDROM, ANALIZA 312 BOLESNIKA

Jaroslav Bojović, Nataša Strelčić, Ljiljana Pavlica, Biljana Miličić

Vojnomedicinska akademija (VMA) Beograd, Crnotravska 17

Uvod: Reiterov sindrom je seronegativni reaktivni artritis koji se ispoljava posle akutne urogenitalne (uretritis, cervicitis) ili enterokolitisne infekcije, a pridružene oftalmološke i/ili mukokutane promene čine kliničku sliku potpunog oblika bolesti.

Cilj rada: Cilj ovog rada je utvrdjivanje kliničkih i radioloških karakteristika, kao i mogućih etioloških činilaca kod bolesnika sa RS

Materijal i metode: Studijom je obuhvaćeno 312 bolesnika sa sigurnom dijagnozom Reiterovog sindroma (RS) ispitivanih i lečenih u Klinici za reumatologiju VMA u periodu od 40 godina (1970. do 2009., od toga 279 osoba

muškog i 33 osobe ženskog pola (odnos 8,5:1), životne dobi od 14 do 65 godina (prosečno 27,2 god.). Dijagnoza bolesti postavljena je na osnovu kliničkog nalaza najmanje dve od četiri osnovne odlike RS: akutna urogenitalna ili enteralna infekcija, artritis, oftalmološke i mukokutane promene.

Rezultati: Porodičnu pojavu bolesti imalo je 5, a juvenilni oblik 8 bolesnika. HLA - B27 antigen bio je prisutan u 83,5% obolelih. Kod 242 (77,5%) bolesnika utvrđen je urogenitalni oblik bolesti, kod 52 (16,5%) enterokolitisni, a u 18 (6%) mesto infekcije nije otkriveno. Tri ili dva glavna znaka RS bila su prisutna kod približno istog broja obolelih (41,7% odnosno 44,2%), dok je sva četiri znaka bolesti imalo 14,1% bolesnika. Akutni ili subakutni tok imalo je 40,5%, recidivski 31%, a hronični 28,5% bolesnika. Klinički se bolest ispoljila na lokomotornom sistemu najčešće kao asimetrični oligoartritis lokalizovan na donjim ekstremitetima (57,4%). Sakroilijski artritis jednostrani, ili češće asimetrični obostrani, radiološki utvrđen, bio je prisutan kod 35,2% obolelih. Samo jedan bolesnik imao je sakroiliitis bez ispoljenog perifernog artritisa. Bol u peti imalo je 36,2%, a daktilitis, češće na stopalima 17,6% bolesnika. Radiološke promene nađene su kod 45,5% obolelih, najčešće na sakroilijskim zglobovima i petnoj kosti. U sinovijskoj tečnosti kod 44,8% (26/58) bolesnika, izolovana je *Chlamydia trachomatis*, ureplazma ili genitalna mikoplazma. Najčešća urogenitalna promena kod obolelih od Rajterovog sindroma bila je uretritis (62,1%), oftalmološka konjuktivitis (35,5%) a mukokutana balanitis (11,2%). Sigurno ostećenje srca i bubrega osnovnom bolesću imalo je 3 (0,9%) odnosno 6 (2%) bolesnika. Nisu nađene razlike u kliničkom ispoljavanju RS među polovima. Terapijski pristup zavisio je od aktuelne prezentacije bolesti i bio je usmerena ka lečenju artritisa i prisutne infekcije. Kod svih pacijenata sa artritiskom primenjena je terapija NSAIL i kasnije fizikalna terapija. Glikokortikosteroidi su primenjeni u akutnoj fazi, kod težih oblika, sistemski i/ili lokalno intraartikularno. Kod hroničnih oblika bolesti, bolesnika sa kožnim promenama i promenama na noktima, primenjeni su lekovi iz grupe bazičnih (25,6%), i kod 6 bolesnika radijacijska sinovijektomija. Kod 42 bolesnika sprovedena terapijska artroskopska sinovijektomija uz tromesečnu antibiotsku terapiju nakon čega je kod 74% pacijenata postignuta remisija bolesti a kod 50% već nakon mesec dana. Kod 30 bolesnika koji su primali prolongiranom antibiotskom terapijom bez sinovijektomije, nakon tri meseca remisija je postignuta u 60% bolesnika dok je kod bolesnika kod kojih je primenjena konvencionalna terapija remisija nakon tri meseca postignuta kod 36,5% bolesnika.

Zaključak: Rajterov sindrom je multisistemska bolest, koja se predominantno javlja kod HLA B27, pozitivnih mladih muskaraca. Dijagnoza se nekada teško postavlja zbog raznolikosti kliničke slike. Nalaz prouzrokovala u sinoviji, ili sinovijskoj tečnosti sve više ukazuje da je moguće da se radi o infekcijskom a ne reaktivnom artritisu. Kod naših bolesnika primena sinovijektomije i tromesečne antibiotske terapije dala je najbolje rezultate. Sinovijektomija je značajno doprinela remisiji jer je hipertrofična sinovija uklonjena i time značajno smanjen broj i patogenost bakterija u zglobovima. Kod hroničnih i recidivskih artritisa sa ispoljenim perifernim artritiskom ili kožnim promenama neophodno je primeniti bazičnu terapiju.

US 05.

PRIMENA BIOLOŠKE TERAPIJE U KLINIČKOJ PRAKSI, REZULTATI NACIONALNOG REGISTRA-NARRAS

Nemanja Damjanov¹, Dušan Stefanović², Tatjana Ilić³, Aleksandar Dimić⁴, Milijanka Lazarević⁵

¹Institut za reumatologiju Beograd; ²Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju VMA Beograd; ³Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju Kliničkog centra Vojvodine, Novi Sad; ⁴Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška banja", Niška Banja; ⁵Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad, Srbija

Uvod: Primena biološke terapije je promenila ishod i tok lečenja reumatoidnog artritisa (RA). Pored strogo kontrolisanih randomizovanih studija o efikasnosti jednog leka, registri prikazuju efikasnost svih terapijskih opcija primenjenih u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Cilj rada: Utvrditi efikasnost primene biološke terapije u lečenju reumatoidnog artritisa nakon 12, 24 i 52 nedelje, u okviru Nacionalnog Registra za Reumatoidni Artritis Srbije- NARRAS.

Bolesnici i metode: Svi reumatološki centri u Srbiji imaju mogućnost aktivnog upisa bolesnika u registar i do sada je upisano 2199 bolesnika, starosti 59.05±10.94 godina, od kojih je 445 (17,4%) na biološkoj terapiji, starosti 52.06±11.17 godina, ženskog pola u 83,2%. Prosečno trajanje bolesti je 127.07±108,35 meseci. Kao prvi biološki lek, etanercept je primilo 336, dok je rituksimab primilo 133 bolesnika (50% kao prvi biološki lek). Prema funkcionalnim klasama bolesnici na biološkoj terapiji imaju klasu 1 (9,7%), klasu 2 (47%), klasu 3 (23,8%) i klasu 4 (19,3%). Statistička značajnost procenjena je metodom *General linear model*.

Rezultati: Bolesnicima lečenih etanerceptom, prosečna vrednost DAS28 je značajno smanjen nakon 24 nedelje za 1.42 (sa 6.41±1.07 na 4.99±1.27), dok dalje smanjenje nije statistički značajno. Prosečno vreme do uključivanja rituksimaba iznosi 11.39±5.88 meseci, vrednosti DAS28 pre započinjanja rituksimaba su 6.13±1.01, nakon prvog kursa (5.62±1.17)

i nakon drugog kursa (5.16 ± 1.11). Prosečno vreme između prvog/ drugog/ trećeg kursa rituksimaba je 8.9 ± 4.61 i 7.64 ± 3.22 meseci. Svaka primena rituksimaba dovela je do daljeg, statistički značajnog smanjenja DAS28, $p < 0.0001$. Ako se uporede grupe bolesnika koji su prešle sa etanercepta na rituksimab u periodu >12 meseci u odnosu na period <12 meseci, ne postoji statistički značajna razlika u promeni DAS28, ali je apsolutno smanjenje DAS28 veće u podgrupi <12 meseci (sa 6.39 ± 0.85 na 5.00 ± 1.10 i sa 6.02 ± 0.96 na 5.38 ± 1.19). Analizom rezultata prema dužini intervala između kurseva (za potrebe ove analize presek je do 7 meseci), pokazano je značajnije smanjenje DAS28 kod grupe koja je primala rituksimab u periodu ≤ 7 meseci u odnosu na grupu koja je primala rituksimab nakon 7 meseci (1.4 i 0.2 , $p = 0.0001$).

Zaključak: Lečenje Etanerceptom dovelo je do prosečno značajnog smanjenja aktivnosti RA u toku prvih 6 meseci lečenja, uz dodatno smanjenje u nastavku lečenja. Primena rituksimaba u RA dovela je do značajnog i održivog smanjenja DAS28. Rituximab je bio efikasniji kada su kursevi ponavljani na 6 meseci, u odnosu na ponavljanje u periodu dužem od 7 meseci.

US 06.

NACIONALNI REGISTAR ZA OSTEOPOROZU I PRELOM KUKA

S. Novković¹, D. Milovanović², N. Pilipović¹, M. Bumbaširević², K. Simić-Pašalić¹

¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Institut za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju KCS, Beograd

Uvod: Radna grupa za osteoporozu, Udruženja reumatologa Srbije, u saradnji sa Institutom za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju KCS, formirala je „Nacionalni registar za osteoporozu i prelom kuka“.

Cilj projekta je evidencija broja spontanih preloma kuka u Beogradu i doprinos prevenciji i lečenju osteoporoze i osteoporotskih preloma.

Metode: Od ukupnog broja bolesnika sa prelomom kuka, lečenih u Institutu za traumatologiju u periodu od septembra 2010. do aprila 2011. g. (20 mes.), izdvojena je grupa kod kojih je prelom nastao dejstvom male sile (osteoporotski prelom). Ovi bolesnici upućeni su u Institut za reumatologiju, radi upisivanja u registar, osteodenzitometrijskog (DXA) merenje na kičmi i kuku, evidenciji faktora rizika za osteoporozu (OP) i predloga za terapiju.

Rezultati i diskusija: U navedenom periodu od 20 mes. u Institutu za ortopediju lečeno je ukupno 827 bolesnika sa prelomom kuka. Osteoporotski prelom imalo je 694 bolesnika (83,9%), 511 žena (73,6%) i 183 muškaraca (26,4%), prosečne starosti $77,14 \pm 9,34$ god. (51-98 g.). Najveći broj preloma (75,94%), zabeležen je u starosnoj dobi od 70 do 89 g. Nije bilo statistički značajne razlike između učestalosti preloma vrata butne kosti (399, 57,49%) i transtrohanternih preloma (295, 42,51%). Iz ove grupe u Institut za reumatologiju pregledano je i upisano u Nacionalni registar 86 bolesnika, 74 žena i 12 muškaraca, prosečne starosti $67,02 \pm 7,25$ (52-83) god. DXA pregledom lumbalne kičme dobijena je prosečna vrednost T scora od $-2,11 \pm 0,82$ SD, BMD je prosečno iznosio $0,924 \pm 0,132$, a prosečna vrednost Z scora bila je $-0,72 \pm 0,21$. DXA pregledom kuka zabeležena je prosečna vrednost T scora od $-2,42 \pm 1,06$ SD, prosečna vrednost BMD bila je $0,715 \pm 0,217$, a Z skor iznosio je prosečno $-1,56 \pm 0,93$. Pored spontanog preloma, bolesnici su imali i druge faktore rizika za osteoporozu, prosečno 3,67 (od 1 do 7). U ispitivanoj grupi samo 14 (16,27%) bolesnika imali su saznanje o osteoporozi i pravilno su se lečili.

Uzrok slabog odaziva bolesnika na pregled i upisivanje u registar, najverovatnije su godine starosti, nemotivisanost i slaba pokretljivost, odnosno loša funkcijska sposobnost.

Zaključak: Spontani prelom kuka javlja se najčešće kod osoba ženskog pola, preko 70 godina starosti, koje imaju višestruke faktore rizika. Prosečna vrednost mineralne koštane gustine kod ispitivanih osoba, na kičmi i kuku, na nivou je osteopenije, a lošiji nalaz zabeležen je pri pregledu kuka. Zbog toga je odluka o prevenciji i lečenju osteoporoze zasnovana pre svega na registrovanju ozbiljnih faktora rizika, a ne na merenju koštane mase. Visok stepen mortaliteta nakon preloma kuka, još jednom potvrđuje značaj aktivnosti svih nas u borbi protiv osteoporoze.

US 07.

KARAKTERISTIKE BOLESTI KOD OBOLELIH OD RAZLIČITIH KLINIČKIH PODTIPOVA SISTEMSKE SKLEROZE (EUSTAR MEDS BAZA PODATAKA)

Katarina Simić-Pašalić¹, Ivan Jeremić¹, Gordana Marinković² i Nemanja Damjanov¹,
 Institut za reumatologiju, Beograd¹, Dom zdravlja „Zvezdara“²

Uvod: Sistemska skleroza (SSc) je multisistemska, heterogena bolest nepredvidljivog toka, čija patogeneza uključuje endotel, epitel, fibroblaste, urođeni i adaptivni imunski sistem, solubilne medijatore, dajući mnogostruke kombinacije kliničkih manifestacija u okviru osnovnih podtipova bolesti: difuzne i limitirane SSc.

Cilj: Ispitati razlike učestalosti kliničkih karakteristika između difuznog i limitiranog podtipa SSc.

Materijal i metode: Studijom preseka su prikupljeni i analizirani podaci o demografskim odlikama i učestalostima kliničkih manifestacija kod 160 obolelih od SSc, koji su uključeni u internacionalnu Eular Scleroderma Trials And Research (EUSTAR) bazu podataka, ispred Instituta za reumatologiju, kao jednog od EUSTAR centara. Za početak bolesti je uzeta pojava prve manifestacije bolesti, osim postojanja Rejnoov-og fenomena (RPh). Ispitana je značajnost razlika demografskih i kliničkih karakteristika bolesti između difuzne i limitirane SSc, primenjeni su odgovarajući statistički testovi u programu SPSS 14.

Rezultati: U EUSTAR bazu podataka uključeno je 160 obolelih od SSc, od kojih je 141 (88,1%) ženskog pola. Ukupno 90 (56,2%, od kojih su 95,5% žene) je imalo limitirani oblik, a 70 (43,7%, od kojih su 78,5% žene), difuzni oblik SSc. Prosečna starost obolelih od SSc je 59,1 (27-78) godina, a prosečno trajanje bolesti je 9,2 (1-28) godine, prosečno trajanje RPh pre pojave bolesti je 13,2 (1-22) godine. Nije bilo statistički značajne razlike u demografskim karakteristikama bolesti, između ISSc i dSSc. Visoko statistički značajna razlika je nađena u vrednostima modifikovanog skin scora (MRSS) između dSSc i ISSc bolesnika (16,9 vs 8 $p=0,000$). U podgrupi dSSc su značajno češće ispunjeni American College of Rheumatology (ACR) kriterijumi za dijagnozu SSc, u odnosu na podgrupu sa ISSc: 100% vs 89,5% ($p<0,05$). Statistički značajna razlika je nađena u učestalosti dispnee: 48,5% vs 30,6%, kontraktura zglobova: 78,8% vs 60%, ATA pozitivnosti: 73,1% vs 30,2%, pojave dijastolne disfunkcije leve komore: 36,9% vs 21,2%, atrofije mišića: 24,2% vs 11,8% (za sve $p<0,05$), kao i pojave tetivnog trenja: 30,3% vs 2,4%, fibroze pluća: 47,7% vs 18,6% (za oba, $p<0,01$), u podgrupi obolelih od dSSc, u odnosu na ISSc, a kod ISSc je značajno češće zabeležena ACA pozitivnost (59,3% vs 15,2%, $p<0,05$).

Zaključci: U našoj EUSTAR bazi podataka obolelih od SSc, nije bilo razlika u demografskim karakteristikama između bolesnika sa različitim podtipom bolesti. Kod dSSc je nađena značajno veća učestalost fibroze pluća, dijastolne disfunkcije leve komore, dispneje, atrofije mišića, kontraktura zglobova, tetivnog trenja, ATA pozitivnosti, ispunjenja ACR kriterijuma za dijagnozu SSc kao i više vrednosti Rodnanovog skin skora, u odnosu na ISSc, dok je kod podgrupe ISSc bolesnika nađena veća učestalost pozitivnih ACA.

US 08.

UČESTALOST I TEŽINA POREMEĆAJA BUBREŽNE FUNKCIJE KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

Predrag Ostojić, Tatjana Jović, Slađana Živojinović, Nada Pilipović, Katarina Gošić, Nemanja Damjanov
 Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: autopsijska istraživanja ukazuju na oštećenje bubrega kod 60-80% bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc). Najdramatičnija klinička manifestacija oštećenja bubrega je tzv. sklerodermijska renalna kriza, koja se javlja kod oko 10% obolelih, dok se kod većine bolesnika beleži postepen razvoj bubrežne slabosti.

Cilj rada: da se ispita učestalost i težina bubrežne insuficijencije kod bolesnika sa SSc i da se utvrde mogući faktori rizika

Bolesnici i metode: u istraživanje je uključeno 43 bolesnika sa SSc, prosečne starosti 54 godine i 10 meseci, prosečnog trajanja bolesti 7 godina i 8 meseci. 29 (67,4%) bolesnika imalo je ograničenu SSc (oSSc), a 14 (32,6%) difuzni oblik bolesti (dSSc). Anticentromerna antitela (ACA) su bila pozitivna kod 19 (44,2%), a antitela na topoizomerazu-I (ATA) kod 24 (55,8%) ispitanika. Funkcija bubrega je kod svih bolesnika procenjena izračunavanjem klirensa kreatinina (Ccr). Insuficijencija bubrega je definisana kao vrednost Ccr<90ml/min. Na osnovu vrednosti Ccr razlikuju se četiri stadijuma bubrežne slabosti – blaga (60-89ml/min), umerena (30-59ml/min), teška (15-29ml/min) i terminalna (<15ml/min). Ispitana je učestalost i težina bubrežne insuficijencije kod bolesnika sa SSc i procenjena povezanost bubrežne slabosti

sa starošću bolesnika, trajanjem i oblikom bolesti, antitelima, ranije dijagnostikovanom arterijskom hipertenzijom i primenjenom terapijom. U cilju utvrđivanja statističke značajnosti razlike korišćen je Studentov t-test za parametarske, a Mann-Whitney test za neparametarske podatke, dok je statistička značajnost korelacije procenjena Spearmanovim testom.

Rezultati: insuficijencija bubrega zabeležena je kod 33/43 (76.7%) bolesnika sa SSc. Blaga bubrežna insuficijencija je utvrđena kod 16/43 (37.2%) bolesnika, umerena kod 16/43 (37.2%), a teška insuficijencija kod 1/43 (2.3%). Uočena je statistički značajna negativna korelacija između vrednosti Ccr i starosti ispitanika ($p=-0.40$, $p=0.008$), odnosno Ccr i trajanja bolesti ($p=-0.30$, $p=0.05$). Nije bilo značajne razlike ($p=0.81$) u prosečnoj vrednosti Ccr kod bolesnika sa pozitivnim ACA (69.2 ± 22.7 ml/min) i ATA (70.4 ± 27.6 ml/min). Prosečna vrednost Ccr bila je statistički značajno niža kod bolesnika sa oSSc u odnosu na bolesnike sa difuznim oblikom bolesti (oSSc : dSSc = $61.9 : 86.4$ ml/min, $p=0.002$). Bolesnici koji su uzimali nesteroidne antireumatike imali su značajno nižu prosečnu vrednosti Ccr u odnosu na one koji nisu uzimali ove lekove (57.4 vs. 76.7 ml/min, $p=0.01$), što je uočeno i kod bolesnika koji su pili kortikosteroide (56.1 vs 76.8 ml/min, $p=0.012$). Vrednosti Ccr bolesnika koji su lečeni citostaticima, ACE-inhibitorima ili blokatorima kalcijumovih kanala, nisu se značajno razlikovale od vrednosti zabeleženih kod bolesnika koji nisu uzimali ove lekove. Nije bilo značajne razlike u prosečnoj vrednosti Ccr kod bolesnika sa ili bez arterijske hipertenzije (66.5 vs 69.9 , $p=0.61$).

Zaključak: insuficijencija bubrega je česta kod bolesnika sa SSc. Bubrežna slabost je teža kod starijih bolesnika, sa dužim trajanjem bolesti i ograničenim oblikom SSc, kao i kod bolesnika koji uzimaju kortikosteroide ili nesteroidne antireumatike. Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima i blokatori kalcijumovih kanala ne utiču na razvoj i težinu bubrežne slabosti kod bolesnika sa SSc.

US 09.

UDRUŽENOST ANTITELA NA CIKLIČNI CITRULINISANI PEPTID SA EROZIVNIM ARTRITISOM KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM: KLINIČKO-RADIOGRAFSKA I PROCENA MAGNETNOM REZONANCIJOM

B.Stamenković¹, A.Stanković¹, A.Dimić¹, N.Damjanov², D.Menković¹, J.Nedović¹, S.Stojanović¹, S.Milenković¹, V. Zivković¹

¹Klinika za reumatologiju, Institut Niska banja, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, ²Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Antitela na ciklični citrulinisani peptid (anti CCP At) visoko su specifična za reumatoidni artritis (RA) i vazan su prognostički marker za razvoj erozivnog artritisa. Manji broj studija dokazao je njihovo prisustvo u sistemske sklerozi (SSc), sa manjom učestalošću u odnosu na RA.

Cilj rada: Utvrditi učestalost anti CCP At u SSc, povezanost sa klinički prisutnim artritisom na zglobovima saka; ispitati udruženost ovih At sa radiografskim (RTG) i inflamatornim promenama na magnetnoj rezonanciji (MR) kod bolesnika sa SSc.

Materijal i metode: Ispitivanje je obuhvatilo 82 SSc bolesnika prosečne starosti 54.4 ± 12.6 g- 59 sa limitiranom (ISSc), 23 sa difuznom (dSSc) formom i 28 zdravih osoba kontrolne grupe (KG) istih godina starosti. Svim ispitanicima sa SSc i KG određena su anti CCPAt, reumatoidni faktor (RF) i urađena je RTG saka sa ručnim zglobovima. Pregled zglobova MR urađen je na aparatu 0.2T Artroskan MRI Unit (Esaote Biomedica, Genoa, Italy) kod svih SSc bolesnika. Radi boljeg razlikovanja intenziteta signala sinovije korišćeno je kontrastno sredstvo u vidu intravenozne bolus injekcije 0,1 mmol/kg Gadolinijuma (Gadopentate Dimeglumine-Magnevist®, Gd DTPA, Schering).

Rezultati: Anti CCP At nađena su kod 11/82 (13,4%) bolesnika sa SSc: kod 4/59 sa ISSc i 7/23 sa dSSc; u KG ispitanika nisu nađena. Statistički je značajno veći procenat bolesnika sa dSSc u odnosu na ISSc imao pozitivna anti CCPAt (30,4% prema 6,8%, $p=0,009$). Pozitivan RF utvrđen je kod 13/82 (15,9%) SSc bolesnika: 9/59 (15,2%) sa ISSc i 4/23 (17,4%) sa dSSc; nije nađen u KG ispitanika. Artritis je utvrđen kod 14/82 (17,1%) bolesnika sa SSc, marginalne erozije-radiografski kod 14/82 (17,1%) bolesnika. Utvrđena je statistički značajna povezanost između pozitivnih anti CCP At i artritisa ($p < 0.0001$) i pozitivnih anti CCP i erozija ($p = 0.0002$). MR pregledom utvrđena je učestalost erozija u 9/11 (81,8%) SSc bolesnika sa pozitivnim anti CCPAt, dok je RTG pregledom učestalost ovih promena bila manja, kod 7/11 (63,6%), bez statističke značajnosti ($p=0.635$). Utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti erozija kod SSc bolesnika sa pozitivnim u odnosu na one sa negativnim anti CCP At (9/11, 81,8% prema 34/71, 47,8%, $p=0,037$). Prekursori erozivnih promena bili su zastupljeni kod skoro svih SSc bolesnika sa pozitivnim anti CCP antitelima, u manjem procentu kod anti CCP negativnih bolesnika sa SSc, mada razlika u učestalosti nije bila statistički značajna: sinovitis je nađen u 10/11 (90,9%) anti CCP pozitivnih i 50/71 (71,4%) anti CCP negativnih SSc bolesnika, $p=0,273$; kostani edem utvrđen je kod 10/11 (90,9%) anti CCP pozitivnih i kod 44/71 (61,9%) anti CCP negativnih SSc bolesnika ($p=0,088$).

Zaključak: Anti CCP su povezana sa kliničkim znacima artritisa, radiografski prisutnim erozijama i inflamatornim promenama na magnetnoj rezonanciji na sakama u bolesnika sa SSs. U cilju ranog otkrivanja i kvantifikacije inflamatornih promena na zglobovima značajno mesto ima MR, senzitivna i neinvazivna metoda, koja omogućava raniju i precizniju vizuelizaciju kostanih erozija od radiografije

US 10.

KLINIČKE I IMUNOSEROLOŠKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA SA ANTIFOSFOLIPIDNIM SINDROMOM-preliminarni izveštaj rezultata nacionalnog registra bolesnika sa AFS (Projekat MNTR RS)

Stojanović Ljudmila¹, A.Đoković¹, I.Elezović², N.Ilijevski³, Ž.Miković⁴, B.Pažin⁴, N.Damjanov⁵, V.Dopsaj⁶, D.Popović-Kuzmanović¹, N.Stanisavljević¹ i D.Marislavljević¹

¹KBC "Bežanijska Kosa", Nastavna baza Medicinskog fakulteta, Beograd.

²Institut Hematologije KCS, Beograd. ³Institut za kardiovaskularne bolesti, Dedinje, Beograd

⁴GAK Narodni front, Beograd. ⁵Institut reumatologije, Beograd. ⁶Institut za medicinsku biohemiju, KCS, Beograd

Uvod: Antifosfolipidni sindrom (AFS) predstavlja autoimuno oboljenje koje se karakteriše prisustvom antifosfolipidnih antitela (aFL) udruženih sa pojavom arterijskih i venskih tromboza, i/ili akušerskom patologijom. Može se ispoljiti kao samostalno oboljenje kada se označava kao primarni (PAFS) ili u sklopu druge autoimune bolesti (najčešće sistemskog eritemskog lupusa (SLE) kada se označava kao sekundarni AFS (SAFS). U retkim slučajevima može se ispoljiti kao generalizovana tromboza sa zahvatanjem više organa - katastrofični AFS (KAFS).

Cilj rada: Demonstracija preliminarnih rezultata nacionalnog projekta.

Materijal i metode: Projekat je započet januara 2011. godine i nastavak je prethodnog perioda od 2006. Prikupljeni su podaci o svim kliničkim i laboratorijskim karakteristikama kod 374 bolesnika sa AFS: 260 PAFS (69.5%): 76.2% žena i 23.8% muškaraca; prosečne starosti 45.60±13.33 godina; i kod 114 (30.5%) SAFS: 87.7% žena i 12.3% muškaraca; prosečne starosti 46.29±15.01 godina.

Rezultati: U PAFS grupi 27.7% bolesnika je imalo periferne venske tromboze, 10.4% periferne arterijske tromboze, 47.7% bolesnika je ispoljilo neurološke, 22.3% kardiološke, 16.5% plućne, 26.4% kožne a 21.9% hematološke manifestacije. Kod bolesnika sa SAFS 20.2% bolesnika je imalo periferne venske tromboze, 8.8% periferne arterijske tromboze, čak 72.8% bolesnika je ispoljilo neurološke, 37.7% kardiološke, 12.3% plućne, 79.8% kožne a 36.2% hematološke manifestacije. Posebno je analizirana akušerska patologija. U PAFS grupi bilo je 70 trudnica i ukupno 179 trudnoća sa 83.8% zdrave (živorođene) dece. Broj mrtvorodne dece (FMU) iznosio je 5.9% i zabeležen je kod trudnica koje nisu bile na antiagregacionoj ili antikoagulantnoj terapiji. U 2.3% bolesnika sa PAFS i 8.8% bolesnika sa SAFS bolest se ispoljila kao KAFS. U PAFS grupi bilo je 35.8% sa pozitivnim aCL-IgG At, 53.8% sa aCL-IgM, 31.9% sa pozitivnim β2GPI IgG i 37.3% sa pozitivnim β2GPI IgM At. 51.2% bolesnika je imalo pozitivan LA. U SAFS grupi 58.8% sa pozitivnim aCL-IgG At, 63.2% sa aCL-IgM, 42.1% sa pozitivnim β2GPI IgG i 43.9% sa pozitivnim β2GPI IgM At. 49.1% bolesnika je imalo pozitivan LA.

Zaključak: Preliminarni rezultati našeg nacionalnog projekta ukazuju na neophodnost multidisciplinarnog pristupa u tretmanu bolesnika sa AFS upravo zbog njegovih sistemskih manifestacija.

US 11.

POVEZANOST TIP A ANTIFOSFOLIPIDNIH ANTITELA SA KARDIOVASKULARNIM MANIFESTACIJAMA U BOLESNIKA SA PRIMARNIM I SEKUNDARNIM ANTIFOSFOLIPIDNIM SINDROMOM - PREMA NACIONALNOM PROJEKTU MNT RS

Aleksandra Đoković, Lj. Stojanović, N. Stanisavljević, D.Popović-Kuzmanović, S.Banicević, J. Šaponjski, M. Krotin, D. Marislavljević

Kliničko bolnički centar Bežanijska kosa, Nastavna baza Medicinskog fakulteta, Beograd, Srbija

Uvod: Antifosfolipidni sindrom (AFS) pripada grupi autoimunih oboljenja. Manifestuje se kao primarna (PAFS) ili sekundarna bolest u okviru sistemskih bolesti (SAPS).

Cilj rada: Demonstracija preliminarnih rezultata nacionalnog projekta sa osvrtom na kardiovaskularne pojave.

Materijal i metode: Analizirano je 374 bolesnika sa AFS: 260 PAFS (69.5%) (76.2% žena i 23.8% muškaraca), prosečne starosti 45.60 ± 13.33 godina i 114 (30.5%) SAFS bolesnika (87.7% žena i 12.3% muškaraca), prosečne starosti 46.29 ± 15.01 godina. Analiza antifosfolipidnih antitela (aFL) obuhvatila je aKL (IgG/IgM), β_2 GPI (IgG/IgM), i LA. Svim pacijentima učinjen je ehokardiografski pregled u cilju detekcije intrakardijalnog tromba i valvularnih promena u smislu vegetacija, pseudoinfektivnog endokardita ili njihove disfunkcije. Prikupljeni su i podaci kada je reč o nefatalnim kardiovaskularnim događajima (pojava infarkta miokarda (IM) ili nestabilne angine pektoris, revaskularizacija miokarda hirurskim putem ili perkutanom koronarnom intervencijom, postojanje hronične kardiomiopatije i pojava srčane insuficijencije.

