

# A C T A RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA

.....

Godište 40 \* Saplement 1 \* 2010  
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

Udruženje reumatologa Srbije · Institut za reumatologiju

## GODIŠNJI KONGRES REUMATOLOGA SRBIJE SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM



## ZBORNIK RADOVA

Vrnjačka Banja, Hotel Zvezda, 15. - 18. septembar 2010. godine

A C T A

**RHEUMATOLOGICA**

**BELGRADENSIA**

.....

Godište 40 \* Supplement 2 \* 2010  
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

GODIŠNJI KONGRES REUMATOLOGA SRBIJE  
SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM, VRNJAČKA BANJA 2010

**ORGANIZACIONI ODBOR**

Prof. dr Nemanja Damjanov, predsednik  
Ass. dr Goran Radunović, generalni sekretar,  
Dr Nikola Roganović, sekretar,  
Mr sci. dr Predrag Ostojić, sekretar  
Mr sci. dr Maja Zlatanović, sekretar,  
Dr Nikola Gavrilov, sekretar  
Prof. dr Branislav Bobić,  
Prof. dr Aleksandar Dimić,  
Dr Milijanka Lazarević,  
VNS dr sci. dr Ljudmila Stojanović,  
Prof. dr Dušan Stefanović,  
Prof. dr Jelena Vojinović,  
Prim. dr Koviljka Čobeljić  
Gordana Ristanović, teh. sekretar

**NAUČNI ODBOR**

Prof. dr Aleksandra Stanković, predsednik,  
Ass. Dr Bojana Stamenković, sekretar  
Dr Milica Basarić, sekretar  
Dr Nikola Gavrilov, sekretar  
Ass. dr Mirjana Šefik Bukilica,  
Prof. dr Branislav Bobić,  
NS dr sci med. Slobodan Branković,  
Prof. dr Nemanja Damjanov,  
Prof. dr Aleksandar Dimić,  
Prof. dr Radmila Petrović,  
Prof. dr Nada Pilipović,  
Doc. dr Milan Petronijević,  
Prof. dr Dušan Stefanović,  
Prof. dr Roksanda Stojanović,  
VNS dr sci. dr Ljudmila Stojanović,  
Prof. dr Jelena Vojinović,  
Gordana Ristanović, teh. sekretar

## **DOBRODOŠLI NA GODIŠNJI KONGRES UDRUŽENJA REUMATOLOGA SRBIJE, VRNJAČKA BANJA 2010**

**Poštovane kolegice i kolege,**

Tradicionalni godišnji kongres Udruženja reumatologa Srbije održava se ove godine u Vrnjačkoj Banji, u prijatnom ambijentu najveće banje 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 u oblasti reumatologije.

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

Želim Vam prijatan boravak, uspešan rad i dobru zabavu.

Dobro došli!

Prof. dr Nemanja Damjanov

## SADRŽAJ

### PLENARNA PREDAVANJA

Predrag Ostojić

**PRISTUP BOLESNIKU SA SUMNJOM NA RANI HRONIČNI ARTRITIS .....**

Ljudmila Stojanović

**SAVREMENI STAVOVI O NEOPHODNOSTI VAKCINACIJA BOLESNIKA SA SISTEMSKIM AUTOIMUNIM REUMATSKIM BOLESTIMA. (NA OSNOVU RADA EKSPERTSKE GRUPE EULAR-A\*) .....**

Radmila Petrović

**SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS: PRAĆENJE AKTIVNOSTI BOLESTI I PROCENA USPEŠNOSTI LEČENJA .....**

Igor Mitić

**LUPUS NEFRITIS .....**

Aleksandar Dimić

**OSTEOPOROZA JUČE, DANAS, SUTRA .....**

Branislav Bobić, Vladimir Bobić

**FIZIKALNA TERAPIJA U LEČENJU DEGENRATIVNOG REUMATIZMA .....**

### PREDAVANJA PO POZIVU

Šekib Sokolović, Hened Kelle

**COMPARATIVE STUDY OF AMYLOID VALUES AND NON-SPECIFIC PARAMETERS IN RHEUMATOID ARTHRITIS .....**

Nenad Prodanović

**UTICAJ INFLAMATORNIH BOLESTI CRIJEVA NA KOŠTANI METABOLIZAM.....**

### PRIČAONICE

Pričaonica 1.

**PRAĆENJE BOLESNIKA SA ANKILOZIRAJUĆIM SPONDILITISOM I PSORIJAZNIM ARTRITISOM .....**

Jovan Nedović, Biljana Stojić, Bojana Stamenković

Pričaonica 2.

**DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA ARTRITISA DEČJEG UZRASTA.....**

Jelena Vojinović, Gordana Sušić, Dragana Lazarević

Pričaonica 3.

**REUMATSKE BOLESTI I JETRA .....**

Darko Nožić, Dušan Stefanović, Bojana Knežević, Branislava Glišić

Pričaonica 4.

**RANA DIJAGNOZA SISTEMSKE SKLEROZE.....**

Predrag Ostojić ,Slavica Pavlov-Dolijanović , Bojana Stamenković , Katarina Simić-Pašalić

Pričaonica 5.

**FIZIČKA AKTIVNOS I OSTEOPOROZA .....**

Slobodan Branković, Snežana Novković, Slađana Božilov

Pričaonica 6.

**KOMUNIKACIJA IZMEĐU LEKARA I BOLESNIKA.....**

Mirjana Lapčević

**KRATKI SADRŽAJI ORIGINALNIH RADOVA**

**REUMATOIDNI ARTRITIS I SPONDILOARTROPATIJE**

US 01-US 05 .....

P 01 – P 13 .....

**SISTEMSKE BOLESTI VEZIVNOG TKIVA**

US 06-US 02 .....

P 14 – P 23 .....

**DEGENERATIVNE BOLESTI ZGLOBOVA I KIČMENOG STUBA**

US 09 .....

P 24 – P 51 .....

**METABOLIČKE BOLESTI OSTEOPOROZA**

US 10-US 11 .....

P 52 – P 67 .....

**FIZIKALNA TERAPIJA I REHABILITACIJA**

US -US .....

P – P .....

**DRUGE REUMATSKE BOLESTI**

US -US .....

P – P .....



# **PLENARNO PREDAVANJE**



Institut za reumatologiju, Beograd

## PRISTUP BOLESNIKU SA SUMNJOM NA RANI HRONIČNI ARTRITIS

PREDRAG OSTOJIĆ

**KRATAK SADRŽAJ:** *Savremeni vodiči za lečenje ranog artritisa preporučuju, da se kod bolesnika sa rizikom za razvoj hroničnog i/ili erozivnog artritisa što pre započne lečenje lekovima koji menjaju tok bolesti (BML), u prvom redu methotrexatom (MTX). Zbog toga je neophodno rano prepoznati artritis koji ima tendenciju da bude hroničan i erozivan, u odnosu na artritis koji će se verovatno spontano smiriti (na primer virusni artritis ili urični artritis) ili koji nemaju erozivni karakter (artritis u okviru sistemskih bolesti vezivnog tkiva, reumatske polimijalgije, oboljenja štitaste žlezde i slično). Važeći klasifikacioni kriterijumi Američkog koledža za reumatologiju (ACR), koji su prvenstveno osmišljeni za epidemiološka i klinička istraživanja, nisu pogodna za ranu dijagnozu RA. Čini se da postoji potreba za revizijom važećih ACR kriterijuma za dijagnozu RA, koja bi u dijagnostičke kriterijume uključila anti-CCP antitela i rane erozivne promene, vidljive osetljivim metodama vizuelizacije (ehosonografija i/ili magnetna rezonancija). Dosadašnja iskustva su pokazala da antiinflamatorni lekovi (MTX, kortikosteroidi i biološki lekovi) kod bolesnika sa ranim nediferentovanim artritismom, mogu značajno da uspore napredovanje bolesti, posebno kod onih sa pozitivnim anti-CCP antitelima.*

*Ključne reči: nediferentovani artritis, dijagnoza, lečenje*

*Acta rheum Belgrad 2010; 40 (suppl. 2): 9-17*

### UVOD

Reumatoidni artritis (RA), kao najčešći i najznačajni uzrok hroničnog zapaljenja zglobova, najdestruktivniji je i najerozivniji u prvim mesecima trajanja bolesti. Rano lečenje RA hemijskim i/ili biološkim bolest-modifikujućim lekovima (BML) omogućava brzo smirivanje aktivnosti bolesti, pre razvoja ozbiljnog oštećenja zglobova. Lek izbora po postavljanju dijagnoze RA jeste metotrexat (MTX). Mada MTX ima zadovoljavajući bezbedonosni profil, njegovu primenu treba izbegavati kod bolesnika, kod kojih se sa sigurnošću ne može tvrditi da se radi o ranom hroničnom artritismu tipa RA. Zbog toga je prepoznavanje ranog RA i diferencijalna dijagnoza u odnosu na artritis druge etiologije od prvorazrednog značaja. U jednom istraživanju je pokazano da se bolesnici sa poliartritismom jave svom lekaru u proseku nakon 4 nedelje od početka prvih simptoma, a da se definitivna dijagnoza postavlja tek nakon 36 nedelja (1).

### Diferencijalna dijagnoza ranog artritisa

Teškoće u ranoj dijagnozi RA su izazvane činjenicom da su ponekad u početku bolesti simptomi manje izraženi i da imaju tendenciju spontanog smirivanja i pogoršavanja. Često je u početku zahvaćen manji broj zglobova, bez jasne simetrije, neretko u odsustvu reumatoidnog faktora. Druga oboljenja u kojima može da se javi zapaljenje zglobova i tegobe slične ranom RA, te ih treba razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi RA, prikazani su u tabeli br. 1.

Tabela 1.  
*Diferencijalna dijagnoza ranog RA*

Virusni artritis (hepatitis B i C, virus rubeole, parotitisa, varičele, parvovirusi)
Reaktivni artritis (poststreptokokni, nakon infekcije urogenitalnog ili digestivnog trakta)
Spondiloartropatije (PA, AS, enteropatski artritis)
Artritis u okviru SBVT (SLE, SS, SSc, vaskulitisni sindromi)
Reumatska polimijalgija
Fibromijalgija
Oboljenja koja se manifestuju artropatijama (sarkoidoza, oboljenja štitaste žlezde, PNS)

Legenda: PA-psorijazni artritis, AS-ankilozirajući spondilitis, SBVT-sistemska bolest vezivnog tkiva, SLE-sistemska eritemski lupus, SS-Sjogrenov sindrom, SSc-sistemska skleroza, PNS-paraneoplastični sindrom

Neke virusne infekcije mogu imati kliničku sliku poliartritisa. Anamneza i klinički pregled mogu biti osnov za dijagnozu, gde povišena telesna temperatura, leukocitoza sa limfocitozom i kožna osipa mogu uputiti na infektivni proces. Virus rubele i parvovirus B19 izazivaju artritis sličan RA, koji se smiruje nakon nekoliko dana do dva meseca. Virus hepatitisa B i C mogu da izazovu zapaljenje u zglobovima, koje se javlja pre žutice, i po pravilu se smiruje sa ispoljavanjem žutice. Reaktivni artritis počinju burno, akutno, često u obliku monoartritisa ili asimetričnog oligoartritisa, uglavnom na velikim zglobovima donjih ekstremiteta, uz entezopatije i bol zapaljenskog karaktera u krstima. Asimetričan oligoartritis, artritis DIP zglobova i daktilitis, kod bolesnika sa psorijazom ukazuju na psorijazni artritis. Kod osoba starijih od 60 godina treba isključiti reumatsku polimijalgiju, čiji deo kliničke slike može da bude i simetričan poliartritis, sličan RA. Diferencijalno dijagnostički potrebno je razmotriti i mogućnost infektivnog artritisa, zapaljenja zglobova u sistemskim bolestima vezivnog tkiva (sistemska eritemski lupus, Sjogrenov sindrom, sistemska skleroza, vaskulitisni sindromi), poliartrikularnog oblika gihta i drugih oboljenja, koja se manifestuju artropatijama (sarkoidoza, poremećaj funkcije štitaste žlezde, paraneoplastični sindrom, limfoproliferativne bolesti, multipli mijelom).

U tabeli br. 2 prikazane su dijagnostičke metode koje mogu biti korisne u diferencijalnoj dijagnozi ranog RA.

Tabela 2.  
Pretrage korisne u ranoj dijagnozi i diferencijalnoj dijagnozi RA

Pretrage	Komentar
Brzina sedimentacije i C-reaktivni protein	Najčešće povišeni u RA
Krvna slika	Normocitno-normohromna anemija i reaktivna trombocitoza u aktivnom RA. Moguća je i blaža leukocitoza – do 12000/ml. Izražena leukocitoza se javlja u gihtu, infekcijskom artritisu ili Stillovoj bolesti u odraslih
Mokraćna kiselina	Značajna u diferencijalnoj dijagnozi poliartikularnog gihta
Pregled urina	Mikrohematurija i proteinurija ukazuju na moguću sistemska bolest vezivnog tkiva
Reumatoidni faktor	Pozitivan kod 60-70% bolesnika sa RA. Može da se javi i u sistemskim bolestima (Sjogrenov sindrom) i kod zdravih osoba
Antinukleusna antitela	Razmotriti sistemske bolesti vezivnog tkiva. 30% RF pozitivnih bolesnika sa RA ima pozitivna ANA
Radiografske promene	Subhondralne ciste, uzure i erozije na zglobnim površinama ukazuju na verovatni RA. Odsustvo promena ne isključuje RA
Raynaudov fenomen	Retko prisutan u RA (1% bolesnika). Moguća sistemska bolest (sistemski eritemski lupus, Sjogrenov sindrom, sistemska skleroza)

### Dijagnostički pristup bolesniku sa sumnjom na rani hronični artritis

U dijagnostici RA se često rukovodimo kriterijumima Američkog koledža za reumatologiju (ACR) iz 1987. godine (tabela br. 3). Najmanje 4 od navedenih 7 kriterijuma moraju biti prisutna za postavljanje dijagnoze. Potrebno je istaći da ovi kriterijumi nisu dijagnostički, već klasifikacioni, te da su prvenstveno namenjeni epidemiološkim i kliničkim istraživanjima, ali nisu pogodna za „ranu“ dijagnozu bolesti.

Tabela 3.  
ACR kriterijumi za klasifikaciju RA iz 1987. godine

Jutarnja ukočenost u trajanju od jednog sata ili više
Artritis bar tri grupe zglobova *
Artritis zglobova šaka
Simetričnost artritisa
Reumatoidni čvorići
Reumatoidni faktor u serumu
Radiografske promene tipične za RA (suženje zglobnih prostora i erozije)

\* Moguće grupe zglobova – PIP, MCP, ručje, lakat, koleno, skočni, MTP zglobovi.  
Artritis mora da traje najmanje 6 nedelja.

ACR kriterijumi su pisani u vreme kada se pristup bolesniku sa RA značajno razlikovao od savremenog. Tako su erozije na zglobnim površinama, vidljive klasičnom radiografijom definisane kao jedan od ACR kriterijuma. Pre 35 godina, kada su pisani ovi kriterijumi, prisustvo erozija je odlučivalo o načinu lečenja bolesnika sa RA (bolesnici bez erozija su lečeni antimalaricima ili sulfasalazinom, dok su bolesnici sa erozijama lečeni MTX, solima zlata ili leflunomidom). Nove dijagnostičke metode, poput nuklearne magnetne rezonancije i ultrasonografije, omogućavaju otkrivanje erozija znatno pre nego što one postanu vidljive na klasičnoj radiografiji. Zbog toga se u savremenoj reumatologiji nalaz radiografski vidljivih erozija na zglobovima bolesnika sa RA, smatra posledicom zakasnelog, odnosno neuspešnog lečenja.

Još jedan od ACR kriterijuma koji se sporan sa aspekta rane dijagnoze RA, jeste reumatoidni faktor (RF). Oko 30% bolesnika sa RA nema reumatoidni faktor. S druge strane, bolesnici sa drugim, neurozivnim hroničnim artritima, poput Sjogrenovog sindroma, mogu da imaju prisutan RF u serumu, kao i 10% osoba zdrave populacije. Procenjena senzitivnost RF za RA je 75-80%, a specifičnost 80-85%.

Od 2002. godine postoji mogućnost ispitivanja anti-CCP antitela. Njihova senzitivnost za RA je manja od RF i iznosi oko 67%, ali zato imaju visoku specifičnost za RA – 95-98%. Učestalost pozitivnih anti-CCP antitela u zdravoj populaciji je svega 0.4%. Pokazano je da većina bolesnika sa RA i pozitivnim RF imaju i anti-CCP antitela. Ipak, 12.5% bolesnika ima pozitivna anti-CCP antitela u odsustvu RF, dok 17.5% bolesnika nema ni RF ni anti-CCP antitela u serumu (2). Ispitivanje anti-CCP antitela kod bolesnika sa RF pozitivnim RA nema dodatni dijagnostički značaj. Ali ukoliko bolesnik sa ranim RF pozitivnim poliartritisom ima simptome i znake koji ukazuju na moguću drugu etiologiju artritisa, korisno bi bilo ispitati prisustvo anti-CCP antitela, zbog njihove visoke specifičnosti za RA. Anti-CCP antitela treba svakako uraditi kod bolesnika sa sumnjom na rani hroničan artritis, ukoliko je RF negativan.

Bolesnici sa artritismom, koji ne ispunjavaju veće kriterijume za dijagnozu određene zapaljenske reumatske ili sistemske bolesti vezivnog tkiva, prate se pod radnom dijagnozom „nediferentovanog artritisa“. Pokazano je da oko 30% ovih bolesnika posle tri godine trajanja bolesti ispuni ACR kriterijume za RA (3,4). Zabeleženo je da čak 53% bolesnika sa nediferentovanim artritismom i rano prisutnim erozijama nakon godinu dana praćenja ispolji definitivan RA, a da 68% razviju hroničan artritis (5). Čini se da postoji potreba za revizijom važećih ACR kriterijuma za dijagnozu RA, koja bi u dijagnostičke kriterijume uključila anti-CCP antitela i rane erozivne promene vidljive osetljivim metodama vizuelizacije (ehosonografija i/ili magnetna rezonancija).

## Mogućnost predviđanja razvoja hroničnog i erozivnog RA kod bolesnika sa ranim artritismom

Potreba rane dijagnoze RA dovela je do osmišljavanja dva prognostička testa, koja su se pokazala korisnim u predviđanju razvoja RA kod bolesnika sa ranim nediferentovanim artritismom.

Prvi metod osmišljen je u klinici za rani artritis u Lajdenu, Holandija (3,6). Nakon godinu dana praćenja, od 570 bolesnika sa nediferentovanim artritismom kratkog trajanja (manje od 6 nedelja), 177 bolesnika razvilo je RA, kod 150 bolesnika došlo je do spontane remisije, a kod 94 bolesnika dijagnostikovana je neka druga reumatska bolest. Koristeći analitičke metode regresije utvrđeno je devet prognostičkih parametara razvoja RA tokom prve godine praćenja (pol, starost, distribucija zahvaćenih zglobova, jutarnja ukočenost, broj osetljivih zglobova, broj otečenih zglobova, C-reaktivni protein, RF i anti-CCP antitela). U tabeli br 4. prikazan je način bodovanja svakog od prognostičkih parametara. Sabiranjem bodova dobija se ukupan skor, koji može da ima vrednost od 0 do 14. Pozitivna prediktivna vrednost testa za razvoj RA za bolesnike sa zbirom bodova većim od 8 iznosi 97%. Negativna prediktivna vrednost testa za zbir bodova koji je manji od 6 iznosi 83%. Nijedan bolesnik čiji je zbir bodova bio manji od 3 nije razvio RA. Na osnovu ovog nalaza, bolesnici sa nediferentovanim artritismom i zbirom bodova, koji je jednak ili veći od 8 treba da budu lečeni BML, dok bolesnici čiji je zbir bodova jednak ili manji od 6 treba da budu dalje praćeni, bez započinjanja terapije BML.

Visser i saradnici (5) osmislili su sličan metod, koji se pokazao korisnim u predviđanju razvoja hroničnog erozivnog ili hroničnog neerozivnog artritisa, odnosno spontane remisije, kod bolesnika sa ranim nediferentovanim artritismom. Nakon dve godine praćenja 524 bolesnika sa artritismom najmanje jednog zgloba, kratkog trajanja (manje od 6 meseci), njih 156 (30%) razvilo je RA, 58 (11%) kristalni artritis, 32 (6%) osteoartrozu, 27 (5%) sarkoidozu, 18 (4%) spondiloartropatiju, 16 (3%) reaktivni artritis, a 80 (15%) neku od ostalih inflamatornih artropatija. 137 (26%) bolesnika je nakon dve godine i dalje praćen pod dijagnozom „nediferentovanog artritisa“. Kod 127 (24%) bolesnika, bez obzira na dijagnozu, utvrđeno je da se radi o hroničnom erozivnom artritisu, kod 84 (16%) o hroničnom neerozivnom artritisu, dok je 313 (60%) bolesnika imalo artritis sa spontanom remisijom.

Tabela 4.

*Način bodovanja prognostičkih parametara za razvoj RA kod bolesnika sa nediferentovanim artritismom*

Karakteristike bolesnika	Broj bodova
Starost	Godine pomnožene sa 0.02
Pol	1.0
Distribucija zahvaćenih zglobova	
Sitni zglobovi šaka i stopala	0.5
Simetričnost	0.5
Gornji ekstremiteti	1.0
Donji ekstremiteti	1.5
Trajanje jutarnje ukočenosti merena na 100-mm VAS	
26-90mm	1.0
> 90mm	2.0
Broj bolnih zglobova	
4-10	0.5
> 11	1.0
Broj otečenih zglobova	
4-10	0.5
> 11	1.0
C-reaktivni protein	
5-50 mg/l	0.5
> 50 mg/l	1.5
Pozitivan RF	1.0
Pozitivna anti-CCP antitela	2.0

Utvrđeno je sedam prognostičkih parametara (trajanje simptoma, trajanje jutarnje ukočenosti, artritis tri ili više zglobnih regija, bilateralna osetljivost MTP regije stopala, pozitivan RF, pozitivna anti-CCP antitela, erozije na radiografijama šaka ili stopala pri prvom pregledu). Najveći prognostički značaj za razvoj trajnog (perzistentnog) artritisa imalo je trajanje simptoma više od 6 meseci (odnos šansi 5.49) i pozitivna anti-CCP antitela (odnos šansi 4.58). Nasuprot tome, najveći prognostički značaj za razvoj erozivnog artritisa imala su anti-CCP antitela (odnos šansi 4.58) i bilateralna osetljivost MTP regije oba stopala (odnos šansi 3.78).

U tabeli br. 5 prikazan je način bodovanja svakog od prognostičkih parametara. Sabiranjem bodova dobija se ukupni skor za prognozu razvoja hroničnog artritisa, koji može da ima vrednost od 0 do 13, odnosno ukupan skor za prognozu razvoja erozivnog artritisa, koji može da ima vredost od 0 do 9.

U tabeli br. 6. prikazani su ukupni skorovi i prediktivne vrednosti za razvoj hroničnog, odnosno erozivnog artritisa.

Tabela 5.  
*Način bodovanja prognostičkih parametara za razvoj hroničnog, odnosno erozivnog artritisa*

Kriterijum	Hroničan artritis	Erozivan artritis
Trajanje simptoma		
≥ 6 nedelja ali < 6 meseci	2	0
≥ 6 meseci	3	0
Jutarnja ukočenost ≥ 1 sat	1	1
Artritis ≥ 3 zglobne regije	1	1
Bilateralna osetljivost MTP regije	1	2
Pozitivan RF	2	2
Pozitivna anti-CCP	3	2
Erozije na radiografijama šaka ili stopala	2	definitivno

Tabela 6.  
*Ukupni skorovi i prediktivne vrednosti za razvoj hroničnog, odnosno erozivnog artritisa*

Hroničan artritis		Erozivan artritis	
Ukupan skor	Prediktivna vrednost	Ukupna skor	Prediktivna vrednost
0	0.10	0	0.10
1	0.15	1	0.16
2	0.23	2	0.25
3	0.34	3	0.38
4	0.46	4	0.52
5	0.59	5	0.66
6	0.71	6	0.78
7	0.80	7	0.86
8	0.87	8	0.92
9	0.92	9	0.95
10	0.95		
11	0.97		
12	0.98		
13	0.99		

## Terapijsku pristup bolesniku sa sumnjom na rani hronični artritis

Savremeni vodiči za lečenje ranog artritisa preporučuju da se kod bolesnika sa rizikom za razvoj hroničnog i/ili erozivnog artritisa što pre započne lečenje BML, uprkos tome što još uvek nisu ispunjeni formalni kriterijumi za dijagnozu određene zapaljenske reumatske bolesti (7). Preporučuje se primena MTX, kao leka izbora za bolesnike sa rizikom za razvoj hroničnog artritisa, a potrebno je razmotriti i privremenu upotrebu kortikostroida u cilju smirivanja bola i otoka, u periodu dok MTX ne dostigne kumulativnu dozu (7,8). Cilj terapije je remisija bolesti (7). Mada ima dosta podataka i kliničkih istraživanja o lečenju bolesnika sa ranim RA, u dostupnoj literaturi nema mnogo radova o terapijskom pristupu bolesnicima sa ranim nediferentovanim artritismom.

Cilj tzv. PROMPT studije (9) bio je da se ispita efekat primene MTX u dozi od 15mg nedeljno kod bolesnika sa verovatnim ranim RA, u poređenju sa placebo. U ovo istraživanje bilo je uključeno 110 bolesnika kod kojih je na osnovu kliničke procene postavljena sumnja na rani RA, ali koji ne ispunjavaju ACR kriterijume za dijagnozu ove bolesti. Bolesnici su randomizovani u dve podgrupe od po 55 ispitanika. Bolesnici u prvoj podgrupi su 12 meseci lečeni MTX, a ispitanici u drugoj podgrupi su primali placebo. Nakon isteka perioda lečenja bolesnici su dalje praćeni narednih 30 meseci. Na kraju perioda praćenja 40% ispitanika iz podgrupe koja je lečena MTX i 53% ispitanika koji su primali placebo, definitivno su razvili RA. Kod bolesnika lečenih MTX bolest se u potpunosti ispoljila značajno kasnije u odnosu na bolesnike koji su primali placebo ( $p=0.04$ ), a manji broj njih je nakon 18 meseci imalo radiografske znake oštećenja ( $p=0.046$ ). Zaključeno je da MTX, primenjen godinu dana kod bolesnika sa nediferentovanim artritismom i sumnjom na rani RA, značajno odlaže ili čak prevenira potpuno ispoljavanje RA i oštećenje zglobova. Najznačajnije zapažanje ovog istraživanja bilo je da su ispitanici sa pozitivnim anti-CCP antitelima imali najviše koristi od rane primene MTX.

U drugoj kliničkoj studiji ispitana je korist kratkotrajne intramuskularne primene kortikosteroida kod bolesnika sa nediferentovanim hroničnim artritismom. Cilj tzv. STIVEA studije (10) bio je da se ispita da li u poređenju sa placebo tri injekcije metilprednizolona 80mg, date u razmaku od nedelju dana, mogu da suzbiju ili bar uspori ispoljavanje RA. U ovo istraživanje je bilo uključeno 265 bolesnika koji su randomizovani u dve podgrupe. Nakon 12 meseci praćenja 50% bolesnika koji su primali metilprednizolon i 60% bolesnika koju su primali placebo ispunilo je ACR kriterijume za RA. U tom trenutku bez artritisa bilo je 20% bolesnika koji su primali glikokortikoid, u poređenju sa 10% bolesnika koji su primali placebo.

Treće kliničko ispitivanje (11) procenilo je efekat biološkog BML abatacepta kod bolesnika sa ranim nediferentovanim poliartritismom. Slično prethodnim studijama, i ovde je cilj bio da se proceni, da li ograničena primena abatacepta u poređenju sa placebo može da spreči ili uspori ispoljavanje RA kod bolesnika sa anti-CCP pozitivnim nediferentovanim artritismom. U istraživanje je bilo uključeno 56 bolesnika koji su randomizovani (1:1) u dve podgrupe. Bolesnici u prvoj podgrupi lečeni su 6 meseci abataceptom, dok su ispitanici u drugoj podgrupi primali placebo. Nakon godinu dana 46% (12/26) bolesnika lečenih abataceptom ispunilo je kriterijume za dijagnozu RA, u poređenju sa 67% (16/24) koji su primali placebo. Autori su zaključili da abatacept kod bolesnika sa nediferentovanim anti-CCP pozitivnim artritismom može da uspori progresiju bolesti u definitivni RA, i da se taj efekat održava i nakon prekida terapije.

Ova klinička istraživanja su pokazala da primena antiinflamatornih lekova kod bolesnika sa ranim nediferentovanim artritismom, može značajno da uspori napredovanje bolesti, posebno kod bolesnika sa pozitivnim anti-CCP antitelima.

## LITERATURA

1. Chan KW, Felson DT, Yood RA i sar. The lag time between onset of symptoms and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 814-20
2. Hishimura K, Sugiyama D, Kogata Y i sar. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anticyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007; 146: 797-808
3. van der Helm-van Mil HM, le Cessie S, van Dongen i sar. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheuma* 2007; 56: 433-40
4. Visser H, le Cessie S, Vos K i sar. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 357-65
5. Thabet MM, Huizinga T, van der Heijde D i sar. The prognostic value of baseline erosions in undifferentiated arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2009; 11: R155
6. van der Helm-van Mil HM, Detert J, le Cessie S i sar. Validation of a prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: moving toward individualized treatment decision-making. *Arthritis Rheuma* 2008; 58: 2241-7
7. Combe B, Landewe R, Lukas C i sar. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 34-45
8. Saag KG, Teng GG, Patkar NM i sar. American College for Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 762-84
9. van Dongen H, van Aken J, Lard LR i sar. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(5): 1424-32
10. Verstappen SMM, McCoy MJ, Roberts C i sar. A 3 week course of i.m. steroids injections may prevent the progression of very early inflammatory polyarthritis: results of the STIVEA trial. *Ann Rheum Dis* 2008; P61
11. Emery P, Durez P, Dougados M i sar. Efficacy of abatacept in delaying the development of rheumatoid arthritis in adult patients with undifferentiated inflammatory arthritis at high risk of developing RA. *Ann Rheum Dis* 2008; P 89

*S U M M A R Y**Institute of Rheumatology, Belgrade***MANAGEMENT OF PATIENTS WITH EARLY CHRONIC ARTHRITIS**

PREDRAG OSTOJIĆ

There is a growing evidence that therapeutic intervention early in the disease course of rheumatoid arthritis (RA) leads to earlier disease control and less joint damage. Since treatment with disease modifying antirheumatic drugs (DMARD's) is only justified when the risk-benefit or cost-effectiveness ratios are favorable, it is mandatory to be able to differentiate between rheumatoid arthritis and other forms of arthritis early after symptom development. The diagnostic ability of the American College of Rheumatology (ACR) 1987 classification criteria for RA in early arthritis is probably not optimal. It is necessary to revise the criteria, and include anti-CCP antibodies and bone erosions, notable by more sensitive imaging methods (ultrasonography and magnetic resonance). Existing data suggest that treating patients with undifferentiated arthritis at high risk of developing RA with potent antirheumatic therapy slows progression from early inflammatory polyarthritis to definitive RA and inhibits the progression of joint damage.

Key words: undifferentiated arthritis, diagnosis, management

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

## SAVREMENI STAVOVI O NEOPHODNOSTI VAKCINACIJA BOLESNIKA SA SISTEMSKIM AUTOIMUNIM REUMATSKIM BOLESTIMA

Na osnovu rada ekspertske grupe EULAR-a\*

LJUDMILA STOJANOVIĆ

**KRATAK SADRŽAJ:** Savremena saznanja o mestu infekcija u autoimunim sistemskim reumatskim bolestima (ASRB), kao i nove tehnologije u proizvodnji savremenih vakcina zahtevaju standartizaciju regulativa ovog pitanja. Rad na formiranju „Vodiča” o neophodnosti vakcinacija bolesnika sa ASRB započeo je konsenzus eksperata EULAR-a početkom 2009g. Metode. Ekspertska EULAR-ova grupa po pitanju neophodnosti vakcinacija bolesnika sa ASRB činilo je 17 stručnjaka iz 11 evropskih zemalja. Najvažnija pitanja su formulisana prema bolestima, imunosupresivnoj terapiji i vakcinama, kako bi se temeljno pretražila literatura. Pretraženi su radovi na Medline-u od 1966 do oktobra 2009 godine, apstrakti EULAR-a iz 2008 i 2009 godine i ACR radovi iz 2007 i 2008 godine. Dokazi su kategorisani od I-IV, a jačina preporuke od A-D. Delfi sistem glasanja je sproveden u okviru radne grupe od 17 stručnjaka kako bi se doneo validan zaključak. Rezultati. Formulirano je osam odgovora i 13 preporuka za primenu vakcine kod bolesnika sa ASRB. Utvrđena je snaga svake preporuke. Delfi sistem glasanja pokazao je visoku saglasnost radne grupe. Predložen je kalendar vakcinacija. Zaključak. Formulirana je preporuka za vakcinaciju bolesnika sa ASRB na osnovu trenutno raspoloživih istraživanja kao i mišljenja ekspertske grupe.

*Ključne reči:* vakcinacija, autoimuna sistemska reumatska oboljenja, EULAR preporuka.

*Acta rheum Belgrad 2010; 40 (suppl. 2): 18-30*

### UVOD

Bolesnici sa ASRB su pod povećanim rizikom za pojavu infekcije (1, 2). Dokazano je da kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom (RA) infekcije se javljaju 1,5 put češće u poredjenju sa zdravima; a uzrok je mortaliteta: u 25% bolesnika (3) sa sistemskim eritemskim lupusom (SEL), u 24% bolesnika (4) sa sistemskom sklerozom (SS), 3-50% bolesnika sa ANCA vaskulitisom (AAV) (5), 46% bolesnika (6) sa polimiozitisom/dermatomiozitisom (PM/DM). Povećana osetljivost na infekcije može se pripisati autoimunoj prirodi bolesti, korišćenju imunomodelirajućih lekova u lečenju reumatskih bolesti i postojanju “locus minoris resistentiae” kao posledice reumatske autoimune bolesti. Zapažen je uticaj bioloških lekova na povećanje rizika od infekcije, uz sve više podataka o postepenom porastu broja infekcija u odnosu na period do njihovog uvođenja u kliničku praksu (7, 8, 9). U prevenciji infekcija kod bolesnika sa ASRB može se primeniti nekoliko strategija napr.: higijenske mere, profilaktička primena antibiotika i vakcinacija. Vakcinacija je atraktivan način da se predupredi (prevenira) infekcija. Efikasnost vakcinacije kod bolesnika sa ASRB može biti smanjena a bezbednost primene je jako važno pitanje, zbog ranije opisanih pojava pogoršanja osnovne bolesti nakon vakcinacija. Cilj radne grupe eksperata je bio da se oforme preporuke za vakcinaciju bolesnika sa ASRB u skladu sa EULAR-ovim standardima,

dokazima iz literature, i mišljenjima stručnjaka u slučajevima nedostatka dokaza iz literature. Preporuke su namenjene svim lekarima i medicinskim sestrama koji učestvuju u lečenju bolesnika sa ASRB.

## METODE

### Ekspertski tim (tim stručnjaka)

Tim je činilo osam reumatologa (OE, MFD, MD, PE, PG, UML, LS, GV), četiri klinička imunologa (NAL, RC, CGMK, YS), jedan reumatolog/klinički imunolog (MB), jedan infektolog (SvA), jedan nefrolog (DRWJ), jedan pedijatar/reumatolog (NW) i jedan klinički epidemiolog (JPAI) iz 11 Evropskih zemalja (Prilog 2).

### Formiranje preporuka

Osim redovnog kontakta preko internet-a, eksperti su imali dva sastanka u „kući EULAR-a” u Cirihu, gde su tokom nekoliko dana lično diskutovali o navedenom problemu. Najvažnija pitanja su formulisana prema bolestima, imunosupresivnoj terapiji i vakcinama, kakobise temeljno pretražila literatura. Pretraženi su radovi na Medline-u od 1966 do oktobra 2009 godine, apstrakti EULAR-a iz 2008 i 2009 godine i ACR radovi iz 2007 i 2008 godine. Dokazi su kategorisani od I-IV, a jačina preporuke od A-D (Tabele 1 i 2). Delfi sistem glasanja je sproveden u okviru radne grupe od 17 stručnjaka kakobise doneo validan zaključak. Eksperti su prvo definisali oboljenja ASRB, vakcine, imunosupresivnu terapiju po kojima će se pretraživati literatura (Tabela 3). Zatim je definisano 8 ključnih pitanja koja su važna za vakcinacije bolesnika sa ASRB (tabela 4). Medline (putem PubMed) je pretraživan od 1966 do oktobra 2009 godine kao i apstrakti EULAR-ovih sastanaka od 2008 do 2009 godine. Ključne reči za pretraživanje kombinovane su sa prethodno definisanim ASRB, vakcinama i imunosupresivnom terapijom, u razmatranje su uzeti svi članci na engleskom jeziku koji se tiču bolesnika starijih od 16 godina. Svi članci do kojih se nije došlo na ovaj način a eksperti su smatrali da su važni za ovo ispitivanje mogli su se dodati. Rezultati sistematično pretražene literature (pripremljene od SvA, MB, NAL, OE) i predlog preporuka poslali su komitetu pre drugog sastanka. Nakon predavljanja dostupne literature komitetu, formulisano je trinaest saopštenja, koje su klinički epidemiolozi preformulisali u preporuke. Za svaku preporuku korišćena je široko rasprostranjena i korišćena kategorizacija za jačinu preporuka (tabele 1 i 2). Usledilo je glasanje Delfi načinom glasanja zatvorenog tipa. Tokom glasanja, o svih 13 preporuka se glasalo odvojeno, a ocenjivanje je izvršeno bodovanjem od „0” (apsolutno se ne slažem sa predloženom preporukom) do „10” (maksimalna saglasnost sa predloženom preporukom). Srednja vrednost i standardna devijacija (SD) odgovora za svako pitanje korišćeni su u određivanju saglasnosti za preporuke. Na kraju, raspored istraživanja formiran je nakon diskusije između esperata.

Tabela 1.  
*Kategorije prema dokazima*

Kategorije	Dokazi
Ia	Meta-analiza randomizovanih kontrolisanih ispitivanja
Ib	Randomizovana kontrolisana ispitivanja
IIa	Nerandomizovana kontrolisana ispitivanja
IIb	Quasi-eksperimentalna ispitivanja
III	Ne-eksperimentalna deskriptivna ispitivanja, što su komparativne, korelisane sličaj-kontrolisana ispitivanja
IV	Ekspertska mišljenja, klinička iskustva ili oboje

Tabela 2.  
*Jačina preporuke*

Jačina	Zasnovana na
A	Kategorija dokaza I
B	Kategorija dokaza II ili dokazi proistekli iz kategorije dokaza I
C	Kategorija dokaza III ili dokazi proistekli iz kategorije dokaza I i II
D	Kategorija dokaza V ili dokazi proistekli iz kategorije dokaza II i III

## REZULTATE

Identifikovano je dvadeset sedam ASRB, 17 imunosupresivnih lekova i 29 vakcina (tabela 3) i određeno je osam ključnih pitanja (tabela 4) za sistematsku pretragu literature. Članovi ekspertske grupe složili su se sa 13 preporuka, što predstavlja visok stepen usaglašenosti prema Delfi rezultatima (Prilog 1).

Tabela 3.  
*Autoimuni sistemski reumatski bolesti, imunomodelirajuće lekovi i vakcine prema literaturi i preporukama*

ASRB	Imunomodulirajući lekovi	Vakcine
Reumatoidni artritis	Kortikosteroidi	Bacillus Calmette-Guérin (BCG)*
Sistemski eritemski lupus	Metotreksat	Kolera
Antifosfolipidni sindrom	Sulfasalazin	Difterija
Still-ova bolest	Leflunomid	Hepatitis A
Sistemska skleroza	Antimalarici	Hepatitis B
Sjögrenov sindrom	Azatioprin	Haemophilus influenzae b
Kombinovana sistemska bolest vezivnog tkiva	Micofenolatna kiselina	Human papilloma virus
Relapsing polihondritis	Ciclosporin	Influenza
Arteritis džinovskih ćelija	Tacrolimus	Japanski encefalitis
Polimialgija reumatica	Ciclofosfamid	Boginje*
Takayasu arteritis	Biološke:	Zaušci*
Nodozni poliarteritis	• TNF alfa blokatori:	Neisseria meningitidis (A/C/Y/W135, C conjugated)
ANCA-asocijirani vasculitisi:	• Infliximab	Pertusis
Mikroskopski poliangitis	• Etanercept	Poliomielitis (parenteralno i oralno*)
Wegenerova granulomatoza	• Adalimumab	Rabies-besnilo
Churg-Strauss sindrom	• Rituximab	Rubela-crvenka*
Behçet-ova bolest	• Tocilizumab	Streptococcus pneumoniae (polysaccharide and conjugated)
Goodpasture-ova bolest	• Abatacept	Tetanus toxoid
Krioglobulinemijski sindrom	• Anakinra	Tick-borne encephalitis
Polimiozitis		Tifusna groznica (parenteralno i oralno*)
Dermatomiozitis		Varičela zoster*

Myozitis inkluzionih telašca		
Anti-sintetazni sindrom		
Eozinofilni miozitis		
Eozinofilni fasciitis		
Spondilartropatije		
Sindromi povremene groznice		

\*Žive atenuisane vakcine

Tabela 4.  
*Ključna pitanja*

1. Da li je generalno rizik od infekcije, za koji je vakcina dostupna, povećan kod pacijenata sa ASRB a posebno kod bolesnika sa aktivnom bolešću kao i kod onih bolesnika koji koriste imunomodelirajuće lekove?
2. Da li vakcina generalno smanjuje rizik od infekcije kod bolesnika sa ASRB, a posebno kod bolesnika sa nestabilnom bolešću kao i kod onih bolesnika koji koriste imunomodelirajuće lekove?
3. Da li vakcina generalno nanosi štetu bolesnicima sa ASRB, a posebno kod bolesnika sa nestabilnom bolešću kao i kod onih bolesnika koji koriste imunomodelirajuće lekove?
4. Da li vreme vakcinacije u odnosu na aktivnost bolesti i imunomodelirajuće lekove utiču na efikasnost vakcinacije bolesnika sa ASRB
5. Da li vreme vakcinacije u odnosu na aktivnost bolesti i imunomodelirajuće lekove koje bolesnik dobija utiču na pojavu oštećenja nakon vakcinacije bolesnika sa ASRB?
6. Da li revakcinacija bilo koje vaccine povećava efikasnost kod bolesnika sa ASRB?
7. Da li revakcinacija bilo koje vaccine povećava značajnu mogućnost pojave oštećenja kod bolesnika sa ASRB?
8. Da li je vakcinacija kod bolesnika sa ASRB finansijski isplativa?

## PREPORUKE

Svaka preporuka je prikazana u zagradi sa stepenom dokaza, snagom preporuke i rezultatom Delfi glasanja.

### a) Procena statusa vakcinacije

Vakcinacioni status treba da bude procenjen na početku rada sa pacijentom obolelim od ASRB (nije moguća procena stepena dokaza, snaga preporuke D, Delfi glasanje 9,5)

U cilju kreiranja preporuke za svakog pacijenta sa ASRB individualno na početku je neophodno upoznati se sa vakcinama koje je primio u prošlosti prema tabeli 6.

Može se uzeti u razmatranje naknadno vakcinisanje preporučeno za čitavu populaciju. Takođe treba uzeti u obzir i štetne efekte i prateće reakcije na svaku prethodno primljenu vakcinu iz razloga što bi to značilo moguću kontraindikaciju za neku budiću vakcinaciju.

### **b) Tok bolesti i vakcinacija kod pacijenata sa ASRB**

Vakcinaciju pacijenata sa ASRB bilo bi idealno primeniti tokom stabilne faze bolesti ( nije moguća procena stepena dokaza, snaga preporuke D, Delfi glasanje 8,88)

Skoro sve studije o vakcinaciji pacijenata sa ASRB obuhvatale su pacijente u stanju mirovanja bolesti. Takođe i studije koje su uključivale pacijente sa umerenim i teškim tokom bolesti na osnovu kontrolnih pregleda, nisu pokazale razliku u učestalosti neželjenih događaja ili pogoršanja bolesti, a niti smanjenu efikasnost vakcinacija kod pacijenata sa ASRB (10, 11). Bazirano na teoretskom riziku mogućeg pogoršanja bolesti uzrokovanog vakcinacijom nestabilnih pacijenata sa ASRB, prema preporuci stručnjaka vakcinaciju treba sprovesti u stabilnom stanju bolesti.

### **c) Žive atenuisane vakcine**

Žive atenuisane vakcine treba izbegavati kad god je moguće kod imunosupresivnih pacijenata sa ASRB (stepen dokaza IV, snaga preporuke D, Delfi glasanje 9,25)

Pošto žive atenuisane vakcine (tabela 3) sadrže atenuisani živi virus, mogu dovesti do ozbiljnih infekcija kod imunosupresivnih pacijenata. Vakcina protiv boginja, zauški i rubeola (MMR) bile su primenjene na pedijatrijskim pacijentima dve godine posle transplantacije koštane srži bez pratećih infekcija virusom boginja, zauški ili rubeola (12), a vakcina protiv varicella je primenjena bez pratećih infekcija varicella virusom kod dece inficirane HIV virusom sa CD-4 postotkom  $\geq 15\%$  ili CD-4 iznosom  $\geq 200$ /mm. U toku su studije za herpes zoster vakcine kod HIV pacijenata sa CD-4 iznosom  $\geq 200$ /mm<sup>3</sup> (i kod starijih pacijenata na terapiji prednisonom 5-20mg/na dan.

EULAR-ova ekspertska grupa za vakcinacione preporuke smatra da treba izbegavati primenu živih vakcina kod imunosupresivnih pacijenata sa ASRB kad god je to moguće. MMR i herpes zoster vakcine mogu se izuzeti iz ovog pravila, i mogu se primeniti kod pacijenata u stabilnom stanju osnovne bolesti, koji su oboleli od ASRB na osnovu individualne procene, sa razlikama od slučaja do slučaja.

### **d) Imunosupresivni lekovi i vakcinacija pacijenata sa ASRB**

Vakcinacija pacijenata sa ASRB može se sprovoditi tokom upotrebe antireumatskih lekova za modifikovanje bolesti (DMARDs) i tumor- nekroznih faktora (TNF) alfa blokirajućih agenata, ipak idealno je primeniti je pre početka biološke terapije beta blokatorima (stepen dokaza IIa, snaga preporuke B, Delfi glasanje 9,13 )

Efikasnost vakcinacije u toku korišćenja DMARD, glukokortikoida i/ili TNF-alfa blokirajućih agenasa, proučavana je kod pacijenata sa RA, SLE, AAV i SSc. Vakcine protiv gripa, pneumokoka, hepatita B, tetanusa i Haemophilus influenzae b bili su obrađeni. Većina kontrolisanih studija pokazale su odgovore pacijenata sa ASRB nakon vakcinacije u poređenju sa zdravim osobama (10, 12, 13, 14, 15, 16, 17), dok su neke pokazale blagu redukciju efikasnosti (18, 19, 20, 21). Važno je napomenuti, azathioprin je otežao odgovor pratećih vakcinacija protiv gripa kod SLE pacijenata, ali svakako vakcinacija protiv ovog virusa vodi stvaranju dovoljnog nivoa antitela kod većine pacijenata (21, 22). Kombinacija TNF-alfa blokatora i MTX takođe redukuje odgovor nakon vakcine protiv pneumokoka kod pacijenata obolelih od RA (23). Konačno, humoralni odgovor koji nastaje nakon vakcinacije protiv gripa 2-3 meseca nakon tretmana rituximab-om (23, 24), kao i humoralni odgovor koji prati vakcinaciju protiv pneumokoka 28 dana nakon terapije rituximab-om, je ozbilj-

no ometen. Vakcinacija protiv tetanusa vodila je adekvatnom imunom odgovoru 24 nedelje nakon primene rituximab-a (25).

### **1) Vakcinacija protiv gripa**

Vakcinaciju protiv gripa treba dobro razmotriti kada su u pitanju pacijenti oboleli od ASRB (stepen dokaza Ib-3, snaga preporuke B-C, Delfi glasanje 9,00)

Iako nije poznata tačna incidenca oboljevanja od gripa pacijenata sa ASRB, njihov rizik od umiranja od plućnih infekcija je povećan(3, 15). Pokazalo se da vakcinacija protiv gripa smanjuje mogućnost umiranja od influence ili pneumokoka kod starijih pacijenata obolelih od RA(26,27) i efikasna je kod pacijenata obolelih od RA, SLE, AAV i SSc, čak i kada su tretirani sa DMARD ili biološkim lekovima (infiximab, etanercept, adalimumab) (14,17), sa rituximab-om kao izuzetkom (28,29).

Neželjeni efekti vakcinacije protiv gripa kod pacijenata sa ASRB slični su onima kod zdravih osoba. Pošto neke od vakcina protiv svinjskog gripa sadrže katalizator MF-59, emulziju tipa ulja u vodi koja stimuliše humoralni odgovor, ohrabrujuće je da je velika meta-analiza pokazala da nema razlike u pojavi neželjenih efekata kod osoba koje su vakcinisane virusom protiv gripa sa ili bez MF-59(30).

### **2) Vakcina protiv pneumokoka**

23- valentna antipneumokokna vakcinacija se ozbiljno mora razmotriti kod pacijenata sa ASRB (stepen dokaza Ib-3, snaga preporuke B-C, Delfi glasanje 8,19)

Kao što je navedeno gore, mortalitet bolesnika sa ASRB je povećan upravo zbog plućnih infekcija u odnosu na zdravu populaciju (2,3), a pneumokok se smatra jednim od glavnih izazivača. Vakcinacija protiv pneumokoka kod pacijenata sa RA, SLE, psorijaznim artritisom (PsA), ankilozirajućim spondilitisom (AS) i SSc izaziva adekvatan do blago umanjen humoralni odgovor čak i kada su tretirani imunosupresivnim lekovima (15,17,18). TNF $\alpha$ - blokirajući agenti u kombinaciji sa MTX-om (31), i delimično rituximab-om(32) smanjuju prateći humoralni odgovor nakon vakcinacije protiv pneumokoka. Vakcinacija protiv pneumokoka pokazala se sigurnom kod pacijenata sa ASRB.

### **3) Vakcinacija protiv tetanusa**

Pacijenti sa ASRB trebaju primiti vakcinu protiv tetanusa u skladu sa propisima za opštu populaciju. U slučaju velikih i/ili kontaminiranih rana kod pacijenata koji su primili rituximab u poslednjih 24 sata, treba primeniti i pasivnu imunizaciju sa imunoglobulinima tetanusa (stepen dokaza 2a, snaga preporuke B-D, Delfi glasanje 9,19)

Efikasnost vakcine protiv tetanusa kod RA i SLE pacijenata se pokazala srazmerna onoj kod zdravih ljudi(33). Ovo takođe važi i za RA pacijente na imunosupresivnoj terapiji, uključujući one koji su tretirani rituximab-om 24 nedelje ranije (32). Ekspertki tim smatra neophodnim preporučiti imunizaciju tetanusnim imunoglobulinima kod pacijenata sa ASRB koji su tretirani rituximab-om pre manje od 24 nedelje samo u slučaju ozbiljnog rizika za nastanak tetanusa kao i u slučaju velikih i/ ili kontaminiranih rana.

#### **4) Herpes zoster vakcinacija**

Herpes zoster vakcina se može uzeti obzir kod pacijenata sa ASRB (stepen dokaza III-IV; snaga preporuke C-D; Delfi glasanje 8,00)

U poređenju sa opštom populacijom oboleli od RA, SLE, AAV i PM/DM imaju povećan rizik oboljevanja od herpes zoster-a (34, 35). ASRB sami po sebi nose rizik od pojave herpes zoster-a, a isti je dodatno povećan kod tretiranih kortikosteroidima, TNF $\alpha$ -blokatorima i nebiološkim DMARD lekovima, delimično cyclophosphamidom, azathioprinom i leflunomidom(35,36) ali ne i MTX-om(34, 37).

#### **5) Vakcinacija protiv Human Papilloma virusa (HPV)**

Vakcinacija protiv HP virusa se može primeniti kod pacijenata sa ASRB (stepen dokaza III, snaga preporuke C-D, Delfi glasanje 8,44)

Pokazalo se da se HPV infekcije češće javljaju kod obolelih od SLE, naročito su prisutni visokorizični (onkogeni) tipovi ovog virusa (38). Manji procenat ovih infekcija (31,8%) spontano se razvija kod SLE pacijenata(39), dovodeći do povećanog rizika za nastanak raka grlića materice. HPV vakcinacija se preporučuje mladim ženama u mnogim zemljama, a kod žena sa SLE se preporučuje primeniti je pre 25 godine života. Kvadrivalentna (q) HPV- vakcina je povezana sa venskom tromboembolijom (VTE). Međutim, od 31 slučaja (0,2/100.000 doze qHPV-vaccine) koje su razvile VTE, kod 90% je već postojao rizik za nastanak VTE, a u dva slučaja je bio prisutan antifosfolipidni sindrom (40).

#### **6) Vakcinacija kod obolelih od ASRB sa smanjenom/uklonjenom slezinom**

Kod obolelih od ASRB kojima je smanjena ili uklonjena slezina preporučuje se vakcinacija protiv gripa, pneumokoka, Hemophilus influenza b i meningococcal C (stepen dokaza IV, snaga preporuke D, Delfi glasanje 9.50)

Pacijenti sa smanjenom ili odstranjenom slezinom su skloni riziku nastanka infekcijama izazvanim inkapsuliranim bakterijama, što je prepoznato kao poseban sindrom "overwhelming post-splenectomy infection (OPSI)".

OPSI je izazvana inkapsuliranim bakterijama (npr. pneumoniae, H. influenzae b, N. meningitidis) a mortalitet pri ovim infekcijama ide do 70% (41). Generalni stav je da se ovi pacijenti vakcinišu protiv gripa, S. pneumoniae, H. Influenzae b i N. meningitides C (42). U slučajevima kada ovi pacijenti planiraju da putuju ili žive u regionima gde su drugi meningokokni sojevi prisutni (A, Y, W135), indikovana je vakcinacija i protiv ovih subtipova takođe (43) .

#### **7) Vakcinacija protiv Hepatitisa A i Hepatitisa B**

Vakcinacija protiv Hepatitisa A i / ili B se preporučuje samo onim pacijentima obolelim od ASRB koji su izloženi riziku za nastanak ovih infekcija (stepen dokaza IIa-III; snaga preporuke B-D; Delfi glasanje 9,13)

Reaktivacija infekcije hepatitisom B kod pacijenata sa ASRB primećena je nakon tretmana imunosupresivnim lekovima ili odmah nakon prekida terapije imunosupresivnim lekovima (među koji-

ma su i anti TNF-alfa agenti). Vakcinacija protiv Hepatitisa B je efikasna kod većine pacijenata sa ASRB (44). Vakcinacija protiv Hepatitisa A i/ili B za ASRB se preporučuje samo u slučajevima povećanog rizika za nastanak ovih infekcija (putovanja ili selidba u endemska područja za hepatitis A i/ ili B, povećan rizik zbog izloženosti ili dokazano izlaganje hepatitisu A i/ ili B kao što je slučaj, naprimjer kod medicinskih radnika, infekcija unutar porodice ili osoba iz bliže okoline i s l.), kao i kod osoba bez antitela koja štite od Hepatitisa A i/ili B.

### **8) Vakcinacija za putovanja**

ASRB pacijentima koji planiraju putovanje, preporučuje se vakcinisanje prema opštim pravilima, osim za žive atenuisane vaccine, koje je poželjno izbjegavati kad god je moguće kod imunosupresivnih pacijenata sa ASRB (nema stepena dokaza; snaga preporuke D; Delfi glasanje 9,25)

Kod RA pacijenata je povećan rizik za nastanak tuberkuloze (TBC) kada se primenjuje nebiološki DMARD (naročito MTX i leflunomid) (45), steroidni lekovi (45) ili TNF alfa blokirajući agenti (naročito infliximab i adalimumab) (46), a kod SLE pacijenata rizik za nastanak TBC je delimično povećan u slučajevima kada se tretiraju visokim dnevnim dozama prednizona, steroidnom pulsnom terapijom, visokim kumulativnim dozama steroida ili kada imaju lupusni nefritis (47). Nije poznata kod bolesnika sa ASRB učestalost pojave kolere, difterije, hepatitisa A, meningokoknih infekcija, poliomijelitisa, besnila, tetanusa, encefalitisa uzrokovanih toksinima krpelja, tifusne i žute groznice. Kako bi se vakcinacijom zaštitili ASRB pacijenti pred putovanje, trebalo bi da prime vaccine koje se preporučuju za opštu populaciju. Izuzetak je BSG vakcina, oralna vakcina protiv poliomijelitisa, oralna vakcina protiv tifusa i vakcina protiv žute groznice, koje sadrže žive atenuisane mikroorganizme te stoga mogu dovesti do infekcija opasnih po život kod pacijenata sa ASRB.

### **9) BCG vakcinacija**

BCG vakcinacija se ne preporučuje kod pacijenata sa ASRB (stepen dokaza III; snaga preporuke C-D; Delfi glasanje 9,38)

Učestalost pojave tuberkuloze kod ASRB pacijenata je povećana, posebno kada su tretirani imunosupresivnim lekovima (DMARD, kortikosteroidi) (45, 46, 47), naročito TNF $\alpha$  blokirajućim agentima(46, 47). Većina ovih slučajeva pojave TBC su reaktivacija ranije postojeće latentne tuberkulozne infekcije, i ne mogu se sprečiti vakcinacijom. Štaviše, BCG vakcina se nije pokazala efikasna u sprečavanju nastanka tuberkuloze kod odraslih. Konačno, BCG vakcina sadrži atenuisane mikobakterije, a pokazalo se da BCG vakcinacija može izazvati TBC kod ASRB (48).