Rezultati: U PAFS grupi bilo je 35.8% sa pozitivnim aKL-IgG, 53.8% sa aKL-IgM, 31.9% sa pozitivnim β_2 GPI-IgG i 37.3% sa pozitivnim β_2 GPI-IgM. 51.2% bolesnika je imalo pozitivan LA. U SAFS grupi 58.8% sa pozitivnim aKL-IgG, 63.2% sa aKL-IgM, 42.1% sa pozitivnim β_2 GPI-IgG i 43.9% sa pozitivnim β_2 GPI-IgM. 49.1% bolesnika je imalo pozitivan LA. aKL-IgM pozitivnost u PAFS grupi je bila povezana sa nizom incidencom sveukupnih kardiovaskularnih događaja ($p=0.044$) dok je prisustvo LA visoko statistički značajno povezano sa pojavom IM ($p=0.004$). Kod SAFS pacijenata prisustvo aKL-IgM je bilo značajno povezano sa pojavom pseudoinfektivnog endokardita ($p=0.036$), a β_2 GPI-IgM sa disfunkcijom valvula ($p=0.027$). Druge kardiološke pojave nisu statistički značajno povezani u obe grupe naših bolesnika sa tipom aFL-a.

Zaključak: Preliminarni rezultati naseg projekta ukazali su na potrebu za daljim ispitivanjem negativne ili pozitivne prediktivne moći pojedinih aFL kada je reč o kardiovaskularnim manifestacijama kod bolesnika sa primarnim i/ili sekundarnim AFS-om.

US 12.

TESTOVI PROCENE RIZIKA ZA PAD KOD PACIJENATA SA SENILNOM OSTEOPOROZOM

Sladana Božilov, Aleksandar Dimić, Vesna Bošnjaković

Institut Niška Banja

Uvod: Pad je bilo koja situacija u kojoj osoba gubi kontrolu nad uspravnim stavom i nevoljno pada. Postoji sinkopalni pad koji je udružen sa promenom svesti pre padanja i nesinkopalni pad-spoljašnji, uzrokovani jakom spolnom silom i unutrašnji- uzrokovani poremećajem u lokomotornom aparatu u toku uobičajenih dnevnih aktivnosti takozvani lokomotorni pad. Kao posledica padova nastaju frakture kao najteža komplikacija osteoporoze.

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

Metod: Prospektivno ispitivanje je sprovedeno u Institutu Niška Banja od 1.7.2010-1.05.2011. U ispitivanje su uključeni pacijenti sa prelomom i senilnom osteoporozom (osteoporoza potvrđena osteodenzitometrijom). Pacijenti su upućeni na stacionarnu rehabilitaciju u Institut Niška Banja. Ukupan broj pacijenata je 56. Distribucija po polu: 52 žene i 4 muškarca. Prosečna starost 69,5 godina. Lokalizacija prethodnog preloma: prelomi potkolenice – 14 pacijenata, prelomi butne kosti – 32 pacijenata, prelomi podlaktice – 6 pacijenata, prelomi kičmenih pršljenova – 10 pacijenata. Za ispitivanje su korišćeni testovi procene rizika za pad: Tandem Standing Test- test za procenu balansa, Timed-Up & Go Test – procena hoda i misicne funkcije, test uobičajene brzine hoda, Chair Rising Test - test misicne snage.

Rezultati: Tandem Standing Test – za procenu balansa- svi pacijenti su bili u tandem položaju kraće od 10 sekundi – patološki nalaz (100 %). 16(35%) pacijenata su bili u mogućnosti da naprave 8 i više tandem koraka – nalaz uredan, 40(65%) nisu bili u mogućnosti – patološki nalaz. Timed-Up & Go Test – procena hoda i mišićne funkcije: 6(16%) pacijenata je test izvelo za manje 12 sekundi – nalaz uredan. 50(86%) pacijenata je test izvelo za više od 12 sekundi (23+- 4sec) patološki nalaz. Test uobičajene brzine hoda: 21(46%) pacijent je imao brzinu hoda veću od 1 m/s – nalaz uredan. 35 (54%) pacijenata su imali brzinu hoda manju od 1m/s – patološki nalaz. Chair Rising Test - test misicne snage: 1(2%) pacijent je test izveo za manje od 10 sek – nalaz uredan, 55 (98%) pacijenata su test izveli za duže od 10 sek (19+- 5sec)- patološki nalaz.

Zaključak: zbog čvrste veze između padova i frakture, važno je da se u monitoring pacijenata sa senilnom osteoporozom uključi i procena faktora rizika za pad uz program prevencije padova. Jačanje mišića kretanjem i vežbama da bi kosti dobile podsticaj da se ponovo formiraju i popravljane sinhronizacije mišića i bolje održavanje ravnoteže smanjuju rizik od pada i preloma.

US 13.

TERIPARATID U LEČENJU OSTEOPOROZE-PRVA ISKUSTVAA.Jovanovski¹, M.Mijailović-Ivković¹, O.Ranković², J.Božović-Jelić², Z.Grujuć³¹Opšta bolnica Šabac, ²Zdravstveni centar Valjevo, ³Specijalna bolnica za diskopatiju Banja Koviljača

Uvod: Osteoporoza je sistemsko oboljenje kostiju koje se odlikuje malom koštanom masom, mikroarhitektonskim promenama i povećanom sklonosti ka prelomima. Među mnogobrojnim lekovima u lečenju osteoporoze u poslednje 2,5 godine intenzivno se koristi i teriparatid (humani, rekombinantni PTH) koji stimuliše izgradnju nove kosti podstičući prirodan proces remodelovanja.

Cilj rada: Dokazati uspešnost lečenja osteoporoze teriparatidom.

Materijal i metode: Prospektivna studija trajanja 18 meseci. Bolesnice sa teškom, postmenopauzalnom osteoporozom (dijagnostikovana DEXA metodom u referentnim ustanovama, T scor < -4,0 na LS kičmi i/ili kuku), su bile na terapiji teriparatidom, po standardnoj proceduri (20 mikrograma s.c., svaki dan, tokom 18 meseci) uz suportivnu terapiju vitaminom D3 i kalcijumom u svetski preporučenim dozama (vitamin D3 1000 IU dnevno, a Ca od 1200-1500 mg/dan). Praćen BMD i T scor na početku lečenja i nakon 18 meseci. Dobijeni rezultati su obrađeni metodama analitičke statistike.

Rezultati: Prospektivnom studijom od 01.10.2009.-31.05.2011.god., u Opštoj bolnici u Šapcu praćeno 14 žena u postmenopauzalnom dobu, prosečne starosti 66,28 +/- 3,18 godina, kod kojih je DEXA metodom, dijagnostikovana osteoporoza i započeto lečenje teriparatidom (20 mikrograma, dnevno s.c.). Na početku ispitivanja T scor na LS kičmi se kretao od -4,1 do -5,7 SD, a BMD od 0,545 do 0,626, prosečno 0,558 gr/cm²; na kuku (total): T scor od -2,8 do -4,1 SD, BMD od 0,481 do 0,605, prosečno 0,512 gr/cm², a na vratu femura T scor se kretao od -2,7 do -4,0 SD, dok je BMD bio od 0,456 do 0,592, prosečno 0,544 gr/cm². Nakon 18 meseci lečenja T scor na LS kičmi se kretao od -3,3 do -3,9 SD, a BMD od 0,621 do 0,764, prosečno 0,722 gr/cm²; na kuku (total): T scor od -1,7 do -2,9 SD, a BMD od 0,566 do 0,728, prosečno 0,657 gr/cm² a na vratu femura T scor se kretao od -2,0 do -3,3 SD, dok je BMD bio od 0,525 do 0,674, prosečno 0,612 gr/cm². Bolesnica koja je imala najveći benefit pri ovom terapijskom modelu imala je porast BMD na LS kičmi od 28,8 % za 18 meseci lečenja. Nađena je statistički visoko značajna razlika u vrednosti povećanja BMD-a tokom 18 meseci lečenja teriparatidom (Student t test, p<0,05) na LS kičmi i kuku (total i vrat femura).

Zaključak: Prva iskustva lečenja osteoporoze teriparatidom ukazuju da se radi o izvanredno snažnom stimulatoru koštane izgradnje i veoma potentnom leku u terapiji teških oblika osteoporoze. Dalja ispitivanja na većem broju bolesnika doneće nam i dodatna saznanja o primeni leka.

US 14.

KASNI POČETAK SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA - KLINIČKE POJAVE, TOK I ISHODAleksandra Tomić-Lučić¹, Radmila Petrović²¹Klinički centar Kragujevac, ²Interna klinika, ²Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Kasni početak sistemskog eritemskog lupusa (SLE) je definisan kao starost od najmanje 50 godina života u trenutku postavljanja dijagnoze SLE, odnosno ispunjavanja najmanje 4 klasifikaciona kriterijuma za SLE.

Cilj rada: Cilj ovog rada je bila analiza kliničkih manifestacija, imunoseroloških karakteristika, toka i ishoda bolesti kod bolesnika sa kasnim početkom SLE.

Materijal i metode: Retrospektivnom analizom obuhvaćeni su bolesnici sa kasnim početkom sistemskog eritemskog lupusa (n=30), kao i kontrolna grupa (n=50) sa početkom SLE pre 50-te godine života, hospitalizovani na Institutu za reumatologiju u Beogradu.

Rezultati: U okviru inicijalnih kliničkih manifestacija registrovana je značajno manja učestalost eritema na koži kod bolesnika sa kasnim početkom SLE (16.7% vs. 38%, p=0.01), dok je povećana učestalost citopenija (30% vs. 8%, p=0.02) na samom početku bolesti. Vreme od inicijalnih simptoma do trenutka postavljanja dijagnoze u grupi sa kasnim početkom SLE je bilo statistički značajno duže (60.13±77.83 meseca, vs. 17.74±26.59 meseca, p=0.007), što je posledica atipičnog početka bolesti. Registrovan je značajno manji broj zadovoljenih ACR kalsifikacionih kriterijuma u momentu postavljanja dijagnoze SLE kod bolesnika sa kasnim početkom SLE u odnosu na kontrolnu grupu (4.77±0.86, vs. 6.38±7.09, p=0.021). Kumulativna incidenca kliničkih manifestacija u grupi sa kasnim početkom SLE pokazuje da postoji statistički značajno manja učestalost kožnih promena u celini (70% vs. 92%, p=0.014), kao i značajno manja učestalost lupus nefritisa (6.7% vs. 34%, p=0.006) i lupusa CNS (6.7% vs. 28%, p=0.023) u odnosu na kontrolnu grupu. Učestalost Sjogren-ovog sindroma je bila značajno veća kod bolesnika sa kasnim početkom SLE (30% vs. 10%, p=0.027), međutim, uprkos tome, nije bila i značajno povećana učestalost nalaza anti-Ro i anti-La antitela i RF. Broj

pogoršanja izazvanih relapsima SLE i broj hospitalizacija je bio statistički značajno niži kod bolesnika sa kasnim početkom SLE (0.63 ± 0.85 vs. 1.82 ± 1.51 , $p < 0.0005$), što ide u prilog niže aktivnosti i benignijeg toka bolesti u starijoj populaciji. U lečenju bolesnika sa kasnim početkom SLE primenjivane su statistički značajno manje prosečne doze glikokortikoida (11.76 ± 5.99 mg vs. 15.9 ± 6.64 mg eq. pronizon, $p < 0.0005$), kao i manja prosečna kumulativna doza ciklofosfamida (6.26 ± 4.6 g vs. 8.8 ± 4.9 g, $p = 0.001$). Takođe je registrovana statistički značajno veća učestalost neželjenih efekata ciklofosfamida u grupi sa kasnim početkom SLE u odnosu na kontrolnu grupu ($p = 0.007$). Kod bolesnika sa kasnim početkom SLE prosečan broj komorbiditetnih stanja koja doprinose kumulativnom oštećenju organa, koja su već bila prisutna pre postavljanja dijagnoze SLE je statistički značajno veći u odnosu na kontrolnu grupu (1.80 ± 1.21 vs. 0.43 ± 0.68 , $p < 0.0005$). Broj komorbiditetnih stanja se povećava u obe grupe nakon dijagnoze SLE i izjednačava u daljem toku bolesti, nakon dugog trajanja SLE u kontrolnoj grupi.

Zaključak: Uprkos manjem broju ozbiljnih kliničkih manifestacija SLE (nefritis, lupus CNS), kao i ređim pogoršanjima osnovnog oboljenja, bolesnici sa kasnim početkom SLE imaju lošiju prognozu zbog većeg broja udruženih oboljenja koja nastaju kao posledica starenja organizma, kao i duže ekspozicije kardiovaskularnim faktorima rizika.

US 15.

UTICAJ FOTOLENZITIVNOSTI I MERA FOTOPROTEKCIJE NA NIVO SERUMSKOG 25(OH)D KOD OBOLELIH SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM

D. Marčetić, R. Stojanović, R. Petrović

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Pacijenti sa sistemskim eritemskim lupusom (SEL) često se zbog fotosenzitivnosti štite od sunca, čime se povećava rizik nastanka deficijencije vitamina D (DVD). Najbolji pokazatelj stepena deficijencije vitamina D je nivo serumskog 25(OH)D. **CILJ RADA:** Utvrditi učestalost DVD kod obolelih sa SEL i ispitati uticaj fotosenzitivnosti i mera fotoprotekcije na nivo serumskog 25(OH)D. **METOD RADA:** U studiji preseka, u periodu novembar 2009 - februar 2010, ispitivan je nivo 25(OH)D u serumu 50 pacijenata sa SEL koje su sukcesivno lečeni u Institutu za reumatologiju, Beograd, metodom elektrohemiluminescentnog imunoeseja. Podaci o starosti, polu i trajanju bolesti dobijeni su iz medicinske dokumentacije. Uzeti su anamnestički podaci o fotosenzitivnosti, a mere fotoprotekcije ocenjene su na osnovu podataka bolesnika o istoriji korišćenja sredstava zaštite tokom izlaganja suncu. Fizička zaštitna sredstva podrazumevala su adekvatno oblačenje (nošenje dugih rukava, zaštitnih naočara, šešira); hemijska zaštitna sredstva – upotrebu krema sa visokim zaštitnim faktorom; a pacijenti su mogli da se izjasne i da samo izbegavaju sunce, bez korišćenja opisanih mera zaštite ili da ne primenjuju ništa navedeno. Statistička obrada vršena je uz pomoć statističkog paketa SPSS 16. **REZULTATI:** Ispitano je 50 bolesnika sa SEL, 47 žena i 3 muškarca, prosečne starosti 46 ± 12 (25-70) god. i prosečnim trajanjem SEL 116 ± 73 meseci. Srednja vrednost 25(OH)D u serumu bila je $15,76 \pm 9,57$ ng/ml. Tešku deficijenciju vitamina D (< 10 ng/ml) imalo je 17 (34%) bolesnika, insuficijenciju (nedovoljnost) vitamina D ($10-30$ ng/ml) 28 bolesnika (56%), a normalan nivo vitamina D 5 (10%) bolesnika. Fotosenzitivnost je prijavilo 38 (76%) bolesnika, sa pojavom statistički značajne razlike u nivou 25(OH)D između osoba sa i bez fotosenzitivnosti ($14,12$ vs. $20,95$ ng/ml, $p = 0,03$). Pacijenti koji primenjuju sva tri vida zaštite od sunca (fizička i hemijska zaštitna sredstva i izbegavanje sunca) imali su niže prosečne vrednosti vitamina D nego pacijenti koji uopšte ne koriste mere fotoprotekcije ($p = 0,042$) (Tab.1).

Tab. 1. Mere fotoprotekcije i nivo 25(OH)D

	Fotopro-tekcija	Broj bol.	Srednja vrednost	Std. Devijacija	p*
25(OH)D, ng/ml	1. Tri vida zaštite	10	10.3930	7.18031	0,042
	2. Dva vida zaštite	7	15.7057	7.67552	0,567
	3. Samo izbegavanje sunca	21	16.9919	10.91511	0,770
	4. Bez zaštite	12	18.0925	9.06011	—

*p vrednost ispitivane grupe (1,2 ili 3) u odnosu na grupu 4 (bez fotoprotekcije).

Zaključak: Nedostatak vitamina D je čest u SEL (90% ispitanika). Bolesnici sa istorijom fotosenzitivnosti imali su značajno niže vrednosti 25(OH)D u serumu kao i bolesnici koji primenjuju sva tri vida zaštite od sunca u odnosu na pacijente koji uopšte ne koriste mere fotoprotekcije. Bolesnicima sa SEL zbog rizika za deficijenciju vitamina D se preporučuje suplementacija ovog vitamina.

US 16.

EFEKTI PULSNOG ELEKTROMAGNETNOG POLJA U TRETMANU OSTEOPOROZE ESTROGEN-DEFICIJENTNIH ŽENKI PACOVA*T. Popović¹, G. Stefanovski¹, R. Škrbić², M. Matavulj³**Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr Miroslav Zotović", Banjaluka**Zavod za farmakologiju, Medicinski fakultet, Banjaluka**Zavod za histologiju, Prirodno matematički fakultet, Novi Sad*

Uvod: Otkrićem piezoelektričnog i bioelektričnog potencijala u koštanim ćelijama počinje upotreba električnog i magnetnog polja u liječenju oboljenja i preloma kosti.

Cilj rada je da se na osnovu dostupne literature i vlastitih istraživanja ispituju efekti magnetoterapije u liječenju estrogen deficijentne osteoporoze.

Materijal i metode: Za eksperiment smo koristili četrnaest sedmica stare ženke pacova Wistar soja, kojima je urađena bilateralna ovarijska oophorektomija kao eksperimentalni model za estrogen deficijentnu osteoporozu. Šest sedmica nakon ovarijske oophorektomije životinje su podijeljene u grupe koje su izlagane pulsnom elektromagnetnom polju različitih frekvencija, intenziteta i dužine ekspozicije. Biohemijski parametri za praćenje efekata PEMP-a bili su osteokalcin, alkalna fosfataza, kalcijum i fosfor. Biomehaničke analize femura pacova na savijanje i torziju su urađene na aparatu TOMI 2001. Izvršene su histološke analize lijeve tibije obojene HE.

Rezultati: Djelovanje pulsno elektromagnetnog polja od 40 Hz, 10 mT uz izlaganje 45 minuta dnevno tokom pet sedmica statistički značajno smanjuje gubitak koštane mase kod eksperimentalne osteoporoze uzrokovane padom estrogena. Tretman pulsno EMPom od 25 Hz, 36,4 μ T u kontinuiranom izlaganju od pet sedmica nije dovelo do poboljšanja kvaliteta kosti, već do značajnog napredovanja osteoporotskog procesa. Prema našim rezultatima osteokalcin i alkalna fosfataza su relevantni za praćenje efekata pulsno elektromagnetnog polja. Biomehaničko mjerenje koreliraju sa kvalitetom kosti.

Zaključci: Pulsno elektromagnetno polje ima značajno mjesto u tretmanu estrogen deficijentne osteoporoze, dok je na budućim istraživanjima da razjasne mehanizme njenog djelovanja na osteoporotičnu kost.

US 17.

PROCENA KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA SA SEL U ZAVISNOSTI OD AEROBNOG TRENINGA:*Gordana Bogdanović, Ljudmila Stojanović, Nataša Stanisavljević**KBC 'Bežanijska Kosa', Beograd*

Uvod: Sistemski lupus (SEL) je autoimuno hronično reumatsko oboljenje koje se odlikuje multisistemskim kliničkim ispoljavanjem i raznolikosću simptoma koji redukuju kvalitet života ovih bolesnika. Terapijski napredak posljednjih decenija znatno je produžio život većine bolesnika sa SEL, s tim da se kvalitetom istog bavi veoma mali broj studija.

Cilj rada: Utvrditi uticaj aerobnog fizičkog treninga na kvalitet života bolesnika sa SEL

Materijal i metode: U prospektivnoj studiji ispitano je 30 bolesnika sa SEL, prosečne životne dobi 39.74 ± 10.58 godina, prosečne dužine trajanja bolesti 6.8 ± 2.9 godina i 30 zdravih žena prosečne životne dobi 40.12 ± 8.58 godina. Sve bolesnice su bile u stabilnom stanju osnovne bolesti prema SLEDAI skor i osnovnim manifestacijama bolesti. Sve ispitanice su tokom 6 nedelja obavljale petnaestominutni aerobni trening na bicikl ergometru (na osnovu ulaznog Astrandovog testa), tri puta nedeljno. Na početku i nakon 6 nedelja kod bolesnika obavljen je klinički pregled, rutinska laboratorijska obrada imunoseroloških parametara (aDNA, ANA, RF, aFL i dr.), SLEDAI skor a kod sve ispitanice popunile su upitnik za kvaliteta života (SF-36).

Rezultati: Sve bolesnice su pre sprovođenja aerobnog treninga imale lošiji kvalitet života u odnosu na kontrolnu grupu po svim posmatranim parametrima: fizičko funkcionisanje 36.96 ± 7.01 vs $57.144, 64 \pm 2.12$, fizičko zdravlje 34.12 ± 5.74 vs 56.2 ± 8.74 , bol 38.52 ± 5.57 vs 62.8 ± 6.53 , opšte zdravlje 35.21 ± 6.97 vs 41.19 ± 3.62 , vitalnost 44.64 ± 2.12 vs 68.54 ± 5.12 , socijalno funkcionisanje 33.61 ± 5.57 vs 67.32 ± 6.97 , emocionalno zdravlje 29.69 ± 7.17 vs 64.52 ± 7.95 , mentalno zdravlje 31.08 ± 6.07 vs 63.6 ± 5.52 kao i po dva zbirna parametra-fizičko zdravlje 36.96 ± 7.01 vs 60.0 ± 7.05 i mentalno zdravlje 33.65 ± 3.93 vs 64.6 ± 5.32 . Nakon aerobnog treninga nije bilo statistički značajne razlike između bolesnika sa SEL i kontrolne grupe sem kod parametra opšte zdravlje 41.19 ± 3.62 vs 68.20 ± 7.64 ($p < 0.005$). Kod bolesnika sa SEL nije registrovan ni jedan slučaj nezelenog efekta aerobnog treninga, niti pogorsanja bolesti (prema SLEDAI skor).

Zaključak: Sprovođenje aerobnog treninga na biciklu kod bolesnika sa SEL, pokazalo je visoku efikasnost u poboljšanju kvaliteta života. Stoga je aerobni trening preporučen bolesnicima sa SEL u stabilnom stanju ove bolesti.

US 18.

CERVIKALNI SINDROM I ANKSIOZNOSTStanković M¹, Bodonji D², Popović-Petrović S³¹Opšta bolnica Vrbas, Služba za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Vrbas, Srbija²D.Z. "V. Vlahović", Služba za zdravstvenu zaštitu radnika, prevenciju i kontrolu bolesti, Odeljenje Medicine rada, Vrbas, Srbija, ³ Institut za onkologiju Vojvodine, Zavod za rehabilitaciju, Sremska Kamenica, Vojvodina

Uvod: Anksioznost je difuzna, unutrašnja, slobodno lebdeća napetost koja nema realnu opasnost, tj nema spoljašnju opasnost što je bitno razlikuje od straha. Praćena je specifičnim promenama na psihološkom i psihomotornom planu ličnosti. Psihološka simptomatologija podrazumeva stanje unutrašnjeg nemira i napetosti, razdražljivosti, nesanice. Odlikuje se subjektivnim doživljajem nedefinisanog straha, a ispoljava se povišenom psihičkom tenzijom. Upitnici i Inventari ("testovi ličnosti ") posledica su nastojanja da se poveća objektivnost ispitivanja osobine ličnosti. Spilbergov Inventar Anksioznosti utvrđuje intenzitet anksioznosti u kliničkoj i normalnoj populaciji i omogućuje razlikovanje anksioznosti od depresije. Forma STAI-T-Y opisuje crtu anksioznosti koje se odnosi na relativno stabilne individualne razlike u anksioznosti koje se smatraju crtom ličnosti i STAI-S-Y koja opisuje stanje anksioznosti konceptualizovano kao "prolazno emocionalno stanje koje karakteriše svesno doživljene misli i osećanja koja su povezana sa težinom, slutnjom, nervozom i brigom koje je različitog intenziteta i fluktuiraju tokom vremena".

Cilj: Da se kod pacijenata sa cervikalnim sindromom prikaže prisustvo anksioznosti korišćenjem standardizovanih upitnika za istu.

Materijal i metode: Radom je obuhvaćeno 61 pacijent (9 muškaraca i 52 žene) koji su obrađeni po jedinstvenoj metodologiji kliničkog pregleda, anamneze i radiografije vratnog dela kičmenog stuba u dva pravca. Dijagnoza cervikalnog sindroma postavljena na osnovu dijagnostičkih kriterijuma za osteoartritu kičme. Kod određenog broja pacijenata tražen je Emg pregled, shodno kliničkoj slici. Pacijenti su podeljeni u dve grupe: ispitanici (cervikobrahijalni sy) i kontrolna (cervikalni i cervikocefalni sy). Svi pacijenti su popunili standardizovani upitnik Spilbergov Inventar Anksioznosti (STAI – Y) sa skalom STAI-S za stanje anksioznosti i STAI-T za crtu anksioznosti. U statističkoj obradi korišćene su metode deskriptivne statistike, a u analitičkoj studentov T-test.

Rezultati: Radom je obuhvaćen 61 pacijent: 9 muškaraca (14,81%) prosečne starosne dobi od 50,2 god (41-56) i 52 žene (85,21%) prosečne starosne dobi od 48,6 god (19-74). Klasnim intervalom (od 7 god) nadjena je sledeća distribucija frekvence: 19 -26 (5), 27-34 (5), 35- 42 (8), 43-50 (17), 51- 58 (20), 59-66 (5), 67 - 74 (1). Distribucija bračnog statusa: neudata/neoženjen, razvedeni 17 (27,9%), u braku 37 (69,7%), udovica/ udovac 7 (11,5%). Distribucija zaposlenosti: zaposleni 33 (54%), nezaposleni 16 (26,2%), penzioneri 12 (19,7%). Distribucija obrazovanja: osnovno 2 (3,3%), srednje 33 (54,1%), više i visoko 26 (42,6%). Gradsko stanovanje 57 (93,4%), selo 4 (6,6%). Distribucija cervikalnog sy: Ispitivana grupa 29 (47,5%) i Kontrolna grupa 32(53,3%). Rezultati upitnika anksioznosti su sledeći:

STAI-S-Y: Ispitivana grupa: stanje blage anksioznosti: 10, umerene: 19.

Kontrolna grupa: stanje blage anksioznosti: 7, umerene: 25.

T-test = 1,176 /za nivo značajnosti 0,05 t-tab=2,00/

Nema statistički značajne razlike stanja anksioznosti u ispitanici i kontrolnoj grupi.

STAI-T-Y: Ispitivana grupa: crta blage anksioznosti: 2, umerene: 26, izražene: 1

Kontrolna grupa: crta blage anksioznosti: 6, umerene: 26

T-test = 0,258 /za nivo značajnosti 0,05 t-tab=2,00/

Nema statistički značajne razlike crte anksioznosti u ispitanici i kontrolnoj grupi.

Zaključak: Stanje i crta umereno izražene anksioznosti nadjeni su kod bolesnika sa svim kliničkim oblicima cervikalnog sindroma.

POSTERI

ZAPALJENSKE REUMATSKE BOLESTI I REUMATSKE BOLESTI KOD DECE

P 01.

UTICAJ FIZIČKIH I MENTALNIH SIMPTOMA PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM NA DOŽIVLJAJ „TEŠKOG PACIJENTA“ OD STRANE LEKARA

Vlado Skakić¹, Olivera Skakić², Slađana Božilov¹, Vesna Bošnjaković¹, Jelena Jovanović¹

¹Institut za rehabilitaciju Niška Banja, ²Klinika za zaštitu mentalnog zdravlja, KC Niš

Uvod: Ispitivanje odnosa lekar-pacijent pokazalo je da se neki pacijenti doživljavaju kao „teški“ ili „frustrirajući“ od strane njihovih lekara, što je udruženo sa određenom psihopatologijom pacijenta, a i njegovim brojnim fizičkim simptomima. Malo je radova koji se bave frustracijom koju u praksi doživljava lekar u toku lečenja reumatskih pacijenata. Pacijenti sa reumatoidnim artritisom (RA) imaju značajno veći broj psihijatrijskih simptoma i veći broj neobjašnjivih fizičkih simptoma koji dovode do funkcionalnog oštećenja i poremećaja interpersonalnih odnosa.

Cilj: Ispitati korelaciju bola, globalne procene zdravstvenog stanja, anksioznosti i depresije RA pacijenata sa doživljajem „teškog pacijenta“ od strane njihovih lekara.

Metod: Ispitano je 98 ambulantnih RA pacijenata (78% žena, srednje životne dobi 53 godine, prosečne dužine trajanja bolesti 7,3 godine), pregledanih od strane reumatologa Instituta Niška Banja. U ispitivanje su bila uključena 4 lekara koji su procenjivali svoj doživljaj „teškog pacijenta“ korišćenjem upitnika Difficult Doctor Patient Relationship Questionnaire (DDPRQ-10). Pacijenti su vršili samoprocenu svog mentalnog i funkcionalnog stanja pomoću sledećih upitnika: Generalized Anxiety Disorder (GAD7), Personal Health Questionnaire Depression Scale (PHQ9), Health Assessment Questionnaire (HAQ), dok su bol (B) and globalna procena zdravstvenog stanja (GL) evaluirani pomoću vizualne analogne skale (VAS). DDPRQ-10 je upoređivan sa HAQ, GAD7, PHQ9, B, GL pomoću Pearson-ovog korelacionog koeficijenta.

Rezultati: Dužina trajanja bolesti nije korelirala sa doživljajem „teškog pacijenta“ od strane lekara, dok su korelacije nadjene u odnosu na HAQ, GL, B, anksioznost i depresiju. Pitanja u DDPRQ-10 koja su se odnosila na frustraciju lekara (2, 4, 9) više su korelirala sa pacijentovom anksioznošću i funkcionalnim statusom, nego depresijom. Pacijentove nejasne žalbe bile su povezane sa prisutnom anksioznošću i uticale su na doživljaj „teškog pacijenta“.

DDPRQ-10	GL	GAD7	B	HAQ	PHQ9	starost	Traj.bol.
r	0.793	0.767	0.752	0.642	0.541	0.280	0.06
p	**	**	**	**	**	*	ns

** <0.01 * <0.05

Zaključak: Uloga koju fizički i mentalni simptomi RA pacijenta imaju u doživljaju „teškog pacijenta“ od strane njegovog lekara, značajna je i u procesu njegovog lečenja. RA pacijenti sa visokim skorom na DDPRQ-10 imaju veću učestalost mentalnih simptoma i veće funkcionalno oštećenje. Navedeni upitnik može biti koristan instrument u detekciji potencijalnih stresora u odnosu lekar-pacijent, što se može analizirati sa ostalim kolegama koji su uključeni u lečenje RA pacijenata. Naša preporuka je da bi konsultacija psihijatra mogla da poboljša komunikaciju između lekara i RA pacijenta.

P 02.

TERAPIJA SEKUNDARNE OSTEOARTROZE KOLENA U REUMATOIDNOM ARTRITISU INTRAARTIKULNOM PRIMENOM HIJALURONSKE KISELINE*Mirosljub Milenković, Milica Đorđević**Institut za reumatologiju, Beograd*

Uvod: Primena hijaluronske kiseline u obliku intraartikularnih injekcija u lečenju primarne osteoartroze kolena dovodi do brzog i dugotrajnog efekta smanjenja bola i povećanja funkcijske sposobnosti zglobova i obolele osobe.