## **4. DISKUSIJA**

Preporuke za vakcinaciju pacijenata sa ASRB, kako je predstavljeno u tekstu iznad, bazirane su na postojećim dokazima rezultata sistematskom pretragom literature i mišljenjima odabranih stručnjaka/eksperata u polju reumatologije, kliničke imunologije, nefrologije, pedijatrijske reumatologije/imunologije i infektivnih bolesti iz 11 evropskih zemalja. Nažalost, nema slučajne kontrolisane studije koja bi prikazala efikasnost vakcinacije pacijenata sa ASRB sa kliničke tačke gledišta. Stoga, najveća jačina ovih preporuka može biti ocenjena jačinom B.

Morbiditet i mortalitet kod većine infekcija koje je moguće prevenirati vakcinacijom, je povećan kod pacijenata kojima je imuni sistem ozbiljno oslabljen, npr. kada se tretiraju intenzivnijim imunosupresivnim režimom. Međutim, budući da efikasnost vakcinacije može biti smanjena imunosu-

presivnom terapijom, savetuje se vakcinacija pre (intezivne) imunosupresivne terapije, naročito pri primeni rituximab-a.

Opisan je mali broj neželjenih pojava nakon vakcinacije u smislu pogoršanja osnovne bolesti ili pojave novih. Nekoliko kontrolisanih istraživanja nisu pokazala značajnu pojavu pogoršanja nakon vakcinacije kod bolesnika sa ASRB. Najzad, postoje različite vakcinacione šeme koje su razvijene i preporučene u različitim evropskim zemljama. Može se pokazati neophodnim da se uzmu u obzir lokalne osobenosti u pojedinim zemljama i naprave određena podešavanja pri tačnom sprovođenju trenutne preporuke za vakcinaciju pacijenata sa ASRB.

Prilog 1.

*Preporuke sa nivoom dokaza, jačina preporuke, rezultati Delfi glasanja*

Preporuke	Kategorija dokaza			Jačina preporuke	Nivo dogovora Delphi-glasanja [VAS; (SD)]
	Povećana pojava VP-infekcije	Efikasnost vakcinacije	Šteta od vakcinacije		
1. Procena vakcinacionog statusa	---			D	9,50 (0,97)
2. Aktivnost bolesti i vakcinacija bolesnika sa ASRB	---			D	8,88 (1,26)
3. Žive atenuisane vakcine	IV			D	9,25 (1,13)
4. Imunosupresivna terapija i vakcinacija bolesnika sa ASRB	IIa			B	9,13 (1,02)
5. Influenca vakcina	III	Ib	Ib	B-C	9,00 (1,10)
6. Pneumococcal vakcina	III	Ib	Ib	B-C	8,19 (1,38)
7. Tetanus vakcina	---	IIa	IIa	B-D	9,19 (1,11)
8. Herpes zoster vakcina	III	---	IV	C-D	8,00 (1,59)
9. HPV vakcina	III	---	---	C-D	8,44 (1,41)
10. Vakcinacija kod hipospleničnih/aspleničnih bolesnika sa ASRB	IV			D	9,50 (0,82)
11. Hepatitis A i hepatitis B vakcina	---	IIa*	III*	D	9,13 (0,89)
12. Vakcinacija zbog putovanja	---			D	9,25 (1,24)
13. BCG vakcina	III	---	---	D	9,38 (1,09)

\* samo za hepatitis B

\* Prilog 2. Ekspertska EULAR-ova grupa po pitanju neophodnosti vakcinacija bolesnika sa autoimunim sistemskim reumatskim bolestima (49)

S. van Assen<sup>1</sup>, N. Agmon-Levin<sup>2</sup>, O. Elkayam<sup>3,4</sup>, R. Cervera<sup>5</sup>, M.F. Doran<sup>6</sup>, M. Dougados<sup>7</sup>, P. Emery<sup>8</sup>, P. Geborek<sup>9</sup>, J.P.A. Ioannidis<sup>10</sup>, D.R.W. Jayne<sup>11</sup>, C.G.M. Kallenberg<sup>12</sup>, U. Müller-Ladner<sup>13</sup>, Y. Shoenfeld<sup>2,4</sup>, L. Stojanovich<sup>14</sup>, G. Valesini<sup>15</sup>, N.M. Wulfraat<sup>16</sup>, M. Bijl<sup>12</sup>

1. Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands
2. The Zabludowicz Center for Auto-immune Diseases, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel
3. Department of Internal Medicine F and the Department of Rheumatology, Tel Aviv Medical Center, Tel Aviv, Israel

4. The “Sackler” Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Israel
5. Department of Auto-immune Diseases, Hospital Clínic, Barcelona, Catalonia, Spain
6. Department of Rheumatology, St. James’s Hospital, Dublin, Ireland
7. Department of Rheumatology, Hospital Cochin, Paris, France
8. Section of Musculoskeletal Disease; Leeds Institute of Molecular Medicine, University of Leeds; Musculoskeletal Biomedical Research Unit; Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, United Kingdom
9. Department of Rheumatology, Lund University Hospital, Lund, Sweden
10. Department of Hygiene and Epidemiology, University of Ioannina School of Medicine, Ioannina, Greece; Tufts University School of Medicine, Boston, USA; Center for Genetic Epidemiology and Modeling, Tufts Medical Center, Boston, USA; Harvard School of Public Health, Boston, USA
11. Renal Unit, Addenbrooke’s Hospital, Cambridge, UK
12. Department of Rheumatology and Clinical Immunology, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands
13. Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Justus-Liebig Universität Giessen, Bad Nauheim, Germany
14. Department for Scientific Research, Bezhanijska Kosa, University Medical Center, Belgrade University, Serbia
15. Department of Medicine, Sapienza Università di Roma, Rome, Italy
16. Department of Pediatric Immunology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands.

*Statement:* The Corresponding Author has the right to grant on behalf of all authors and does grant on behalf of all authors, an exclusive licence (or non-exclusive for government employees) on a worldwide basis to the BMJ Publishing Group Ltd and its Licensees to permit this article (if accepted) to be published in *Annals of the Rheumatic Diseases* and any other BMJ PGL products to exploit all subsidiary rights, as set out in our licence (<http://group.bmj.com/products/journals/instructions-for-authors/licence-forms>).

## LITERATURA

1. Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, Pappas G. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2007; 26(5):663-70.
2. Bosch X, Guilabert A, Pallares L, Cervera R, Ramos-Casals M, Bove A et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus* 2006; 15(9):584-9.
3. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(5):299-308.
4. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(7):940-4.
5. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009.
6. Marie I, Hachulla E, Cherin P, Hellot MF, Herson S, Levesque H et al. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005; 53(2):155-65.
7. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Sieper J et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 Suppl 3:iii2-22.
8. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Bud-Mendoza C et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144(12):865-76.
9. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van VR, Bathon J et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(12):3896-908.
10. Stojanovich L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). *Clin Dev Immunol* 2006; 13: 373-5.

11. Zycinska K, Romanowska M, Nowak I, Rybicka K, Wardyn KA, Brydak LB. Antibody response to inactivated subunit influenza vaccine in patients with Wegener's granulomatosis. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 Suppl 5(Pt 2):819-28.
12. Chalmers A, Scheifele D, Patterson C, Williams D, Weber J, Shuckett R et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: a study of vaccine safety and immunogenicity. *J Rheumatol* 1994; 21(7):1203-6.
13. Del Porto F, Lagana B, Biselli R, Donatelli I, Campitelli L, Nisini R et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. *Vaccine* 2006; 24(16):3217-23.
14. Fomin I, Caspi D, Levy V, Varsano N, Shalev Y, Paran D et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(2):191-4.
15. Elkayam O, Bashkin A, Mandelboim M, Litinsky I, Comaheshter D, Levartovsky D et al. The Effect of Infliximab and Timing of Vaccination on the Humoral Response to Influenza Vaccination in Patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2009.
16. van Assen S, Holvast A, Benne CA, Posthumus MD, van Leeuwen MA, Voskuyl AE et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2010; 62(1):75-81.
17. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33(4):283-8.
18. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jonsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(1):106-11.
19. Devey ME, Bleasdale K, Isenberg DA. Antibody affinity and IgG subclass of responses to tetanus toxoid in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1987; 68(3):562-9.
20. Mercado U, Acosta H, Avendano L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Invest Clin* 2004; 56(1):16-20.
21. Holvast A, Huckriede A, Wilschut J, Horst G, De Vries JJ, Benne CA et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(7):913-8.
22. Abu-Shakra M, Press J, Varsano N, Levy V, Mendelson E, Sukenik S et al. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29(12):2555-7.
23. Gelinck LB, van der Bijl AE, Visser LG, Huizinga TW, van Hogezaand RA, Rijkers GT et al. Synergistic immunosuppressive effect of anti-TNF combined with methotrexate on antibody responses to the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2008; 26(27-28):3528-33.
24. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(7):937-41.
25. Bingham CO, III, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: Results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62(1):64-74.
26. Hak E, Nordin J, Wei F, Mullooly J, Poblete S, Strikas R et al. Influence of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed-care organizations. *Clin Infect Dis* 2002; 35(4):370-7.

27. Holvast A, Huckriede A, Wilschut J, Horst G, De Vries JJ, Benne CA et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(7):913-18.
28. van Assen S, Holvast A, Benne CA, Posthumus MD, van Leeuwen MA, Voskuyl AE et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2010; 62(1):75-81.
29. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(7):937-41.
30. Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, Groth N, Della Cioppa G. MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database. *Vaccine* 2009; 27(49):6959-65.
31. Gelinck LB, van der Bijl AE, Visser LG, Huizinga TW, van Hogezaand RA, Rijkers GT et al. Synergistic immunosuppressive effect of anti-TNF combined with methotrexate on antibody responses to the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2008; 26(27-28):3528-33.
32. Bingham CO, III, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: Results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62(1):64-74.
33. Kashef S, Ghazizadeh F, Derakhshan A, Farjadian S, Alyasin S. Antigen-specific antibody response in juvenile-onset SLE patients following routine immunization with tetanus toxoid. *Iran J Immunol* 2008; 5(3):181-4.
34. Favalli EG, Desiati F, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Caporali R, Pallavicini FB et al. Serious infections during anti-TNF $\alpha$  treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev* 2009; 8(3):266-73.
35. Pope JE, Krizova A, Ouimet JM, Goodwin JL, Lankin M. Close association of herpes zoster reactivation and systemic lupus erythematosus (SLE) diagnosis: case-control study of patients with SLE or noninflammatory musculoskeletal disorders. *J Rheumatol* 2004; 31(2):274-79.
36. Kahl LE. Herpes zoster infections in systemic lupus erythematosus: risk factors and outcome. *J Rheumatol* 1994; 21(1):84-6.
37. Salliot C. et al. Long term safety of methotrexate in rheumatoid arthritis; a systemic literature review. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl II):204
38. Nath R, Mant C, Luxton J, Hughes G, Raju KS, Shepherd P et al. High risk of human papillomavirus type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum* 2007; 57(4):619-25.
39. Tam L. et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection among women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl3):128
40. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009; 302(7):750-7.
41. Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, Wayne B, Chalmers J, Jones IG et al. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med* 2006; 119(3):276-7.
42. Davies JM, Barnes R, Milligan D. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med* 2002; 2(5):440-3.
43. Watson DA. Pretravel health advice for asplenic individuals. *J Travel Med* 2003; 10(2):117-21.
44. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(7):623-5.
45. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006; 43(6):717-22.

46. Tubach F. et al. The risk of tuberculosis with anti-TNF is higher with monoclonal antibodies than with the soluble receptor. The results of the French 3-year prospective RATIO observatory. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl II):52
47. Tam LS, Li EK, Wong SM, Szeto CC. Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong. *Scand J Rheumatol* 2002; 31(5):296-300.
48. Kawashima H, Hasegawa D, Nakamura M, Mochizuki S, Kashiwagi Y, Nishimata S et al. Hazards of early BCG vaccination: BCGitis in a patient with chronic granulomatous disease. *Pediatr Int* 2007; 49(3):418-19.
49. S.van Assen, N. Agmon-Levin, O. Elkayam, R. Cervera, M.F. Doran, M. Dougados, P. Emery, P. Geborek, J.P.A. Ioannidis, D.R.W. Jayne, C.G.M. Kallenberg, U. Müller-Ladner, Y. Shoenfeld, L. Stojanovich, G. Valesini, N.M. Wulffraat, M. Bijl. EULAR recommendations for vaccination in patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD). EULAR recommendations for vaccination in patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD). *Annals of the Rheumatic Diseases*. ANNRHEUMDIS/2010/132605. [PubMed - in process].

---

*S U M M A R Y*

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

**EULAR RECOMMENDATIONS FOR VACCINATION IN PATIENTS WITH  
AUTO-IMMUNE INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES (AIIRD)**

STOJANOVICH LJUDMILA\*

**Objectives.** To develop evidence-based European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for vaccination in patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD). **Methods.** A EULAR task force was composed of experts representing 11 European countries, consisting of eight rheumatologists, four clinical immunologists, one rheumatologist/clinical immunologist, one infectious disease physician, one nephrologist, one paediatrician/rheumatologist and one clinical epidemiologist. Key questions were formulated and the eligible spectrum of AIIRD, immunosuppressive drugs and vaccines were defined, in order to perform a systematic literature review. We searched Medline from 1966 to October 2009, as well as abstracts from the EULAR meetings of 2008 and 2009 and the American College of Rheumatology (ACR) meetings of 2007 and 2008. Evidence was graded in categories I-IV, the strength of recommendations was graded in categories A-D and Delphi voting was applied to determine the level of agreement between the experts of the task force. **Results.** Eight key questions and 13 recommendations addressing vaccination in patients with AIIRD were formulated. The strength of each recommendation was determined. Delphi voting revealed a very high level of agreement with the recommendations among the experts of the task force. Finally, a research agenda was proposed. **Conclusion** Recommendations for vaccination in Patients with AIIRD based on the currently available evidence and expert opinion were formulated. More research is needed in particular regarding incidence of vaccine-preventable infectious diseases and the safety of vaccination in patients with AIIRD.

\* An EULAR experts group for the Recommendations for Vaccination in patients with Auto-immune Inflammatory Rheumatic Diseases (AIIRD)-49.

*Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu*

## **SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS: PRAĆENJE AKTIVNOSTI BOLESTI I PROCENA USPEŠNOSTI LEČENJA**

RADMILA PETROVIĆ

**KRATAK SADRŽAJ:** *Sistemska eritemski lupus je kompleksna autoimunska bolest, različitog kliničkog i imunoserološkog ispoljavanja i nepredvidivog toka. Precizna procena aktivnosti bolesti i pravovremeno uvođenje ili promena terapije može da dovede do remisije bolesti i sprečavanja ili odlaganja oštećenja zahvaćenih organa i komplikacija lečenja. Korišćenje standardizovanih upitnika za procenu globalne aktivnosti bolesti i druge mere uspešnosti lečenja, kao što su indeks oštećenja i kvalitet života bolesnika važno je i u rutinskom radu, u određenim vremenskim intervalima, a ne samo pri sprovođenju kliničkih studija. Lista preporuka za praćenje bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom Evropske lige protiv reumatizma objavljena jula 2010 predstavlja dobar vodič za kliničku praksu reumatologa koji se bave ovom bolešću.*

*Ključne reči: sistemski eritemski lupus, aktivnost bolesti, mere ishoda*

*Acta rheum Belgrad 2010; 40 (suppl. 2): 31-36*

Sistemska eritemski lupus (SEL) je autoimunska multisistemska oboljenja koje istovremeno ili sukcesivno pogađa više organskih sistema, naročito zglobove, kožu, seroze, hematopoetski sistem, bubrege i centralni nervni sistem (CNS). Moguće su različite kombinacije u zahvatu organa, kao i zahvat različitih struktura i ćelija unutar jednog sistema što uz pridruženi nalaz autoantitela različite specifičnosti uslovljava heterogenost kliničkog ispoljavanja i imunoseroloških nalaza. Tok bolesti je nepredvidljiv, a najčešće se smenjuju periodi aktivne bolesti i periodi remisija. Aktivna bolest može da dovede do ireverzibilnog oštećenja pojedinih organa, pa i do smrtnog ishoda, pa je nužna imunosupresivna terapija, koja takođe predstavlja rizik za dodatna oštećenja i komplikacije bolesti. Stoga je za uspešno lečenje i kontrolu SEL neophodna pravilna procena globalne i organ-specifične aktivnosti bolesti i pravovremena, dobro odmerena imunosupresivna terapija.

### **Klinički instrumenti za globalnu procenu aktivnosti bolesti**

Ne postoji univerzalno prihvaćen metod za procenu aktivnosti SEL. Više grupa istraživača razvilo je svoje indekse aktivnosti, koji su najpre omogućili standardizovanu, numeričku procenu stanja bolesti u opservacionim kohortnim studijama za definisanje prognostičkih faktora za specifične ishode bolesti i kliničko-laboratorijske korelacije, a zatim su svoje mesto našli u randomizovanim, kontrolisanim studijama za ocenu efikasnosti novih terapijskih režima i lekova u definisanim homogenim populacijama bolesnika (1) Najšire su prihvaćeni Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) razvijen u Kanadi 1985. godine, njegova modifikacija iz 2000. godine SLEDAI-2K, zatim European Consensus Lupus Activity Measure (ECLAM) i britanski British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), koji je stvoren sredinom 1980-tih a zatim pretrpeo niz modifikacija do kompletne revizije koja nosi oznaku BILAG-2004 (2,3,4). Ređe su u upotrebi SLAM (the

Systemic Lupus Activity Measure) i LAI (Lupus Activity Index). Poređenje vrednosti upitnika da proceni aktivnost bolesti i registruje promenu aktivnosti tokom vremena praćenja (senzitivnost na promene) ovih 5 indeksa aktivnosti pokazalo je da je svaki od njih validna mera aktivnosti bolesti koja dobro koreliše sa ocenom lekara. Senzitivnost za promene bila je najveća pri korišćenju LAI i ECLAM indeksa, a najmanja za SLEDAI.(5).

Među reumatolozima u Srbiji postoji određeno iskustvo u korišćenju upitnika LAI, ECLAM i SLEDAI, a od nedavno je nekolicina reumatologa bila u prilici da prođe obuku za korišćenje indeksa BILAG-2004 za potrebe učešća u sponzorisanim randomizovanim kliničkim studijama koje procenjuju efikasnost bioloških agenasa u lečenju SEL. Nema sumnje da je BILAG najkompleksniji indeks, koji ocenjuje 97 kliničkih simptoma i znakova i laboratorijskih parametara koji odražavaju aktivnost bolesti u 9 organskih sistema ili domena: konstitucionalni, mukokutani, neuropsihijatrijski, muskuloskeletni, kardiorespiratorni, gastrointestinalni, oftalmični, renalni i hematološki.. Ocenjuje se ozbiljnost svakog simptom i znaka u toku poslednjeg meseca i u odnosu na prethodno ispitivanje (npr. novo = 4, pogoršanje = 3, isto = 2, poboljšanje = 1, nije prisutno = 0) Za svaki organ se dodeljuje jedan od alfabetskih skorova od A do E , sa sledećim značenjem:

- A = Active ( aktivna,ozbiljna bolest)
- B = Beware ( manje aktivna bolest)
- C = Contentment ( blaga stabilna bolest)
- D = Discount (neaktivna, ali ranije aktivna bolest)
- E = No evidence ( inaktivna i nikada nije postojala)

BILAG indeks je dizajniran na osnovu odluke lekara da koriguje lečenje pacijenta. Kategorija A predstavlja jako aktivnu bolest, koja zahteva lečenje sa imunosupresivnim lekovima i/ili prednizon (ili ekvivalent) u dozi većoj od 20 mg /dnevno. Kategorija B označava osrednju aktivnu bolest, koja zahteva manje doze glukokortikoida, topikalne kortikosteroide, antimalarike ili nesteroidne antireumatike.. Kategorija C predstavlja blagu, stabilnu bolest koja ne zahteva terapijsku korekciju. Za pravilno popunjavanje upitnika za BILAG neophodan je prethodni trening i dobro poznavanje i korišćenje priručnika sa tabelama za kategorizaciju nalaza u pojedinim organima.

Evropska Liga protiv reumatizma (EULAR) je formulisala deset preporuka za praćenje bolesnika sa SEL u kliničkoj praksi i opservacionim studijama sa ciljem da standardizuje set varijabli za procenu stanja bolesnika u rutinskoj kliničkoj praksi. U prvoj preporuci se naglašava da se pri svakoj poseti bolesnika uz standardnu obradu mora uključiti evaluacija aktivnosti bolesti validnim indeksom, što osigurava prikupljanje svih relevantnih podataka (6).

### **Instrumenti za organ-specifičnu procenu aktivnosti**

Indeksi globalne lupusne aktivnosti, posebno BILAG i SLEDAI, kategorizacijom nalaza i sistemom bodovanja obraćaju pažnju na ozbiljnost nalaza u važnim organima, bubregu i CNS. Kada se radi o lupusnom nefritisu, za odluku o načinu lečenja i praćenje efikasnosti terapije neophodna je dodatna procena koja podrazumeva biopsiju bubrega i patohistološku klasifikaciju.prema kriterijumima Internacionalnog društva za nefrologiju i renalnu patologiju (ISN/RPS) iz 2003 godine sa ocenom aktivnosti i hroniciteta (7).

Za procenu aktivnosti kožnih promena i oštećenje kože lupusom, 2005.godine stvoren je Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index (CLASI) koji je vrednovan za upotrebu i dermatologa i reumatologa, a njegova revizija (RCLASI) je dokazala njegovu vrednost i odličnu reproducibilnost i podudarnost među raznim ocenjivačima (8,9).

## Autoantitela i drugi biomarkeri kao surogati lopusne aktivnosti

Autoantitela imaju značajnu ulogu u patogenezi SEL. Pojedine kategorije autoantitela povezane su sa određenim kliničkim pojavama, odnosno subsetovima sistemskog eritemskog lupusa. Tako su npr. anti-DNK antitela povezana s lupusnim nefritisom, antifosfolipidna antitela sa sekundarnim antifoskolipidnim sindromom i anti-Ro/SSA-A i/ili anti-La/SS-B antitela sa sekundarnim sicca sindromom. Više istraživača je dokazalo da su visoki nivoi anti-DNA antitela ili sniženi nivoi komplemента povezani sa aktivnom bolešću ili da mogu predskazati pojavu egzacerbacija bolesti (1, 10). Novi podaci ukazuju da se antinukleozomalna antitela nalaze kod 97.6% bolesnika sa aktivnim SEL i samo kod 14.3% bolesnika sa inaktivnom bolešću, te da bolje od anti-DNK antitela korelišu sa SLEDAI skorom, što bi značilo da su bolji marker aktivnosti bolesti (11). Postoje, međutim, bolesnici sa diskordantnim serološkim i kliničkim nalazom, bilo da se radi o serološki aktivnom - klinički mirnom (SAKM) SEL, ili obrnuto, klinički aktivnom - serološki mirnom (KASM) bolešću. Longitudinalnim praćenjem titrova anti-DNK i antinukleozomalnih antitela u kohortu od 290 bolesnika sa SEL, 81% bolesnika sa SAKM lupusom dobilo je egzacerbaciju bolesti, a medijana trajanja do prvog pogoršanja iznosila je 15 meseci. (12). I ova studija je pokazala da su antinukleozomalna antitela bolji prediktor budućeg pogoršanja u odnosu na anti-DNK antitela. U Kanadskom kohortu od 924 bolesnika sa SEL, samo 6.1% bolesnika je imalo SAKM bolest, a od njih 58.9% je dobilo egzacerbaciju bolesti posle prosečno 158 nedelja. Fluktuacije u nivoima komplemента i anti-DNK antitela nisu predskazale pojavu kliničkog pogoršanja, pa odluku o lečenju ovih bolesnika treba doneti na osnovu pažljivog kliničkog posmatranja (13).

Novi radovi su ukazali na moguću upotrebu novih biomarkera lopusne aktivnosti, kao što su povišeni nivoi APRIL i produkti aktivacije komplemента vezani za eritrocite E-C3d i E-C4d (14,15). Biomarkeri su fundamentalni medijatori u patogenezi bolesti, a njihovo određivanje može da prethodi promenama u laboratorijskim i kliničkim nalazima koji se sada koriste u kliničkoj praksi. Premda je renalna biopsija zlatni standard u određivanju aktivnosti nefritisa, serijske renalne biopsije predstavljaju agresivan pristup u praćenju bolesnika, a jedan od mogućih novih biomarkera je urinarni lipokalin povezan za gelatinazom neutrofila za koji je pokazana visoka senzitivnost i specifičnost u predikciji egzacerbacije lopusnog nefritisa (14).

## Procena uspešnosti lečenja

Globalne mere ishoda bolesti

U analizi uspešnosti lečenja bolesnika sa SEL najčešće se koriste sledeće mere ishoda:

- indeks aktivnosti, remisija, broj egzacerbacija
- indeks oštećenja
- kvalitet života
- smrtni ishod, preživljavanje, trajanje bolesti do smrtnog ishoda
- neželjena dejstva / toksičnost lekova

Unapređen metodološki pristup u praćenju i evaluaciji stanja bolesti doveo je do uspostavljanja novih standarda procene uspešnosti lečenja pa su formulisani kriterijumi odgovora (15), odnosno definisana je klinički značajna razlika u u skor u indeksa aktivnosti za specifične instrumente (tabela 1) (16).

Tabela 1.  
*Klinički značajne razlike za pojedine indekse aktivnosti*

Indeks aktivnosti	Poboljšanje	Pogoršanje
BILAG	- 7	+ 8
SLEDAI	- 6	+ 8
SLAM	- 4	+ 6
ECLAM	- 3	+ 4
RIFLE	- 4	+ 3

Unapređeno lečenje i značajno produžen životni vek bolesnika sa SEL otkrili su novo lice sistemskog lupusa koje je proizvod kumulativnog oštećenja raznih organa samom bolešću, a delimično i primenjenom terapijom. Standardizovani indeks oštećenja, The SLICC/ACR damage index (DI) postao je nezaobilazna mera ishoda u kliničkim studijama, a prema preporukama EULAR-a trebalo bi ga i u rutinskom praćenju bolesnika izračunati jednom godišnje (17, 6).

Za punu procenu efekta lečenja i naše brige za zdravlje pacijenta, važna je percepcija bolesnika o svom fizičkom i psihičkom zdravlju i stepenu integrisanosti u društvenu zajednicu. Od standardizovanih upitnika za procenu kvaliteta života povezanog sa zdravljem najčešće je u upotrebi MOS SF-36 (the Medical Outcomes Studz Short Form 36), a razvijaju se i SEL-specifični upitnici za procenu kvaliteta života (18).

### **Kriterijumi za renalni odgovor na terapiju**

Nepredvidiv tok lupusnog nefritisa (LN) i dalje predstavlja najveći terapijski izazov kod bolesnika sa sistemskim lupusom. Pravilna procena komparativne prednosti novih terapijskih režima zahteva preciznu definiciju kompletne remisije, parcijalnog odgovora i klinički značajnog poboljšanja za najvažnije pokazatelje bubrežne bolesti: renalna funkcija (procenjen obim glomerulske filtracije), proteinurija/24 h, aktivnost urinarnog sedimenta (19). Jedna od mera ishoda je svakako i učestalost i vrsta neželjenih dejstava lekova.

### **LITERATURA**

1. Urowitz MB, Gladman DD. Contributions of observational cohort studies in systemic lupus erythematosus: The University of Toronto Lupus Clinic experience. *Rheum Dis Clin N Am* 2005;31:211-221.
2. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. SLE Disease Activity Index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29: 288-291.
3. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10(5):541-547.
4. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44: 902-906.

5. War MM, Marx AS, Barry NN. Comparison of the validity and sensitivity to change of 5 activity indices in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol* 2000;27(3): 664-670.
6. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R. et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1269-1274.
7. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65:521-530.
8. Krathen MS, Dunham J, Gaines E, Junkins-Hopkins J, Kim E, Kolasinski SL et al. The Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index: expansion for rheumatology and dermatology. *Arthritis Rheum* 2008;59:338-344.
9. Kuhn A, Amler S, Beissert S, Bohm M, Brehler R, Ehrchen J et al. Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (RCLASI): a modified outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2010, 12 april (Epub ahead of print).
10. Ter Borg EJ, Horst G, Hummel EJ et al. Measurement of increase in anti-double-stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus: a long-term, prospective study. *Arthritis Rheum* 1990;33:624-643.
11. Suleiman S, Kamaliah D, Dadeem A, Naing NN, Che Maraina CH. Anti-nucleosome antibodies as a disease activity marker in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2009;12(2):100-106.
12. Ng KP, Manson JJ, Rahman A, Isenberg DA. Association of antinucleosome antibodies with disease flare in serologically active clinically quiescent patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;55(6):900-904.
13. Steiman AJ, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Prolonged serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus: frequency and outcome. *J Rheumatol* 2010; Jul11, PubMed (Epub ahead of print).
14. Rubinstein T, Pitashny M, Levine B, Schwartz N, Schwartzman J, Weinstein E et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel biomarker for disease activity in lupus nephritis. *Rheumatology* 2010;49:960-971.
15. Petri m, Barr SG, Buyon J, Davis J, Ginzler E, Kalunian K et al. RIFLE: Responder Index for Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000;43:S244.
16. ACR Ad Hoc Committee on SLE Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials. Measures of overall disease activity. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3418-3426.
17. Gladman DD, Urowitz MB. The SLICC/ACR damage index: progress report and experience in the field. *Lupus* 1999;8:632-637.
18. Yazdany J, Yelin E. Health-related quality of life and employment among persons with systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis N Am* 2010;36:15-32.
19. Renal Disease Subcommittee of the ACR Ad Hoc Committee on SLE Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum* 2006;54:421-432.

*S U M M A R Y*

*Institute of Rheumatology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade*

**SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS:  
DISEASE ACTIVITY AND OUTCOME MEASURES**

RADMILA PETROVIC

Systemic lupus erythematosus is a complex autoimmune disease that characterized by heterogenous clinical and serological phenotype, as well as unpredictable course and outcome. Accurate assesment of disease activity followed by properly introduction or change of treatment regimen can achieve remission of disease and prevent lupus-related organ damages and treatment complications. The use of standardized instruments for global systemic lupus erythematosus activity, Damage Index and Health Related Quality of Life measures is important either in clinical studies or rutine practice. The list of reccomendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus developed by European League Against Rheumatism and published on July 2010 represents a good guideline for rheumatological clinical practice.

Key words: systemic lupus erythematosus, disease activity, outcome measures

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

## LUPUS NEFRITIS

IGOR MITIĆ

Lupusni nefritis (LN) je klinička manifestacija sistemskog eritemskog lupusa (SLE) koja ima odlučujući uticaj na tok života i preživljavanje bolesnika. Zahvatanje bubrega je uobičajeno utoku bolesti, pa oko 60% bolesnika sa SLE ima neku formu LN. Oko 5% bolesnika razvija nefritis pre drugih manifestacija SLE, 25% ima nefritis u vreme postavljanja dijagnoze bolesti a preostalih 30% razvija nefritis kasnije, najčešće u toku prvih 5 godina od postavljanja dijagnoze SLE.

Histološke promene u bubrezima posledica su inflamatorne reakcije organizma nastale nakon formiranja imunih kompleksa u strukturama bubrega ili direktnim patogenim delovanjem različitih autoantitela. Klasifikacije histoloških manifestacija LN zasnivaju se na promenama na glomerulskim strukturama, i u više navrata su menjane, od 1974 (Pirani, Pollak), preko 1982 (WHO klasifikacija) do 2003 godine (ISN/RPS klasifikacija). Promene na glomerulima se grubo mogu podeliti na mezangijalne, subendotelne i epitelne, od kojih svaka ima specifičnosti koje se odnose na urinarni nalaz, veličinu proteinurije, poremećaj funkcije i prognozu bolesti. Glomerulske promene su u različitoj meri praćene promenama na tubulima, intersticijumu, arterijskim i venskim krvnim sudovima bubrega, što daje veoma kompleksne histološke promene i otežava klasifikaciju LN. Aktuelna klasifikacija (1) deli LN na VI histoloških klasa sa jasnom definicijom aktivnosti (A) i hroničnosti (C) ili postojanjem mešavine ovih stanja (A/C), na osnovu kojih je omogućeno klasifikovanje LN na uniforman način, i omogućeno sprovođenje epidemioloških studija i upoređivanje efekata lečenja. Aktuelna je podela LN na 6 klasa: Klasa I (minimalni mezangijalni LN), Klasa II (mezangioproliferativni LN), Klasa III (fokalni LN A, A/C, C), Klasa IV (difuzni LN segmentni ili globalni, A, A/C, C), Klasa V (membranski LN) i klasa VI (uznapredovali sklerozirajući LN). Učestalost nalaza različitih klasa LN zavisi od ispitivane populacije i dijagnostičkog protokola medicinskih ustanova gde se bolesnici leče. Kod bolesnika lečenih u KC Vojvodine najčešći je nalaz klase IV LN 60.74% (2, 9).

Zbog malog broja laboratorijskih parametara koji ukazuju na vrstu i težinu nefritisa u toku SLE (prisustvo dismorfičnih Erc, proteinurija, jačina glomerulske filtracije, enzimi u urinu), histološka dijagnostika i klasifikacija materijala dobijenog perkutanom biopsijom bubrega predstavlja osnov dijagnostike LN. Za pravilnu procenu tipa LN neophodna je analiza najmanje 10 glomerula na optičkom mikroskopu i obavezna imunofluorescentna, kao i poželjna elektronsko mikroskopska analiza uzorka. (1) Biopsiju bubrega neophodno je načiniti svim bolesnicima sa sumnjom na LN, kao i u slučajevima pogoršanja funkcije ili promene kliničkih i laboratorijskih parametara. Rizik nastanka komplikacija nakon biopsije bubrega svakako postoji, srazmerno značaju dobijenih informacija je mali, ali je zbog postojećih komorbiditeta veći kod bolesnika sa LN i vaskulitisom u odnosu na biopsije bolesnika sa primarnim glomerulonefritisima.

Heterogenost kliničke slike SLE i zahvatanje velikog broja organa u toku bolesti zahteva da primenjena terapija bude efikasna u svim organskim sistemima tela (8). Osnovni cilj terapije LN je brzo smanjenje inflamatorne aktivnosti i sprečavanje nastanka novih promena u tkivu bubrega, što smanjuje kasnije ožiljavanje i gubitak bubrežne funkcije. Iako je efikasna imunosupresivna terapija dostupna, neki bolesnici ne reaguju na indukciono lečenje dok drugi razvijaju veliki broj relapsa. Takođe, terapija održavanja, kao i dužina primene pojedinih lekova nije jasno definisana. Kod velikog broja bolesnika dolazi do razvoja neželjenih efekata lečenja (infekcije, neplodnost, koštane

lezije, hipertenzija, dislipidemija, gojaznost, pojava dijabetesa, promene na koži) što u mnogo čemu smanjuje mogućnost adekvatnog lečenja kao i saradnju sa bolesnika sa lekarom (4). Preovlađujući je stav da je neophodna intenzivna indukciona terapija proliferativnih formi LN (klasa III i IV), kao i nekih oblika klase V, kombinacijom visokih doza kortikosteroida i intravenskog ciklofosfamida ili peroralno davanim derivatima mikofenolične kiseline (mikofenolat-mofetil (MMF) ili tablete mikofenolične kiseline sa enteralnom resorpcijom). Brojne studije ukazuju da nema značajne razlike u efikasnosti indukciono terapije između klasičnog režima visokodoznog iv ciklofosfamida (5), niskodoznog režima iv ciklofosfamida praćenog terapijom održavanja MMF ili azatioprinom, i indukciono terapije MMF (10). Razlike u profilima toksičnosti ukazuju da je primena MMF prihvatljiva, s obzirom na nisku toksičnost i uporedivu efikasnost u postizanju remisije. Sva ispitivanja ukazuju na neophodnost dugotrajne terapije održavanja postignute remisije, kao i pažljivo praćenje bolesnika zbog mogućnosti razvoja relapsa (7,8,10). Poseban problem predstavlja lečenje klase V promena, gde se inicijalno lečenje ciklofosfamidom ili mikofenoličnom kiselinom može zameniti kalcineurinskim inhibitorom (ciklosporin A) sa visokom efikasnošću. Noviji pristup lečenju proliferativnih formi LN (klasa III i IV), a naročito bolesnika rezistentnih na standardne režime lečenja podrazumeva primenu sekvencijalne terapije citostaticima kombinovanu sa kalcineurinskim inhibitorima, monoklonskim antitelima na B limfocite, TNF-alfa inhibitorima, IV imunoglobulinima, abetimusom, abataceptom, belataceptom ili belimumabom, što je predmet brojnih studija koje su u toku (3).

Inicijalno lečenje LN po pravilu dovodi do smirenja kliničkih manifestacija i kod velikog broja smanjenja inflamatorne aktivnosti, normalizovanja nivoa serumskog komplementa i smanjenja titra autoantitela. Takođe, po pravilu, dolazi i do poboljšanja urinarnog nalaza, smanjenja proteinurije i povećanja glomerulske filtracije. Ipak, efikasnost početne terapije LN u velikoj meri je kompromitovana, očigledno neizmenjenim, prirodnim tokom LN, koji se karakteriše daljim smanjenjem jačine glomerulske filtracije, hipertenzijom i progresijom bubrežne insuficijencije. Bubrežna insuficijencija se razvija kod 30-50% bolesnika sa LN, najčešće kod bolesnika sa klasom IV LN. Iako je statistički gledano LN redak uzrok terminalne HBI (manje od 3% bolesnika na HD i PD), oko 13% bolesnika sa LN u našoj sredini u toku života leči dijalizom ili transplantacijom burbega, dok je u svetu ovaj broj znatno veći i iznosi 20-40% (9,10,11).

I pored savremene efikasne terapije, LN ostaje i dalje glavni determinišući faktor loše prognoze i smrtnog ishoda kod bolesnika sa SLE.(3) Ono što je verovatno najvažnije naglasiti je da je LN sastavi deo sistemske bolesti, a nikako jedini, najznačajniji ili dominantni deo SLE, tako da termin "egzacerbacija LN", nije ništa drugo do egzacerbacija odnosno „flare“ SLE, i da celokupnu dijagnostiku, lečenje i praćenje bolesnika sa LN moramo shvatiti kao deo lečenja sistemske bolesti. Stoga nefrološka dijagnostika i lečenje ne mogu biti nezavisni od drugih vidova lečenja, te se zbog kompleksnosti bolesti i heterogenosti kliničkih manifestacija bolesnike sa SLE treba lečiti u medicinskim ustanovama tehnološki i kadrovski osposobljenim za ovako kompleksna stanja, bez obzira da li se oni zovu instituti, KBC, KC ili „Lupus centri“. Samo na ovaj način će se bolesnicima koji boluju od SLE omogućiti adekvatno lečenje i pružiti šansa za kvalitetan i dug život.

**LITERATURA:**

1. Weening J et al. on behalf of International Society of Nephrology and The Renal Pathology Society Working Groups on the Classification of Lupus. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65:521-530
2. Mitić I, Felle D, Lenert P, Čurić S and Božić D. Lupus nephritis - clinicopathological study and prognostic factors in the group of 110 patients. *Lupus* 1992; 1, Supl. 1: 177-78
3. Molino C, Fabbian F, Longhini C. Clinical approach to lupus nephritis: Recent advances. *European Journal of Internal Medicine* 2009; 20: 447-53.
4. Appel AS, Appel GB. An update on the use of MMF in lupus nephritis and other primary glomerular diseases. *Nature Clin Prac Nephrol* 2009; 5: 132-42
5. Austin HA, Klippel JH, Ballou JE et al. Therapy for lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314:614-19
6. Radhakrishnan J et al. MMF and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int* advance Epub 2009. doi 10.1038/ki.2009.412
7. Bertsias J, Ioannidis JA, Boletis J. EULAR recommendations. *Ana Rheum Dis* 2008; 67: 195-205
8. Ginzler E et al. Nonrenal disease activity following MMF or iv cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis. *Arth Rheum* 2010; 62:211-21
9. Tatić T, Mitić I, Ilić T, Čelić D, Trivunić S, Budakov P. Razvoj hronične bubrežne insuficijencije u toku dugogodišnjeg praćenja bolesnika sa lupus nefritisom. Zbornik sažetaka I kongresa nefrologa Srbije 2010 ( u štampi)
10. Lee ZH, Woo JH, Choi SJ et al. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2010; 19:703-10
11. Buhaescu I, Covic A, Deray G. Treatment of proliferative lupus nephritis-a critical approach. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36:224-237

Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“, Niš

## OSTEOPOROZA JUČE, DANAS, SUTRA

ALEKSANDAR DIMIĆ

**KRATAK SADRŽAJ:** U poslednje tri decenije su bisfosfonati suvereno vladali na polju lečenja osteoporoze. Sve vreme postoji tendencija da se pronadje što potentniji i što komforniji bisfosfonat. Pojavili su se i novi lekovi koji su usmereni ka osnovnom cilju lečenja osteoporoze, a to je uvaćanje koštane mineralne gustine (BMD) i smanjenje rizika za prelome na svim mestima, a posebno na kičmenim pršljenovima i kuku. Tako je paratiroidni hormon, odnosno njegovi segmenti zauzeo svoje mesto u ovom armamentarijumu, a u poslednje vreme mu se pridružuje lek koji deluje takodje i na osteoklaste i osteoblaste, stroncium ranelat. To bi ukratko bila prošlost i današnjica lečenja osteoporoze. Kada govorimo o budućnosti, izdiferencirala su se dva medikamenta – denosumab i inhibitori katepsina K. Naše povećano razumevanje molekularnih mehanizama koji regulišu aktivnost osteoklasta i osteoblasta je dovelo do razvoja visoko ciljanih potencijalnih agenasa za prevenciju i lečenje osteoporoze. Ti agensi će povećati naše opcije lečenja kod pacijenata sa osteoporozom, konačno smanjujući broj muškaraca i žena koji razvijaju osteoporotične frakture.

*Ključne reči:* Osteoporoza lečenje, osteoporotični prelomi, koštana mineralna gustina

*Acta rheum Belgrad 2010; 40 (suppl. 2): 40-45*

Osteoporoza je poznat i najveći faktor rizika za prelome. Uprkos opcijama lečenja koje smanjuju rizik od frakture kod pacijenata sa osteoporozom, malo pacijenata se u potpunosti pridržava aktuelnih terapija. McClung i njegov tim ukazuju u nedavnoj studiji da je stepen jednogodišnje privrženosti manji od 25% za sve proučene terapije za osteoporozu. Ta stopa privrženosti je suštinski niža nego ona za terapije drugih asimptomatska stanja, kao što je hipertenzija (50 do 70 procenata privrženosti). Tako, potrebni su novi pristupi lečenja koji izazivaju visoku privrženost. Uprkos raznovrsnim opcijama lečenja koje smanjuju rizik od frakture kod pacijenata sa osteoporozom, istraživanje ukazuje da se malo pacijenata u potpunosti pridržava važećih terapija.

U poslednje tri decenije su bisfosfonati (BP) suvereno vladali na polju lečenja osteoporoze. Počevši od njihovog otkrića od strane Herberta Fleisch-a davnih sedamdesetih godina prošlog veka, farmaceutska industrija se utrivala da pronadje što potentniji i što komforniji BP. Tako smo došli do zoledronata koji je više desetina hiljada puta jači od repera i prvog BP - etidronata i daje se jedanput godišnje u intravenskoj infuziji. Pojavili su se i novi lekovi koji su usmereni ka osnovnom cilju lečenja osteoporoze, a to je uvaćanje koštane mineralne gustine (BMD) i smanjenje rizika za prelome na svim mestima, a posebno na kičmenim pršljenovima i kuku. Tako je paratiroidni hormon, odnosno njegovi segmenti zauzeo svoje mesto u ovom armamentarijumu, a u poslednje vreme mu se pridružuje lek koji deluje takodje i na osteoklaste i osteoblaste, stroncium ranelat. To bi ukratko bila prošlost i današnjica lečenja osteoporoze. Kada govorimo o budućnosti, izdiferencirala su se dva medikamenta – denosumab i inhibitori katepsina K. Sa ponosom možemo da naglasimo da smo i mi u Srbiji dali doprinos toj sutrašnjici, jer su i naši centri učestvovali u multicentričnim internacionalnim studijama, koje su potvrdile efikasnost ovih medikamenata u lečenju osteoporoze.

Možemo da kažemo da je sutrašnjica već počela jer je FDA nedavno odobrila denosumab za lečenje osteoporoze.

## Denosumab

Aktivator receptora nuklearnog faktora- $\kappa$ B ligand (RANKL), protein koji se stvara pomoću osteoblastnih stromalnih ćelija, vezuje se za aktivator receptora nuklearnog faktora- $\kappa$ B (RANK) i primarni je medijator diferencijacije osteoklasta, njihovog aktiviranja i opstanka. RANKL je odgovoran za osteoklast-posredovanu koštanu resorpciju u širokom opsegu stanja. Osteoprotegerin, rastvorljiv RANKL receptor mamac, koji vezuje RANKL, je ključni endogeni regulator RANKL-RANK homeostaze.

Denosumab (ranije poznat kao AMG 162-Amgen) je potpuno ljudsko monoklonalno antitelo (IgG2) koje se vezuje za RANKL sa velikom sklonošću i specifičnošću i blokira interakciju RANKL sa RANK, oponašajući endogene efekte osteoprotegerina. Ovaj lek inhibira resorpciju kosti sa brzim nastupom dejstva i održivog trajanja, ali što je takodje bitno sa reverzibilnim efektom.

Efikasnost i sigurnost subkutano primenjenog denosumaba u fazi II kliničkog ispitivanja, procenjavani su tokom perioda od 12 meseci kod 412 žena u postmenopauzi sa niskom BMD (T-skor od -1.8 do -4.0 na lumbalnoj kičmi ili -1.8 do -3.5 na proximalnom femuru). Lečenje denosumabom u periodu od 12 meseci rezultiralo je povećanjem BMD na lumbalnoj kičmi od 3.0 do 6.7 procenata ( u poređenju sa povećanjem od 4.6 procenta sa alendronatom i gubitkom od 0.8 procenta sa placebo), i ukupno na kuku od 1.9 do 3.6 procenta ( u poređenju sa povećanjem od 2.1 procenta sa alendronatom i gubitkom od 0.6 procenta sa placebo), i na distalnoj trećini radiusa od 0.4 do 1.3 procenta ( u poređenju sa smanjenjima od 0.5 procenta sa alendronatom i 2.0 procenta sa placebo). Približno maksimalne redukcije u srednjim nivoima seruma C-telopeptida od osnove bile su evidentne tri dana posle primene denosumaba. Trajanje supresije koštanog turnover-a zavisi od doze.

Kod žena u postmenopauzi sa niskom koštanom masom, denosumab je povećao BMD i smanjio resorpciju kosti.

Alendronat je takodje smanjio markere koštanog metabolizma, u poređenju sa placebo, tokom perioda praćenja. Nivoi serumskog C-telopeptida i urinarnog N-telopeptida smanjili su se mnogo brže i barem isto onoliko efikasno kod pacijenata koji su primali denosumab, kao kod pacijenata koji su bili na alendronatu. Promene u kost specifičnoj alkalnoj fosfatazi bile su slične između grupa koje su primale denosumab i alendronat.

Srednji, za albumin-korigovani nivoi serumskog kalcijuma kod pacijenata lečenih denosumabom, pokazali su rana, ali mala smanjenja od početka, u poređenju sa placebo i alendronat grupama. Koncentracije intaktnog paratiroidnog hormona porasle su u denosumab i alendronat grupama, u poređenju sa placebo.

Nisu uočene značajne razlike između profila neželjenih događaja kod denosumab grupa i onih koji su bili u placebo grupi i alendronat grupi ( $P > 0.05$ ). sa izuzetkom slučaja dispepsije, koja izgleda da je značajno veća u alendronat grupi

Kod dva pacijenta koji su primili denosumab u dozi od 100 mg svakih šest meseci su otkrivena denosumab-vezana antitela. Kod jednog u prvom mesecu, a kod drugog posle 12 meseci. Antitela nisu bila neutralisana na osnovu rezultata iz biotesta. Promene u BMD i markeri koštanog metabolizma kod ta dva pacijenta bili su unutar opsega odgovora drugih pacijenata u njihovoj grupi tretmana. Ni jedan od ovih pacijenata nije odustao od studije, i antitela nisu otkrivena u sledećim uzorcima ni kod jednog pacijenta.

Doze od 60 mg denosumaba svakih šest meseci su obezbedile maksimalan biološki efekat pri minimalnoj izloženoj dozi. Povećana BMD na distalnom radijusu, koji se sastoji uglavnom od kortikalne kosti, napravila je diferencijaciju u odnosu na alendronat. Ovaj efekat denosumaba na kor-

tikelnu kost posmatran je u prekliničkim studijama, mada mehanizam ostaje nejasan do danas.

Denosumab ima brzi početak dejstva. Smanjenje u nivoima serumskog C-telopeptida bio je maksimalno tri dana posle doze. Razlike između denosumaba i alendronata u promenama na markerima resorpcije kosti izgleda da su izraženije nego što su bile razlike u promenama alkalne fosfataze specifične za kosti ili BMD.

Denosumab ima dugo plazma-cirkulirajuće vreme posle jedne subkutane injekcije. Smanjen koštani metabolizam se održao približno šest meseci ili duže posle jedne denosumab doze od 60 mg. Ovaj efekat je reverzibilan, što je potvrđeno povratkom nivoa serumskog C-telopeptida prema početnoj do kraja šestomesečnog perioda na nižim dozama.

U komentaru ove studije Dr Michael Whyte se pita da li bi denosumab mogao globalno da poremeti signalni put i kakvi bi dugotrajni efekti mogli da se jave: "RANKL ne samo da reguliše osteoklastogenezu već takođe funkcioniše unutar imunog sistema"

U studiji McClung-a i saradnika, bilo je 1.9% slučajeva neoplazme i 1.0% slučajeva nespecifične infekcije u denosumab grupi, ma da to nije bilo statistički značajno. Ni jedna od ovih pojava nije se razvila kod pacijenata u placebo grupi ili alendronat grupi posle 12 meseci, ali obe ove grupe bile su manje nego grupa koja je primala denosumab.

Zatim je došla studija treće faze, FREEDOM u kojoj, kako smo naveli učestvuju i naši centri u Srbiji. Denosumab je davan kao subkutana injekcija svakih šest meseci, tri godine. Lateralni radiografski snimci kičme rađeni su jednom godišnje i analizirani u centralnim uslovima za nove vertebralne frakture. Posle trogodišnje procene, istraživači su otkrili da je relativni rizik za nove radiografske vertebralne frakture u grupi na denosumabu, nasuprot onima koji su bili na placebo bio 0.32 (95% CI 0.26 do 0.41). Pokazalo se da tri godine lečenja denosumabom redukuju radiološke frakture na kičmi za više od dve trećine u randomiziranoj internacionalnoj populaciji od skoro 7,900 žena, u postmenopauzi. Te frakture se javljaju kod 2.3% ispitanika u denosumab grupi, u poređenju sa 7.2% pacijenata koji su bili na placebo ( $P < 0.001$ ).

Razlika između leka i placebo u riziku od vertebralne frakture bila je očevidna tokom prve godine lečenja i održavana je tokom naredne dve godine istraživanja. Na trogodišnjoj proceni, pacijenti na denosumabu imali su BMD povećanja od 9.2% na lumbalnoj kičmi (95% CI 8.2% do 10.1%) i 6.0% na totalnom kuku (95% CI 5.2% do 6.7%). U placebo grupi, BMD na lumbalnoj kičmi jedva se promenio i smanjio na totalnom kuku za oko 1%.

Posebno ispitivanje koje su uradili Matthew Smith i kolege, dokumentovalo je sličnu redukciju u novim vertebralnim frakturama posle dve godine na denosumabu kod 1,468 muškaraca koji su bili na androgen-deprivacionoj terapiji zbog kancera prostate, i otuda na riziku od gubitka kosti.

U ženskoj studiji, ekcem je bio značajno češći sa denosumabom, viđen kod 3.0% pacijenata nasuprot 1.7% onih koji su uzimali placebo ( $P < 0.001$ ). Nije zabeležena ni jedna osteonekroza vilice, retka ali zabrinjavajuća štetna posledica bisfosfonatnih lekova. Ma da podaci ne isključuju mogućnost da bi osteonekroza mogla da se javi sa denosumabom, bilo je ohrabrujuće da do sada nije viđen ni jedan slučaj.

Denosumab takođe posreduje u razvoju i aktiviranju osteoklasta. Istraživači veruju da to pomaže održanju pomerene ravnoteže između resorpcije kosti i formiranja kosti prema ovom drugom, povećavajući koštanu gustinu i smanjujući rizik od fraktura. Ma da nije dokazano da lek povećava stepen infekcije ni u jednoj studiji, njegov potencijal da potisne imunu funkciju ostaje da se ispita.

Cena denosumaba mogla bi da značajno ograniči njegovu upotrebu, ako se pokaže da je mnogo veća od zoledronske kiseline, bisfosfonatnog leka koji je izgleda najdirektnija konkurencija denosumabu. Denosumab bi prevashodno bio indikovana za pacijente sa „lošom“ istorijom na bisfosfonatima u smislu nepodnošljivosti ili odsustva terapijskog odgovora. Oni koji su imali probleme sa oralnim lekovima, zbog neželjenih efekata ili problema kompliance, bili bi glavni kandidati za denosumab.

U prilog denosumaba je i činjenica da se manje zadržava u kosti nego mnogi BP, čineći svoju aktivnost potencijalno reverzibilnom - značajno za pacijente koji imaju neželjene efekte. Pošto se BP izlučuju putem bubrega i kontraindikovani su kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, denosumab (koji nije vezan za bubrežni metabolizam) može da bude bezbedan lek i kod tih pacijenata, ma da studije koje direktno obrađuju ovu materiju tek treba da se obave.

Precizno definisana indikacija za denosumab bi bila: za lečenje postmenopauzalnih žena sa osteoporozom i visokim rizikom za prelome, odnosno sa prethodnim osteoporotičnim frakturama, ili sa multiplim faktorima rizika za prelome, ili kod pacijenata koji ne reaguju ili su intolerantni na trenutno dostupnu terapiju osteoporoze.

### **Katepsin K Inhibitori**

Rastvaranje minerala izlaže organski matriks proteolitičkim enzimima - katepsinu K, cistein proteazi koji su prisutni u osteoklastima i razlažu kolagen tipa I. Katepsin K razlaže matrix proteine uključujući tip I kolagen, glavni tip kolagena u kosti. Katepsin K inhibitori mogu da redukuju resorpciju kosti, ali ne i formiranje kosti. Ovo verovatno zato što inhibicija osteoklastne resorpcije na taj način ne oštećuje osteoblastogenezu i delimično zato što tada mogu da se jave prolazna povećanja u PTH.

### **Balicatib**

Prvi istraživani katepsin K inhibitor, balicatib, pokazao je da smanjuje resorpciju kosti, kako je izmereno koštanim markerima remodelovanja, ali nije bilo inhibitornog efekta na markere formiranja kosti, odnosno degradacija kolagena je inhibirana, ali ne ranija osteoklastna funkcija, što je verovatno važno u osteoblastogenezi. Kod 675 žena, lečenje balicatibom je dovelo do povećanja BMD na kičmi i kuku, dok su markeri resorpcije smanjeni, a markeri formiranja ostali nepromenjeni ili povećani. Slično odvajanje u markerima formiranja i resorpcije saopštili su Papanastasiou i kolege u 12-to nedeljnom istraživanju koje je uključivalo 140 žena u postmenopauzi lečenih različitim dozama balicatiba. Lek je potencijalno značajan zato što može da redukuje rizik od frakture brzim redukovanjem koštane resorpcije i porastom koštanog formiranja.

### **Odanacatib**

Dvogodišnji podaci iz Faze IIB studije o odanacatib-u (ranije MK-0822), selektivnom katepsin-K inhibitoru pokazali su povećanje BMD u zavisnosti od doze na totalnom kuku, lumbalnoj kičmi i femoralnom vratu, na mestima frakture i smanjenoj učestalosti koštane resorpcije u poređenju sa placebo kod žena u postmenopauzi sa niskom BMD. Značajna povećanja BMD su viđena u drugoj godini od početka lečenja sa odanacatibom i ti 24tvoro mesečni rezultati su potvrdili pozitivna povećanja koja su viđena u ranijim vremenskim odrednicama.

Odanacatib selektivno inhibira katepsin K, enzim za koji se veruje da igra glavnu ulogu u osteoklastnoj koštanoj resorpciji, naročito u degradaciji proteinske komponente kosti. Inhibicija katepsina K je novi pristup lečenja osteoporoze koji se razlikuje od onih koji su do sada odobreni za lečenje.

Ova multi-centrična, duplo-slepa, randomizirana, placebo-kontrolisana studija evaluirala je doze od 3,10,25 ili 50 mg odanacatiba datog oralno, jednom nedeljno kod 399 žena u postmenopauzi sa niskim BMD (T-skor manji od -2, a jednak ili veći od -3.5) u periodu od 24 meseca. Krajnji cilj primarne studije bio procena promena u BMD u odnosu na početne na lumbalnoj kičmi. Sekundarni ciljevi su uključivali promenu od početne BMD na totalnom kuku, femoralnom vratu, trohanteru kuka, i distalnoj podlaktici i promene u koštanom metabolizmu na osnovu biohemijskih markera.

Odanacatib u dozi od 50 mg je značajno povećao BMD na lumbalnoj kičmi, totalnom kuku i femoralnom vratu za 24 meseca u poređenju sa početnim vrednostima. Studija je takođe procenjivala biohemijske markere koštane resorpcije uključujući sCTx (serum C-terminalne telopeptide Tipa 1 kolagena) i uNTx. Lečenje sa 50 mg odanacatiba rezultiralo je u smanjenjima od početka od 51.83 procenta u uNTx i 30.57 procenta u sCTx ( $p \leq 0.001$ ). Lečenje sa dozom od 50 mg smanjilo je biohemijske markere formiranja nove kosti uključujuću s-BSAP (koštana specifična alkalna fosfataza) i sPINP (serum N-terminalnih propeptida tipa 1 kolagena).

Broj pacijenata koji su imali neželjena događaja u vezi sa lekom bio je sličan između grupe od 50 mg odanacatiba i placebo (34.6 procenta i 39.8 procenta). Za grupu na 50 mg odanacatiba, najčešća neželjena dejstva su bili mučnina, glavobolja, osip i spazam mišića.

U toku je III faza studije procene efekata odanacatiba od 50 mg na vertebralne, kuk i ne-vertebralne frakture.