Cilj rada: Da se ispita efikasnost lečenja sekundarne osteoartroze kolena u reumatoidnom artritisu intraartikularnim injekcijama hijaluronske kiseline visoke koncentracije i velike molekulske težine.

Materijal i metode: U ispitivanju su učestvovali pacijenti koji boluju od reumatoidnog artritisa sa sekundarnom osteoartrozom kolena. U grupi je bilo 22 ispitanika različitih demografskih (starosna dob, pol, BMI) i kliničkih karakteristika (trajanje bolesti, obostrana ili jednostrana femoro-tibijalna gonartroza) sa anatomskim promenama koje odgovaraju II i III radiološkom stadijumu po Kellgren-Lawrenceu. Sve vreme posmatranog perioda pacijenti su bili na stabilnim dozama BML terapije (metotrexat, sulfasalazin), kortikosteroida (male doze prednizona ili metilprednisolona) i nesteroidni antiinflamatorni lekovi (diclofenac, ibuprofen, meloksicam). Svi su primili na početku jednogodišnjeg praćenja 3 intraartikularne injekcije 2% natrijum hijaluronata od 30 mg. na 7 dana po jednu. Za procenu efikasnosti lečenja sekundarne gonartroze mereni su jačina bola (VAS skala 0-100 mm), funkcija pacijenta na osnovu sposobnosti kretanja (VAS 0-100) i klinička ocena stepena ograničenja pokreta u kolenu na Likertovoj numerickoj skali (0-3) posle 3, 6 i 12 meseci. Za statističku obradu i analizu dobijenih vrednosti korišćen je Student T test.

Rezultati: Jačina bola nakon 3 meseca od primljene treće doze hijaluronana statistički je značajno manja u odnosu na početnu (VAS: 82 vs. 49, $p < 0,001$), taj efekat najviše je izražen nakon 6 meseci (VAS 27, $p < 0,0001$) a održava se i posle 12 meseci nešto manje izražen (VAS 36, $p < 0,0001$). Funkcijska sposobnost odnosno sposobnost kretanja pacijenta statistički značajno je veća nakon 3 meseca (VAS: 70 vs. 42, $p < 0,001$) i 6 meseci (VAS 73, $p < 0,001$) a to poboljšanje, nešto manje izraženo, (VAS 68, $p < 0,001$) održava se i posle 12 meseci. Step en ograničenja pokreta u kolenu statistički značajno je manji nakon 3 meseca (1.7 vs. 2.1, $p < 0,005$) i 6 meseci (1.8, $p < 0,005$) a taj efekat održava se i posle 12 meseci (1.8, $p < 0,005$).

Zaključak: Lečenje sekundarne osteoartroze kolena kod osoba koje primarno boluju od reumatoidnog artritisa viskosuplementacijom u obliku intraartikularnih injekcija hijaluronske kiseline visoke koncentracije i velike molekulske težine, pokazalo je visoku efikasnost.

P 03.

NIVO DEZOKSIRIBONUKLEAZE I (DNaze I) I ISHOD PACIJENATA OBOLELIH OD JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA (JIA) LEČENIH ETANERCEPTOM*Lazarevic D.¹, Vojinovic J.¹, Susic G.², Damjanov N.², Basic J.³**¹Odeljenje dečje reumatologije, Klinički centar Niš, ²Institut za reumatologiju Beograd, ³Odsek biohemije Medicinskog fakulteta u Nišu*

Uvod Neefikasnost degradacije dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) apoptotičnih ćelija aktivira urođeni imunitet, dovodeći do pojačane produkcije tumor nekrotizirajućeg faktora alfa (TNF α) i interferona beta (IFN β) i nastanka hroničnog artritisa. Snižen nivo DNaze I može dovesti do pojačane akumulacije nesvarene DNK dovodeći do aktivacije fagocita i produkcije proinflamatornih citokina, posebno tumor nekrotizirajućeg faktora (TNF).

Metode. U 25 pacijenata obolelih od JIA uziman je serum pre početka i godinu dana nakon primene etanercepta. Praćeni su osnovni klinički podaci (šest core set varijabli koje se koriste za procenu međunarodno usvojenih kriterijuma poboljšanja bolesti američkog kolegijuma za reumatologiju tzv. ACR PEDI skor) kao i nivoi alkalne DNaze I u serumu pomoću metode kojom su rastvorni nukleotidi u kiselinama određivani spektrofotometrijski na talasnoj dužini od 260 nm. Etanercept je davan u dozi od 0.4 mg/kg subkutano dva puta nedeljno.

Rezultati. Obradjeni su rezultati 25 JIA bolesnika prosečne starosti 14,7 $\pm$ 4,22 sa trajanjem bolesti 6,59 $\pm$ 2,76, čija je distribucija medju podtipovima JIA bila: 8% sistemski, 28% poliartikularni RF-, 25% poliartikularni RF+, 17% artritis udružen sa entezitisom i 21% prošireni oligoartikularni oblik JIA. Pregled rezultata pre i posle anti TNF α terapije: SE 26,88 prema 15,52 ($p < 0,01$); vizuelno analogna skala (VAS) pacijenta 40,24 prema 24,40 ($p < 0,05$); VAS lekara 38,08 prema 10,32 ($p < 0,01$); upitnik funkcijskog stanja deteta (CHAQ) 0,674 prema 0,375 ($p < 0,01$); ograničenost obima

pokreta (LOM) 15,52 prema 11,68 (nije bilo statističke značajnosti); aktivni artritis (AA) 9,24 prema 2,64 ($p < 0,01$). Nivoi DNazeI su bili signifikantno niži pre početka terapije (2.934 U/l) u odnosu na vrednosti nakon godinu dana upotrebe etanercepta (4,184 U/l; $p < 0,01$). Ustanovljena je korelacija nivoa DNazeI i AA ($r = -0,993$ $p < 0,5$) i ostalih kliničkih varijabli koje ukazuju na ishod bolesti, pre započinjanja i nakon jednogodišnje terapije.

Zaključak. JIA pacijenti u aktivnoj fazi bolesti imaju snižene vrednosti DNazeI. Naši rezultati ukazuju na signifikantan porast DNazeI u serumu nakon jednogodišnje terapije etanerceptom što je u korelaciji sa kliničkim poboljšanjem JIA.

P 04.

REZULTATI PRIMENE ANTI-TNF LEKOVA U TERAPIJI REUMATOIDNOG ARTRITISA

Lazarević M., Erdeljan B., Janković T.

Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad

Uvod: Nova era u lečenju reumatoidnog artritisa počela je primenom bioloških lekova. Do sada je sintetisan njihov veliki broj, a najveća su iskustva u primeni inhibitora TNF- α koji se uključuju, nakon neuspeha lečenja bolest-modifikujućim lekovima (BML), kao prva linija.

Cilj: Prezentovati iskustva, rezultate i neželjene efekte tokom dvogodišnje primene anti-TNF terapije (etanercept) u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti Novi Sad.

Materijal: U periodu od maja 2009 do decembra 2010, kod 39 bolesnika sa RA (36 žena), prosečne starosti 51,5 godina (od 35-65 g.) koji u proseku boluju 5 godina od RA, nakon neuspešne terapije metotraksatom primenjen je biološki lek anti-TNF (etanercept) 50 mg s.c. nedeljno. Praćen je efekat na 3, 6, 12, 18 i 24 meseca od početka terapije. Za procenu bolesti korišćene su vrednosti DAS28 i HAQ skora.

Rezultati: Na početku terapije prosečna vrednost DAS28 skora je bila $6,17 \pm 0,76$ (opseg: 4,66-8,25). Većina bolesnika (89,7%) je imala visoku aktivnost bolesti (DAS28 preko 5,1), a ostalih 10,3% bolesnika je imalo DAS28 preko 3,2. Od 39 bolesnika tokom dvogodišnjeg praćenja terapiju je prekinulo 12 bolesnika zbog neželjenih efekata ili nedovoljne efikasnosti leka. Prosečna vrednost DAS28 i HAQ skora je bila u konstantnom opadanju tokom trajanja terapije.

Termin	Početak	3 mes.	6 mes.	12 mes.	18 mes.	24 mes.
broj bol.	39	36	30	15	10	3
DAS28	6,17	4,72	3,96	3,46	2,89	2,01
HAQ	1,34	1,04	0,91	0,52	0,45	0,46

Na 12 meseci od početka terapije 20% bolesnika je bilo u remisiji, a na 18 meseci 40%. Najčešće registrovane nuzpojave su bile crvenilo i svrab na mestu aplikacije leka (6 bolesnika, 15,38%) - među njima je jedna bolesnica imala prolaznu trombocitopeniju. Povećane vrednosti transaminaze registrovane su kod 4 bolesnika (10,26 %), na prvoj tromesečnoj kontroli. Od ukupno 39 bolesnika, 2 su imala alergiju i isključeni su iz tretmana, infekciju grla je imala jedna bolesnica.

Zaključak: Primena inhibitora TNF- α pokazala se uspešnom i u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti Novi Sad u kojoj se ovi biološki lekovi koriste već dve godine. Rezultati su slični rezultatima u literaturi.

P 05.

EFIKASNOST TERAPIJE REUMATOIDNOG ARTRITISA NAKON ŠESTOMESEČNE PRIMENE ETANERCEPTA*Erdeljan B., Lazarević M., Janković T., Ušćumlić M., Pavlović B.**Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad*

Uvod: Ukoliko se kod bolesnika sa umereno teškim i teškim reumatoidnim artritisom (RA) i pored upotrebe lekova koji menjaju tok bolesti (LMTB) održava visoka aktivnost bolesti (DAS28 veći od 5,1), preporučuje se uključivanje biološkog leka sa anti TNF alfa aktivnošću - ETANERCEPT.

Cilj: Ispitati efikasnost šestomesečne primene etanercepta kod bolesnika sa RA lečenih u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti Novi Sad.

Materijal: U periodu od maja 2009 do decembra 2010, kod 30 bolesnika sa RA (28 žena), prosečne starosti 50 godina (35-65g) koji u proseku boluju od RA 4,6 godina, nakon neuspešne terapije LMTB, uključena je terapija etanerceptom 50 mg s.c. nedeljno. Od LMTB svi su uzimali metotreksat u prosečnoj dozi 15,1 mg (10-20 mg). Praćen je efekat na 3 i 6 meseci od početka terapije etanerceptom. Za procenu aktivnosti bolesti korišćena je vrednost DAS28 skora i EULAR kriterijumi za odgovor na terapiju.

Rezultati: Pre početka terapije etanerceptom prosečna vrednost DAS28 skora je bila $6,20 \pm 0,77$ (opseg 4,66-8,25). Većina bolesnika (90%) je imala visoku aktivnost bolesti (DAS28 > 5,1) dok su ostali (10%) imali umerenu aktivnost bolesti (DAS28 3,2-5,1). Prosečna vrednost DAS28 skora je bila u konstantnom statistički značajnom opadanju tokom trajanja terapije (0m: 3m $p < 0,001$; 0m: 6m $p < 0,001$; 3m: 6m $p = 0,003$). Na 6 meseci od početka terapije etanerceptom 17% bolesnika je bilo u remisiji bolesti (DAS28 do 2,6), 10% sa niskom aktivnošću (DAS28 2,6-3,2) a 53% sa umerenom aktivnošću bolesti (DAS28 3,2-5,1).

Shodno EULAR kriterijumima za procenu efikasnosti biološke terapije u lečenju RA, na 6 meseci nakon primene etanercepta umeren odgovor je imalo 80% bolesnika (24/30), a kod 6 bolesnika (20%) nije bilo odgovora na terapiju.

Zaključak: Primena etanercepta dovela je do statistički značajnog smanjenja aktivnosti RA kod naših bolesnika. (pad DAS28 za 2,25). Posle šest meseci primene etanercepta došlo je do umerenog terapijskog odgovora kod 80% bolesnika (prema EULAR kriterijumima).

P 06.

EFEKAT ETANERCEPTA NA NIVO HEMOGLOBINA KOD BOLESNIKA SA AKTIVNIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM*Sladana Živojinović¹, Nada Pejnović², Mirjana Šefik-Bukilica¹, Ljiljana Kovačević¹, Ivan Jeremić¹ i Nemanja Damjanov¹**¹Institut za reumatologiju, Beograd, ² Medicinski fakultet, Univerzitet Kragujevac*

Uvod: Anemija je jedna od najčešćih komplikacija u bolesnika s autoimunskim inflamatornim bolestima poput reumatoidnog artritisa (RA). Blokada TNF- α značajno smanjuje aktivnost bolesti, redukujući nivoe parametara akutne faze zapaljenja i serumske nivoe pojedinih proinflamatornih citokina. Dosadašnja istraživanja su pokazala da IL-6 ima važnu ulogu u imunoskom odgovoru, autoimunskoj inflamaciji, metabolizmu kostiju i hematopoezi.

Cilj rada: Ispitati efekat etanercepta na nivo hemoglobina, kod bolesnika sa aktivnim RA nakon 6 meseci terapije; Dokazati povezanost nivoa hemoglobina i aktivnosti bolesti prema EULAR kriterijumima- DAS28, serumskih nivoa C reaktivnog proteina (CRP) i IL-6.

Bolesnici i metode: U ispitivanje je uključeno 40 bolesnika sa aktivnim RA, 37 žena i 3 muškarca, prosečne starosti 47 godina, prosečne dužine trajanja bolesti 7.5 godina. Bolesnici su dobijali Etanercept (50mg/nedeljno s.c.) u kombinaciji sa metotreksatom (MTX) (10-20mg/nedeljno). Kontrolnu grupu (n= 20) su činili bolesnici sa RA (uporedivi po demografskim podacima sa osnovnom grupom) koji su lečeni samo metotrexatom oralno (10-20mg/nedeljno). Efekat terapije je procenjivan na osnovu DAS28-SE, prema EULAR kriterijumima. Nivoi IL-6, (ELISA, Biolegend) i CRP su određivani u serumu bolesnika koji su dobijali etanercept, na početku i nakon 6 meseci terapije. Anemija je definisana kao nivo hemoglobina <120 g/l za žene i <130 g/l za muškarce. Statistička obrada je radjena u programu SPSS 16.

Rezultati: Na početku, 7 bolesnika u kontrolnoj grupi (35%) i 18 bolesnika u etanercept grupi (45%) je imalo anemiju. Od svih bolesnika koji su imali anemiju, normalizaciju nivoa hemoglobina nakon 6 meseci terapije, postigao je znatno veći broj bolesnika iz grupe koja je lečena etanerceptom u odnosu na kontrolnu grupu (13 vs 2, odnosno 72.2% vs 28.5%; $p < 0.001$). U grupi bolesnika lečenih etanerceptom postignuto je značajno poboljšanje u srednjoj koncentraciji

hemoglobina u poredjenju sa kontrolnom grupom bolesnika ($8.9 \pm 8.8 \text{ g/l}$, $p < 0.01$ vs $1.9 \pm 5.5 \text{ g/l}$; $p = 0.153$). Kod bolesnika lečenih etanerceptom uočena je visoko statistički značajna povezanost između povišenih vrednosti nivoa IL-6 i povišenih vrednosti CRP-a ($p = 0.593$, $p < 0.01$) kao i između visokih vrednosti IL-6 i visokih vrednosti DAS28 ($p = 0.384$, $p = 0.014$). Zabeležena je i statistički značajna povezanost smanjenja vrednosti DAS28 i povišenja nivoa hemoglobina u krvi bolesnika lečenih etanerceptom, nakon 6 meseci terapije ($p = -0.354$, $p = 0.031$). Visoke vrednosti serumskog IL-6 pre terapije su značajno bile povezane sa nižim vrednostima hemoglobina ($p = -0.37$, $p = 0.051$).

Zaključak: Lečenje etanerceptom je dovelo do značajnog povećanja nivoa hemoglobina u odnosu na kontrolnu grupu. Zabeležena je visoko statistički značajna povezanost između povišenih vrednosti DAS28, CRP-a i IL-6 u grupi bolesnika lečenih etanerceptom, dok je povezanost IL-6 i nivoa hemoglobina bila negativna.

P 07.

BIOLOŠKA TERAPIJA U REUMATOLOŠKIM INDIKACIJAMA-NAŠA ISKUSTVA

Marija Glasnović, Aleksandar Včev, Miroslav Šram, Jasminka Sinčić-Petričević, Ivica Bošnjak, Željka Kardum, Vesna Meško

Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar, Osijek

Uvod: Najčešće reumatske bolesti su reumatoidni artritis (RA), i spondiloartritis (SpA). Dugotrajni upalni proces dovodi do deformacija i oštećenja zglobova što značajno smanjuje kvalitetu života i vodi ka invalidnosti. Primjenom suvremene biološke terapije postignut je značajan napredak u zaustavljanju progresije bolesti i postizanju bolje kvalitete života. Na Kliničkom odjelu za reumatologiju i imunologiju, Klinike za Internu medicinu, KBC Osijek u razdoblju od 2008 do 2011 biološkom terapijom liječi se ukupno 50 bolesnika.

Cilj rada: Prikazati naša iskustva u primjeni biološke terapije u liječenju najčešćih reumatskih bolesti RA i SpA (AS i PsA) te utvrditi učinkovitost liječenja kroz procjenu indeksa aktivnosti bolesti.

Materijal i metode: Ispitivanje je obuhvatilo 31 (60%) bolesnika sa RA dok je sa SpA bilo ukupno 19 (38%). Od tog broja 16 (34%) bolesnika ima psorijatični artritis (PsA) dok 3 (6%) bolesnika ima ankilozantni spondilitis (AS). Prosječna dob bolesnika je 51.42 g. Od toga su 24 muškaraca (48%) i 26 žena (52%). Prema raspodijeli biološke terapije na Adalimumabu je 16 (32%), na Infliximabu 11 (22%), na Rituximabu 9 (18%), na Tocilizumabu 7 (14%) te na Etanerceptu 7 (14%) bolesnika. Svim pacijentima zavisno o dijagnozi određivani su indeksi aktivnosti bolesti: DAS 28, HAQ (Health Assessment Questionnaire), VAS, PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). Nakon probira pacijenata sa RA i SpA koji su ispunili uključujuće kriterije započeta je primjena biološke terapije.

Rezultati: Prije započinjanja liječenja biološkom terapijom svi bolesnici imali visoku aktivnost bolesti. Prosječne vrijednosti indeksa aktivnosti bolesti bile su: DAS 28:6,063, HAQ:2,25, AS:85, BASDAI:7,67, BASFI:8,28. Nakon 12 tjedana primjene biološke terapije prosječne vrijednosti indeksa aktivnosti bolesti značajno su se smanjile: DAS 28 na 4,132, HAQ na 1,384, VAS na 65, BASDAI na 4,9 te BASFI na 5,93. Evaluacijom učinkovitosti terapije nakon 12 tjedana terapije kod 82% bolesnika postignuta je umjerena aktivnost bolesti (DAS28 3,2-5,1) dok je 18% bolesnika imalo je nisku aktivnost bolesti (DAS28 2,6-3,2). Postignuto je i poboljšanje mjereno ACR 20, te smanjenje BASDAI i BASFI u skladu sa smjernicama. Zbog neučinkovitosti i nuspojava kod 10 (20%) od ukupnog broja bolesnika prešli smo na drugu liniju terapije (Switch).

Zaključak: Evaluacijom učinka terapije dobili smo poboljšanje indeksa aktivnosti bolesti, smanjenje broja otečenih i bolnih zglobova, poboljšanje funkcija neophodnih za obavljanje uobičajenih aktivnosti te vrlo brzu regresiju kožnih promjena kod bolesnika sa PsA. Liječenje bolesnika s upalnim reumatskim bolestima RA i SpA je složeno, a važnu ulogu zauzima biološka terapija koja se pokazala učinkovitom u smanjenju progresije bolesti i poboljšanju kvalitete života.

P 08.

RITUXIMAB U LEČENJU BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM NAKON IZOSTANKA EFEKTA DMARDs I/ILI ANTI-TNF TERAPIJE

G. Ristić, B. Glišić, M. Ćirković, M. Petronijević, D. Stefanović

Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

Uvod: B limfociti imaju trojnu ulogu u patogenezi reumatoidnog artritisa (RA): 1) produkcija antitela: reumatoidnog faktora (RF) i antitela na citrilunisani peptid (anti-CCP); 2) produkcija proinflammatoryh citokina, i 3) kao antigen prezentujuće ćelije. Rituximab (RTX) je monoklonoalno antitelo koje selektivno blokira CD 20 pozitivne B limfocite, sa posledičnom kontrolom aktivnosti bolesti.

Cilj rada: Analizirati stepen aktivnosti RA nakon 6 meseci od primene prvog kursa RTX kod bolesnika koji su imali neadekvatan odgovor na terapiju lekovima koji modifikuju tok bolesti (BML) i/ili anti-TNF terapiju. Analizirati infuzijske neželjene događaje kao i prolongiranu bezbednost primene leka.

Materijal i metode: U analizu je uključeno 36 bolesnika (19.4% muskaraca), prosečne starosti 50.9 ± 13.7 godina. Prosečno trajanje bolesti je bilo 9.8 ± 7.6 godina, 24/36 bolesnika (66.7%) su bili RF i/ili anti-CCP pozitivni. Svi pacijenti su primali sličnu terapiju pre RTX: niske doze steroida sa 1 ili 2 BML. RTX je primenjen kod 22/36 pacijenata (61.1%) nakon prethodnog izostanka efekta BML i kod 14/36 (38.9%) koji nisu imali adekvatan odgovor i nakon primene anti-TNF lekova. RTX je ordiniran uglavnom sa metotrexatom (MTX), dok u 5/36 bolesnika samo sa Resochinom (kod 4 bolesnice zbog ozbiljnih neželjenih efekata na MTX a kod jedne zbog hroničnog C hepatitisa). Klinička obrada bolesnika je obuhvatala procenu stepena aktivnost bolesti (DAS28) i skora funkcionalne sposobnosti (mHAQ), a laboratorijska merenje sedimentacije eritrocita (SE), C-reaktivnog proteina (CRP) i osnovni biohemizam. Takođe su određivane vrednosti RF korišćenjem nefelometrijskog i anti CCP antitela korišćenjem Elisa testa.

Rezultati: Nakon 6 meseci od primene prvog kursa RTX prosečno smanjenje DAS 28 je bilo sa 6.50 ± 0.81 na 3.23 ± 0.92 . Prema vrednostima mDAS28-ESR, 6/36 pacijenata (16.7%) je bilo u remisiji ($mDAS\ 28 < 2.6$), sa prosečnim mDAS28 2.09 ± 0.47 ; 9/36 pacijenata (25%) je imalo nisku aktivnost bolesti ($2.6 < mDAS28 < 3.2$), sa prosečnim mDAS28 2.9 ± 0.08 ; a 21/36 (58.3%) je imalo umerenu aktivnost bolesti ($3.2 < mDAS28 < 5.1$), sa prosečnim mDAS28 4.16 ± 0.68 . Prosečne vrednosti mHAQ-a su smanjene sa 1.39 ± 0.68 na 0.6 ± 0.4 . U kasnijem toku 18 pacijenata je primilo drugi a 7 pacijenata treći kurs RTX. Nije bilo razlike u odgovoru na RTX u odnosu na prethodnu terapiju MTX-om i/ili anti-TNF lekovima. Nije bilo ozbiljnih neželjenih događaja, čak i kod bolesnika koji su bili podvrgnuti velikim hirurškim intervencijama (5/36 pacijenata). Kod dva pacijenta su se ispoljile alergijske reakcije (generalizovana osipa; otok lica i šaka uz ospu) koje su bile uspešno tretirane steroidima uz usporeenje infuzije RTX bez kasnijih neželjenih događaja. Kod jedne bolesnice je registrovana gušobolja a kod jednog pacijenta glavobolja uz mučnine. Kod tri bolesnice je zabeležena hipogamaglobulinemija ali bez sklonosti ka infekcijama.

Zaključak: U našoj grupi bolesnika je pokazana značajna klinička efikasnost i bezbednost primene RTX kod bolesnika sa RA. Ovi rezultati ukazuju da je koncept deplecije B limfocita važan za kontrolu aktivnosti bolesti i kod bolesnika kod kojih je izostao povoljan klinički odgovor na terapiju BML i/ili anti-TNF lekovima.

P 09.

REZULTATI PRIMENE RITUKSIMABA U SVAKODNEVNOM LEČENJU BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM U SRBIJI- RITAM STUDIJANemanja Damjanov¹, Dušan Stefanović², Tatjana Ilić³, Aleksandar Dimić⁴, Milijanka Lazarević⁵

¹Institut za reumatologiju Beograd; ²Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju VMA Beograd; ³Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju Kliničkog centra Vojvodine, Novi Sad; ⁴Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška banja", Niška Banja; ⁵Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad, Srbija

Uvod: Neintervencijska studija praćenja primene rituksimaba kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA) u svakodnevnoj lecarskoj praksi, počela je novembra 2007 godine u 5 referentnih ustanova i uključila je 130 bolesnika. Rituksimab (RTX) je monoklonsko antitelo koje se primenjuje u vidu dve intravenske infuzije, čija primena može biti ponovljena po reaktivaciji bolesti kod bolesnika koji su dobro reagovali na primenu ovog leka, ali je pokazano da primena na 6 meseci dovodi do boljih rezultata u cilju postizanja niže aktivnosti bolesti. Ovo je jedina studija koja prati primenu RTX na većem broju bolesnika u Srbiji u uslovima svakodnevne lecarske prakse.

Cilj rada: Utvrditi efikasnost i bezbednost rituksimaba u smanjenju aktivnosti bolesti 24 nedelje nakon primene prvog i drugog kursa lečenja.

Bolesnici i metode: 109 bolesnika je analizirano (starosti 50.13 ± 11.73 godina; 86.2% ženskog pola) koji su imali visoko aktivnu bolest, a prethodno su lečeni hemijskim i/ili biološkim lekovima koji menjaju tok bolesti (48.6% bolesnika je primilo RTX kao prvi biološki lek). Neposredno pre primene RTX primali su metotreksat 55.66 ± 43.30 meseci; u prosečnoj dozi 13.28 ± 3.80 mg/nedeljno. Bolesnici su primili jedan kurs od 2 infuzije RTX od po 1000 mg u razmaku od 15 dana. Prosečno vreme trajanja bolesti do prvog kursa iznosi 8.25 ± 6.55 godina. Pre infuzije bolesnicima je primenjena standardna premedikacija. Aktivnost bolesti je utvrđivana indeksom DAS28 (broj otečenih zglobova, broj osetljivih zglobova, VAS-GH, sedimentacija) pre primene RTX i 24 nedelje nakon primene prvog i drugog kursa RTX. Reaktivaciju bolesti je utvrđivao lekar na osnovu kliničke slike. Bezbednost je utvrđivana beleženjem neželjenih događaja. Značajnost razlike ponavljanih merenja je procenjivana metodom *General linear model*.

Rezultati: Bolesnicima je značajno smanjen DAS28, -1.84 nakon prvog i -2.31 nakon drugog kursa, $p < 0.0001$, 6.41 ± 0.75 pre lečenja na 4.57 ± 1.44 , nakon 24 nedelje. Pri reaktivaciji bolesti, DAS28 je iznosio 5.65 ± 0.90 . Nakon 24 nedelje od primene drugog kursa, došlo je do daljeg smanjenja vrednosti DAS28 na 4.10 ± 1.05 . 24 nedelje nakon prvog kursa, umeren/dobar odgovor postignut je kod 35%/22.6% bolesnika, dok je 24 nedelje nakon drugog kursa RTX odgovor bio 68.6%/17.1%. Prosečno vreme između prvog i drugog kursa primene RTX iznosi 7.99 ± 3.14 meseci. Bolesnici koji su RTX primali na 6 meseci, u odnosu na bolesnike koji su RTX primali u dužem vremenskom intervalu, u proseku su postigli veće smanjenje DAS28 (-2 u odnosu na -1.8), ali je mali broj bolesnika da bi se mogla izračunati statistička značajnost. Tokom primene RTX zabeleženo je 9 neželjenih događaja, od kojih su 3 registrovana kao ozbiljni. Svi neželjeni događaji su u skladu sa karakteristikama leka.

Zaključak: Primena rituksimaba u RA dovodi do značajnog i održanog smanjenja aktivnosti bolesti uz dobar profil bezbednosti. Nakon reaktivacije bolesti, bolesnici koji su dobro reagovali na prethodni kurs terapije, primaju ponovni kurs RTX čime se postiže dodatno smanjenje aktivnosti bolesti. Bolesnici koji su primili RTX na 6 meseci, postigli su veće smanjenje DAS28.

P 10.

REZULTATI UPITNIKA O PROCENI ZDRAVSTVENOG STANJA BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM LEČENIH RITUKSIMABOM- STUDIJA RITAM

Nemanja Damjanov¹, Dušan Stefanović², Tatjana Ilić³, Aleksandar Dimić⁴, Milijanka Lazarević⁵

¹Institut za reumatologiju Beograd; ²Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju VMA Beograd; ³Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju Kliničkog centra Vojvodine, Novi Sad; ⁴Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška banja", Niška Banja; ⁵Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad, Srbija

Uvod: Upitnik koji se najčešće koristi u proceni zdravstvenog stanja bolesnika sa reumatoidnim artritisom je HAQ-DI (The Health Assessment Questionnaire- Disability Index), kojim se procenjuje stepen samostalnog obavljanja svakodnevnih aktivnosti. Bolesnici koji su popunjavali ovaj upitnik bili su uključeni u neintervencijsku studiju praćenja primene rituksimaba (RTX) sa reumatoidnim artritisom (RA), RITAM.

Cilj rada: Utvrditi procenu zdravstvenog stanja bolesnika pre i 24 nedelje nakon primene RTX.

Metode: HAQ-DI sadrži 20 pitanja, podeljenih u 8 kategorija: oblačenje i lična nega, ustajanje, ishrana, hodaње, lična higijena, dohvatanje predmeta, hvatanje, aktivnosti. Boduje se svaki zaokružen odgovor. Ako je zaokruženo više od jednog odgovora po pitanju, prihvata se veća ocena. Odgovori se boduju na sledeći način: 0 = bez poteškoća, 1 = sa poteškoćama, 2 = sa mnogo poteškoća i 3 = ne mogu da izvršim. Ukoliko bolesnik daje različite odgovore u okviru iste kategorije, prihvata se veći bod, koji postaje bod za celu kategoriju. Ukoliko bolesnik označi da koristi neko od pomagala, onda se kategorija za koju je pomagalo namenjeno povećava za do 2. Zbir bodova svih kategorija na koje je odgovoreno deli se sa brojem kategorija na koje je odgovoreno i dobijeni skor je HAQ-DI. Promena HAQ-DI određivana je Wilcoxon Signed Ranks testom.

Rezultati: Prikaz rezultata procene zdravstvenog stanja prikazan je u tabeli.

Kategorija	Median vrednost pre RTX (IQR)	Median vrednost posle RTX (IQR)	P vrednost
Oblačenje i lična nega	2,5 (2,0)	1,0 (1,75)	P<0,010
Ustajanje	1,0 (1,75)	1,0 (2,0)	P<0,257
Ishrana	2,0 (2,0)	1,0 (2,0)	P<0,016
Hodanje	1,0 (2,0)	1,0 (2,0)	P<0,046
Lična higijena	2,5 (2,0)	1,0 (2,0)	P<0,014
Dohvatanje predmeta	3,0 (1,0)	1,0 (2,50)	P<0,004
Hvatanje	1,5 (1,75)	0,5 (2,0)	P<0,005
Aktivnosti	3,0 (1,75)	1,0 (2,75)	P<0,010

IQR- interkvartilni opseg

Ukupna vrednost HAD-DI, pre i 24 nedelje nakon primene RTX je 2,25 (1,19) i 1,37 (1,78), p<0,004.