Naše povećano razumevanje molekularnih mehanizama koji regulišu aktivnost osteoklasta i osteoblasta je dovelo do razvoja visoko ciljanih potencijalnih agenasa za prevenciju i lečenje osteoporoze. Ti agensi će povećati naše opcije lečenja kod pacijenata sa osteoporozom, konačno smanjujući broj muškaraca i žena koji razvijaju osteoporotične frakture.

## LITERATURA

1. Cummings SR et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 361(8):756-65.
2. National Osteoporosis Foundation. [http://www.nof.org/professionals/pdfs/NOF\\_Clinician-Guide2009\\_v7.pdf](http://www.nof.org/professionals/pdfs/NOF_Clinician-Guide2009_v7.pdf), Accessed May 13, 2010.
3. Burge R et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res.* 2007 Mar;22(3):465-75.
4. Kanis JA et al. A Meta-Analysis of Previous Fracture and Subsequent Fracture Risk. *Bone.* 2004;35(2):375-82.
5. Lindsay R et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 2001 Jan 17;285(3):320-33.
6. Weycker D. et al. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2006;17(11):1645-52. Epub 2006 Jul 22.
7. Tosteson A et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med* 2003 Aug 15;115:209-16.
8. Siris ES et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc.* 2006 Aug;81(8):1013-22.
9. Bekker, P.J., et al., A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. 2004. *J Bone Miner Res*, 2005. 20: p. 2275-82.
10. McClung, M.R., et al., Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*, 2006. 354: p. 821-31.
11. Zaidi, M., et al., Cathepsin K, osteoclastic resorption and osteoporosis therapy. *J Bone Miner Res*, 2001. 16: p. 1747-49.
12. Yamada, H et al., A potent and orally active inhibitor of cathepsin K selectively suppresses bone resorption without affecting bone formation in cynomolgus monkeys. *J Bone Miner Res (supp)*, 2005. 20; supp1: p. S253.
13. Roy, SK, et al., Safety, effects on markers of bone resorption and pharmacokinetics of Cathepsin K inhibitor, AAE581, in healthy subjects. *J Bone Miner Res (supp)*, 2005. 20;

---

*S U M M A R Y**Institute for prevention, treatment and rehabilitation rheumatic and cardiovascular disease***OSTEOPOROZIS YESTERDAY, TODAY, TOMORROW**

ALEKSANDAR DIMIĆ

Over the past decade there have been numerous advances concerning the pharmacologic treatment of osteoporosis and related fractures. For example, the bisphosphonates can now be prescribed once weekly, monthly and even yearly, and our treatment armamentarium has expanded to include the anabolic agent - parathyroid hormone.

In addition, there has been an increased understanding of the factors which regulate osteoclast and osteoblast activity. The article is reviewing two of these targeted treatment modalities: 1) denosumab, a monoclonal antibody to receptor activator of nuclear factor  $\kappa$  ligand (RANKL), 2) inhibitors to cathepsin K that, in vitro, are potent antiresorptives. Denosumab is a fully human monoclonal antibody (IgG2), mimicking the endogenous effects of osteoprotegerin.

Dissolution of mineral exposes the organic matrix to proteolytic enzymes, particularly cathepsin K, a cysteine protease expressed in osteoclasts, which degrades type I collagen. Cathepsin K inhibitors may also reduce bone resorption, but not bone formation.

Key words: Treatment of osteoporosis, osteoporotic fracture, BMD.

*Medicinski fakultet Novi Sad- Katedra za medicinsku rehabilitaciju  
Worldwide Clinical Trials Beograd*

## **FIZIKALNA TERAPIJA U LEČENJU DEGENERATIVNOG REUMATIZMA**

BRANISLAV BOBIĆ, VLADIMIR BOBIĆ

**KRATAK SADRŽAJ:** *Sve reumatske bolesti imaju zajedničke osobine koje se ogledaju u progresivnom karakteru, hroničnom toku, prisutnosti akutnog ili hroničnog bola i na kraju gubitkom funkcije. Fizikalna terapija predstavlja važan deo u kompleksnom pristupu lečenja degenerativnog reumatizma. Samo simultano primenjena fizikalna terapija uz medikamentno lečenje dovodi do adekvatnog terapijskog odgovora. Pored primene raznih oblika fizikalnih agenasa, od važnosti je primeniti adekvatan kinezi terapijski program. Neophoda je i adekvatna edukacija pacijenata o karakteru degenerativnog reumatizma.*

*Samo ovako sveobuhvatan pristup u lečenju osteoartrisa može omogućiti funkcionalno zadovoljavajući status i odgoditi operativni pristup u lečenju ovih bolesti*

*Ključne reči: osteoartritis, fizikalna terapija*

*Acta rheum Belgrad 2010; 40 (suppl. 2): 46-49*

Fizikalna terapija je medicinska oblast koja se bavi izučavanjem i primenom biološkog delovanja raznih oblika fizičke energije u svrhu prevencije, dijagnostike, terapije, metafilakse i medicinske rehabilitacije. Primena fizičkih agenasa u medicini pomaže objedinjavanju ciljeva kliničke i socijalne medicine.

Fizikalna medicina i rehabilitacija predstavlja užu medicinsku specijalnost koja proučava i promovira fizičko i kognitivno funkcionisanje aktivnosti, angažovanje u mogućnosti modifikovanja personalnih faktora i faktora spoljašnje sredine.

Fizikalni agensi mogu se podeliti u dve velike grupe u zavisnosti na njihove izvore, na prirodne fizikalne agense i na veštačke fizikalne agense. Prirodni agensi se sreću u prirodi poput svetlosti, toplote, vazduha, i vode. S druge strane veštački dobijeni agensi su električna struja, svetlosna energija, toplotna energija, ultrazvučna, magnetna energija i druge.

Definišu se razni oblici fizičke energije, primenjivi u terapijskom postupku degenerativnih bolesti. Ovi oblici fizičke energije su: mehanička, svetlosna, zvučna, magnetna, električna, toplotna i druge. Posebnu pažnju zaokuplja, u zadnje vreme sve više primena vode i primena prirodnih resursa u klimatsko-banjskim uslovima. Svaka od ovih energija se može primeniti u nekoliko oblika. Tako primena mehaničke energije, koristi pre svega pokret u terapijske svrhe i može biti primenjena kroz razne oblike aktivnih i pasivnih vežbi. U osnovi pokreta je kinetička energija nastala kontrakcijom skeletnog mišića. Mehanička energija može biti aplikovana i kroz terapiju radom, rekreaciju i kroz sport. Pasivni oblik primene mehaničke energije podrazumeva razne vrste masaže i vibracione terapije. Primena svetlosti se ogleda u primeni fototerapije i helioterapije, zvuka u vidu sonoterapije, magnetizma u obliku magnetoterapije, elektriciteta u vidu raznih oblika elektroterapije. Primena toplotne energije podrazumeva primenu termičke i krioterapije, vode u vidu hidrototerapije. Treba napomenuti da neki fizikalni agensi mogu biti ubrojani u razne oblike fizikalne terapije. Primera radi, infracrveni zraci su deo fototerapije, ali kako se njihov terapijski efekat zasniva na toplotnom efektu može se svrstati i u termoterapiju.

Biološki efekti fizikalnih agensa zasnivaju se na prelasku jednog oblika energije u drugi. Ova transformacija zasniva se na fizičkim zakonima o održanju energije. Biološko delovanje zavisi od više faktora. Pre svega biološko dejstvo nekog fizičkog agensa direktno je vezano za vrstu agensa i njegovog kvaliteta. Zatim ovaj efekat zavisi od dužine trajanja primene agensa i njegovog intenziteta. Ovaj biološki efekat zavisi i od mesta aplikacije, površine koja je izložena dejstvu fizičkog agensa, udaljenosti izvora fizičkog agensa. Postoji razlika u biološkom odgovoru na primenu terapiju u zavisnosti od činjenice, da li se izaziva lokalni ili opšti efekat. Ne treba zanemariti opšte stanje organizma i lokalno stanje pojedinih tkiva.

Primena fizikalnih agenasa može biti pojedinačna i kombinovana, a njihov efekat na organizam može biti lokalni ili opšti.

Biološko delovanje na tkiva ispoljava se kroz delovanje na: metabolizam ćelija i funkciju različitih organa, cirkulaciju i trofiku tkiva, anatomsku, fiziološku i funkcionalnu regeneraciju tkiva, stvaranje veoma aktivnih bioloških materija / histamin, vitamin D i dr/, te na vegetativne centre.

Da bi se primenili fizikalni agensi u terapijske svrhe neophodno je poznavanje biološkog delovanja fizikalne terapije, mogućnosti primene, principa korištenja, kao i poznavanje indikacija i kontraindikacija za svaki fizikalni agens ponaosob.

Mogli bi se izvesti zajednički ciljevi fizikalne terapije koja se koristi u svrhu sprečavanja nastanka onesposobljenosti i uspostavljanju optimalnog funkcionalnog i radnog kapaciteta. Ciljevi fizikalne terapije ogledaju se u smanjenju ili otklanjanju bola, poboljšanju lokalne cirkulacije i metabolizma. Primenom fizikalnih agensa želimo da smanjimo edem, delujemo protiv zapaljenja, poboljšamo trofiku tkiva, smanjimo stvaranje fibroznog tkiva i ožiljaka, povećamo elastičnost tkiva i delujemo na regenerativne procese tkiva.

Ostvarivanjem ovih ciljeva dolazi do ublažavanja ili potpunog kupiranja simptomatologije. Stoga postoje dva opšta zadatka koje treba da postigne fizikalna terapija: prvo, poboljšati funkciju pojedinih organa i organskih sistema ljudskog organizma kroz uspostavljanje autoregulacije i kompenzacija, i drugo, obezbediti regulaciju spolja, uz pomoć fizikalnih agensa, kada se nisu mogli uspostaviti autoreglativni i kompenzatorni mehanizmi.

Reumatologija je jedna od značajnih medicinskih grana koja koristi fizikalne agense u lečenju reumatoloških kliničkih entiteta, kako zapaljenskih tako i degenrativnih.

Gotovo sve reumatske bolesti bilo koje geneze imaju nekoliko zajedničkih osobina, a to su, da su gotovo svefreumatske bolesti nepoznate etiologije, da imaju progresivan karakter i da su hroničnog toka. Nadalje sve reumatske bolesti izazivaju bol kod pacijenta, što predstavlja dominirajući simptom reumatskih bolesti, na sreću ili nesreću. Na sreću, zbog toga što je to uglavnom simptom koji dovodi pacijenta lekaru, i naravno na nesreću zbog patnje koje ima oboleli. Ove zajedničke karakteristike ukazuju na stnoviti medicinski problem, kako dijagnostički tako i na terapijski. No zajedničke osobine gotovo svih reumatski bolest su nadalje i gubitak funkcije, uz težnju da u terminalnoj fazi bolesti dođe do pojave invaliditeta. Reumatske bolesti bitno utiču na trenutnu radnu sposobnost, i menjaju trajnu radnu sposobnost. Uz činjenicu da pogađaju najproduktivniji deo populacije jedne nacije, ukazuje da ove bolesti pored medicinskog problema prave i socio-ekonomski problem. Soga ne čudi da razvijene zemlje ulažu mnogo truda, rada i novca da preduprede ove bolesti, kako bi smanjile pre svega odsustvo sa posla.

Iz gore nevedenog proističe jasan odgovor na pitanje: Zašto fizikalna terapija u lečenju reumatskih bolesti. Odgovor je: zato što postoji bol, gubitak funkcije i invaliditet. Primena fizikalne terapije u terapijskoj paleti reumatskih bolesti jednake je važnosti kao i medikamentni tretman.

Terapijski pristup fizikalnim agensima je različit u odnosu da li se radi o nezapaljenskim ili degenrativnim bolestima. Predmet pažnje ovog teksta su degenereative reumatske bolesti. Kako se degenrativne reumatske bolesti dele na degenrativne bolesti zglobova i degenrativne bolesti kičmenog stuba, fokusiraćemo se samo na degenrativne bolesti velikih korenskih zglobova. Najčešće artroze su artroze kolena i kuka.

Terapijski postupci u lečenju osteoartrisa kuka i kolena zasnivaju se pre svega na rasterećenju obolelog zgloba, kroz savete za dalji higijenski dijetetski režim rada i života i kroz primenu transportnih ortopedskih pomagala, u vidu štapa, ili štaka.

Neophodna je adekvatna informacija i edukacija pacijenta i prirodi i ćudima bolesti, o načinu i dužini uzimanja lekova, potom informacija o pomoćnim lekovitim sredstvima, koji se, u zadnje vreme, nekontrolisano koriste, te o nastavku naučenih vežbi u kućnim uslovima.

Treći terapijski princip je simultano primenjivanje medikamentne i funkcionalne terapije. Funkcionalna terapija se zasniva na primeni fizikalnih procedura. Na kraju, kada simultano provedena medikamentna i fizikalna terapija neda zadovoljavajući terapijski efekat, a progresivnost bolesti dovede do ugroženosti lokomocije, pristupa se opretnom lečenju, najčešće u vidu ugradnje endoproteza kuka ili kolena.

Fizikalna terapija kod osteoartrisa kuka podrazumeva siroku primenu fizikalnih agensa uz obavezan kineziterapijski program. Degenrativne bolesti po pravilu daju siromašan zapaljenski odgovor, ređe se radi o akutnom sinovitisu. Bez ulaženja u dijalog da je li je inflamacija sekundarne ili primarne geneze, lekar mora uočiti u kom stadijum se nalazi bolest, zbog primene fizikalnih agensa, koji nije jednak u slučaju akutnog ili hroničnog stadijuma. Uvidom u objektivni nalaz, a u korelaciji sa anamnestičkim podacima, laboratorijskim i radiološkim nalazima nakon postavljene dijagnoze se i predlaže fizikalni program. On može da se sastoji od jedne ili više dnevno predviđenih fizikalnih procedura. Može se samo jedna fizikalna procedura primenjivati na različite načine, moguće je više različitih fizikalnih procedura primenjivati naizmenično, i više različitih procedura primenjivati istovremeno.

Treba napomenuti da na sadržaj fizikalnog programa i doziranje pojedinih procedura pored vrste i stadijuma kliničkog reumatološkog entiteta, stanja kardiovaskularnog i respiratornog sistema bolesnika, značajno utiče znanje i iskustvo i stručni stav fizijatra.

Potrebno je voditi računa o svrsishodnosti individualne politerapije i maksimalno izbeći fizijatrijsku polipragmaziju viđanu na svim nivoima zdravstvene zaštite, posebno balneoklimatološkim centrima.

Pri premeni fizikalne palete kod osteoartrisa pokazalo se da popodveni tretman ima veći terapijski efekat od onog provedenog u ranim jutarnjim satima. Procena ovog terapijskog efekta predstavlja zbir fizioloških efekata, lokalnih i refleksnih, njegovih pojedinačnih komponenti.

Ne preporučuje se da fizikalni program za reumatske bolesnike sadrži više od dve do tri procedure dnevno i ne duže od deset do dvanest aplikacija u jednoj seriji.

Pri primeni pojedinih fizikalnih agensa u terapiji osteoartrisa kuka i kolena potrebno je voditi računa o parametrima od kojih zavisi doziranje procedure.

Tako pri primeni termoterapije treba voditi računa o visini temperature, dužini izlaganja i mestu izlaganja, kod primene foto terapije vodi se računa o jačini izvora, udaljenosti izvora, dužini izlaganja. Primena jednosmerne struje zahteva pozornost oko jačine struje, dužine izlaganja, vrste elektrode. Doza, srdenje i visoko frekventne struje zavisi od oblika modaliteta, intenziteta struje, dužine izlaganja, frekvence, oblika impulsa, trajanja, broja impulsa, broja serija. Doza laserske snage zavisi pod tipa lasera, talasne dužine, intenziteta, frekvence i veličine površine koja je izložena aplikaciji.

Pored svih ovih fizikalnih agensa još jednom napominjemo važnost vežbe u kompleksnom lečenju osteoartrisa.

Osnovni principi kinezi terapijskog programa se zasnivaju pre svega na pedagoškim principima koji se ogledaju na sistematskom ponavljanju vežbe, postepenom povećanju opterećenja, postepenom prelasku od jednostavnijeg ka složenijem pokretu, produžanju trajanja vežbi i smanjenju pauza i na optimalnom broju serija.

Nadalje važan izbor vrste vežbi koje mogu biti od pasivnih do aktivnih sa opterećenjem.

Kinezi terapijski program se može sprovesti u vidu individualnog rada, grupnog rada ili kroz savete i uputstva. Aktivni oblici vežbanja mogu biti analitički, korektivni, higijensko-profilaktički, specijalizovane metode, i individualno improvizacijski oblici.

Sve ovo ima za kranji cilj restituciju funkcije, korekciju funkcije, kompenzaciju funkcije i susstituciju funkcije.

Sve manje je zastupljena terapija radom, a ona koja se naziva funkcionalnom ima i danas opravdanje, dok ona sto se naziva oikupacionom u lečenju osteoartrisa nema značaja.

Simultano primenljivana fizikalna i medikamentna terapija, uz informaciju, edukaciju i rasterećenje predstavlja preduslov za zadovoljavajući teraapijski efekat u lečenju osteoartritisa.

## LITERATURA

1. Bobic B, Bobic V. Degenartivne bolesti i balneoklimatologija. Balneoklimatologija. Kladovo 2010. 313-318
2. Jandric S. Udžbenik: Osnovi fizikalne medicine i rehabilitacije, Banja Luka 2009.
3. Hopman-Rock M, Odding E, Hofman A et al. Physicala and psychosocial disability in erderly subjects in relation to pain in the hip and knee. J. rheumatology 1996< 23 > 1037-1044.
4. Dean B.Z., Williams F.H., King J.C. Pain rehabilitation, 4. Therapeutic options in pain managment. Arch.Phys.Med. Rehyabil. 1994:75.:21-29 Conić Ž. Fizioterapijeske procedure u balneoklimatologiji; balneoclimatologia supll II Vrnajčka Banja 1993.
5. Rakić Lj. Fiziološke osnove balneoklimatologije Beograd 1987 Zbornik radova10-17 I balneoklimatološki kongres.
6. Dimić A. Balneoterapija reumatskih oboljenja. Kongres fizijatara Srbije i Crne Gore, Banja Koviljača 2004; 182-187.
7. K.R WILLIAMS. Spa science, Journal of chemical education; 2008; 85/2/179 Florida
8. E.K. Jacobsen. Journal of chemical education. ICE Rosource for Chemistry on Wateher; 2008; 82 / 2/ 188. Florida
9. E. Belescu. Encyclopedic Medical Dictionary of Balneoclimatology. Romania

---

## SUMMARY

*School of Medicine University of Novi Sad, Department of Medical Rehabilitation*

## PHYSICAL TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

BRANISLAV BOBIĆ, VLADIMIR BOBIĆ

All rheumatology diseases have several important characteristics in common which are represented by very progressive character, chronic pain, acute or chronic pain and at the end lose of function. Physical therapy represents important part in complex approach of therapy in degenerative rheumatism. Only simultaneous use of physical therapy accompanied with medicament therapy leads to adequate therapeutic response. Beside the use of different physical agents, it is very important to use adequate kinesis therapy. It is necessary proper education of patients about the character of degenerative rheumatism.

Only this adequate approach in treatment of osteoarthritis can led to proper functional status and delay surgical approach in treatment of this disease.

Key words: osteoarthritis, physical therapy



## **PREDAVANJA PO POZIVU**

*University Clinical Center Sarajevo, Clinic for heart and rheumatic diseases*

## **COMPARATIVE STUDY OF AMYLOID VALUES AND NON-SPECIFIC PARAMETERS IN RHEUMATOID ARTHRITIS**

SEKIB SOKOLOVIC, HENED KELLE

### **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic rheumatic inflammation of joint tissue of unknown etiology. Laboratory tests are still non-specific, although some new tests are being released. Besides standard conventional tests like Se, CRP, Waller Rose and Latex rheumatoid factor, the serum amyloid A (SAA) as acute phase protein has not been used as routine check up in daily laboratories, only in suspected amyloidosis. The SAA is precursor of amyloid fibrils and the incidence of amyloid in RA goes as high as 15%.

The goal of this paper was to evaluate comparison between serum amyloid A and other conventional laboratory tests in Rheumatoid arthritis patients without clinically observed secondary amyloidosis

**MATERIAL AND METHOD:** A retrospective clinical observational study was done on total 30 patients suffering from definite Rheumatoid arthritis. The following parameters were recorded: C-reactive protein (CRP), Waller-Rose rheumatoid factor (RF), Antistreptolysin O titer (ASTO), and serum amyloid A (SAA). There were 16 females (53,5%) and 14 males (46,5%) with RA. The values of all these laboratory non-specific parameters were compared to serum amyloid A titer. All 30 patients who had positive serum amyloid test were taken into analysis and compared to other screening values.

The Pearson's statistical linear correlation coefficient was done all comparative values

**RESULTS:** The results obtained from this study indicate the following: The values of ASTO test does not correlate with the values of SAA. Only 12% of individuals had positive ASTO titer test while 88% individuals were negative. The CRP levels correlate significantly with SAA values. ( $p < 0,05$ ). It was also observed that values of CRP significantly follow the increase and decrease in SAA activity. Total 86% of examined CRP subjects were highly positive, and only 14% had values less than 2,98 mg/dl. The high and low CRP was followed by high and low SAA. The highest CRP value was 102mg/l, while SAA was 176.

The RF did not show significant correlation with SAA. ( $p < 0,05$ ). Total 53% of patients were positive for RF, and 47% ones were negative.

**CONCLUSION:** The values of amyloid A in a sera of rheumatoid arthritis patients significantly correlate with CRP, while ASTO and WR- RF are non-significant. So, the SAA assay should be performed as well as CRP in a standard laboratory screening method in RA patients.

*Klinički centar, Odeljenje reumatologije, Banja Luka*

## **UTICAJ INFLAMATORNIH BOLESTI CRIJEVA NA KOŠTANI METABOLIZAM**

NENAD PRODANOVIĆ

Pacijenti koji boluju od Inflammatory bolesti crijeva (IBC) su u većem riziku za gubitak koštane mase, što ima za posljedicu mogućnost nastanka osteoporotičnog preloma. Na gustinu kosti (BMD) kod pacijenata sa IBC utiču brojni faktori, kao što je dugoročna kortikosteroidna terapija, ali i sama priroda bolesti. IBC se odlikuje prolongiranim imunim odgovorom posredovanim citokinima, dužinom i težinom bolesti, malapsorpcijom usljed crijevne inflamacije ili kao posljedica resekcije crijeva. Nemogućnost postizanja maksimalne koštane gustine kod pacijenata, prevashodno sa početkom bolesti u mlađoj životnoj dobi, malnutricija, imobilizacija, nizak BMI, pušenje, dob, spol i hormonski disbalans dodatno doprinose u patogenezi gubitka koštane mase. Prema brojnim studijama, kod pacijenata sa IBD povišene vrijednosti proinflammatory citokina (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF) aktiviraju osteoklastogenezu koja rezultira koštanom resorpcijom. Pokazana je i uticaj leptina na koštani metabolizam. Kod pacijenata sa IBD zbog malapsorpcije i malnutricije, odnosno niskog BMI, dolazi do sniženja vrijednosti cirkulišućeg leptina koji posredstvom supresije lučenja GRH (gonadotropin releasing hormon-a) dovodi do sekundarnog hipogonadizma i posljedične koštane razgradnje. Međutim, kod pacijenata sa IBD tokom aktivne faze bolesti dolazi do porasta vrijednosti leptina, kao posljedica stimulativnog dejstva faktora inflamacije na njegovu sekreciju, koji pospešuje anoreksiju i posljedično djeluje na koštani metabolizam.

Prevalenca osteoporoze kod pacijenata sa IBD se kreće od 7%-56% prema poslednjim rezultatima studija koje su koristile dijagnostičke kriterijume Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za postavljenje dijagnoze osteoporoze/osteopenije. Također, rezultati novijih istraživanja su pokazali da je rizik za nastanak spontanih fraktura kod pacijenata sa IBD za 40% veći u odnosu na zdravu populaciju.

Značaj identifikovanja uticaja pojedinačnih faktora rizika za nastanak osteoporoze kod pacijenata sa hroničnom inflamacijom, kao što su pacijenti sa IBD, je od suštinske važnosti za adekvatno sprovođenje skrininga, prevencije i terapije osteoporoze.

*Ključne riječi: Inflammatory bolesti creva, osteoporoza, osteoporotični prelom, inflamacija, leptin*



# PRIČAONICE

## PRIČAONICA 1

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja<sup>1</sup>  
Institut za reumatologiju, Beograd<sup>2</sup>*

### **PRAĆENJE BOLESNIKA SA ANKILOZIRAJUĆIM SPONDILITISOM I PSORIJAZNIM ARTRITISOM**

Rukovodilac: JOVAN NEDOVIĆ<sup>1</sup>

Uvodničari: BILJANA STOJIC<sup>2</sup>, BOJANA STAMENKOVIĆ<sup>1</sup>

#### **UVOD**

Pojava novih terapijskih modaliteta, posebno biološke terapije, raspršila je terapijski nihilizam u reumatologiji ali je nametnula i potrebu individualizovanog pristupa lečenju svakom bolesniku pojedinačno. Cilj lečenja inflamatornih artropatija je postizanje i što duže održavanje remisije ili niske aktivnosti bolesti sa prevencijom strukturnih oštećenja i smanjenja funkcijske sposobnosti. Redovno praćenje aktivnosti bolesti neophodno je za procenu da li je ovaj cilj ostvaren ili je potrebna korekcija terapije.

Unazad više godina prihvaćeno je da je za optimalno praćenje terapijskog efekta i ishoda lečenje neophodno koristiti eksplicitne, jasno definisane parametre. Praćenje se može fokusirati na praćenje procesa i na praćenje parametara ishoda (outcome measure). Parametri procesa fluktuiraju tokom vremena i dovode do određenog ishoda a parametri ishoda utvrđuju rezultat tj. posledicu uzrokovanu procesom. Funkcijski status je hibridnog karaktera i ima karakteristike i procesa i ishoda.

Parametre praćenja koji reflektuju aktivnost možemo razvrstati i na subjektivne (npr. trajanje jutarnje ukočenosti, bol ali i funkcijski status- npr. HAQ) i objektivne (kliničke, laboratorijske i vizuelizacije). Zbog heterogenosti kliničke slike jedan pojedinačni parametar ne može u potpunosti da odrazi aktivnost bolesti pa se u kliničkim studijama i kliničkoj praksi primenjuju složeni, kompozitni indeksi dobijeni kombinacijom subjektivnih i objektivnih parametara.

Parametri praćenja ankilozirajućeg spondilitisa (AS) i psorijaznog artritisa (PsA) su delom izvedeni iz parametara za praćenje reumatoidnog artritisa (RA) a delom su posebno razvijeni (1,2,3,4).

#### **PRAĆENJE BOLESNIKA SA ANKILOZIRAJUĆIM SPONDILITISOM**

Procena ishoda u praćenju obolelih od AS je u poslednjoj deceniji predmet značajnih istraživanja, zahvaljujući naporima udruženja eminentnih reumatologa, metodologa, radnika farmaceutske industrije - The Assessment in SpondyloArthritis international Society, ASAS, koje je osnovano 1995. god sa zadatkom da podržava i promoviše bazična i klinička istraživanja na polju spondilartritisa. Jedan od prvih napora ASAS je bio izbor najvažnijih parametara za evaluaciju AS u kliničkim istraživanjima i u svakodnevnoj praksi kao i imenovanje specifičnog instrumenta za svaki parametar. U ovom skupu parametara značajno mesto zauzima aktivno učešće bolesnika u proceni svoje bolesti (PRO - patient reported outcome) samostalnim popunjavanjem upitnika i vizuelno analognih skala. Parametri koji je ASAS izdvojio za procenu AS u svakodnevnoj praksi su funkcijski status, bol, pokretljivost kičmenog stuba, globalna procena pacijenta, periferni zglobovi i enteze,

jutarnja ukočenost, reaktanti akutne faze i zamor. Za kliničke studije pored navedenih značajne su i radiografije kičmenog stuba.

Pojava TNF inhibitora ( infliximab, adalimumab i etanercept) i otkriće njihovog pozitivnog efekta na simptome i znake AS dovela je do dramatičnog napretka u medikamentnoj terapiji ove bolesti. Zbog toga se ukazala potreba da se osmisle kriterijumi za selekciju pacijenata za primenu ovih lekova kao i kriterijumi za procenu odgovora na terapiju (2,3,4).

PARAMETAR	INSTRUMENT
Funkcijski status	BASFI
Bol	VAS, noćni i ukupni bol u kičmi u toku prethodne nedelje
Pokretljivost kičmenog stuba	Respiratorni index, Schoberov test, rastojanje protuberancija okc eksterna zid, cervikalna rotacija, laterofleksija LS kičme ili BASMI
Globalna procena pacijenta	VAS, globalna aktivnost bolesti, prethodna nedelja
Periferni zglobovi i enteze	Broj otečenih zglobova ( 44 zglobova) Validovani entezitis skor ( MASES)
Jutarnja ukočenost	Trajanje jutarnje ukočenosti, BASDAI 6 pitanje
Reaktanti akutne faze	CRP, SE
Zamor	BASDAI, pitanje o zamoru
Radiografija	Profil C i LS kičme

Funkcijski status: kao instrument za merenje se najčešće koristi BASFI upitnik (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). To je upitnik koji popunjava sam pacijent, i sastoji se od 10 pitanja koja određuju stepen funkcijskog ograničenja pacijenata sa AS. Na pitanja se odgovara na vizuelno analognoj skali (VAS, 0-10cm). Za popunjavanje upitnika potrebno je prosečno 100 sek. BASFI skor se dobija kao aritmetička sredina zbira svih odgovora pri čemu veća ocena označava veće funkcijsko ograničenje. BASFI upitnik zadovoljava kriterijume koji su neophodni za funkcionalni indeks: brzo i lako se popunjava, pouzdan je i senzitan na promene kroz čitav spektar bolesti (1,6).

Bol: zapaljenski bol u leđjima se smatra osnovnim simptomom AS. Procenjuje se intenzitet noćnog bola u leđjima i ukupnog bola u leđjima u toku prethodne nedelje na vizuelno analognoj skali, 0-10cm (gde je 0= bez bola, 10= veoma jak bol) (3,4,5).

Pokretljivost kičmenog stuba: Merenje izvodi lekar, meri se pokretljivost cervikalne i torakolumbalne kičme (mere nevedene u tabeli) a može se koristiti i složeni index BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) koji služi za procenu aksijalnog statusa. Dobija se merenjem cervikalne rotacije, rastojanja tragus zid, laterofleksije lumbalne kičme, lumbalne fleksije (Šoberov test) i intermaleolarnog rastojanja. Svaki parametar se ocenjuje na trostepenoj skali i sabiranjem ocena se dobija BASMI skor, 0-10, veći BASMI skor ukazuje na veće ograničenje pokretljivosti. Prosečno vreme potrebno za obavljanje merenja je 7 minuta. Index daje pouzdane podatke o aksijalnom statusu, validan je, reproducibilan i senzitan na promene, međjutim ne može razgraničiti ograničenje pokretljivosti kao posledicu akutne inflamacije od one koja je posledica hroničnog strukturnog oštećenja (3,4,).

Globalna procena pacijenta: Na pitanje: koliko je aktivna bila vaša bolest u toku prethodne nedelje? bolesnik odgovara na VAS, 0-10cm, (0-bez aktivnosti, 10-veoma aktivna). Uticaj bolesti sa pacijentove tačke gledišta obuhvata sve aspekte bolesti uključujući aktivnost bolesti, funkcijski status i strukturno

oštećenje. Teško je biti siguran da globalna procena pacijenta obuhvata iste aspekte bolesti kod svih pacijenata. Ovaj parametar je uključen u sve ASAS kriterijume poboljšanja (3,4,5).

Periferni zglobovi i enteze: Preporučuje se zglobni skor 44 zgloba i to samo otečenih zglobova. Zahvatanje perifernih zglobova reflektuje aktivnost bolesti (akutnu inflamaciju) kao i funkcionalni status ali retko dovodi do značajnog strukturnog oštećenja. Za procenu entezitisa ASAS ne preporučuje određeni instrument. Koristan je MASES (the Maastricht Ankylosing Spondylitis Entesis Score) koji uključuje 13 enteza, koristi ocene 0 (bez bola) i 1 (bolan), sa rezultatom između 0 i 13. Skor je lak za primenu, ali ne toliko senzitivna pri nižim vrednostima (3).

Ukočenost i zamor: Mere se korišćenjem BASDAI upitnika –pitanjem iz upitnika koje se odnosi na dužinu jutarnje ukočenosti u kičmenom stubu odnosno pitanje o zamoru. Jutarnja ukočenost je simptom inflamacije koji reflektuje aktivnost bolesti. Promena u dužini jutarnje ukočenosti se može shvatiti kao promena u intenzitetu inflamacije (3,4). Pitanje o zamoru se pokazalo kao senzitivno i specifično za umor koji postoji kod bolesnika sa AS, kao i da je asocirano s aktivnošću bolesti, funkcijskim statusom i kvalitetom života (4).

Reaktanti akutne faze: Potrebno je pratiti brzinu sedimentacije eritrocita i C reaktivni protein kao meru inflamacije. Iako ni jedno nije značajno za dijagnozu, često su ovi reaktanti povišeni kada postoji zahvatanje perifernih zglobova kao i značajne ekstraartikularne manifestacije. Po nekim studijama ovi markeri su pokazali slabu korelaciju sa aktivnošću bolesti merenu BASDAI indeksom. Ipak, CRP i SE su kao objektivni pokazatelji uključeni u novi index aktivnosti bolesti, ASDAS (4,5,8,9).

Radiografije: Profilni snimci cervikalne i lumbalne kičme se boduju koristeći mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score) koji se pokazao senzitivnim na promene u toku 24 meseca. ASAS za vizelizaciju sakroilijačnih zglobova preporučuju AP snimak karlice (uključuje i SI zglobove i kukove, pouzdan kao i ciljani snimci SI zglobova, minimalizuje zračenje). Iako magnetna rezonancija SI zglobova i kičmenog stuba još uvek nije u ASAS osnovnom skupu za praćenje AS, sve više se koristi za procenu aktivnosti bolesti zbog svoje mogućnosti da objektivizira inflamaciju. Ultrazvuk može biti koristan u otkrivanju entezitisa i burzitisa kod pacijenata sa AS i mnogo je senzitivniji nego klinički pregled u otkrivanju ovih promena (3,4).

Merenje aktivnosti bolesti: Koristi se BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) upitnik. Sastoji se od 6 vizuelno analognih skala (VAS, 0-10cm) pomoću kojih pacijent određuje intenzitet 5 glavnih simptoma u AS : zamora, bola u kičmenom stubu, bola i otoka perifernih zglobova, entezitisa, intenziteta i dužine jutarnje ukočenosti. Vrednost BASDAI skora je od 0 do 10, i što je veća vrednost veća je aktivnost bolesti. Upitnik se brzo i lako popunjava (prosečno 67 sek), pouzdan je i senzitivna na promene i kao takav je mera ishoda koja se najčešće koristi u kliničkim studijama.  $BASDAI \geq 4$  je znak loše kontrole bolesti i ti bolesnici su kandidati za promenu medikamentne terapije (7,4,3).

Radi što objektivnijeg praćenja efekta novih lekova u kliničkim studijama osmišljeni su ASAS kriterijumi poboljšanja: prate se: 1. globalna ocena pacijenta (VAS), 2. bol (VAS), 3. funkcijski status (BASFI), 4. inflamacija (jutarnja ukočenost, srednja vrednost 5. i 6. pitanja, BASDAI).

ASAS 20 odnosno ASAS 40 se definiše kao poboljšanje od najmanje 20% (odn.40%) i apsolutno poboljšanje od najmanje 1 (odn.2) jedinice (VAS, 0-10) u 3 od 4 posmatrana parametra, bez pogoršanja u preostalom parametru.

ASAS 5/6 kriterijum poboljšanja: poboljšanje od najmanje 20% u 5 od 6 posmatranih oblasti bez pogoršanja u preostaloj oblasti. (1. globalna procena pacijenta, 2. bol, 3. funkcijski status, 4. inflamacija (jutarnja ukočenost, srednja vrednost 5. i 6. pitanja, BASDAI), 5. CRP, 6. spinalna pokretljivost (laterofleksija lumbalne kičme)).

ASAS kriterijumi delimične remisije: vrednosti manje od 2 u sve 4 oblasti na skali 0 do 10. Oblasti su iste kao kod ASAS 20 i ASAS 40 (3).

Smisao praćenja bolesnika sa AS u svakodnevnoj praksi je procena procesa bolesti kod pojedinačnog pacijenta radi identifikacije onih sa teškom bolešću i onih koji se refrakterni na simptomatsko lečenje (nesteroidne antireumatike i fizikalnu terapiju) kako bi se što ranije započela terapija sada dostupnim efikasnijim lekovima - TNF  $\alpha$  blokatorima (5).

Kriterijumi za započinjanje lečenja TNF  $\alpha$  blokatorima: oboleli mora imati dijagnozu definitivnog AS prema modifikovanim Njujorškim kriterijumima kao i aktivnu bolest duže od 4 nedelje i BASDAI skor  $\geq 4$  uz pozitivno mišljenje eksperata i neuspeh prethodnog lečenja (nepodnošenje ili izostanak efekta nakon primene najmanje 2 NSAIL u trajanju od najmanje 3 meseca, ili kod prisustva perifernog artritisa neuspeh u lečenju sulfasalazinom u trajanju od najmanje 4 meseca).

Kriterijumi odgovora na biološku terapiju: procenjuju se nakon 6 do 12 nedelja od uvođenja biološke terapije i dobar odgovor podrazumeva smanjenje BASDAI indeksa za 50% ili smanjenje apsolutne vrednosti indeksa za 2 jedinice uz pozitivno mišljenje eksperata.

## PRAĆENJE BOLESNIKA SA PSORIJAZNIM ARTRITISOM

Heterogenost kliničkih manifestacija uz spektar različitih individualnih manifestacija: zahvaćenost aksijalnog skeleta, periferni artritis, daktilitis, entezitis, otežava validnost jednog protokola za praćenje bolesnika sa psorijaznim artritisom. Zbog toga je Internacionalna grupa za istraživanje i praćenje bolesnika sa psorijazom i psorijaznim artritisom – GRAPPA (the Group for Research and Assessments in Psoriasis and Psoriatic Arthritis) uz saradnju OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) grupe utvrdila važeći protokol za praćenje ovih bolesnika koji podrazumeva različite modalitete ispitivanja fokusirane na aksijalni skelet, periferni artritis, entezitis i daktilitis, kao i ispitivanje i praćenje funkcijske sposobnosti bolesnika (10).

Promene na perifernim zglobovima u PsA se, danas, u kliničkim studijama evaluiraju primenom određenih kriterijuma za procenu terapijskog odgovora i to: Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), ACR kriterijuma za procenu odgovora (ACR 20,50,70%) i EULAR kriterijuma za procenu odgovora-bazirani na skor aktivnosti bolesti (Disease Activity Score-DAS). Procena terapijskog odgovora podrazumeva analizu broja otečenih i osetljivih zglobova i procenu globalnog skora od strane lekara i bolesnika (11,12,13).

Kriterijumi za procenu terapijskog odgovora u PsA ustanovljeni od strane Clegga i sar. (1996) uključuju: procenu globalnog stanja od strane lekara (na skali od 0-5, odgovor-smanjenje skora za 1), procenu globalnog stanja od strane bolesnika (0-5, odgovor-smanjenje skora za 1), broj osetljivih zglobova (76 ili 68-odgovor: smanjenje  $>30\%$ ), broj otečenih zglobova (76 ili 68-odgovor: smanjenje  $>30\%$ ). Ukupan odgovor je definisan poboljšanjem u 2 od 4 kriterijuma, od čega jedan treba da bude broj zglobova, ali isto tako ne bi trebalo da bude pogoršanja ni u jednom od navedena 4 kriterijuma. Ovi kriterijumi su validni i za procenu ishoda PsA.

ACR kriterijumi za procenu terapijskog odgovora (20,50, 70%) više godina se uspešno koriste u kliničkim istraživanjima i oni obuhvataju 20% (50% ili 70%) smanjenje broja osetljivih zglobova; 20% (50% ili 70%) smanjenje broja otečenih zglobova i 20% (50% ili 70%) smanjenje skora u 3 od 5 merenja: procena globalnog stanja od strane bolesnika i lekara (Vizuelna analogna skala-VAS), procena bola od strane pacijenta (Vizuelna analogna skala-VAS), procena funkcionalne sposobnosti (Health Assessment Questionnaire-HAQ) i vrednost reaktanata akutne faze (ESR ili CRP). U kliničkim studijama kod bolesnika sa PsA broj skorovanih zglobova je povećan na 78 za osetljive i 76 za otečene, uključujući 66 odnosno 68 koji se računaju prema ACR kriterijumima za procenu odgovora plus dodatnih 10 često zahvaćenih u PsA (prvi karpometakarpalni i DIP zglobovi stopala).

EULAR kriterijumi za procenu terapijskog odgovora su bazirani na proceni skora aktivnosti bolesti (Disease Activity Score- DAS28), i ne samo da odražavaju promenu aktivnosti bolesti, već i trenutnu aktivnost bolesti.

Poređenjem validnosti ACR i EULAR kriterijuma u PsA pokazano je da EULAR kriterijumi imaju značajan nedostatak, zbog neuzimanja u obzir DIP zglobova šaka i sitnih zglobova stopala. Ipak, s obzirom da mogu da ukažu na razlike između medikamentno lečenih i placebo tretiranih bolesnika, i ACR i PsARC i EULAR kriterijumi za procenu ishoda u RA su jednako validni u proceni perifernog artritisa u PsA.

Procena aktivnosti spinalne bolesti u PsA nije standardizovana do danas u kliničkim studijama, s obzirom na činjenicu da je kod starijih osoba teško napraviti razliku između inflamatornog i bola u često prisutnoj degenerativnoj bolesti kičme, mada se kao najčešća mera inflamatorne aktivnosti koristi BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) upitnik koji popunjava sam pacijent. U studiji Clegga i sar (1996) za procenu spinalne inflamacije u PsA korišćen je Dougados Spondylitis Articular Index uz dodatne parametre: trajanje jutarnje ukočenosti, spinalnog i noćnog bola (14).

Entezitis je česta manifestacija PsA i karakteriše se inflamacijom na mestu insercije tetive, ligamenta i kapsule zgloba za kost. U spondiloartropatijama se koriste dva indeksa za procenu entezitisa: Mander indeks (Mander Enthesitis Index-MEI (procena 66 enteza-nepraktičan za rutinsku primenu, retko se primenjuje) i MASES (the Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score) koji uključuje 13 enteza (najspeficijnijih i najsenzitivnijih iz Mander indeksa), jednostavan je i često se koristi kod bolesnika sa AS (15).

Daktilitis je klinički indikator težine bolesti. Danas ne postoje validne mere, mada se u praksi koriste skale sa skorom 0-2 (0- bez daktilitisa; 1-prisutan, minimalan i 2- prisutan, maksimalan) ili 0-3 (korišćen u IMPACT studiji sa primenom Infliximaba i Adalimumaba u PsA) za procenu prisustva i težine daktilitisa (12).

Za praćenje funkcijske sposobnosti u PsA koristi se HAQ (Health Assessment Questionnaire) i Medical Outcomes Study Short form 36 (SF 36) upitnik (16). HAQ podrazumeva procenu fizičke sposobnosti i bola. Modifikovan HAQ za spondiloartropatije (HAQ-S) se danas primenjuje i uključuje i pitanja vezana za funkcijsku sposobnost kičmenog stuba, dok modifikovani upitnik za psorijazu (HAQ-SK) obuhvata i pitanja vezana za kožne manifestacije. SF 36 je upitnik za procenu zdravstvenog stanja pacijenata obolelih od reumatskih bolesti i sadrži pitanja iz 8 različitih domena: fizička sposobnost, bol, vitalnost, socijalni status, psihološke funkcije, opšte zdravstveno stanje i pitanja za limitiranu funkciju nastalu zbog određenih fizičkih nedostataka i emotivnih problema. Ovaj upitnik se primenjuje u brojnim studijama vezanim za primenu određene terapije u PsA. Upitnik za procenu kvaliteta života u PsA (The Psoriatic Arthritis Quality of Life- PsAQoL) (17) je prvi specifični pokazatelj procene kvaliteta života obolelih od PsA, mada još nije dobio zvaničnu primenu u kliničkim studijama.

Za procenu zamora, značajnog simptoma u sklopu globalne procene stanja bolesnika sa PsA, takođe postoje brojni instrumenti. Najčešće se koristi FACIT (The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy), kao i Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) i the Fatigue Severity Scale (FSS) (18).

Merenje vrednosti reaktanata akutne faze (Sedimentacija eritrocita- i CRP) u PsA nema veći značaj; porast vrednosti ovih markera nije tipičan za PsA; ovi parametri nisu visoko specifični za procenu terapijskog odgovora, kao ni u poredjenju efekata leka sa placebo (19).

Radiografije: koriste se modifikovani Steinbrocker scor, Psoriatic Arthritis Ratingen Score (PARS), scoring metod baziran na Sharo-ovom scoring metodu za RA i Sharp/van den Heijde modifikovani scoring metod za PsA.

Dostupnost novih metoda vizualizacije, novih terapija, standardizovanje mera procene aktivnosti i ishoda bolesti je u poslednjoj deceniji dovelo do značajnog napretka u zbrinjavanju obolelih od AS i PsA. Ipak i dalje postoje dileme i izazovi za kliničare i istraživače kako u pogledu dijagnoze tako i u oblasti praćenja bolesnika (nedostatak odgovarajućih biomarkera za dijagnozu i praćenje

bolesti, razlika između aktivne i odmakle bolesti, razlika između ukočenosti kao znaka inflamacije i kao znaka strukturnog oštećenja, da li je statistička značajnost isto što i klinička značajnost itd).

## LITERATURA

1. Van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Harnam N, Thompson C, Sieper J; ATLAS Study Group. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R124.
2. Spondyloarthritis: state of the art and future perspectives; D. van der Heijde, W.P.Maksymovych, *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 949-954.
3. J Sieper, M Rudwaleit, X Baraliakos, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009 68: ii1-ii44
4. Assessment of ankylosing spondylitis; J.Zochling, J Braun, *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (Suppl. 39): S133-S141
5. Raj Singupta, Millicent A Stone. The Assessment of Ankylosing Spondylitis in Clinical Practice. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3(9):496-503.
6. Calin A, Garret S, Jenkinson T et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). *J Rheumatol* 1994; 21: 2281-2285.
7. Garret S, Jenkinson T, Whitelock HC, Calin A. A new approach to defining disease status in AS: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). *J Rheumatol* 1994; 21: 2286-2291.
8. Yildirim K et al. Relationship between some acute phase reactants and the Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index in patient with ankylosing spondylitis. *Soth Med J* 97: 350-353.
9. Spoorenberg A et al. (1999) Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 26: 980-984.
10. Van der Heijde D, Sharp J, Wassenberg S, Gladman DD. Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods. *Ann Rheum Dis* 2005;64 (Suppl II):61-4.
11. Mease PJ, Antoni CE. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers. *Ann Rheum Dis* 2005;64 (Suppl II):ii78-82.
12. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005;52:1227-36.
13. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomised, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3279-89.
14. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996;39:2013-20.
15. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring Clinical Enthesitis in Psoriatic Arthritis: Assessment of Existing Measures and development of an Instrument Specific to Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59(5):686-691.
16. Blackmore MG, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Measuring health status in psoriatic arthritis: the Health Assessment Questionnaire and its modification. *J Rheumatol* 1995;22:886-93.
17. Mc Kenna SP, Doward LC, Whalley D, Tennant A, Emery P, Veale DJ. Development of the

- PsAQoL: a quality of life instrument specific to psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:162-169.
18. Webster K, Cella D, Yost K The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretations. *Health Qual life Outcome* 2003;16:79.
19. Gottlieb et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am acad Dermatol* 2008;58(5):851-864.

---

*S U M M A R Y*

*Medical Faculty, University of Nis, Institute for treatment and rehabilitation Niska Banja<sup>1</sup>  
Institute of Rheumatology, Belgrade<sup>2</sup>*

**FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS  
AND PSORIATIC ARTHRITIS**

JOVAN NEDOVIĆ<sup>1</sup>, BILJANA STOJIĆ<sup>2</sup>, BOJANA STAMENKOVIĆ<sup>1</sup>

Emerging a new therapeutic modalities, especially biologic therapy imposed a need for individualised approach in therapy of every particular patient with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Assessment of disease activity on a regular basis is essential for validation of therapeutic goals or weather therapy need to be corrected. In a last decade it is widely accepted that for estimation of optimal therapeutic response and outcome it is mandatory to use explicit criteria. Assessment can be grouped in assessment of process and assessment of outcome measures. Functional assessment has a hibrid character as it has both characteristics. Heterogenous character of clinical picture does not allowed that one single parameter can reflect disease activity, so manu composite indexes were deweloped. Parameters for follow-up of patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis were partialy derived from rheumatoid arthritis and partialy developed particulary for these two diseases. The most important criteria comes out from The Assessment in Spondyloarthritis international Society (ASAS), The Group for Research and Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA), Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) and also from ACR and EULAR.

Key words: ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, disease activity, outcome measures

## PRIČAONICA 2.

<sup>1</sup>Klinika za dečije interne bolesti, Klinički Centar Niš

<sup>2</sup>Institut za reumatologiju Beograd

### DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA ARTRITISA DEČJEG UZRASTA

Rukovodilac: JELENA VOJINović<sup>1</sup>,

Uvodničari: GORDANA SUŠIĆ<sup>2</sup>, DRAGANA LAZAREVIĆ<sup>1</sup>

#### Kratak sadržaj:

U dečjem uzrastu artritisu mogu da predstavljaju veliki diferencijalno dijagnostički problem jer se javljaju kao deo kliničke slike različitih bolesti i patoloških stanja. Diferencijalna dijagnoza JIA je kompleksna jer podrazumeva razlikovanje podtipova JIA, kao i razlikovanje od mnogobrojnih drugih oboljenja dečijeg uzrasta koja se mogu manifestovati zglobnim tegobama. Artritis podrazumeva upalu zgloba i okolozglobnih struktura, a kliničke manifestacije upalnog procesa su otok zgloba i/ili najmanje dva od sledećih simptoma: bol na palpaciju i/ili pri pokretu (neophodno je isključiti mehanički uzrok), lokalna toplota i ograničen obim pokreta. Ukoliko se artritis javi kod deteta pre njegovog 16. rođendana i traje najmanje 6 nedelja ispunjeni su kriterijumi za dijagnozu juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA), koji predstavlja najčešće zapaljensko reumatsko oboljenje. Oboljenja koja mogu imati simptome slične JIA dele se u sedam grupa: ortopedska, infekcije zgloba, postinfekcijski artritis, artritisu u sklopu drugih SBVT, artritisu u okviru različitih imunski bolesti, hematološka oboljenja i metaboličkih bolesti.

Ključne reči: juvenilni idiopatski artritis, deca, diferencijalna dijagnoza

Artritis podrazumeva upalu zgloba i okolozglobnih struktura, a kliničke manifestacije upalnog procesa su otok zgloba i/ili najmanje dva od sledećih simptoma: bol na palpaciju i/ili pri pokretu (neophodno je isključiti mehanički uzrok), lokalna toplota i ograničen obim pokreta. Ukoliko se artritis javi kod deteta pre njegovog 16. rođendana i traje najmanje 6 nedelja ispunjeni su kriterijumi za dijagnozu juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA), koji predstavlja najčešće zapaljensko reumatsko oboljenje (1). Diferencijalna dijagnoza JIA kompleksna je jer podrazumeva razlikovanje podtipova JIA, kao i razlikovanje od mnogobrojnih drugih oboljenja dečijeg uzrasta koja se mogu manifestovati zglobnim tegobama (Tabela 1).

U dečjem uzrastu artritisu mogu da predstavljaju veliki diferencijalno dijagnostički problem jer se javljaju kao deo kliničke slike različitih bolesti i patoloških stanja. Pravilnu dijagnozu moguće je postaviti samo na osnovu dobro uzete anamneze i kliničkog pregleda, uz poznavanje specifičnosti kliničkih manifestacija zglobnih tegoba u različitim oboljenjima. Od izuzetne je važnosti utvrditi koji su zglobovi zahvaćeni, koliko dugo tegobe traju, u koje doba dana se najčešće javljaju i kolikog su intenziteta i trajanja. Neophodno je podatke dopuniti i podacima o tegobama koje su predhodile pojavi artritisa (posebno u delu infekcija ili prisustva dodatnih konstitucionalnih ili specifičnih tegoba) kao i podacima o porodičnoj pojavi bolesti.

Ponekad bol u zglobu, češće u kostima nejasne lokalizacije, posebno noću, može da bude jedini znak uz konstitucionalne simptome (febrilnost, malakslost, anoreksija, gubitak u telesnoj težini) koji

nedeljama i mesecima prethode jasnim kliničkim manifestacijama maligne bolesti. Ponekad čak ni punkcija kostne srži, koja je ključna za postavljanje dijagnoze, ne može da pruži pravi odgovor, te se praktično kod 50% ovakvih bolesnika kasni sa postavljanjem dijagnoze maligne bolesti. Treba naglasiti da je izuzetno važno ne počinjati lečenje glikokortikoidima dok se dijagnoza malignog procesa sa sigurnošću ne isključi (2). Benigni i maligni tumori kostiju, zglobova i mekih tkiva ponakad se moraju razmatrati u diferencijalnoj dijagnozi artritisa dečjeg uzrasta (vilonodularni sinovitis, hemangiomi, osteoid osteoma, osteofibromi, Ewingov osteosarkom i dr).

Prolazni sinovitis kuka je jedno od čestih bolnih stanja kod dece, najčešće dečaka, uzrasta od 3-10 godina. Karakteriše se intenzivnim bolom u preponi i hramanjem koji se javljaju naglo, kod prethodno potpuno zdravog deteta i bez podataka o traumi. Fizikalnim pregledom se otkrivaju ograničeni pokreti u jednom, ređe u oba kuka. Radiološki nalaz i laboratorijske analize su u granicama normale. Uz mirovanje i nesteroidne antireumatike tegobe prestaju tokom jedne do dve nedelje (3).

Doba dana i intenzitet bola u zglobu mogu biti od izuzetne važnosti. Naime bolovi koji su umerenog intenziteta, kratkog trajanja i sa spontanom prestankom a javljaju se obično popodne ili pred večer najčešće su posledica benignih ortopedskih problema poput benignog sindroma hiperaktivnosti. Lečenje uglavnom nije potrebno, već se detetu savetuje odgovarajući kineziterapijski program koji ima za cilj da ojača fleksornu muskulaturu zgloba da bi se sprečila prekomerna pokretljivost istog. Sa druge strane bol koji se akutno javlja prilikom neke aktivnosti i jačeg je intenziteta najčešće je traumatskog porekla ili se radi o patelofemoralnom sindromu ili drugom ortopedskom sindromu. Kao posledica povrede može se razviti hemartros, posebno kod bolesnika koji imaju neko hematološko oboljenje (hemofilija, Von Willebrand-ova bolest ili druge hemopatije) (4).

Akutni septični monoartritis- Ukoliko se radi o monoartritisu akutnog trajanja najpre se mora uzeti u obzir septični artritis. Lokalni nalaz: topao, otečen, crven, veoma bolan zglob ograničenih pokreta, ponekad uz povišenu telesnu temperaturu uz loše opšte stanje bolesnika, sa velikom verovatnoćom ide u prilog artritisa bakterijske etiologije. Septični artritis je jedno od urgentnijih stanja u reumatologiji koje zahteva hitnu primenu antibiotske terapije zbog mogućeg ireverzibilnog oštećenja zgloba (5). Presudni značaj za postavljanje dijagnoze ima artrocenteza. Pregledom sinovijske tečnosti se nalazi povišen broj leukocita, više od 50,000/ml, skoro isključivo polimorfonuklearnih, a kulturom sinovijske tečnosti može se, mada ne uvek, izolovati uzročnik. Kod dece mlađe od 2 godine najčešći uzročnik septičnog artritisa je *Haemophilus influenzae*, a kod starije dece *Staphylococcus aureus*. Specifični artritis izazvan bacilom tuberkuloze češće protiče kao subakutni ili hronični artritis, bez izraženih znakova inflamacije. Uzročnik se retko otkriva u direktnom preparatu, te je zasejavanje sinovijske tečnosti na Löwenstein podloge, kao i tehnika lančane reakcije polimeraze (PCR) neophodna za postavljanje dijagnoze tuberkuloznog artritisa.

Postinfekcijski artritis- Ovo je grupa artritisa koji su povezani sa prethodnom infekcijom; kod mlađe dece češće digestivnog trakta, a u adolescentnom uzrastu urogenitalnog trakta. Kao potencijalni patogeni uzročnici reaktivnih artritisa dolaze u obzir: salmonelle, šigele, kampilobakter, jersinije, zatim, hlamidije i mikoplazme i dr. Artritis je akutnog ili subakutnog, ređe hroničnog toka, lokalizovan prvenstveno na zglobovima donjih ekstremiteta, praćen je inflamacijom tetivnih pripoja, javlja se 2-3 nedelje nakon prethodne infekcije koja ponekad može imati i sasvim diskretnu kliničku prezentaciju. Od vanzglobnih kliničkih manifestacija može biti prisutan akutni prednji uveitis. Bolest je samoograničavajućeg, mada recidivirajućeg toka. Uz primenu nesteroidnih antireumatika kod velike većine bolesnika dolazi do kompletne restitucije.

Poststreptokokni reaktivni artritis (PSRA) pripada grupi reaktivnih artritisa, nesumnjivo povezan sa BHSA, akutnog do subakutnog toka. Za razliku od artritisa u RG obično nemigratorni, trajni ili rekurentni i zahvata i male i velike zglobove, a kod 20% bolesnika i zglobove aksijalnog skeleta. Simptomi traju od 1 nedelje do 8 meseci, u retkim slučajevima i 12 meseci. Zglobne manifestacije mogu da prate i kožne promene tipa nodoznog eritema ili poliarteritis nodosa. Povišen ASTO uz anamnestičke

podatke o prethodnoj infekciji gornjih respiratornih puteva ide u prilog dijagnoze (6).