Zaključak: Primena rituksimaba u RA dovodi do visoko značajnog poboljšanja zdravstvenog stanja bolesnika nakon 24 nedelje lečenja, pokazana HAQ-DI upitnikom.

P 11.

REZULTATI JEDNOGODIŠNJE PRIMENE RITUKSIMABA U TERAPIJI REUMATOIDNOG ARTRITISA – NAŠA ISKUSTVA

Janković T., Lazarević M., Erdeljan B.

Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad

Uvod: Reumatoidni artritis (RA) je hronična bolest koja zahteva dugotrajno lečenje koje treba da bude efikasno i podnošljivo tokom dužeg vremenskog perioda. Biološki lekovi predstavljaju izuzetan napredak u lečenju RA. Različiti mehanizam delovanja i osobine omogućavaju prilagođavanje lečenja pojedinom bolesniku prema osobinama njegove bolesti. Rituksimab – MabThera je biološki lek, koji predstavlja anti-CD20 himerno monoklonsko antitelo koji deluje na B- limfocite.

Cilj rada: Da se prikažu rezultati efikasnosti jedogodišnje primene biološkog leka – Rituksimaba (MabThera) u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti u Novom Sadu.

Materijal i metode: Tokom 2009 i 2010 godine u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti u Novom Sadu kod 15 bolesnika obolelih od reumatoidnog artritisa prosečne starosti 50 godina (min 37 god –max 67 god.) prosečne dužine trajanja bolesti 5,8 godina, primenjena je terapija rituksimabom, nakon neuspešne kombinovane terapije metotreksata i Etanercepta. Efekat lečenja rituximabom je praćen na 3, 6 i 12 meseci nakon primene istog. Za procenu aktivnosti bolesti korišćen je Diseaseactivity scor (DAS28) a za praćenje funkcijske sposobnosti HAQ indeks.

Rezultati: Na početku terapije prosečna vrednost DAS28 je bila 6.13±0.56 (opseg 4,98-6,96). Većina bolesnika (93,3%) je imala visoku aktivnost bolesti tj. DAS28 preko 5,1. Srednja vrednost HAQ indeksa ovih bolesnika je bila 1,65 što je ukazivalo na značajnu kompromitaciju funkcijske sposobnosti. Nakon 3 meseca od primene leka beleži se pad vrednosti DAS 28 (4,14) kao i HAQ indeksa (0,87), da bi nakon šest meseci vrednost ovih parametara bila u lakom porastu (DAS28 -4,89; HAQ index 1,12). Nakon isteka 12 meseci vrednost DAS28 (5,43) i HAQ indeksa (1,14) je i dalje imala tendenciju porasta, ali ispod vrednosti pre početka terapije.

	Početak	3 mesec	6 mesec	12 mesec
DAS 28	6,13	4,14	4,89	5,43
DAS28>5,1	93,3 %	21,4 %	50,0 %	60,0%
HAQ	1,65	0,87	1,12	1,14

Zaključak: Praćenje jednogodišnje primene rituksimaba kod bolesnika sa RA, pokazala je kliničko značajno smanjenje aktivnosti bolesti i poboljšanje funkcijske sposobnosti nakon tri meseca od date terapije, koja se nije održala nakon šest i dvanaest meseci kada dolazi do reaktivacije bolesti te je zahtevala ponavljanje kursa rituksimaba.

P 12.

EFIKASNOST I BEZBJEDNOST PRIMJENE TOCILIZUMABA U TERAPIJI REUMATOIDNOG ARTRITISA TOKOM DVANAESTOMJESEČNOG PRAĆENJA

Rifat Međedović, S. Aligrudić, N. Miketić, K. Kažić

KC CG, Podgorica, Interna klinika, KC CG, Crna Gora

Uvod: Biološka terapija predstavlja novu terapijsku opciju za tretman pacijenata sa RA, osobito onih koji nijesu odgovorili na dosadašnje modalitete liječenja i imaju izrazito aktivnu bolest. Tocilizumab predstavlja monoklonsko antitijelo koje svojim vezivanjem za IL-6R blokira djelovanje jednog od ključnih citokina u zapaljenskom i destruktivnom procesu reumatoidnog artritisa

Cilj rada: Procjena efikasnosti i bezbjednosti primjene Tocilizumaba, tokom dvanaestomjesečnog praćenja

Materijal i metode: Od aprila 2010god do aprila 2011god, na Odjeljenju reumatologije, KC CG, kombinovanom terapijom preparatima DMARDs i Tocilizumabom, liječeno je 4 pacijenta i 1 pacijent koji je bio na monoterapiji Tocilizumabom, prosječne starosne dobi 49.4 godine. Svi pacijenti su bili na terapiji DMARDs (min 6mjeseci) i nije došlo do remisije osnovnog oboljenja. Procjena efikasnosti je vršena na početku terapije, nakon 3,5 i 12 terapijskih ciklusa Tocilizumaba i to mjerenjem aktivnosti oboljenja (određivanjem DAS28 indeksa). Bezbjednost primjene lijeka procjenjivana je praćenjem kliničkog statusa uz laboratorijske parametre (kompletna krvna slika, transaminaze, lipidni status, reaktanti akutne faze). Odgovor na terapiju je definisan kao poboljšanje vrijednosti DAS28 za ≥ 1.2 , a terapijski cilj za postizanje vrijednosti DAS28 < 2.6

Rezultati: Kod svih 5 pacijenata, prije početka primjene biološke terapije, zabilježena je visoka aktivnost oboljenja sa povećanjem reaktanata akutne faze (SE, CRP) i povišenim vrijednostima DAS28. Prosječna vrijednost DAS28 je bila 6.75, reaktanata akutne faze (SE 58.8, CRP 25.8). 4 od 5 pacijenata je imalo hiperholesterolemiju, uz porast LDL-a, 1 pacijent je imao porast transaminaza. Kompletna krvna slika kod svih pacijenata je bila u granicama normale. Prosječna vrijednost parametara lipidnog statusa je bila (Chol 5.43, LDL 3.68), a transaminaza (AST 20.4, ALT 28.2). Prosječna vrijednost reaktanata akutne faze nakon 12mjeseci terapije je bila (SE 14.8, CRP 0.96). Svih 5 pacijenata su pokazali dobar terapijski odgovor (procječna vrijednost u padu DAS28 4.62). Dok su 4 pacijenta ušla u remisiju oboljenja, 1 pacijent je pokazao nisku aktivnost bolesti (prosječna vrijednost DAS28 nakon 12mjeseci terapije 2.12). 5 pacijenata je imalo hiperholesterolemiju, uz porast LDL-a, a 3 pacijenta su imala porast transaminaza. Nakon 12mjeseci terapije, prosječna vrijednost parametara lipidnog statusa je bila (Chol 6.91, LDL 4.16), a transaminaza (AST 28.4, ALT 45.8). 1 pacijent je imao neutropeniju, te je procječna vrijednost neutrofila nakon 12mjeseci terapije bila 2.37. Pacijenti sa dislipidemijom su bili tretirani preparatom statina, sa porastom transaminaza hepatoprotektivima, a sa neutropenijom preparatom Filgrastima

Tabela br.1 Rezultati 12-mjesečnog praćenja

	DAS28	SE	CRP	AST	ALT	Chol	LDL	Neutro
Posjeta0	6.75	58.8	25.8	20.4	28.2	5.43	3.68	3.78
Posjeta12	2.12	14.8	0.96	28.4	45.8	6.91	4.16	2.37

Zaključak: Primjena Tocilizumaba u kombinaciji sa bolest modifikujućim lijekovima, kao i monoterapija, se kod pacijenata kod kojih je monoterapija DMARDs preparatima bila neuspješna, pokazala efikasnom (izraženo DAS28 indeksom). Tokom jednogodišnjeg praćenja nijesu zabilježeni ozbiljniji neželjeni događaji koji bi zahtijevali prekid primjene lijeka. Treba naglasiti da je, iz objektivnih razloga, studija rađena na malom broju pacijenata, zbog čega se nije mogla odrediti statistička značajnost dobijenih rezultata

P 13.

TERAPIJA TOCILIZUMABOM KOD DETETA SA JUVENILNIM IDIOPATSKIM ARTRITISOM I GANGLIONEUROBLASTOMOM

Goran Ristić, Aleksandra Minić, Gordana Petrović, Dragomir Đokić, Srđan Pašić

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Ćupić", Beograd

Uvod: Sistemski oblik juvenilnog idiopatskog artritisa (sJIA) je hronično, multisistemsko oboljenje sa kliničkim i laboratorijskim znacima izražene i generalizovane inflamacije, gde su osim zglobova zahvaćeni i visceralni organi. Komplikacije mogu biti ozbiljne i potencijalno ugroziti život bolesnika.

Cilj rada: Prikaz uspešnosti lečenja deteta sa teskim sJIA i ganglioneuroblastomom u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije.

Materijal i metode: Restrospektivni pregled istorije bolesti: toka bolesti i lečenja sestogodišnje devojčice sa dijagnozom sJIA i ganglioneuroblastoma.

Rezultati: Prikazujemo sestogodišnju devojčicu prvi put primljenu u Institut u uzrastu od tri godine zbog otezanog hoda i poliartritisa praćenog sa febrilnošću i povišenim parametrima inflamacije. Radiografijom srca i pluća, a zatim i komputerizovanom tomografijom utvrđana je medijastinalna tumorska masa, a patohistoloskim pregledom postavljena je dijagnoza ganglioneuroblastoma (GNB). Sprovedena je citostatska terapija, ali jos u toku terapije febrilnost i bolovi u zglobovima se povremeno pojavljuju. Nakon završetka terapije javlja se ponovo svakodnevna febrilnost, poliartritis, jutranja ukočenost praćeni ubrzanom sedimentacijom eritrocita (SE), povišenim C-reaktivnim proteinom (CRP) i leukocitozom. Posto su isključeni relaps GNB i sekundarni maligniteti, početa je terapija sJIA. Terapija sistemskim kortikosteroidima bila je bez mogućnosti smanjivanja doza i bez kompletnog kliničkog odgovora. Narednih meseci sprovedena je terapija anakinrom, potom talidomidom, ali samo s parcijalnim odgovorom. Parametri inflamacije su se smanjili, ali ne i normalizovali, dok je poliartritis ostao istog stepena. U tri navrata bila je neophodna primena intraartikularne steroidne terapije. Uvedena je terapija tocilizumabom prvo u dozi od 4-6mg/kgTT svake četiri, a zatim svake tri nedelje. Registrovano je postepeno smanjivanje SE, CRP, nestanak anemije, jutranje ukočenosti i febrilnosti, ali i značajno poboljšanje artritisa.

Zaključak: Kod kortikosteroid-rezistentnih ili zavisnih bolesnika sa sJIA, kao i kod onih bez odgovora na bolest-modifikujuće anti-reumatske lekove i druge vidove bioloske terapije, neophodno je razmotriti i terapiju humanizovanim monoklonskim antitelom za receptor IL-6 - tocilizumab.

P 14.

PSIHOSOMATIKA REUMATSKIH BOLESTI

Božo Nešić¹, Vladimir Ristic², Staniša Lazic³, Branimir Radulović⁴,

Gojko Filipović⁵, Anica Subić⁶,

¹ZC Kladovo, Kladovo, ²Specijalna bolnica za rehabilitaciju i ortopedsku protetiku, Beograd, ³ZC Bor, Bor, ⁴Služba za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, Beograd, ⁵ZC Kraljevo, Kraljevo, ⁶Ambulanta Homeopatije, Loznica

Zbog velike učestalosti, hroničnog i progresivnog toka reumatske bolesti zauzimaju sve veći značaj. Danas se izdvajaju velika sredstva za lečenje reumatskih bolesnika. Reumatski bol je glavna determinanta oštećenja funkcije ovih bolesnika, a on ima jasno definisani uzrok, dok se emocionalna komponenta često zanemaruje. Ali hronični bol vremenom izaziva osećaj difuzne i hronične nadražljivosti, gotovo nezavisne od stvarnog bola. Za neke bolesti pronađena je veza sa emocionalnim poremećajima koji su oblikovali ličnost i karakter osoba u periodu detinjstva a koji ih eventualno predisponira za kasniji razvoj reumatske bolesti. S druge strane, hronična, posebno onesposobljavajuća bolest menja emocionalni profil ličnosti.

Cilj rada: Ispitati da li su emocionalne sekvele iz mladosti prisutne kod reumatskih bolesnika.

Bolesnici i metod rada: Kod 101 bolesnika sa reumatskim bolestima (50 sa degenerativnim artritisom, 34 sa reumatoidnim artritisom, 5 sa sistemskim lupusom, 3 sa sclerodermom i 9 sa ankilozirajućim spondilitisom) sprovedena je anketa kojom smo ispitivali: samopouzdanje, sigurnost, osećaj inferiornosti, ravnodušnost i strah, raspoloženja koja se uglavnom formiraju kod odrastanja kao obeležja strukture ličnosti.

Rezultati: U tabeli 1. prikazana je učestalost pojedinih emocionalnih stanja koja dominantno obeležavaju ličnost pojedinca u različitim reumatskim bolestima.

Tabela 1. Dominantni emocionalni profil bolesnika sa različitim reumatskim bolestima

	Deg. reum	RA	SEL	scleroderma	AS
samopouzdanje	33	4	3	2	7
	(66%)	(12%)	(60%)	(67%)	(78%)
osećaj sigurnosti	42	8	3	1	8
	(84%)	(23%)	(60%)	(33%)	(88%)
osećaj inferiornosti	7	27	5	3	6
	(14%)	(79%)	(100%)	(100%)	(66%)
ravnodušnost	6	15	4	2	3
	(12%)	(44%)	(80%)	(66%)	(33%)
strah	7	30	4	3	4
	(14%)	(88%)	(80%)	(100%)	(44%)

Zaključak: Naši rezultati pokazuju da su tzv.loše emocije (osećaj inferiornosti i straha, kao i ravnodušnosti) značajno više prisutne kod pacijenata koji boluju od zapaljenskih reumatskih bolesti, dok su samopouzdanje i osećaj sigurnosti znatno češće ispoljavali bolesnici sa lakšim oblicima reumatizma, tj. sa degenerativnim reumatskim oboljenjima.

Naši pacijenti sa zapaljenskim reumatskim bolestima trebalo bi da razviju osećaj tolerancije na bolest, da nauče da žive sa bolešću kroz različite oblike edukacije i "self" menadžmenta. Trebalo bi da pred sobom imaju drugačije ciljeve od onih kada su bili zdravi.Vrlo je važno dostizanje i najmanjeg cilja koji izaziva osećaj zadovoljstva, jer to uliva samopouzdanje i proizvodi dodatnu psihicku energiju, koja doprinosi uspehu lečenja.

P 15.

MUTILIRAJUĆI REUMATOIDNI ARTRITIS - PRIKAZ SLUČAJA

*Radmila Jovičević, Duško Jovičević, Gordana Aničić, Miloš Jovičević, Uroš Jovičević, Zoran Popović
Ordinacija dr Jovičević, Zdravstveni centar Uzice, Klinika za ortopediju i traumatologiju VMA Beograd*

Uvod: Reumatoidni artritis (RA) je najcesce hronicno multisistemsko zapaljensko oboljenje zglobova nepoznatog uzroka. 3 puta se cesce javlja kod zena. Prevalencija oboljevanja je oko 0,5% po statistikama zadnje decenije. U Beogradu je po populacionoj studiji hronicnih artritisa oko 0,2% (prof. Roksanda Stojanovic), a u Zlatiborskom okrugu na osnovu bolnickog registra je 0,25%. Najtezi oblik bolesti je mutilirajuci RA, gde promene progrediraju do resorpcije kosti zglobnih okrajaka sto relativno brzo dovodi do trajne invalidnosti, ukoliko se blagovremeno ne primeni konzervativno - operativno lecenje. Najnovija bioloska terapija ce verovatno izmeniti tok i ishod ove bolesti. (?)

Cilj rada: Cilj rada jeste da se prikaze tok bolesti i lecenje pacijentkinje kod koje bolest traje 28 godina.

Materijal i metode: Analiza klinickih manifestacija, laboratorije, radioloskih promena i konzervativno-operativne terapije.

Rezultati: Pacijentkinja starosti 48 godina razbolela se naglo u svojoj 20. godini zivota, sa simetricnim artritisima obe sake i oba stopala. Lecena je ambulantno 6 meseci penicilinom i drugim antibioticima, a zatim upucena na Institut za reumatologiju, gde je ustanovljena dijagnoza seropozitivnog RA. 2 godine je bila na terapiji solima zlata uz kortikoterapiju. Na prvoj hospitalizaciji, 1996. godine, u Uzickoj bolnici uoceni su znaci resorpcije okrajaka MCP i MTP okrajaka kostiju, obostrani koksitis i bila su zahvacena oba kolena. U terapiju je tada ukljucen methotreksat, koji orima do danas, u stalnu kortikoterapiju od pocetka bolesti. 2002. godine na VMA je uradjena artroplastika desnog, a 2004. levog kuka. Planirana resekcija metatarzala 2008. godine odlozena je zbog imflamiranih zuljeva na stopalima (izolovan stafilokok). 2010. godine na klinici za reumarologiju VMA konzilijarno zakljuceno da je bolest umereno evolutivna i da se bioloska terapija odlaze, a potvrđena je indikacija za artroplastiku oba kolena i resekcija metatarzala. U januaru 2010. na ortopediji Uzicke bolnice uradjena je artroplastika oba kolena u jednom aktu, a kasna rehabilitacija

sprovedena u Sluzbi za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Pribojska banja. Na zadnjem kontrolnom pregledu u maju 2011. DAS 28 je iznosio 3,34, a od terapije uzima i dalje metotreksat. Nalaz ortopeda je uredan.

Zaključak: Za lečenje RA podjednako je vazno konzervativno i operativno lečenje. Znacajna je i edukacija pacijenta kao i empatijski pristup lekara iz tima. U ovom slučaju pacijentkinja posle 28 godina trajanja bolesti vodi sasvim kvalitetan život. Nameće se pitanje kakav bi tok bolesti bio da je na vreme započeta bolest-modifikujuća terapija. Nase misljenje je da ovakvi pacijenti zaslužuju biološku terapiju bez obzira na 4 vestacka zgloba i duzinu trajanja bolesti.

P 16.

SAPHO SINDROM-PRIKAZ SLUČAJA

*Bogdan Dejanović, Gordana Nikolić, Dragisa Rasić, Tatjana Novaković, Petković Zlatica
Medicinski Fakultet Pristina - Kosovska Mitrovica*

Uvod: SAPHO sindrom sreće se pod 50 različitih imena koji se koriste u literaturi, kao sto su: akne artritis, akne povezane sa spondilartropatijama, artritis udruzne sa supurativnim hidradenitisom, palmoplantarna pustuloza i sternokostoklavikularni artro-osteitis, sternokostoklavicularna hiperostoza itd. Ovi termini ne odrazavaju širok spektar bolesti koji karakterisu SAPHO sindrom, međutim većina od njih su izolovana zapazanja. SAPHO sindrom se karakteriše kostanozglobnim i kožnim simptomima, koji su definisani od strane francuskih reumatologa 1987 g. Akronim 'SAPHO' je skraćenica za promene na kostanozglobnom sistemu i kozi: S-sinovitis; A-akne; P-pustuloza; H-hiperostoza; O-osteitis. Kahn i sar. su 1994. postavili dijagnostičke kriterijume: 1) multifokalni osteitis 2) akutna ili hronična aseptični artritis koja je u vezi promenama na kozi, 3) aseptični osteitis u prisustvu jedne od kožnih manifestacija. Kožne manifestacije: psorijaza (pustularna psorijaza, palmo - plantarna pustulosa) ili akne (akne conglobata, akne fulminans ili folikularne okluzije- hidradenitisa supurativa) Prema Kahn, jedan od kriterijuma je dovoljan za dijagnozu SAPHO sindroma.

Cilj rada: Prikaz pacijenta sa SAPHO sindromom.

Rezultati: Pacijent starosti 42 godine, primljen zbog bolova u predelu grudne kosti, vratnoj kičmi, sitnim i krupnim zglobovima ruku i nogu. Navedene tegobe ima mesec dana. Unazad 8 godina ima problem sa pojavom crvenih bolnih čvorova u pazusnoj jami i sedalnom predelu iz kojih se neprekidno drenira gnojav sadržaj. U ličnoj anamnezi: Hipertenzija. Pusač. Objektivni nalaz: koža tamne puti, prisutan otok i bolna osetljivost u predelu oba sternokalavikularna zgloba, otok i upala lakatnih, skočnih zglobova, desnog kolena, levog ručnog zgloba i sitnih zglobova saka. Dermatoloski nalaz: Hidradenits suppurativa u obe aksilarne jame i sakralnoj regiji. Laboratorijskim analize: izrazito povišeni parametri akutne faze zapaljenja (SE 130/, CRP 150), Le 17.2, neutrofili 74%, RF negativan, glikemija 16.0 (novo otkriveni diabetes mellitus). Scintigrafija skeletal: pojačana akumulacija 99mTc-MDP u oba sternokalavikularna zgloba, u desnom kolenu, oba skočna zgloba, oba lakatna zgloba i nekoliko m alih MCP i PIP zglobova. Započeta terapija NAIL, glikokortikoidima, antibiotska terapija, metotrexat. Na kontrolnom pregledu, pacijent je subjektivno i objektivno bolje. Predloženo dalje lečenje supurativnog hidradenitisa kod dermatologa.

Zaključak: Radi se o hroničnom poremećaju sa mnogo recidiva i remisija, čija je prognoza dobra. Od skora se u terapiji koristi paraenteralno pamidronat i anti TNF inhibitori koji daju ohrabrujuće rezultate. Resekcija proksimalnog kraja klavikule i sinoviektomija mogu nekad biti neophodni za kontrolu bola.

P 17.

NAŠA ISKUSTVA U LIJEČENJU M. BEHTEREVA KORISTEĆI NOVU METODU SAVREMENE MEDICINE

M. Radunović, M. Cimbaljević*, T. Radunović**, B. Dabetić**

**Opšta bolnica - Berane , ** Dom zdravlja - Berane*

Uvod: M. Bechterew je hronično reumatsko zapaljensko oboljenje, ima i sistemske karakteristike. Manifestuje se na sakroilijalnim zglobovima, kičmi a zahvata i kostovertebralne i kostotransverzalne zglobove. Dolazi do osifikacije i ankiloze na svim vezivnim strukturama intervertebralnih zglobova. Etiologija ovog obojenja još uvijek nije poznata, evidentna je uloga genetskog faktora i antigena HLAB27. Na rendgenskom snimku u odmaklom stadijumu ima izgled bambusovog štapa.

Cilj rada: Želimo da istaknemo efikasnost nove metode savremene medicine kojom smo se mi koristili, a to je:

istovremeno od prvog dana koristiti: psihoterapiju, medikamentoznu i fizioterapiju sa medicinskom rehabilitacijom.

Materijal i metode rada : Mi smo za period od 10 godina imali na liječenju 61 bolesnika sa ovim oboljenjem. Njihova starost je bila između 50 i 75 godina. Svi su bili muškarci.

Rezultati rada: Osnovno u liječenju su nam bili savremeni fizijatrijski principi: kontrolisati zapaljenski proces, ublažiti bol, očuvati pokretljivost kičme i ojačati funkciju respiratorne muskulature, a na prvom mjestu ostvariti psihičku stabilnost oboljelog. Da bi sve to ostvarili mi smo od prvog dana liječenja koristili: ciljanu psihoterapiju, medikamentoznu i fizioterapiju sa medicinskom rehabilitacijom. Poštovali smo prvi princip medicinske rehabilitacije da je bolesnih subjekat i da sam aktivno učestvuje u njoj, da počne što ranije, da je sveobuhvatna i da traje dugo. U liječenju je učestvovao tim: internista, fizijatar, reumatolog, ortoped i radni i fizioterapeuti. Od fizikalnih agenasa koristili smo : PP, Sollux, UZ, interferentne struje, MM. Poenta nam je bila kineziterapija, koristili smo tri vrste vježbi tzv. Behterevljeve vježbe i vježbe disanja. Od medikamenata koristili smo nesteroidne antireumatike, vazodilatatore i blage sedative. Veliki značaj imala je i radna terapija sa oba svoja pozitivna efekta: okupaciona i funkcionalna terapija. Ona je odlična za preventive ranog invaliditeta. Koristeći se izloženom metodom kod svih naših bolesnika postigli smo vidljivo poboljšanje, u smislu poboljšanja svakodnevnih aktivnosti, ojačali smo reeklinaciju i ekstenziju kičme i ojačali smo ekstenzore kukova, povećali smo reeklinaciju i ekstenziju kičme i ojačali ekstenzore trupa. Popravili smo disajne smetnje, koristeći se vježbama. Sve bolesnike koji su bili u radnom odnosu osposobili smo da se vrate na isti posao, što daje još veći značaj metodi koju smo koristili.

Zaključak: Sumirajući uspjeh koji smo postigli u liječenju naših bolesnika sa M. Behterevom smatramo da metoda koju smo koristili daje sasvim zadovoljavajući uspjeh i treba je koristiti u liječenju ovih bolesnika.

P 18.

FRAKTURE KIČMENOG STUBA I “PSEUDOARTROZA” KOD ANKILOZIRAJUĆEG SPONDILITISA –PRIKAZ BOLESNIKA

Srđan Šerić¹, Biljana Stojić¹, Dragoslav Jablanović¹, Saša Vikaló²

Institut za reumatologiju, Beograd¹, Zavod za radiološku i UZ dijagnostiku MR Čukarica, Beograd²

Uvod: Ankilozirani kičmeni stub u odmakloj fazi ankilozirajućeg spondilitisa i prateća osteoporoza su glavni etiološki faktori koji čine kičmeni stub ovih pacijenata osjetljivim na traumu i nastanak frakture. Frakture su po mehanizmu nastanka najčešće ekstenzione. Obično se nalaze u nivou intervertebralnog diska i pružaju se poprečno kroz posteriorne elemente kičmenog stuba dovodeći do potpunog prekida kontinuiteta kičme. Najčešće su na cervikalnom segmentu (oko 70%) i obično su lokalizovane u njegovom donjem delu. Frakture torakalnog i lumbalnog segmenta su ređe i teško se klinički prepoznaju. Spontano zalečenje fraktura sa stvaranjem kalusa je veoma retko, naprotiv, stalni pokreti kičme na mestu frakture dovode do stvaranja fibrozne veze između frakturiranih okrajaka, takozvane „pseudoartroze“. Posledica ovoga su ekstenzivne radiografske promene na diskovertebralnim površinama susednih pršljenjskih tela, koje se sastoje iz suženja diskovertebralnog prostora, erozija na pokrovnim pločama susednih pršljenjskih tela i subhondralne skleroze (radiografska slika infektivnog spondilitisa).

Prikaz bolesnika: Bolesnik star 46.godina, dijagnoza ankilozirajućeg spondilitisa je postavljena pre deset godina i od tada je lečen nesteroidnim antireumaticima, fizikalnom i biloškom terapijom. Hospitalizovan je u Institutu za reumatologiju 30.09.2010. godine zbog bola u dorzolumbalnom delu kičmenog stuba. Tegobe su se javile u maju 2009. godine nakon pada sa motora. Na radiografijama torakalne i lumbosakralne kičme, koje su načinjene istog dana nakon hospitalizacije, vide promene karakteristične za uznapredovali ankilozirajući spondilitis, a u nivou D12-L1 prekid kontinuiteta sindezmozofita, uzure na diskovertebralnim površinama i subhondralna skleroza pršljenjskih tela, kao i frakturna linija koja se preko zadnjih delova tela L1 pruža na posteriorne elemente kičmenog stuba (Sl.1,2,3,4). Postavljena je dijagnoza frakture kičmenog stuba sa sekundarnom „pseudoartrozom“ i indikovao MR pregled dorzolumbalnog prelaza kičmenog stuba koji je urađen 20.01.2011. godine i na kome je nađen izmenjen izgled pršljenjskih tela D12 i L1, sa iregularnom konturom pokrovnih ploča, subhondralnom sklerozom i edemom. Prekid kontinuiteta kosti se vidi u zadnjem delu tela L1 i prati kroz posteriorne elemente u nivou levog pedikula i lamine. Neuralni otvori sekundarno suženi, spinalni kanal sužen do nivoa apsolutne stenoze (10mm). (Sl. 5,6,7,8).

Zaključak: Frakture kičmenog stuba su ozbiljna komplikacija ankilozirajućeg spondilitisa i mogu da dovedu do značajnih neuroloških komplikacija uključujući i smrtni ishod (frakture vratne kičme), paraplegije i kvadruplegije, kompresije na kičmenu moždinu i korenove živaca, stenoze spinalnog kanala i sindroma kaude ekvine. U slučaju kliničke i radiografske sumnje na frakturu kičmenog stuba kod ovih bolesnika apsolutno su indikovane KT i MR zahvaćenog segmenta kičme.

P 19.

BRZI RAZVOJ ZGLOBNE DESTRUKCIJE U REUMATOIDNOM ARTRITISU SA POČETKOM U STARIJEM ŽIVOTNOM DOBU

Veroslava Pajić

Dom zdravlja Lučani

Uvod: Reumatoidni artritis je kompleksno sistemsko autoimunske oboljenje koje neizbežno dovodi do progresivne destrukcije zglobnih i okolozglobnih struktura. Najčešće pogađa žene u srednjem životnom dobu..

Cilj rada: Prikazati pacijentkinju obolelu od reumatoidnog artritisa u starijem životnom dobu.

Materijal i metode: Vrseno je kliničko, laboratorijsko, radiografsko i ehosonografsko ispitivanje.

Rezultati: Pacijentkinja stara 60 godina javila se reumatologu zbog bolova i otoka zglobova ručja, pojedinih malih zglobova šaka, kolena, bolova u ramenima i duž kičmenog stuba koji traju oko 3 meseca.

Objektivni nalaz na prijemu: Svesna, orijentisana, eupnoična u miru. Koža i vidljive sluzokože normalne prokrvljenosti. Zenice kružne, jednake. Nema enantema. Štitna žlezda uvećana, obostrano se palpiraju nodusi.

Internistički nalaz: Auskultatorno na plućima poostreno disanje bez propratnog nalaza. Srčana akcija ritmična, nad apeksom diskretan sistolni sum. TA 110/70 mmHg. Abdomen ispod ravni grudnog kosa, mek, palpatorno bolno neosetljiv. Jetra i slezina se ne palpiraju.

Pregled lokomotornog sistema: Palpatorna osetljivost oba ramena zgloba, krepitacije oba zgloba lakta. Bolni otok oba zgloba ručja, MCP 2,5,4 levo, MCP 3 desno, PIP 3 levo, PIP 4 levo. Bolni otok oba zgloba kolena. Ograničeni pokreti laterofleksije u cervikalnom delu kičmenog stuba, diskretna skolioza D kičme u desno, izravanata fiziološka lordoza u L kičmi.