Tabela. 1  
*Stanja čiji simptomi liče na JIA*

Ortopedska oboljenja	povrede i traume benigni hipoermobilni sindrom aseptične osteonekroze (M. Osgood-Schlatter, M. Legg-Calvi-Perthes i dr) skliznuće epifize glave femura patelofemoralni bolni sindrom pigmentni vilnodularni sinovitis hemangiom sinovije osteoid osteoma, osteofibromi, Ewingov osteosarkom i dr
Infekcije zgloba	septični artritis osteomyelitis tuberkulozni artritis
Postinfekcijski artritis	virusni (rubella, hepatitis, parvo B19 i dr) poststreptokokni reaktivni artritis (PSRA) reumatska groznica posle uro-genitalnih i digestivnih infekcija boreliozni artritis tranzitorni sinovitis kuka
u okviru drugih SBVT	Sistemske eritemske bolesti Juvenilni dermatomiozitis i dr SBVT M. Kawasaki polyarteritis nodosa i drugi vaskulitisi Purpura Henoch-Schönlein i dr
Hematološke bolesti	leukemije limfomi hemofilija neuroblastom multicentrična retikulohistiocitoza
Imunološke bolesti	autoinflamatorni sindromi serumska bolest (bolest imunih kompleksa) inflamatorna bolest creva, ulcerozni kolitis i M. Crohn hipokomplementemijske i alergijske bolesti sarkoidoza
Mataboličke bolesti	bolesti taloženja (M. Gaucher, M Farber, mukopolisaharidoze) sekundarna hipertrofična osteoartropatija hronični rekurentni multifokalni osteomijelitis juvenilna hijalina fibromatoza hipo i hipertireoza dijabetična hiroartropatija

Artritis izazvan Borelijom Burgdorferi se javlja kao kasna manifestacija Lajmske bolesti. Artritis je najčešće lokalizovan na kolenu ili drugom velikom zglobo. Virusne infekcije, posebno ospice, groznice mogu se manifestovati artritisom koji se završava restitutio ad integrum bez sekvela. Tu su, pre svega infekcije koje izazivaju virus rubele, parvo virus B19, Epstein-Barr, herpes, varicella-zoster i brojni drugi. Hepatitis B može da bude ozbiljan diferencijalno dijagnostički problem u fazi pre pojave ikterusa, te će serološki testovi biti od koristi. U retkim slučajevima artritis prolaznog toka može se javiti i nakon vakcinacije protiv hepatitisa B i protiv rubele.

Artritis u okviru drugih bolesti- Sistemske bolesti vezivnog tkiva (SBVT) u početku mogu da liče na JIA, posebno sistemske eritemske bolesti (SEL). Uobičajeno je da su subjektivne tegobe u neskladu sa objektivnim nalazom, te je artralgiya češći nalaz nego artritis. Neke od bolesti posredo-

vane imunskim kompleksima koje su posledica ekspozicije antigena (lekovi, mikroorganizmi) česti su uzroci artritisa u detinjstvu. Ospa koja je uglavnom urtikarijerna, purpurična ili u formi palpabilnih nodula, uz febrilnost i prolazni artritis kolena, ručja i skočnih zglobova tipična su klinička prezentacija ovih stanja.

U okviru problema diferencijalne dijagnoze hroničnih artritisa od posebne je važnosti i što ranije diferenciranje o kom se podtipu JIA radi (ukoliko su zglobne tegobe tipično reumatskog porekla (sa dominantnim podatkom o jutarnjoj ukočenosti i perzistiranju tegoba na istim zglobovima koje traju najmanje 6 nedelja). Juvenilni ankilozirajući spondilitis značajno se razlikuje od odraslih osoba i nekada ga je teško razlikovati od oligoartritisa. Bolest kod dece počinje postepeno perifernim artritisom, najčešće kolena ili drugog velikog zgloba donjih ekstremiteta, a u kasnijem toku bolesti nakon 5 i više godina, dolazi do zahvatanja zglobova osovinog skeleta (sakroilijačnih i intervertebralnih). Ukoliko se artritis javi kod dečaka starijeg od 6 godina, ponekad praćen bolom i/ili jutarnjom ukočenošću u slabinskom delu kičmenog stuba, uz klinički nalaz entezitisa, a HLA tipizacijom se nađe B27 antigen treba misliti na juvenilni spondilitis (7). Oligoartrtikularni oblici JIA značajno su češće izvor diferencijalno-dijagnostičkih dilema zbog čega je neophodno dobro poznavanje osobenosti pojedinih podtipova JIA (Tabela 2).

Tabela 2.  
*Diferencijalna dijagnoza podtipova JIA*

podtip JIA	definicija	specifičnosti
sistemska	artritis 1 ili više zglobova 2 nedelje febrilnosti plus: tipičan osip i/ili hepatosplenomegalija i/ili limfadenopatija	10% JIA, svi uzrasti i polovi najčešće do 5 godine života kasniji prelazak u poliartritis
oligoartikularni	artritis do 4 zglobova u toku prvih 6 meseci bolesti: a) perzistentni - do 4 zglobova tokom celog trajanja bolesti; b) prošireni – više od 4 zglobova posle 6 meseci bolesti	40-60% JIA podtip: male devojčice čest uveitis sa ANA+ bez konstitucionalnih simptoma
poliartikularni RF -	artritis 5 i više zglobova u prvih 6 meseci bolesti sa negativnim RF	30-40% JIA, 5% uveitis artritis velikih i malih zglobova najčešće adolescentkinje
poliartikularni RF+	artritis 5 i više zglobova u prvih 6 meseci sa RF+ određivanim u dva odvojena uzorka uzeta sa razmakom od 3 meseca	najčešće adolescentkinje artritis sličan tipičnom RA odraslih izražena jutarnja ukočenost
psorijazni JIA	artritis i psorijaza kod detata ili prisustvo 2 od 3 znaka: daktilitis, promene na noktima i psorijaza kod bliskog srodnika	češće devojčice tipičan artritis palca
artritis sa entezitisom (SEA)	artritis i antezitis ili artritis ili entezitis plus prisustvo 2 znaka od: sakroileitis, HLA B27+, dečak stariji od 6 godina, akutni prednji uveitis, ankilozirajući spondilitis, IBD sa sakroileitisom kod bliskog srodnika	dečaci posle 6 godina života periferni artritis
nediferentovani	artritis koji ne ispunjava kriterijume za nijedan od prvih 6 tipova ili ispunjava kriterijume za nekoliko podtipova	

Sistemska forma JIA je specifična i po svojoj kliničkoj prezentaciji ali i po značajno drugačijim diferencijalno-dijagnostičkim mogućnostima u okviru kojih se nalazi veliki broj različitih oboljenja praćenih febrilnošću u dečijem uzrastu.

## LITERATURA

1. Cassidy JT, Petty R, Textbook of pediatric rheumatology, 4th ed. New York. Churchill Livingstone 2005:362-80.
2. Trapani S, Grisolia F, Simonini G, Calabri GB, Falcini F. Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: a 10 year survey in a pediatric rheumatology unit. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 348-59.
3. Sherry DD, Malleson PN. Nonrheumatic musculoskeletal pain. In: Cassidy JT, Petty RE. Textbook of pediatric rheumatology, 3th ed. New York. Churchill Livingstone 2001:362-80.
4. Ansell BM. Rheumatic disease mimics in childhood. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 445-7.
5. Wall EJ. Childhood osteomyelitis and septic arthritis. *Curr Opin Pediatr* 1998; 10: 73-6.
6. Bont L, Brus F, Dijkman- Neerincx RHM, Jansen TLThA, Meyer JWR, Jansen M. The clinical spectrum of post-streptococcal syndrome with arthritis in children. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16:750-752.
7. Burgos –Vargas R, Petty RE. Juvenile ankylosing spondylitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:123.

---

## SUMMARY

<sup>1</sup>*Pediatric Clinic, Medical School, University of Nis*

<sup>2</sup>*Institute of Rheumatology, Belgrade*

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ARTHRITIS IN CHILDHOOD

JELENA VOJINOVIĆ<sup>1</sup>, GORDANA SUŠIĆ<sup>2</sup>, DRAGANA LAZAREVIĆ<sup>1</sup>

Many different conditions can mimic rheumatic arthritis in a child. Arthritis is not a rare condition in childhood, and over one hundred different conditions may produce signs and symptoms of arthritis in childhood. Joint inflammation can arise from multiple causes, varying from a reaction to minor infections, to injuries, and even to the presence of skeletal or systemic malignancies. In all cases the basis for diagnosis is history, including family and past medical history, and physical examination including all of the joints. Laboratory tests such as erythrocyte sedimentation rate, complete blood count, rheumatoid factor, and antinuclear antibodies, can be useful in selected situations only. Other tests will be performed with the basis of a specific clinical suspicion. Recognition of unusual syndromes is important; no child should be labeled as having juvenile idiopathic arthritis (JIA) unless there is a clear history of persistent joint (not soft tissue only) swelling, in appropriate sites, and only if other causes of joint swelling have been excluded. Bacterial infection should be suspected in a child with fever and a single warm and painful swollen joint. In this situation synovial fluid analysis and cultures should be immediately performed in order to identify the nature of an underlying infection.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, child, differential diagnosis.

## PRIČAONICA 3.

<sup>1</sup> Klinika za infektivne i tropske bolesti, Vojnomedicinska akademija, Beograd

<sup>2</sup> Klinika za reumatologiju i imunologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

### REUMATSKE BOLESTI I JETRA

Rukovodilac: DUŠAN STEFANOVIĆ<sup>2</sup>,

Uvodničari: DARKO NOŽIĆ<sup>1</sup>, BOJANA KNEŽEVIĆ<sup>2</sup>, BRANISLAVA GLIŠIĆ<sup>2</sup>

**KRATAK SADRŽAJ:** *Realnu učestalost i klinički značaj oštećenja jetre u reumatskim bolestima je često veoma teško utvrditi iz više razloga. Prvo, biopsije jetre se retko rade kod ove kategorije bolesnika; drugo, lekovi koji se upotrebljavaju u reumatologiji su veoma često hepatotoksični i teško je razlikovati hepatične manifestacije osnovne bolesti i potencijalnu hepatotoksičnost primenjenih lekova. Različite autoimunske reumatološke bolesti mogu biti udružene sa oštećenjem jetre. Najčešće su u pitanju sistemski eritemski lupus, reumatoidni artritis, Sjogrenov sindrom, miozitis, vaskulitisi, antifosfolipidni sindrom, Behcetov sindrom i sistemska skleroza. S druge strane mnoge primarne bolesti jetre u svojoj simptomatologiji mogu imati ekstrahepatične reumatološke manifestacije. To su hronični hepatitis C sa krioglobulinemijskim sindromom, hepatitis B, hronični autoimunski hepatitis i primarna bilijarna ciroza. Ponekad je i posle detaljnih kliničkih ispitivanja teško reći da li bolesnik ima primarnu bolest jetre sa udruženim kliničkim i autoimunskom fenomenima koji se javljaju kod reumatoloških oboljenja ili su znaci i simptomi oštećenja jetre samo jedna od manifestacija sistemskih bolesti vezivnog tkiva.*

*Ključne reči: sistemske bolesti vezivnog tkiva, bolesti jetre, hepatitis b virus, hepatitis C virus, antireumatski lekovi*

### SISTEMSKE BOLESTI VEZIVNOG TKIVA I JETRA

#### Sistemski eritemski lupus (SLE)

Prema literarnim podacima jetra je zahvaćena u 8-23% pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom (1). Najvažniji klinički znaci su hepatomegalija (39%), splenomegalija (6%) i ikterus (24%). Preko 20% bolesnika ima povećane serumske transaminaze ili patohistološke promene na biopsiji jetre. Najčešći patohistološki nalaz je steatoza jetre koja nije uzrokovana primenom kortikosteroidne terapije (2). Kod pacijenata sa SLE i lezijom jetre veoma je važno utvrditi da li postoji konkomitantna primena lekova koji bi mogli biti hepatotoksični. Izuzetno je važna i diferencijalna dijagnoza između lezije jetre u sklopu SLE i hroničnog autoimunskog hepatitisa (ranije nazvanog lupoidni hepatitis). Prisustvo antiglatkomišićnih antitela (ASMA) obično ukazuje na autoimunski hepatitis dok su antitela prema dvostruko lančanoj DNK (anti ds DNA) prisutna samo kod SLE. Hronični autoimunski hepatitis je hronična nekroinflamatorna bolest jetre nepoznate etiologije sa prisutnim cirkulišućim autoantitelima (ANA, ASMA), izraženom hipergamaglobulinemijom, hepatocelularnom inflamacijom i nekrozom koje mogu dovesti do ciroze i jetrine insuficijencije. Kod ove bolesti veoma su česti simptomi koji se javljaju i kod bolesnika sa SLE kao što su povišena temperatura,

artralgije, malaksalost, gubitak apetita i žutica. Autoimunski hepatitis se najčešće klinički manifestuje u periodu od 16-30 godine života ili posle pedesete godine. Kada se manifestuje u poznijoj dobi u oko 13 % slučajeva je udružen sa drugim reumatološkim bolestima ili manifestacijama kao što su reumatoidni artritis, SLE, Sjogrenov sindrom, mononeuritis multipleks, perikarditis i dr.

Kod oba entiteta, pored medikamentoznog oštećenja jetre, neophodno je isključiti i virusnu etiologiju oštećenja jetre (uraditi HBsAg i anti HCV).

### **Reumatoidni artritis (RA)**

Kod reumatoidnog artritisa najčešće izmenjen parametar koji ukazuje na disfunkciju jetre je povišenje alkalne fosfataze koje se konstatuju u oko 50% bolesnika sa RA, dok su serumske transaminaze najčešće normalne (3). Nije uvek jasno da li je alkalna fosfataza jetrinog ili koštanog porekla ali analiza frakcija alkalne fosfataze ukazuje da je kod najmanje u trećine pacijenata ona poreklom iz jetre. Promene na biopsiji jetre su nespecifične i najčešće se prezentuju hiperplazijom Kupferovih ćelija, steatozom i periportalnom mononuklearnom ćelijskom infiltracijom (4).

### **Stilova bolest (u dece i odraslih)**

Zahvaćenost jetre kod Stillove bolesti je česta. Hepatomegalija se konstatuje u više od 50% bolesnika (5). Povišene vrednosti serumskih transaminaza javljaju se u 92% bolesnika a u 17% od njih čak više od pet puta iznad gornje granice normale. Oko 65% bolesnika ima povišene vrednosti bilirubina i alkalne fosfataze (6). Kod većine bolesnika-oko 75%, nadjen je asimptomatski porast enzima koji klinički nije bio praćen subjektivnim tegobama. Mada se patološke vrednosti enzima jetre obično normalizuju sa početkom kortikosteroidne terapije ili čak i spontano, opisani su slučajevi teških fulminantnih hepatitisa koji su zahtevali transplantaciju jetre (7).

### **Syndroma Felty**

Incidenca zahvaćenosti jetre u Felty-evom sindromu se razlikuje kod različitih objavljenih studija. U jednoj od studija hepatomegalija je nadjena kod 68% bolesnika, dok je porast serumskih transaminaza nadjen kod 25% bolesnika. Najveći problem kod ovog sindroma može biti portna hipertenzija sa varikozitetima jednjaka i krvarenjima iz gastrointestinalnog trakta (8). Kod ovih bolesnika nadjeno je umereno povećanje enzima. Nodularna regenerativna hiperplazija koja je veoma retko nadjena kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom, javlja se češće kod bolesnika sa Felty-evim sindromom. U jednoj od studija histološki nalaz nodularne regenerativne hiperplazije je nadjen kod 35% bolesnika (9).

### **Sistemska skleroza**

Lezija jetre u ovoj bolesti je retka. U pojedinim studijama nadjena je teža lezija kod oko 1% obolelih od kojih je nekoliko imalo primarnu bilijarnu cirozu, primarni sklerozirajući holangitis, a nekoliko PBC sa CREST sindromom (8).

### **Syndroma Sjogren**

Sjogrenov sindrom je često povezan sa lezijom jetre, u čak 25% bolesnika se može naći hepatomegalija, kao i povišene vrednosti serumskih transaminaza. Incidenca je veća kod bolesnika kod kojih je nadjeno i autoimuno oboljenje jetre (primarna bilijarna ciroza, autoimuni hepatitis, kriptos-

gena ciroza). Neke studije nam ukazuju da je patogeneza oštećenja jetre kod bolesnika sa PBC slična patogenezi oštećenja pljuvačne žlezde u Sjogren (10). Svi bolesnici sa Sjogrenovim sindromom kod koji su detektovana antimitohondrijska antitela (AMA) su imali biohemijske pokazatelje lezije jetre. Zapažena je velika učestalost HCV infekcije kod bolesnika sa sicca sindromom, kao i kod bolesnika sa primarnim Sjogrenovim sindromom (11).

### **Antifosfolipidni sindrom**

Antifosfolipidni sindrom je retko povezan sa lezijom jetre, u ovom sindromu najčešće su zahvaćeni mali intrahepatični krvni sudovi koji dovode do okluzije hepatičnih vena i razvoja Budd Chiari-vog sindroma, ili je histološki vidjena nodularna regenerativna hiperplazija. Kod većine ovih bolesnika registruje se porast serumskih transaminaza i simptomi portne hipertenzije (12).

### **Polymialgia rheumatica (PMR) i arteritis džinovskih ćelija**

U nekoliko studija dokazana je poremećena funkcija jetre kod oko 40-60% bolesnika sa PMR ili arteritisom džinovskih ćelija. Najčešći poremećaji bili su porast vrednosti alkalne fosfataze. Histološki nalaz nije bio specifičan, Najčešće je nadjena masna infiltracija jetre, portna infiltracija mononuklearima, granulomi ali nije bilo korelacije sa biohemijskim nalazima (8).

### **Hepatotoksičnost lekova u terapiji sistemskih bolesti vezivnog tkiva**

Oštećenje jetre lekovima može nastati u slučaju uzimanja normalne doze leka, predoziranje lekovima ili u slučaju namernog uzimanja veće doze leka pri pokušaju suicida. Lezija jetre može varirati od veoma blage asimptomatske sa blagim povećanjem serumskih transaminaza ili parametara holestaze pa do fulminantnog hepatitisa kod bolesnika bilo na monoterapiji (hidroksihlorokin, sulfasalazin) bilo na kombinovanoj terapiji (metotrexat/metotrexat+leflunomid). Stoga je bitno da se pri određivanju terapijske doze vodi računa o starosti bolesnika, drugim oboljenjima, naročito hroničnim oboljenjima jetre i bubrega (13).

### **Salicilati**

Hepatotoksičnost salicilata u terapijskim dozama opisana je i u normalnoj populaciji. Primećen je porast vrednosti transaminaza i alkalne fosfataze kod obolelih od reumatoidnog artritisa na terapiji salicilatima. Biopsija jetre ukazuje na degeneraciju hepatocita, masnu infiltraciju i infiltrate mononuklearima. Kod većine bolesnika nakon prekida terapije enzimske vrednosti su se vratile na normalu. Najveće studije o hepatotoksičnosti radjene su kod bolesnika sa juvenilnim reumatoidnim artritisom. U više od 50% bolesnika nadjen je porast serumskih transaminaza, redje porast LDH i ALP, kao i porast bilirubina i produženo protrombinsko vreme. U nekoliko slučajeva opisivana je klinička slika slična Reye-ovom sindromu (masna jetra sa encefalopatijom), koja se popravila nakon prestanka terapije. Hepatotoksično delovanje salicilata je retko težeg stepena i nije praćeno hepatomegalijom. Patološki nalazi su reverzibilni i terapija se može nastaviti ako lezija jetre ne progledira (8).

### **Nesteroidni antiinflamatorni lekovi**

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) mogu izazvati širok dijapazon oštećenja jetre počev od asimptomatskog povišenja aktivnosti serumskih aminotransferaza preko slike akutnog hepatitisa do fulminantnih hepatitisa sa letalnim ishodom. Aproximativna incidenca oštećenja jetre na ve-

likom broju bolesnika je od 3,7-5 slučajeva na 100.000 lečenih godišnje (14,15). Većina lekova dovodi do hepatocelularne nekroze, neki dovode do oštećenja žučnih kanala i kanalića što rezultira holestazom a najređe dolazi do oštećenja entotela jetrinih venula što se manifestuje venookluzivnom bolešću. Procenjuje se da je rizik od oštećenja jetre deset puta veći ukoliko se NSAIL primenjuju zbog reumatoidnog artritisa (RA) u odnosu na druge vrste artritisa (14). Istovremena primena drugih hepatotoksičnih lekova potencira hepatotoksičnost NSAIL kod RA. Bolesnici sa sistemskim eritemskim lupusom su podložniji hepatotoksičnosti ibuprofena od bolesnika sa drugim reumatskim bolestima. Hepatitis C je hronična inflamatorna bolest jetre koja je često udružena sa artralgijama posebno ukoliko postoji krioglobulinemija. Kod tih bolesnika se često koristio ibuprofen koji je često dovedio do još većeg povišenja serumskih transaminaza. Iz tih razloga je kod ovih bolesnika bezbednije primeniti acetaminofen u manjim dozama. Žene su izgleda podložnije hepatotoksičnosti NSAIL pogotovo ukoliko uzimaju više lekova, npr. neki NSAIL uz aspirin kao antiagregaciono sredstvo (15). NSAIL starijih generacija koji su manje selektivni prema COX - 2 češće daju oštećenja jetre () mada su oni do sada više primenjivani od selektivnih inhibitora . Najčešće se radi o asimptomatskom povišenju serumskih transaminaza mada su opisani i akutni holestatski hepatitis uzrokovan ibuprofenom (15), ali i hronični aktivni hepatitis autoimune geneze pokrenuti diklofenakom (16). Selektivniji inhibitori COX-2 ređe daju oštećenja jetre ali su opisani slučajevi akutnog hepatitisa uzrokovanog nimesulidom pa čak i fulminantni hepatitis (17). Opisan je samo jedan slučaj akutnog hepatitisa uzrokovanog sa meloksikamom (18). Izgleda da najmanju hepatotoksičnost imaju i najselektivniji inhibitori COX-2 celekoksib i etorikoksib.

### **Metotrexat**

Kod oko 60% bolesnika koji su primali metotreksat nadjen je prolazni porast enzima jetre. Pri upotrebi metotreksata fibroza jetre je retka manifestacija (2,63%) (19), ali je potreban oprez pri dugotrajnoj upotrebi leka, jer nalaz fibroze jetre korelira sa koncentracijom metotreksata i njegovih metabolita u tkivu jetre. Preporučuje se sledeće praćenje: redovna kontrola funkcije jetre, i ukoliko se povišena vrednost AST održava u 5 od 9 ili 6 od 12 kontrola onda je potrebno uraditi biopsiju jetre. Poseban oprez je neophodan kod bolesnika sa prethodnim oštećenjem jetre kao što su abuzus alkohola, virusna infekcij ajtere, debljina i dijabetes melitus (20).

### **Sulfasalazin**

Sulfasalazin je prepoznat kao jedan od mogućih uzoka fulminantnih imunoalergijskih hepatitisa, pogotovo kod pedijatrijskih bolesnika (21).

### **Biološka terapija**

Lezija jetre kod primene biološke terapije je veoma redak događaj. Ona može varirati od blagog povećanja vrednosti serumskih transaminaza pa do teških formi hepatotoksičnosti koje se veoma retko sreću. U retkim slučajevima kod bolesnika koji su imali predispoziciju za autoimuni hepatitis tokom lečenja infliksimabom došlo je do aktivacije hepatitisa. Kod bolesnika lečenih inhibitorom IL-6-Tocilizumabom, naročito u kombinaciji sa Metotreksatom registrovan je blag porast serumskih transaminaza koji je bio reverzibilan. Proučavajući upotrebu biološke terapije kod reumatoloških bolesnika koji imaju hroničnu virusnu infekciju jetre dobijeni su različiti podaci. Smatra se da je primena TNF inhibitora (infliksimab, etanercept i adalimumab) u lečenju hepatitisa C zajedno sa antiviralnom terapijom sigurna, dok primena biološke terapije (TNF inhibitora i rituksimaba) može dovesti kod bolesnika do reaktivacije hepatitisa B (22,23)

## Reumatološke manifestacije hroničnog hepatitisa C

Hronični hepatitis C se može klinički manifestovati sa različitim spektrom ekstrahepatičnih manifestacija. U 50-90% bolesnika sa esencijalnom mešovitom krioglobulinemijom konstatuju se antitela prema virusu hepatitisa C a simptomi su ispoljeni kod 25-30% ovih bolesnika (24). Najčešće kliničke manifestacije su brže zamaranje, artralgijske i artritisne, purpura, Raynoodov fenomen, vaskulitisi, periferne neuropatije, sicca sindrom i glomerulonefritis. Artralgijske su dominantna ekstrahepatična klinička manifestacija koja ukazuje na krioglobulinemiju. Ređi entitet predstavlja artritis u sklopu HCV infekcije koji nije udružen sa krioglobulinemijom. S obzirom da 50-80% bolesnika sa HCV infekcijom ima pozitivan reuma faktor (RF) često se kod ovih bolesnika pogrešno postavlja dijagnoza reumatoidnog artritisa. U diferencijalnoj dijagnozi može pomoći odsustvo antitela prema cikličnom citrulinanom peptidu (anti-CCP) kod pacijenata sa HCV artritismom. Postoje terapijske nedoumice kod artritisa udruženog sa krioglobulinemijom kod pacijenata sa HCV infekcijom. U najvećem broju slučajeva indikovana je antivirusna terapija pegilovanim interferonom i ribavirinom koja dovodi do smanjenja koncentracije krioglobulina i smirivanja simptoma artritisa. Male doze kortikosteroida, hidroksihlorokvin i metotreksat primenjeni su kod manjeg broja bolesnika sa povoljnim kliničkim efektom mada je njihova duža primena nepouzdana zbog mogućeg hepatotoksičnog efekta i potenciranja virusne replikacije.

S obzirom da preko 20% bolesnika sa hroničnim hepatitisom C ima titar antinuklearnih antitela veći od 1:40 bolest može imponovati kao SLE pogotovu ukoliko postoji artritis. U tim slučajevima dilemi može razrešiti anti-ds DNK koja je pozitivna samo kod SLE.

Sicca sindroma je čest kod pacijenata sa HCV infekcijom što implicira da bi hronična HCV infekcija mogla biti uzrok sekundarnog Sjogrenovog sindroma (25)

## Reumatološke manifestacije hepatitisa B

Ekstrahepatične manifestacije javljaju se i kod akutnog i kod hroničnog hepatitisa B. Važno ih je poznavati jer se često javljaju i bez klinički ispoljene bolesti jetre i pogrešno se dijagnostički interpretiraju

U akutnom hepatitisu B sinovijalni simptomi se mogu javiti ili samostalno ili u sklopu sindroma serumske bolesti. Po lokalizaciji zahvaćenih zglobova i jutarnjoj ukočenosti artritisni mogu biti slični akutnom reumatoidnom artritisu. Mogu se javiti i poliartritisni tenosinovitisni. Ovi simptomi obično 2 do 3 nedelje prethode drugim simptomima akutnog hepatitisa. Poliartralgijske nekada mogu perzistirati mesecima.

Nedvosmislena je veza između hepatitisa B virusne infekcije i nodoznog poliarteritisa (PAN). Serološki se HBV infekcija konstatuje kod 36-70% pacijenata sa PAN (10). Mada je spektar komplikacija bolesti sličan kod formi sa i bez HBV markera izgleda da su neke manifestacije, kao što su infarkt bubrega, maligna hipertenzija, orhiepididimitis i mezenterična ishemija češći kod HBV formi.

S obzirom da u patogenezi HBV oblika bolesti učestvuju imunski kompleksi koji sadrže HBsAg, u terapiji su najdelotvorniji antivirusni, samostalno ili u kombinaciji sa plazmaferezom (26).

## Zaključak

Postoji povezanost između sistemskih bolesti vezivnog tkiva (SBVT) i jetre. Asimptomatska hepatomegalija i povišene vrednosti serumskih transaminaza i alkalne fosfataze se često sreću kod bolesnika sa SBVT koje mogu biti takve ili u sklopu samog oboljenja ili u sklopu toksičnog uticaja lekova koji se koriste u terapiji. Histološkim pregledom tkiva jetre nalaze se nespecifične promene koje su

najčešće reverzibilne i po prekidu terapije dolazi obično do normalizacije funkcije. Ekstrahepatičke manifestacije u toku infekcije virusima hepatitisa B i C mogu imati kliničku sliku sličnu SBVT, što treba imati u vidu radi primene adekvatne terapije. Najčešći diferencijalno dijagnostički problem mogu predstavljati primarna imunološka oboljenja jetre koja su često udružena sa drugim autoimunim fenomenima.

## LITERATURA:

1. Ivai M, Harada Y, Ishii M et al. Autoimmune hepatitis in patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2003;22:234-6.
2. Ross A, Friedman LS. The liver in systemic disease. In: Bacon BR, O,Grady JG, Bisceglie AM, Lake JR, editors. *Comprehensive Clinical Hepatology*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier Ltd. 2006:537-47.
3. Thomson PE, Houghton BJ, Clifford C, et al. The source and significance of raised serum enzymes in rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1990; 280:869.
4. Rau R, Pfenninger K, Boni A. Proceedings: liver function tests and liver biopsies in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1975;34:198-9.
5. Walkner NJ, Zurier RB. Liver abnormalities in rheumatic diseases. *Clin Liver Dis* 2002; 6:933-946.
6. Soultati A, Dourakis S. Hepatic manifestation of autoimmune rheumatic disease. *Ann of Gastroenterol* 2005; 18(3): 309-324.
7. Yamanaka J, Saito S, Kuroda N, et al. Successful living related liver transplantation for adult Still's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1009-1010.
8. Wienblatt ME, Tesser JR, Gilliam JH. The liver in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 1982;11:399-405.
9. Wanless I. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver : a report of 64 cases among 2.500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *HEPATOLOGY* 1990;11:787-797.
10. Constantopoulos SH, Tsianos EV, Montsopoulos HM. Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1992;18:617-635.
11. Csepregi A, Szodoray P, Zeher M. Do autoantibodies predict autoimmune liver disease in primary Sjogren's syndrome? Data of 180 patients upon a 5 year follow up. *Scand J Immunol* 2002;56:623-629.
12. Asherson RA, Cervera R. Unusual manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 25:61-78.
13. Schiemann U, Kellner H. Gastrointestinal side effects in the therapy of rheumatologic diseases. *Z Gastroenterol* 2002;40:937-943.
14. Rodriguez Garcia LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Jick H. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 1994;154(3): 311-16.
15. Lacroix I, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H, Pathak A, Montastrue J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced liver injury; a case-control study in primary care. *Fundament Clin Pharmacol* 2004;18: 201-6.
16. Tyagi P, Sharma BC, Sarin SL. Cholestatic liver injury due to ibuprofen. *Indian J Gastroenterol* 2005; 24:77-8.
17. Merlani G, Fox M, Oehan HP, CThomas G, Renner EL, Fattinger K et al. Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide. *Europ J Clin Pharmacol* 2001;57(4) 321-6.
18. Staerkel P, Horsmans Y. Meloxicam-induced liver toxicity. *Acta Gastroenterol Belg* 1999;62: 255-6.

19. Chandran G, Ahern MJ, Hall PD, Geddes R, Smith MD, Hill W et al. Cirrhosis in patients with rheumatoid arthritis receiving low dose methotrexate. *Br J Rheumatol* 1994;33:981-4.
20. Kremer JM, Furst DE, Weinblatt ME, Blotner SD. Significant changes in serum AST across hepatic histological biopsy grades; prospectives analysis of 3 cohorts receiving methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:459-461.
21. Besnard M, Debray D, Durand P, Fabre M, Chardot C, Cezard JP. Fulminant hepatitis in two children treated with sulfasalazine for Crohns disease. *Arch Pediatr* 1999;6:643-646.
22. Calabrese LH, Zein N. Biologic agents and liver toxicity: an added concern of therapeutic opportunity? *Nature Clin Pract Rheumatol* 2007;3:422-423.
23. Saag KG, Teng GG, patkar Hm, et al. American college of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59: 762-784.
24. Wright T, Manns M. Hepatitis C. in Zakim and Boyers HEPATOLOGY.a text of liver diseases. Saunders 2006. Fifth edition .670-671
25. Casais R, Munoz S, Medina F. et al. Systemic autoimmune diseases in patients wit hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (The HISPAMEC Registry). *J Rheumatol* 2009;36(7):1442-8
26. Theal JJ, Mason A. Pathogenesis of extrahepatic manifestation of hepatitis B. *Curr Hepatitis Rep* 2004;3:160-66.

---

## SUMMARY

*Militar Medical Academy-Belgrade*

### **RHEUMATIC DISEASES AND LIVER**

DARKO NOŽIĆ, DUŠAN STEFANOVIĆ, BOJANA KNEŽEVIĆ, BRANISLAVA GLIŠIĆ

Real frequency and clinically significant hepatic dysfunction is very hard to establish. One of the reasons is that biopsy of the liver are very rare done at this category of the patients, second: drugs that are used in rheumatology are hepatotoxic. It is important to make exclusion of potentially hepatotoxic drugs or coincident viral hepatitis, but there is the question whether liver involvement emerges as manifestation of generalized connective tissue disease or potentially hepatotoxic drugs. A variety of autoimmune rheumatic diseases have been associated with liver involvement. The most common are: Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis, Sjogren's syndrome, Myositis, Vasculitis, Antiphospholipid syndrome, Behcet's syndrome and Systemic sclerosis. However there are a lot of patients with primary liver disease and associated extrahepatic rheumatic manifestations. They are chronic HCV infection with cryoglobulinemic vasculitis, Hepatitis B infection, Chronic autoimmune hepatitis and primary Biliary Cirrhosis. Sometimes after careful exclusion of all aetiologies the question remains to classify patient as having primary liver disease or as having liver disease as manifestation of generalized connective tissue disease.

Key words: connective tissue disease, liver diseases, hepatitis B virus, hepatitis C virus, antirheumatic drugs

## PRIČAONICA 4.

<sup>1</sup>*Institut za reumatologiju, Beograd*

<sup>2</sup>*Klinika za reumatologiju, Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“*

### RANA DIJAGNOZA SISTEMSKJE SKLEROZE

Moderator: PREDRAG OSTOJIĆ <sup>1</sup>

Uvodničari: SLAVICA PAVLOV-DOLIJANOVIĆ <sup>1</sup>, BOJANA STAMENKOVIĆ <sup>2</sup>,  
KATARINA SIMIĆ-PAŠALIĆ <sup>1</sup>

#### Uvod

##### **Predrag Ostojić**

Rana dijagnoza i efikasno lečenje sistemske skleroze (SSc), pre nego što nastupe značajna ireverzibilna oštećenja unutrašnjih organa, jedan je od najvećih izazova savremene reumatologije. Zbog toga što je bolest retka i što su rani simptomi nespecifični, dijagnoza se najčešće postavlja tek nakon više godina od pojave prvih tegoba. Raynaudov fenomen (RPh), poremećaj koji se karakteriše bleđilom i modrilom prstiju šaka ili stopala pri izlaganju hladnoći, kod 97% bolesnika sa SSc prethodi mesecima ili čak godinama ispoljavanju drugih simptoma i znakova bolesti. Potrebno je među velikim brojem osoba sa RPh, prepoznati one sa visokim rizikom za razvoj SSc. Pored rane dijagnoze same bolesti, ne manje značajno je i pravovremeno otkrivanje oštećenja važnih unutrašnjih organa. Vodeći uzroci prevremene smrti bolesnika sa SSc su plućna hipertenzija i sklerodermijska renalna kriza. Rano prepoznavanje i lečenje ovih visceralnih manifestacija, značajno poboljšava preživljavanje i prognozu bolesnika sa SSc.

#### Prepoznavanje osoba sa Raynaudovim fenomenom i rizikom za razvoj SSc

##### **Slavica Pavlov-Dolijanović**

Na osnovu još uvek važećih kriterijuma za klasifikaciju SSc (ACR kriterijumi iz 1980. godine) dijagnoza bolesti se postavlja kasno kada je fibroza znatno napredovala i kada su mogućnosti lečenja ograničene. Neki dijagnostički postupci mogu pomoći u predviđanju razvoja SSc i ranoj dijagnozi ove bolesti. Kako se kod 97% bolesnika sa SSc kao prvi znak oboljenja javlja RPh, koji nedeljama, mesecima, a često i godinama prethodi ispoljavanju ostalih simptoma i znakova bolesti, to je ispitivanje osoba sa RPh veoma značajan i izazovan zadatak. RPh se javlja čak kod 2-10% osoba opšte populacije. Najčešće nije povezan sa bilo kakvom bolešću. Tada se zove primarni RPh, i predstavlja prolazan poremećaj koji ne ostavlja trajne posledice. Samo oko 10% osoba sa RPh (oko 0,2-1% populacije) obole od neke sistemske bolesti. Te osobe imaju sekundarni RPh, a najčešća sistemska bolest od koje obole je SSc. Kapilaroskopska ispitivanja osoba sa RPh su pokazala da se kod nekih od njih oštećenja kapilara tipična za SSc mogu videti mesecima, pa i godinama pre ispoljavanja drugih znakova bolesti, te da mogu predvideti razvoj SSc kod ovih osoba (1,2). Osobe sa RPh i nalazom sklerodermnog oblika kapilaroskopskih promena imaju 160 puta veću šansu da razviju SSc u odnosu na ispitanike koji nemaju taj tip oštećenja kapilara. Osobe sa RPh i normalnim izgle-

dom kapilara na kapilaroskopiji, po pravilu ne ispoljavaju znake sistemskih bolesti u toku života (3). Zbog toga se normalan kapilaroskopski nalaz u osoba sa RPh smatra značajnim pokazateljem primarnog RPh, a patološki kapilaroskopski nalaz ukazuje na budući razvoj sistemske bolesti, tj. na sekundarni Raynaudov fenomen (3). Antinukleusna antitela u visokom titru, i pojedina specifična antitela na nukleusne antigene kao što su anticentromerna antitela (ACA) i antitela na topoizomerazu-I (ATA), takođe se kao i kapilaroskopske promene, mogu otkriti mesecima pa i godinama pre kliničkog ispoljavanja SSc i mogu poslužiti ne samo kao dodatni prognostički pokazatelji budućeg ispoljavanja bolesti kod osoba sa RPh, već mogu pomoći i u ranoj proceni težine i toka bolesti (4). Zato što se RPh javlja godinama pre kliničkog ispoljavanja SSc, a sklerodermni tip kapilaroskopskih promena i autoantitela (ANA, ACA, ATA) mogu među osobama sa RPh da izdvoje malu podgrupu sa visokim rizikom budućeg ispoljavanja SSc godinama pre nego što se pojave drugi klinički znaci, LeRoy i Medsger predložili su ih kao kriterijume za ranu dijagnozu SSc. Danas se dijagnoza SSc može rano postaviti na osnovu nalaza RPh, sklerodernog tipa kapilaroskopskih promena i prisustva autoantitela (ANA, ACA, ATA).

## Rana dijagnoza plućne hipertenzije kod bolesnika sa SSc

### Bojana Stamenković

Plućna arterijska hipertenzija (PAH) i plućna hipertenzija (PH) usled intersticijske bolesti pluća vodeći su uzroci smrti bolesnika sa SSc (5). PAH je uglavnom kasna komplikacija bolesti, prisutna u 12-16% bolesnika. Definiše se kao vrednost srednjeg plućnog arterijskog pritiska (mPAP)  $\geq$  25mmHg u miru, odnosno  $\geq$  30mmHg u naporu, uz normalan plućni kapilarni pritisak ( $\leq$ 15mmHg), u odsustvu bolesti levog srca. Povećanje mPAP dovodi do opterećenja desne komore, njene dilatacije, insuficijencije i smrti (6). S obzirom na činjenicu da je jednogodišnja stopa preživljavanja bolesnika sa SSc i PAH prema literaturnim podacima 50-87% (7,8), od izuzetnog je značaja postaviti ranu dijagnozu i rano započeti lečenje u cilju modifikovanja i usporavanja toka bolesti.

Prvi simptom koji ukazuje na moguću PAH kod bolesnika sa SSc je osećaj nedostatka vazduha pri naporu. Ali ovaj simptom je nespecifičan i neretko se tumači kao posledica intersticijske fibroze pluća, anemije ili čak smanjene kondicije bolesnika. Zato ne čudi podatak da se dijagnoza PAH kod 81% bolesnika sa SSc postavlja kasno, kada je bolesnik već u III ili IV funkcionalnoj klasi (7).

Poslednjih godina prepoznati su faktori rizika za razvoj PAH u SSc. To su ženski pol, ograničeni oblik bolesti, početak bolesti u starijem životnom dobu, teški oblici Raynaudovog fenomena i periferne vaskulopatije, izolovano smanjenje transfer-faktora za ugljen monoksid (DLCO) i koeficijenta difuzije (DLCO/VA) uz očuvan forsirani vitalni kapacitet (FVC), te povišen nivo N-terminalnog moždanog natriuretičkog peptida (N-Tpro BNP) u serumu, kao i prisustvo ACA i/ili anti-U3-RNP antitela (9,10).

Predloženi algoritam za skrining (11) podrazumeva redovan klinički pregled, ispitivanje parametara plućne funkcije i Doppler-ehokardiografiju najmanje jednom godišnje kod svih bolesnika sa SSc, kao i kateterizaciju desnog srca kod bolesnika, kod kojih se na osnovu Doppler-ehokardiografije sumnja na postojanje PAH. Doppler-ehokardiografskim pregledom je PAH utvrđena kod 35-49% bolesnika sa SSc, dok se kateterizacijom desnog srca PAH dijagnostikuje kod 8-12% bolesnika. Drugim rečima, ehokardiografija je značajna skrining metoda u identifikaciji bolesnika sa visokim rizikom za PAH, dok je kateterizacija obavezna u svim slučajevima gde je ehokardiografski postavljena sumnja na PAH.

## Rano prepoznavanje sklerodermijske renalne krize

**Katarina Simić-Pašalić**

Klasična, najčešća, najteža i najvažnija manifestacija bubrežne bolesti u SSc je "sklerodermijska renalna kriza" (SRK). Procena je da se javlja kod oko 10% bolesnika sa SSc, a od tog broja, kod 90% sa difuznim oblikom bolesti. Tipično se ispoljava iznenadnim i izraženim porastom arterijskog pritiska i akutnom bubrežnom slabošću. Ova manifestacija bolesti, prvi put opisana 1863. godine, pre uvođenja inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEI) u njenom lečenju, bila je vodeći uzrok smrti bolesnika sa SSc. U periodu od 1972-2002. godine smrtnost od SRK je od 42% snižena do 6% (u prvoj godini nastanka SRK od 85% na 24%). Ipak, SRK i dalje spada u nekoliko urgentnih stanja u reumatologiji, koja zahteva rano otkrivanje i agresivno lečenje (12).

Faktori rizika za razvoj SRK su difuzna forma SSc, sa brzim zahvatanjem kože i kratkog trajanja (66% SRK se dešava u prvoj godini trajanja bolesti, a 86% do četvrte godine trajanja bolesti) i primena kortikosteroida (u dozi većoj od 15mg/dnevno). Drugi značajni faktori rizika su prisustvo antitela na RNA-polimerazu-III, kontraktura velikih zglobova, tetivno trenje i pojava novih srčanih manifestacija, kao što su perikarditis i srčana slabost. I kod ograničenog oblika SSc se razvija SRK, ali u bolesti dužeg trajanja i veoma retko (kod oko 2% bolesnika) (13,14,15).

Glavne kliničke manifestacije SRK su iznenadni, novonastali porast arterijskog pritiska (kod 90% bolesnika  $\geq 150/85$ mmHg ili skok sistolnog pritiska  $\geq 30$ mmHg ili dijastolnog za  $\geq 20$ mmHg), nekad malignog toka. SRK karakteriše nagli, brz nastanak bubrežne slabosti (kod  $\geq 96\%$  - porast serumskog kreatinina za  $\geq 50\%$  u odnosu na raniju vrednost ili  $\geq 120\%$  u odnosu na gornju fiziološku vrednost za datu laboratoriju). Pomenute dve manifestacije se smatraju glavnim kriterijumima za dijagnozu SRK. Laboratorijskim ispitivanjem osim porasta azotnih materija možemo naći i znake mikroangiopatske hemolitičke anemije - MAHA (kod 60% bolesnika - retikulocite, šizocite u razmazu periferne krvi), trombocitopeniju (kod 50% -  $Tr \leq 100 \times 10^9/l$ ), a u sedimentu urina prisustvo proteinurije (++) , eritrociturije ( $>10$  bledih eritrocita u vidnom polju). Navedene laboratorijske manifestacije se smatraju sporednim kriterijumima za dijagnozu SRK. Kod dela bolesnika (10%) SRK se ispoljava bez hipertenzije („normotenzivna SRK“), ali je isto kao i „hipertenzivna SRK“ praćena ostalim kliničkim i laboratorijskim manifestacijama SRK. Za dijagnozu je potrebno da bolesnik ispunjava jedan glavni i bar jedan sporedni kriterijum (12).

Kako bi se na vreme otkrilo razvijanje SRK, preporučuje se redovno i pažljivo praćenje arterijskog pritiska kod svakog bolesnika sa SSc, naročito onih kod kojih bolest traje kraće od 5 godina. Jednom u 3 do 6 meseci treba kontrolisati krvnu sliku, urin i biohemijske parametre. U slučaju pojave skoka krvnog pritiska, zabeleženo u dva odvojena merenja, što pre (tokom prvih 72 sata) treba uraditi pomenute laboratorijske analize, a ukoliko nađemo kliničke i/ili laboratorijske znake SRK, započeti lečenje primenom ACEI, sa postupnim povećanjem doze, po potrebi dodavanjem drugih vazodilatatora uz monitoring, optimalno u bolničkim uslovima (16).

## Ključne poruke radionice

### Predrag Ostojić

1. Sve bolesnike sa RPh treba uputiti na kapilaroskopski pregled. Ukoliko se nađu morfološke i funkcionalne promene karakteristične za SSc („sklerodermni tip kapilaroskopskih promena“) uraditi i serološke analize (ANA, ACA i ATA)
2. Bolesnici sa RPh, sklerodermnim tipom kapilaroskopskih promena i pozitivnim ukupnim ANA, odnosno pozitivnim ACA ili ATA, ispunjavaju kriterijume za dijagnozu rane SSc
3. Kod svih bolesnika sa SSc koji se žale na teže podnošenje napora zbog osećaja nedostatka vazduha, treba posumnjati na mogući razvoj PAH
4. Najmanje jednom u 6-12 meseci kod svih bolesnika sa SSc uraditi ispitivanje plućne funkcije sa difuzijskim kapacitetom. Izolovano smanjenje DLCO i DLCO/VA, uz očuvan FVC može biti znak moguće PAH. Najmanje jednom godišnje treba uraditi Doppler-ehokardiografiju, a bolesnike kod kojih je ovom metodom procenjen povećan srednji pritisak u desnoj komori uputiti na kateterizaciju
5. Značajan porast arterijskog krvnog pritiska u odnosu na prethodni period, praćen porastom kreatinina u krvi i patološkim nalazom u sedimentu urina (eritrociturija, proteinurija), nekad praćen znacima mikroangiopatske hemolizne anemije (retikulocitoza i shizociti u razmazu periferne krvi), ukazuje na razvoj SRK
6. U 10% slučajeva SRK je normotenzivna

## LITERATURA

1. Kallenberg CG. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16:11-30
2. Maricq HR, Weinberg AB, LeRoy EC. Early detection of scleroderma spectrum disorders by in vivo capillary microscopy: a prospective study of patients with Raynaud phenomenon. *Journal of Rheumatology* 1982; 15: 234-238
3. Pavlov-Dolijanović S, Damjanov N, Zlatanović M, Radunović G, Stanišić D, Ostojić P. Prognostički značaj kapilaroskopskog nalaza u predviđanju ishoda primarnog Raynaudovog fenomena - studija praćenja 2907 osoba. *Acta Rheum Belgrad* 2005; 35 (supp 1):25-34
4. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynauds phenomenon to Systemic sclerosis. A twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58:3902-3912
5. Hsu V, PHAROS Investigators. Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS): Two Year Outcomes for Prepulmonary Arterial Hypertension (PAH). *ClinExpRheumatol* 2010;1St Systemic Sclerosis World Congress, Abstracts
6. Simonneau G, Galie N, Rubin L et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S5-12
7. Matucci Cerinic M, Steen V, Nash P, Hachulla E. The complexity of managing systemic sclerosis: screening and diagnosis. *Rheumatology* 2009;48(3):8-13
8. Stamenkovic B, Stankovic A, Nedovic J, et al. Prevalence and factors associated with PAH in patients with systemic sclerosis. *AnnRheumDis* 2010;69(3):693
9. Chang B, Schachna L, White B, Wigley FM, Wise RA. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol* 2006;33(2):269-274.

10. Allanore Y, Borderie D, Avouac J et al. High N-terminal pro brain natriuretic peptide and low diffusin capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of pre-capillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008;58(1):284-291
11. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792-800
12. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 940-4
13. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long term outcomes. *Q J Med* 2007;100:485-94
14. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study in 50 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67:110-6
15. Steen VD, Medsger TA Jr, et al. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1613-9
16. Khana D, et al. Quality indicators for systemic sclerosis: what every doctor should do when caring for a systemic sclerosis patient. *Ann Rheum Dis* 2010;69 Suppl 3: 411

---

## S U M M A R Y

*Institute of Rheumatology, Belgrade*

*Department of Rheumatology, Institute for treatment and rehabilitation „Niška Banja“*

## EARLY DIAGNOSIS OF SYSTEMIC SCLEROSIS

PREDRAG OSTOJIĆ, SLAVICA PAVLOV DOLIJANOVIĆ, BOJANA STAMENKOVIĆ,  
KATARINA SIMIĆ PAŠALIĆ

Early diagnosis and effective treatment of systemic sclerosis (SSc), before development of significant internal organ fibrosis, is still one of the biggest challenges in modern rheumatology. SSc is a rare disease and early symptoms are not specific. For these reasons, SSc is usually diagnosed very late, mostly few years after disease onset. Raynaud's phenomenon (RPh), a disorder characterized by episodic vasospasms, followed by color changes in the fingers and toes (digital pallor and cyanosis) in response to cold or emotional excitement, may be detected over months or even years, before dysfunction of other involved tissues or organs become apparent. Capillary enlargement and loss of capillaries, seen on nailfold capillaroscopy in patients with RPh, associated with antinuclear antibodies (ANA), anticentromere antibodies (ACA) and/or antibodies against topoisomerase-I (ATA), strongly suggests future development of SSc. Leading causes of death in SSc are pulmonary arterial hypertension and scleroderma renal crisis. Early diagnosis and treatment of those visceral manifestations, significantly improves survival and prognosis in patients with SSc.

Key words: systemic sclerosis, capillaroscopy, pulmonary hypertension, renal crisis

## PRIČAONICA 5.

<sup>1</sup>Institut za reumatologiju, Beograd

<sup>2</sup>Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja", Niška Banja

### FIZIČKA AKTIVNOST I OSTEOPOROZA

Rukovodilac: SLOBODAN BRANKOVIĆ<sup>1</sup>

Uvodničari: SNEŽANA NOVKOVIĆ<sup>1</sup>, SLAĐANA BOŽILOV<sup>2</sup>

**KRATAK SADRŽAJ:** *Povećana fizička aktivnost, i obavljanje programa vežbi ima značajnu ulogu u prevenciji i terapiji bolesnika sa osteoporozom. Stalna fizička aktivnost potrebna je za izgradnju i za održavanje koštane mase a smanjenjem rizika od pada smanjuje se i rizik za nastanak fraktura. Preporučuju se brzi i m kratki pokreti, šetnje i sportske aktivnosti. Iako je potvrđen pozitivan efekat kinezi terapije na uvećanje koštane mase, nije tačno utvrđeno koji bi tip, trajanje i intenzitet vežbi proizveo najveću stimulaciju osteogeneze. Bolesnici treba da počnu sa lakšim vežbama a da nastave vežbe sa progresivnim opterećenjem, koje uz teži trening dovodi do uvećanja snage mišića i koštane gustine. Ukoliko se prestane sa redovnim vežbanjem, posle perioda od godinu dana, koštana masa se vraća na početne vrednosti. Vežbanje i fizička aktivnost su značajni za prevenciju osteoporoze u svakom životnom dobu: u mladosti doprinose postizanju "pika koštane mase", a u starijim godinama, posebno u postmenopauzalnom periodu i senijumu dovode do očuvanja postojećeg stanja i usporavanja procesa gubitka koštane mase. Treba ubediti starije osobe da uključe kretanje i vežbe u svoje svakodnevne aktivnosti čime smanjuju rizik od nastanka osteoporoze i rizik od fraktura.*

*Ključne reči: Osteoporoza, fizička aktivnost, vežbe.*

Kvalitet kosti i količina koštane mase zavise od više faktora ali su osnovni: genetska predispozicija, način ishrane, način i stil života, ostvarivanje "pika koštane mase" u mladosti i održavanje koštane mase u starijim godinama. Maksimum koštane mase postiže se do dvadesete godine a veliku ulogu ima pravilna ishrana sa dovoljnim unosom kalcijuma, aktivan način života sa povećanom fizičkom aktivnosti i vežbanjem u pubertetu tako da se ovaj maksimum više postiže kod muškaraca, sportista, vežbača a mnogo manje kod žena, osoba koje se malo kreću i vežbaju ili su primorane na smiren i pasivan način života. Različiti česti i kratkotrajni nadražaji su potrebni svakodnevno - (hodanje, penjanje uz stepenice), da bi kosti održale čvrstinu, a kosti koje trpe veće opterećenje od normalnog (brzi hod, trčanje, podizanje tereta, skakanje, ples, vežbe), povećavaju svoju čvrstinu.

Smanjenje mobilnosti sa nedovoljnim kretanjem ili bez vežbanja dovodi do smanjene kako mišićne, tako i osteoblastne aktivnosti kosti. Vežbanje gradi jake mišiće koji grade jaku kost.

U lečenju osteoporoze pored dovoljnog unosa gradivnih materija za stvaranje i održavanje koštanog tkiva i medikamentne terapije koja ima osteoblastnu aktivnost, važno mesto ima i fizička aktivnost. Vežbama opšte kondicije i povećanjem mišićne snage postizemo, pored prevencije pada, i poboljšanu cirkulaciju krvi, kako lokalno u mišićima tako i opštu, što dovodi do intenziviranja osteoblastne aktivnosti u kostima.

Vežbe se savetuju u svakom životnom dobu u cilju održavanja normalne koštane mase i smanjenja incidence preloma kostiju u starosti.

Redovno vežbanje u pubertetu povećava "pik koštane mase" i na taj način, snižava rizik od pojave fraktura kostiju, u kasnijim godinama. Kod žena sa ranom menopauzom vežbe mogu usporiti brz gubitak koštane mase vezan za deficit estrogena, i takođe smanjiti rizik od fraktura kosti. Vežbe u starijima mogu poboljšati koordinaciju pokreta i smanjiti učestalost padova, čime se smanjuje incidencija preloma kostiju.

Nije svejedno kakva fizička aktivnost i koje vežbe se primenjuju u prevenciji i lečenju osteoporoze. Još uvek se istražuje koji bi tip, trajanje i intenzitet vežbi proizveo najveću stimulaciju osteogeneze.

Zapaženo je da hodanje ili lako trčanje dovode do povećanja kondicije ali nema uticaja na koštanu gustinu (1), za razliku od težeg treninga (8 sati dnevno, 6 dana u nedelji) u trajanju od 3 meseca, koji je doveo do povećanja koštane gustine za 7,5%. Program laganih šetnji je dobar za kardiovaskularni sistem ali ne dovodi do povećanja koštane gustine. Međutim program težih vežbi u trajanju od 9 meseci dovodi do povećanja koštane gustine lumbalne kičme za 1,6%, za razliku od kontrolne grupe koja nije vežbala gde dolazi do smanjenja koštane mase za 3,6%.

Uticaj plivanja na koštanu masu nije definitivno dokazan. Orwoll (4) je pokazao da muškarci koji su godinama plivali imaju za 14% veću koštanu gustinu od komparabilne kontrolne grupe neplivača, dok su žene-plivači i žene-neplivači imale sličnu koštanu gustinu. Ipak svi autori predlažu plivanje u bržem ritmu kao dobar hidrokinezi pristup lečenju osteoporoze.

Najčešće treba preporučivati onaj tip fizičke aktivnosti koji lako može da primeni većina bolesnika a to je: hod u bržem ritmu, penjanje uz stepenice 1-2 sprata, pravljenje brzih i kratkih pokreta kao što je poskakivanje, brzo ustajanje sa stolice, naglo započinjanje hodanja ili kratkog trčanja, jogu, Tai chi, sportske aktivnosti,

Program vežbi koji ima pozitivan efekat na koštano tkivo različit je za muškarce i žene, za različito životno doba, kao i za pojedine osobe. Vežbe treba programirati tako da zaustave gubitak koštane mase u osteoporozi, a po mogućnosti i da se dobije povećanje. Mnogo je lakše a i važnije povećati koštanu masu pre postizanja "pika koštane mase", znači do 20 godine života, što predstavlja najbolji vid prevencije osteoporoze i osteoporotičnih fraktura.

Statičke vežbe za preporuku: Pravljenje polučučnja za jačanje kvadricepsa, guranje šaka otvorenim dlanom za bicepse, vežbe za ekstenzore leđa za redukciju kifoze, poboljšanje funkcije disanja.

I u populaciji starih, vežbe dovode do jačanja mišićne snage, bolje koordinacije pokreta, što doprinosi boljoj ravnoteži i smanjenju padova, koji su glavni razlog nastanka fraktura. Rizik od pada povećava se sa godinama tako da veliki broj starijih ljudi imaju jedan ili više padova godišnje. Samo 5-10% padova rezultira prelomom. Sklonost padu i faktori rizika (smanjena fizička aktivnost, poremećen balans) povećavaju se sa godinama.

Vežbe treba raditi redovno jer je dokazano da posle godinu dana bez treninga dolazi do smanjenja koštane gustine za 2-5% (5).

U ordiniranju programa vežbi bolesnicima sa osteoporozom, neopravdano postoji strah kod lekara zbog čega izbegavaju prepisivanje vežbi, naročito kod osoba sa frakturama kičmenih pršljenova. Primenjuju se vežbe koje jačaju muskulaturu ekstenzora trupa i tako smanjuju mogućnost nastanak novih fraktura pršljenova, dok se vežbe za jačanje fleksora leđa i pokreti savijanja kičme ne smeju primeniti jer dovode do povećanja deformiteta kičme koja je već kifotična.

Statičke vežbe posle preloma: Sedenje na stolici sa uspravnim i fiksiranim leđima. Praviti pritisak na podlogu (stopalima, zadnjicom i leđima) - nedelju dana. Potom nastaviti vežbe uz ustajanje.

Normalan gubitak koštane mase kod odraslih ljudi naročito postmenopauzalnih žena je 1-3% godišnje. Svako, pa i minimalno, povećanje koštane gustine dobijeno posle bilo kog lečenja ili

programa vežbi veoma je značajno. Povećanjem gustine kosti za 2% rizik za nastanak frakture se značajno smanjuje a povećanjem koštane gustine za 5% ovaj relativni rizik od frakture više ne postoji (6). Program vežbi smanjuje rizik za pojavu fraktura delujući direktno pozitivno na stvaranje kosti kao i povećavajući mišićnu snagu, pokretljivost, ravnotežu i stabilnost pri hodu, zbog čega su smanjeni učestalost i težina padova, pošto je 90% preloma kuka posledica pada. Pokazan je pozitivan efekat vežbi vibracije celog tela na poboljšanje koštane gustine i smanjenje rizika od pada (9).

Dok se ne usvoji precizan program vežbi za bolesnike sa osteoporozom, potrebno je pridržavati se nekoliko preporuka:

1. Bolesnici počinju sa lakšim vežbama. Pored vežbi savetuje se hodaње u bržem ritmu zbog toga što lagane šetnje ne dovode do povećanja koštane mase.
2. Intenzitet vežbi se postepeno povećava i tako smanjuje mogućnost povreda. Samo aerobne vežbe i vežbe sa opterećenjem dovode do povećanja koštane mase i gustine.
3. Da bi se održalo dobijeno povećanje koštane gustine, vežbe se pored progresivnog povećanja intenziteta moraju obavljati kontinuirano. Dugotrajnim prekidom fizičke aktivnosti gubi se njome povećana koštana gustina.
4. Treba izbegavati sve aktivnosti i vežbe vezane za fleksiju trupa koje mogu povećati prisutnu kifožu. Nasuprot tome treba savetovati vežbe koje postepeno povećavaju snagu mišića ekstenzora trupa, čak i kod bolesnika sa prisutnim frakturama kičmenih pršljenova.
5. Treba savetovati izbegavanje skakanja sa visine i sve sportove u kojima dolazi do skokova i naglih pokreta (skokovi u vodu, jahanje, preskakanje prepona, skijanje, boks, futbol, košarka, odbojka, tenis i sl.).

Bolesnici sa smanjenom koštanom masom ponekad treba da koriste pomagala pri kretanju zbog nesigurnost i slabosti muskulature. Od pomagala pri hodu koriste se štace ili štap, razni pojasevi i mideri i to uglavnom za lumbalnu kičmu. Korisna je primena zaštitnih jastučića za kukove koji sprečavaju frakture prilikom pada.

Možemo da zaključimo da su povećana fizička aktivnost a posebno dobro programirana kineziterapija veoma značajni sastavni deo lečenja bolesnika sa osteoporozom obzirom da je dokazan uticaj vežbi na povećanje koštane mase i smanjenje rizika od fraktura. Značajno je primenjivati fizičku aktivnost i vežbe od najranijeg detinjstva kako bi se postigao što veći "pik koštane mase" i na taj način prevenirao gubitak koštane mase koji vodi u osteoporozu i osteoporotične frakture.

U praktičnom delu pričaonice biće prikazan program vežbi za bolesnike sa osteoporozom po Prof. Felsenbergu.

## LITERATURA

1. Dalen N., Olson KE.: Bone mineral content and physical activity. *Acta Orthop. Scand.* 1974; 45: 170-174
2. Kelsey JL.: Osteoporosis prevalence and incidence. In *Program and Abstract of proceeding of the NIH Consensus Development Conference, Bethesda, Maryland, 1984*, p 25
3. Lohman T., Going S., Pamentier R. et al.: Effects of weight training on lumbar spine and femur bone mineral density in premenopausal females. *Med Sci Sports Exerc.* 1992; 24: S 188
4. Orwoll, E., Ferar J., Oviatt S. et al.: The relationship of swimming exercise to bone mass in men and women. *Arch Intern.Med.* 1989; 149: 2197-2200

5. Dalsky GP., Stocke KS., Eshani AA. et al.: Weight-bearing exercise training and lumbar bone mineral content in postmenopausal women. *Ann Intern.Med.* 1988; 108:824-828
6. The world health report 2004: changing history. Geneva, World Health Organization, 2004
7. Martyn-St James, Marrissa: Effects of different impact exercise modalities on bone mineral density in premenopausal women: a meta-analysis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2009
8. Niu, Kaijun: Effect of office-based brief high-impact exercise on bone mineral density in healthy premenopausal women: the Sendai Bone Health Concept Study. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2010
9. Stengel, S.: Effects of whole body vibration on bone mineral density and falls: results of the randomized controlled ELVIS study with postmenopausal women. *Osteoporosis International*, 2010

---

### S U M M A R Y

<sup>1</sup>*Institute of Rheumatology, Belgrade*

<sup>2</sup>*Institute for prevention, treatment and rehabilitation rheumatic and cardiovascular disease "Niska Banja"*

## PHYSICAL ACTIVITY AND OSTEOPOROSIS

SLOBODAN BRANKOVIĆ<sup>1</sup>, SNEŽANA NOVKOVIĆ<sup>1</sup>, SLAĐANA BOŽILOV<sup>2</sup>

In this paper we review the influence of increased physical activity on bone mass and the role of exercise in the prevention and treatment of osteoporosis. Parameters of the exercise programs, such as type, frequency, intensity and duration of activity, will also effect the study outcome. The increment in mechanical stimulus relative to current levels may determine bone response. Regular physical activity may help to maintain skeletal integrity throughout life and possibly reduce the long-term risk for fracture. Exercise intervention may provide modest increases in bone mass, but after one year period of detraining, BMD had returned to baseline, indicating that exercise must be sustained for bone mineral improvements to persist. Adults commonly assert that regular exercise is not necessary at their age; we must motivating a sedentary population to incorporate exercise into daily life.

Key words: Osteoporosis, physical activity, exercises

## PRIČAONICA 6.

*Dom zdravlja „Voždovac“*

### KOMUNIKACIJA IZMEĐU LEKARA I BOLESNIKA

MIRJANA LAPČEVIĆ

**KRATAK SADRŽAJ:** *Građani imaju pozitivan stav o zdravlju kao najvećoj ljudskoj vrednosti. Medicinska pomoć i podrška koja se pruža građanima može se obaviti sa različitom dubinom prodora u zdravstvene potrebe i nejednakim obuhvatom zdravstvenih zahteva. Susret bolesnika i lekara predstavlja kontakt dve ličnosti koje imaju svoja obeležja po kojima se ljudi međusobno razlikuju. Iako u zdravstvenom vaspitanju učestvuju zajednica, institucije, grupe, porodica, pojedinac, centralnu ulogu ima medicinski radnik.*

*Na Drugom nacionalnom seminaru za zastupnike prava pacijenata održanom u organizaciji Inicijativa Snaga pacijentima govorilo se o ojačavanje trećeg stuba zdravstva - zastupanje i promovisanje prava pacijenata i sprovođenje akcija u cilju unapređenja položaja, kvaliteta lečenja i dostupnosti informacija.*

*Život ljudi se ne može zamisliti bez razgovora. Verbalno i neverbalno komuniciranje obogaćuje odnose među ljudima i oplemenjuje napore da se sporazumevanjem podstiče razumevanje, saosećanje i briga za druge. Posebno važno je uvažavanje ličnosti sagovornika i njegovog mišljenja bez obzira na godine, nivo obrazovanja i druge razlike. Od devet veština komuniciranja najvažnija je „Kako efikasno slušati?“*

*Percepcija kvaliteta života je veoma individualna. Iako lekari i drugi zdravstveni radnici mogu dati sveukupnu kliničku procenu težine oboljenja bolesnika ili stepena pogoršanja, neprikladno je da lekari procenjuju kvalitet života bolesnika. Informacija o kvalitetu života se može dobiti samo od strane bolesnika, jer samo bolesnici imaju direktan uvid u svoja osećanja i misli. Ljudi imaju različita očekivanja u vezi toka bolesti, a i sama očekivanja se menjaju tokom vremena. IL/PL i izabrani reumatolog mogu bolesniku pomoći da prilagodi svoja očekivanja realnom stanju i da se adaptira na promene što bi smanjilo negativan uticaj HNO na kvalitet života.*

*Pacijent ima pravo da od nadležnog zdravstvenog radnika blagovremeno dobije obaveštenje koje mu je potrebno kako bi doneo odluku da pristane ili ne pristane na predloženu medicinsku meru.*

*Obaveštenje treba da obuhvati: 1) dijagnozu i prognozu bolesti;*

*2) kratak opis, cilj i korist od predložene medicinske mere, vreme trajanja i moguće posledice preduzimanja odnosno nepreduzimanja predložene medicinske mere.*

*O bolesniku kontinuirano brine IL/PL, a izabrani reumatolog sa sekundarnog ili tercijernog nivoa ZZ mu je konsultant. Komunikacija između bolesnika i IL/PL, bolesnika i izabranog reumatologa, IL/IP i izabranog reumatologa mora se odvijati dvosmerno u korist bolesnika i pružanja kvalitetne ZZ.*

*Ključne reči: Izabrani lekar opšte medicine/porodične medicine, izabrani reumatolog, komunikacija, kvalitet zdravstvene zaštite, kvalitet života, pravo na obaveštenje*

## UVOD

Građani Republike Srbije ovako rangiraju 12 ponuđnih životnih vrednosti (rezultati ankete 14 801. slučajno izabranih građana 1996. godine):

1. Zdravlje
2. Dobar odnos u porodici
3. Dobar materijalni položaj
4. Život u miru
5. Prijateljstvo
6. Sreća u ljubavi
7. Sloboda
8. Zanimljiv posao
9. Uspeh u društvu
10. Dobra zabava
11. Lako bogaćenje
12. Bavljenje politikom

Građani imaju pozitivan stav o zdravlju kao najvećoj ljudskoj vrednosti. Kako briga o zdravlju nije samo zadatak zdravstvene službe već svakog pojedinca, porodice i društva u celini, na zdravstvenim radnicima je da kontinuiranim zdravstveno-vaspitanjem nauče građane kako da sačuvaju i unaprede svoje zdravlje i zdravlje svoje porodice, rano prepoznaju simptome bolesti i blagovremeno se obrate zdravstvenim profesionalcima za pomoć.[1]

### Zdravstveno vaspitanje

Medicinska pomoć i podrška koja se pruža građanima može se obaviti sa različitom dubinom prodora u zdravstvene potrebe i nejednakim obuhvatom zdravstvenih zahteva. Ona se može obaviti u zavisnosti od načina rada pojedinih segmenata zdravstvene službe, opterećenja, opremljenosti, spremnosti građana na saradnju i motivisanosti lekara i njihovih saradnika da pruže optimalnu zdravstvenu zaštitu.

Susret bolesnika i lekara predstavlja kontakt dve ličnosti koje imaju svoja obeležja po kojima se ljudi međusobno razlikuju.

Ne zanemarujući ulogu filogenetskih determinanti (nagon, instikt, podsvest) moramo istaći da je važniji ontološki razvoj ličnosti:

- čovek se ne rađa kao loša individua, već su uslovi života formirali čovekovu lošu starnu,
- instikti nisu prediktori psihičke energije i dinamike psihe, već su to motivi (potrebe) rangirani prema značaju koju imaju za ličnost,
- obeležja ličnosti nisu predodređena ni statička, već je razvoj ličnosti proces koji traje do kraja života.

Motiv je doživljena potreba koja pokreće prema određenom cilju. Odrasla osoba ima veliki broj motiva (potreba). Zadovoljenje potreba često nije u skladu sa opštim standardima i sistemom vrednosti, te poremećaj ravnoteže dovodi do sukoba ličnosti i grupe ili se osoba sukobljava sama sa sobom. Dugotrajni nesklad između htenja i mogućnosti stvara emotivnu napetost koja je osnov za poremećaj kako mentalnog, tako i telesnog zdravlja.

Iako u zdravstvenom vaspitanju učestvuju zajednica, institucije, grupe, porodica, pojedinac, centralnu ulogu ima medicinski radnik. Lekar deluje i ličnim primerom, jer ga bolesnici doživljavaju kao uzor za oponašanje. Zdravstveno vaspitanje (ZV) zasniva se na određenim znanjima i veštinama.

Glavne karakteristike pristupa ZV mogu se razvrstati u tri kategorije:

1. simpatiju,
2. antipatiju i
3. empatiju.[2]

## Zastupnici prava pacijenata

Drugi nacionalni seminar za zastupnike prava pacijenata održan je 28. i 29. maja 2010. godine, u Madlenijanumu, u Zemunu u organizaciji Inicijativa Snaga pacijentima. To je organizacija čiji su ciljevi i zadaci ojačavanje trećeg stuba zdravstva - zastupanje i promovisanje prava pacijenata i sprovođenje akcija u cilju unapređenja položaja, kvaliteta lečenja i dostupnosti informacija.

Nacionalni seminar za zastupnike prava pacijenata osmišljen je, kako bi sva udruženja pacijenata i zainteresovani za promociju njihovih prava prošli obuku u zastupanju prava pacijenata i na taj način podstakli pozitivne promene u društvu.

Seminar je okupio predavače iz tri oblasti:

1. Državne institucije (Dr Periša Simonović, državni sekretar Ministarstva zdravlja, Maja Ivetić, posebni savetnik ministra zdravlja za zaštitu prava pacijenata, direktorka Instituta za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović - Batut", dr Mirjana Šulović, gospodin Karadžić, Državni sekretar u Ministarstvu za rad i socijalnu politiku.

2. Predstavnici udruženja, gosti iz inostranstva, rad Europacolon-a predstavila Jola Gore-Booth, jedna od osnivača ove organizacije.

3. Predstavnici iz oblasti medija i biznisa. [3]

## Veština komuniciranja

Život ljudi se ne može zamisliti bez razgovora. Verbalno i neverbalno komuniciranje obogaćuje odnose među ljudima i oplemenjuje napore da se sporazumevanjem podstiče razumevanje, saosećanje i briga za druge. Posebno važno je uvažavanje ličnosti sagovornika i njegovog mišljenja bez obzira na godine, nivo obrazovanja i druge razlike. Mnogi neuspesi i neočekivano loši rezultati nastaju zbog površnosti i grešaka u komuniciranju, odsustva empatskog stava i nepostojanja partnerskog odnosa.

Veština komuniciranja nije genetski uslovljena, već se stiče kroz dugotrajan proces socijalizacije deteta i odrasle osobe. Ukoliko se svakodnevno pridržavamo određenih pravila komunikacije sigurno ćemo postati vešti komunikatori..

Da bi smo uspeli u uspostavljanju boljih odnosa i sa odraslima i sa decom, treba da savladamo devet veština komuniciranja:

1. Biti efikasan,
2. Prepoznati prepreke,
3. Biti jasan,
4. Izabrati metod,
5. Briga o bolesniku, razumevanje i pažnja,
6. Razumeti govor tela,
7. Kako efikasno slušati?
8. Kako postaviti pitanje?
9. Kako komunicirati sa teškim sagovornikom (ne budite drugi u svađi i svađe neće biti)?

Od svih nabrojanih veština komuniciranja najvažnija je „Kako efikasno slušati?“ [4].

## Kvalitet života u vezi sa zdravljem

Grupa eksperata SZO (WHOQOL Group. Measuring quality of life: the development of the World Health Organization quality of life instrument (WHOQOL). Geneva: WHO, 1993. dala je definiciju kvaliteta života koja uzima u obzir percepciju pojedinca i njegov odnos prema okolini:

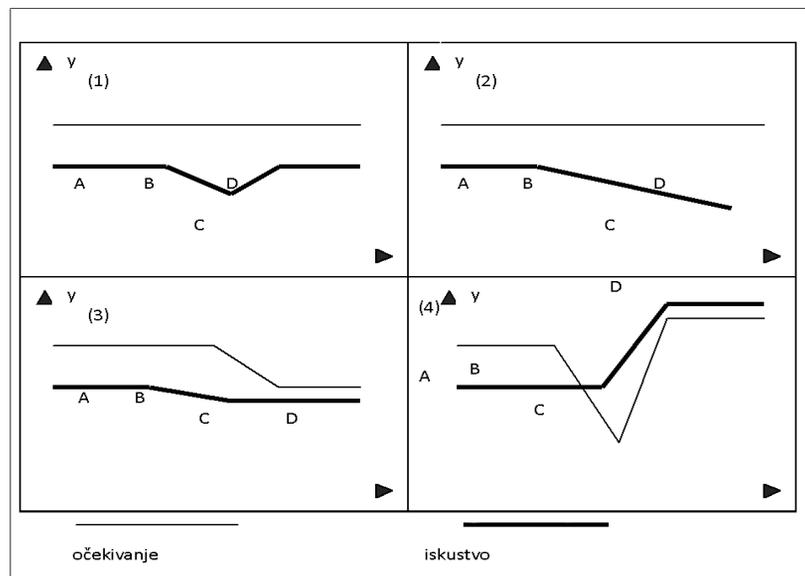
“Kvalitet života se definiše kao percepcija pojedinaca o sopstvenom položaju u životu u kontekstu kulture i sistema vrednosti u kojima žive, kao i prema svojim ciljevima, očekivanjima, stan-

dardima i interesovanjima. To je široki koncept koga čine fizičko zdravlje pojedinaca, psihološki status, materijalna nezavisnost, socijalni odnosi i njihovi odnosi prema značajnim karakteristikama spoljašnje sredine.”

Iako lekari i drugi zdravstveni radnici mogu dati sveukupnu kliničku procenu težine oboljenja bolesnika ili stepena pogoršanja, neprikladno je da lekari procenjuju kvalitet života bolesnika. Informacija o kvalitetu života se može dobiti samo od strane bolesnika, jer samo bolesnici imaju direktan uvid u svoja osećanja i misli. [5]

Dinamički model kvaliteta života korisno je primenjivati kod bolesnika koji boluju od neke hronične bolesti [6]. Percepcija kvaliteta života je veoma individualna. I ako su neki domeni života od univerzalnog značaja, ipak ih različiti ljudi različito vrednuju. Takođe je individualna interakcija različitih domena kvaliteta života i efekat njihovog naknadnog utcaja na kvaliteta života. Ljudi imaju različita očekivanja u vezi toka bolesti, a i sama očekivanja se menjaju tokom vremena. Sve je podložno promenama što i jeste suština dinamičkog modela kvaliteta života.

Šema 1.



(Izvor: Carr AJ, Gibson B, Robinson PG, 2001)

Grafikon 1 odnosi se na akutnu fazu bolesti, grafikon 2 prikazuje razvoj hronične bolesti, grafikon 3 prikazuje privikavanje na hroničnu bolest, a grafikon 4 predstavlja različite efekte očekivanja i iskustva u vezi postojeće hronične bolesti.

Ako se očekivanja i iskustvo poklope, kao u periodu A kada idu u istom pravcu, ne može se kvantifikovati uticaj bolesti na kvaliteta života. Kada je doživljaj zdravstvenog stanja ispod očekivanja, u periodu B koji se odnosi na period razvoja znakova i simptoma bolesti, imamo merljiv uticaj (C). U periodu D uspostavlja se homeostaza.

Ukoliko se bolesnicima pomogne da prilagode svoja očekivanja realnom stanju i da se adaptiraju na promene, prema mišljenju autora ovog modela, smanjio bi se uticaj HNO na kvalitet života. [6]

Bolesnici mogu biti na različitim tačkama na zamišljenoj liniji toka bolesti, a izabrani lekar opšte medicine i izabrani reumatolog trebalo bi da ga prate efikasno, racionalno, ekonomično koristeći empatički stav zdravstvenog vaspitanja.

Pravo na obaveštenje

član 28.

Pacijent ima pravo da od nadležnog zdravstvenog radnika blagovremeno dobije obaveštenje koje mu je potrebno kako bi doneo odluku da pristane ili ne pristane na predloženu medicinsku meru.

Obaveštenje treba da obuhvati:

- 1) dijagnozu i prognozu bolesti;
- 2) kratak opis, cilj i korist od predložene medicinske mere, vreme trajanja i moguće posledice preduzimanja odnosno nepreduzimanja predložene medicinske mere;
- 3) vrstu i verovatnoću mogućih rizika, bolne i druge sporedne ili trajne posledice;
- 4) alternativne metode lečenja;
- 5) moguće promene pacijentovog stanja posle preduzimanja predložene medicinske mere, kao i moguće nužne promene u načinu života pacijenta;
- 6) dejstvo lekova i moguće sporedne posledice tog dejstva.

Obaveštenje iz st. 1. i 2. ovog člana nadležni zdravstveni radnik dužan je dati i bez pacijentovog traženja.

Obaveštenje daje nadležni zdravstveni radnik usmeno i na način koji je razumljiv pacijentu, vodeći računa o njegovoj starosti, obrazovanju i emocionalnom stanju.

U medicinsku dokumentaciju nadležni zdravstveni radnik unosi podatak da je pacijentu, odnosno članu porodice dao obaveštenje o podacima iz st.1. i 2. ovog člana. [7].

### **Kontinuitet zdravstvene zaštite**

Izabrani lekar opšte medicine/porodične medicine (IL/PL) može na najbolji način da sveobuhvatno i kontinuirano prevenira i leči mnoge bolesti koje nastaju kao proizvod porodične disfunkcionalnosti. Specijalisti opšte medicine, bez obzira na godine staža, visoko statistički značajno (VSZ) se izjašnjavaju da bi se bavili porodičnom medicinom u odnosu na lekare opšte medicine. Porodični lekar brine kako o pojedincu, tako i o članovima njegove porodice i lokalnoj i široj zajednici čuvajući i unapređujući njihovo zdravlje, prevenirajući bolest i lečeći ih kvalitetno, efikasni i ekonomično. Porodični lekar u okviru svoga rada integriše fizičke, psihološke, socijalne, kulturološke i egzistencijalne faktore bolesnika koristeći svoje znanje i ukazano poverenje uslovljeno kontinuiranom brigom o zdravlju i bolesti građana koji su ga izabrali [8].

Izabrani reumatolog sa sekundarnog ili tercijernog nivoa zdravstvene zaštite (ZZ) je konsultant IL/PL, kome bolesnika šalje pošto je iscrpeo sve dijagnostičke i terapijske mogućnosti PZZ, svoga znanja i veština (laboratorija, Rtg, EHO, fizikalna terapija), a nije postavio dijagnozu i/ili zaustavio tok bolesti.

Izabrani reumatolog preduzima sve dijagnostičke i terapijske procedure na sekundarnom ili tercijernom nivoa ZZ i o tome pismeno, po potrebi i usmeno, obaveštava IL/IP koji kontinuitano prati bolesnika u dogovoru sa njim.

Takjode je potrebna dvosmerna komunikacija između izabranog reumatologa sekundarnog i tercijernog nivoa ZZ.

Komunikacija između bolesnika i IL/PL, bolesnika i izabranog reumatologa, IL/IP i izabranog reumatologa mora se odvijati dvosmerno u korist bolesnika i zadovoljavanja kriterijuma pružanja kvalitetne ZZ na svim nivoima ZZ. [9]

## ZAKLJUČAK

Građani imaju pozitivan stav o zdravlju kao najvećoj ljudskoj vrednosti. Susret bolesnika i lekara predstavlja kontakt dve ličnosti koje imaju svoja obeležja po kojima se ljudi međusobno razlikuju. Iako u zdravstvenom vaspitanju učestvuju zajednica, institucije, grupe, porodica, pojedinac, centralnu ulogu ima medicinski radnik. U cilju pružanja kvalitetne, efikasne, ekonomične i racionalne zdravstvene zaštite neophodna je dobra i dvosmerna komunikacija između bolesnika i IL/PL, bolesnika i izabranog reumatologa, IL/IP i izabranog reumatologa. Bolesnik treba da bude blagovremeno obavešten o dijagnozi i prognozi bolesti. Ukratko, razumljivo treba da mu se objasni predložena medicinska mera, kao i cilj i korist od predložene medicinske mere. Treba da bude obavešten o vremenu trajanja i mogućim posledicama preduzimanja, odnosno nepreduzimanja predložene medicinske mere

## LITERATURA

1. Lapčević M, Dimitrijević I, Ristić J, Vuković M. Rangiranje po skali životnih vrednosti. *Srp Arh Celok Lek.* 2006; 134(9-10):432-8.
2. Lapčević M, Ivanković D, Žigić D. Ličnost, zdravlje i zdravstveno vaspitanje. Beograd: Sekcija opšte medicine Srpskog lekarskog društva; 2001.
3. Drugi nacionalni seminar za zastupnike prava pacijenata. Inicijativa Snaga pacijentima, Beograd, 28-29. maj 2010.
4. Lapčević M, Žigić D, Kovačeva K, Šukrijev Lj, Ivanković D. Veština komuniciranja. Beograd: Sekcija opšte medicine Srpskog lekarskog društva; Zduženije lekara po opšta medicina MLD; 2005.
5. Spilker B, editor. Quality of life trials. In: Guide to clinical trials. New York: Raven Press, 1991:370-8.
6. Carr AJ, Gibson B, Robinson PG, (2001). Carr AJ, Gibson B, Robinson PG (2001): Is quality of Life determined by expectations or experience? *BMJ* may, Vol 322: 1240 – 43.
7. Pravo na obaveštenje, čl.28 Zakona o zdravstvenoj zaštiti; Službeni glasnik RS 107/05
8. Lapčević M, Dimitrijević I, Ristić J. Faktori koji utiču na to da se lekari i specijalisti opšte medicine afirmativno izjasne o prihvatanju da postanu porodični lekari. *Srp Arh Celok Lek.* 2006; 134(Suppl 2):128-35.
9. Cucić V., Simić S., Marinković J. I ostali Zdravstvena zaštita zasnovana na dokazima. Velarta, Beograd, 2001.

*S U M M A R Y*

*Public Health „Voždovac“*

**DOCTOR-PATIENT RELATIONSHIP**

MIRJANA LAPČEVIĆ

The members of the society have a positive attitude towards health, the most important human value. Medical care is supposed to cover various patients' requirements. Doctor-patient relationship is a unique form of communication between two persons. Although medical education could be provided by the community, various institutions, groups, individuals or family, medical workers have a central role.

The main goal at The Second National Symposia for Patients' Rights Representatives organized by the "Initiative Strength to Patients" was to strengthen the third pillar of the health organization-representation and promotion of patients' rights and developing actions aimed to increase the quality of medical help and availability of information.

Verbal communication is essential human characteristic. Verbal and nonverbal communications enrich relationships between individuals and enhance understanding, empathy and care for others. Respect for personality and opinions of an individual are essential despite their age, educational level and other differences. Out of nine communication skills, the most important one is "How to listen efficiently?"

Perception of the quality of life is subjective and individual. Although the patients and other medical workers could provide clinical evaluation of disease severity or worsening, it is not appropriate for the physician to evaluate patients' quality of life. Information of the quality of life could only be obtained from patients themselves as they have direct insight in their own feelings and thoughts. People have different expectations of the course of their disease and those expectations could change during time. General practitioner or family doctor (GP/FD) and chosen rheumatologist could help the patients to adjust their expectations to a realistic level and to adapt to changes which would diminish negative influence of chronic non-infectious diseases-CNID to the quality of their life.

The patient has a right to get timely information on which basis he is able to make a decision regarding the suggested medical treatment. This information involve: 1) diagnosis and disease prognosis; 2) brief description, aim and the benefit of suggested medical treatment, planned duration of the treatment, possible consequences if the therapeutical treatment is applied or not applied.

The patient is continually followed by GP/FD, and the chosen rheumatologist at the secondary or tertiary medical care institution is his/her consultant. The communication between the patient and GP/FD, the patient and the chosen rheumatologist, GP/FD and the chosen rheumatologist, has to be two-sided in order to provide the medical care of high quality.

**Key words:** Chosen family doctor/general practitioner, chosen rheumatologist, patient-doctor communication, quality of medical care, quality of life, patients' rights to be informed

## **KRATKI SADRŽAJI ORIGINALNIH RADOVA**

## USMENA PREDAVANJA (US)

### US 01.

#### OTKRIVANJE BOLESNIKA U POČETNIM FAZAMA REUMATOIDNOG ARTRITISA I SPONDILOARTROPATIJA NA PRIMARNOM NIVOU ZDRAVSTVENE ZAŠTITE

R. Stojanović<sup>1,2\*</sup>, M. Zlatković-Svenda<sup>1</sup>, D. Marčetić<sup>1</sup>, S. Pavlov-Dolijanović<sup>1</sup>, N. Damjanov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institut za reumatologiju Beograd, <sup>2</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

**Uvod:** Saznanja o patogenezi reumatoidnog artritisa (RA) i spondiloartropatija (SPA) ukazala su na potrebi što ranijeg smirenja zapaljenja i sprečavanja progresije anatomskih oštećenja, odn. što ranijeg postavljanja dijagnoze ovih bolesti. Razlozi dugog perioda od pojave prvih simptoma do dijagnoze i započinjanja adekvatne terapije su posledica kasnog javljanja bolesnika lekaru primarne zdravstvene zaštite (PZZ), kasnog upućivanja od lekara PZZ reumatologu, dugog čekanja na specijalistički pregled ali i neblagovremenog postavljanja dijagnoze, čak i odlaganja primene adekvatne terapije.

**Cilja rada:** 1. edukacija lekara PZZ o RA i SPA, sa posebnom pažnjom na rane oblike bolesti i upoznavanje sa osobnostima anamneze i kliničkog pregleda za prepoznavanje artritisa, 2. upoznavanje sa upitnikom za identifikaciju osoba sa simptomima i znacima artritisa i organizacijom brzog upućivanja bolesnika sa sumnjom na ranu pojavu hroničnog artritisa reumatologu; 3. analiza prvih podataka .

**Metod:** U okviru projekta Gradskog sekretarijata za zdravlje Grada Beograda „Rano otkrivanje hroničnih artritisa” 2009. godine, u 7 domova zdravlja na teritoriji Beograda održana su predavanja o ranom prepoznavanju bolesnika sa hroničnim artritisom i načinu njihovog pregleda i predavanje o reumatoidnim artritisu i spondiloartropatijama. Lekari PZZ su upoznati sa upitnikom za identifikaciju osoba sa simptomima artritisa (demografski podaci, pitanja o simptomima artritisa i sakroilitisa/spondilitisa). Odabrani lekari-koordinatori i medicinske sestre u DZ su sređivali upitnike a osobe sa odgovorima pozitivnim za RA odn. SPA, odmah su upućivane u ambulantu za rani arthritisa Instituta za reumatologiju (IR) na pregled koji je obavljan u toku 7-10 dana.

**Rezultati:** U 7 DZ predavanjima je prisustvovalo 160 lekara PZZ i specjalista fizikalne medicine i rehabilitacije (30% svih lekara). Upitnike je popunilo oko 200 pacijenata, a na pregled u ambulantu za rani arthritisa u IR upućeno je 48 (24%) osoba. Kod 14(29,2%) od 48 bolesnika je postavljena dijagnoza zapaljenskog reumatskog oboljenja. Kod 9 bolesnika je dg. RA, nespecifični arthritisa kod 2, psorijazni arthritisa kod 2 i polimialgia reumatica kod 1 bolesnika. Vreme od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze za RA je bilo od 6 meseci do 3 godine, kod 6 bolesnika unutar 1 godine.

**Zaključak:** Prvi rezultati su ohabrujući, jer je edukacijom lekara PZZ o zapaljenskim reumatskim oboljenjima, uz primenu odgovarajućeg upitnika za izdvajanje osoba sa mogućim zapaljenjem zglobova, omogućena brza trijaža obolelih u DZ i upućivanje na tercijarni nivo zdravstvene zaštite. Formiranje pposebne ambulante za rani arthritisa u referentnoj ustanovi omogućeno je skraćenje vremena čekanja na pregled, brza obrada ovih bolesnika i brzo postavljanje dijagnoze zapaljenske reumatske bolesti.

### US 02.

#### EHOSONOGRAFSKI NALAZ ZGLOBNIH EROZIJA NA ŠAKAMA I STOPALIMA KOD BOLESNIKA SA RANIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM – pilot studija

S.Prodanović, G.Radunović, N.Damjanov, N.Pilipović, K.Simić-Pašalić, M.Zlatanović, S.Pavlov-Dolijanović,

S.Novković, D.Marčetić, V.Milić

Institut za reumatologiju Beograd

**Cilj rada:** Da se kod bolesnika u ranom stadijumu RA, u odsustvu radiografskih promena, utvrdi povezanost ehosonografskog nalaza zglobnih erozija na šakama i stopalima na mestima tipičnog početka RA sa laboratorijskim parametrima evolutivnosti.

**Metod:** Analizirano je 37 bolesnika lečenih u Institutu za reumatologiju sa trajanjem reumatoidnog artritisa, (ARA kriterijumi) do godinu dana koji nisu primali bazičnu terapiju. Ispitivani bolesnici nisu imali patološki nalaz na radiografiji šaka i stopala. Praćeni su laboratorijski parametri: SE, CRP, reumatoidni faktor (RF) i CCP antitela. UZ pregled RC, MCP2 i MTP5 zglobova obavljen je linearnom sondom 8-16 MHz aparata Voluson 730. Nalaz zglobnih erozija utvrđen je prema preporukama eksperata OMERACT grupe. Analiziran je ultrazvučni nalaz sinovitisa na ovim zglobovima kao i prisustvo zglobne hrskavice u delu MCP2 zglobova. U statističkoj obradi podataka korišćen je Spirmanov test korelacije ranga i studentov T test.

**Rezultati:** U analiziranoj grupi bolesnika bilo je 29 (78.4%) žena, prosečne starosti 56.32 god.±12.74. Prosečno trajanje RA bilo je 5.4.±3.46 meseca. Prosečna vrednost SE iznosila je 60.38±25.43 a CRPa 29,1±28.7. Bolesnici su imali prosečne vrednosti CCP atitela 195.57±189.7.U/ml. Pozitivan RF u serumu imalo je 62.2% ispitivanih bolesnika. UZ pregledom analizirano je kod svakog bolesnika 6 zglobova, (ukupno 222). Bez UZ nalaza zglobnih erozija bilo

je 2 (5.4%) bolesnika. Prosečne vrednosti SE, CRPa i CCP antitela u ovoj grupi bolesnika iznosile su: 14; 5; 375.5 U/ml. Istovremeni nalaz zglobnih erozija na svim (6) analiziranim zglobovima imalo je 5 (13.5%) bolesnika. Prosečne vrednosti SE, CRPa i CCP antitela u ovoj grupi bolesnika iznosile su: 59.6, 25.8 i 229 U/ml. Kod 8 (21.6%) bolesnika zglobne erozije nadjene su na četiri od analiziranih zglobova a prosečne vrednosti SE, CRPa i CCP antitela u ovoj grupi bolesnika iznosile su: 71.2; 36.0; 282.9 U/ml. Sedam (18.9%) bolesnika su pri ultrazvučnom pregledu imala nalaz zglobnih erozija na 3 zgloba sa prosečnim vrednostima SE, CRPa i CCP antitela: 80,14; 51.2; 136.4 U/ml. Kod 11 (29.7%) bolesnika nadjene su zglobne erozije na 2 od analiziranih zglobova a ova grupa bolesnika prosečno je imala vrednost SE, CRPa i CCP antitela : 53.0; 20.9; 135.6 U/ml. Četiri (10.8%) bolesnika je imalo nalaz zglobne erozije na jednom od analiziranih zglobova pri UZ pregledu a prosečne vrednosti SE, CRPa i CCP antitela kod ovih bolesnika iznosile su: 48.0; 15; 157.2 U/ml. Zglobna hrskavica u delu MCP2 zglobova leve ili desne šake pri UZ pregledu, bila je odsutna kod 10 (27.0%) bolesnika. Utvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost između ultrazvučnog nalaza zglobnih erozija sa vrednošću SE ( $p=0.05$ ,  $r=0.35$ ), CRPa ( $p=0.05$ ,  $r=0.35$ ) i nalaza RF ( $p=0.001$ ,  $r=0.51$ ) Nije utvrđena statistički značajna povezanost između UZ nalaza erozija na analiziranim zglobovima sa koncentracijom aCCP antitela ( $r=0.09$ ,  $p=0.03$ ), UZ nalazom sinovitisa ( $r=0.21$ ,  $p=0.19$ ), trajanjem RA ( $p=0.29$ ,  $r=-0.17$ ) i starosti bolesnika ( $p=0.23$ ,  $r=0.19$ ). Bolesnici bez eho nalaza zglobne hrskavice u delu MCP2 imali su statistički značajno češći nalaz zglobnih erozija pri UZ pregledu ( $p=0.002$ ).

**Zaključak:** Ispitivani bolesnici sa pozitivnim RFu serumu, visokim vrednostima SE i CRPa imali su češće ehosonografski nalaz zglobne erozije na nekom od tipičnih mesta početka reumatoidnog artritisa u ranoj fazi ove bolesti. UZ pregled šaka i stopala može imati veliki značaj u proceni evolutivnosti ranog reumatoidnog artritisa kod bolesnika bez radiografskih promena.

### US 03.

#### VIZUALIZACIJA PETOG METATARZOFALANGEALNOG ZGLOBA U PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARITISOM: KOMPARATIVNA PILOT STUDIJA NALAZA ULTRAZVUKA I MAGNETNE REZONANCE U DETEKCIJI SINOVITISA I EROZIJA

V.Skakić, A.Stanković, D.Menković

Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja", Niš

**Uvod:** Metode vizualizacije imaju značajno mesto u dijagnostici i praćenju toka bolesti pacijenata sa reumatoidnim artritismom (RA).

**Cilj rada:** Cilj ove pilot studije bio je da uporedi ultrazvuk (UZ) sa magnetnom rezonancom (MRI), koja je uzeta za zlatni standard, u detekciji sinovitisa (S) kao i erozija (ER) petog metatarzofalangealnog zgloba u pacijenata sa dijagnostikovanim RA.

**Materijal i metode:** Pacijenti lečeni u Institutu 'Niška Banja' ( $n=22$ ) sa RA, dijagnostikovanim kriterijumima Američkog koledža za reumatologiju (ACR) sa kliničkim simptomima u oba peta metatarzofalangealna zgloba ( $n=44$ ). Demografski podaci ispitivane grupe pacijenata (91% žena, prosečne starosti 55,1 i trajanja bolesti 6,3 godina). Svim pacijentima urađen je UZ oba peta metatarzofalangealna zgloba na aparatu Esoate - My Lab. 60, korišćenjem sonde 10 MHz, a potom su upućeni na MRI istih zglobova na aparatu Artroskan tipa M (0,2 T). Tumačenje UZ rezultata radio je jedan ispitivač, a potom je drugi istraživač, nezavisno od rezultata predhodnog UZ nalaza, tumačio MRI nalaz. Procenat podudarnosti metoda, kao i senzitivnosti i specifičnosti UZ u odnosu na MRI, kao zlatnog standarda, ispitivan je korišćenjem statističkih metoda.

**Rezultati:** Upoređen sa MRI, kao zlatnim standardom, UZ u detekciji sinovitisa (S) petog metatarzofalangealnog zgloba ima senzitivnost 92,86% i specifičnost 100%. UZ u detekciji erozija petog metatarzofalangealnog zgloba ima senzitivnost 72,73% a specifičnost 81,82%. Procenat podudarnosti metoda UZ i MRI, kao zlatnog standarda, bila je statistički značajna. Kada je reč o detekciji sinovitisa, podudarnost prema Cohen kappa testu bila je visoko statistički značajna: kappa test 0,904 ( $p<0,0001$ ); podudarnost kada je reč o erozijama bila je manja, ali i dalje statistički značajna: kappa test 0,545 ( $p=0.01$ ).

**Zaključak:** UZ je senzitivna metoda u detekciji patologije petog metatarzofalangealnog zgloba, kada je reč o detekciji sinovitisa i erozija u pacijenata sa RA, u poređenju sa MRI, kao zlatnim standardom. Uprkos tome ova studija ukazuje da je potrebno dalje usavršavanje tehnike ultrazvučnog pregleda i korišćenje sonde veće frekvencije, pogotovo kad je u pitanju detekcija cističnih i erozivnih promena metatarzofalangealnih zglobova.

**US 04.****ULTRAZVUČNA STUDIJA ENTEZOPATSKIH PROMENA AHILOVE TETIVE**

S.Milutinović, G. Radunović, M.Zlatković-Švenda, M. Zlatanović, D. Marčetić, B. Stojić, S. Dolijanović-Pavlov, M. Radak-Perović, N. Damjanov  
 Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija

**Uvod:** Entezopatije su patološke promene insercija tetiva, ligamenata i zglobne kapsule za kost. Etiologija entezopatija može biti inflamatorne i mehaničko/degenerativne prorode. Cilj rada. Uporediti ultrazvučne (UZ) nalaze entezopatijskih promena Ahilove tetive kod bolesnika sa spondiloartropatijama (SpA) i bolesnika sa mehaničko/degenerativno(MD) indukovanim promenama.

**Metodologija:** U studiju je uključeno 94 bolesnika sa postavljenom dijagnozom bolesti, 47 bolesnika sa SpA i 47 bolesnika sa MD promenama. UZ ispitivanje obavili su dva nezavisna istraživača koji su bili slepi za dijagnozu i identitet bolesnika. Korišćena je linearna sonda 10-15 MHz. Ispitivanje je upotpunjeno i PowerDoppler (PD) UZ analizom. Ispitivane su sledeće odlike enteze Ahilove tetive: debljina, morfologija, prisustvo entezofita/kalcifikata (E/K), erozija, retrokalkanearnog burzitisa, kao i PD signalizacija unutar enteze, kostne insercije, erozije i burze. UZ nalazi stepovani su kao 0 i 1, izuzev PD nalaza koji su gradirani od 0 do 3. Za statističku obradu korišćen je program SPSS 16.0.

**Rezultati:** Prosečna starost bolesnika sa SpA bila je 44, a sa MD 52 godine. Prosečna dužina bolesti bila je 6,4god. kod bolesnika sa SpA, tj. 3,1 god. kod bolesnika sa MD. U SpA grupi bilo je 1,4 puta više muškaraca, dok je u MD grupi bilo 2,8 puta više žena. Analiza patoloških promena enteze Ahilove tetive ukazala je na signifikantnu statističku razliku između bolesnika sa SpA i MDE u prisustvu erozija (19,1%/0%, p=0,005), PD signala u erozijama (14,9%/0%, p=0,006), retrokalkanearnog burzitisa (34%/8,5%, p=0,002 ) i PD signala unutar burze (17,1%/6,4%, p=0,03 ). Kappa-test pokazao je umereno dobro slaganje za morfologiju enteze Ahilove tetive ( $\kappa=0,630$ , p=0,001). Slaganje je bilo odlično za sve druge UZ nalaze enteze Ahilove tetive.

**Zaključak:** UZ i PD nalaz retrokalkanearnog burzitisa značajno je različit kod bolesnika sa spondiloartropatijama u odnosu na bolesnike sa mehaničko/degenerativno indukovanim promenama enteze Ahilove tetive, dok je UZ i PD nalaz erozija na mestu enteze Ahilove tetive karakterističan za bolesnike sa spondiloartropatijama.

**US 05.****REUMATOIDNI ARTRITIS - NEZAVISNI FAKTOR RIZIKA POVEĆANJA MASE LEVE SRČANE KOMORE BEZ ZNAKOVA SRČANE SLABOSTI**

A.Jovanovski<sup>1</sup>, S.Kovačević<sup>1</sup>, O.Ranković<sup>2</sup>, J.Božović-Jelić<sup>2</sup>, M.Mijailović-Ivković<sup>1</sup>  
 Opšta bolnica Šabac<sup>1</sup>, Zdravstveni centar Valjevo<sup>2</sup>

**Uvod:** Reumatoidni artritis (RA) je najčešća sistemska, autoimunska bolest koja prevashodno oštećuje koštano-zglobni sistem, ali uz česta ispoljavanja ekstraartikularno i sistemske procese kao što je ubrzana ateroskleroza i oštećenje srčane funkcije.

**Cilj rada:** Dokazati da RA, kao nezavisni faktor, povećava masu leve srčane komore ne dovodeći odmah do kliničkih i ehokardiografskih znakova srčane slabosti.

**Materijal i metode:** Ispitivana grupa-64 bolesnika sa Latex RF i anti CCP pozitivnim oblikom RA, bez znakova srčane slabosti, oštećenja valvularnog aparata i hipertenzije. Kontrolna grupa-60 zdravih osoba. Svi ispitanici su bili koherentni po polu, godinama starosti, telesnoj masi, glikemijskom i lipidemijskom statusu i epidemiološkom statusu u vezi ne konzumiranja alkohola i pušenja.

**Rezultati:** Tokom 2009.god. u Regionalnoj bolnici Šabac urađene su kliničke, epidemiološke, laboratorijske i ehokardiografske analize kod 64 bolesnika sa RA (50 žena i 14 muškaraca, prosečne starosti 48 +/- 5,53 godine, prosečnog trajanja bolesti 6,8 godina-od 2,3 do 14,2 godine), Latex RF (igM) i anti CCP pozitivni, nepušači i nekonsumenti alkohola, bez znakova hipertenzije, valvularnih srčanih mana i klinički ispoljene srčane slabosti, bez znakova hiperlipidemije i dijabetesa. Kontrolnu grupu je činilo 60 zdravih osoba (45 žena i 15 muškaraca, prosečne starosti 47 +/- 4,87 godina) koherentne sa ispitanicima. Ehokardiografski su dobijeni sledeći nalazi (Ispitivana grupa-Kontrolna grupa): Dijastolni dijametar LV 56 mm prema 47 mm, p<0,01; masa LV 178,38 gr prema 122,6 gr ili 96,77 gr/m<sup>2</sup> prema 81,12 gr/m<sup>2</sup>, p<0,001; Ejekciona frakcija 60,4 % prema 60,2 %; Frakcija skraćenja 30,86 % prema 30,56 %; Dijastolni dijametar LP 39 mm prema 32 mm; Debljina septuma 10,40 mm prema 9,76 mm, p<0,01; Debljina zadnjeg zida 10,26 mm prema 9,22 mm, p<0,01. Među RA bolesnicima starost pri dijagnostikovanju i dužina trajanja bolesti je bila direktno i nezavisno povezana sa masom LV, pri čemu su bolesnici sa dužim trajanjem bolesti imali veću masu LV (p<0,001). Takođe bolesnici sa višim koncentracijama igM RF i anti CCP At su imali veću masu LV (p<0,001).

**Zaključak:** RA se ispoljava kao nezavisni faktor rizika za povećanje mase LV uz direktnu zavisnost od dužine trajanja bolesti i koncentracija igM RF i anti CCP At, što ukazuje na patofiziološko delovanje hroničnog zapaljenja i inflamatornih citokina. Sa druge strane parametri sistolne funkcije LV ostaju dugo očuvani i ne smanjuju se kod ovih bolesnika izazivajući srčanu slabost.

**POSTERI**

## P 01.

**DESETOGODISNJA ANALIZA HOSPITALIZOVANIH BOLESNIKA SA DIJAGNOZOM REUMATOIDNOG ARTRITISA**

M. Lazarević, B. Erdeljan, T. Janković, K. Filipović  
Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad,

**Uvod:** Svaka organizovana ustanova planove bazira na dobroj analizi postojećeg stanja. Posto je reumatoidni artritis (RA) najučestalija bolest iz grupe zapaljenskog reumatizma sa brojnim terapijskim i dijagnostičkim izazovima, posebno je analizirana.

**Cilj rada:** Analizirati hospitalnu incidencu i terapijske modalitete RA u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti Novi Sad (SBZRB).

**Materijal i metode:** Sva otpusna pisma sa dijagnozom RA u poslednjih 10 godina (2000 - 2009) su izdvojena i pregledana. Prikupljeni su podaci o polu, starosti, mesecu hospitalizacije, dužini trajanja bolesti i vrsti terapije.

**Rezultati:** U desetogodisnjem periodu ukupno je hospitalizovano 1772 bolesnika sa RA. Zena je bilo 83,7%, a muskaraca 16,3%. Prosečna starost bolesnika je 58 godina (SD= 10,5; opseg: 19 - 82 godine). Prosečna dužina trajanja bolesti je 8,7 godina (SD= 8,6; opseg: 0 - 50). Prosečno trajanje bolesti kod zena je statistički duže nego kod muskaraca ( $p < 0,001$ ) (8,9 : 6,1 godina). Tokom desetogodisnjeg perioda praćenja postoji trend povećanja godišnjeg broja bolesnika od 5% godišnje (u 2000: 152 bolesnika, a u 2009: 230 bolesnika). Prosečan mesečni broj bolesnika je 14,8 i postoji statistički značajna razlika po mesecima ( $p=0,032$ ). Mesec sa najmanje bolesnika je januar (10,2 mesečno), a najviše bolesnika je u avgustu (17,6) i oktobru (17,9). Najčešća terapija hospitalizovanih bolesnika sa RA je bila bolest modifikujućim lekovima (BML -73,2%) i to soli zlata 5,25%, sulfasalazin 19,4%, resochin 8,2% i metotreksat (MTX) 40,3%. Samo simptomatsku terapiju (NSAIL ili kortikosteroidi) je koristilo 22,9% bolesnika. Bioloski lekovi su u upotrebi tek od 2007 godine (3,9%). Tokom 10 godina doslo je do statistički značajne promene ( $p < 0,001$ ) u terapiji RA, od uglavnom simptomatske (45%) u 2000. godini do terapije BML (75%) i bioloske terapije (21%) u 2009. godini.

**Zaključak:** Evidentan je blagi porast broja hospitalnih bolesnika sa dijagnozom RA poslednjih godina. Bioloska terapija postaje novi terapijski modalitet, a bolest modifikujućim lekovima su standardna terapija u kojoj MTX ima vodeću ulogu.

## P 02.

**KARAKTERISTIKE I TOK POLIARTIKULARNOG OBLIKA JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA**

G. Vijatov-Đurić, J. Tomić, A. Đuretić

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad

**Uvod:** Poliartikularni oblik juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) podrazumeva artritis pet ili više zglobova u toku prvih 6 meseci bolesti, a deli se na poliartritis sa negativnim i poliartritis sa pozitivnim reumatoidnim faktorom.

**Cilj rada:** Analiza učestalosti početnih i kumulativnih kliničkih, laboratorijskih i drugih karakteristika poliartikularnog oblika JIA.

**Materijal i metode:** Retrospektivnom i studijom preseka obuhvaćeno je 18 bolesnika sa dijagnozom poliartikularnog oblika JIA, lečenih na Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u periodu od januara 1998. do juna 2010. godine. Analizirani su klinički i laboratorijski nalazi, primenjena terapija, tok bolesti i sekvele.

**Rezultati rada:** Od 18 ispitanih bolesnika, 16 (89%) je imalo poliartritis sa negativnim reumatoidnim faktorom, a 2 (11%) poliartritis sa pozitivnim reumatoidnim faktorom. Dominirao je ženski pol (67% bolesnika). Prosečan uzrast na početku bolesti bio je 7 godina i 11 meseci, a prosečan period praćenja iznosio je 4 godine i 7 meseci (min. 20 mes., max. 10 god.). Na početku bolesti, najčešće su bili zahvaćeni ručni zglobovi (78% bolesnika), kolena (78%), laktovi (61%) i proksimalni interfalangealni zglobovi šaka (61% bolesnika). Zahvaćenost cervikalne kičme registrovana je kod 28%, a kukova kod 56% bolesnika. Ubrzanu sedimentaciju eritrocita ( $X=59$ ) imali su svi bolesnici, anemija je verifikovana kod 67%, a trombocitoza kod 28% bolesnika. Pozitivna antinukleusna antitela nađena su kod 33%, a pozitivna anti-CCP antitela kod 11% bolesnika. Kod po 2 bolesnika dokazan je sekundarni antifosfolipidni sindrom, odnosno Hašimoto tireoiditis. Od lekova koji menjaju tok bolesti, najčešće je primenjen metotreksat (94% bolesnika, prosečna dužina primene 2 godine i 6 meseci), etanercept je primenjen kod 28%, a kombinovana terapija kod 50% bolesnika. Intermitentan tok bolesti imalo je 78% (prosečno 3 egzacerbacije bolesti), a perzistentan 22% bolesnika. Prosečno kumulativno trajanje aktivnog perioda bilo je 2 godine i 2 meseca. Zglobne sekvele registrovane su kod 22% bolesnika prosečno nakon 4,5 godine trajanja bolesti. Na kraju istraživanja, 88% bolesnika je bilo u I ili II anatomskom stadijumu, a 94% u I ili II funkcijskoj klasi.

**Zaključak:** Poliartikularni oblik JIA češće se javlja kod devojčica, a karakteriše se zahvaćenošću kako velikih, tako i malih zglobova. Najčešći je intermitentan tok. Primena lekova koji menjaju tok bolesti i bioloske terapije omogućuju povoljniji funkcionalni ishod.

P 03

### PROGNOSTIČKI ZNAČAJ AKTIVNOSTI MATRIKS METALOPROTEINAZA 9 (MMP 9) U REUMATOIDNOM ARTRITISU

S. Stojanović, A. Stanković, D. Pavlović, T. Jevtović Stoimenov, J. Nedović, B. Stamenković, A. Dimić, J. Basić  
Institut "Niška Banja", Katedra za biohemiju Medicinskog fakulteta u Nišu

**Uvod:** Matriks metaloproteinaze (MMP) predstavljaju cink zavisne ekstraćelijske enzime koji igraju ključnu ulogu u normalnom i patološkom tkivnom remodelovanju. MMP 9 - zelatinaze razgrađuju denaturisani kolagen (tip IV, V i XI) i zelatin. Postoje literaturni podaci o povećanoj koncentraciji ovog enzima u plazmi i sinovijalnoj tečnosti bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA). Nivo zelatinaza u RA podlozan je promenama u zavisnosti od stepena inflamacije i aktivnosti artritisa.

**Cilj rada:** Utvrditi uticaj aktivnosti MMP 9 u plazmi i sinovijalnoj tečnosti bolesnika sa RA na aktivnost bolesti, razvoj erozivnih zglobnih promena i funkcijski status bolesnika.

**Materijal i metode:** Prospektivnim praćenjem obuhvaćeno je 57 ispitanika sa sinovitisom kolena (dijagnoza sinovitisa postavljena je na osnovu kliničkog nalaza, ultrazvučnog i radioloskog pregleda). Ispitivanu grupu (IG) činilo je 32 bolesnika sa ranim neerozivnim RA (dijagnoza bolesti postavljena je prema revidiranim ARA kriterijumima unutar 12 meseci od početka simptoma). Kontrolnu grupu (KG) činilo je 25 bolesnika sa sekundarnim sinovitisom kolena na terenu gonartroze. Na početku istraživanja svim ispitanicima određivana je koncentracija MMP-9 u serumu i sinovijalnoj tečnosti korišćenjem komercijalnog ELISA kita, prema protokolu proizvođača (R&D, USA). Poredili smo aktivnost MMP 9 u plazmi i sinovijalnoj tečnosti između IG i KG. Aktivnost RA procenjena je korišćenjem DAS 28 SE indeksa, funkcijski kapacitet upotrebom HAQ upitnika a procena erozivne forme artritisa određivana je nakon kontrolne Rtg saka i stopala (nakon 12 meseci). Prema aktivnosti bolesti izvršili smo podelu na podgrupu bolesnika sa aktivnim RA (DAS 28 SE >5,1) i umereno aktivnim RA (DAS 28 SE <5,1). U odnosu na funkcijski status bolesnike IG podelili smo u podgrupu sa manjim funkcijskim oštećenjem (HAQ <1) i podgrupu sa većim funkcijskim deficitom (HAQ >1). Nakon kontrolne Rtg saka i stopala bolesnike smo podelili na podgrupu sa erozivnim artritisom (pojava cisti i erozija unutar prve godine artritisa) i grupu sa neerozivnim artritisom (bez jasnih cisti i erozija). Poredili smo aktivnost MMP 9 u plazmi i sinovijalnoj tečnosti među podgrupama.

**Rezultati:** IG i KG su bile komparabilne u odnosu na demografske karakteristike (strost i pol). Aktivnost MMP 9 u plazmi ( $18,28 \pm 7,53$ ) i sinovijalnoj tečnosti ( $17,52 \pm 12,9$ ) IG bila je statistički značajno veća u odnosu na aktivnost ovog enzima u plazmi ( $13,58 \pm 3,28$ ) i sinovijalnoj tečnosti ( $0,65 \pm 0,43$ ) KG;  $p < 0,05$  za plazmu i  $p < 0,001$  za sinovijalnu tečnost. Bolesnici sa ranim erozivnim promenama imali su veću aktivnost MMP 9 u plazmi i u sinovijalnoj tečnosti u odnosu na bolesnike bez erozija tokom prve godine trajanja bolesti. Razlika je dostigla statističku značajnost samo za aktivnost MMP 9 u sinovijalnoj tečnosti ( $20,35$  prema  $8,77$ ;  $p < 0,05$ ). Koncentracija MMP 9 u plazmi i sinovijalnoj tečnosti bolesnika sa aktivnim RA i bolesnika sa većim funkcijskim deficitom bila je veća u odnosu na bolesnike sa umereno aktivnim RA i boljim funkcijskim statusom. Ove razlike nisu dostigle statističku značajnost.

**Zaključak:** Aktivnost MMP 9 povećana je u plazmi i sinovijalnoj tečnosti bolesnika sa RA. Određivanje koncentracije ovog enzima u sinovijalnoj tečnosti bolesnika sa RA značajan je prognostički faktor za pojavu ranih destruktivnih zglobnih promena.