Laboratorijske analize: SE 90,80, CRP 116,45..46,37, Hb 112.106, Er 4,24.4,08, Le 6.,9,8, Tr 294.255, glikemija 5,83, urea 8,48.6,04, keratinin 91.105.86, ALP 67, AST 21, ALT 13, GGT 18, mokraćna kiselina 305, LDH 255, CK 38, uk.bil. 7,5, uk prot. 78,7, alb. 35,4. RF 61,0.

RTG snimak saka: Difuzna osteoporoza, suženje RC obostrano, IC i MCC pretežno desno, pojedinim MCP i u manjoj meri pojedinih PIP obostrano sa subkortikalnim cistama i uzurama na površinama.

RTG snimak stopala: Difuzna osteoporoza. RTG pluća b.o.

EHO PREGLED ŠAKA: Umereno izražena distenzija zglobne kapsule RC obostrano bez Doppler signala. MCP 2 i 3 obostrano. Vidljiv prekid kontinuiteta ivične kosti zglobnih okrajaka karpusa, zglobne erozije MCP 2 i 3 obostrano.

EHO pregled stopala: Bez znakova izliva u zglobovima. Prekid kontinuiteta zglobnih okrajaka u delu MPT 5 obostrano, manjih dimenzija. EHO pregled abdomena: U granicama normale.

Započeta je terapija BML Metotrexatom u dozi od 10 mg nedeljno, dan nakon toga Folan 5 mg 1 dnevno, Pronison 10 mg 1 dnevno, Movalis 15 mg 1 dnevno, Omeprol 20 mg 1 dnevno.

Zaključak: Na osnovu prisustva simetričnih artritisa, pozitivnog zapaljenskog sindroma, pozitivnog RF, kao i EHO i RTG nalaza zaključeno je da bolesnica boluje od seropozitivnog visokoaktivnog reumatoidnog artritisa sa brzim razvojem destruktivnih promena zglobova šaka i stopala unutra prva 3 meseca od početka bolesti. Ehsonografija malih zglobova stopala (MTP5) je osetljiviji metod za otkrivanje zglobnih erozija u odnosu na standardnu radiografiju.

P 19A.

REITEROV SINDROM, BEHCETOV SINDROM ILI OBE BOLESTI KOD ISTE BOLESNICE

Olivera Stanković, Nikola Roganović, Nada Pilipović

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Reiterov sindrom (reaktivni artritis) spada u grupu spondiloartropatija, koji se javlja posle akutne urogenitalne ili enteralne infekcije, dok Behcetov sindrom predstavlja multisistemski poremećaj koji pripada grupi intermitentnih artritičnih sindroma.

Cilj rada: Prikaz bolesnice sa ispoljavanjem karakteristika i Reiterovog i Behcetovog sindroma.

Materijal i metode: Primenjeno je kliničko, laboratorijsko i radiološko ispitivanje.

Rezultati: Bolesnica, Ž.Z., stara 61. godinu. Prve tegobe su se javile 1980. god., u vidu migrirajućih bolova u zglobovima. Tokom 1985. god. je na pregledu u Institutu za reumatologiju imala bolni otok levog kolena, iridociklitis desnog oka, bolove u krsnoslabinskoj kičmi i petama (bez RTG promena), a tada je bila aktuelna i urinarna infekcija. Na osnovu svega pomenutog postavljena je dijagnoza Reiterovog sindroma, i započeta je terapija nesteroidnim antireumaticima uz povremene aplikacije Diprophosa i.m. Zbog pogoršanja zglobnih tegoba hospitalizovana je u Institutu za reumatologiju 1996. godine. Urađena je HLA tipizacija, koja je pokazala B 27 i B 5 pozitivnost. Sledeća kontrola je bila u julu 2009.

god. zbog novog pogoršanja (bolovi i otoci većine perifernih zglobova, kožne promene). Tada su urađeni i brisevi na hlamidiju, mikoplazmu i ureaplazmu i svi su bili negativni. U terapiju je uveden Sulfasalazin u dozi od 2 grama dnevno. Na narednoj kontroli, krajem 2009., je zbog održavanja globalnih tegoba iz terapije isključen Sulfasalazin, a uvedeni su Methotrexat 15 mg nedeljno i Pronison 10 mg dnevno. U avgustu 2010. je zbog postojanja ospe u smislu nespecifičnog vaskulitisa, kao i podatka o recidivantnim iridociklitisima i ponavljanim aftama u ustima, postavljena sumnja na Behcetov sindrom. Urađen je test na patergiju koji je bio pozitivan, a lab. analize su pokazale povišenu SE 66, uz Le 11 i pANCA 1/640. Ponovljena je HLA tipizacija i nađen je pozitivan HLA B 51. Povećana je doza Pronisona na 20 mg dnevno, što je uz Methotrexat 15 mg nedeljno dovelo do povlačenja kožno-zglobne simptomatologije (smanjenje doze steroida je dovodilo do recidiva afti u ustima i kožnih promena). Na kontroli u decembru 2010. su konstatovane i trombofilične promene na ekstremitetima (obliteracije površinskih vena, celulitis) i u terapiju je uveden Aspirin 100 mg dnevno. Poslednja hospitalizacija u Institutu za reumatologiju je bila u martu 2011. zbog evaluacije reumatološke bolesti. Tada je u objektivnom nalazu postojala duboka bolna afta na donjoj usni, ožiljne promene na podlakticama i nadlakticama (od ranije ospe), otok desnog kolena. Registrovana je povišena SE 82, uz Le 15,2, Tr 493, pANCA 1/640. RTG stopala: spina tendinis achilis bil. RTG kolena: gonarthrosis bil. pp l.sin. Obavljen je i oftalmološki pregled: horioretinitis, vaskulitis leve retine, katarkta desnog oka. Zbog recidiva aftoznih promena u ustima, recidivantnog horioretinitisa (ranije i iridociklitis), neerozivnog oligoartritisa, naleta vaskulitisne ospe, migratornog tromboflebitisa na gornjim ekstremitetima, pozitivnog HLA B 51 i pozitivnog testa patergije, postavljena je dijagnoza Behcetovog sindroma. Nastavljena je prethodna terapija sa Methotrexatom, Pronisonom i Aspirinom.

Zaključak: Kod naše bolesnice postoje simptomi i znaci dva reumatološka oboljenja: Reiterovog i Behcetovog sindroma. Zajedničke karakteristike su recidivi aftoznih promena, kao i ponavljani iridociklitisi i artritis. U prilog Reiterovog sindroma govori pozitivan HLA B 27, postojanje urinarnе infekcije na početku bolesti, bolovi u krsno-slabinskoj kičmi i petama (spina tendinis achilis bil.), a protivno ovoj dijagnozi neerozivni artritis u dugogodišnjoj bolesti. U prilog Behcetovog sindroma govori pozitivan HLA B 51, pozitivan test patergije, kožne promene po tipu vaskulitisne ospe, migratorni tromboflebitis na gornjim ekstremitetima, neerozivni artritis.

SISTEMSKE BOLESTI VEZIVNOG TKIVA

P 20.

BIOMARKERI U SISTEMSKOM ERITEMSKOM LUPUSU: SUPERIORNOST Visokoaviditetnih ANTI-DSDNK ANTITELA

Jeremić I¹, Andrejević S², Šefik-Bukilica M¹, Bonači-Nikolić M²

Institut za reumatologiju, Beograd, Institut za alergologiju i imunologiju KCS, Beograd

Uvod: Za praćenje aktivnosti sistemskog eritemskog lupusa-SEL koristi se više seroloških parametara, ali još uvek ne postoji jasan stav koji je od njih klinički najkorisniji.

Cilj istraživanja: Ispitati učestalost i koncentracije antitela usmerenih na nukleozome, histone i dsDNK i odrediti koncentracije C3 i C4 komponente komplementa i ispitati vezu između aktivnosti SEL-a i prisustva anti-dsDNK antitela različitog aviditeta.

Metod istraživanja: Analizirano je 105 seruma od 60 pacijenata obolelih od SEL-a. Antitela usmerena na nukleozome, dsDNK, histone i C1q određivana su ELISA metodom. Anti-dsDNK antitela određivana su standardnom ELISA tehnikom, metodom indirektnе imunofluorescencije-IIF i ELISA testom za visokoaviditetna antitela (Farrzyme). C3 i C4 komponente komplementa su određivane nefelometrijski.

Rezultati: Anti-dsDNK antitela su bila prisutna kod 81.7%, 54.4% i 48.3% pacijenata mereno ELISA-om, Farrzyme testom i IIF-om. Antitela usmerena na nukleozome bila su prisutna kod 74.6%, na histone kod 55.9% i na C1q komponentu komplementa kod 34% pacijenata. Nađena je statistički značajna korelacija između SLEDAI-2K skora i koncentracije C3 i C4 komponente komplementa, kao i korelacija sa antitelima usmerenim na nukleozome i dsDNK (nezavisno od metode određivanja).

Regresiona analiza je pokazala snažnu asocijaciju SLEDAI-2K skora i anti-dsDNK antitela (određenih standardnim ELISA testom i ELISA testom za visokoaviditetna antitela) i negativnu asociranost sa koncentracijama C3 komponente komplementa. Daljom „stepwise“ analizom pokazano je da su visokoaviditetna antitela određena Farrzyme testom najbolji prediktor SLEDAI-2K skora.

Zaključak: U našoj populaciji pacijenata visokoaviditetna anti-dsDNK antitela, pokazala su se kao najkorisniji parametar za praćenje aktivnosti sistemskog eritemskog lupusa.

P 21.

PROCENA AKTIVNOSTI BOLESTI KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM KORIŠĆENJEM INDEKSA AKTIVNOSTI*Valentina Živković¹, Jovan Nedović¹, Aleksandra Stanković¹, Aleksandar Dimić¹, Bojana Stamenković¹, Sonja Stojanović¹, Svetislav Kostić², Branka Mitić²**¹Klinika za reumatologiju Instituta 'Niška Banja'-Niš, ²Institut za nefrologiju i hemodijalizu KC Ni*

Uvod: Sistemski eritemski lupus (SLE) je kompleksna multisistemska autoimunska bolest, različitog kliničkog i imunoserološkog ispoljavanja. Za uspešno lečenje i kontrolu SLE neophodna je precizna procena aktivnosti bolesti i pravovremeno uvođenje ili promena terapije, u cilju postizanja remisije bolesti.

Cilj rada: Ispitati aktivnost bolesti kod bolesnika sa SLE korišćenjem indeksa aktivnosti- SLEDAI, ECLAM i LAI i utvrđivanje njihove korelacije sa globalnom ocenom lekara, primenjenom dozom glukokortikoida(GK), vrednošću sedimentacije(SE) i nivoom anti ds DNA At, kao i utvrđivanje njihove međusobne korelacije.

Materijal i metode: Istraživanje je obuhvatilo 44 bolesnika sa SLE, hospitalizovanih u Klinici za reumatologiju Instituta „Niška Banja“ tokom 2010. i 2011., kod kojih je dijagnoza postavljena na osnovu revidiranih ARA kriterijuma iz 1997. Pored kliničkog pregleda i dopunskih dijagnostičkih metoda svim bolesnicima je procenjen stepen aktivnosti bolesti korišćenjem indeksa aktivnosti SLEDAI, ECLAM i LAI, koji se zasnivaju na primeni standardizovanih upitnika. Procena aktivnosti bolesti je vršena i pomoću globalne ocene lekara i primenjene doze GK.

Rezultati: Ispitivanu grupu je činilo 41 žena i 3 muškarca prosečne starosti $50,61 \pm 10,24$ god., prosečnog trajanja bolesti $13,57 \pm 9,24$ god. Prosečna starost u vreme početka bolesti je iznosila $37,04 \pm 9,71$ god. Kožno-zglobni oblik bolesti sa ili bez serozitisa i hematoloških manifestacija imalo je 24 bolesnika(54,5%). 10 bolesnika(22,7%) je imalo zahvatanje bubrega(2 sa aktivnim lupus nefritisom u momentu pregleda), 6 bolesnika(13,63%) zahvatanje CNC-a i 3(6,82%) zahvatanje i CNS-a i bubrega. Kod 1 bolesnice je registrovan Libman-Sacksov endokarditis. Najveći broj bolesnika je bio lečen kombinovanom terapijom GK i imunosupresivnom terapijom-38 bolesnika(86,36%), dok je na monoterapiji bilo 6 bolesnika(13,63%). Za SLEDAI prosečna vrednost aktivnosti je iznosila $9,18 \pm 5,97$ na skali od 0-105. Najveća vrednost zbira je iznosila 24, a 36(81,8%) ispitanika su imali blagu(1-9) i umerenu aktivnost(10-19). Za ECLAM prosečna vrednost aktivnosti je iznosila $3,125 \pm 1,75$ na skali od 0-10. 37 bolesnika(84,09%) je bilo bez(0-2) ili sa blagom(3-4) evolutivnosti bolesti, dok je maksimalan zbir iznosio 9. Za LAI prosečna vrednost aktivnosti bolesti ispitivane grupe je iznosila $0,887 \pm 0,517$ na skali od 0-3. Najveći broj je imao nisku aktivnost od 0-1, njih 29 (65,9%), a maksimalan zbir je iznosio 2,55. Globalna ocena lekara je pokazala, takođe da najveći deo bolesnika ima nisku aktivnost bolesti- kod 27(61,36%) aktivnost ocenjena sa 1; 5 bolesnika(11,36%) je bez aktivnosti(ocena 0), 10 bolesnika(22,72%) ima umerenu aktivnost(ocena 2) i 2(4,54%) izraženu aktivnost(ocena 3). Ispitivanjem korelacije između različitih indeksa aktivnosti sa globalnom ocenom lekara, sa primenjenom dozom GK, kao i indeksa međusobno, nađena je visoka korelacija, koja se kretala u rasponu od $r=0,679$ do $r=0,925$ ($p<0,01$). Ispitivanjem korelacije između indeksa aktivnosti i visine SE nađena je jedino korelacija između ECLAMA i visine SE, pri čemu je $r=0,337$ ($p<0,05$). Ispitivanjem korelacije između indeksa aktivnosti i nivoa anti ds DNA At, nađena je korelacija između LAI i anti ds DNA At i iznosi $r=0,309$ ($p<0,05$).

Zaključak: Ispitivani indeksi aktivnosti SLE su korisni instrumenti za procenu aktivnosti SLE, što sugeriše potrebu njihove redovne primene u svakodnevnom kliničkom radu.

P 22.

OČNE MANIFESTACIJE U SISTEMSKOM ERITEMSKOM LUPUSU*Popević LS¹, Kosanović-Jaković NG^{2,3}, Stojanović RM^{2,4}**¹ Dom zdravlja Voždovac, ² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija ³ Klinika za očne bolesti Kliničkog centra Srbije ⁴ Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija*

Uvod Sistemski eritemski lupus (SEL) je autoimuna multisistemska bolest uzrokovana produkcijom abnormalnih antitela i deponovanjem imunih kompleksa koji vezuju komplement što izaziva oštećenja mnogobrojnih tkiva između ostalih i struktura oka.

Cilj rada je da se utvrdi učestalost i vrste očnih manifestacija u SEL u odnosu na početak bolesti, ispita njihova povezanost sa drugim kliničkim manifestacijama, da se utvrdi povezanost retinalnih komplikacija sa imunološkim poremećajima.

Metodologija: Pregledano je 100 bolesnica sa SEL (klasifikakovane prema ARA izmenjenim kriterijumima 1997) koje su podeljene u dve grupe: I grupa sa očnim promenama (51 bolesnica) i II grupa bez očnih promena (49 bolesnica). Bolesnice su ispitivane u odnosu na starost u početku bolesti, kliničke manifestacije na drugim organima i imunološke parametre u vreme ispitivanja.

Rezultati: u vreme postavljanja dijagnoze nije bilo razlike u uzrastu bolesnica (Grupa I 34.19 ± 11.07 god. a Grupa II 31.77 ± 11.26 god; $p=0.715$), niti u broju ARA kriterijuma za dijagnozu. Takođe nije bilo razlike u starosti u vreme ispitivanja (Grupa I 45.57 ± 11.64 god. Grupa II 42.51 ± 11.37 god; $p=0.187$). Bolesnice su imale izolovane ili kombinovane Promne na očima. Oftalmološki nalaz u prednjem segmentu oka kod 32 bolesnica je pokazao keratokonjunktivitis sicca, kod 20 bolesnica je utvrđena katarakta, kod 2 glaukom. U zadnjem segmentu oka vakulitis retine je utvrđen kod 4 bolesnice, kod 2 sa oštećenjima, ali bez detekcije antikardiolipinskih antitela. Fundus hipertonicus je utvršen kod 3 bolesnice. U vreme ispitivanja kod 29 od 51 bolesnice sa očnim manifestacijama (56%), a samo kod 2 od 49 bez očni manifestacija (4%) su bila pozitivna anti SSA/Ro antitela ($p=0.001$). Anti SSB/La antitela su bila pozitivna kod 8 od 51, odn. 1 od 49 bolesnica ($p=0.042$). Nije bilo razlike u učestalosti pozitivnih tANA, anti ds DNK, aCL IgG i IgM, anti $\beta 2$ GPI IgG i IgM, CIC između ispitivanih grupa.

Zaključak: Očne manifestacije se javljaju kod polovine bolesnika sa SEL. Najčešća manifestacija je KCS, koji se ispoljava kod trećine bolesnika. Vaskulitis retine iako redak (u 4% slučajeva), može da se javi u teškoj vazookluzivnoj formi a nekad i kao primarna manifestacija SEL. Zbog velike učestalosti i mogućih teških formi kao i posledica očnim manifestacijama, neophodna je redovna oftalmološka kontrola bolesnika sa SEL.

P 23.

KATARAKTA U SISTEMSKOM ERITEMSKOM LUPUSU

Popević LS¹, Kosanović-Jaković NG^{2,3}, Stojanović RM^{2,4}, Milenković SM^{2,3}, Petrović RR^{2,4}

¹ Dom zdravlja Voždovac, ² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija ³ Klinika za očne bolesti Kliničkog centra Srbije ⁴ Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija

Uvod: Katarakta je jedna od manifestacija na očima kod bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SEL).

Cilj rada: Utvrditi učestalost katarakte kod bolesnika sa SEL, kao i povezanost sa drugim kliničkim manifestacijama i primenom terapijom.

Pacijenti i metode: Ispitivano je 100 bolesnica sa SEL (dijagnostikovanih prema modifikovanim ARA kriterijumima iz 1997) u periodu od oktobra 2007. do decembra 2009. godine. Katarakta je utvrđena kod 20 bolesnica (Grupa I), dok ostalih 80 bolesnica (Grupa 2) nije imalo kataraktu.

Rezultati: Prosečna starost na početku bolesti bila je u obe grupe bolesnica ista (36.3 ± 10.1 godina), a nije utvrđena značajna razlika u godinama života u vreme pojave katarakte. (47 ± 10.94 vs 41.68 ± 12.04 godine $p=0.786$). Nije uočena značajna razlika između bolesnica sa kataraktom i bez katarakte u odnosu na kliničke manifestacije osim kod neuroloških (5 vs 41) i kardioloških manifestacija (13 vs 27) koje su se češće ispoljavale kod bolesnica bez katarakte Grupa bez katarakte imala je češće neurološke (najčešće glavobolja- $/\chi^2=6.510$, $p=0.011$) i kardiološke manifestacije (najčešće hipertenzija $/\chi^2=4.438$, $p=0.035$). Nije bilo razlike u dozi glikokortikoida (16.6 mg vs 19.04 mg; $p=0.355$) u vreme ispitivanja u obe grupe ispitivanih bolesnica. Takođe nije utvrđena značajna razlika u pogledu dužine lečenja glikokortikoidima. ($\chi^2=0.213$, $p=0.644$). Tokom ovog istraživanja nije uzeta u obzir ukupna doza glikokortikoida koju su bolesnice primile od početka lečenja sistemskog eritemskog lupusa, što bi moglo da ima uticaja na pojavu katarakte.

Zaključak: Bolesnice sa SEL i kataraktom ne razlikuju se u trajanju bolesti, kliničkim manifestacijama, dužini primene glikokortikoida i dozi u vreme ispitivanja u odnosu na bolesnice bez katarakte. Međutim iako katarakta izolovano nije dovoljan pokazatelj većeg oštećenja tokom SEL, oštećenje vida pogoršava kvalitet života bolesnika sa SEL.

P 24.

SPEKTAR KLINIČKIH MANIFESTACIJA KOD BOLESNIKA SA ANTIFOSFOLIPIDNIM SINDROMOM*Biljana Inić Kostić¹, Rada Trajković¹, LJiljana Smilić², Tatjana Novaković², Gordana Džetelović⁴, Snežana Nikolić,³ Zlatica Petković²**1.Dom Zdravlja Gračanica, 2.KBC Priština-Gračanica, 3.Dom Zdravlja Priština, 4.ZZZZ „RZ „, Srbije “ Novi Sad*

Antikardiolipinska antitela su autoantitela klase IgG, IgM, i IgA koja se vezuju za različite negativno naelektrisane fosfolipide koji su široko prisutni u organizmu, npr. ćelije endotela krvnih sudova, ovojnice trombocita, tkivo mozga.

Cilj rada: U bolesnika sa antifosfolipidnim sindromom utvrditi učestalost i udruženost kliničkih manifestacija uzrokovanih hemostaznim poremećajima

Materijal i metodologija istraživanja: Prospektivnom studijom praćeno je 40 bolesnika sa sistemskom bolešću vezivnog tkiva, pri čemu je SLE imalo 12 ispitanika, RA 10 ispitanika, SS 1 ispitanik, Sjogrenov sindrom 4 ispitanika, vasculitis 2, livedo reticularis 5 ispitanika i primarni antifosfolipidni sindrom 6. Svima je određivan titar ukupnih aCL (antikardiolipinskih antitela), LA (lupusni antikoagulant), VDRL, IgG, IgA, IgM, C3, C4, imuni kompleksi, testovi hemostaze.

Rezultati istraživanja: Povišeni nivoi aCL su registrovani u 36 (90%) ispitanika, pri čemu je umereno povišen titar imalo 34 (85%) ispitanika, a visoke vrednosti titra 2 (5%) ispitanika. Pozitivan LA imalo je 8 (20%). VDRL reakcija je bila negativna u svih ispitanika.

Od ukupno 36 pacijenata sa povišenim titrom aSL, njih 18 (50%) je manifestovalo poremećaje hemostaze sa ukupnim brojem događaja 28, što iznosi 77,7 % zastupljenosti hemostaznih poremećaja u ovih bolesnika. Među ipitanicima koji su imali hemostazne poremećaje, njih 17 je imalo povišen titar aCL, dok je 1 imao normalne vrednosti aCL. Najčešće su bile tromboze 58,3 %, hemoragije u 13,9 % i trombocitopenije u 5,5 %. Najčešći poremećaji hemostaze bili su livedo retikularis u 9 slučajeva, plućni recidivantni tromboembolizam u 3 slučaja, tromboza cerebralnih arterija u 1 bolesnika, tromboza digitalnih arterija u 1 bolesnika, tromboza magistralnih arterija ekstremiteta u 3 slučaja, tromboza interkostalnih vena u 1 bolesnika, ishemička nekroza prstiju šaka u 2 slučaja, tromb levog ventrikula u 1 ispitanika, trombocitopenija u 2 ispitanika, recidivantne epistakse u 1 bolesnika i sufuzije u 4 ispitanika. Spontane pobačaje i intrauterino uginuće fetusa imalo je 5 ispitanika, od kojih su 4 imale sekundarni antifosfolipidni sindrom a 1 primarni antifosfolipidni sindrom.

Zaključak: Bolesnici sa sistemskim oboljenjem vezivnog tkiva koje imaju povišen titar antikardiolipinskih antitela značajno češće ispoljavaju u toku bolesti hemostazne poremećaje, pre svega trombotične i tromboembolijske, u odnosu na pacijente sa normalnim ili blago povišenim titrom antikardiolipinskih antitela.

P 25.

PROGNOСТИČKI ZNAČAJ SKLERODERMNOG TIPA KAPILAROSKOPSKIH PROMENA I ANTICENTROMERNIH ANTITELA ZA RAZVOJ VEOMA RANE SISTEMSKE SKLEROZE-STUDIJA PRAĆENJA 430 BOLESNIKA SA PRIMARNIM RAYNAUDOVIM FENOMENOM*S. Pavlov-Dolijanović, N. Damjanov, N. Stupar Vujasinović, M. Šefik-Bukilica**Institut za reumatologiju, Beograd*

Predloženi „major“ kriterijumi za dijagnozu veoma rane sistemske skleroze (SSc) od strane EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) su Raynaudov fenomen (RP), pozitivna autoantitela (antinukleusna, anticentromerna, antitela na topoizomerazu I) i sklerodermni tip (SD tip) kapilaroskopskih promena (KP). Međutim, podaci o prognostičkom značaju anticentromernih antitela (ACA) za dijagnozu veoma rane SSc nisu dovoljno pouzdani.

Cilj rada: je bio da se ispita prognostički značaj SD tipa KP i nalaza ACA za razvoj veoma rane SSc kod ispitanika sa primarnim RP.

Metod: U prospektivno ispitivanje uključeno je 430 bolesnika sa primarnim RP prosečne starosti 43 godine (rang 8-76 god.), prosečan period praćenja 2,34 god. (rang 1- 10 god.). Svaki 6 meseci do godinu dana rađena im je kapilaroskopija i određivana su ANA. Kapilaroskopski nalaz je podeljen u tri tipa: normalan, nespecifične promene i sklerodermni tip. ANA su određivana tehnikom indirektno imunofluorescencije. Računati su senzitivnost (Sn), specifičnost (Sp), pozitivna prediktivna vrednost (PPV), negativna prediktivna vrednost (NPV), odnos šansi (OŠ) i analizirana je ROC krivulja SD tipa KP i ACA za dijagnozu veoma rane SSc.

Rezultati: Od 430 ispitanika sa primarnim RP, na kraju perioda praćenja njih 105 (24%) ima i dalje ima primarni RP. Dijagnoza SSc je postavljena kod 124 (29%) bolesnika, nerazjašnjene sistemske bolesti kod 123 (27%), Sjögrenovog sindroma kod 27 (6%), overlap sindroma kod 17 (4%), sistemskog eritemskog lupusa kod 13 (3%), reumatoidnog artritisa kod 8 (2%), mešovite bolesti kod 6 (1%) bolesnika, vaskulitisa kod 4 bolesnika i polimiozitisa kod 3 bolesnika. SD tip KP je imalo 118/124 (95%) bolesnika sa SSc i 66/201 (33%) bolesnika sa drugim sistemskim bolestima. SD tip KP je bio značajno udružen sa budućim razvojem SSc kod osoba sa RP ($p=0,00001$, χ^2 test) sa Sn 95%, Sp 67 %, PPV 64%, NPV 96%, OR 40, površina ispod ROC krive 0,887. ACA su nađena kod 69/124 (56%) bolesnika sa SSc i kod 119/201 (59%) bolesnika sa drugim sistemskim bolestima. ACA nisu bila značajno udružena sa budućim razvojem SSc kod osoba sa RP ($p=0,398$, χ^2 test) sa Sn 56%, Sp 41%, PPV 37%, NPV 60%, OR 0,86, površina ispod ROC krive 0,573.

Zaključak: Nalaz sklerodermnog tipa kapilaroskopskih promena kod osoba sa Raynaudovim fenomenom ukazuje na budući razvoj sistemske skleroze (OR 40). Anticentromerna antitela nisu obavezno udružena sa razvojem SSc i mogu se naći i kod bolesnika sa drugim sistemskim bolestima. Kapilaroskopski pregled je osetljiviji test u ranom otkrivanju bolesnika sa sistemskom sklerozom u odnosu na nalaz ACA.

P 26.

KALCIFIKACIJE U MEKIM TKIVIMA KOD BOLESNICE SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM- prikaz slučaja

D. Palić-Obradović, D. Jablanović, S. Šerić

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Pojava kalcifikacija u mekim tkivima je retka u toku sistemskog eritemskog lupusa (SLE), češće se javlja u toku skleroderme, dermatomiozitisa, sindroma preklapanja.

Cilj rada: Prikaz kalcifikacija u mekim tkivima kod bolesnice sa SLE, lupus nefritisom, osteonekrozom glavice femura levog kuka, osteoporoza sa multipnim kompresivnim frakturama dorsolumbalnih pršljenova.

Bolesnica stara 48g., se razbolela u 27.g., u šestom mesecu trudnoće, pojavom artritisa šaka, stopala, kolena, ramena, fotosenzitivnom osipom kože lica i dekoltea, enantemom. Imala je normalan porodjaj i rodila zdravo dete, par meseci kasnije nastaje pogoršanje sa zglobovima, kožom, enantemom, kada je prvi put 1990.g. hospitalizovana u Institutu za reumatologiju. Dijagnoza SLE je postavljena na osnovu postojanja artritisa, fotosenzitivne osipe, enantema, leukocitopenije, visoko pozitivnih ANA i anti DNK antitela. Započeto je lečenje malim dozama glikokortikoida (GK) i antimalaricima. Nakon dve godine novo pogoršanje sa eksudativnim pleuroperikarditisom, hemoliznom anemijom, kada je u terapiju uveden Imuran. Sledeće pogoršanje i pored redovne terapije sa GK i Imuranom, nastalo je za pet godina pojavom proteinurije, kada je biopsijom bubrega ustanovljen difuzno proliferativni glomerulonefritis, zbog čega je bolesnica lečena malim bolusima Endoxana, primila je oko 12g., nalaz urina se normalizovao, funkcija bubrega je ostala očuvana, ponovna primena Imurana nije nastavljena jer je imala kožnu alergijsku reakciju.

Bolesnica je pre pet godina počela da oseća bol u levoj preponi, a kasnije i smetnje hoda sa levim kukom kada je karlica prvi put slikana. Na RTG karlice uočena je osteonekroza glavice femura levo i vidjene masivne kalcifikacije u mekom tkivu karlice i nadkolenica, koje su bile asimptomatske (2007.g.). Tada je uradjena osteodenzitometrija lumbalne kičme i nalaz je odgovarao osteopeniji. Na ponovnim RTG snimcima karlice zbog praćenja osteonekroze glavice levog femura, kalcifikacije u mekim tkivima su bile i dalje prisutne u istom obimu. U toku 2008.g. počela je da se žali na jake bolove duž kičmenog stuba, primetila da se smanjila po visini i na RTG nalazu dorsolumbalne kičme uočene su multipne kompresivne frakture pršljenova. Radjene su pored ostalih i laboratorijske analize- kalcijum i fosfor u krvi i 24h urinu, PTH- koji su bili u normalnim vrednostima, dok je nivo Vit D3 bio na nivou teškog deficita. U terapiju su uvedeni bisfosfonati perenteralno, zatim peroralno, pored već primenjene supstitucije kalcijumom i vitaminom D3, nastavljene male doze GK. Na kontrolnom RTG karlice vidjena se sekundarna koksartroza na levom kuku ali su kalcifikacije i dalje bile u istom obimu i asimptomatske (2010.g.).

Pojava kalcifikacija mekih tkiva kod obolelih od SLE je retka, a obzirom da je uglavnom asimptomatska treba na tu pojavu misliti.

P 27.