P 04

### PUŠENJE CIGARETA JE UDRUŽENO SA VISOKOM AKTIVNOSĆU BOLESTI I PRODUKCIJOM ANTITELA U REUMATOIDNOM ARTRITISU

A. Stanković, B. Stamenković, J. Nedović, S. Stojanović, A. Dimić, I. Aleksić, O. Jelenković  
Klinika za reumatologiju, Institut Niška Banja

**Uvod:** Reumatoidni artritis je hronična inflamatorna bolest, koja se karakterise produkcijom specifičnih antitela kao što su reumatoidni faktor (RF), anti citrulinska antitela (anti CCP antitela). Pusenje predstavlja faktor rizika za aktivnost i tezinu RA, kao i za indukciju produkcije RF i Anti CCP antitela

**Cilj rada:** Utvrditi korelaciju između pusenja cigareta i kliničkih parametara koji reflektuju sistemska RA inflamatornu aktivnost (DAS 28 score), kao i uticaj pusenja na RF i anti CCP antitela produkciju kod populacije RA bolesnika na terenu jugoistočne Srbije

**Materijal i metode:** 532 RA bolesnika (ispunjavaju ACR kriterijume), prosečne starosti 58,35 godina, prosečnog trajanja RA 7,59 godina uključeno je u istraživanje u periodu od 2006.-2009. godine. Svim pacijentima urađjen je klinički, laboratorijski pregled i merena aktivnost bolesti pomoću DAS 28 skora. Svaki bolesnik je prema DAS 28 skor pripadao jednoj od 3 podgrupe: 0 do 2,6 = niska aktivnost RA; 3,2 do 5,09 = umerena RA aktivnost i >5,1 = visoka RA aktivnost. Analizirani bolesnici podeljeni su u 2 grupe na osnovu činjenice da li ili ne puše.

**Rezultati:** 107/530 RA bolesnika bili su pušači. 19/107 imalo je nisku, 39/107 umerenu i 49/107 visoku RA aktivnost. Statistički je značajno veći broj RA bolesnika-pusača imao visoku u odnosu na nisku RA aktivnost ( 49 prema 19/107,  $p=0,000$ ). Nađena je statistički značajna korelacija između pusenja i muskog pola ( $p<0,02$ ), pušenja i RF pozitivnosti (61 prema 46/107,  $p<0,05$ ), kao i pusenja i anti CCP pozitivnosti (64 prema 43,  $p<0,046<0,05$ ).  
**Zaključak:** Pušenje cigareta je faktor rizika za aktivnost reumatoidnog artritisa, kao i za produkciju autoantitela, posebno onih koja su specifična za reumatoidni artritis- reumatoidni faktor i anti citrulinska antitela

#### P 04A

##### ODGOVOR NA TERAPIJU RITUXIMABOM KOD PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Lj. Božić-Majstorović, M.Đurica, N.Prodanović, S.Milovanović, M.Vukčević, D.Jović

Klinički centar, Odeljenje reumatologije, Banja Luka, Republika Srpska

Reumatoidni artritis je hronična upalna bolest vezivnog tkiva, nepoznatog uzroka, koja zahvata više organskih sistema, a najjače pogađa lokomotorni sistem. Cilj ovog rada je prikaz pacijenata sa teškim oblikom reumatoidnog artritisa kao i pregled novih saznanja u terapiji biološkim lijekovima gdje se posebno izdvaja rituximab, jedan od novih bioloških lijekova koji ciljano djeluje na B limfocite, ćelije koje imaju važnu ulogu u nastanku i razvoju reumatoidnog artritisa. Na Reumatološkom odeljenju Interne klinike KC Banja Luka je u periodu od marta 2008 do avgusta 2009 godine liječeno 19 bolesnika sa rituximabom kao prvom linijom bioloških lijekova. Rituximab je primjenjen kod pacijenata koji na konvencionalnu terapiju (DMARD) nisu imali adekvatan odgovor. Rituximab je ordiniran konzilijarno kod pacijenata koji su imali index aktivnosti bolesti DAS 28 od 5,1 do 8,0 te HAQ skor od 1,6 do 7,5.

Bolesnici su primili dozu od ukupno 2 gr lijeka, u razmaku od 15 dana, podjeljeno u jednake doze. Svi bolesnici koji su tretirani Rituximabom bili su na dozi metotrexata od 15 do 25 mg sedmično i prednisolonu od 10 mg dnevno.

Kod svih tretiranih bolesnika postignuta je remisija bolesti, osim u jednom slučaju kod kojeg nije bilo nikakvog poboljšanja.

Remisija bolesti je trajala najkraće šest do najduže devet mjeseci.

Neželjenih efekata terapije nije bilo.

#### P 05.

##### UTICAJ ŠESTOMESEČNE PRIMENE ETANERCEPTA NA POKRETLJIVOST I FUNKCIJSKI STATUS OBOLELIH OD ANKILOZIRAJUĆEG SPONDILITISA

B. Stojić, I. Jeremić, N. Damjanov

Institut za reumatologiju, Beograd

**Uvod:** Ankilozirajući spondilitis (AS) je hronična zapaljenska reumatska bolest, koja zbog sklonosti ka okoštavanju kičmenog stuba i zahvaćenih zglobova vremenom može dovesti do značajne funkcijske onesposobljenosti bolesnika. Zbog toga je jedan od glavnih ciljeva lečenja AS očuvanje ili popravljavanje pokretljivosti i funkcijskog statusa.

**Cilj rada:** Procena uticaja šestomesečne primene etanercepta na pokretljivost kičmenog stuba i funkcijski status obolelih od ankilozirajućeg spondilitisa.

**Bolesnici i metode:** Prospektivnim ispitivanjem je obuhvaćeno 20 pacijenata (19 mušakaraca, jedna žena) obolelih od ankilozirajućeg spondilitisa, prosečne starosti 38 god ( $38\pm 9.5$ ), koji su 6 meseci lečeni u Institutu za reumatologiju primenom etanercepta u dozi 50 mg nedeljno subkutano. U toku praćenja nije bilo promena u terapiji bolest modifikujućim lekovima. Prosečna starost na početku bolesti iznosila je  $25.6\pm 6.6$  godina, a prosečno vreme do postavljanja dijagnoze  $4.7\pm 3.1$  godina. Pokretljivost kičmenog stuba i kukova praćena je pre početka terapije, nakon 3 i nakon 6 meseci lečenja korišćenjem sledećih mera: brada sternum-BS, rotacija cervikalne kičme-ROT, rastojanje tragus-zid-TZ, rastojanje protuberancija okcipitalis externa –zid –OKZ, respiratorni indeks-RI, laterofleksija lumbalne kičme-LF, Šoberov znak, intermalelarno rastojanje-IMR. Funkcijski status je procenjivan primenom upitnika koji su popunjavali sami bolesnici i koji se satoji od 10 pitanja o obavljanju određenih radnji kao i svakodnevnih aktivnosti u toku prethodne nedelje- BASFI, takodje pre početka, nakon 3 i nakon 6 meseci terapije. Podaci su statistički obrađeni u programu SPSS 10 for windows.

**Rezultati:** Nakon 6 meseci lečenja došlo je do smanjenja rastojanja: BS sa 6.3 na 5.1 cm ( $p=0.002$ ), OKZ 13.8 na 10.0 ( $p=0.002$ ), TZ desno 22.4 na 19.8 cm ( $p=0.009$ ), TZ levo 22.1 na 19.5 cm ( $p=0.006$ ). Došlo je do povećanja sledećih parametara: ROT u levo od 38.7 na 47.3° ( $p=0.008$ ), ROT u desno od 37.5 na 47.4° ( $p=0.002$ ), RI 3.4 na 3.8 cm ( $p=0.435$ ), LF u levo 9.2 na 12.4 cm ( $p=0.013$ ), LF u desno 8.9 na 12.7 ( $p=0.002$ ), Šober 2.3 na 3.1 cm ( $p=0.015$ ), i

IMR sa 93.5 na 104.4 cm ( $p < 0.001$ ). Nakon šestomesečne terapije došlo je i do statistički visoko značajnog poboljšanja funkcionalnog statusa tj do smanjenja BASFI indeksa sa 5.9 na 3.51 ( $p < 0.001$ ).

**Zaključak:** Primena etanercepta kod 20 pacijenata Instituta za reumatologiju obolelih od ankilozirajućeg spondilitisa je nakon 6 meseci lečenja dovela do statistički značajnog poboljšanja pokretljivosti i funkcijskog statusa.

#### P 06.

### SIGNIFIKANTNOST FAKTORA RIZIKA FUNKCIJSKE NESPOSOBNOSTI BOLESNIKA SA RA

J. Jovanović<sup>1</sup>, A. Dimić<sup>1</sup>, R. Filipov<sup>1</sup>, M. Petrović<sup>2</sup>, V. Jovanović<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Niš

<sup>3</sup>Klinika za ortopediju i traumatologiju, KC Niš

**Uvod:** Reumatoidni artritis (RA) je hronična zapaljenska sistemska bolest vezivnog tkiva, nepoznatog uzroka, koja se najčešće i najuočljivije ispoljava na diartrotičnim zglobovima. Glavna klinička manifestacija je prisustvo poliartrikularnog, stalno aktivnog, simetričnog i destruktivnog sinovitisa. Prisustvo bola, otoka, ukočenosti i otežane i ograničene pokretljivosti, dovodi do smanjene funkcije zahvaćenih zglobova, narušava funkcijsku sposobnost a vrlo često dovodi i do potpune funkcijske nesposobnosti bolesnika sa RA.

**Cilj rada:** Proceniti koji faktori i u kom stepenu utiču na funkcijsku nesposobnost bolesnika sa RA.

**Materijal i metode rada:** Ispitivanjem je obuhvaćeno 74 bolesnika sa RA, lečenih bolnički u Klinici za reumatologiju Instituta „Niška Banja“. Funkcijska sposobnost je procenjena HAQ (Health Assessment Questionnaire) upitnikom, koji su pacijenti samostalno popunjavali, sa vrednostima od 0-3, a zatim podeljeni u 3 ispitivane grupe: grupa I sa vrednostima HAQ od 0.1-1 umerena nesposobnost, grupa II sa vrednostima HAQ od 1.01-2.0 teža nesposobnost i grupa III sa vrednostima HAQ od 2.01-3.0. potpuna funkcijska nesposobnost. Analizirani su sledeći parametri: Trajanje bolesti, pol, DAS 28 Se, jutarnja ukočenost, zamor, brzina SE, broj Er i vrednost Hgb.

**Rezultati rada:** Trajanje bolesti u I grupi iznosilo je  $5.5 \pm 3.8$  godina, u II  $7.7 \pm 6.9$  godina a u III  $10.2 \pm 9.1$ . U I grupi bilo je 7 pacijenata ženskog i 1 muškog pola, u II 22 ženskog i 6 muškog pola a u III 28 ženskog i 10 muškog pola. Jutarnju ukočenost bolesnici iz I grupe nisu imali, u II grupi imalo je 22 bolesnika a u III 37 bolesnika duže od 1 sata. Zamor su imala u I grupi 3 bolesnika, u II 24, a u III 35 bolesnika. Vrednosti DAS 28 bile su u I:  $3.4 \pm 0.9$ , u II:  $6.5 \pm 1.2$  i u III:  $7.4 \pm 0.8$ . Brzina Se u I:  $15.1 \pm 7.5$ , u II  $36.4 \pm 20.3$  i u III  $50.8 \pm 28.5$ . Analizom numeričkih kontinuiranih varijabli, u različitim grupama prema HAQ-u, statistički signifikantna razlika (ANOVA), uočava se kod varijable DAS 28 Se ( $F=53.797$ ,  $p < 0.001$ ), i kod varijable Se ( $F=8.253$ ,  $p=0.001$ ). Post Hock analizom, uočava se da su vrednosti DAS 28Se, statistički signifikantno više u grupi III u odnosu na grupu II i grupu I, kao i da su vrednosti istih parametara u grupi II više nego u grupi I. Analiza brzine Se pokazuje više vrednosti u ispitivanoj grupi III:  $50.8 \pm 28.5$ , zatim u grupi II:  $36.4 \pm 20.3$ , u odnosu na grupu I:  $15.1 \pm 7.5$ . Ispitivanje statističke značajnosti Kruskal Walisovim testom pokazalo je statističku značajnost,  $p < 0.001$  između grupe III i grupe I ( $F = 8.253$ ,  $p < 0.001$ ). U univarijantnom logističkom modelu, kao signifikantni faktori rizika za HAQ III grupu, izdvojili su se trajanje bolesti, DAS 28Se, Er, Se. Trajanje bolesti (kontinuirano) povećava šansu da bolesnik pripada III grupi HAQ –funkcijska nesposobnost za 80% ( $OR=1.792$ ,  $95\%CI=1.550-1.930$ ,  $p < 0.001$ ), broj Er 68% i brzina Se 56%. Najsignifikantniji faktor predstavlja DAS 28Se, koji povećava šansu da ispitanik bude u HAQ III grupi 5,5 puta ( $OR=5.450$ ,  $95\%CI=3.211-7.690$ ,  $p=0.001$ ). Kao signifikantan faktor rizika na nivou  $p < 0.001$ , izdvojio se i RF, povećavajući šansu za da ispitanik bude u HAQ III grupi 2,1 puta.

**Zaključak:** Dobijeni rezultati su pokazali da duže trajanje bolesti, viša vrednost DAS28, brža SE, niži broj Er predstavljaju značajne faktore rizika funkcijske nesposobnosti bolesnika sa RA. Najsignifikantniji faktor rizika funkcijske nesposobnosti je DAS 28.

#### P 07

### UTICAJ TERAPIJE NA FUNKCIJSKO STANJE ŠAKA PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

S. Kević<sup>1</sup>, S. Mikulic Gutman<sup>1</sup>, M. Stankovic<sup>2</sup>

<sup>1</sup>KCV Klinika za medicinsku rehabilitaciju, Novi Sad

<sup>2</sup>Sluzba za fizikalnu medicinu, Opsta bolnica Vrbas

**Uvod:** Dugotrajni inflamacijski proces u toku reumatoidnog artritisa dovodi do nastajanja ireverzibilnih oštećenja i tipičnih deformacija zglobova koje znatno smanjuju funkciju šaka.

**Cilj rada:** Cilj rada je da se utvrdi stepen disfunkcije šaka pacijenata sa reumatoidnim artritisom u odnosu na uvedenu terapiju i da se utvrdi da li postoji značajna razlika funkcijskog stanja šaka pacijenata lečenih MTX (agresivno-uveden u prve dve godine bolesti) u odnosu na pacijente lečene drugim BML.

**Materijal i metode:** Studijom preseka obuhvaćeno je 60 pacijenata sa RA kod kojih je bolest trajala duže od 10 godi-

na. Pacijenti su obrađeni po jedinstvenom upitniku. Stepen radioloških promena određen klasifikacijom po Steinbrockeru. Stepen aktivnosti bolesti procenjen sa DAS28, procena intenziteta bola koriscenjem VAS skale, izvršena je analiza uvedene terapije u toku desetogodišnjeg lečenja, funkcijsko stanje šaka ispitano rutinski formiranjem pesnice i modifikovanim HAQ indeksom (HAQ iz kojeg smo izdvojili pitanja koja se odnose na funkciju šaka – mHAQ)

**Rezultati:** Prosečna vrednost mHAQ indeksa je 7,10 (min 0 max 15). Pacijenti na agresivnoj terapiji MTX imaju značajno manje vrednosti mHAQ u odnosu na pacijente koji su lečeni solima zlata, sulfosalazinom, resochinom i kombinovanom terapijom (p = 0,010), pacijenti koji mogu da formiraju pesnicu imaju značajno manje vrednosti mHAQ (0,011), mHAQ test je u pozitivnoj korelaciji sa pokazateljima inflamacije (SE), stepenom aktivnosti bolesti, bolom, formiranjem pesnice. Kod pacijenata lečenih agresivno sa MTX, 90 % formira pesnicu a svega 60% pacijenata lečenih drugim BML ima tu mogućnost.

**Zaključak:** Primena rane agresivne terapije MTX usporava i zaustavlja razvoj strukturalnih promena i održava funkcijski kapacitet šaka.

#### P 08.

#### EFEKAT LEČENJA ETANERCEPTOM U KOMBINACIJI SA METOTREKSATOM NAKON GODINU DANA KOD BOLESNICE SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM - PRIKAZ SLUČAJA

T. Janković, M. Lazarević, B. Erdeljan

Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad

**Uvod:** Etanercept je jedan od prvih bioloskih lekova u lečenju RA, koji se najčesće u kombinaciji sa metotreksatom uvodi kada je predhodna terapija konvecionalnim lekovima nije dala adekvatan rezultat.

**Cilj rada:** Prikaz efekta lečenja etanerceptom u kombinaciji sa metotreksatom nakon godinu dana primene kod bolesnice sa reumatoidnim artritisom.

**Materijal i metode:** Bolesnica stara 58 godina, kod koje je dijagnoza serpozitivnog reumatoidnog artritisa postavljena 2000 godine, kada je započeto lečenje metotreksatom 10...12,5mg / nedeljno i kortikosteroidima. RTG saka i stopala govorio je u prilog II anatomskog stadijuma po Steinbrockeru. S obzirom da lečenjem metotreksatom nije dalo zadovoljavajuće rezultate tj održavala se visoka aktivnost bolesti DAS28=5,76 dok je HAQ indeks 1,85 govorio u prilog značajnoj ugroženosti funkcije i kvaliteta života bolesnice u terapiju je uveden i Etanercept - Enbrel u dozi od 50mg/ nedeljno s.c.

**Rezultati:** Nakon tri meseca primene leka vrednost indeksa ativnosti bolesti DAS28 se smanjila vise od 1,2 tj. iznosila je 2,97 i bolesnica je uvedena u nisku aktivnost bolesti. VAS za bol je bila 17mm a HAQ index 1,12. Nakon šest meseci održavala se niska aktivnost, indeks aktivnosti bolesti je bio 2,28, VAS za bol 4mm, HAQ index 0,75. Nakon 9 meseci indeks aktivnosti bolesti, DAS28 govorio je u prilog uspostavljanju remisije iznosio je 1,13, VAS za bol 0mm, HAQ indeks 0,50. Nakon 12 meseci bolesnica je i dalje u remisiji, DAS28= 0,51, VAS za bol 0mm, HAQ indeks 0,25. Ponovljenim RTG snimkom i njegovom komparacijom sa predhodnim nisu zabeležene nove radiografske promene.

Tabela 1. *Efekat lečenja Etanercepta u kombinaciji sa MTX (12,5mg/nedeljno) nakon godinu dana primene*

	na početku terapije	3 meseca	6 meseci	9 meseci	12 meseci
DAS28	5,76	2,97	2,28	1,13	0,51
VAS za bol	73 mm	17mm	4 mm	0 mm	0 mm
HAQ indeks	1,85	1,12	0,75	0,50	0,25

**Zaključak:** Primenom Etanercepta sa Metotreksatom nakon tri meseca postignuta je niska aktivost bolesti, nakon 6 meseci bolesnica je uvedena u remisiju koja se u naredom periodu održavala. Na kraju godinu dana bolesnica u remisiji a na ponovljenom RTG snimku saka i stopala nisu zabeležene nove radiografske promene.

## P 09

**RITUKSIMAB U LEČENJU REUMATOIDNOG ARTRITISA KOD BOLESNICE KOJA JE PREDHODNO IMALA NEPODNOŠLJIVOST NA ETANERCEPT**

B.Erdeljan, M. Lazarević, T. Janković, B. Pavlović

Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad

**Uvod:** Reumatoidni artritis (RA) je hronična zapaljenska bolest koja može dovesti do ostećenja zglobnih struktura i izazvati invaliditet. Zato je rano i dovoljno agresivno lećenje jedini pravi pristup savremenom lećenju RA. Lekovi koji menjaju tok bolesti (LMTB) ispoljavju dejstvo posle 2-3 meseca, smanjuju radiografske promene a remisija se održava kod malog procenta bolesnika. Ukoliko se i pored upotrebe LMTB održava visoka aktivnost bolesti preporučuje se upotreba bioloskog leka sa anti TNF alfa aktivnošću - ETANERCEPT. Ukoliko terapija anti TNF lekovima nije dovela do zadovoljavajućeg odgovora ili je doslo do ispoljavanja neželjenih efekata primenjuje se - RITUKSIMAB

**Cilj rada:** Prikazati bolesnicu sa RA bez adekvatnog odgovora na lećenje Metotreksatom i glikokortikoidima kod koje je uvedena terapija bioloskim lekom - Etanercept a zbog pojave neželjenih efekata nastavljeno je lećenje drugim bioloskim lekom - RITUKSIMAB

**Rezultati:** Bolesnica NJT, 39g, nov. 2005.g je postavljena dijagnoza seropozitivnog RA. Terapija je započeta Sulfasalazinom 1,5 g uz Nirypan 8 mg. Maja 2006. g. je isključen Sulfasalazin a uključen Metotreksat (MTX)15 mg, nastavljen Nirypan 8 mg. Feb. 2009.g. je pregledana u SBZRB Novi Sad. Zali na jutarnju ukoćenost 1 h, malaksala. Laboratorija - SE 43, CRP 10,5 Hgb116, anti CCP 300 IU/ml, Indeks aktivnosti bolesti - DAS28 6,3 - visoka aktivnost bolesti. Na RTG saka i stopala evidentna su radiografska ostećenja na kostima karpusa, RC i MTP zglobovima. I pored visemesječnog lećenja visokim dozama MTX uz glikokortikoide nije doslo do smirivanja aktivnosti RA a zbog prisustva faktora loše prognoze, indikovano je lećenje bioloskim lekom, Etanercept. Maja 2009.g započeto je lećenje ETANERCEPTOM 50 mg jedana ampula subkutano svake nedelje, nastavljen je MTX 17,5 mg .Posle 1. amp. na mestu sc injekcije javlja se crvenilo i svrab koje spontano prolazi posle 3 dana . Posle 11 ampule crve nilo je praćeno otokom i svrabom na mestu sc injekcije ali i generalizovanim svrabom, otokom delova lica, trupa i eksteremiteta zbog čega je Etanercept obustavljen. Nastavljeno je lećenje drugim bioloskim lekom Dec. 2009. primila je prvi ciklus Rituksimaba. Parametri kojima je praćena efikasnost lećenja Rituksimabom su prikazani na tabeli 1.

Tabela 1. Efikasnost Rituksimaba - parametri praćeni tokom 6 meseci lećenja

	Pre uključivanja Rituk- simab-a	Posle 3 meseca	Posle 6 meseci
Jutarnja ukoćenost	60-90 min	10min	0
Broj bolnih	20	7	4
Broj otećenih	5	0	0
SE	25	18	18
VAS	52	25	19
DAS28	6,11	3,85	3,41
HAQ	1,7	0,7	0,5

**Zaključak:** Kod bolesnice kod koje je isključen Etanercept zbog pojave neželjeog efekta Rituksimab je ispoljio dobru efikasnost posle 3 meseca (pad DAS 28 za 2,26) i doveo do umerene aktivnosti bolesti koja se održavala tokom narednih meseci praćenja. Takođe evidentno je bilo i znatno poboljšanje kvaliteta zivota bolesnice (HAQ 0,5).

## P 09A.

**REZULTATI PRIMENE RITUKSIMABA U SVAKODNEVNOM LEČENJU BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM U SRBIJI- NEINTERVENCIJSKO ISPITIVANJE RITAM**N. Damjanov<sup>1</sup>, D. Stefanović<sup>2</sup>, T. Ilić<sup>3</sup>, A. Dimić<sup>4</sup>, M. Lazarević<sup>5</sup><sup>1</sup>Institut za reumatologiju Beograd; <sup>2</sup>Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju VMA Beograd; <sup>3</sup>Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju Kliničkog centra Vojvodine, Novi Sad; <sup>4</sup>Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška banja", Niška Banja; <sup>5</sup>Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad, Srbija

**Uvod:** Biološki lekovi za lečenje bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA) u Srbiji su dostupni u kliničkoj praksi od 2008. godine u 5 referentnih ustanova. 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. Do sada u Srbiji nisu objavljivani podaci o primeni RTX u uslovima svakodnevne lekarske prakse.

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

**Bolesnici i metode:** 70 bolesnika (starosti 50.49±11.97 godina; 81.7% ženskog pola) koji su imali visoko aktivnu bolest, a prethodno su lečeni hemijskim i/ili biološkim lekovima koji menjaju tok bolesti. Neposredno pre primene RTX primali su metotreksat 59.55±46.70 meseci; u prosečnoj dozi 13.28±3.67 mg/nedeljno. Bolesnici su primili jedan kurs od 2 infuzije RTX od po 1000 mg u razmaku od 15 dana. Pre infuzije bolesnicima je primenjena standardna premedikacija. Tokom perioda praćenja svi su primali stabilnu dozu MTX. Aktivnost bolesti je utvrđivana indeksom DAS 28 (broj otečenih zglobova, broj osetljivih zglobova, VAS-GH, sedimentacija) pre primene RTX i 24 nedelje nakon primene prvog i drugog kursa rituksimaba. 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 DAS 28 (6.49±0.91 pre lečenja i 4.45±0.25 nakon 24 nedelje; p<0.001). Reaktivacija bolesti se javila nakon 8.19±3.17 meseci od primene prve infuzije rituksimaba, a DAS 28 je iznosio 5.39±1.10. Nakon reaktivacije, 95.7% bolesnika je primilo drugi kurs lečenja rituksimabom. Ovi bolesnici su nakon 24 nedelje od primene drugog kursa postigli još niže vrednosti DAS 28 (3.78±1.41). Tokom primene infuzija prvog kursa lečenja, kod 2 bolesnika su zabeležena 2 ozbiljna neželjena događaja -generalizovana urtikarija i hipertenzija.

**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, primaju ponovni kurs rituksimaba čime se postiže dodatno smanjenje aktivnosti bolesti.

## P 10.

**PRIMENA ACTEMRE U VIDU MONOTERAPIJE KOD BOLESNICE SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM, PRIKAZ SLUČAJA**T.Janković<sup>1</sup>, B. Erdeljan<sup>1</sup>, M. Lazarević<sup>1</sup>, N. Naumović<sup>2</sup><sup>1</sup>Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad,<sup>2</sup>Zavod za fiziologiju, Medicinski fakultet Novi Sad

**Uvod:** Actemra je humanizovano monoklonsko antitelo koje inhibira receptore za IL-6 i na taj način može prekinuti proces reumatoidnog artritisa i dovesti do značajnog smanjenja lokalanih i sistemskih efekata ove bolesti.

**Cilj:** Prikaz bolesnice sa seropozitivnim reumatoidnim artritisom lečenom Actemrom (tocilizumabom) u vidu monoterapije.

**Bolesnici i metode:** Bolesnica stara 56 godina, dijagnoza seropozitivnog reumatoidnog artritisa postavljena u maju 2007 godine, kada je započeta terapija metotreksatom (MTX) 10..12,5...15mg nedeljno uz srednje doze kortikosteroida. Na osnovu radiografskih promena kostiju šaka i stopala bolesnica je svrstana u II anatomske stadijum po Steinbrockeru. Usled nepodnošljivosti MTX doza istog smanjivana da bi se u septembru 2009 godine obustavila. Zbog perzistiranja visoke aktivnosti bolesti DAS28=6,54, pri čemu je VAS za bol bio 73mm a vrednost HAQ indeksa 1,62 i ukazivala na značajnu kompromitaciju funkcije i kvaliteta života bolesnice kao i višesatne jutarnje ukočenosti u terapiju je uključen biološki lek tocilizumab - Actemra u dozi od 8mg/kgTT u vidu intravenske infuzije u 100mg NaCl jednom u 4 nedelje.

**Rezultati:** Već nakon 4 nedelje vrednost indeksa aktivnosti bolesti DAS28 bila je 3,19 što je ukazivalo na postignutu nisku aktivnost bolesti, VAS za bol je 21mm a izmereni HAQ index 0,75. Dužina jutarnje ukočenosti je do pola sata. U narednim ponavljanim infuzijama tocilizumaba - Actemre vrednosti DAS28, VAS-a za bol, HAQ indeksa kao i dužine jutarnje ukočenosti je smanjivana tako da je nakon pete doze ovog leka vrednost indeksa aktivnosti bolesti DAS28=0,91 što je ukazivalo na postignutu remisiju, VAS za bol je 10mm, HAQ index 0,50 i nema jutarnje ukočenosti.

Tabela 1. Praćenje efekta lečenja tocilizumaba – Actemre kao monoterapije

Broj doze	DAS28	HAQ indeks	VAS za bol	dužina jutarnje ukočenosti
	6,54	1,62	73mm	višesatna
1	3,19	0,75	21mm	30 min
2	1,74	0,62	15mm	15 min
3	1,15	0,50	13mm	15 min
4	0,95	0,50	10mm	bez jutarnje ukočenosti
5	0,91	0,50	10mm	bez jutarnje ukočenosti

**ZAKLJUČAK:** Tocilizumab - Actemra u vidu monoterapije je pokazala brz, potentni i sveobuhvatni efekat u postizanju i održavanju remisije, kod bolesnice obolele od RA.

### P 11.

#### REUMATOIDNI ARTRITIS I TUBERKULOZA: PRIKAZ SLUČAJA

Lj.Arsić, K.Gardašević, Lj. Petrović-Rackov, M.Petronijević, D.Stefanović.

Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju VMA, Beograd

**Uvod:** Kod bolesnika s autoimunskim bolestima povećan je rizik od infekcija, uključujući i tuberkulozu, zbog imunokompromitovanog stanja koje nastaje kao posledica autoimunske bolesti i primene imunosupresivnih lekova kao što su kortikosteroidi i antireumatski lekovi koji modifikuju tok bolesti (BML). Pluća su često zahvaćena inflamatornim reumatskim oboljenjem. Aktivna tuberkuloza je apsolutna kontraindikacija za primenu određenih protokla lečenja reumatoidnog artritisa (RA).

**Cilj rada:** Prikaz toka bolesti, dijagnostičke i terapijske procedure kod bolesnika sa visokoevolutivnim RA i zahvatanjem pluća suspektih na tuberkulozu.

Materijal i metode: Analiza kliničkih manifestacija, laboratorijskih i imunoseroloških parametara, te radiološko-morfološka ispitivanja sa funkcionalnim testovima.

**Rezultati:** Bolesnik B.D., 63 godine kod koga se bolest ispoljila aprila 2009.g artritism sitnih zglobova šaka, stopala, kolena i ramena. Zbog podatka o ranijim kožnim promenama suspektih na psorijazu, u nadležnom MC, shvaćen kao psorijatični artritis i od avgusta na terapija male doze kortikosteroida i metotrexatu (MTX) startno 10mg nedeljno. Od decembra, zbog održavanja artritisa doza MTX povećane na 15mg/nedeljno, nako čega bez artritisa do kraja januara 2010.g. Zbog bolova u desnom ramenu, subfebrilnosti, suvog kašlja, tokom januara 2010.g., učinjena dopunska pulmološka dijagnostika (Rtg p/s, CT pluća, plućne funkcije). Viđene mikronodularne senke u parenhimu pluća, postavljena sumnja na razvoj plućne tuberkuloze i otpočeta četvorna ATL terapija, a obustavljen MTX. Sredinom februara dolazi do recidiva artritisa zbog čega je primljen na Kliniku za reumatologiju VMA. Dopunskom dijagnostikom zaključeno da se radi o visokoaktivnom, seropozitivnom RA (RF: 919, anti CCP više od 300, radiološke promene, DAS28: 8,43). Prisutni znaci proširene bolesti na respiratorni sistem, bez jasnih potvrda za razvoj plućne tuberkuloze (mikrobiološki, PPD). Uvedena terapija srednje do visokih doza kortikosteroida (0,5mg/kg), Chlorochin 250mg/d i MTX 10mg do 15mg/nedeljno koja je dovela do povoljnog odgovora, bez neželjenih efekata (jul/2010.g. DAS28:5,26). Po preporuci pulmologa nastavljeno sa dvojnog ATL terapija, kao profilaksa, ukupno naredna četiri meseca.

**Zaključak:** Pravilna i sveobuhvatna diferencijalna dijagnoza patološkog procesa na plućima u inflamatornim reumatskim oboljenjima određuje tok i prognozu bolesti te način terapijskog protokola.

### P 12

#### UDRUŽENOST REUMATOIDNOG ARTRITISA I HEREDITARNOG ANGIOEDEMA TIP I (prikaz bolesnika)

K. Gardašević, B. Knežević, Lj.Arsić, D.Stefanović.

Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju, Vojnomedicinska Akademija, Beograd

**Uvod:** Hereditarni angioedem (HAE) je retko, nasledno oboljenje uzrokovano kvantitativnim ili kvalitativnim nedostatkom C1 inhibitora (C1-INH). Manifestuje se ponovljenim otocima mekih tkiva kože, gornjih respiratornih puteva i digestivnog trakta. Poznata je udruženost HAE i mnogih autoimunskih bolesti (sistemski eritemski lupus, Sjogrenov sindrom, glomerulonefritis i dr), dok je sa reumatoidnim artritism (RA) vrlo retka.

**Cilj rada:** Prikaz bolesnika sa RA i udruženim HAE, kao i priprema za operativno lečenje sekundarne obostrane kok-sartroze i praćenje u ranom postoperativnom periodu.

**Materijal i metode:** Osim osnovnih laboratorijskih analiza, urađene su komponente komplementa, ukupna i funkcionalna aktivnost C1q inhibitora, koagulacioni status. Ciljano su urađene radiografije zglobova.

**Rezultati:** Prikaz bolesnika: Bolesnica B.P. u životnoj dobi 25 godina. Razbolela se u 19 godini života znacima simetričnog poliartritisa šaka i stopala. Otpočeta je terapija malim dozama kortikosteroida (KS) i antimalarikom. RA je dijagnostikovana 2005.g. Tada je uveden i MTX u dozi 7,5 mg sa povećanjem do 12,5 mg. U daljem toku bolest je zahvatila kolena. Zbog aktivnosti RA, avgusta 2006.g. je započeto lečenje studijskim lekom. U toku 2008.g. su se ispoljili znaci obostranog koksitisa. Jula 2009.g. je zbog ponavljanih angioedema obustavljen studijski lek. Avgusta 2009.g. je dijagnostikovana HEA tip 1 (pozitivna porodična anamneza, snižene serumske koncentracije C4 i skoro nemerljive C1 INH). Novembra 2009.g. je obnovljena terapija MTX u dozi 15 mg, uz male doze KS. Decembra 2009.g. je započeto lečenje Tocilizumabom (TCZ) u dozi 480 mg, koji je nakon dve mesečne doze obustavljen zbog respiratorne infekcije. Marta meseca o.g. je obustavljen MTX zbog planirane hiruške intervencije - ugradnje endoproteze kuka.

U toku prve hospitalizacije u našoj ustanovi, aprila o.g., je aktivnost RA bila DAS28 3,92. Klinički i radiografski je potvrđena obostrana sekundarna koksartroza. U lab. analizama su bili sniženi C4 0,02 g/l (0,10-0,40), C1 INH 0,078 g/l (0,210 - 0,390), povišeni faktori koagulacije II, IX, X, kao i d-dimer 1468 ug/l (do 250). Preoperativna profilaksa je obuhvatila primenu tranekseminične kiseline u dozi 2 g/dan tokom 5 dana, derivate sveže smrznute plazme dan pred i na dan operacije, kao i prolazno povećanje doze KS. Hiruška intervencija, ugradnja bezcementne endoproteze oba kuka u jednom aktu, je urađena u opštoj anesteziji. Rani postoperativni tok je prošao bez komplikacija. Sedmog dana nakon intervencije je doza KS smanjena na 6 mg Nirypana i obnovljen je MTX.

**Zaključak:** Kod bolesnika sa RA i udruženim HAE postoji vrlo visok rizik za nastanak životno ugrožavajućih otoka gornjih respiratornih puteva pri uvođenju bolesnika u opštu anesteziju, kada je potrebno hiruško lečenje uznepredovanih promena za zglobovima. Značajno je poznavanje razlike HAE i alergijskog angioedema zbog terapijskog pristupa u prevenciji i lečenju napada otoka.

### P 13.

#### UČESTALOST ATLANTOAKSIJALNE SUBLUKSACIJE KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM I ZNAČAJ VREDNOSTI ATLANTODENTALNOG INTERVALA

G. Aničić<sup>1</sup>, S. Branković<sup>2</sup>

Z.C. Užice, Služba za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Pribojska banja<sup>1</sup>

Institut za reumatologiju Beograd<sup>2</sup>

**Uvod:** Reumatoidni artritis je hronična inflamacijska sistemska bolest. Poliartikularni, simetrični, progresivni sinovitis je osnovna klinička karakteristika. Zglobna inflamacija dovodi do progresivnog oštećenja zglobova, deformiteta i različitog stepena funkcionalne onemogućenosti. Strukturalne promene mogu biti prisutne i na vratnoj kičmi, a najčešće je zahvaćen atlantoaksijalni segment. Anteriorna atlantoaksijalna subluksacija predstavlja povećanje širine prednjeg atlantoaksijalnog zgloba, odnosno atlantodentalnog intervala na vrednost veću ili jednaku 3mm.

**Cilj rada:** Ispitivanje učestalosti atlantoaksijalne subluksacije kod bolesnika sa reumatoidnom artritisom i ispitivanje značaja vrednosti atlantodentalnog intervala (ADI).

**Materijal i metode:** Rađena je retrospektivna klinička studija. Pregledano je 338 istorija bolesti bolesnika hospitalizovanih u Institutu za reumatologiju u Beogradu u periodu od 14 meseci (septembar 2006- decembar 2007 godine). Svi bolesnici su sa postavljenom dijagnozom reumatoidnog artritisa prema važećim kriterijumima američkog udruženja reumatologa (ACR). Izdvojeni su bolesnici sa anteriornom atlantoaksijalnom subluksacijom dijagnostikovanoj na profilnoj radiografiji vratne kičme u punoj mogućoj fleksiji sa vrednošću atlantodentalnog intervala većom ili jednakom 3mm. Kontrolnu grupu činili su bolesnici bez anteriorne atlantoaksijalne subluksacije.

**Rezultati:** Učestalost anteriorne atlantoaksijalne subluksacije kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom iznosi 34,48 %. Vrednost atlantodentalnog intervala u korelaciji je sa prisutnim parestezijama (p=0,0015), smanjenom pokretljivošću vratne kičme (p=0,038), patološkim neurološkim nalazom (p=0,000).

**Zaključak:** U cilju prevencije neuroloških komplikacija bolesnicima sa reumatoidnim artritisom sa parestezijama, smanjenom pokretljivošću vratne kičme potrebno je uraditi radiografiju vratne kičme. Dokazana anteriorna atlantoaksijalna subluksacija vratne kičme ukazuje na potrebnu kompletnu edukaciju bolesnika sa reumatoidnim artritisom u pogledu načina života, korišćenja pomagala, sprovođenja rehabilitacije

## USMENA PREDAVANJA (US)

### US 06.

#### ZNAČAJ SKLERODERMNOG OBLIKA KAPILAROSKOPSKIH PROMENA I ANTINUKLEUSNIH ANTITELA U RANOM OTKRIVANJU SISTEMSKE SKLEROZE -STUDIJA PRAĆENJA 1805 BOLESNIKA SA PRIMARNIM RAYNAUDOVIM FENOMENOM

S. Pavlov-Dolijanović, N. Damjanov, M. Zlatanović, D. Marčetić, K. Simić-Pašalić, R. Stojanović  
Institut za reumatologiju Beograd

**Cilj rada:** je bio da se ispita značaj sklerodermnog (SD) oblika kapilaroskopskih promena ((SD)KP) i nalaza antinukleusnih antitela (ANA) u ranom otkrivanju sistemske skleroze (SSc) kod osoba sa primarnim Raynaudovim fenomenom (RPh).

**Bolesnici i metodologija:** Grupa od 1805 osoba sa primarnim RPh (1666 žena i 139 muškaraca), prosečne starosti 43 godine (rang 8-79 god.) prospektivno je praćena 1 - 10 godina nakon prvog kapilaroskopskog pregleda (prosečno 4,27 godina). Svakih 6 meseci rađena im je kapilaroskopija, određivana su ANA i traženi su simptomi i znaci sistemske bolesti. Kapilaroskopski nalaz je podeljen u tri tipa: normalan, nespecifične promene i SD oblik. Antinukleusna antitela su rađena metodom indirektno imunofluorescencije na HeP-2 ćelijama. Pozitivan titar je bio 1:40. Kapilaroskopske promene i ANA nađeni najmanje 6 meseci pre razvoja SBVT uzeti su za analizu. Računati su senzitivnost (Sn), specifičnost (Sp), pozitivna prognostička vrednost (PPV), negativna prognostička vrednost (NPV) i odnos šansi (OŠ) kapilaroskopskog nalaza i nalaza ANA za dijagnozu SSc.

**Rezultati:** Na kraju perioda praćenja 916 (51 %) ispitanika imalo je primarni RPh, dok je 889 (49%) bolesnika imalo sekundarni RPh. U okviru sekundarnog RPh 214 bolesnika je imalo SSc i 678 bolesnika je imalo druge SBVT. Među bolesnicima sa drugim SBVT, 260 (14,40%) je imalo nerazjašnjenu SBVT, 132 (7,03%) je imalo sistemski eritemski lupus, 88 (4,87%) je imalo Sjögrenov sindrom, 72 (3,99%) je imalo reumatoidni artritis, 52 (2,88%) je imalo overlap sindrom, 25 (1,38%) je imalo vaskulitis, 23 (1,27%) je imalo mešovitu bolest, 18 (0,99%) je imalo polimiozitis/dermatomiozitis i 5 (0,28%) je imalo primarni antifosfolipidni sindrom. Sklerodermni oblik KP je imalo 202/214 (94%) bolesnika sa SSc, 93/678 (14%) bolesnika sa drugim SBVT i 75/916 (8%) osoba sa primarnim RPh. Sklerodermni oblik KP promena značajno je ukazivao na budući razvoj SSc kod osoba sa RPh ( $p=0,00001$ ,  $\chi^2$  test) sa Sn 94%, Sp 89%, PPV 55%, NPV 99%, OR 143. Antinukleusna antitela je imalo 176/214 (82%) bolesnika sa SSc, 422/678 (62%) bolesnika sa drugim SBVT i 247/916 (27%) osoba sa primarnim RPh. Nalaz ANA značajno je ukazivao na budući razvoj SSc kod osoba sa RPh ( $p=0,0001$ ,  $\chi^2$  test) sa Sn 82%, Sp 58%, PPV 21%, NPV 96%, OR 6,38. Oba parametra zajedno (SD oblik KP i ANA) značajno su ukazivala na budući razvoj SSc kod osoba sa RPh ( $p=0,0001$ ,  $\chi^2$  test) sa Sn 77%, Sp 94%, PPV 63%, NPV 97%, OR 53.

**Zaključak:** Sklerodermni oblik kapilaroskopskog nalaza i pozitivna ANA značajno ukazuju na budući razvoj SSc kod osoba sa RPh (OŠ 53). Sklerodermni oblik kapilaroskopskih promena i ANA su dobri prognostički pokazatelji budućeg razvoja SSc i važni testovi kod osoba sa RPh jer mogu da izdvoje one osobe koje imaju visok rizikom oboljevanja od SSc.

### US 07.

#### UTICAJ SEROIMUNOLOSKIH I KAPILAROSKOPSKIH PROMENA NA POJAVU I PROGRESIJU SMANJENJE KOSTANE GUSTINE U BOLESNICA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

B. Stamenković, A. Stanković, J. Nedović, S. Stojanović, A. Dimić, S. Milenković  
Klinika za reumatologiju, Institut Niska Banja

**Uvod:** Sistemska inflamacija u sklerodermi dovodi do osteodestrukcije i poremećaja osteoklastogeneze, što se može manifestovati smanjenom koštanom gustinom (bone mineral density-BMD) u ovih bolesnika

**Cilj rada:** Uporediti koštanu gustinu(BMD) kod bolesnika sa SSc i kontrolnom grupom zdravih ispitanica; utvrditi razliku BMD kod premenopauzalnih i postmenopauzalnih SSc bolesnika; uporediti BMD u različitim subtipovima SSc (limitirana-CREST, difuzna i overlap forma (SSc+RA)); utvrditi korelaciju BMD sa ukupnim antinuklearnim antitelima (ANA) i markernim antitelima u SSc (ACA, anti Scl70), utvrditi korelaciju BMD sa kapilaroskopski nalazom u SSc i odrediti progresiju koštanog gubitka u dvogodisnjem praćenju SSc bolesnika

**Materijal i metode:** Istrazivanje je obuhvatilo 60 SSc bolesnika prosečne starosti 57,12g, koje su podeljene na podgrupe sa različitim subtipom bolesti (lcSSc-CREST, dcSSc, Overlap sy (SSc+RA)) i 30 zdravih ispitanica prosečne starosti 58,85 koje su činile kontrolnu grupu (10 premenopauzalnih, 20 menopauzalnih žena). Sve SSc bolesnice i kontrolna grupa podeljene su u 2 starosne podgrupe (50-59g, >60g). Kod svih bolesnika urađen je klinički, laboratorijski pregled, određivana su ukupna ANA i markerna antitela za SSc (ACA, anti Scl70 At). Kapilaroskopski pregled urađen je na

početku ispitivanja i nakon 2 godine kod SSc bolesnica. Kapilaroskopske promene gradirane su na rane, aktivne i kasne. DXA denzitometrija urađena je na kičmenom stubu (L1-L4) na Lunar aparatu, a vrednosti su izražavane ug/cm<sup>2</sup>

**Rezultati:** 20% SSc bolesnica je imalo OP, 46% osteopeniju, 34% normalnu vrednosti BMD. 10 bolesnica bilo je u premenopauzi, 50 u menopauzi. Prosečna BMD je bila statistički značajno niza u postmenopauzalnih SSc bolesnica u odnosu na premenopauzalne (0,931±0,11 vs 1,159±0,10, p<0,05). Nađena je statistički značajno manja BMD u obe postmenopauzalne SSc podgrupe u odnosu na kontrolne podgrupe (50-59 0,99±0,19 vs 1,132±0,12, p<0,05; >60 0,898±0,18 vs 1,02±0,18, p<0,05). Razlika u BMD poređenjem premenopauzalne SSc grupe sa kontrolom nije nađena (1,159±0,10 vs 1,189±0,10, p>0,05). Analizom BMD u SSc subtipovima, bolesnice sa overlap sy (SSc+RA) imale su statistički značajno nizu BMD od onih sa ISSc-CREST subtipom (0,882±0,19 vs 0,986g/cm<sup>2</sup>, p<0,05); ANA+ bolesnice imale su nize vrednosti od ANA-, bez statistički značajne razlike (0,915±0,17 vs 0,985±0,19, p>0,05). ACA+ SSc bolesnice imale su nize vrednosti BMD od ACA- (0,914±0,14 vs 0,962±0,19, p>0,05) bez statistički značajne razlike. Poređenjem BMD SSc bolesnica sa antiScl 70 At+ i anti Scl 70 -At nije nađena statistički značajna razlika. Poređenjem BMD SSc bolesnica sa prisustvom različitih antitela (ACA+ i antiScl70 At +) nađena je statistički značajno manja BMD u ACA+ bolesnica (0,914±0,14g/cm<sup>2</sup> vs 1,071±0,14, p<0,05). Bolesnice sa aktivnim kapilaroskopskim promenama imale su statistički značajno nizu BMD u odnosu na one sa ranim kapilaroskopskim promenama (0,893±0,16 g/cm<sup>2</sup> vs 0,972±0,14, p<0,05). Analizom prosečnih vrednosti BMD kod SSc bolesnica na početku i nakon dve godine, nađena je statistički značajna progresija kostanog gubitka (1,008±0,18g/cm<sup>2</sup> vs 0,896±0,14, p=0,00>0,05).

**Zaključak:** Smanjena kostana gustina u sistemskoj sklerozi udružena sa specifičnim seroimunološkim ispoljavanjem (prisustvom +ANA, +ACA), tezim stepenom inflamacije i aktivnim kapilaroskopskim promenama. DXA je suverena metoda, kojom se identifikuje i prati smanjena kostana gustina, te se predlaže za standardnu proceduru uz godišnji skrining bolesnica sa sistemskom sklerozom.

#### US 08.

### POVEZANOST SERUMSKIH NIVOA OSTEOPROTEGERINA, RANK LIGANDA, OLIGOMERIČNOG MATRIKS PROTEINA HRŠKAVICE I IL-17A SA KOŠTANOM MINERALNOM GUSTINOM KOD BOLESNICA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

K. Simić-Pasalić<sup>1</sup>, N. Pilipović<sup>1</sup>, S. Prodanović<sup>1</sup>, S. Pavlov-Dolijanović<sup>1</sup>, N. Pejnović<sup>1</sup>, I. Soldatović<sup>2</sup> i N. Damjanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut za reumatologiju, Beograd

<sup>2</sup>Institut za medicinsku statistiku, Medicinski fakultet, Beograd

**Uvod:** Poremećaj balansa RANK/RANKL/osteoprotegerin sistema remodelovanja kosti je jedan od mehanizama razvoja osteoporoze u bolesnika sa sistemskim reumatskim bolestima. Pro-inflamatorni IL-17A, ključni medijator autoimunosti, indukuje RANKL i učestvuje u aktivaciji fibroblasta. Oligomerični matriks protein hrškavice (COMP) je marker aktivnosti fibroblasta u Sistemskoj sklerozi (SSc). Postoje podaci da je zastupljenost osteoporoze u SSc niza u odnosu na druge reumatske bolesti, ali su specifičnosti OPG/RANK/RANKL sistema u remodelovanju kosti u SSc nedovoljno poznati.

**Cilj:** Ispitati povezanost serumskih nivoa osteoprotegerina (OPG), RANK liganda (RANKL), COMP i IL-17A sa koštanom mineralnom gustinom (KMG) kod bolesnica sa SSc.

**Metode:** U ispitivanje je bilo uključeno 40 postmenopauzalnih bolesnica sa SSc, prosečne starosti 55.5 god (30-79), prosečnog trajanja bolesti 6 god (1-28) i 40 komparabilnih zdravih žena koje su činile kontrolnu grupu. Osteodenzitometrijsko merenje KMG (BMD i T-score) na lumbalnoj kičmi i butnoj kosti je radjeno na Lunar Prodigy aparatu. Serumski nivoi ispitivanih medijatora su određeni koriscenjem ELISA testova. Testiranje povezanosti izmedju serumskih nivoa navedenih medijatora sa KMG kod SSc bolesnica i zdravih kontrola, kao i među bolesnicama sa ranom/kasnom SSc (N=20/20), i difuznom/limitiranom SSc (N=21/19) je radjeno primenom Spearman rank testa korelacije.

**Rezultati:** Bolesnice sa SSc i zdrave kontrole se nisu razlikovale po godinama starosti, dužini menopauze, indeksu telesne mase, kao i prisustvu faktora rizika za OP. Nema statistički značajne razlike u vrednostima parametara KMG lumbalne kičme (1,03 vs. 1,01g/cm<sup>2</sup>) i kuka (0,89 vs. 0,89g/cm<sup>2</sup>), kao ni u učestalosti denzitometrijskog nalaza OP kod bolesnica sa SSc i zdravih kontrola, kao ni između bolesnica sa ISSc vs. dSSc. BMD L segmenta je bila značajno niža kod bolesnica sa kasnom SSc (>5g), u odnosu na bolesnice sa ranom SSc (<5g), (0.96 vs. 1.11, p=0.056). Bolesnice sa ISSc su imale duže trajanje bolesti u odnosu na bolesnice sa dSSc (9.8g vs. 5.6g, p=0.019). Serumski nivoi OPG se nisu razlikovali kod bolesnica sa SSc i zdravih kontrola. Bolesnice sa dSSc su imale značajno nize vrednosti OPG u odnosu na bolesnice sa ISSc (10.1pmol/L vs. 11.9pmol/L, p=0.019). Serumski sRANKL i sRANKL/OPG odnos nisu bili različiti između bolesnica sa ISSc i dSSc. Medjutim, sRANKL (0.05 pmol/L ±0.08 vs. 0.22±0.35, p=0.022) i sRANKL/OPG odnos (0.005±0.009 vs. 0.02±0.03, p=0.024) su bili značajno nizi kod bolesnica sa ISSc u poredjenju sa zdravim kontrolama. Solubilni RANKL bio značajno niži kod ispitanica sa ranom SSc (0.217 pmol/L vs. 0.055 pmol/L, p=0.03) u odnosu na kontrolnu grupu. Serumski IL-17A je značajno niži kod bolesnica sa SSc i to bolesnice sa dSSc

(2.6pg/ml), ISSc (8.4pg/ml), ranom SSc (1.6pg/ml), kasnom SSc (9.7pg/ml) u odnosu na kontrole (57.9 pg/ml,  $p=0.000$  za sve). Serumski nivoi COMP su bili statistički značajno viši kod svih bolesnica sa SSc ( $p<0.005$  za sve) u odnosu na kontrole. Nađena je značajna negativna korelacija između nivoa serumskog IL-17A i BMD L kičme kod bolesnica sa dSSc (Spearman's  $r=-0.527$ ,  $p<0.05$ ). Nije nađena značajna korelacija između ispitivanih medijatora, a takodje ni značajna korelacija između godina starosti sa serumskim nivoima OPG i sa BMD kuka u grupi bolesnica sa SSc ( $p=0.5$ , za obe).

**Zaključci:** Bolesnice sa SSc i zdrave osobe se ne razlikuju u parametrima KMG lumbalne kičme i kuka. Povišena vrednost COMP, udružena sa sniženim vrednostima IL-17A, sRANKL, kao i sRANKL/OPG odnosa, mogu biti deo mehanizama koji deluju protektivno na resorpciju kosti u SSc.

## US 09.

### BEHCET – ADAMANTIADESOV SINDROM

Kliničke i laboratorijske karakteristike: analiza 20 bolesnika

B. Jaroslav, D. Mitrović,

Klinika za reumatologiju VMA

Behcetov sindrom je vaskulitis malih krvnih sudova sa zahvatanjem venske sudovne mreže, redje arterijske a čije se manifestacije kreću od recidivskih mukokutanih promena do teške multisistemske bolesti.

**Cilj rada:** Cilj našeg rada je bio da se utvrdi učestalost pojedinih pojedinih kliničkih manifestacija i laboratorijskih nalaza.

**Materijal i metode:** Analizirano je ukupno 20 bolesnika, 12 muškaraca i 8 žena, prosečne starosti 34 godine (22-52), lečenih u periodu 2005 do 2010. god.

**Rezultati:** Od ispoljenih simptoma do dijagnoze bolesti proteklo je između 6m. do 3 god. vodeće kliničko obeležje bile su mukokutane promene: recidivske aftne ulceracije je imalo 18(90%) bolesnika, genitalne ulceracije 14(70%), nodozni eritem 7 (30,5%),

pseudofolikulitis 6 (30%), Test ubodom igle bio je pozitivan kod 3 (15%) bolesnika. Prednji uveitis je dijagnostikovano kod 10 (50%), a zadnji uveitis kod 4 (20%) bolesnika. Artritis je imalo 11 (55%), atralgije 8 (40%). Oboljenje centralnog nervnog sistema dijagnostikovano je kod 2 (10%) obolela. Zahvaćenost kardiovaskularnog sistema registrovana je kod 2(10%) bolesnika (mikarditis, tromboflebitis). Zahvaćenost kolona 2 (10%), bolesnika. U laboratorijskim ispitivanjima visoke vrednosti Se, (prosečne vrednosti 73mm /čas) zabeležene su kod kod 8 (40%) obolelih sa težom kliničkom formom. Kod ostalih 12 pacijenata, sa blažim oblicima Behcet –Adamantiadesovog sindroma vrednosti su bile u granicama od 2 do 40( prosečno 23), CRP od 5 do 83 (prosečno 25). U elementima krvne slike nije bilo značajnijeg odstupanja. Zastupljenost HLA B5 i 51 u 16(80%), a B 31 kod jednog (5%) pacijenta.

**Zaključak:** Behcetova bolest je retko reumatološko oboljenje, koja se češće javlja kod muškaraca i to kod HLA B5, B51 i HLA B 31, pozitivnih osoba. Naša iskustva govore da se radi o teškom multiorganskom oboljenju, koje se najčešće ispoljava mukokutanim promenama, i artritism ali može zahvatiti i CNS i dovesti do teških posledica po opšte stanje organizma.

## POSTERI (P)

### P 14.

#### PROCENA DIJAGNOSTIČKE TAČNOSTI AECG KLASIFIKACIONIH KRITERIJUMA I ULTRASONOGRAFIJE PLJUVAČNIH ŽLEZDA U SJÖGRENOM SINDROMU

V. Milić<sup>1</sup>, R. Petrović<sup>1</sup>, G. Radunović<sup>1</sup>, N. Pejnović<sup>1</sup>, Boričić P<sup>2</sup>, Jeremić P<sup>3</sup>, N. Damjanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut za reumatologiju, <sup>2</sup>Institut za patološku anatomiju, <sup>3</sup>Institut za ORL i maksilofacijalnu hirurgiju

**Cilj rada:** Ispitivanje dijagnostičke tačnosti klasifikacionih kriterijuma Američko-Evropske Konsenzus Grupe (AECG) iz 2002. godine za Sjögrenov sindrom (SS) i ultrasonografije (US) velikih pljuvačnih žlezda, kao potencijalnog dijagnostičkog kriterijuma.

**Bolesnici i metode:** U ispitivanje je uključeno 120 bolesnika sa dijagnozom SS (113ž/7m), prosečne starosti 55god., dužine trajanja bolesti 5 god. lečenih u Institutu za reumatologiju, Beograd. Subjektivni osećaj inteziteta očne i oralne suvoće je gradiran numeričkom vizuelnom analognom skalom (VAS, 0-10). Suvoća oka je objektivno procenjena korišćenjem Širmer i/ili Rose Bengal testa. Funkcionalna sposobnost velikih pljuvačnih žlezda je merena scintigrafijom, određivanjem vremena do pojave radiofarmakom obeležene pljuvačke nakon stimulacije vitaminom C. Histopatološki nalaz biopsije malih pljuvačnih žlezda donje usne je gradiran po Mason-Chisholmovoju skali (0, normalan nalaz; I i II, pojedinačna limfocitna infiltracija; III i IV,  $\geq 1$  limfocitnih fokusa/4mm<sup>2</sup> tkiva). Ultrazvučni pregled velikih pljuvačnih žlezda je rađen na US aparatu (Voluson 739 Pro, General Electrics, SAD) sa linearnom sondom 4 – 10 MHz i prikazan standardnim US zbirom (0-16). Anti-Ro/SSA i anti-La/SSB antitela su određivana ELISA metodom (Organtec Diagnostica, Nemačka). Dijagnostička tačnost klasifikacionih kriterijuma izražena preko vrednosti površine ispod ROC krivulje (AUC-ROC) u odnosu na biopsiju malih pljuvačnih žlezda kao „zlatni standard“ za dijagnozu SS je klasifikovana na sledeći način: 0.9-1 odlična; 0.8-0.9 dobra; 0.7-0.8 osrednja; 0.6-0.7 loša; 0.5-0.6 zanemarljiva.