PRIKAZ BOLESNIKA SA CHURG-STRAUSSOVIM SINDROMOM

Valentina Živković(1), Jovan Nedović(1), Dušan Stefanović(2), Ksenija Gardašević(2), Aleksandra Stanković(1), Aleksandar Dimić(1), Sonja Stojanović(1)

1)Klinika za reumatologiju Instituta za lečenje i rehabilitaciju 'Niška Banja'-Niš

2)Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju VMA u Beogradu

Uvod: Churg-Straussov sindrom (CSS) je jedan od najređih oblika sistemskog vaskulitisa, koji se karakteriše astmom, eozinofilijom, povišenom temperaturom i vaskulitisom različitih organa. Svega 2% obolelih od sistemskog vaskulitisa ima CSS. Incidenca bolesti iznosi 2,4 na milion stanovnika. Upravo ga alergijska pozadina- astma i eozinofilija tkiva i periferne krvi, čine jedinstvenim među primarnim sistemskim vaskulitisnim sindromima.

Cilj rada: Prikaz bolesnika sa Churg-Straussovim sindromom.

Materijal i metode: Primenjeno je kliničko, laboratorijsko i radiološko ispitivanje.

Rezultati: G.P., muškarac 26 god., radnik iz Niša. 10 god. unazad imao alergijski rinitis. Početkom 2010. god. pojava epizoda gušenja sa sviranjem u grudima; postavljena Dg Asthma bronchiale; u daljem toku bio je pod kontrolom i terapijom pulmologa. Od sredine decembra 2010. gotovo svakodnevna pojava febrilnosti do 38,2 st C uz opštu slabost i malaksalost. Januara 2011. lečen od pneumonije. U daljem toku se produženo leči AB iz različitih grupa, ali se povišena T i dalje održava, kao i povišena SE, CRP i leukocitoza uz negativne imunološke analize. 7.-18.2.2011. zbog održavanja febrilnosti i ponovnog nalaza plućne infiltracije II hospitalizacija u Klinici za plućne bolesti u K. Selu, kada je na prijemu registrovan težak opstruktivni poremećaj plućne ventilacije. 18.2.-2.3.2011. hospitalizovan na Klinici za infektivne bolesti u Nišu zbog nerazjašnjenog febrilnog stanja, kada se prvi put registruje eozinofilija 20,7%. Zbog intenziviranja gušenja ponovo hospitalizovan 2.-10.3. u Klinici za plućne bolesti u K. Selu, pri čemu je na prijemu registrovan težak restriktivni poremećaj ventilacije na spirometriji, na Rtg-u pluća tranzitorni multipli plućni infiltrati, a na MSCT-u obostrana plućna infiltracija sa medijastinalnom limfadenomegalijom, vrednosti IgE 2370. Početkom marta dolazi do pojave kožnih promena na ekstremitetima u vidu purpure, kao i do pada desnog stopala. 10. 3. 2011. pregledan od strane konzilijuma reumatologa u Institutu 'Niška Banja'. Upućen u Kliniku za reumatologiju VMA u Beogradu sa Dg Vasculitis systemica. Sy Churg- Strauss susp. a na osnovu astme, eozinofilije>10%, tranzitornih multiplih plućnih infiltrata, pareze peroneusa, kožnog vaskulitisa. Od 11.-22.3 2011. ispitivan i lečen u Klinici za reumatologiju VMA. LAB: SE 108, 38; CRP 29; 3,1; Le 25,1; 10,2, Eo 14%; 0,6%, Ig E 1870; p i c ANCA neg. EMG- aksonska lezija peroneusa desno; biopsija kožne promene na potkolenici- PH nalaz- leukocitoklastični vaskulitis. DXA Z skor=-2,8. Potvrđena Dg i započeto lečenje pulsni dozama Ciklofosfamida nakon 3 pulsa Metilprednisolona od 500 mg. Do sada primio 4 pulsa Ciklofosfamida od 1000 mg, bez novih epizoda febrilnosti i astmatičnih napada, uz normalizaciju SE i eozinofilije, ali uz održanje pareze peroneusa uprkos fizikalnim procedurama.

Zaključak: Prikazali smo bolesnika sa Churg-Straussovim sindromom kod koga je dijagnoza postavljena na osnovu alergijskog rinitisa, bronhijalne astme, eozinofilije>10%, prolaznih multiplih plućnih infiltrata i mononeuritisa. Započeto lečenje pulsni dozama Ciklofosfamida sa dobrim terapijskim odgovorom.

P 28.

SKLERODERMNA RENALNA KRIZA-PRIKAZ SLUČAJA

S.Subin-Teodosijević(1), M.Zlatanović(2), J.Zvekić-Svorcan(3), U.Bačić(1), R.Jelačić(1), M.Vukoje(1)

¹Opšta bolnica " Dr Đ.Jovanović" Zrenjanin, ²Institut za reumatologiju Beograd, ³Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad

Uvod: Sklerodermna renalna kriza (SRK) je najteža bubrežna manifestacija SSc koja se manifestuje novonastalom ili pogoršanjem postojeće hipertenzije uz bubrežnu slabost, trombocitopeniju, hemoliznu anemiju. Javlja se u oko 10% bolesnika, rizik je difuzni oblik, u prvih 5 godina pojave bolesti.

Cilj rada: Prikaz bolesnice sa hipertenzivnom SRK

Rezultati: Bolesnica R.M., 44 g, prvi put se javlja reumatologu oktobra 2010 zbog bolova u zglobovima, zategnutosti kože i pojave Raynaud fenomena koje ima godinu dana unazad. Konstatovana je zategnuta i zadebljala koža sa hiper i hipopigmentacijama šaka, podlaktica, potkolenica i lica, skraćen interdentalni razmak, skraćen i zadebljao frenulum lingue, bez ranica na jagodicama prstiju, RTG bibazalna plućna fibroza sa sniženim DLCO 59,7%, uredne pasaže jednjaka, bez hipertenzije. Upućena je na RI gde je urađena kapilaroskopija – nalaz po Cutolu- rane sklerodemne promene, po Maricque- tip II. Uzeta je krv na imunoserološke analize ali se bolesnica nikada nije javila na zakazani kontrolni

pregled i narednih 7 meseci bila bez ikakve terapije. Maja 2011. hospitalizovana u Opštoj bolnici zbog novonastale hipertenzivne krize sa glavoboljom i krizom svesti, izraženom adinamijom i malaksalošću. Na prijemu TA 260/140 mmHg, EKG sinusna tahikardija f 130/min bez izmena ST i T. Fizikalni nalaz na plućima: bazalno retki inspitrijumski pukoti, na srcu čujan sistolni šum na apeksu i Erbu. U nalazima krvi- porast kreatinina na 421, urea 25, K 6,6, Trci 88, Er 3,45, Hgb 92 sa retikulocitozom, proteinurija 24h 0,384 g, u urinu 8-10 Er. Fundus-znaci maligne hipertenzivne retinopatije, UZ srca-perikardni izliv do 1cm, MR 2/3+, TR 1+, EF 68% RVSP 30 mmHg. CT glave bez patoloških promena, UZ abdomena i burega uredan. Sada je i koža nadlaktica i trupa sklerodermno izmenjena, hiperpigmentovana, sa telangiectazijama lica, prisutno je tetivno trenje, žali se na disfagiju. Postavljena je dijagnoza SRK i započeta terapija ACEi-kaptoprilom, kasnije su uvedeni i Ca antagonisti i diuretik, praćeni su vitalni znaci, azotemija, diureza, pH krvi, elektroliti. U telefonskom kontaktu sa RI se saznaje da su rezultati lab. koji su uzeti oktobra .2010 ANA+ 1:80, mrljasta, ACA-, ATA-, RNP- , at na RNK polimerazu 3 nisu rađena. Nakon dve nedelje terapije postiže se kontrola TA, lab Er 4,5 Hgb 122 Trci 330, K 4,27 urea 11,4 kreatinin 200. Sve vreme bolesnica praćena i od strane nefrologa. Po stabilizaciji opšteg stanja planiran CT g.koša i plućne funkcije sa DLCO, RTG pasaža jednjaka i ponovno upućivanje na RI radi reevaluacije i odluke o daljem lečenju

Zaključak: Slučaj prikazujemo zbog podsećanja na ovu tešku manifestaciju sistemske skleroze kod koje prognoza zavisi od pravovremene dijagnoze i terapije

P 29.

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS INDUKOVAN ANTI TUMOR NECROSIS (TNF) AGENSOM U BOLESNICE SA ATHRITIS RHEUMATOIDES (RA)

Igor Jovanović¹, Svetlana Aligrudić², Jelena Jovanović¹

¹Dom zdravlja Podgorica, ²Klinički centar Crne Gore

Uvod: Tumor necrosis factor, ima kritičnu ulogu u patogenezi reumatoidnog artritisa (RA). Etanercept je solubilni fuzioni protein receptora p75 TNF-a i Fc fragmenta humanog IgG1 antitijela koji ima aktivnost specifičnog TNF-alfa antagoniste. Indukcijom autoantitijela u nekih bolesnika liječenih anti TNF agensima dolazi do razvoja sistemskih autoimunih bolesti, kao što je sistemski eritemski lupus (SLE). U radu iznosimo slučaj bolesnice od RA, koja je u toku liječenja Etanerceptom razvila SLE i markerska autoantitijela za SLE.

Cilj rada: Ukazati na potrebu određivanja ANA i anti ds DNK At. prije započinjanja terapije Etanerceptom.

Materijal i metode: Prikaz slučaja u kojem su korišteni postojeća medicinska dokumentacija i uobičajene dijagnostičke metode.

Rezultati: Bolesnica od hroničnog RF pozitivnog simetričnog poliartritisa sa karakterističnim radiografskim promjenama (periartikularne kostane erozije) na sitnim kostima saka i stopala, od početka je liječena Metotreksatom po standardnoj semi, uz dopunsku terapiju Pronisonom i NSAIL. Zbog aktivnosti bolesti, tj slabog terapijskog odgovora početkom 2009.g. pokušano je liječenje Rituksimabom (tada dostupan zbog pravila fonda za zdravstvo) koje je prekinuto zbog slabog terapijskog efekta. Početkom 2010.g. kod bolesnice se javlja subfebrilna temperatura, intermitentni izliv u koljenskom zglobo, praćena malaksalošću, gubitkom TT, policikličnim eritemskim promjenama na kozi dlanova i tabana, papularnim eritemom na kozi obraza, eritrociturijom i proteinurijom. Takođe je imala ubrzanu sedimentaciju, povišen CRP i anemiju u hroničnoj bolesti. Sve navedene promjene su koincidirale za započetom terapijom Etanerceptom po standardnoj semi tokom 2 mjeseca. Terapija Metotreksatom je isključena prije isključenja Etanercepta zbog leukocitopenije, pogorsanja eritrociturijske i uporne subfebrilnosti. U laboratorijskim nalazima je imala pozitivna ANA i anti ds DNK antitijela, koja su prethodno u više navrata bila negativna. Bolesnici je na terapiji Metilprednizolonom doslo do povlačenja patoloških nalaza.

Zaključak: Bolesnica ispunjava kriterijume za dvije sistemske bolesti vezivnog tkiva, seropozitivni RA i SLE, tj radi se o sindromu preklapanja sistemskih bolesti vezivnog tkiva tipa Rhupus. Moguće da je anti TNF-alfa terapija pogorsala preegzistentni klinički slabo manifestni lupus, ali svakako da je indukovala autoantitijela karakteristična za lupus koja su bila negativna prije započinjanja terapije Etanerceptom. Preporuka bi bila, da se prije započinjanja terapije anti TNF-alfa agensima, dobro razmotre rizici za razvoj sistemskih autoimunih bolesti i urade markerska antitijela kao što su ANA i anti ds DNK antitijela.

P 30.

RABDOMIOLIZA UZROKOVANA HIPOTIREOIDIZMOM - PRIKAZ SLUČAJA*S.Subin-Teodosijević(1), J.Zvekić-Svorcan(2), T.Radaković(1), D.Slankamenac(1), U.Bačić(1):**Opšta bolnica Dr Đ.Joanović Zrenjanin, Specijalna bolnica za reumatske bolesti N.Sad*

Uvod: Povišene vrednosti mišićnih enzima se viđaju u različitim patološkim stanjima. Najčešći razlozi su miopatije (idiopatske, infekcijske, endokrine, toksične, metaboličke), trauma i trening, ishemijska bolest srca, lekovi, neuromišićne bolesti, rabdomioliza.

Cilj rada: Prikaz bolesnika sa retkom pojavom rabdomiolize uzrokovane teškim hipotireoidizmom.

Materijal i metode: Analizirani su klinički podaci, tok bolesti i dijagnostičke dileme kod bolesnika sa povišenim vrednostima mišićnih i jetrinih enzima, više od 10 puta, i bubrežnom slabošću.

Rezultati: Mladić, 25 godina, normalne uhranjenosti, upućen reumatologu zbog osećaja ukočenosti i bolova proksimalnih mišića, grčeva, oticanja lica i kapaka. Negira mišićnu slabost, povišenu temperaturu, pojavu kožnih promena, artralgijske, upotrebu lekova, štetne navike, ekscesivni trening, gubitak u težini, srčane tegobe. Tegobe su počele pre 6 meseci, u lab. nalazima je uočen višestruki porast jetrenih enzima zbog čega je ispitan na gastroenterologiji i infektologiji, eliminisani su primarni i sekundarni hepatotropni virusi, toksične i autoimune bolesti jetre. Poslednjih mesec dana primetio je oticanje lica i kapaka, osim povišenih transaminaza u nalazima se javljaju i visoke vrednosti CK i kreatinina te je hospitalizovan. Fizikalni nalaz je uredan sem slabije čujnih srčanih tonova, bez mišićne slabosti, bez artritisa. EKG sin. ritam, f56/min, negativni T u D2,3,aVF,V4-6 Lab. SE 9 Er 4,3 Hgb 129 Le 5,6 Tr 219 CRP 0,1 Glu 4,42 K 4,48 chol 11,46 trig 2,92 bil 17,5 CK 6245 CKMB mass 17,1 mioglobin 200,3 LDH 427 AST 343 ALT 213 GGT 100 ALP 46 urea 6,35 kreat 171 TSH 207,25 fT3 ispod 1,54 fT4 5,15 antiTPOat 2000 antiTg 3117,1 UP 82,2 alb RF negativan U urinu mioglobin +, klirens kreatinina 41,47 ml/min, proteinurija 24h 0,135g/dU EMNG bez miopatskog nalaza, UZ srca perikardni izliv 0,8cm, RTG pluća uredan sa manjim obostranim pl.izlivima, UZ jetre MKL13cm, homogena, nalaz na bubrezima uredan, UZ št. žlezde: zrnasta, lako nehomogena, normalne veličine. Postavljena je dijagnoza rabdomiolize usled hipotireoidizma (Hashimoto tireoiditisa), započeta je supstitucija l-tiroksinom do dnevne doze 200mcg uz hidraciju i podsticanje diureze što je dovelo do postepenog povlačenja subjektivnih tegoba i popravljavanja patoloških lab. nalaza tokom 4 sedmice. Pri otpustu CK 496 CKMB 3,9 mioglobin 55 AST 92 ALT 107 chol 7,2 trig 1,13 kreatinin 114 u urinu mioglobin -, fT4 11,2 TSH 60 Predstoji endokrinološko i nefrološko praćenje, procena o potrebi dalje dijagnostike-biopsije bubrega.

Zaključak: Slučaj prikazujemo radi podsećanja na različite uzroke povišenih vrednosti CK zbog čega se bolesnici najčešće upućuju reumatologu pod sumnjom na polimiozitis. Hipotireoidizam je jedan od mogućih uzroka miopatije, iako retko dovodi do ovako ekscesivnog porasta CK i rabdomiolize komplikovane bubrežnom disfunkcijom.

METABOLIČKE BOLESTI ZGLOBOVA I KOSTIJU

P 31.

UDRUŽENOST NEDOSTATKA VITAMINA D I DESETOGODISNJEG RIZIKA ZA FRAKTURE*Sonja Stojanović, Aleksandar Dimić, Aleksandra Stanković, Bojana Stamenković, Jovan Nedović, Sasa Milenković, Jelena Dzambas**Klinika za reumatologiju Instituta za lečenje i rehabilitaciju "Niska Banja"*

Uvod: Poremećaji nastali usled nedostatka vitamina D kod odraslih obično se manifestuju kao smanjena kostana gustina koja sa sobom nosi visok rizik za nastanak fraktura, spontano ili na malu traumu.

Cilj rada: Određivanje statusa vitamina D kod žena u menopauzi i ispitivanje povezanosti nivoa vitamina D i rizika za frakture (određivanog uz pomoć FRAX-a).

Materijal i metode: Istrazivanje je rađeno na Klinici za reumatologiju Instituta za lečenje i rehabilitaciju "Niska Banja" u periodu od juna 2010. do februara 2011. godine. Analizom je obuhvaćeno 109 postmenopauzalnih žena koje nisu uzimale preparate vitamina D u cilju prevencije osteoporoze. Svim ispitanicama je određivan nivo 25(OH)D u serumu ELISA metodom. Ispitanicama je merena kostana mineralna gustina (BMD) na lumbalnoj kičmi i kuku, metodom dvoenergetske apsorpcijometrije X zraka (DXA) na aparatu Hologic Discovery. BMD je izražena u apsolutnim vrednostima (g/cm²) i u vidu T-scora. Nakon merenja BMD-a svim ispitanicama je izračunat desetogodišnji rizik za frakturu kuka i za velike osteoporoze frakture, upotrebom FRAX-a. Poredili smo nivo vitamina D kod bolesnica sa prisutnim visokim rizikom za frakturu i kod onih sa niskim rizikom za nastanak preloma. Takođe smo ispitali međusobnu korelaciju nivoa vitamina

D sa rizikom za frakturu kuka i rizikom za velike osteoporotske frakture. Dobijeni podaci su statistički analizirani neparametrijskim testovima, Pearsonovim testom korelacije i Studentovim T-testom u softverskom programu Microsoft Excel.

Rezultati: Utvrđeno je da 89 (81.65%) ispitanica ima deficijenciju vitamina D (manju vrednost vitamina D u serumu od 75 nmol/l). Kod dvanaest ispitanica (11%) registrovana je insuficijencija vitamina D (vrednost vitamina D u serumu manja od 25 nmol/l). Visok desetogodišnji rizik za frakturu kuka ili druge velike osteoporotske frakture imalo je 15 (13.76%) ispitanica. Nivo 25 (OH) D u ovoj grupi ispitanica bio je značajno nizi u odnosu na nivo 25 (OH) D u grupi postmenopauzalnih žena sa niskim desetogodišnjim rizikom za frakture (49.52 nmol/l vs. 59.42 nmol/l; $p < 0.05$). Utvrdili smo da postoji značajna negativna korelacija nivoa vitamina D sa rizikom za frakturu kuka $r = -0.12$; $p < 0.05$), kao i nivoa vitamina D sa rizikom za velike osteoporotske frakture ($r = -0.17$; $p < 0.05$).

Zaključak: Nivo vitamina D predstavlja značajan nezavistan faktor rizika za nastanak fraktura. Adekvatno individualno dozirana suplementacija vitaminom D može smanjiti rizik za nastanak budućih fraktura.

P 32.

PRELOMI KOSTIJU GORNJEG EKSTREMITETA I OSTEOPOROZA KOD ŽENA

M. Ćirković, M. Petronijević, B. Glišić, D. Stefanović

Klinika za reumatologiju, VMA, Beograd

Uvod: Osteoporoza karakteriše povećana fragilnost kostiju a neretko bolesnice zadobiju i prelome gornjeg ekstremiteta pri niskoenergetskom padu.

Cilj rada: Ispitati učestalost preloma kostiju gornjeg ekstremiteta, povezanost preloma sa indeksom telesne mase (BMI), ostedenzimetrijom nalazom, koncentracijom vitamina 25-OH-D3 i paratireoidnog hormona (PTH).

Bolesnice i metode: Analizom preseka obuhvatili smo 504 žena i to 47 / 504 (9,3%) pacijentkinja sa prelomima humerusa i radiusa i 457/504 (90,7%) žena bez preloma.

Žene sa prelomom humerusa i radiusa bile su prosečne životne dobi $64,17 \pm 15,28$ godina, dok su žene bez preloma bile mlađe, prosečne životne dobi $54,39 \pm 14,10$ godina, ($p = 0,00001$). U menopauzi je bilo 39/47 (82,9%) žena sa prelomima ruku i 270/457 (59,08%) žena bez preloma. Žene sa prelomima imale su veći BMI $30,54 \pm 4,20$ kg/m² od žena bez preloma ($26,49 \pm 5,12$ kg/m²) ($p = 0,003$). Osteoporoza na bilo kom mestu je imalo 30/47 (63,8%), osteopeniju 14/47 (29,8%) i normalnu koštanu gustinu imalo je 3/47 (6,4%) žena sa prelomima. T skor na lumbalnoj kičmi bio je manji ($-1,9 \pm 1,3$) u grupi sa prelomima u odnosu na prosečnu vrednost T skora u grupi bez preloma ($-1,6 \pm 1,4$) a razlika je bila statistički značajna ($p = 0,008$). Z skor i BMD na lumbalnoj kičmi, T skor, Z skor i BMD na vratu butne kosti se nisu razlikovali među posmatranim grupama (ns). Snižene koncentracije 25-OH-D imalo je 47/47 (100%) žena sa prelomima (prosečnih vrednosti $34,74 \pm 17,17$ nmol/L) i 424/457 (92,8%) žena bez preloma (prosečnih vrednosti $42,58 \pm 21,68$ nmol/L) (ns). Povišene vrednosti PTH bile su registrovane kod i 10/47 (21,3%) žena sa prelomima (prosečne vrednosti $6,57 \pm 3,73$ pmol/L) i u 89/457 (19,5%) žena bez preloma (prosečne vrednosti $5,64 \pm 2,90$ pmol/L). Nije bilo razlike u učestalosti povišene vrednosti PTH između posmatranih grupa (ns).

Zaključak: Koštana gustina je snižena kod velikog broja žena sa prelomima kostiju gornjeg ekstremiteta. Snižena koncentracija 25-OH-D3 je prisutna kod svih žena sa prelomima. Iako nije česta pojava preloma kostiju gornjeg ekstremiteta u bolesnica sa osteoporozom, prelomi sugerišu postojanje osteoporoze.

P 33.

PROGRAM PRAĆENJA BOLESNICA SA OSTEOPOROZOM KOJE PRIMAJU INTRAVENSKI IBANDRONAT- Studija IVONA

N. Pilipović¹, B. Kovačev- Zavišić², A. Nikolić Karadžov¹, M. Basarić¹, B. Stamenković³, M. Veselinović⁴, S. Božilov³, J. Vasić⁵, O. Ilić Stojanović⁶, M. Đurović⁷

Institut za reumatologiju¹, Klinički centar Vojvodine², Institut Niška Banja³, KC Kragujevac⁴, ZZZ ŽTP⁵, Institut za rehabilitaciju⁶, Klinika za endokrinologiju KCS⁷

Cilj studije: Pokazati rezultate efikasnosti i bezbednosti intravenske (I.V.) primene ibandronata kod žena sa postmenopauznom (PM) osteoporozom u svakodnevnoj lekarskoj praksi.

Metod: U multicentričnom otvorenom kliničkom ispitivanju, u 7 centara Srbije, u periodu 01.06.2009.- 01.12.2010.

godine, praćene su bolesnice sa PM osteoporozom koje su primale ibandronat ampule od 3 mg I.V. svaka 3 meseca u toku godinu dana. Mineralna koštana gustina (Bone Mineral Density–BMD) određivana je DXA metodom na aparatu Lunar Prodigy, pre početka i na kraju lečenja. Za statističku analizu korišćene su deskriptivne i analitičke metode (T test, Wilcoxon, Kolmogorov-Smirnov test).

Rezultati: Uključena je 161 bolesnica, prosečne starosti 64 godine (45-86). Dijagnozu su postavili najčešće reumatolozi i fizijatri (84%). Navedeni razlozi primene I.V. terapije su želja bolesnica kod 40%, kontraindikacija kod 33,8% i nepodnošljivost peroralnih bisfosfonata kod 26,2%. Najveći broj bolesnica - 67,86%, je duže od 10 godina u menopauzi. Prelome na malu silu imalo je 77 (47,8%) bolesnica, 26 je imalo 56 vertebralnih, a 51 bolesnica je imala 58 nevertebralnih preloma, dok je 10 bolesnica imalo vertebralne i nevertebralne prelome. Lečenje je završilo 148 bolesnica. BMD na kuku pre lečenja je bio 0.644 gr/cm² (T skor -2.352 SD) a posle godinu dana lečenja 0.658 gr/cm² (T skor -2.165 SD), što znači da se BMD značajno povećao, za 2.17%. BMD na lumbalnoj kičmi je na početku bio 0.722 gr/cm² (T skor -3.172 SD), a na kraju 0.766 gr/cm² (T skor -2.830 SD), što predstavlja značajno povećanje BMD za 6.09%. Analizom podgrupa bolesnica u odnosu na prethodno lečenje, prisustvo vertebralnih i nevertebralnih preloma i nizak BMD (T skor < -3.00 SD), pokazano je značajno povećanje BMD u svim podgrupama, osim za BMD kuka kod bolesnica sa nevertebralnim prelomima. Veći porast BMD bio je kod nelečenih bolesnica u odnosu na lečene. Generalno, povećanje BMD kičme je bilo značajnije u odnosu na BMD kuka. Neželjeni događaji subiliblgi i prolazni, javili su se kod 17 (10.5%) bolesnica. Lečenje je prekinulo 13 (8.1%) bolesnica: 8 iz nemedicinskih razloga, 4 zbog neželjenih događaja, 1 iz nepoznatog razloga. U toku ispitivanja samo kod jedne bolesnice nastao je prelom distalnog dela podlaktice.

Zaključak: U toku jednogodišnjeg praćenja bolesnica sa PM osteoporozom koje su lečene I.V. ibandronatom, potvrđena je efikasnost na porast BMD kuka i kičme u celoj grupi, kao i u podgrupama sa težim oblicima osteoporoze, uz dobru podnošljivost leka. Prednost I.V. primene ibandronata je u boljem komforu lečenja i boljoj saradnji bolesnica, što omogućava veću efikasnost leka.

P 34.

UDRUŽENE AUTOIMUNSKE BOLESTI I SEKUNDARNA OSTEOPOROZA

Gordana Dželetović¹, Biljana Kostić-Inić²

¹Zavod za zdravstvenu zaštitu RZ Srbije, ²Dom zdravlja Gračanica

Uvod: Zapaljenske i sistemske bolesti vezivnog tkiva su multifaktorske etiopatogeneze, a zasnivaju se na opstem konceptu nastanka i razvoja autoimune bolesti izazvane zajedničkim dejstvom spoljnih faktora, genetske predispozicije i unutrašnjih faktora što vodi poremećaju imunog odgovora prema antigenim determinantama sopstvenog tkiva.

Cilj rada: Analizirati slučaj pacijentkinje sa dugotrajnim reumatoidnim artritisom (RA) i sistemskim lupusom (SEL) udruženim sa Hashimoto tiroiditisom, hiperlipoproteinemijom i sekundarnom osteoporozom.

Materijal i metode: Bolesnica D.M. stara 59 godina upućena na pregled u cilju lečenja sekundarne osteoporoze obzirom da se leči od reumatoidnog artritisa i sistemskog lupusa 16 godina. Objektivno, prisutni znaci jatrogenog hiperkorticizma, blede boje kože i vidljivih sluznica, hipotiroidnog aspekta, sa periorbitalnim edemima i znacima petehijalnih krvarenja na koži podlaktica. Palpatorno stitasta zlezda normalne veličine, čvrste konzistencije, pokretna, nodusi se ne palpiraju. Auskultatorno na plućima normalan disajni sum, srčana akcija ritmična, tonovi jasni, nema sumova, TA 145/90 mmHg, EKG, sin. ritam, sf 75/min, blok desne grane, bifazan T V2-V5, bez poremećaja ritma i znakova nekroze. Abdomen palpatorno mek i bolno neosetljiv, jetra i slezina nisu uvećane. Izrazena hipotrofija muskulature donjih ekstremiteta i prisutne teleangiektazije.

Rezultati: DEXA T scor L1-L4 -2,73....T scor neck -3,48, osteokalcin 4,6...crosslaps 48.....vit D(25-OH/) 73.... jonizovani Ca 0,99.....ukupni kalcijum 2,38....fosfor 0,80...alk. fosfataza 46. UZ stitaste zlezde ukazuje na hipoehogenu i grubu strukturu parenhima, urednom CD vaskularizacijom sa nodusima promera 4mm i 9 mm u oba lobusa. Anti TPO 387,5.....TSH 12,12....T3 2,1...T4 91....tireoglobulin 5,6...kalcitonin 0,60, Hol. 7,9....trigl. 2,44.....HDL 1,13.... LDL 5,7...FR 7,0...SE 17/fibrinogen 3,9...glikemija 4,6...urea 5,0....kreatinin 71...AST 20....ALT 42...bilirubin 8,1...gGT 19 ...CK 62.

Zaključak: Udruženost reumatoidnog artritisa, sistemskog eritemskog lupusa i Hashimoto tiroiditisa sinergistički doprinosi razvoju sekundarne osteoporoze koju treba pravovremeno dijagnostikovati i lečiti.

P 35.

REZULTATI RANOG OTKRIVANJA OSTEOPOROZE*Predrag Filipov¹, Jelena Zvekić-Svorcan², Marijana Stanković³**¹Dom zdravlja Novi Sad, ²Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad, ³Opšta bolnica Vrbas, Služba za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju*

Uvod: Osteoporoza je progresivna metabolička bolest kostiju, koja se karakteriše smanjenjem mineralne gustine kosti, što dovodi do smanjenja čvrstine kosti, povećanja fragilnosti i porasta rizika za nastanak preloma kosti.

Cilj rada: Cilj rada je da se prikažu rezultati ranog otkrivanja osteoporoze na teritoriji grada Novog Sada tokom 2010. godine.

Materijal i metode: Ispitivanje je sprovedeno kao retrospektivna studija u periodu od jula do decembra 2010. godine na području grada Novog Sada. Obuhvaćeno je 856 ispitanika 83,3% žena (713/856) i 16,7% muškaraca (143/856) prosečne starosti 60,8 godina. Merenje koštane mineralne gustine (BMD) je vršeno metodom ultrazvučne denzitometrije. Evidentirani su antropometrijski parametri, faktori rizika za nastanak osteoporoze i izračunavan je indeks telesne mase (BMI). Obrada podataka je izvršena putem statističkog programa SPSS 14.0 for Windows.

Rezultati: Od 856 pregledanih ispitanika normalnu koštanu gustinu je imalo 413 (48,3%), smanjenu koštanu gustinu – osteopeniju je imalo 291 (34,0%), dok je osteoporozu imalo 152 (17,7%). Korelacijom dobijenih rezultata putem Pearsonovog koeficijenta dobijena je statistički visoko značajna korelacija BMD i godina starosti ($r = -0,265$ $p < 0,01$), BMD i BMI ($r = -0,179$ $p < 0,01$), BMD i telesne visine ($r = 0,107$ $p < 0,05$), kao i značajna korelacija BMD i pola ($r = -0,129$ $p < 0,05$).

Zaključak: Ispitanici sa osteoporozom su žene starije životne dobi sa nižom telesnom visinom i nižim BMI.

36.

OPIS KLINIČKE SLIKE ARTRITISA U GIHTU - PRIKAZ SLUČAJA*Z. Petković¹, V. Nestorović², B. Dejanović¹, G. Nikolić¹, B. Inić³**¹Katedra za Internu medicinu, Medicinski fakultet Pristina - Kosovska Mitrovica**²Institut za Fiziologiju, Medicinski fakultet Pristina-Kosovska Mitrovica, ³Dom zdravlja Gračanica*

Uvod: Urični artritis (giht) je najčešće metaboličko oboljenje zglobova koji je posledica hiperurikemije (hiperuratemije), nastale zbog genetski uslovljenog enzimskog poremećaja u metabolizmu purina. Urični artritis je bolest muškaraca. U žena se javlja samo u 5% i to uglavnom u menopauzi. Nive vrednosti u žena tumače se dejstvom estrogena na povećanje klirensa mokraćne kiseline putem bubrega.

Cilj rada: Analiziraju se kliničke karakteristike uričnog artritisa sa udruženim manifestacijama, odnosno, dugogodišnjom arterijskom hipertenzijom i nefrolitijazom.

Materijal i metode: U radu je korišćena medicinska dokumentacija Zdravstvenog centra Kosovske Mitrovice.

Rezultati: Prikazali smo pacijentkinju staru 65 godina, koja se javila zbog povećane telesne temperature, iznenadnog bola, toplog i lividno-crvenog otoka srednjeg prsta desne ruke. Od ranijih bolesti navodi kamen u levom bubregu, arterijsku hipertenziju, srčanu slabost koju leči blokatorima kalcijumovih kanala i diureticima. TA 170/90mmHg. Lab. nalazi: SE 61/97; fibrinogen 20,5; CRP 9,4; mokraćna kiselina 697; kreatinin 166; urea 12,27; mokraćna kiselina u urinu 9,03; kolesterol 7,8; trigliceridi 2,17; Urin: specifične težine 1023, proteini + -; Sinovijska tečnost zglobova, dobijena punkcijom, bila je zamućena i gusta sa kristalima urata. RTG saka: U projekciji DIP 2 do 5 na levoj i 2,3 i 5 na desnoj, PIP 4 i 5 na levoj saki uočavaju se centralne uzure i suhondralna skleroza-nalaz odgovara erozivnoj osteoartritozi, uz asimetrično zadebljanje mekog tkiva DIP i PIP 3 na desnoj saki. Nakon osmotednevne terapije (urikosupresori i etorikoksib), vrednosti mokraćne kiseline su snižene (380 mmol/l), a simptomi artritisa su smireni.

Zaključak: Prikazana je bolesnica sa prvim atakom uričnog artritisa koji se javio paralelno sa znacima bubrežne insuficijencije posle dužeg trajanja nefrolitijaze i arterijske hipertenzije. Iako se radilo o prvom ataku uričnog artritisa, a trali smo opravdanim uvođenjem urikodepresora u terapiju.

P 37.

UČESTALOST METABOLIČKOG SINDROMA KOD PACIJENATA SA GIHTOM*N.Radosavljević¹, Z.Radosavljević², D.Milenković³,**¹Institut za rehabilitaciju Beograd, odeljenje "Selters' Mladenovac,²SBIB, odeljenje urologije-Mladenovac,**³Klinika za rehabilitaciju "Zotović" Beograd*

Uvod: Prisustvo metaboličkog sindroma povećava učestalost kardiovaskularnih bolesti za tri puta, i dijabetesa tipa dva za pet puta. Takođe povećava i stopu mortaliteta od kardiovaskularnih ali i nekih drugih bolesti. U opstoj populaciji metabolički sindrom je prisutan u oko jedne četvrtine stanovništva, a smatra se da postoji veza između metaboličkog sindroma i uričnog artritisa koji je najčešća zapaljenska reumatska bolest.

Cilj rada: Ispitati učestalost metaboličkog sindroma kod pacijenata sa gihtom

Materijal i metode: Istrazivanje je sprovedeno na uzorku od 78 ambulantnih pacijenata u Institutu za rehabilitaciju-Beograd, odeljenje "Selters' u Mladenovcu sa verifikovanim uričkim artritismom. Pacijentima je beleženo postojanje abdominalnog tipa gojaznosti (obim trbuha veći od 102cm za muskarce i 88 cm za žene), dijabetesa odnosno intolerancije glukoze, dislipidemije i povišenog arterijskog pritiska.

Rezultati: Ispitano je 78 pacijenata od kojih su 69 (88,46%) bili muskarci. Prosečna starost u ispitivanoj grupi je bila 58,32 godine. Prosečna dužina trajanja bolesti je bila 6,83 godine (između 1 i 35 godina). U našem uzorku 49 (62,82%) ispitanika je imalo abdominalni tip gojaznosti. Dislipidemija (povišena vrednost triglicerida, snižena vrednost HDL) je zabeležena kod 52 (66,67%) bolesnika. Hipertenzija ili redovno uzimanje lekova protiv povišenog krvnog pritiska je verifikovano kod 43 (55,12%) bolesnika sa gihtom. Ukupno u pacijente sa metaboličkim sindromom moglo se svrstati 47 (60,26%) pacijenata. Statističkom analizom dobijeno je postojanje statistički značajne korelacije između starosti ispitanika i postojanja metaboličkog sindroma kao i dužine trajanja bolesti i prisustva metaboličkog sindroma.

Zaključak: Učestalost metaboličkog sindroma koji dokazano negativno utiče na kvalitet i dužinu života, kod pacijenata sa gihtom je 60,26%, i korelira sa godinama života i dužinom trajanja bolesti. Ovi podaci nas još jednom podsećaju da je neophodno obratiti posebnu pažnju na populaciju ovih bolesnika u smislu celovitog praćenja i redovnog lečenja.

P 38.

PROCENA UTICAJA FAKTORA RIZIKA I PRELOMA NA EFIKASNOST I BEZBEDNOST LEČENJA IBANDRONATOM U BOLESNICA SA OSTEOPOROZOM*B. Stamenković, S. Božilov, A. Dimić, A. Stanković, J. Nedović, S. Stojanović, S. Milenković, O. Jelenković, J. Jocić
Klinika za reumatologiju, Institut Niška Banja*

Uvod: Rezultati visegodišnjih istraživanja pokazali su da bisfosfonati redukuju kostani metabolizam, dovode do povećanja kostane mase, smanjenja rizika za prelom uz minimalne neželjene efekte

Cilj rada: Potvrditi efikasnost jednogodišnje terapije ibandronatom kod bolesnica sa osteoporozom (OP) u peroralnom režimu jednom mesečno u dozi od 150mg, odnosno primenom tromesečne iv injekcije (3mg/3ml); ispitati podnosljivost i neželjene efekte ovog leka i analizirati učestalost faktora rizika, preloma i njihov uticaj na efikasnost jednogodišnje terapije ibandronatom

Materijal i metode: Istrazivanje je obuhvatilo 197 bolesnica sa primarnom i sekundarnom OP, prosečne starosti 62,1±14,1g, prosečnog trajanja menopauze 16,8±9,0g, sa prosečnim trajanjem OP 2,47±2,3g, koje su godinu dana lečene peroralno i iv injekcijom ibandronata. Kostana gustina merena je DXA denzitometrom Hologic na L1-L4 kičmi i proksimalnom femuru kod svih bolesnica, pri čemu je OP definisana kao srednja vrednost kostane gustine izražena kao T-score < -2.5 and ≥ -5.0. Svima je urađena profilna radiografija torakolumbalne kičme na početku i nakon godinu dana terapije ibandronatom. Supstitucija optimalnom dozom vit D i kalcijuma primenjena je kod svih bolesnica. Od lab. parametara na tri meseca praćene su vrednosti kalcemije, fosfatemije, ALP, kalcetrije i fosfaturije

Rezultati: 179 bolesnica (90,9%) imalo je primarnu, 18(9,1%) sekundarnu OP (7 RA, 4 SLE i 7 HOBP)-ova grupa bolesnica izdvojena je iz analize. Analizom faktora rizika za OP kao najčešći je izdvojen prethodni prelom, kod 74 (37,6%) bolesnice, pušenje kod 66 (33,5%), dok je 148 (75,1%) OP bolesnica imalo više od 1 faktora rizika. Ukupan broj vertebralnih i nevertebralnih preloma na početku ispitivanja bio je 71, od toga 25 vertebralnih, 46 nevertebralnih (27 podlaktica, 19 kuk). Nakon godinu dana terapije broj novih preloma bio je 18, od toga 8 vertebralnih, 10 nevertebralnih-7 kuk, 3 podlaktica. Primenom peroralne terapije ibandronatom (150mg mesečno) posle godinu dana doslo je do porasta kostane gustine na kičmi za 3,0%, na kuku 3,5%, dok se nakon primene tromesečne iv injekcije ibandronata kostana gustina na kičmi uvećala se za 4,6%, na kuku 3,6%. Porast vrednosti kostane gustine na kičmi i kuku nakon godinu dana

lečenja ibandronatom bio je veći kod bolesnica sa OP i više faktora rizika (kičma, $p=0.000$, kuk, $p=0.01$) u odnosu na one sa jednim faktorom rizika (kičma, $p=0.04$, kuk, $p=0.02$); nije bilo bolesnica bez faktora rizika. Bolesnice sa OP i visestrukim prelomima imale su veći porast kostane gustine na kičmi i kuku (kičma, $p=0.000$, kuk, $p=0.001$) u odnosu na one bez ili sa 1 prelomom (kičma, $p=0.04$, kuk, $p=0.05$). Bolesnice sa OP, koje su pre primene ibandronata bile lečene nekim od bisfosfonata, nisu imale porast kostane gustine na kičmi ($p=0.334$), niti na kuku ($p=0.2$) nakon jednogodišnje primene ibandronata za razliku od onih koje prethodno nisu bile lečene, gde je porast bio statistički visoko značajan (kičma, $p=0.000$, kuk, $p=0.006$). Neželjeni efekti leka bili su retki i nisu doveli do prekida lečenja: 14/179 (7,8%) bolesnica na terapiji iv ibandronatom imalo je flu like sindrom, 2/179 (1,1%) bolove u slabinskom predelu i 2/179 (1,1%) tahikardiju, koja je prestala nakon medikamentne terapije.

Zaključak: Ibandronat je efikasan i bezbedan lek, primenjen kako u peroralnom mesečnom, tako i u tromesečnom intravenskom doznom režimu kod bolesnica sa osteoporozom, posebno kod onih sa većim brojem faktora rizika i multiplim prelomima.

P 39.

UČESTALOST VERTEBRALNIH FRAKTURA KOD PACIJENATA SA SMANJENOM KOŠTANOM GUSTINOM-ANALIZA REZULTATA IZ BONLINK PROGRAMA

J.Zvekić-Svorcan(1), T.Janković(1), M. Lazarević(1), K. Bošković(2), S.Subin-Teodosijević(3), P. Filipov(4)

¹Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad, ²Klinika za medicinsku rehabilitaciju, KC Vojvodine, Novi Sad, ³Opšta bolnica Dr Đ. Joanović, Zrenjanin, ⁴Dom zdravlja Novi Sad

Uvod: Osteoporotična kost je kost smanjene koštane gustine i kao takva je predisponirana za nastanak fraktura. Iako se vertebralne frakture obično ne prepoznaju, one su česte i važno ih je dijagnostikovati jer predviđaju buduće prelome, povezane su sa povećanim morbiditetom i mortalitetom i mogu se sprečiti odgovarajućom terapijom.

Cilj rada: Utvrditi učestalost vertebralnih fraktura kod pacijenata sa smanjenom koštanom gustinom i njihovu povezanost sa faktorima rizika.

Materijal i metode: Prospektivna analiza je obuhvatila 1246 pacijenata kojima je rađen DEXA pregled na LUNAR aparatu u SB za reumatske bolesti u Novom Sadu, tokom prva četiri meseca 2011 god. Iz istraživanja su bili isključeni bolesnici čiji je T skor kuka i lumbalne kičme bio veći od -1 SD, tako da je ispitivani uzorak činio 763 pacijenta. U statističkoj analizi korišćene su deskriptivne statističke metode i analitički metod Hi-kvadrat test, analizom podataka iz Bonlink programa.

Rezultati: Uzorak od 763 pacijenta, 95,7% su činile žene, a svega 4,3% muškarci. Najveći broj pacijenata je bio starosne dobi od 60-71 god., a prosečna starosna dob ispitanika je bila 63 god. Od 763 ispitanika, vertebralne frakture je imalo 46 (6%), a nevertebralne frakture 163(21,4%) ispitanika. Većina bolesnika sa vertebralnim frakturama imali su i osteoporozu (njih 30), što je povezano i sa učestalošću javljanja vertebralnih fraktura, tako je 1 vertebralnu frakturu imalo 18 pacijenata, 2 vert.frakture 6 ispitanika, 3vert.frakture njih troje i po 4vert.frakture 3 ispitanika. U zoni osteopenije: 1 vert.frakturu je imalo 11ispitanika, po 2 vert.frakt. njih troje, po 3 vert.frakt. 1pacijent i po 4vert.frakture 1ispitanik. Posmatrajući učestalost faktora rizika kod bolesnika koji imaju vertebralne frakture, vodeće mesto pripada niskom BMI tj. 43 (93,5%) pacijenta, prethodni prelomi kod 32 (69,6%), rana menopauza kod 9 (19,6%)ispitanica, uzimanje glikokortikoida 7 (15,2%), autoimune bolesti kod njih 6 (13%), prelomi u porodici i konzumiranje alkohola kod po 2 pacijenta (4,3 %) i pušenje kod 1 pacijenta (2,2%)

Zaključak: Dobijeni rezultati ukazuju da je osteoporoza komplikovana vertebralnim frakturama češća kod osoba ženskog pola, starije životne dobi, smanjene koštane gustine (na nivou osteoporoze) i da je udružena sa faktorima rizika. Nažalost, rezultati analize ukazuju i na mali broj registrovanih vertebralnih fraktura čime se potvrđuje činjenica da većina vertebralnih fraktura nije prepoznata, što upućuje na potrebu za rano otkrivanje potencijala za nastanak osteoporoze, a samim tim i za nastanak vertebralnih fraktura.

P 40.

KORELACIJA STATUSA VITAMINA D I OSTEOPOROTICNIH FRAKTURA KOD ZENA SA POSTMENOPAUZALNOM OSTEOPOROZOM*Saša Milenković, Ivana Aleksić, Aleksandar Dimić, Bojana Stamenković, Sonja Stojanović**Klinika za reumatologiju Instituta 'Niska Banja' - Niska Banja*

Uvod: Vitamin D, njegovi aktivni metaboliti i analozi predstavljaju grupu jedinjenja sa brojnim funkcijama u organizmu. Primarna uloga vitamina D je u metabolizmu kalcijuma i fosfora. Danas se zna da vitamin D smanjuje i fiziološku aktivnost parathormona (PTH). Poznato je i da je vitamin D kostani former. Pored endokrine funkcije vitamin D ima i brojne parakrine funkcije koje ostvaruje kontrolom više od 200 gena. Poremećaj statusa vitamina D može se manifestovati kao insuficijencija, deficijencija i prekomernost. Status vitamina D u organizmu određuje se merenjem nivoa 25(OH)D u serumu.

Cilj rada: Cilj naseg rada je bio da kod žena sa novodijagnostikovanom postmenopauzalnom osteoporozom odredimo status vitamina D i da koreliramo status vitamina D sa prethodnim vertebralnim osteoporotičnim frakturama.

Materijal i metode: Ispitivanje je obuhvatilo 88 žena sa novodijagnostikovanom postmenopauzalnom osteoporozom koje nisu uzimale preparate vitamina D u cilju prevencije osteoporoze. Svim ispitanicama su određivani nivoi 25(OH)D kao i nivoi kalcijuma (Ca), fosfora (P) i alkalne fosfataze (ALP) u serumu i kalcijuma i fosfora u 24h urinu. Nivoi 25(OH)D su određivani ELISA metodom. Svim ispitanicama je određivana i kostana mineralna gustina na lumbalnoj kičmi, merena dvoenergetskom apsorpcijometrijom X zracima (DXA) na aparatu Hologic Discovery. Dobijeni podaci su statistički analizirani Pearsonovim i Spearmanovim testom korelacije i studentskim t- testom.

Rezultati: Prosečna starost ispitanica je bila $62,46 \pm 7,35$ godina, prosečno trajanje menopauze $14,24 \pm 8,35$ godina i prosečna vrednost 25(OH)D $48,65 \pm 12,45$ nmol/L. Kod svih ispitanica vrednosti Ca, P i ALP u serumu i vrednosti Ca i P u 24h urinu su bile u referentnim granicama. Grupe su bile komparabilne prema starosti ispitanica i prema dužini trajanja menopauze. Sa prethodnim vertebralnim frakturama bila je 21 ispitanica (23,86%), a bez fraktura 67 ispitanica (76,14%). Utvrđena je statistički značajna razlika nivoa 25(OH)D kod ispitanica sa prethodnim frakturama ($n=21$) u odnosu na one bez fraktura ($n=67$) ($36,45 \pm 13,18$ vs. $49,22 \pm 15,26$ nmol/L; $p < 0,01$). U grupi od 8 ispitanica sa insuficijencijom vitamina D prethodne frakture su imale 2 ispitanice (25%); u grupi od 68 ispitanica sa deficijencijom vitamina D bilo je 14 ispitanica sa prethodnim frakturama (20,58%); a u grupi od 12 ispitanica sa normalnim statusom vitamina D bila je 1 ispitanica sa prethodnim frakturama (8,33%). Razlika između ovih učestalosti bila je statistički značajna ($p < 0,01$).

Zaključak: Nasi rezultati pokazuju da deficijencija i insuficijencija vitamina D kod žena sa postmenopauzalnom osteoporozom predstavljaju značajan faktor rizika za nastanak vertebralnih osteoporotičnih fraktura.

P 41.

SEKUNDARNA OSTEOPOROZA IZAZVANA MALAPSORPCIONIM SINDROMOM-PRIKAZ SLUČAJA*A.Jovanovski¹, M.Mijailović-Ivković¹, O.Ranković², J.Božović-Jelić²**¹Opšta bolnica šabac, ²Zdravstveni centar Valjevo*

Bolesnica B.M., 25 godina, farmaceut, majka dvoje dece, javila se sa nalazom EHO i DEXA osteodenzitometrije (nalaz uradila po nagovoru rođake) koji je bio u nivou osteoporoze. Z scor (LS) -2,65, a Z scor (total kuk) -2,35; T scor -2,43 (LS), total kuk -1,72; BMD 0,682 gr/cm² (LS) i 0,587 gr/cm² (total kuk). Anamnestički negira subjektivne tegobe po svim sistemima, negira teže bolesti u prethodnoj ličnosti ili hronično uzimanje lekove. Menarha u 11. godini, menstrualni ciklusi uredni, menstruacija na 25-26 dana, 3-4 dana trajanja. Navodi da je poslednjih 10 meseci na redukcionalnoj dijeti nekakvim praškastim preparatom koji se rastvara u vodi. Objektivni internistički status bolesnice je bio u granicama normale po svim sistemima. Doneti laboratorijski nalazi hematologije i biohemije takođe bili uredni (SE= 4; Hb=137; Le=6,2; Tr=272; Glikemija=4,2; Ca u krvi=2,3; PO₄ u krvi=1,0; Totalni Proteini=72; Albumin=44; ALP=54,3; LDH=335,6). Svi naknadno urađeni laboratorijski nalazi su bili u granicama referentnih vrednosti: TSH=1,6747. T₄=93,64; Kalcitonin <1,0. PTH=50,2; Osteokalcin=6,1 nanograma/ml; Vitamin 25 (OH) D=82 nmol/l. Urađeni i dodatni pregledi: UZ abdomena-nadbubrežna žlezda i UZ štitaste žlezde, kao i RTG glave-sela turcika, koji su bili u granicama normale i bez znakova tumora i/ili hiperplazije. Dodatno urađen RTG pregled pasaže creva-Nalaz: barijumski kontrast prolazan svom dužinom uz vreme prolaska do Bauhinijeve valvule za 48 min. Bez znakova tumora ili zastoja u pasaži. Prisutne tercijarne kontrakcije jednjaka. U želucu prisutan srednje izražen hipersekretorni sloj. Bulbus duodenuma bez deformiteta i znakova spazma. U tankom crevu

izraziti znakovi segmentacije barijumskog sadržaja uz flokulaciju. Epitel creva redukovan i istanjen. Bauhinijeva valvula prolazna. Tok kroz kolon uredan i ne pokazuje znakove prekida ili TU formacija.

Zaključak: S obzirom da nije pronađen ni jedan drugi, racionalan razlog za gubitak koštane mase osim teškog malapsorpcionog sindroma, verovatno izazvanog prethodno primenjivanom dijetom, sredstvom nepoznatog sadržaja i farmakokinetike, odlučeno je da se postavi dijagnoza sekundarne osteoporoze i da se započne lečenje i.v. primenom bisfosfonata-Ibandronat 3 mg na 3 meseca, uz intenzivno lečenje digestivnog tubusa lekovima koji usporavaju crevni motilitet, probioticima u dužem trajanju (3 meseca) i IPP (konsultovan gastroenterolog), kao i primenom visokih doza vitamina D3-2000 IU dnevno i kalcijum citrata 1500 mg/dan (konsultovan klinički farmakolog). Neposredno pre početka lečenja urađen lab. nalaz beta cross laps-788 pg/ml, a nalaz ponovljen pre sledeće primene bisfosfonata (nakon 3 meseca) i dobijena vrednost od 321 pg/ml. Planiran kontrolni RTG pasaže creva krajem godine, a kontrolna DEXA osteodenzitometrija početkom 2012. god.

P 42.

OSTEOPOIKILOZA S. OSTEOPECILIA – PRIKAZ SLUČAJA

Milan Šljivic, Dragan Menković,
Institut Niška Banja

Osteopoikiloza s. osteopecilia je benigna osteosklerotična displazija nepoznatog porekla koja se nasleđuje autozomno dominantno. Javlja se u oba pola, u bilo kom starosnom dobu, najčešće je asimptomatska, a otkriva se kao uzgredni nalaz pri rutinskim radiološkim pregledima. Ovaj metabolički poremećaj u razvoju kosti može biti posledica ili značajno povećane osteoblastne ili odsustva osteoklastne aktivnosti tokom sazrevanja skeleta i/ili koštanog remodelovanja. Najčešće se sreće u formi malih zona kompaktne kosti na krajevima, posebno epifizama i metafizama dugih kostiju i karlice, ne zahvatajući nikad lobanju. Opisuje se dva tipa lezija – a) **nodularni** – punctatae i b) **linearni** – striatae; radiološki se uočavaju sklerotične cirkularne ili ovoidne lezije, raspoređene simetrično u periartikularnim zonama, koje ne pokazuju povećanu apsorpciju radiotrasera; mikroskopski vide se rezidualna koštana ostrvca, u laboratoriji su vrednosti Ca i P normalne a epifizalna osifikacija i razvoj kosti su neizmenjeni. Opisana je udruženost sa kongenitalnim luesom, ahondroplazijom i abdominalnom TBC, a u 25% sa kutanim sklerodermnim promenama tipa dermatofibrosis lenticularis (Buschke-Olendorf).

Naš pacijent M.M. rođen 1978. godine, muškog pola, iz Vranja, javio se marta 2011 godine zbog distorzije levog skočnog zgloba. Na učinjenim grafijama nije bilo koštanih povreda, ali su uočene u kostima tarzusa i metatarsusa multiple okrugle i ovalne osteosklerotične formacije promera 1 do 3 mm. Promene ne probijaju cortex zahvaćenih kostiju i nema periostalne reakcije. Nakon ovog uzgrednog nalaza načinjena je serija grafija, i multiple osteosklerotične promene (koštana ostrvca) su vidjene u ramenim zglobovima, karličnim kostima i kostima stopala, a nisu uočene u pljosnatim kostima (lobanja, rebra). Maja 2011 godine učinjena je i MRI levog skočnog zgloba, usled i dalje prisutnih bolova. Nadjene su stare lezije lateralnog ligamentarnog kompleksa u sanaciji i uzgredno, u kostima tarzusa i metatarsusa multiple punktiiformne promene niskog signalnog intenziteta, koje, u korelaciji sa Rtg nalazom, odgovaraju kortikalnoj kosti odn. osteopoikilozi. (slike 1 i 2). Nalaz skenera i scintigrafije (nevezivanje radiofarmaka) potvrđuje dijagnozu (slike 3 i 4), a u pozitivnoj korelaciji su i nalazi koštane denzitometrije (normalna koštana gustina) kao i laboratorije (normalne vrednosti Ca i P).

Diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir osteoblastne metastaze (pojačano vezivanje radiofarmaka), multipli mijelom (promene u kalvariji), mastocitoza, tuberozna skleroza. Bolest je retka, uzgredno se nalazi, nema adekvatne simptome pa i ne zahteva nikakvu posebnu terapiju.

P 43.

UČESTALOST I LOKALIZACIJA OSTEOPOROTIČNIH PRELOMA U ODNOSU NA ŽIVOTNO DOBA BOLESNIKA - REZULTATI „BONLINK“ PROGRAMA*T.Janković, J.Zvekić-Svorcan, M.Lazarević, B.Erdeljan, S.Stojković**Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad*

Uvod: Osteoporoza je poremećaj kostiju koja vodi povećanom riziku od preloma. Svaka druga žena i svaki peti muškarac od 50 i više godina su u riziku za nastanak osteoporotičnih preloma. Pored ostalih faktora rizika životno doba značajno upliviše u nastanak vertebralnih i nevertebralnih preloma.

Cilj rada: Da se utvrdi učestalost i lokalizacija osteoporotičnih preloma u zavisnosti od životnog doba bolesnika, analizom podataka dobijenih iz baze podataka „BONLINKA“.

Materijal i metode: „Bonlink“ je program za unos i analitiku podataka bolesnika sa osteoporozom. Ispitivanje je sprovedeno na 100 bolesnika sa osteoporozom. Učešće žena je bilo 80% a muškaraca 20%, srednje životne dobi 66,5 godina (min 39- max 80). Prosečna životna dob žena je bila 67 godina, muškaraca 61,5 godina. Najveća zastupljenost je bila bolesnika sa životnim dobom između 61-70 godine (37%). Između 51-60god (35%), 71-80god (22%), dok je zastupljenost mlađih od 50 godina bila (6%).

Rezultati: Postojanje preloma je registrovano u 32% bolesnika dok, 68% bolesnika nije imalo prelome. Zastupljenost nevertebralnih preloma je bila 54,2% vertebralnih 45,8%. Kod nevertebralnih preloma najčešća lokalizacija bila je u predelu podlaktice 70% i najčešće se javljala u bolesnika između 71-80god (50%). U životnom dobu između 61-70 god. njeno učešće je bilo 40%, dok kod bolesnika između 51-60 god (10%). Prelomi podkolenice bili su zastupljeni 20% i javljali su se pretežno u osoba između 71-80 god.(75%), (15%) u životnom dobu između 61-70 god, dok u bolesnika između 51-60 godine (10%). Najčešća zastupljenost vertebralnih preloma bila je lokalizovana na TH-12 pršljenu (37%) i najčešće se javljala kod bolesnika između 61-70 godine. Zastupljenost preloma na TH-11 je bila (24%), TH-10 (12%), L1-(10%), L-2 (7%) i najčešće su se javljali u bolesnika između 71-80 godina.

Zaključak: Životno doba kao faktor rizika značajno upliviše u nastanak osteoporotičnih preloma, pri čemu je u ovom istraživanju veća učestalost bila nevertebralnih preloma a od lokalizacija područje podlaktice.

P 44.

LOKALIZACIJA I UČESTALOST FRAKTURA U ODNOSU NA STAROSNU DOB KOD PACIJENATA SA OSTEOPOROZOM*J.Zvekić - Svorcan¹, S.Branković², N.Pilipović²**¹Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad, ² Institut za reumatologiju, Beograd*

Uvod: Osteoporoza je metaboličko oboljenje kostiju koje se odlikuje smanjenom koštanom gustinom što je nem proces, bez znakova i simptoma, a komplikuje se nastankom fraktura

Cilj rada: Utvrditi lokalizaciju i učestalost fraktura u bolesnika sa osteoporozom u odnosu na starosnu dob kao faktor rizika.

Materijal i metode: Retrospektivna analiza je obuhvatila 641 pacijenta oba pola kod kojih je postavljena dijagnoza osteoporoze. Podaci su uzeti iz nacionalnog registra za osteoporozu, koji je popunjen od strane lekara iz nekoliko centara u Srbiji, u periodu od 2008-2010 god. Analizirana je starosna dob pacijenata kao jedan od faktora rizika u odnosu na tip i učestalost javljanja fraktura kod pacijenata koji boluju od osteoporoze. U statističkoj obradi korišćene su metode deskriptivne statistike, parametarski i neparametarski testovi.

Rezultati: Uzorak se sastojao od 641 pacijenta, od kojih su 98,3% činile žene, a svega 1,7% muškarci. Najveći broj pacijenata nije imao frakture 54,4%, nevertebralne frakture je imalo njih 27,1%, a vertebralne 18,4%. Najveći broj pacijenata je imalo samo jednu frakturu - njih 81,1%, po 2 frakture 14,4%, po 3 frakture 3,4%, a četiri frakture je imao samo jedan pacijent (0,3%). Postoji statistički značajna razlika u vrsti frakture u zavisnosti od starosti (ANOVA, F=35,075, p<0,01). Bez fraktura su statistički značajno mlađi ispitanici u odnosu na one sa frakturama, tako je prosečna starosna dob pacijenata bez fraktura 52,92 god, sa nevertebralnim frakturama 67,31 god, a sa vertebralnim frakturama 70,14 godina. Prema učestalosti nevertebralnih fraktura vodeće mesto zauzima fraktura distalnog dela radijusa 31,3%, zatim talokruralnog zgloba 10,4% i kuka 9,6%. Što se tiče starosne dobi, fraktura distalnog dela radijusa i talokruralnog zgloba najčešće su zastupljeni kod pacijenata mlađe životne dobi od 41-50 godina, a fraktura kuka kod pacijenata starije životne dobi od 80 god i više (njih 16,7% od ukupnog broja fraktura kuka).

Zaključak: Starosna dob je bitan faktor rizika za nastanak osteoporoze, a samim tim i za nastanak preloma kosti. Pošto je starosna dob nepromenljiv faktor, u smislu da se na njega ne može uticati, zato je potrebno aktivno tragati za drugim faktorima rizika, korigovanje štetnih navika života, rano otkrivanje smanjene gustine kostiju, pravovremeno i adekvatno lečenje takvih pacijenata, a sve u cilju preventive nastanka fraktura.

P 45.

ZNAČAJ OTKRIVANJA OSTEOPOROZE U PREVENCIJI PRELOMA KOD PACIJENATA SA KARCINOMOM PROSTATE

Z. Radosavljević¹, N. Radosavljević²,

¹SBIB, odeljenje urologije-Mladenovac, ²Institut za rehabilitaciju Beograd odeljenje "Selters'" Mladenovac

Uvod: Karcinom prostate je uz karcinom pluća i kolona najčešći malignitet u muškaraca. U najvećem broju slučajeva (više od 80%) leči se antiandrogenom terapijom koja dovodi do povećanog gubitka kostane mase i posledično do preloma, najčešće kuka. U svetskoj literaturi predočene su snazne preporuke da je u ovoj populaciji neophodno pratiti mineralnu kostanu gustinu DEXA metodom i lečiti osteoporozu na osnovu dobijenih rezultata.