**Rezultati:** Patohistološku potvrdu dijagnoze SS ( $\geq 1$  limfocitnih fokusa/4mm<sup>2</sup>) je imalo 72 (60%) bolesnika, dok je nalaz limfocitne infiltracije malih pljuvačnih žlezda bez fokalnog sijalodenitisa imalo 41 (34%) bolesnika, a normalan nalaz biopsije 7 (6%) bolesnika. Kod 109 (91%) bolesnika su bili prisutni simptomi suvog oka, a 116 (97%) bolesnika je imalo simptome suvoće usta. Suvoća oka je potvrđena kod 99 (83%) bolesnika, dok je patološki scintigrafski nalaz imalo 72 (60%) bolesnika. Patološki US nalaz je bio prisutan kod 111 (93%) bolesnika. Pozitivna anti-Ro/SSA antitela su nađena kod 74 (89%) bolesnika, a anti-La/SSB antitela kod 44 (37%) bolesnika. Površina ispod ROC krivulje za očnu suvoću od  $0.67 \pm 0.04$  (95%CI 0.59-0.75) i za oralnu suvoću od  $0.63 \pm 0.04$  (95% CI 0.55-0.72) je u opsegu loše dijagnostičke tačnosti, slično kao i dijagnostička tačnost oftalmoloških testova  $0.65 \pm 0.04$  (95%CI 0.56-0.73). Nalaz pozitivnih anti-Ro/SSA antitela ima osrednju dijagnostičku tačnost (AUC-ROC  $0.74 \pm 0.39$ ; 95%CI 0.51-0.69), slično kao i nalaz anti-La/SSB antitela (AUC-ROC  $0.76 \pm 0.04$ ; 95%CI 0.51-0.69). Dijagnostička tačnost patološkog scintigrafskog nalaza je nešto veća i iznosi  $0.78 \pm 0.03$  (95%CI 0.71-0.85), dok je površina ispod ROC krivulje za US skor (0-16) u nivou visoke dijagnostičke tačnosti:  $0.93 \pm 0.02$ , 95% CI 0.88-0.97. Na osnovu najboljeg odnosa Sp (92%) i Sn (86%), procenjeno je da US skor 9 predstavlja graničnu vrednost za SS.

**Zaključak:** Dobijeni rezultati ukazuju na osrednju dijagnostičku tačnost patološkog scintigrafskog nalaza pljuvačnih žlezda i seroloških markera za dijagnozu SS i na lošu dijagnostičku tačnost subjektivnih simptoma očne i oralne suvoće, kao i oftalmoloških testova. Navedeni podaci potvrđuju da pojedinačni klasifikacioni kriterijumi AECG nemaju zadovoljavajuću dijagnostičku tačnost, te je stoga neophodna njihova kombinacija radi postavljanja dijagnoze SS. Visoka dijagnostička tačnost US velikih pljuvačnih žlezda sugeriše potrebu za dopunom AECG klasifikacionih kriterijuma u ispitivanju oralne komponente bolesti kod osoba sa sumnjom na SS.

**P 15.****DNAZA I KOD PACIJENATA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM**V. Jeremić<sup>1</sup>, S. Andrejević<sup>2</sup>, M. Šefik-Bukilica<sup>1</sup>, B. Bonači-Nikolić<sup>2</sup>.<sup>1</sup>Institut za reumatologiju, Beograd, <sup>2</sup>Institut za alergologiju i kl. Imunologiju KCS, Beograd

Dnaza I je endonukleaza odgovorna za degradaciju hromatinskog materijala, poreklom iz mrtvih ćelija. Smatra se da je smanjena aktivnost Dnaze I jedan od patogenetskih mehanizama nastanka sistemskog eritemskog lupusa-SEL.

**Cilj rada:** Ispitati vezu između aktivnosti serumske Dnaze I i kliničkih i seroloških parametara, kod pacijenata sa SEL-om.

**Metode:** U studiju je uključeno 45 pacijenata (5 muškaraca, 40 žena) sa sistemskim eritemskim lupusom. Longitudinalna studija sprovedena je na 18 pacijenata. Ukupno je analizirano 69 uzoraka seruma. Serumi 13 zdravih davalaca krvi, služili su kao kontrole. Aktivnost Dnaze I određivana je ELISA testom i izražavana je procentualno, u odnosu na referentni serum. Aktivnost manja od 75% smatrana je patološkom. Prisustvo i koncentracija anti-dsDK antitela određivana je sa 3 različita testa: indirektna imunofluorescenca-IIF, klasična ELISA (ORG, GMH) i ELISA za visokoafinitetna antitela (Farrzyme, TBS, UK). Antitela usmerena na nukleozome i histone određivana su ELISA testom (TBS, UK). C3 i C4 komponente komplemента određivane su nefelometrijski. Za procenu kliničke aktivnosti SEL-a korišćen je Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-SLEDAI.

**Rezultati:** Aktivnost Dnaze I bila je niža kod SEL pacijenata (74.8±10.2%) nego kod zdravih kontrola (84.4±4.4%) (p<0.01). Najveći stepen korelacije aktivnosti Dnaze I bio je sa anti-dsDNK antitelima određenih metodom IIF (ρ=0.551), zatim testom Farrzyme (ρ=0.445) i standardnom ELISA-om (ρ=0.332) (p<0.01). Manje značajna korelacija je pokazana sa antitelima usmerenim na nukleozome (ρ=0.248) (p<0.05). Vrednosti C3 komponente komplemента pokazale su značajnu inverznu korelaciju sa aktivnošću serumske Dnaze I (ρ=-0.285, p<0.05).

Nađena je značajna korelacija Dnazne aktivnosti i SLEDAI skora (ρ0.421, p<0.01). Pacijenti sa niskom i umerenom aktivnošću bolesti (SLEDAI≤7) su imali nižu aktivnost Dnaze u serumu (71.7±10.5)% od pacijenata, koji su imali bolest visoke aktivnosti (80.6±8.4)% (p<0.01). Pacijenti sa kožnim manifestacijama, češće su imali nisku aktivnost Dnaze I, u odnosu na pacijente bez kožnih promena (p<0.05). Nije primećena udruženost niske dnazne aktivnosti sa drugim manifestacijama bolesti.

**Zaključak:** Slično prethodnim studijama, mi smo našli nižu aktivnost Dnaze I kod pacijenata sa SEL-om, u odnosu na zdravu populaciju. Međutim, za razliku od drugih studija mi smo našli direktnu korelaciju sa aktivnošću bolesti i antitelima usmerenim na DNK i nukleozome. Takođe, opservirana je udruženost niske dnazne aktivnosti i kožnih manifestacija. Iako su neophodna dalje istraživanja, Dnaza I bi mogla da bude vrlo koristan parametar za praćenje bolesnika sa SEL-om.

**P 16.****UČESTALOST DEFICIJENCIJE VITAMINA D I SMANJENJA MINERALNE KOŠTANE GUSTINE KOD ŽENA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM**

D. Marčetić, R. Stojanović, R. Petrović, S. Milutinović, S. Pavlov-Dolijanović

Institut za reumatologiju, Beograd

**Uvod:** Poslednjih godina sve se veća pažnja posvećuje istraživanju nedostatka vitamina D (NVD) u populaciji. Vitamin D ima ključnu ulogu u metabolizmu kalcijuma i fosfora. Pacijenti sa sistemskim eritemskim lupusom (SEL) često se zbog fotosenzitivnosti štite od sunca, čime se povećava rizik nastanka deficijencije vitamina D. CILJ RADA: Utvrditi učestalost nedostatka vitamina D kod žena obolelih od SEL i ispitati njen odnos sa fotosenzitivnošću, menopauzom, supstitucionom terapijom, i mineralnom koštanom gustinom.

**Metod rada:** U studiji preseka, u periodu novembar 2009-februar 2010, ispitivan je nivo 25(OH)D vitamina u krvi kod 34 bolesnice sa SEL koje su sukcesivno lečene u Institutu za reumatologiju, Beograd. Uzeti su anamnestički podaci o fotosenzitivnosti, menstrualnom ciklusu, te da li primenjuju suplementaciju kalcijumom/vitaminom D. Posebno je analizirano i prisustvo osteopenije i osteoporozе kod ovih bolesnica (osteodenzitometrijskom procenom). Statistička obrada vršena je uz pomoć statističkog paketa SPSS 14.0.

**Rezultati:** Ispitane su 34 bolesnice sa SEL, prosečne starosti 44,5 ± 12,4 god. (25-70) i prosečnim trajanjem SEL 120 meseci. Uredan menstrualni ciklus imalo je 13 (38,2%) bolesnica, 5 (14,7%) neuredan, a 16 (47,1%) bilo je u menopauzi. Sniženi nivo vitamina D u krvi imala je 31 (91,2%) bolesnica, i to – insuficijenciju vitamina D (< 10 ng/ml) 11 (32,4%) bolesnica, a nedovoljnost vitamina D (10-30 ng/ml) 20 bolesnica (58,8%). Normalan nivo vitamina D imale su 3 (8,8%) bolesnice. Prosečna vrednost 25(OH)D u krvi bila je 15,62 ± 9,31 ng/ml. Nije bilo statistički značajne razlike u prisustvu NVD između postmenopauzalnih i premenopauzalnih žena (p=0,695). Fotosenzitivnost je prijavilo 28 (82,4%) bolesnica, ali nema statistički značajne razlike u nivou vitamina D između osoba sa i bez fotosenzitivnosti (p=0,878). Merenje koštane gustine (DEXA metodom) obavljeno je kod 22 bolesnice. Normalan nalaz imalo je 5, osteopeniju

14, a osteoporozu 3 bolesnice. Patološke frakture imale su 4 bolesnice (11,76%). Supstitucionu terapiju vitaminom D i kalcijumom nije primenjivalo 14 (43,8%) bolesnica, dok je najčešće vreme trajanja supstitucione terapije kod ostalih bolesnica bilo 2 godine. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti izmerenog sniženja vitamina D kod osoba sa i bez suplementacije vitaminom D i kalcijumom ( $p=0,508$ ).

**Zaključak:** Nedostatak vitamina D je čest u SEL (91,2%). Nivo vitamina D u ispitivanoj grupi nije bio povezan sa prisustvom fotosenzitivnosti, niti je bilo razlike između premenopazalnih i postmenopazalnih žena. DEXA pregledom najčešće je nađena osteopenija (63,6%). Nije bilo statistički značajne razlike u pojavi deficijencije vitamina D i uzimanja supstitucione terapije vitaminom D i kalcijumom ( $p=0,508$ ) (što govori da je supstitucija načelno nedovoljna). Preporučuje se određivanje vitamina D u krvi obolelih sa SEL kao i DEXA merenje u cilju ranog otkrivanja smanjenja mineralne koštane gustine i rizika za razvoj osteoporotičnih fraktura.

## P 17.

### UTICAJ ANTIKARDIOLIPINSKIH ANTITELA NA EVALUACIJU I PROGNOZU SISTEMSKIH BOLESTI VEZIVNOG TKIVA

B. Kostić-Inić<sup>1</sup>, R. Trajković<sup>1</sup>, Lj. Smilić<sup>2</sup>, T. Novaković<sup>2</sup>, S. Milinić<sup>1</sup>, G. Dželetović<sup>3</sup>, Z. Petković<sup>2</sup>, N. Đokić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dom Zdravlja Gračanica – KBC Priština, <sup>2</sup> KBC Priština, <sup>3</sup> ZZZZ "RZ,, Srbije, Novi Sad

**Uvod:** 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. Antitela koja se vežu za fosfolipide u vaskularnom endotelu i na membrani trombocita menjaju ćelijsku strukturu, a stoga i funkciju.

**Cilj rada:** Ispitati zastupljenost ukupnog titra antikardiolipinskih antitela u pacijenata sa sistemskim oboljenjima vezivnog tkiva u različitim stepenima aktivnosti oboljenja, lupus antikoagulantne aktivnosti plazme, VDRL testa i utvrđivanje dijagnostičkog značaja svakog od ovih parametara.

Ispitanici i metodologija rada: Istraživanje je obavljeno na Internoj Klinici KBC Priština, studijsku grupu sačinjavalo je 40 bolesnika sa sistemskim oboljenjima vezivnog tkiva, dok je kontrolnu grupu sačinjavalo 10 ispitanika sa hroničnim lumbalnim sindromom. Identifikacija ACA je vršena ELISA tehnikom, a vrednosti su očitavane na spektrofotometru YUNICAM.

**Rezultati istraživanja:** U cilju realizacije studije prospektivno je praćeno 40 ispitanika sa sistemskim oboljenjem vezivnog tkiva pri čemu je žena bilo 35 (87,5%), a muškaraca 5 (12,5%), prosečne starosne dobi 37,8 godina, dok prosečna dužina trajanja bolesti iznosila 3,7 godina. Distribucija bolesnika prema vrsti oboljenja je pokazala da je sistemski lupus eritematodes imalo 12 ispitanika (30%), reumatoidni artritis 10 (25%), sistemsku sklerozu 1 (2,5%), Sjögrenov sindrom 4 (10%), vaskulitis 2 (5%), samo livedo retikularis (bez drugih sistemskih manifestacija) 5 ispitanika (12,5%), primarni antifosfolipidni sindrom 6 (15%). Povišen titar ukupnih ACA je registrovan u 36 (90%) ispitanika studijske grupe i u 1 (10%) ispitanika kontrolne grupe. Umereno povišen titar ACA (21-60 PLU/ml) imalo je 34 (85%) ispitanika studijske grupe, dok je visoku vrednost titra ACA (iznad 60 PLU/ml) imalo 2 ispitanika (5%). Prosečne vrednosti ukupnog titra ACA iznosile su 36,5 PLU/ml, dok u kontrolnoj grupi 15,38 PLU/ml, pri čemu je dobijena statistički značajna razlika gde je  $p < 0,01$ . U grupi pacijenata sa visokom evolutivnošću bolesti srednja vrednost ACA je iznosila 53,25 PLU/ml, u pacijenata sa umerenom evolucijom bolesti srednja vrednost je iznosila 32,35 PLU/ml i u grupi pacijenata sa blagom aktivnošću bolesti je iznosila 29,9 PLU/ml. VDRL reakcija je bila negativna u svih ispitanika, dok je LA bio pozitivan u 8 (20%) ispitanika studijske grupe.

**Zaključak:** Povećanje titra ACA je u korelaciji sa stepenom aktivnosti oboljenja što može služiti kao prognostički parametar i što je od posebnog značaja za blagovremenu primenu odgovarajućih terapijskih procedura u cilju njihove prevencije.

**P18.****TROMBOTSKE I NETROMBOTSKE POJAVE AFS-a: PRELIMINARNI REZULTAT NACIONALNOG AFS REGISTRA**

Lj. Stojanović<sup>1</sup>, D. Marisavljević<sup>1</sup>, N. Ilijevski<sup>2</sup>, I. Elezović<sup>3</sup>, N. Stanisavljević<sup>1</sup>,  
N. Damjanov<sup>4</sup>, M. Petković<sup>1</sup>, M. Mijailović-Ivković<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interna medicina, KBC Bežanijska Kosa<sup>2</sup>, <sup>2</sup>Institut za kardiovaskularne bolesti 'Dedinje', <sup>3</sup>Institut za Hematologiju KCS, <sup>4</sup>Institut za reumatologiju, Beograd, <sup>5</sup>Zdravstveni centar Sabac, Srbija

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

**Cilj rada:** Prikaz najčešćih trombotskih i netrombotskih manifestacija kod pacijenata iz prvog srpskog nacionalnog AFS registra

**Materijal i metode:** Projekat je započet januara 2006. godine. Prikupljeni su podaci o svim kliničkim i laboratorijskim karakteristikama 256 bolesnika sa AFS: 162 sa PAFS (94 žena i 68 muškaraca, prosečne starosti 45.2±12.9 godina) i 94 pacijenata sa SEL sa sekundarnim AFS (83 žena i 11 muškaraca, prosečne starosti 43.1±15.4 godina).

**Rezultati:** Tromboza je dijagnostikovana ukupno kod 119 (46,5%) AFS pacijenata: arterijska kod 88 (34,4%) i venska kod 50 (19,5%). U PAFS grupi, tromboza je bila prisutna kod 83 (51,2%) pacijenata: arterijska kod 56 (34,6%), a venska kod 42 (25,9%). Od netrombotskih pojava registrovane su: migrena kod 46 (28,4%), pseudovaskulitis i trombocitopenija kod po 25 (25,4%) pacijenata, livedo reticularis kod 22 (13,6%), a valvularne vegetacije kod 15 (9,6%) pacijenata. U SEL grupi bilo je 36 (38,3%) pacijenata sa trombozom, arterijskom kod 32 (34,0%) a venskom kod 8 (8,5%). Zastupljenost netrombotskih manifestacija je sledeća: livedo reticularis 62 (66,0%), pseudovaskulitis 54 (57,4%), trombocitopenija 37 (39,4%), migrena 33 (35,1%), valvularne vegetacije 26 (27,7%) i demencija 14 (14,9%) pacijenata. U poređnom analizu PAFS i SEL grupe pokazana je češća pojava venskih tromboza kod PAFS pacijenata (25,9% vs 8,5%, p=0,001).

**Zaključak:** Tromboza je najčešća manifestacija kod AFS pacijenata. AFS kao multisistemska bolest se često ispoljava i netrombotskim kardiološkim, neurološkim, hematološkim i kožnim manifestacijama.

**P 19.****KOŽNE POJAVE U BOLESNIKA SA AFS-a: PRELIMINARNI REZULTAT NACIONALNOG AFS REGISTRA**

Lj. Stojanović<sup>1</sup>, D. Marisavljević<sup>1</sup>, M. Petković<sup>1</sup>, D. Tucaković<sup>1</sup>, N. Ilijevski<sup>2</sup>, I. Elezović<sup>3</sup>, N. Damjanov<sup>4</sup>,  
M. Mijailović-Ivković<sup>5</sup>, S. Zivanović<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Interna medicina, KBC "Bežanijska Kosa", <sup>2</sup>Institut za Hematologiju KCS, <sup>3</sup>Institut za kardiovaskularne bolesti "Dedinje", <sup>4</sup>Institut za reumatologiju,

Beograd, <sup>5</sup>Zdravstveni centar, Šabac, 6DZ, Kragujevac, Srbija

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

**Cilj rada:** Prikaz najčešćih kožnih manifestacija kod pacijenata iz Nacionalnog AFS registra.

**Materijal i metode:** Projekat je započet januara 2006. godine. Prikupljeni su podaci o svim kliničkim i laboratorijskim karakteristikama bolesnika sa AFS; od ukupno 256 bolesnika sa AFS: 162 sa PAFS (94 žena i 68 muškaraca, prosečne starosti 45.2±12.9 godina) i 94 pacijenata sa Sistemskim Eritemskim Lupusom (SEL) sa sekundarnim AFS (83 žena i 11 muškaraca, prosečne starosti 43.1±15.4 godina).

**Rezultati:** u PAFS grupi su najčešće registrovane: pseudovaskulitis kod 25 (30,9%) pacijenata, livedo retikularis kod 22 (26,2%) dok su ulceracije kože vidjene kod 14 (8,6%) pacijenata. Površinska nekroza kože je dijagnostikovana kod 8 (4,9%). U SEL grupi od kožnih AFS manifestacija je dijagnostikovana livedo retikularis kod 62 (73,8%) pacijenata, pseudovaskulitis kod 56 (59,6%) dok su ulceracije kože u 30 (31,9%) bolesnika. Površinska nekroza kože je bila prisutna kod 22 (23,4%) pacijenata, gangrena prstiju kod 8 (8,5%) .

U poređnom analizom kožnih AFS manifestacija u PAFS i SEL grupi pokazana je češća pojava livedo retikularis, pseudovaskulitisa, ulceracija kože, površne nekroze kože i gangrena prstiju u grupi SEL pacijenata (26,2% vs 73,8%, p=0,000; 30,9% vs 73,8%, p=0,000; 8,6% vs 31,9%, p=0,000; 4,9% vs 23,4%, p=0,000; 0,6% vs 8,5%, p=0,002).

**Zaključak:** U grupi pacijenata sa sekundarnim APS je dokazano češće prisustvo kožnih manifestacija u poređanju sa PAFS. Livedo retikularis i pseudovaskulitis su najčešće kožne AFS manifestacije kod bolesnika iz Nacionalnog AFS registra.

**P 20.**

**UTICAJ TIPA I NIVOA ANTIFOSFOLIPIDNIH ANTITELA NA POJAVU VALVULARNIH PROMENA :  
PRELIMINARNI REZULTAT NACIONALNOG AFS REGISTRA**

A. Đoković<sup>1</sup>, Lj. Stojanović<sup>1</sup>, D. Marisavljević<sup>1</sup>, N. Ilijevski<sup>2</sup>, S. Baničević<sup>1</sup>, S. Radovanović<sup>1</sup>, D. Simić<sup>3</sup>, M. Krotin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interna medicina, KBC Bežanijska Kosa

<sup>2</sup>Institut za kardiovaskularne bolesti "Dedinje"

<sup>3</sup>Institut za kardiovaskularne bolesti KCS

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

**Cilj rada:** Analiza valvularnih abnormalnosti kod pacijenata iz prvog srpskog nacionalnog AFS registra i njihove povezanosti sa tipom i nivoom antifosfolipidnih antitela.

**Materijal i metode:** Projekat je započet januara 2006. godine. Prikupljeni su podaci o svim kliničkim i laboratorijskim karakteristikama 256 bolesnika sa AFS: 162 sa PAFS (94 žena i 68 muškaraca, prosečne starosti 45.2±12.9 godina) i 94 pacijenata sa SEL sa sekundarnim AFS (83 žena i 11 muškaraca, prosečne starosti 43.1±15.4 godina). Rezultati: Bilo je 39.5% bolesnika sa pozitivnim aCL IgG antitelima, 58.2% sa aCL IgM, 36.3% sa β2GPI IgG, 49.9% β2GPI IgM, i 52.3% sa LA. Valvularne vegetacije registrovane su kod 27.7% bolesnika sa sekundarnim i 9.3% primarnim AFS (p=0.000). Pseudoinfektivni endokarditis zabeležen je kod 12.8% bolesnika sa sekundarnim i 3.1% sa primarnim AFS (p=0.004). 30% pacijenata sa visokim nivoom aCL IgG antitela (>100PLU/ml) imali su zadebljanje i disfunkciju valvula, u poređenju sa 4.1% bolesnika bez valvularnih promena (p=0.002).

**Zaključak:** Pacijenti sa sekundarnim AFS su češće imali promene na valvulama u odnosu na bolesnike sa PAFS. Prisustvo visokih vrednosti aCL IgG antitela korespondiralo je sa pojavom valvularnih promena.

**P 21.**

**NEUROLOŠKE POJAVE U AFS: PRELIMINARNI REZULTAT NACIONALNOG AFS REGISTRA**

D. Marisavljević<sup>1</sup>, Lj. Stojanović<sup>1</sup>, D. Smiljanić<sup>2</sup>, I. Elezović<sup>3</sup>, D. Popović-Kuzmanović<sup>1</sup>, M. Petković<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interna medicina, KBC "Bežanijska Kosa"

<sup>2</sup>KBC Zemun, Institut za hematologiju,

<sup>3</sup>Klinički Centar Srbije, Beograd, Srbija

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

**Cilj rada:** Prikaz najčešćih neuroloških trombotskih i netrombotskih manifestacija kod pacijenata iz prvog srpskog nacionalnog AFS registra.

**Materijal i metode:** Projekat je započet januara 2006. godine. Prikupljeni su podaci o svim kliničkim i laboratorijskim karakteristikama 256 bolesnika sa AFS: 162 sa PAFS (94 žena i 68 muškaraca, prosečne starosti 45.2±12.9 godina) i 94 pacijenata sa Sistemskim Eritemskim Lupusom (SEL) sa sekundarnim AFS (83 žena i 11 muškaraca, prosečne starosti 43.1±15.4 godina).

**Rezultati:** Od neuroloških trombotskih manifestacija cerebrovaskularni inzult je dijagnostikovao kod ukupno 63 (24.6%) dok je tranzitorni ishemijski atak registrovan kod ukupno 57 (22.3%) AFS pacijenata. U PAFS grupi cerebrovaskularni inzult je dijagnostikovao kod 35 (21.6%) pacijenata, a tranzitorni ishemijski atak kod 31 (18.9%) pacijenata. Zastupljenost neuroloških netrombotskih manifestacija u PAFS grupi je sledeća: migrena registrovana kod 46 (28.4%) pacijenata, zatim sledi demencija potvrđena kod 13 (8.0%), epilepsija dijagnostikovana kod 11 (6.8%) a tranzitorna globalna amnezija kod 3 (2.1%) pacijenata. Nije bilo pacijenata sa horeom u PAFS grupi. U SEL grupi od neuroloških trombotskih manifestacija je potvrđena dijagnoza cerebrovaskularnog inzulta kod 28 (29.8%) pacijenata a tranzitornog ishemijskog ataka kod 26 (27.7%) pacijenata. Neurološke netrombotske manifestacije su u SEL grupi dijagnostikovane po učestalosti kao: migrena potvrđena kod 33 (35.1%) pacijenata, epilepsija kod 16 (17.0%), demencija kod 14 (14.9%), horea kod 9 (9.6%) dok je tranzitorna globalna amnezija potvrđena kod 3 (1.9%) pacijenata. U poređenju analizom neuroloških trombotskih i netrombotskih AFS manifestacija u PAFS i SEL grupi pokazana je česta pojava horee kod SEL pacijenata (0.0% vs 9.6%, p=0.000).

**Zaključak:** Cerebrovaskularni inzult je najčešća neurološka trombotska manifestacija dok su migrena, epilepsija i demencija najučestalije neurološke netrombotske manifestacije. Horea se češće ispoljava kod pacijenata sa sek AFS.

**P 22.****PROFILAKSA OSTEOPOROZE U BOLESNICA SA SEL NA TERAPIJI GLUKOKORTIKOIDIMA**

S. Mulić, D. Antić, M. Križić, N. Kapidžić- Bašić, S. Sarihodžić, E. Mulić

Reumatološko odjeljenje Klinike za interne bolesti UKC Tuzla, Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju UKC Tuzla, Zavod za radiologiju UKC Tuzla Bosna i Hercegovina

**Uvod:** Osteoporoza je sistemska metabolička bolest kostiju karakterizirana reduciranom gustoćom kosti i strukturalnim oštećenjima kostiju dovodeći do povećane fragilnosti kostiju i povećanog rizika za nastanak preloma. Glukokortikoidi i autoimuni procesi su odgovorni za nepovoljne kvantitativne i kvalitativne učinke na kost, utičući najprije na osteoblaste (smanjena aktivnost i apoptoza). Propisivanje profilaktične terapije za osteoporozu u SEL je i dalje relativno rijetko.

**Cilj rada:** Evaluirati učestalost propisivanja osteoporotične profilakse kod bolesnica sa SEL.

**Materijal i metode:** 50 bolnički liječenih pacijentica sa SEL (dijagnoze postavljene na osnovu revidiranih ACR kriterija iz 1997) od januara 2005.god. do decembra 2008.god. su ispitivani u ovoj retrospektivnoj studiji. Evaluirani su podaci vezani za upotrebu glukokortikoida, postojanje osteoporoze i eventualnu profilaktičku terapiju. Samo pacijenti koji su bili kontinuirano na terapiji glukokortikoidima u trajanju od najmanje 2 godine su uvršteni u studiju. Svim pacijenticama se uradi mjerenje mineralne gustine na aparatu Lunar rtg absorpciometrijski densitometar (DXA). Rezultati: Na osnovu kriterija WHO 15/50 (30%) pacijentica sa SLE su imale normalan nalaz densitometrije kosti, 22/50 (44%) su imale osteopeniju i 13/50 (26%) su imale osteoporozu. Među njima je bilo 14 pacijentica (41.1%) koje nisu primale nikakvu profilaktičnu terapiju, a 16 (47.05%) su bile na profilaksi kalcijumom i D vitaminom, ali subdozirane.

**Zaključak:** Ova studija je pokazala da je baseline procjena BMD neophodna za sve pacijentice sa SEL kojima će biti preporučena terapija glukokortikoidima. Zatim, profilaktična terapija za osteoporozu se propisuje u manjoj mjeri u odnosu na važeće preporuke. S obzirom na navedeno, neophodan je redovan monitoring bolesti, redoviti densitometrijski pregledi i profilaksa osteoporoze u punoj dozi.

**P 23.****ADULTNA STILOVA BOLEST - PRIKAZ SLUČAJA**

D. Čelić, T. Đurđević-Mirković, T. Ilić, M. Majić, I. Mitić

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

**Uvod:** Adultna Stilova bolest predstavlja inflamatorni poremećaj čije su glavne karakteristike povišena telesna temperatura koja je često praćena kožnim erupcijama za vreme pikova temperature te bolovi u zglobovima. Bolest je prvi put opisana 1971., od strane Bywatersa. Incidenca bolesti je oko 0.16 slučajeva na 100.000 godišnje uz jednaku polnu distribuciju, a najčešće se dijagnostikuje između 16. i 35. godine života.

**Cilj rada:** Ovim radom želimo prikazati kliničku sliku i tok ove relativno retke bolesti.

**Materijal i metode:** U radu će biti prikazani podaci o obolelom bolesniku uzeti iz medicinske dokumentacije koja je vođena tokom njegovog hospitalnog lečenja i daljeg ambulantnog praćenja u našoj ustanovi. Za navođenje pomenutih podataka dobijena je pismena saglasnost bolesnika.

**Rezultati:** Bolesniku C.M., starom 21 godinu, tegobe počinju sa gušoboljom i povremeno povišenom temperaturom nekoliko meseci pre hospitalizacije. Mesec dana pre hospitalizacije javljaju se tegobe u vidu bolova i otoka u zglobovima ručja i ramenima kao i povišene temperature do 39C. Obzirom da su osnovne laboratorijske analize ukazivale na postojanje leukocitoze sa dominacijom neutrofila (81%) bolesnik biva inicijalno hospitalizovan na Klinici za infektivne bolesti kao nejasno febrilno stanje. Načinjene su infektološke pretrage krvi, sekreta i ekskreta bolesnika, te osnovne radiološke pretrage (RTG pluća i UZ abdomena) kojima nije utvrđen razlog tegoba bolesnika. U daljem toku lečenja bolesnik ne reaguje na primenjenu empirijsku antibiotsku terapiju uz normalan nalaz serumskog prokalcitonina, te održavanje ubrzane sedimentacije eritrocita (SE) i povišenog C-reaktivnog proteina (CRP) te perzistentnu leukocitozu sa dominacijom neutrofila od preko 80%. Nakon pojave rozikaste makulopapulozne ospe na trupu i proksimalnim ekstremitetima koja koincidira sa povišenjem telesne temperature postavlja se sumnja na adultnu Stilovu bolest te je bolesnik premešten na Kliniku za nefrologiju i kliničku imunologiju. Dotadašnji laboratorijski nalazi dopunjeni su i ekstremno visokim vrednostima serumskog feritina koji su, uz negativne nalaze autoantitela koja se vidaju u sistemskim bolestima vezivnog tkiva, te ostale kriterijume patognomonični za adultnu Stilovu bolest. Definitivna dijagnoza adultne Stilove bolesti postavljena je primenom tri seta kriterijuma (Cush, Yamaguchi i Fautrel).

**Zaključak:** Nakon početka primene kortikosteroida dolazi do promptnog odgovora bolesnika u smislu normalizacije telesne temperature, padasvih inflamatornih parametara i povlačenja kliničkih znakova sinovitisai ospe. S obzirom na potrebu bolesnika za relativno visokim dozama kortikosteroida u terapiju je uveden imetotreksat nakon čega bolesnik ulazi u kompletnu remisiju bolesti. Klinička prezentacija adultne Stilove bolesti je veoma heterogena, uz širok spektar diferencijalne dijagnoze koja uključuje druge autoimune bolesti, zatim infektivne i neoplastične bolesti. Osnovu terapije ove bolesti predstavljaju kortikosteroidi, a kao steroid poštedni lekovi često se primenjuju i lekovi koji modifikuju tok bolesti (LMTB), najčešće metotreksat

## USMENA SAOPŠTENJA

### US 10.

#### UTICAJ GENSKOG POLIMORFIZMA ZA TNF $\alpha$ -308 I T676G TNF-RII NA ISHOD LEČENJA I MOGUĆNOST PREKIDA ANTI-TNF LEČENJA U JUVENILNOM IDIOPATSKOM ARTRITISU

J. Vojinović<sup>1</sup>, G. Sušić<sup>2</sup>, J. Basic<sup>3</sup>, D. Lazarević<sup>1</sup>, N. Damjanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za dečije interne bolesti, Klinički Centar Niš

<sup>2</sup>Institut za reumatologiju Beograd

<sup>3</sup>Institut za medicinsku biohemiju, Medicinski fakultet Niš

**Uvod:** Uticaj genetskog polimorfizma za TNF $\alpha$ -308 i T676G TNF-RII, kao biomarkera, na ishod lečenja i mogućnost prekida anti-TNF terapije nedovoljno je istražena, te je cilj istraživanja bilo utvrđivanje značaja ovih biomarkera kod JIA bolesnika lečenih etanerceptom.

**Metod:** Polimorfizam TNF $\alpha$ -308 i T676G TNF-RII gena određivan je nakon ekstrakcije genomske DNA, PCR-RFLP metodom, kod 60 JIA bolesnika lečenih etanerceptom uključenih u Srpski nacionalni registar posle 4 godine praćenja.

**Rezultati:** Prosečan uzrast JIA bolesnika bio je 14.7 $\pm$ 4.22 god, prosečna dužina bolesti 6.59 $\pm$ 2.76 god, prosečna doza MTX kojim su predhodno lečeni 11.91 $\pm$ 6.68 mg/m<sup>2</sup>/nedeljno. Prosečna dužina lečenja etanerceptom iznosila je 34.61 $\pm$ 12.11 meseci. Zastupljenost podtipova JIA bila je: 6.78% sistemski, 54.24% poliRF- i prošireni oligo, 18.64% poliRF+, 16.95% ERA i 3.38% PsA. Distribucija TNF $\alpha$ 308 i T676G nije se značajno razlikovala među podtipovima JIA. Zastupljenost TNF $\alpha$ 308 polimorfizma bila je: 6.78% AA, 30.51% GG i 62.71% GA a zastupljenost T676G genotipova: 59.3% TT, 8.3% GG i 26.4% TG. Prisustvo određenog T676G polimorfizma nije uticao značajno na ishod bolesti i lečenja. Poboljšanje ACR Pedi 30,50,70 i 100 značajno je bilo češće, brže i održavalo se nakon prekida terapije kod bolesnika sa TNF $\alpha$ 308 GG-genotipom u odnosu na pacijente sa GA genotipom (rezultati u tabeli: \*statistički značajno u odnosu na 1 godinu; a-statistički značajno u odnosu na GG genotip). Terapija je mogla biti obustavljena (remisija) kod 35.14%, morala je biti ponovo uvedena zbog pogoršanja kod 16.22%, 21.62% bolesnika bila je u remisiji ali pod terapijom dok je 24.32% još uvek imalo aktivnu bolest u grupi sa GA genotipom. Zastupljenost istih ishoda bila je 38.9%, 16.7%, 27.8% i 11.1% kod obolelih sa GG genotipom. Bolesnici sa sistemskom ili poliRF+ formom bolesti, nezavisno od genotipa, pokazivali su rezistenost na terapiju.

ACR	30		50		70		100	
%	GG	GA	GG	GA	GG	GA	GG	GA
1 god	5.6	18.9a	22.2	35.14a	22.2	32.43a	50.9	13.51a
2 god		14.71a	5.6*	17.65*a	44.4*	44.12*	50.0	23.52*a

**Zaključak:** JIA bolesnici sa genotipom GG TNF $\alpha$ 308 češće i brže postižu bolji ishod lečenja nakon primene etanercepta u odnosu na bolesnike sa GA genotipom kojima je potrebno najmanje 2 godine lečenja da postignu isti stepen poboljšanja. Rezultati ukazuju da se polimorfizam gena za TNF $\alpha$ 308 može koristiti kao prediktivni biomarker terapijskog odgovora na etanercept u svim oblicima JIA osim sistemskog i poli RF+.

### US 11.

#### UTICAJ ŠESTOMESEČNE PRIMENE ETANERCEPTA NA AKTIVNOST BOLESTI KOD PACIJENATA OBOLELIH OD ANKILOZIRAJUĆEG SPONDILITISA

Jeremić I, Stojić B, Damjanov N.

Institut za reumatologiju, Resavska 69, Beograd

**Uvod:** Ankilozirajući spondilitis-AS je hronična zapaljenska reumatska bolest, kod koje hemijski bolest modifikujući lekovi ne pokazuju zadovoljavajuću efikasnost. Iako se antagonisti faktora tumorske nekroze za lečenje AS u svetu primenjuju već više od deset godina, u našoj zemlji, iskustva su ograničena.

**Cilj rada:** Ispitati uticaj šestomesečne primene etanercepta na aktivnost bolesti kod pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom.

**Bolesnici i metode:** Studijom je obuhvaćeno 20 pacijenata (19 muškaraca, jedna žena), prosečne starosti 38 godina (38 $\pm$ 9.5) sa ankilozirajućim spondilitisom, lečenih etanerceptom u dozi 50 mg nedeljno subkutano tokom 6 meseci.

Prosečna starost na početku bolesti iznosila je  $25.6 \pm 6.6$  godina, a prosečno vreme do dijagnoze  $4.7 \pm 3.1$  godina. Pre početka terapije i nakon 6 meseci lečenja praćeni su sledeći parametri: vizuelno-analogne skale-VAS za procenu ukupne aktivnosti bolesti od strane pacijenta-PVAS, VAS za procenu ukupne aktivnosti od strane lekara-LVAS, zatim VAS za procenu ukupnog bola u leđima i VAS za procenu noćnog bola i BASDAI, brzina sedimentacije eritrocita-SE, C reaktivni protein-CRP. Podaci su statistički obrađeni u programu SPSS 10 for windows.

**Rezultati:** PVAS se smanjio sa  $6.2 \pm 0.5$  na  $2.7 \pm 0.7$  ( $p < 0.001$ ), LVAS sa  $5.7 \pm 0.5$  na  $2.9 \pm 0.7$  ( $p < 0.001$ ), VAS za procenu ukupnog bola u leđima sa  $6.1 \pm 0.5$  na  $2.4 \pm 0.5$  ( $p < 0.001$ ), VAS za procenu noćnog bola sa  $5.8 \pm 0.7$  na  $2.3 \pm 0.5$  ( $p < 0.001$ ). BASDAI je na početku bolesti iznosio  $5.9 \pm 2.4$ , dok se nakon 6 meseci terapije smanjio na  $2.6 \pm 0.5$  ( $p < 0.001$ ). CRP na početku bolesti bio je  $38.7 \pm 9.5$ , a nakon 6 meseci  $16.9 \pm 7.6$  ( $p = 0.01$ ), SE je na početku bila  $45.5 \pm 26.1$ , dok je nakon 6 meseci iznosila  $21.0 \pm 15.1$  ( $p < 0.01$ ).

**Zaključak:** Šestomesečna primena etanercepta kod naše grupe pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom dovela je do značajnog smanjenja aktivnosti bolesti, mereno, kako kliničkim, tako i biohemijskim pokazateljima.

## US 12.

### PROMENA SERUMSKIH NIVOVA IL-32, TNF- $\alpha$ I IL-6 KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM LEĆENIH ETANERCEPTOM

S. Živojinović<sup>1</sup>, N. Pejnović<sup>1</sup>, M. Šefik-Bukilica<sup>1</sup>, Lj. Kovačević<sup>1</sup>, I. Soldatović<sup>2</sup>, N. Damjanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut za reumatologiju, Beograd

<sup>2</sup>Institut za medicinsku statistiku, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

**Uvod:** Iako blokada TNF- $\alpha$  značajno smanjuje aktivnost bolesti, približno jedna trećina bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA) ne odgovori povoljno na ovu terapiju. Ispitivanja citokina kao prediktivnih biomarkera dobrog odgovora na terapiju TNF-inhibitorima su predmet savremenih istraživanja. IL-32 je skoro otkriveni citokin koji indukuje TNF- $\alpha$  i nalazi se u sinoviji zahvaćenih zglobova u RA. IL-6 ima važnu ulogu u imunskom odgovoru, autoimunskoj inflamaciji, metabolizmu kostiju i hematopoezi.

**Cilj rada:** Ispitati promenu serumskih nivoa IL-32 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  i IL-6 kod bolesnika sa aktivnim RA nakon 6 meseci primene Etanercepta.

**Bolesnici i metode:** U ispitivanje je bilo uključeno 40 bolesnika sa aktivnim RA, 37 žena i 3 muškarca, prosečne starosti 48 godina, prosečne dužine trajanja bolesti 7.5 godina, kod kojih je a prethodna terapija sa prosečno tri bolest modifikujuća leka, uključujući i MTX, bila neuspešna. Bolesnici su dobijali Etanercept (50mg/nedeljno s.c.) u kombinaciji sa metotreksatom (MTX) (10-25mg/nedeljno). Efekat terapije je procenjivan na osnovu DAS28-SE, prema EULAR kriterijumima. Nivoi IL-6, TNF- $\alpha$  i IL-32- $\alpha$  u serumu (ELISA, Biolegend) su određivani kod zdravih osoba-kontrolna grupa ( $n=25$ ) i kod bolesnika sa RA na početku i nakon 6 meseci primene Etanercepta. Bolesnici sa RA su bili podeljeni u grupu respondera (smanjenje DAS28 $\geq$  1.2 nakon lečenja etanerceptom) i grupu nerespondera (smanjenje DAS28<1.2). U grupi respondera je bilo 32 bolesnika (80%), a u grupi nerespondera 8 bolesnika (20%).

**Rezultati:** U ispitivanih bolesnika terapija Etanerceptom je dovela do visoko statistički značajnog smanjenja DAS28-SE (od  $6.1 \pm 0.8$  na  $4.3 \pm 1.1$ ,  $p=0.000$ ), broja bolnih zglobova ( $p=0.000$ ), HAQ ( $p=0.000$ ), SE ( $p=0.000$ ), CRP ( $p=0.000$ ) i RF ( $p=0.003$ ). Pre početka lečenja Etanerceptom, serumski nivoi IL-6 ( $p=0.000$ ) i IL-32 $\alpha$  ( $p=0.000$ ) su bili značajno viši, dok su nivoi TNF- $\alpha$  bili značajno niži ( $p=0.000$ ) kod bolesnika sa RA u odnosu na zdrave iz kontrolne grupe. Kod respondera, Etanercept je doveo do visoko statistički značajnog sniženja serumskog IL-6 (od  $164.7 \text{ pg/ml} \pm 422.7$  na  $81.0 \text{ pg/ml} \pm 290.9$ ,  $p=0.000$ ), i značajnog povećanja IL-32 $\alpha$  (od  $35.2 \text{ pg/ml} \pm 26.6$  na  $60.3 \text{ pg/ml} \pm 25.0$ ,  $p=0.000$ ) za razliku od nerespondera kod kojih su serumski nivoi ovih citokina ostali nepromenjeni nakon 6 meseci terapije. Nakon primene Etanercepta nivo serumskog, imunoreaktivnog TNF- $\alpha$  je bio značajno povišen u obe grupe bolesnika zbog formiranja TNF- $\alpha$ -Etanercept kompleksa. Kod nerespondera je zapaženo značajno povećanje nivoa antitela na mutirani citrulinisani vimentin (anti-MCV antitela) ( $p=0.000$ ), za razliku od respondera kod kojih je nivo ovih antitela ostao nepromenjen nakon 6 meseci terapije. Početni serumski nivoi IL-6 su visoko značajno pozitivno korelirali sa vrednostima DAS28 (Spearman  $R=0.432$ ,  $p<0.01$ ), SE ( $R=0.458$ ,  $p<0.01$ ) i CRP ( $R=0.593$ ,  $p<0.01$ ). Površina ispod ROC krivulje za serumске koncentracije IL-6 je bila statistički značajna i u nivou dobre dijagnostičke tačnosti testa za RA:  $0.85 \pm 0.05$  (95%CI 075-094), kao i za serumске koncentracije IL-32 $\alpha$ :  $0.77 \pm 0.06$  (95%CI 0.66-0.88,  $p=0.000$ ).

**Zaključak:** Bolesnici sa višegodišnjim aktivnim RA imaju povišene nivoe IL-32 $\alpha$ , izrazito povišene serumске nivoe IL-6 i značajno snižene nivoe TNF- $\alpha$  nego zdrave kontrolne osobe. Početni nivoi cirkulišućeg IL-6 su dobar parametar aktivnosti RA. Smanjenje nivoa IL-6 u serumu respondera nakon 6 meseci terapije, ukazuje da serumski nivo ovog citokina može predstavljati koristan biomarker za procenu dobrog kliničkog odgovora na terapiju Etanerceptom kod bolesnika sa RA. Mogući dijagnostičko/prognostički značaj IL-6 i IL-32 $\alpha$  u bolesnika sa RA trebalo bi da bude predmet budućih istraživanja.

## US 13.

**UTICAJ TERAPIJE ETANERCEPTOM NA SERUMSKE NIVOE I PRODUKCIJU Th17 CITOKINA U KULTURI PUNE KRVI BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM**N. Pejnović<sup>1</sup>, S. Živojinović<sup>1</sup>, M. Šefik-Bukilica<sup>1</sup>, Lj. Kovačević<sup>1</sup>, D. Bugarski<sup>3</sup>, S. Mojsilović<sup>3</sup>, I. Soldatović<sup>2</sup>, N. Damjanov<sup>1</sup><sup>1</sup>Institut za reumatologiju, Beograd<sup>2</sup>Institut za medicinsku statistiku, Medicinski fakultet, Beograd;<sup>3</sup>Laboratorija za eksperimentalnu hematologiju, Institut za medicinska istraživanja, Beograd

**Uvod:** Reumatoidni artritis (RA) je hronično zapaljensko, autoimunsko oboljenje u kome proinflamatorni citokini imaju ključnu ulogu u patogenezi bolesti. Primena inhibitora TNF- $\alpha$  se pokazala efikasna u lečenju obolelih od RA, ali približno jedna trećina bolesnika ne odgovori povoljno na ovu terapiju. Citokini IL-23/Th17 puta inflamacije imaju važnu ulogu u autoimunosti i mogu predstavljati alternativne ciljne molekule u terapiji RA. Klinički značaj Th17 citokina, kao potencijalnih molekularnih biomarkera u RA nije dovoljno poznat.

**Cilj:** Ispitivanje uticaja terapije solubilnim TNF- $\alpha$  receptorom, etanerceptom u kombinaciji sa metotreksatom (MTX) na serumske nivoe i ex-vivo produkciju Th17 citokina u lipopolisaharidom (LPS) stimulisanj kulturi pune krvi bolesnika sa RA, kao i utvrđivanje povezanosti nivoa citokina sa autoantitelima, kliničkim i laboratorijskim parametrima aktivnosti bolesti.

**Bolesnici i metode:** U ispitivanje je bilo uključeno 59 bolesnika sa dugotrajnim, aktivnim RA lečenih na Institutu za reumatologiju, Beograd kod kojih je prethodna terapija sa prosečno tri LMBT, uključujući MTX bila neuspešna. Bolesnici su dobijali etanercept (50mg/nedeljno, s.c.) plus MTX (10-20mg/nedeljno), a efikasnost terapije je procenjena merenjem aktivnosti bolesti (DAS28) nakon 6 meseci terapije. Uzorci krvi bolesnika sa RA su uzimani neposredno pre i nakon 6 meseci terapije etanerceptom. Uzorak heparinizirane pune krvi je razbalaživan 1/10, stimulisan LPS (*Escherichia coli* 011:B4; Sigma) u koncentraciji od 0.5 ng/ml i inkubiran 18h u CO<sub>2</sub> inkubatoru na 370C. Koncentracije IL-23, IL-17A i IL-21 u serumu i supernatantima kulture pune krvi bolesnika sa RA i zdravih kontrolnih osoba (n=25) su određivane korišćenjem ELISA kitova (Biolegend, BenderMedSystems). Značajnost povezanosti ispitivanih parametara je testirana primenom Spearman rank testa za korelaciju.

**Rezultati:** Primena etanercepta je dovela do značajnog sniženja DAS28 nakon 6 meseci u poređenju sa vrednostima pre početka terapije (6.2 $\pm$ 0.9 vs. 4.0 $\pm$ 1.3, p=0.000) kod bolesnika sa RA među kojima je bilo etanercept respondera (n=51) i nerespondera (n=8). Bolesnici sa RA su imali značajno povišene serumske koncentracije IL-23 (p=0.000), IL-17A (p=0.012) i IL-21 (p=0.093) pre početka terapije etanerceptom u odnosu na zdrave kontrole, kao i IL-17A (p=0.008) i IL-21 (p=0.000) u LPS-om stimulisanj kulturi pune krvi. Terapija etanerceptom u kombinaciji sa MTX je dovela do značajnog sniženja produkcije IL-21 u kulturi pune krvi u odnosu na početne vrednosti (6078.9pg/ml  $\pm$  1573.5 vs. 4643.2pg/ml  $\pm$  1330.6, p=0.007). Serumski nivoi IL-21 su bili umereno, ali značajno viši u grupi respondera nakon 6 meseci terapije (2112.5pg/ml  $\pm$  4866.2 vs. 2404.4pg/ml  $\pm$  4776.9, p=0.023). Koncentracije ispitivanih citokina se nisu značajno menjale nakon terapije etanerceptom u grupi nerespondera. Pokazana je visoko značajna povezanost serumskih nivoa IL-21 sa RF (Spearman R=0.513, p<0.01), i sa anti-MCV antitelima (R=0.515, p<0.01). Nađena je izrazito visoka povezanost između početnih nivoa IL-21 u kulturi pune krvi i RF (R=0.917, p<0.01), i anti-MCV antitela (R=0.770, p<0.01). Zapažena je visoko značajna povezanost između koncentracija IL-21 u kulturi pune krvi pre terapije etanerceptom sa parametarima aktivnosti bolesti posle 6 meseci terapije: DAS28 (R=0.606, p<0.01), broj otečenih zglobova (R=0.711, p<0.01) i CRP (R=0.746, p<0.01).

**Zaključak:** Bolesnici sa dugotrajnim aktivnim RA su imali povišene koncentracije Th17 citokina i u serumu i u kulturi pune krvi. Terapija etanerceptom je dovela do značajnog sniženja aktivnosti RA, što je bilo praćeno sniženjem produkcije IL-21 u kulturi pune krvi. Serumski nivoi IL-21 su pokazali tendenciju porasta nakon terapije etanerceptom, ali samo u grupi respondera. Anti-TNF terapija nije dovela do značajnih promena u koncentracijama Th17 citokina u etanercept nerespondera. Početne koncentracije IL-21 u kulturi pune krvi mogu biti prediktivni biomarker za procenu efikasnosti terapije etanerceptom u bolesnika sa RA.

## US 14.

**TOCILIZUMAB U LEČENJU REUMATOIDNOG ARTRITISA – NAŠA PRVA ISKUSTVA**

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

Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju, Vojnomedicinska akademija

**Uvod:** Interleukin 6 (IL-6) je citokin koji dejstvom preko membranskih i solubilnih receptora aktivira ključne ćelije uključene u patogenezu reumatoidnog artritisa (RA). Tocilizumab je prvo humanizovano monoklonsko antitelo koje blokira receptor za IL-6 što je potpuno novi mehanizam dejstva u lečenju RA.

**Cilj rada:** Analizirati stepen aktivnosti RA nakon 3 i 6 meseci lečenja tocilizumabom kod bolesnika sa

neadekvatnim odgovorom na terapiju MTX-om ili nekim drugim bolest modifikujućim lekom (BML). Materijal i metode: U analizu je uključeno 10 bolesnika (starosti  $54,9 \pm 10,2$  godina), sa prosečnim trajanjem bolesti  $7,4 \pm 5,9$  godina, koji su imali neadekvatan odgovor na MTX (7 bolesnika) u prosečnoj dozi  $15,7 \pm 4,3$  mg ili na neki drugi BML (Sulfasalazin, Arava, Resochin). Prosečna doza kortikosteroida je bila  $5,75 \pm 2,73$  mg. U vreme započinjanja terapije, 2 bolesnika su bili bez BML zbog neželjenih efekata. Klinička obrada je obuhvatala procenu aktivnosti bolesti (DAS28) i funkcionalne sposobnosti (mHAQ), a laboratorijska sedimentaciju eritrocita (SE), C-reaktivni protein (CRP) i osnovni biohemizam. Reumatoidni faktor (RF) je određivan nefelometrijom i anti CCP antitela ELISA testom. **Rezultati:** Pre započinjanja terapije sedam bolesnika su bili seropozitivni (RF ili anti CCP). Analizom parametara inflamacije, dobijeno je smanjenje vrednosti SE ( $33,8 \pm 22,4$  na  $5,6 \pm 4,2$ ;  $p < 0,05$ ) i CRP-a ( $36,5 \pm 40,9$  na  $2,5 \pm 0,5$ ;  $p < 0,01$ ), nakon 3 meseca terapije. Posmatranjem kliničkih parametara dobijeno je smanjenje broja otečenih ( $10,7 \pm 7,2$  na  $1,2 \pm 1,9$ ;  $p < 0,01$ ), bolnih zglobova ( $17,7 \pm 8,3$  na  $4,0 \pm 4,0$ ;  $p < 0,01$ ) kao i smanjenje na VAS skali ( $65,0 \pm 12,7$  na  $31,0 \pm 16,6$ ;  $p < 0,01$ ). Skor aktivnosti bolesti (DAS28-SE) je smanjen sa  $6,2 \pm 0,9$  na  $2,6 \pm 1,0$  nakon 3 meseca terapije. Osam bolesnika je ušlo u remisiju, a njihova prosečna vrednost DAS28 skora je bila  $2,2 \pm 0,5$ . Ostale dve bolesnice su bile sa umerenom aktivnošću RA ( $DAS28 > 3,2$ ). Posle 3 meseca lečenja mHAQ je smanjen sa  $1,04 \pm 0,68$  na  $0,60 \pm 0,66$ . Nakon 6 meseci lečenja konstatovano je da se povoljan efekat održava sa daljim smanjenjem kliničkih i laboratorijskih parametara inflamacije: broja otečenih (sa  $1,2 \pm 1,87$  na  $0,3 \pm 0,67$ ), bolnih zglobova (sa  $4,0 \pm 4,0$  na  $2,6 \pm 3,7$ ), brzine SE (sa  $5,6 \pm 4,17$  na  $4,6 \pm 2,5$ ), vrednosti VAS (sa  $31 \pm 16,6$  na  $22 \pm 14,2$ ) i ukupnog DAS28 skora (sa  $2,57 \pm 0,98$  na  $2,01 \pm 0,76$ ). Osam bolesnika je i dalje bilo u remisiji sa daljim smanjenjem DAS28 sa  $2,17 \pm 0,54$  na  $1,72 \pm 0,47$ . Jedna bolesnica je ostala sa umerenom ( $DAS28 > 3,2$ ), a druga je bila sa blagom aktivnošću RA ( $DAS28 < 3,2$ ). Zbog održavanja stabilne remisije kod 3 bolesnika je smanjena doza MTX, kod 2 je smanjena doza kortikosteroida, a kod jednog je MTX isključen iz terapije. Tokom šestomesečnog lečenja kod jedne bolesnice je registrovana prolazna leukopenija, a kod jedne porast transaminaza, koje su se normalizovale nakon smanjenja doze MTX-a. Nezavisno od vrednosti lipida pre početka lečenja (6 bolesnika je bilo normolipemično), kod skoro svih je registrovan porast vrednosti holesterola, posebno LDL frakcije, a kod 6/10 je porast bio iznad granice normalnih vrednosti. Treba naglasiti da su apsolutne vrednosti lipemije bile niže nakon 6 meseci terapije u odnosu na one nakon 3 meseca. **Zaključak:** U našoj grupi bolesnika je pokazano značajno smanjenje vrednosti svih parametara inflamacije i kliničkih pokazatelja aktivnosti RA. Mada je broj bolesnika mali ovi rezultati potvrđuju da je koncept inhibicije IL-6 značajan u smanjenju lokalnih i sistemskih efekata. Treba voditi računa o porastu vrednosti lipida, posebno kod bolesnika sa hiperlipidemijom i kardiovaskularnim bolestima.

## US 15.

### UTICAJ ODREĐENOG PROGAMA VEŽBI NA ŠIRINU USNOG OTVORA KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

A. Karadžov-Nikolić, P. Ostojić

Institut za reumatologiju - Beograd

**Uvod:** Bolesnici sa sistemskom sklerozom (SSc) i sklerodermnim promenama na licu često imaju sužen usni otvor, što otežava hranjenje i održavanje oralne higijene (pranje zuba, postavljanje zubne proteze, stomatološke intervencije). Do sada nije utvrđeno da li neki program vežbi za orofacijalnu regiju može da doprinese proširenju usnog otvora i popravljajući funkcijske sposobnosti usta kod bolesnika sa SSc. Za procenu ograničenja funkcijske sposobnosti usta bolesnika sa SSc osmišljen je tzv. MHISS upitnik (Mouth Handicap In Systemic Sclerosis, engl.) (1).

**Cilj rada:** Da se ispita uticaj određenog programa vežbi na širinu usnog otvora i funkcijsku sposobnost usta bolesnika sa SSc.

**Bolesnici i metode:** U istraživanje je uključeno 14 bolesnika sa SSc, od toga 11 žena i 3 muškarca, prosečne starosti 51 godine i prosečnog trajanja bolesti 5 godina i 8 meseci. Kriterijumi uključanja bili su fizičkim pregledom utvrđena sklerodermija kože lica i vrednost MHISS indeksa za ocenu funkcijske sposobnosti usta (dalje MHISS indeks) jednak ili veći od 4. Kod svih ispitanika na početku je izmerena maksimalna širina usnog otvora (rastojanje između unutrašnjih ivica gornje i donje usne izraženo u milimetrima). Ispitanici su uključeni u program kineziterapije, kojeg su sačinjavale tri vrste vežbi za orofacijalnu regiju: 1. širenje uglova usana, 2. naduvavanje obraza i 3. izražajno izgovaranje samoglasnika. Svaka vežba se ponavljala deset puta, dva puta u toku dana. Efekat vežbi procenjen je nakon mesec dana i nakon tri meseca, ponovnim merenjem širine usnog otvora i izračunavanjem MHISS indeksa. Za ispitivanje statističke značajnosti razlike širine usnog otvora pre i nakon vežbanja korišćen je Studentov t-test za vezane uzorke, a za ispitivanje razlike u vrednosti MHISS indeksa Viloksonov test ekvivalentnih parova.