Cilj rada: Utvrditi da li se kod nasih pacijenta sa karcinomom prostate preporučuje i sprovodi dijagnostika i lečenje osteoporoze odnosno prevencija preloma.

Materijal i metode: Istraživanje je obavljeno na 37 ispitanika sprovođenjem ankete među pacijentima sa karcinomom prostate lečenih androgenom blokadom, u urološkoj ambulanti u Mladenovcu i na odeljenju stacionarne rehabilitacije u "Selters"-u. Anketu su popunjavali pacijenti a pitanja su se odnosila na postojanje preloma, njihova saznanja o mogućem postojanju osteoporoze, preporukama za osteodenzitometriju i eventualno lečenje osteoporoze.

Rezultati: Prosečna starost pacijenata u ispitivanom uzorku je bila 72,32 godine (min 58god. max. 91god.) Lečenje karcinoma prostate androgenom blokadom je trajalo od 1-10 godina, prosečno 4,26. CCak 7 (18,92%) pacijenata u ispitivanoj grupi je imalo prelom kuka. Nijedan od ispitivanih pacijenata nije dobio preporuku za merenje kostane gustine, povećan unos kalcijuma i vitamina D, a samo jednom je bila preporučena terapija osteoporoze bisfosfonatima, koju on nije započeo.

Zaključak: Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je potrebno uložiti dodatni napor, pa kod ovih pacijenta dijagnostifikovati i lečiti osteoporozu sa krajnjim ciljem prevencije preloma od kojih su najčešći prelomi kuka.

P 46.

HRONIČNI POLIARTIKULARNI, TOFACEOZNI URIČKI ARTRITIS KOD ŽENE

Jovan Nedović, Bojana Stamenković, Sonja Stojanović, Aleksandra Stanković, Aleksandar Dimić

Institut Niška Banja

Uvod: Urički artritis, ili giht je metabolička artropatija izazvana inflamatornom reakcijom na kristale mononatrijum urata kod osoba sa hiperurikemijom. Prevalencija gihta u SAD je 8,4/1000 i to 5-28/1000 kod muškaraca i 1-6/1000 kod žena. Ranije je odnos muškaraca prema ženama iznosio 20:1 dok se poslednjih godina odnos menja do 2-7:1. Još iz antičkih vremena poznata je činjenica da žene praktično ne obolevaju od gihta pre menopauze. Muška i ženska deca imaju isti nivo urata i to 178-238 $\mu\text{mol/L}$ do puberteta. U pubertetu kod dečaka nivo urata raste za 60-120 $\mu\text{mol/L}$. Kod žena nivo urata osteje nizak sve do menopauze kada se izjednačava sa koncentracijom urata kod muškaraca iste životne dobi. Smatra se da estrogen smanjuje tubularnu reapsorpciju urata čime povećava ekskreciju urata. Giht je često praćen brojnim komorbiditetom kao što su metabolički sindrom, insulin nezavisni diabetes, abdominalna gojaznost, hiperlipoproteinemija i hipertenzija. Mada nije dokazana kauzalna međuzavisnost, pojava gihta je preko ovih stanja vezana za povećan mortalitet.

Cilj rada: Prikazati bolesnicu sa hroničnim poliartrikularnim tofaceoznim gihtom nastalim kratko nakon menopauze.

Materijal i metode: Prikaz bolesnice primenom kliničkih, laboratorijskih i radioloških metoda. Rezultati: Pacijentkinja MR, 41 godinu stara, navodi periodičnu pojavu bolova, otoka i crvenila skočnih i kolenskih zglobova od 2005. Od juna 2006. pojava beličastih čvorića u predelu dorzuma šaka, laktovima, dlanovima, tabanima i ušnim školjkama. Pogoršanje od novembra 2011. stalnim bolovima i otocima sitnih zglobova šaka i stopala, skočnim i kolenskim zglobovima zbog čega redovno koristi Nimesulid. Za povišen kreatinin zna od početka bolesti tj. od 2005. god. Tokom 2007. god. zbog izrazito povišenog kreatinina od 1050 mmol/L imala jednu dijalizu. Tada, od strane nefrologa

propisan Alopurinol koji je samoinicijativno obustavila nakon mesec dana. 2004. god. pojava virusnog miokarditisa sa posledičnom pojavom dilatantne miokardiopatije i srčane insuficijencije zbog čega redovno koristi kardiološku terapiju uključujući visoke doze Furozemida (250 mg dnevno) i 100 mg acetilsalicilne kiseline. Povišen šećer i masnoće u krvi ima od 2006. Gojazna od detinjstva. Menopauza u 38. godini. Pri pregledu bolesnica ekstremno gojazna, TT 131 kg, TV 161 cm. U reumatološkom statusu verifikuje se sinovitis PIP 2-5 i MCP 1-5 obostrano, oba skočna i kolenska zglobova sa tofima u dorzalnom delu MCP zglobova, u bursama nad oba olekranona, u ušnim školjkama ali i u koži dlanova i tabana. Laboratorijski se nalazi ubrzana SE Er 51 mm, CRP 45 mg/L, ac. uricum 823 μ mol/L, urea 13,1 mmol/L, i kreatinin 146 μ mol/L, nalaz u urinu uredan. Uz postojeću terapiju uključen Alopurinol 100 mg. dnevno, savetovan dijetetski režim. Na kontrolnom pregledu dva meseca kasnije bolesnica subjektivno bolje, pridržava se dijetetskog režima, sinovitis značajno manje izražen. Vrednosti laboratorijskih parametara inflamacije i azotnih produkata takođe u regresiji: SE Er 25 mm, CRP 12,4 mg/L, ac. uricum 435 μ mol/L, urea 14,4 mmol/L, kreatinin 129 μ mol/L. Na donetim radiografijama šaka i naročito stopala, vidljive cistične i erozivne promene kao posledica formiranja intraosealnih tofa. Doza Alopurinola povećana na 200 mg dnevno, zakazan kontrolni pregled.

Zaključak: Prikazali smo bolesnicu sa hroničnim poliartrikularnim tofaceoznim gihtom nastalim nakon 3 godine od početka menopauze sa prisutnim i drugim doprinosećim faktorima: višedecenijskom ekstremnom gojaznošću, primenom diuretika i niskih doza acetilsalicilne kiseline, lošom komplijansom u odnosu na medikamente i dijetu.

P 47.

PRIKAZ PACIJENTA SA WILSONOVOM BOLEŠĆU

Rozita Filipov, Aleksandar Dimić, Aleksandra Stanković, Ivana Aleksić, Slađana Božilov, Jelena Jovanović, Katarina Marković
Institut Niška Banja, Niška Banja

Uvod: Wilsonova bolest (WB) je retko nasledno oboljenje, pretežno mladih ljudi koje se karakteriše cirozom jetre, degeneracijom bazalnih gangliona mozga i zelenobraonkastim prstenom na roznjači (takozvani Kayser-Fleisherov prsten). Odgovorni gen za WB je otkriven na hromozomu 13. U nivou inkriminisanog gena otkriveno je preko 40 mutacija, sto objašnjava relativno širok spektar manifestacija Wilsonove bolesti.
Cilj rada: Prikaz pacijenta sa Wilsonovom bolešću

Materijal i metode: Primenjeno je kliničko, laboratorijsko i radiološko ispitivanje.

Rezultati: Pacijent S.Z. star 51 godinu primljen je na rehabilitaciju zbog bolova u krsnom delu kičme, a nakon preloma trećeg lumbalnog pršljena. Povredu je zadobio pri padu maja 2009.god.. Pre toga preziveo je tri mozdana udara (2006., god. sa desnostranom, a 2008.god. sa levostranom slabošću . Februara 2009.god. preziveo treći mozdan udar sa levostranom slabošću i nakon toga oseća nestabilnost i vrtoglavicu. Ima povišene vrednosti krvnog pritiska koje reguliše medikamentoznom terapijom. Povišene vrednosti šećera u krvi ima od februara meseca 2008.god., reguliše ih dijetom. Tokom hospitalizacije na Klinici za endokrinologiju zbog pojačane difuzne hiperpigmentacije i povremenih neuroloških smetnji sa hodom rađen mu je bakar u serumu i dobijene su povišene vrednosti: 29,2 mmol/l (10,2-26,0). Urađena je i analiza bakra u urinu- 29,4 mmol/l/24h (0,5-1,5) - dva puta rađeno. Upućen je na pregled oftalmologu koji je potvrdio postojanje Kayser-Fleisherovog prstena. Nakon toga hospitalizovan je na Klinici za gastroenterologiju i tada je urađena slepa biopsija jetre. Izveštaj patologa potvrdio je da se radi o Willsonovoj bolesti jetre. Pri kliničkom pregledu u očima prisutne hiperpigmentacije - Kayser-Fleisherov prsten i tumefakt veličine kokošijeg jajeta u sakralnom delu sa desne strane Tumefakt je vidljiv i na radiološkom snimku. Najverovatnije se radi o nakupljanju bakra. S obzirom na prelom trećeg lumbalnog pršljena pacijetu je urađena koštana denzitometrija koja je pokazala postojanje smanjene koštane gustine :0,606 g/cm², Z -scor -4,0.

Zaključak: Zaključak: Većina pacijenata sa WB je sa hepatičkim i neurološkim manifestacijama, ali mogu imati i oftalmološke, endokrinološke, kardiološke i koštane simptome, što je slučaj kod našeg pacijenta.

DEGENERATIVNE BOLESTI ZGLOBOVA I KIČMENOG STUBA

P 48.

VISOKOREZOLUTIVNA ULTRASONOGRAFIJA (VRUS) ZGLOBA KUKA

Biljana Đokić¹, Mirjana Kocić²

¹Odeljenje radiologije, Dom zdravlja Niš, ²Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Niš

Cilj rada: Prikaz korelacije normalne i ultrazvučne anatomije segmenata zgloba kuka koriscenjem visokorezolutivne ultrazvučne dijagnostike, opis tehnike rada prikazanih struktura zgloba kuka.

Materijal i metode: VRUS je prva u nizu *imaging* metoda u dijagnostici zgloba kuka. Anatomski zglob kuka je podeljen na 4 segmenta, od kojih svaki sadrži strukture veoma važne za stabilnost kuka: Prednji, u nutrašnji, spoljašnji i zadnji. Svaku od navedenih struktura smo analizirali visokorezolutivnom ultasonografijom (korišćena linearna sonda od 14MHz) komparirajući je sa anatomskim šemama i dati prikazi bi bili vodič u dijagnostici zgloba kuka

Rezultati:

- Protokol pregleda uključuje razdvajanje anatomskih struktura zgloba kuka na 4 segmenta prednji, unutrašnji, spoljašnji i zadnji
- Komparaciju šema anatomskih struktura i ultrazvučnih skenova
- Tehniku izvođenja pregleda (položaj pacijenata tokom pregleda, dinamičko praćenje)
- Detaljan prikaz struktura unutar segmenata ultrazvučnim skenovima

Zaključak : Visokorezolutivna ultrasonografija je prva u nizu *imaging* metoda, jer je brza, jeftina, neinvazivna metoda, koja u *real-time* prati svaku od struktura zgloba kuka

Jedna od najvećih prednosti je dinamičko praćenje, vazno za dobijanje informacija o biomehanici struktura zgloba kuka.

P 49.

SEKUNDARNA HIPERTROFIČNA OSTEOARTROPATIJA –PRIKAZ BOLESNIKA

Dragoslav Jablanović, Srđan Šerić, Nada Vujasinović Stupar, Slavica Pavlov

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Hipertrofična osteoartropatija je klinički sindrom koji se sastoji iz maljičasto izmenjenih prstiju šaka i stopala, uvećanja ekstremiteta zbog periartikularne i koštane proliferacije i bolnih i otečenih zglobova. Primarna (herteditarna, idiopatska) hipertrofična osteoartropatija čini oko 3-5% svih hipertrofičnih osteoartropatija. Daleko je češća sekundarna forma (Bamberger-Marie) sa klasičnim trijasom batičasto izmenjenih prstiju, artritismom i periostitisom. Sindrom se često naziva i *hipertrofična pulmonalna osteoartropatija*, s obzirom da su pulmonalne bolesti najčešći uzrok periostitisa. Najčešće se radi o bronhogenom karcinomu (kod koga se perioistoza viđa kod oko 5% bolesnika). Ređi uzoci su pulmonalni apsces, bronhiektazije, emfizem, Hodgkin-ov limfom, metastaze, cistična fibroza, mezoteliom i empijem pleure. Sekundarna hipertrofična osteoartropatija se može razviti (mada retko) i kod ekstrapulmonalnih bolesti: kongenitalnih cijanogenih bolesti srca, ciroze jetre, bilijarne atrezije, ulceroznog kolitisa, Crohn-ove bolesti, dizenterije, gastrointestinalne polipoze, inficiranih aortnih i arterijskih graftova, karcinoma ezofagusa i nazofarinksa i drugih malignih bolesti. Etiologija i patogeneza promena na kostima i zglobovima nije poznata. Kao mogući uzroci pominju se hronična intoksikacija (nepoznat agens), hiperprodukcija steroidnih hormona i hormona rasta (koje luče neke pulmonalne neoplazme), neurogeni faktori (poboljšanje simptoma bolesti nakon vagotomije), povećana perfuzija i lokalna kongestija tkiva sa hipooksigenacijom.

Cilj rada: Prikaz radiografskih promena na skeletu i plućima kod bolesnika sa sekundarnom hipertrofičnom osteoartropatijom.

Prikaz bolesnika: Bolesnik star 63 godine, primljen je u Institut za reumatologiju zbog bolova u šakama, stopalima, ramenima i vratu. Bolest je počela unazad 2 godine sa tendencijom stalnog pogoršanja. Deset godina ranije operisan je u Institutu za plućne bolesti i TBC zbog empijema pleure desnog plućnog krila, koji nije mogao biti saniran konzervativno. Urađena je torakotomija i dekortikacija pleure. Postoperativno se formirala fistula sa stalnom secernacijom, zbog čega je pre pet godina u istoj ustanovi urađena ekscizija fisuloznog kanala, ali se secernacija iz rane održava sve vreme. U

objektivnom nalazu prisutni su maljičasti prsti sa promenama tipa „sahatnog stakla“ na noktima, palpatorna osetljivost većine zglobova šaka i stopala, otok desnog ručja i skočnih zglobova uz ograničene pokrete u zglobovima ramena, laktova i desnog kuka. Urađena je mikrobiološka analiza secerniranog sadržaja i izolovan je beta hemolitički streptokok grupe B. Laboratorijski nalazi: SE 98; fibrinogen 8,3; CRP 157,6 Hgb 101; glikemija 15,6, dok su ostali nalazi u fiziološkim granicama. Na radiografijama natkolenica, potkolenica, nadlaktica, podlaktica, šaka i stopala vidi se periostoza na dijafizama i metafizama cevastih kostiju. Na snimcima toraksa vide se deformacija desnog lateralnog zida grudnog koša i pleuralne atezije (fibrotoraks).

Zaključak: Prikazan je bolesnik sa hipertrofičnom osteoartropatijom i hroničnim empijemom pleure. U slučaju radiografskog nalaza periostoze na cevastim kostima apsolutno je indikovano načiniti standardni snimak pluća, s obzirom da je najčešći uzrok sekundarne hipertrofične osteoartropatije pulmonalne etiologije.

P 50.

NIVO VITAMINA D U SERUMU BOLESNIKA SA OSTEOARTRITISOM

Verica Iriški

Dom zdravlja, Indija

Uvod: Danas je dobro poznata uloga Vitamina D kao regulatornog hormona u koštano-zglobnom metabolizmu, kao i u inflamaciji zglobova. Na osnovu toga je postavljena hipoteza o mogućoj ulozi vitamina D u osteoartritisu.

Cilj rada: Ispitati učestalost i povezanost sniženih vrednosti vitamina D u serumu i osteoartritisa kod pacijenata lečenih u reumatološkoj ambulanti DZ u Indiji.

Materijal i metode: Obuhvaćeno je 137 pacijenta obolelih od osteoartritisa jednog ili više zglobnih područja: muškaraca 69 i žena 68. Životna starost: od 31 do 82 godine. Kod 37.22%(51) bila je prisutna koksartroza, kod 66.42%(92) gonartroza, kod 53.28%(73) artroza šaka, kod 30.65% (42) omartroza, kod 23.35%(32) lumbalni sindrom, kod 35.76% (49) cervikalni sindrom. Vrednost 25OHD3 vitamina određivana je metodom Eclia, na aparatu Roche Hitachi Cobast C501E601

Rezultati: Evidentirano je stanje vitamin D deficita kod 43.77% (60) ispitanika, insuficijencije kod 40.87%(56). Optimalne vrednosti su nađene kod kod 15.32% (21)ispitanika: od toga kod 14.28% (3) na donjoj granici referentnih vrednosti, a kod 23.80% (5)ispitanika su normalne vrednosti bile u opsegu medijane. Kada su analizirane pojedinačno artroze, dobijeni su sledeći rezultati: snižene vrednosti vitamina D u serumu su nađene značajno češće ($p<0.05$) u koksartrozi i artrozi šake ($p<0.05$) u odnosu na ostale lokalizacije artroza.

Zaključak: Dokazana je statistički značajna povezanost deficita vitamina D sa nekim oblicima osteoartritisa, te se može zaključiti: 1) da su insuficijencija i deficit vitamina D potencijalni faktor rizika u evoluciji nekih osteoartritisa. 2) da su postojeći standardi za vitamin D u serumu neadekvatni za širu populaciju, jer su patološki rezultati dobijeni kod značajnog postotka ispitanika. U tom slučaju, možda treba korigovati standarde, kako se fiziološko stanje ne bi interpretiralo (i tretiralo) kao bolest.

FIZIKALNA TERAPIJA I REHABILITACIJA REUMATSKIH BOLESNIKA

P 51.

UTICAJ BALNEOFIZIKALNE TERAPIJE U ATOMSKOJ BANJI NA KLINIČKU AKTIVNOST I FUNKCIONALNO STANJE KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

L. Obradovic Bursac¹, D. Milojkovic¹, S. Mladenovic¹, T. Vuckovic¹, N. Pilipovic², S. Brankovic²

¹Specijalna bolnica za rehabilitaciju Atomska banja, Gornja Trepča, Srbija; ²Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Balneofizikalna terapija je vazan deo terapije obolelih od reumatoidnog artritisa.

Cilj rada: Da se analizira efekat balneofizikalnog tretma u Atomskoj banji kod pacijenata sa RA.

Materijal i metode: Prospektivnom klinickom studijom je obuhvacen 51 pacijent, 49(96%) su žene a 2(4%) muškarci. Oni su 2010.godine bili na rehabilitacionom tretmanu u Atomskoj banji u trajanju od tri nedelje. Tretman je podrazumevao hidroterapiju u Ca, Mg, hidrokarbonatnoj, oligomineralnoj, hipotermalnoj vodi (29° C), kineziterapiju, elektroterapiju, laserterapiju i magnetoterapiju. Procenjeni su sledeci parametri pre i nakon sprovedenog tretmana: jutarnja ukočenost, broj bolnih i otečenih zglobova kao funkcijsko stanje pacijenata pomocu Health Assessment Questionnaire(HAQ- vrednost od 0-3)) upitnika i VAS (skala od 0-100mm).

Rezultati: 51 pacijent oboleo od RA (umerena aktivnost bolesti), prosečne starosti 64,41±10,66 godina i prosečne dužine trajanja bolesti 13,05±9,34. Statistickom analizom, Studentov T test, je utvrđeno da je dobijena razlika prosečne vrednosti; jutarnja ukočenost pre balneoterapije je bila 38,62±22,45 a nakon tretmana 23,82±16,78 a broj otečenih zglobova pre terapije je bio 2,13±0,8 a nakon tretmana 1,49±0,8 sto je statistički značajno niža vrednost(P< 0.01). Razlika prosečnih vrednosti broja bolnih zglobova, pre tretmana je bila 2,45±0,7 a posle 1,66±0,73, VAS scale pre i posle tretmana(70.58±15.37 vs 73.52±13.68)I HAQ scora (1.04±1.14 vs 0.78±0.98), statisticki znacajno niža(P< 0.05).

Zaključak: Balneofizikalna terapija je efikasna pomoćna terapija koja povoljno utiče na aktivnost bolesti i funkcionalnost pacijenata obolelih od RA.

P 52.

EFEKAT BALNEOFIZIKALNOG TRETMANA NA KVALITET ŽIVOTA PACIJENTA SA CERVICALNIM SINDROMOM

S. Popeskov, S. Jandrić, B. Krčum -Milić, D. Savičić, B. Đurasinović.

Zavod za fiz.med. i reh. »Dr M. Zotović« Banja Luka, RS

Uvod: Cervikalni sindrom pripada grupi degenerativnih reumatskih bolesti kičmenog stuba sa bolom i ukočenosti u vratu, glavoboljom, vertigom, povraćanjem i smetanjama sa vidom. Predstavlja veliki zdravstveni, soc.i ekonomski problem te fiz.terapija ima veliki značaj u liječenju pacijenata i utiče na poboljšanje kvaliteta života.

Cilj rada: da istakne efekat kompleksnog fizikalnog tretmana na poboljšanje kvaliteta života ovih pacijenata koristeći INDEKS VRATNE ONESPOSOBLJENOSTI.

Materijal i metode: Uradu je prikazan pacijent star 45 god., po zanimanju vozač. Bolest je počela unazad godinu dana bolom u vratu, ograničenom pokretljivošću. Kraći period liječen sa NSAIL med. terapijom i po smanjenju bola upućen na fizijatriju. Na prvom pregledu vratni dio kičme bolan na palpaciju, PVM napeta, palpatorno bolno osjetljiva, pokretljivost ograničena. Praćeni su parametri funkcionalnog stanja: bol, napetost PVM (VAS skalom) i pokretljivost vratne kičme -mjerena indeksom cervikalne pokretljivosti.

Uključen u terapiju(elektro,balneo terapija termomineralnom vodom, radna, edukacija).

Rezultati: Nakon 21. dnevnog fizikalnog tretmana došlo je do smanjenja bola u vratu, napetosti PVM i povećanja pokretljivosti. Indeks vratne onesposobljenosti na početku tretmana je bio 28, a na kraju tretmana 14.

Zaključak: Kod pacijenta sa cervikalnim sindromom pokazano je da samo kompleksan i dobro programiran fiz.tretman daje povoljan efekat na poboljšanje kvaliteta života

P 53.

DA LI TERAPIJA NISKOENREGETSKIM LASEROM (LLLT) MOŽE DA UTIČE NA AKTIVNOST REUMATOIDNOG ARTRITISA(RA). PLACEBO KONTROLISANO ISPITIVANJE.*Olivera Ilić Stojanović, Milica Lazović**Institut za rehabilitaciju, Beograd, Sokobanjska 17.*

Uvod: Broj publikovanih studija u kojima su ispitivani različiti pokazatelji efekta LLLT u RA je još uvek mali. Ispitivanja su uglavnom bila neadekvatno dizajnirana, a obsežne placebo kontrolisane studije u dostupnim bazama podataka praktično ne postoje. Različitost primenjenih parametara laserskog zračenja, metode aplikacije, nekonzistentnost shvatanja termina energetska gustina i energetska doza, pa samim tim i potpuna konfuzija u tumačenju rezultata, pokazuju kontradiktorne nalaze njene efikasnosti. Indeks aktivnosti bolesti (Disease activity score -DAS28), kompozitni pokazatelj aktivnosti RA, opšte prihvaćen instrument u kliničkim ispitivanjima i svakodnevnoj kliničkoj praksi, do sada nije bio korišćen ni u jednoj studiji tokom koje se ispitivao efekat LLLT.

Cilj rada: U randomizovanom, placebo kontrolisanom i dvostruko slepom istraživanju ispitivan je efekat impulsne infracrvene LLLT na aktivnost RA.

Materijal i metode: Ukupno je ispitano 165 pacijenata sa dijagnozom RA prema ACR kriterijumima, kod pacijenata kod kojih terapija bolest modifikujućim lekovima najmanje 4 meseca pre uključenja u ispitivanje nije dala zadovoljavajuće rezultate. 136 pacijenata je uključeno u osnovnu, a 29 placebo-kontrolnu grupu (diskrepanca u veličini uzorka iz etičkih razloga). Primenjeni parametri laseroterapije (frekvencija i doza) su individualno određivani prema kliničkoj proceni artikularnog statusa. Terapija je sprovedjena tokom 10 dana ($\lambda=890\text{nm}$, max. snaga impulsa 7W), vreme ekspozicije (60-240 sec. po polju). Energetska doza po jednoj terapiji je bila u obsegu od 0.035J-7.32J, a energetska gustina od 0.008 J/cm² - 0.16. J/cm², a u zavisnosti od frekvencije impulsa (80-1500Hz). Za procenu efekta terapije korišćen je indeks aktivnosti DAS-28 i indeks funkcionalne sposobnosti -HAQ upitnik.

Rezultati: U osnovnoj grupi je došlo do visoko značajnog sniženja aktivnosti RA, a u kontrolnoj-placebo grupi do povećanja aktivnosti RA prema DAS 28 ($p<0.01$). LLLT je imala najveći uticaj na bolesnike sa visokom aktivnosti RA (DAS28 >5.10), čiji je broj smanjen sa 74 (54.4%) na 20 (14.7%). Došlo je do statistički značajnog poboljšanja ($p<0.01$) funkcionalnog stanja (HAQ) u osnovnoj grupi za razliku od placebo grupe ($p>0.05$). Pre terapije laserom 30% pacijenata u osnovnoj grupi je imalo veoma blag a 23.5% težak oblik funkcionalne onesposobljenosti. Posle sprovedene terapije procenat pacijenata sa blagim stepenom funkcionalne onesposobljenosti je udvostručen, a sa teškim se smanjio na 6.6%. Povezanost između DAS28 i HAQ je bila značajna u svim stepenima aktivnosti odnosno stadijumima funkcionisanja ispitivanih bolesnika.

Zaključak: Ovo placebo kontrolisano ispitivanje je pokazalo da impulsni oblik infracrvene LLLT, pod uslovom optimalno odabranih parametara zračenja, i metode aplikacije, smanjuje aktivnost RA prema DAS28 i omogućava bolje funkcionisanje ovih bolesnika, čak i tokom visoke aktivnosti RA.

P 54.

EFEKTI PRIMJENE FIZIKALNE TERAPIJE I REHABILITACIJE U LIJEČENJU DJETETA OBOLJELOG OD DISKUS HERNIJE

B. Marjanović, Đ. Stevanović-Papić, D. Dragić, G. Mirković, V. Solaja.

Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju 'Dr Miroslav Zotović' Banja Luka, RS

Uvod: Lumbalna diskus hernija predstavlja protruziju mekog međuprsijskog jezgra kroz prsten sto ima za posljedicu kompresiju nerava u spinalnom kanalu .

Cilj rada: Cilj rada je da prikaze slučaj dječaka sa verifikovanom dijagnozom a sto je rijetkost u dječijem uzrastu i efekte fizikalne terapije.

Materijal i metode: U radu je prikazan 13 god dječak koji je po preporuci neurohirurga upućen u nasu ustanovu na liječenje zbog bolova u lumb.kičmi sa sirenjem u obe noge vise desno bez osjećaja utrnulosti.Bolovi su prisutni kod sjedenja, stajanja, hodanja, a datiraju od unazad godinu dana nakon igranja fudbala.Urađen NMR lumb. kičme koji pokaze na nivou L5S1 dorzomedijalnu hernijaciju diskusa sa znacima obostranog diskoradikularnog konflikta uz anularno bubrenje i.v. diskusa na nivou L3-L4,L4-L5. U kliničkom nalazu dječak pokretan, oprezan pri hodu, hod na prstima izvodi, na petama izvodi ali sa bolom u leđima, čučanj otezano izvodi, inklinacija jače redukovana, bolna, pvm LS povisenog tonusa, LL obostrano poz. na oko 40 st, refleksi ahilove tetive lijevo oslabljen. Dječak uključen u terapiju (krio,kinezi,elektro,radna).

Rezultati: Poslije fizikalnog i rehabilitacionog tretmana je doslo do subjektivnog smanjenja bola,bolje pokretljivosti lumb.kičme,LL poz.na 60 st,hod sigurniji,čučanj moguć.

Zaključak: Procedure fizikalne terapije i rehabilitacije kod ovog dječaka su dovele do kliničkog poboljšanja i uz redovne vježbe i kontrole hirurski tretman može biti odgođen.

**Potpuna i bezbedna suplementacija kalcijuma
uz prirodan vitamin K2**

OsteoK2®

Jedinstvena formulacija za očuvanje
zdravlja kostiju i krvnih sudova

Kalcijum + Vitamin D3 + Vitamin K2

Protein

karboksilacija

protein

protein

✓ Omogućava potpuno
ugrađivanje kalcijuma u kosti

✓ Sprečava taloženje
kalcijuma u krvnim sudovima



PHARMANOVA

Proizvođač:
Pharmanova d.o.o.
www.pharmanova.com

MenaQ7™
Natural vitamin K2
Prirodni Vitamin K2

Oboleli od osteoporoze su u povećanom riziku
od nastanka preloma i potrebno im je više od
antiresorptivnog delovanja

Vreme je za anaboličko lečenje



**Sada je vreme za anaboličku snagu.
Sada je vreme za FORTEO.**

Rapidol[®] deluje 3 puta brže od obične tablete

EFIKASNO UBLAŽAVA:

- Glavobolju
- Zubobolju
- Menstrualne bolove
- Grčeve u mišićima
- Reumatske bolove



 PharmaSwiss
Choose More Life

Pre upotrebe detaljno proučiti uputstvo!
O indikacijama, merama opreza i neželjenim reakcijama na lek,
posavetujte se sa lekarom ili farmaceutom.



Srb.LITO og 08.11

PRAVO REŠENJE ZA ZDRAVE I POKRETLJIVE ZGLOBOVE

OTKLONITE ARTRITIČNI BOL
NA PRIRODAN NAČIN*

OSETITE RAZLIKU

LITIZIN® ZA ZGLOBOVE



SANDOZ
Zdrava odluka

Dijetetski proizvod. Nije zamena za raznovrsnu i izbalansiranu ishranu.
Proizvod je upisan u Registar Ministarstva zdravlja RS
pod brojem 1101/2011 od 21.3.2011.

*Winther K. et al.: A powder made from seeds and shells of a Rose hip subspecies (*R. canina*) reduces pain and improves general wellbeing in patients with OA – a double blind, placebo controlled clinical trial, *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2005; 34: 302-308.
Christensen R. et al.: Efficacy of glucosamine hydrochloride or specialized rosehip powder in OA patients: an indirect comparison meta-analysis, *OARSI* 2009.

Sandoz Pharmaceuticals dd, predstavništvo Beograd,
Knežinja Zorke 2, Beograd, 011 344 7154

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

616-002.77

ACTA rheumatologica Belgradensia

glavni i odgovorni urednik: Nemanja Damjanov

God. 41. br. 1. (1971) - Beograd (Resavska 69):

Institut za reumatologiju, 1971- 136 strana - 29,5 cm

Štampa: Colorgrafx, Tiraž: 500

Dizajn korica: Stevan Ćirović

Dva puta godišnje. Povremeno ima suplement

ISSN 0351-7217 = Acta rheumatologica Belgradensia

COBISS.SR-ID 4587522