**Rezultati:** Pri prvoj kontroli nakon mesec dana vežbanja zabeleženo je statistički visoko značajno povećanje širine usnog otvora u odnosu na početnu vrednost ( $56,0\text{mm}$  vs.  $52,0\text{mm}$ ,  $p < 0,001$ ), kao i značajno smanjenje prosečne vrednosti MHISS indeksa ( $12,4$  vs.  $9,7$ ,  $p < 0,001$ ). Pri drugoj kontroli, posle 3 meseca vežbanja zabeleženo je dalje značajno

povećanje ( $p=0.04$ ) širine usnog otvora (57.6mm), odnosno značajno smanjenje ( $p=0.008$ ) prosečne vrednosti MHISS indeksa (8.8).

**Zaključak:** Sproveden program vežbi za orofacijalnu regiju doveo do značajnog povećanja širine usnog otvora i smanjenja MHISS indeksa funkcijske sposobnosti usta kod naših ispitanika sa SSc

Reference: 1. Mouthan L, Rannou F, Berezne A et al. Development and validation of a scale for mouth handicap in systemic sclerosis: the Mouth Handicap in Systemic Sclerosis scale. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1651-5

## USMENA PREDAVANJA (US)

### US 16

#### NACIONALNI REGISTAR ZA OSTEOPOROZU I PRELOM KUKA

S. Novković<sup>1</sup>, D. Milovanović<sup>2</sup>, N. Pilipović<sup>1</sup>, M. Bumbaširević<sup>2</sup>, K. Simić-Pašalić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut za reumatologiju, Beograd

<sup>2</sup>Institut za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju KCS, Beograd

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

Cilj projekta je da se evidentira broj spontanih preloma kuka u Beogradu, a kasnije i u Srbiji, te da se doprinese prevenciji i lečenju osteoporoze, odnosno osteoporotskih preloma.

**Metode:** Registar je oformljen septembra 2009.god., a bolesnici su praćeni do maja 2010.god., ukupno 9 mes. U Institutu za traumatologiju od ukupnog broja bolesnika sa prelomom kuka, registrovani su oni kod kojih je prelom nastao spontano ili dejstvom male sile. Isti bolesnici upućivani su u Institut za reumatologiju (uz pismeni pristanak), gde su upisivani u registar, a u isto vreme kod svih je urađen osteodenzitometrijski pregled kičme i kuka i zabeleženi su svi faktori rizika za osteoporozu.

**Rezultati i diskusija:** U periodu od septembra 2009. do maja 2010.g. u Institutu za ortopediju lećeno je 407 bolesnika sa prelomom kuka. Od toga njih 352 (86,5%) imalo je osteoporotski prelom, 268 žena i 84 muškaraca, prosećne starosti 79,96 g. (min.55 - max.98). Iz ove grupe na pregled u Institut za reumatologiju javilo se 27 bolesnika, 26 žena i 1 muškarac i svi su upisani u Nacionalni registar. Prosećna starost ispitivane grupe bila je 65,5 g (min. 55 - max 83 g.). Pored preloma bolesnici su imali i druge faktore rizika za osteoporozu, čiji je prosećan broj bio 3,85 (min.2 - max.7). Kod 7 bolesnika zabeleženo je više spontanih preloma, pored kuka najčešće vertebralni i/ili prelomi rućnog zgloba. Na DEXA pregledu L kićme prosećan T skor bio je -1,95 (min.-4,8 - max.+1,7), prosećan BMD 0,899 (min.0,604 - max.1,297), a prosećna vrednost Z skora iznosila je -0,61, (min.-2,7 - max +2,3). Na DEXA pregledu kuka zabeležena je prosećna vrednost T skora -2,19 (min.-3,45 - max. -0,5), BMD je prosećno iznosio 0,693, (min.0,586 - max. 0,941), a Z skor je imao prosećnu vrednost -0,86, (min. -2,3 - max. +0,7). Znaćajan stepen smrtnosti nakon spontanog preloma kuka (koji prema iskustvima ortopeda iznosi oko 20% u prva 3 mes.), ukazuje na vaćnost ranog otkrivanja i lećenja osteoporoze. Međutim zapaćeno je da su u ispitanoj grupi samo 4 (14,8%) bolesnika znali od ranije da imaju osteoporozu i da su se previlno lećili.

Uzrok slabog odziva 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 75 god. starosti, koji imaju višestruke faktore rizika. Prosećna vrednost mineralne koštane gustine kod ovih osoba na kićmi i kuku je na nivou osteopenije, te je zbog toga odluka o prevenciji i lećenju osteoporoze zasnovana pre svega na registrovanju ozbiljnih faktora rizika, a ne na merenju koštane mase. Ova odluka i primena svih raspoloživih terapijskih mera, još je znaćajnija ako uzmemo u obzir visok stepen mortaliteta nakon preloma kuka.

**Preporuke:** Planiran je nastavak saradnje radne grupe za osteoporozu sa specijalistima ortopedske hirurgije i proširivanje Nacionalnog registra na celu Srbiju, što će pored ostalog doprineti kvalitetnijim epidemioloćkim podacima i ukazivanju na vaćnost prevencije preloma koji nastaju zbog osteoporoze.

### US 17.

#### UPOTREBA FRAX-a U KLINIĆKOJ PRAKSI I NJEGOVA ULOGA U SMANJENJU RIZIKA ZA FRAKTURU

S. Stojanović, A. Dimić, B. Stamenković, S. Milenković, A. Stanković, J. Nedović, V. Mitić

Institut za rehabilitaciju "Niška Banja"

**Uvod:** Bolja procena faktora rizika za frakturu i pravovremena prevencija i terapija osoba koje imaju veliki rizik za osteoporotske frakture znaćajno utiće na smanjenje incidence osteoporotskih preloma i njihovih komplikacija. FRAX kalkulator je alatka za procenu 10-godisnjeg rizika za velike osteoporotske (VOP) frakture i frakturu kuka. Ukazuje na potrebu za lećenjem osteoporoze ukoliko je rizik za VOP frakturu veći od 20% a za frakturu kuka veći od 3%.

**Cilj rada:** . Analizirati zastupljenost pojedinaćnih faktora rizika za frakturu. Ispitati povezanosti BMD (g/cm<sup>3</sup>; i T skor) LS kićme i kuka sa 10-godisnjim rizikom za VOP frakture i frakturu kuka . Ispitati uticaj procenjenog rizika (FRAX) na odluku o terapiji kod postmenopausalnih žena sa osteopenijom. Odrediti zastupljenost visokog rizika za frakturu (FRAX) u ispitivanoj grupi

**Materijal i metode:** Analizom je obuhvaćena 181 postmenopauzalna žena, prosečne starosti  $61,44 \pm 9,12$  godina. Svim ispitanicama merena je kostana gustina na DXA aparatu marke Hologic u kabinetu za kostani metabolizam Instituta "Niška Banja" (ambulantni pregledi). DXA merenje je rađeno i na LS kičmi i na kuku kod 86-47,51% žena dok je kod 95-52,49% ispitanica BMD merena samo na LS kičmi. Svima je nakon popunjavanja FRAX upitnika izračunavan 10-godisnji rizik za VOP frakturu i frakturu kuka. Statistička obrada podataka rađena je primenom metoda deskriptivne i analitičke statistike.

**Rezultati:** Analizom dobijenih DXA nalaza za celu grupu najčešći nalaz BMD-a je bila osteoporozna (60,78%), potom osteopenija (30,76%) i normalan nalaz kod 17,68% ispitanica. I u grupi žena kojima je rađena DXA i na kičmi i na kuku najčešće smo registrovali osteoporozu (47,67%), potom osteopeniju (43,03%) i normalan nalaz kod 9,3% ispitanica. Međutim analizom DXA nalaza u grupi sa merenjem BMD-a samo na LS kičmi najčešći nalaz je bila osteopenija (46,82%), potom osteoporozna (32,68%) i normalan nalaz kod 24,06% žena.

U ispitivanoj grupi najčešći faktor rizika bila je prethodna fraktura (27,07%), potom upotreba kortikosteroida (19,34%), pušenje (13,26%), reumatoidni artritis (11,05%), prelom kuka u porodici (6,08%) i upotreba alkohola (1,10%). Ispitivanjem linearne korelacije BMD na LS kičmi i kuku, izražene u absolutnim vrednostima ( $\text{g/cm}^3$ ) ili kao T skor, sa 10-godisnjim rizikom za VOP frakturu i frakturu kuka nađena je značajna negativna korelacija BMD (i u  $\text{g/cm}^3$ ; i T skora) sa rizikom za VOP i frakturu kuka. BMD na kuku izražena preko vrednosti T skora najznačajnije korelira sa rizikom za VOP frakturu i frakturu kuka. U grupi bolesnica kojima je BMD meren i na LS kičmi i na kuku i čiji je nalaz odgovarao osteopeniji, kod 6 (16,21%) je izračunat 10 godisnji rizik za VOP veći od 20% ili za frakturu kuka veći od 3%, što je ukazalo na neophodnost lečenja (ne samo suplementacije) ovih bolesnica. Od 44 ispitanica sa osteopenijom u grupi čija je BMD merena samo na LS kičmi samo je kod 1 (2,27%) izračunat FRAX veći od 3% za frakturu kuka. U celoj grupi visok rizik za VOP frakturu (>20%) registrovan je kod 7 (3,87%) ispitanica, dok je visok rizik za frakturu kuka (>3%) zabeležen kod 35 (19,34%) ispitanica.

**Zaključak:** Neophodna je bolja procena rizika i ranije upućivanje postmenopauzalnih žena na DXA pregled (pre zadobijanja preloma). Merenje BMD na kuku povećava senzitivnost metode. BMD na kuku i na LS kičmi (posebno na kuku) u značajnoj je korelaciji sa 10 god. rizikom za frakturu. FRAX (uz kalkulaciju BMD na kuku) poboljšava procenu rizika i utiče na odluku o pravovremenoj terapiji kod žena sa osteopenijom. U ispitivanoj grupi veći je 10 god. rizik za frakturu kuka u odnosu na rizik za VOP frakturu

## US 18.

### VITAMIN D DEFICIJENCIJA KOD ŽENA SA POSTMENOPAUZALNOM OSTEOPOROZOM

S. Milenković, A. Dimić, A. Stanković, I. Aleksić, S. Stojanović, B. Stamenković, V. Živković  
Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja", Niš

**Uvod:** Status vitamina D u organizmu određuje se merenjem nivoa 25(OH)D u serumu. Poremećaj statusa vitamina D može se manifestovati kao insuficijencija (nedostatak), deficijencija (nedovoljnost) i prekomernost. Deficijencija vitamina D definiše se kao nivo 25(OH)D u serumu manji od 75 nmol/l a insuficijencija kao nivo 25(OH)D u serumu manji od 25 nmol/l.

**Cilj rada:** Odrediti učestalost vitamin D deficijencije kod žena sa novodijagnostikovanom postmenopauzalnom osteoporozom.

**Materijal i metode:** Ispitivanje je obuhvatilo 187 postmenopauzalnih žena koje nisu uzimale preparate vitamina D u cilju prevencije osteoporoze. Ispitivanje je sprovedeno u Institutu "Niška Banja", tokom 2009/2010 godine. Svim ispitanicama su određivani: nivoi kalcijuma (Ca), fosfora (P) i alkalne fosfataze (ALP) u serumu i nivoi kalcijuma i fosfora u 24h urinu, nivoi 25(OH)D u serumu, ELISA metodom, kao i mineralna koštana gustina (BMD) na lumbalnoj kičmi i kuku, DXA metodom na aparatu Hologic Discovery.

**Rezultati:** Ispitanice su bile podeljene u dve grupe. U prvoj grupi je bila 121 ispitanica sa novodijagnostikovanom postmenopauzalnom osteoporozom, prosečne starosti  $61,64 \pm 6,55$  godina, prosečnog trajanja menopauze  $11,71 \pm 8,32$  godina i prosečne vrednosti 25(OH)D  $44,72 \pm 16,83$  nmol/L. U kontrolnoj grupi je bilo 66 ispitanica sa normalnom mineralnom koštanom gustinom (BMD), prosečne starosti  $61,46 \pm 4,25$  godina, prosečnog trajanja menopauze  $10,22 \pm 8,01$  godina i prosečne vrednosti 25(OH)D  $50,11 \pm 12,25$  nmol/L. Grupe su bile komparabilne prema starosti i prema dužini trajanja menopauze. Kod svih ispitanica vrednosti Ca, P i ALP u serumu i vrednosti Ca i P u 24h urinu su bile u referentnim granicama. Deficijencija vitamina D nađena je kod 107 (88,43%) ispitanica sa postmenopauzalnom osteoporozom i kod 51 (77,27%) ispitanice sa normalnim BMD-om. Procenat ispitanica sa deficijencijom vitamina D je bio veći u grupi sa novodijagnostikovanom postmenopauzalnom osteoporozom u odnosu na grupu sa normalnim BMD-om, ali nije nađena statistička značajnost.

**Zaključak:** Naši rezultati su pokazali visoku učestalost vitamin D deficijencije kod žena sa novodijagnostikovanom postmenopauzalnom osteoporozom, što je u skladu sa rezultatima većeg broja do sada objavljenih studija.

**US 19.****KVALITET TERAPIJE OBOLELIH OD GIHTA- Analiza primene 4 validirana indikatora kvaliteta**

M. Radak-Perović, M. Zlatković-Švenda

Institut za reumatologiju, Beograd

**Uvod:** Postoji 12 (1), na dokazima i ekspertskom mišljenju zasnovanih, preporuka za terapiju gihta i određeno nepoštovanje minimalnih terapijskih standarda u svakodnevnoj rutini(2,3).

**Cilj:** Procena kvaliteta terapije obolelih od gihta na osnovu analize primene 4, po mišljenju autora, ključne preporuke za pravilno zbrinjavanje bolesnika sa gihtom.

**Bolesnici i metod:** Studija je urađena u retrospektivnom maniru (studija preseka) na 111 bolesnika sa gihtom (ACR) muškog pola, lečenih ambulantno i hospitalno u Institutu za reumatologiju u periodu od 2006.-2009.

Preporuka 1(P1)-indikacije za primenu alopurinola su: 1.> 2 napada/god., 2.tofusi, 3. hronična artropatija (HUA) ili RTG nalaz erozija. P2-Profilaksa indukovanih recidiva gihta u prvom mesecu hipouratemijske terapije postiže se primenom 0,5-1mg kolhicina dnevno ili NSAID uz gastroprotekciju tamo gde je indikovana. P3-u cilju prevencije kristalizacije i indukcije rastvaranja postojećih kristala održavati mokraćnu kiselinu ispod nivoa njene saturacije (360 mikromol/l). P4-alopurinol se počinje u dozi od 100mg dnevno i povećava se za 100mg u intervalima od 2-4 sedmice prema potrebi pod uslovom da je bubrežna funkcija normalna.

Adherentnost je izražena odnosom broja bolesnika čija je terapija uskladjena sa preporukama i broja bolesnika podobnih za datu preporuku.

**Rezultati:** Od 111 bolesnika sa gihtom, prosečne starosti 56,24g.,SD (11,76); trajanja bolesti .

7,17g.(6,77); mokraćne kiseline 465,2mikromol/l (134,6) i S.kreatinina 110,98 (42,9) mikromol., njih 25 sa tofusima, 87 sa čestim recidivima gihta i 46 sa HUA ili RTG promenama imalo je indikaciju za primenu alopurinola. Adherentnost je bila 76% (19/25) za bolesnike sa tofusima, 54,02%(47/87) za bolesnike sa čestim recidivima gihta i 63,04%(29/46) za bolesnike sa HUA. Ni jedan od bolesnika na terapiji alopurinolom nije dobio preporuku za profilaksu recidiva ; adherentnost za P2 je 0%. Vrednosti mokraćne kiseline ispod 360 mikromol/l (170-351) zabeležene su kod 13/50 bolesnika na alopurinolu, adherentnost za P3 je 26%, međjutim , ne kao rezultat "treat to target" strategije jer se ni kod jednog bolesnika na alopurinolu nije radio monitoring u skaldu sa P4. Adherentnost za P4 je 0%. Prosečne vrednosti mokraćne kiseline kod korisnika alopurinola se ne razlikuju u odnosu na podgrupu bez ove terapije: 471,3 (164,4) vs 460,0 (103,5) (p=0,0666). Posledično tome recidivi gihta kod bolesnika na alopurinolu nisu izuzetak; svaki drugi bolesnik sa recidivom gihta je na alopurinolu (50/108) čime se kompromituje preventivni smisao ove terapije.

**Zaključak:** Rezultati rada pokazuju relativno visok stepen devijacije (24-100%) u odnosu na ključne principe pravilnog zbrinjavanja bolesnika sa gihtom. Obzirom da se radi o praktično najčešćoj , potencijalno kurabilnoj ,inflamatornoj artropatiji u populaciji muškaraca starijih od 50 godina , potreban je rad na podizanju kvaliteta terapije.

Literatura 1. Ann Rheum Dis 2006;65:1312-1324. 2. J Rheumatol 2006;33:104-109. 3. Arthritis Rheum 2007;57:822-829.

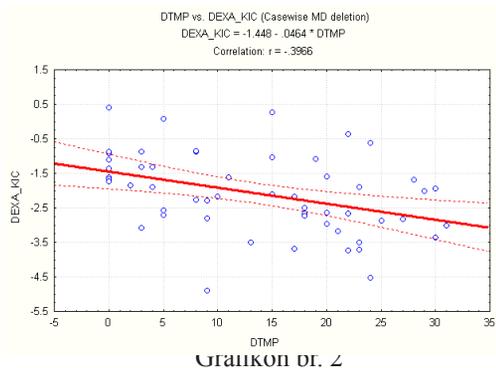
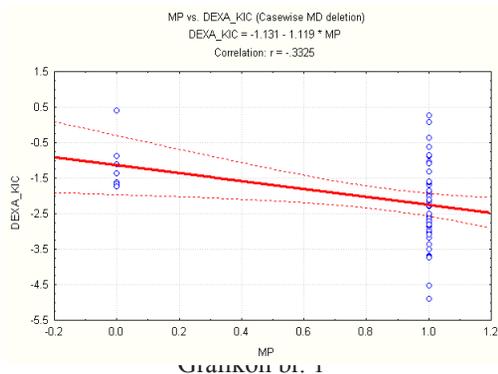
## POSTERI (P)

P 24.

**MENOPAUAZ KAO FAKTOR NASTANKA OSTEOPOROZE KOD PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM**R. Matijević<sup>1</sup>, N. Stupar<sup>2</sup>, N. Pilipović<sup>2</sup>, V. Kecojević<sup>1</sup>, Z. Gojković<sup>1</sup>, I. Lalić<sup>1</sup><sup>1</sup>KC Vojvodine, K. za ortopedsku hirurgiju I traumatologiju<sup>2</sup> Institut za reumatologiju, Beograd

U okviru ovog ispitivanja bilo je obuhvaćeno 55 ispitanika od kojih je čak 53 bilo žene što čini 96,36% uzorka. Ovaj podatak drastično odstupa od prosečnih vrednosti koje govore da je odnos obolelih žena i muškaraca 2 - 3:1, a posledica je odluke da se istraživanje ograniči na hospitalno lečene pacijente u Institutu za reumatologiju u Beogradu u toku 2004. godine, kojima je vodeća dijagnoza bila reumatoidni artritis a u toku hospitalizacije je im je urađen i DEXA pregled. Postavljanjem takvih kriterijuma dobili smo da u ispitivanju učestvuju samo 2 muškarca što ne predstavlja realan udeo u populaciji obolelih.

Prosečna starost ispitanika je iznosila 61.03 godine sa standardnim odstupanjem od 9,68 godina što našu grupu čini reprezentativnom jer je reumatoidni artritis bolest sa velikom prevalencom u populaciji koja se nalazi u 6, 7 i 8 deceniji života. (119) Prosečna starost na početku bolesti u ispitivanoj populaciji je iznosila 47,57 godina sa standardnim odstupanjem od 11,84 godine, što je u skladu sa podacima u literaturi koji navode da se reumatoidni artritis najčešće javlja u toku 4. i 5. decenije života.



Kao što se može zaključiti analizom grafikona na grafikonima br. 1 i 2, postojanje menopauze je značajan faktor uticaja na gubitak koštane gustine. Ovakav rezultat je u skladu sa dobro poznatim činjenicama i literaturnim podacima o značaju hormonskog statusa za očuvanje fiziološkog odnosa resorpcije i formiranja koštanog matriksa u procesu remodelacije kosti.

P 25.

**VREDNOSTI DEXA NALAZA U ZAVISNOSTI OD BROJA POROĐAJA KOD PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM**R. Matijević<sup>1</sup>, N. Stupar<sup>2</sup>, N. Pilipović<sup>2</sup>, V. Kecojević<sup>1</sup>, Z. Gojković<sup>1</sup>, I. Lalić<sup>1</sup><sup>1</sup>KC Vojvodine, K. za ortopedsku hirurgiju I traumatologiju<sup>2</sup> Institut za reumatologiju, Beograd

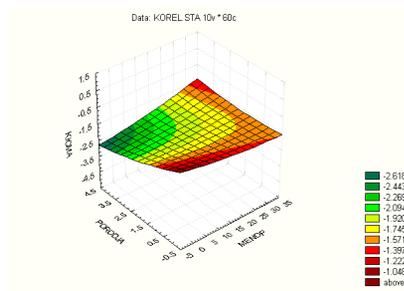
U okviru ovog ispitivanja bilo je obuhvaćeno 55 ispitanika od kojih je čak 53 bilo žene što čini 96,36% uzorka. Ovaj podatak drastično odstupa od prosečnih vrednosti koje govore da je odnos obolelih žena i muškaraca 2 - 3:1, a posledica je odluke da se istraživanje ograniči na hospitalno lečene pacijente u Institutu za reumatologiju u Beogradu u toku 2004. godine, kojima je vodeća dijagnoza bila reumatoidni artritis a u toku hospitalizacije je im je urađen i DEXA pregled. Postavljanjem takvih kriterijuma dobili smo da u ispitivanju učestvuju samo 2 muškarca što ne predstavlja realan udeo u populaciji obolelih.

Prosečna starost ispitanika je iznosila 61.03 godine sa standardnim odstupanjem od 9,68 godina što našu grupu čini

reprezentativnom jer je reumatoidni artritis bolest sa velikom prevalencijom u populaciji koja se nalazi u 6, 7 i 8 deceniji života. (119) Prosečna starost na početku bolesti u ispitivanoj populaciji je iznosila 47,57 godina sa standardnim odstupanjem od 11,84 godine, što je u skladu sa podacima u literaturi koji navode da se reumatoidni artritis najčešće javlja u toku 4. i 5. decenije života.

Jedan od možda najkontroveznijih faktora koji može delovati na intenzitet koštane razgradnje je broj porođaja. U literaturi se poslednjih godina mogu naći različite mnogobrojne studije čiji rezultati govore u prilog sve tri mogućnosti uticaja. Tako studije iz različitih zemalja ukazuju ne samo na to da efekta ima nego i da je on negativan tj sa povećanjem broja porođaja dolazi do lošijeg DEXA nalazak rezultati nekih drugih studija nisu pokazali statistički značajan uticaj broja porođaja na BMD vrednostili su čak pokazali da veći broj porođaja dovodi do veće vrednosti BMD nalaza.

Uticaj broja porođa na vrednost DEXA nalaza je u ovom radu prikazan zajedno sa dužinom menopauze u vidu aproksimativne funkcije na grafikonu br.1.



Grafikon br. 1

Kao što se može videti, u populaciji naših ispitanika najlošije DEXA vrednosti su imale žene sa većim brojem porođaja koje su od nedavno ušle u menopauzu.

## P 26.

### VITAMIN D I VREDNOSTI KOSTANE GUSTINE KOD PACIJENATA OBOLELIH OD JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA (JIA)

D. Lazarević<sup>1</sup>, J. Vojinović<sup>1</sup>, A. Dimić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za dečje i interne bolesti, KC Niš

<sup>2</sup>Institut Niška Banja

**Uvod:** Nizak nivo vitamina D i pojava osteoporoze su česti problemi pacijenata sa Juvenilnim Idiopatskim Artritisom. U dece jos uvek nema dovoljno istraživanja koja bi ukazala na značaj prevencije i pravovremene terapije ovih stanja.

**Cilj rada:** Proceniti vrednosti vitamina D i kostane gustine u JIA pacijenata.

**Materijal i metode:** Analizirali smo vrednosti 25 (OH) vitamina D3, parametre metabolizma kalcijuma i kostane gustine (DXA) lumbalnog dela kičme na denzitometru marke Hologic (Bedford, MA) u 40 pacijenata obolelih od JIA i 35 zdravih dobrovoljaca iste starosne dobi.

**Rezultati:** Ispitivanjem smo obuhvatili JIA pacijente uzrasta 14,7+/-4,22 sa trajanjem bolesti 6,59+/-2,76. Bazična terapija MTX-om je trajala 3,34 (1-7,24) sa prosečnom nedeljnom dozom od 17,5 mg/m<sup>2</sup>/ nedeljno i duzinom primene kortikosteroidne terapije 2,29 (0.3-7,0) u proseku 16.04 mg/dan. Zastpljenost podtipva JIA bila je: 8% sa sistemskom formom bolesti, 60% sa poliartikularni RF - ili prosireni oligoartikularni JIA, 16% sa poliartikularni RF+ i 16% sa artritis sa entezitisom (ERA) JIA. Nasi rezultati su ukazali da su statistički značajno nize vrednosti kostane gustine (BMD) u grupi pacijenata sa JIA u odnosu na kontrolnu grupu zdravih (BMD 0,835 ± 0.27 vs. 0.985 ± 0.108) kao i Z scor od -0.98 ± 1.48 vs. -0.005 ± 0.36 (p<0.01, Man Whitney U test). Nivo vitamina D je bio ispod optimalnog nivoa (30 ng/ml) u obe grupe, ali je u grupi obolelih od JIA imao značajno nize vrednosti nego u kontrolnoj grupi zdravih 6,03 ± 3.01 ng/ml. Nismo pronasli značajna odstupanja vrednosti serumskog i jonizvanog kalcijuma, alkalne fosfataze, fosfora, niti postojanje kalciurije u obe posmatrane grupe.

**Zaključak:** Dostizanje maksimalne kostane gustine tokom detinjstva i adolescencije je vazno da bi se smanjio rizik mogućeg nastanka kostanih preloma. Nizak nivo vitamina D u sadejstvu sa aktivnošću bolesti i dugotrajnim uzimanjem kortikosteroida dovodi do ozbiljnih poremećaja kostanog metabolizma u JIA pacijenata sto uslovljava neophodnu suplementaciju visokim dozama vitamina D u ovih pacijenata.

**P 27.****SNIŽENA KOŠTANA GUSTINA I RIZIKOFAKTORI KOD MUŠKARACA MLADIH OD 50 GODINA U OPŠTINI INĐIJA**

V. Iriški

Dom zdravlja, Inđija

**Uvod:** pažnja na problem osteoporoze usredsređena je na žensku populaciju u postmenopauzi. U literaturi se navodi da svaki peti muškarac starosti preko 50 godina ima sniženu koštanu gustinu. Podaci o tom problemu u muškoj populaciji pre 50. godine života su oskudni.

**Cilj rada:** odrediti učestalost snižene koštane gustine i rizikofaktore kod muškaraca mlađih od 50 godina u opštini Inđija, lečenih u reumatološkoj ambulanti.

**Materijal i metodologija:** studija preseka kojom je obuhvaćeno 143 muškarca. Životna starost ispitanika bile je od 35 do 50 godina, BMI od 17.22kg/m<sup>2</sup> do 34.00 kg/m<sup>2</sup>. Vrednost T-scora na kičmi bila je u rasponu od -3.9SD do 1.2SD, na kuku od -3.2SD do 1.1 SD (mereno DXA metodom na aparatu Hologic). Distribucija po oboljenjima, zbog kojih su se javljali u ambulantu: lumbalni sindrom 76.11%(102pts), gonartroza 58.02%(83pts), periartritis ramena 39.16%(56pts), Dipyrenova kontraktura 9.09%(13pts), koksartroza 11.88%(17pts), išijas 6.99%(10pts).

Prisutni komorbiditeti bili su: insulin-nezavisni dijabetes 15.38%(22pts), insulin-zavisni dijabetes 8.39%(12pts), hipertenzija 45.45%(65pts), hiperparatiroidizam 2.09% (3pts), hipertireoidizam 2.09% (3pts), moždani udar 16.08% (23pts), hepatitis B 2.79% (4pts), bubrežna slabost 4.19% (6pts).

Prisutni rizikofaktori: pušenje 62.93% (90pts), redovna konzumacija alkohola 22.37% (32pts), višesatno sedenje na radnom mestu 56.64% (81pts), niska telesna masa 30.06%(43pts), sniženje vitamina D u serumu 61.53% (88pts)-mereno na Roche Hitachi aparatu, ECLIA metodom. Neparometrijska statistička analiza podataka je korišćena.

**Rezultati:** snižena koštanu gustina bila je kod 56.64% (81pts) pacijenata - osteopenija kod 46.15 % (66pts) a osteoporoza kod 10.49%(15pts). Statistički značajna korelacija postojala je između niske koštane gustine i 1) vitamin D insuficijencije (p=0.04), 2) niske telesne mase (p=0.05), 3) hiperparatiroidizma u prisustvu sedenterije (p=0.007), 4) hipertireoidizma u prisustvu sedenterije (p=0.04) i 5) bubrežne slabosti (p=0.03). Iznad nivoa statističke značajnosti za moždani udar (p=0.06).

**Zaključak:** snižena koštanu gustina nije retkost u ispitivanoj mlađoj muškoj populaciji (ispod 50 godina) u opštini Inđija. Iako su se pacijenti javili u ambulantu zbog drugih razloga, anamnestički podaci su ukazivali na prisustvo rizikofaktora za sniženu koštanu gustinu, što je osteodenzitometrijski ispitano. Ostaje otvoreno pitanje koliko ispitivani uzorak reprezentuje stanje u populaciji muškaraca mlađih od 50 godina na ovoj teritoriji.

**P 28.****PRELOMI I SMANJENA KOSTANA GUSTINA KOD MUSKARACA**

R. Filipov, A. Dimić, J. Jovanović, K. Marković, S. Bozilov

Institut Niška Banja, Niška Banja

**Uvod:** Osteoporoza je do sada obično smatrana bolešću postmenopauzalnih žena, dok su muskarci tretirani kao grupa koja je izložena znatno manjem riziku. Međutim, tokom poslednjih nekoliko godina uočeno je da osteoporoza i posledični prelomi predstavljaju ozbiljan problem i kod muskaraca

**Cilj rada:** Utvrditi da li postoji razlika u kostanoj mineralnoj gustini kod ispitanika muskog pola koji su imali prelom butne kosti (IG grupa) i onih bez prethodnog preloma (K grupa).

**Materijal i metode:** Ispitivanjem je obuhvaćeno 60 pacijenata, (30 u IG grupi i 30 u K grupi), kojima je denzitometrija rađena na DXA denzitometru Hologic na lumbalnim prsljenovima L1-L4 i na levom kuku.: Upoređujući IG i K grupu prema godinama starosti, zastupljenosti pušača i nepušača, konzumiranju alkohola i bavljenja fizičkom aktivnošću nisu dobijene statistički značajne razlike (p > 0,5). Kostanom denzitometrijom osteoporoza na L1-L4 prsljenovima je dijagnostikovana kod 16 pacijenata IG i 4 pacijenta K grupe, osteopenia kod 11 iz IG i 10 iz K grupe, a normalan nalaz su imala 3 iz IG i 16 iz K grupe. Kada je u pitanju kuk, osteoporoza je nađena kod 17 pacijenata IG i 5 iz K, osteopenia kod 11 iz IG i 13 iz K grupe, dok je normalan nalaz registrovan kod 2 pacijenta IG i 12 iz K grupe. Prosečna BMD na kičmi kod IG grupe bila je 0,897+0,103g/cm<sup>2</sup>, a vrednost T-scora -2,33+0,734. Kod kontrolne grupe prosečna BMD bila je 0,966+0,112g/cm<sup>2</sup>, a vrednost T-scora -1,23+0,701. Upoređujući rezultate IG i K grupe, dobijena je statistički značajna razlika (p < 0,001). Prosečna BMD na kuku kod IG grupe iznosila je 0,672+5,126g/cm<sup>2</sup>, a T-scor -2,52+0,755. Kod K grupe BMD je bila 0,935+0,122g/cm<sup>2</sup>, a T-scora -1,36+0,805. I ovde postoji statistički značajna razlika između IG i K grupe (p < 0,001).

**Zaključak:** Postoji statistički značajna razlika u kostanoj mineralnoj gustini ispitanika muskog pola koji su imali prelom butne kosti i onih bez prethodnog preloma.

**P 29.****INCIDENCA OSTEOPOROTSKIH VERTEBRALNIH FRAKTURA KOD STARIJIH POSTMENOPAUSNIH ŽENA – NAŠA ISKUSTVA**

M. Karadžić, D. Menković

Institut za lečenje i rehabilitaciju reumatičkih i srčanih bolesnika 'Niška Banja' Niš

**Uvod:** Vertebralne frakture su udružene sa povećanim mortalitetom i morbiditetom kao i povećanim rizikom od novih fraktura. Blagovremeno dijagnostikovnije je važno zbog daljeg lečenja. Studije o prevalenci u našoj zemlji su deficitarne.

**Cilj rada:** Pilot ispitivanje pacijentkinja lečenih u Institut "Niška Banja" o incidenci vertebralnih fraktura.

**Materijal i metode:** Analizirano je 77 postmenopausalnih žena sa osteoporozom starijih od 65 god. Nakon uradjenog denzitometričkog pregleda na lumbosakralnom (LS) delu kicme L1-L4 i kuku, na osnovu koga je dijagnostikovana osteoporoza, kod svih pacijentkinja je uradjen radiografski pregled Th4 - L5 dela kicme, sa ciljem detekcije vertebralnih fraktura, AP i profil, koji su analizirani semikvantitativnom metodom ( Genant,1993), analizu je vrsio radiolog.

**Rezultati:** Prosečna starost pacijentkinja je bila 70,4±6,8 godina, BMI 25.4±5.9kg/m<sup>2</sup>, visina 155.8±4.5cm, menopauza je pocela pre 18.9±5.4 godina. Vertebralne frakture su otkrivene kod 21 pacijentkinje(27.27%). Simptomatski prelome je referisalo 4 (19.04%) pacijentkinje, dok je 17(80.95%) pacijentkinja asimptomatskih. Jedan prelom je registrovan kod 11 (53%) pacijentkinja, 2 preloma kod 6 (29%), a 3 i vise preloma kod 4 (19%)pacijentkinje. Prelome 1 stepena po Genantu je imalo 12 (57%), prelomi 2 stepena registrovani su kod 8 (38%) pacijentkinja, a prelom 3 stepena kod 1(5%) pacijentkinje

**Zaključak:** Rezultati pilot ispitivanja ukazuju na visok procenat asimptomatskih vertebralnih fraktura u ipitivanoj grupi starijih postmenopausalnih žena sa osteoporozom. Takodje potvrđuju potrebu rane dijagnostike vertebralnih fraktura.

**P 30.****KOŠTANA GUSTINA U BOLESNICA SA PRELOMOM KUKA**

V. Bošnjaković, A. Dimić, S. Stojanović, S. Božilov

Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja" Niš

**Uvod:** Prelomi kuka predstavljaju najozbiljniju komplikaciju osteoporoze, s obzirom na visok mortalitet i morbiditet koji ih prati.

**Cilj rada:** Da se u bolesnica sa prelomom kuka nastalim pri minimalnoj traumi ispita koštana gustina (BMD) i da se utvrdi uticaj prethodnih fraktura na vrednosti BMD.

**Materijal i metode:** Ispitivanje je uradjeno u 72 bolesnice u menopauzi, prosečne starosti 71,09 + 7,26 god. koje su rehabilitovane u Institutu „Niška Banja” u periodu od 1.1.2009. do 31.6.2010. god. nakon operativnog ili konzervativnog lečenja preloma kuka. Kontrolnu grupu je činila 61 žena u menopauzi, prosečne starosti 69,18+4,27, bez preloma. Kod svih ispitanica BMD je merena na lumbalnoj kičmi i kuku na DEXA denzitometru (Hologic).

**Rezultati:** Prosečna vrednost BMD na lumbalnoj kičmi u ispitivanoj grupi iznosila je 0,76 + 0,11 g/cm<sup>2</sup> (T scor – 2,6 + 0,96) a na kuku 0,58 + 0,10 g/cm<sup>2</sup> (T scor – 2,69 + 0,88). Prosečna vrednost BMD na lumbalnoj kičmi u kontrolnoj grupi bila je 0,857 + 0,146 g/cm<sup>2</sup> (T scor – 1,8 + 1,3) a na kuku 0,665 + 0,128 g/cm<sup>2</sup> (T scor – 1,82 + 0,97). Nadjena je visoko statistički značajna razlika između apsolutnih vrednosti BMD kako na lumbalnoj kičmi u ispitivanoj i kontrolnoj grupi (p<0,01), tako i na kuku (p<0,05). Razlika je bila statistički značajna i između prosečnih vrednosti T scor-a na lumbalnoj kičmi i na kuku u ispitivanoj i kontrolnoj grupi.

U ispitivanoj grupi (n=72) izdvojili smo podgrupu bolesnica (n=17) koje su dale podatak o ranijim prelomima. Upoređivanjem srednjih vrednosti BMD u ove dve grupe utvrdili smo da je BMD i na lumbalnoj kičmi i na kuku bila niža u podgrupi sa ranijim prelomima, statistička značajnost dostignuta je samo za BMD lumbalne kičme izražene T scorom (p<0,05).

**Zaključak:** Naši rezultati potvrđuju uticaj vrednosti koštane gustine na pojave preloma kuka. Uz koštanu gustinu, prethodne frakture predstavljaju važan faktor rizika za buduće frakture.

**P 31.****SERUMSKE KONCENTRACIJE 25-OH-D3 I TELESNA TEŽINA KOD VERTEBRALNIH I NEVERTEBRALNIH PRELOMA**

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

Klinika za reumatologiju, VMA, Beograd

**Uvod:** Istraživanjima je pokazano da prelomi kičmenih pršljenova, vrata butne kosti, gornjih ekstremiteta ili multipli prelomi na bazi osteoporoze dovode do smanjenja kvaliteta života koje je slično ili veće u odnosu na smanjenje kvaliteta života u dijabetesu, artritisu ili bolestima pluća.

**Cilj rada:** Cilj rada je ispitivanje značaja serumskih koncentracija 25-OH-D3 i faktora rizika za osteoporozu u nastanku preloma kod ispitanika ženskog pola koje nisu lečene suplementima vitamina D i antiresorptivnim lekovima.

**Materijal i metode:** Iz populacije ispitanica koje nisu lečene suplementima vitamina D i antiresorptivnim lekovima (n=559, životne dobi 56,13±14,51 godina) izdvojene su one koje su na osnovu pisane medicinske dokumentacije imale prelom kostiju posle minimalne traume: 14 samo vertebralne prelome, 85 samo nevertebralne prelome (47 samo prelome kostiju gornjih ekstremiteta, 24 samo prelome vrata butne kosti, 14 prelome i kostiju gornjih ekstremiteta i vrata butne kosti) i 4 ispitanice sa vertebralnim i nevertebralnim prelomima. Analizirani su serumske koncentracije 25-OH-D3 i PTH, rezultati osteodenzitometrije, godine života, učestalost faktora rizika za osteoporozu i poređeni sa pacijentima bez preloma izdvojenih iz iste populacije ispitanica.

**Rezultati:** Kod ispitanica sa prelomima, očekivano su utvrđeni veća učestalost menopauze, statistički značajno starija životna dob, lošiji rezultati osteodenzitometrije, niže koncentracije 25-OH-D3, više koncentracije PTH i viši BMI. Kod ispitanica sa vertebralnim prelomima, dominantan je bio uticaj niskih koncentracija 25-OH-D3 i smanjene mineralne koštane gustine na vratu butne kosti, a kod ispitanica sa nevertebralnim prelomima uticaj visokog BMI i smanjene mineralne koštane gustine na vratu butne kosti.

**Zaključak:** Prevencija preloma u osteoporozu, pored antiresorptivne terapije, treba da obuhvati i adekvatnu suplementaciju vitamina D, dostizanje željenih koncentracija 25-OH-D3, prevenciju padova i smanjenje telesne težine. Rezultati takođe ukazuju na značaj merenja mineralne koštane gustine kortikalne kosti.

### P 32.

#### ZNAČAJ ODREĐIVANJA KONCENTRACIJE VITAMINA D U PREVENCIJI PRELOMA KOD POSTMENOPAUSNIH ŽENA

M. Ćirković, M. Petronijević, G. Ristić, B. Glišić, D. Stefanović  
Klinika za reumatologiju, VMA, Beograd

**Uvod:** Prelomi kostiju su značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta kod žena starije životne dobi. Optimalna prevencija preloma kostiju, pored primene antiresorptivne terapije obuhvata adekvatnu suplementaciju vitaminom D čiji jedinstveni dvostruki efekat na koštano i mišićno tkivo omogućava ne samo povećanje mineralne koštane gustine već i prevenciju padova.

**Cilj rada:** Cilj rada je ispitivanje serumskih koncentracija 25-OH-D3 kod postmenopauzних žena koje nisu lečene suplementima vitamina D i antiresorptivnim lekovima.

**Materijal i metode:** Kod ispitanica ženskog pola u menopauzi koje nisu lečene suplementima vitamina D i antiresorptivnim lekovima (n=358, životne dobi 64,0±9,9 godina) analizirane su serumske koncentracije 25-OH-D3 i PTH, rezultati osteodenzitometrije, godine života i učestalost preloma.

**Rezultati:** Prosečna koncentracija vitamina D u serumu iznosila je 40,40±20,32 nmol/L (8,25-140). Koncentraciju veću od 75 nmol/L imalo je samo 5,58% žena (20/358), a koncentraciju veću od 50 nmol/L samo 13,69% žena (49/358). Deficijencija vitamina D zapažena je kod 94,42% žena, a smanjena mineralna koštana gustina nivoa osteoporoze kod 49,2% žena. Nađena je statistički značajna korelacija sa godinama života (r=-0,17), T-scor-om (r=0,29) i mineralnom koštanom gustinom (r=0,31) na lumbalnoj kičmi, T-scor-om (r=0,33) i mineralnom koštanom gustinom (r=0,35) na vratu butne kosti, koncentracijom PTH u serumu (r=-0,36). Nije uočena značajna korelacija koncentracije vitamina D u serumu i vrednosti BMI. Prelomi kostiju su zabeleženi kod 88 ispitanica od kojih je 82,9% imalo insuficijenciju vitamina D (25-OH-D3 < 50 nmol/L), 15,9% deficijenciju vitamina D (75 nmol/L > 25-OH-D3 > 50 nmol/L), i samo jedna ispitanica normalnu koncentraciju 25-OH-D3. Istovremeno, kod 88 bolesnica sa prelomima, kod 63,6% je osteodenzitometrijom je utvrđena osteoporozu.

**Zaključak:** Rezultati pokazuju na podjednak značaj određivanja koncentracije vitamina D u serumu i osteodenzitometrije u prevenciji i lečenju preloma kod postmenopauzних žena.

### P 33.

#### MINERALNA KOŠTANA GUSTINA KOD BOLESNIKA SA DEKOMPENZOVANOM CIROZOM JETRE ALKOHOLNE I VIRUSNE ETIOLOGIJE

B. Obradović-Tomašević<sup>1</sup>, R. Tomašević<sup>2</sup>, D. Đorđević<sup>1</sup>, K. Čobeljić<sup>1</sup>, N. Josifović<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Kliničko bolnički centar Zemun, Reumatološko odeljenje

<sup>2</sup>Kliničko bolnički centar Zemun, Gastroenterohepatološko odeljenje

**Uvod:** Dekompenzovana ciroza (stepen Child C) predstavlja terminalnu fazu oštećenja i najteži stepen poremećaja funkcije jetre. Zloupotreba alkohola i hronični virusni hepatitis virusne etiologije (B i C) predstavljaju najčešće etiološke faktore ciroze jetre. Metaboličke bolesti kostiju davno su prepoznate kao ozbiljan problem kod bolesnika sa hroničnim bolestima jetre a posebno sa cirozom jetre. Hepatična insuficijencija dovodi do poremećaja homeostaze kalcijuma i vitamina D ali i poremećaja metabolizma različitih nutritivnih faktora. Osteoporozu predstavlja značajnu komplikaciju ciroze jetre.

**Cilj rada:** Cilj istraživanja je bio da se uporedi prevalencija osteopenije i osteoporozе između dve grupe bolesnika sa dekompenzovanom cirozom jetre (Child C) alkoholne i virusne etiologije.

**Materijal i metode:** Ispitivanje je obuhvatilo 40 bolesnika sa Child C stepenom ciroze jetre (18 žena i 22 muškarca) prosečne starosne dobi 57 godina. Svi ispitanici su podeljeni u dve grupe : dekompenzovana alkoholna ciroza (Grupa I) i dekompenzovana ciroza virusne etiologije (Grupa II). Koštana mineralna gustina (BMD) određivana je DXA metodom na Hologic Discovery C osteodenzitometru na lumbalnoj kičmi i levom kuku. BMD je određivan preko T skora. Osteopenija je definisana T-skorom između -1 i -2,5 a osteoporozа T-skorom nižim ili jednakim od -2,5.

**Rezultati:** Srednji T-skor u grupi I (n = 24, žene 11, muškarci 13) na lumbalnoj kičmi je bio -2.09 +/- 0.92 a na levom kuku -1.23 +/- 0.98. U grupi II (n=16, žene 7, muškarci 9) srednji T-skor na lumbalnoj kičmi je bio -1.98 +/- 0.88 a na levom kuku -1.17 +/- 0.74. Statistički značajna razlika između ove dve etiološke grupe nije nađena. Prevalencija osteopenije i osteoporozе u grupi I je bila 41.7% i 20.8%, a u grupi II 37,5% i 12,5 %.

**Zaključak:** Na osnovu navedenih rezultata se zaključuje da prevalencija osteopenije i osteoporozе kod bolesnika sa dekompenzovanom cirozom jetre ne zavisi od etiologije ciroze. Osteodenzitometrija se preporučuje kod svih bolesnika sa dekompenzovanom (Child C) cirozom jetre zbog visokog rizika od gubitka mineralne koštane gustine. U takvim slučajevima pacijente treba lečiti standardnom terapijom koja podrazumeva bisfosfonate, nadoknadu kalcijuma i vitamina D.

#### P 34.

#### MINERALNA KOŠTANA GUSTINA I MULTIPLA SKLEROZA

S. Božilov, A. Dimić, V. Bošnjaković, S. Stojanović

Institut Niška Banja

**Uvod:** Faktori rizika za prevremenu osteoporozу u pacijenata sa MS su dužina trajanja osnovne bolesti i dugotrajna upotreba kortikosteroida

**Cilj:** Ispitati da li dužina trajanja bolesti i ukupna doza kortikosteroidne terapije imaju uticaja na BMD.

**Metod:** Prospektivno ispitivanje, metodom slučajnog izbora, koje je obuhvatio 72 pacijenta sa MS (ispitivana grupa-IG). Ispitivanje je obavljeno u periodu od januara 2009 do jula 2010 u Institutu Niška Banja. Svi pacijenti su bili u remisiji osnovne bolesti. Kontrolnu grupu (KG) su sačinjavali zdravi ispitanici odgovarajuće starosti-ukupno 48. Analizirali smo distribuciju po polu i prosečnu starost pacijenata. Sve pacijente sa MS i u kontrolnoj grupi, podelili smo u tri podgrupe: pacijenti muškog pola, pacijentkinje u premenopauzi i pacijentkinje u postmenopauzi. Kod svih pacijenata analizirali smo dužinu trajanja bolesti (datum postavljanja dijagnoze MS) i kumulativnu dozu KS (ukupna doza pulsne terapije). Ispitivanje mineralne koštane gustine je urađeno u Institutu Niška Banja na aparatu DXA HOLOGIC BMD je određivana u regionu L1-L4 pršljena i na nivou vrata butne kosti. Izražavana je u gr/cm<sup>2</sup>. Određivan je i prosečan T scor na nivou L1-L4 i na nivou vrata butne kosti za grupu pacijentkinja u postmenopauzi i prosečan Z scor za iste lokalizacije za pacijentkinje u premenopauzi i muškarce

**Rezultati:** analiza u grupi muškaraca sa MS u odnosu na kontrolnu je pokazala statistički značajnu razliku ( $p < 0,003$ ) u BMD na L1-L4. Vrednosti izražene Z scorom se takodje statistički značajno razlikuju ( $p < 0,019$ ). BMD merena na kuku se statistički značajno razlikuje u odnosu na kontrolnu grupu ( $p < 0,019$ ), vrednosti izražene Z scorom se statistički značajno razlikuju ( $p < 0,0003$ ).

U grupi žena u premenopauzi nema statistički značajne razlike u BMD na L1-L4 ( $p < 0,016$ ) kao i u vrednostima izraženim Z scorom ( $p < 0,053$ ). Analiza BMD na kuku ne pokazuje stat. značajnu razliku ( $p < 0,05$ ), vrednosti izražene Z scorom se statistički značajno razlikuju ( $p < 0,016$ ).

U grupi žena u postmenopauzi ne postoji statistički značajna razlika u BMD na L1-L4 ( $p < 0,085$ ), kao i u vrednostima izraženim T scorom ( $p < 0,09$ ). Analiza BMD na kuku ne pokazuje statističku značajnu razliku između IG i KG ( $p < 0,054$ ). Vrednosti izražene T scorom pokazuju statistički značajnu razliku ( $p < 0,02$ )

Analizirajući koeficijente linerane korelacije između dužine trajanja bolesti i ukupne pulsne doze KS koju su pacijenti primili dobili smo sledeće rezultate: U grupi muškaraca je nađena značajna korelacija između: dužine trajanja bolesti – BMD (L1, L4)  $r = 0.590$  ( $p < 0.001$ ) i dužine trajanja bolesti – Z-scor (L1, L4)  $r = 0.605$  ( $p < 0.001$ ). Nije nađena značajna korelacija između ukupne doze KS i BMD na L kičmi i kuku i vrednostima izraženim Z scorom. Kod premenopausalnih žena je nađena značajna korelacija između dužine trajanja bolesti – BMD (L1, L4)  $r = 0.126$  ( $p < 0,001$ ). Nije nađena značajna korelacija između ukupne doze KS i BMD na L kičmi i kuku i vrednostima izraženim Z scorom. U grupi žena u postmenopauzi Nađena je značajna korelacija između dužine trajanja bolesti – BMD (L1, L4)  $r = -1.058$  ( $p < 0.01$ ). Nađena je značajna korelacija između kumulativna doza KS – BMD (L1, L4)  $r = -0.376$  ( $p < 0.05$ ) i kumulativna doza KS – T-scor (L1, L4)  $r = -0.380$  ( $p < 0.05$ ).

**Zaključak:** Faktori rizika za pojavu prevremenog smanjenja BMD kod pacijenata sa MS su dužina trajanja osnovne bolesti i ukupna doza kortikosteroidne terapije. Najveću značajnost u smanjenju BMD dobili smo u grupi muškaraca sa MS u odnosu na kontrolnu grupu. Prisutna je statistički značajna razlika u BMD na L kičmi i kuku kao i u Z- scoru na

istim lokalizacijama u gupi muškaraca sa MS u odnosu na kontrolnu grupu. Najznačajnija korelacija je između dužine trajanja osnovne bolesti i uticaja na smanjenje BMD na nivou L kičme. Najmanju razliku između ispitivane i kontrolne grupe smo pronašli u grupi pacijentkinja ženskog pola u premenopausalnom periodu, što objašnjavamo kraćim trajanjem osnovne bolesti i hormonskim statusom. I u ovoj grupi postoji statistički značajan uticaj dužine trajanja bolesti na BMD L dela kičme. U grupi žena sa MS u postmenopauzi postoji statistički značajna korelacija između dužine trajanja bolesti i BMD na nivou lumbalne kičme. U ovoj grupi pacijentkinja sa MS nadjen je značajan uticaj kumulativne doze KS na BMD i T scor L kičme. Prisutna je statistički značajna razlika u T-scoru na nivou kuka kod žena u postmenopauzi sa MS. Potvrđena je hipoteza da trajanje bolesti i ukupna doza kortikosteroida značajno utiču na BMD kod pacijenata sa MS. BMD na L kičmi je značajniji prediktor koštanog gubitka kod ovih bolesnika u odnosu na kuk

### P 35.

#### UTICAJ BIOHUMORALNIH MOLEKULA NEUROENDOKRINE AKTIVACIJE NA MINERALNU KOSTANU GUSTINU U SRČANOJ INSUFICIJENCIJI

B. Božić<sup>1,2</sup>, G. Lončar<sup>3</sup>, N. Prodanović<sup>4</sup>, V. Čvorović<sup>5</sup>, S. Dimković<sup>3</sup>, B. Putniković<sup>5</sup>, Z. Radojičić<sup>6</sup>, V. Popović<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Institut za fiziologiju i biohemiju, Biološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

<sup>2</sup>Institut za medicinska istraživanja, Vojnomedicinska akademija

<sup>3</sup>Kliničko bolničko centar "Zvezdara"

<sup>4</sup>Vojnomedicinska akademija

<sup>5</sup>Kliničko bolničko centar "Zemun"

<sup>6</sup>Institut za statistiku, Fakultet organizacionih nauka, Univerzitet u Beogradu

<sup>7</sup>Institut za endokrinologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije

**Uvod:** Hronična srčana insuficijencija (HSI) je stanje za koje je karakteristična neuroendokrina aktivacija i smanjenje mineralne kostane gustine (BMD) koji zavise od težine HSI.

**Cilj rada:** Ovo istraživanje imalo je za cilj da ispita povezanost biohumoralnih molekula sa BMD i raznim markerima težine srčane slabosti kod starijih bolesnika sa HSI.

**Materijal i metode:** Ispitivanje je obuhvatilo 73 bolesnika sa stabilnom formom HSI i 20 kontrolnih osoba sličnih godina starosti i indeksa telesne mase. Svim ispitanicima je urađen ehokardiografski pregled, izmerena BMD i određen nivo biohumoralnih molekula (NT-pro-BNP, adiponektin, leptin, osteokalcin,  $\beta$ -CrossLaps, RANKL i OPG).

**Rezultati:** Kod bolesnika sa HSI adiponektin je pozitivno povezan sa markerima metabolizma kosti (osteokalcin,  $\beta$ -CrossLaps, RANKL, OPG). Multivarijantna regresiona analiza je pokazala da je adiponektin nezavisan prediktor za BMD kod ovih bolesnika. S druge strane, ovom analizom je pokazana inverzna povezanost serumskog leptina sa NT-pro-BNP, bez obzira na starost, indeks telesne mase i bubrežnu funkciju. Takođe smo pokazali i da je RANKL značajno povezan sa serumskim NT-pro-BNP bez obzira na indeks telesne mase i bubrežnu funkciju.

**Zaključak:** Može se sugerisati da adiponektin, kao kardioprotektivni hormon, može ispoljavati negativne efekte na mineralnu kostanu gustinu kod bolesnika sa HSI putem aktivacije RANKL. Nova istraživanja su potrebna da bi se preciznije definisala uloga adiponektina u uzajamnoj interakciji između koštanog tkiva i energetskog metabolizma u HSI.

### P 36.

#### MALAPSORPCIONI SINDROM I OSTEOPOROZA

G. Dželetović<sup>1</sup>, A. Jovanović<sup>2</sup>, T. Novaković<sup>2</sup>, B. Inić-Kostić<sup>3</sup>, S. Ivić<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ZZZZ „RŽ“ Srbija

<sup>2</sup>Medicinski fakultet K. Mitrovica

<sup>3</sup>Dom zdravlja Gračanica

<sup>4</sup>KBC Priština

Bolesnica K.J. stara 49 godina upućena na pregled nakon urađene DEXA osteodenzitomerije T scor L1-L4-6,2. Anamnestički unazad nekoliko godina ima bolove u kukovima i kičmi, navodi da je od tada počela da joj se krivi kičma i da je izgubila u TV oko 10 cm. Tokom prošle godine na rendgenskom snimku kukova rečeno joj je da ima „naprsnuće kukova“. Osim anemije i primarnog infertiliteta koje je ispitivala ostale tegobe negira. Negira osteoporozu u porodici. Redovno menstruira do pre dve godine, nakon izostanka ciklusa nije koristila hormonsku supstitucionu terapiju.

Objektivno, bolesnica svesna, orjentisana u vremenu, prostoru i prema ličnostima, izrazito blede boje kože i vidljivih sluznica, astenične konstitucije, sa evidentnom kifozom torakalne kičme.

Palpatorno štitasta zlezda normalne veličine, pokretna pri gutanju, bez palpabilnih nodoznih promena.

Auskultatorno, na plućima normalan disajni šum, srčana akcija ritmična, tonovi jasni, nema šumova, TA 110/70 mmHg. EKG, sin.ritam, sf 80/min, nesp. promene st i t, bez poremećaja ritma i znakova ishemije. Abdomen palpatorno mekan i bolno neosetljiv, jetra i slezina se ne palpiraju kao uvećane, renalna sukusija negativna obostrano. Ekstremiteti bo.

RTG pulmo et cor: pojačan BVC. St. post fracturam costae l.dex.

EHO štitaste zlezde: uredan. EHO paraštitastih zlezda: nalaz uredan.

EHO abdomena: jetra normalne veličine, homogene strukture, holcista bez stranog sadržaja, ž. putevi nisu dilatirani, pankreas ehosonografski uredan, slezina uvećana promera 13,5x5cm, splenična vena lako dilatirana, oba bubrega urednog ehosonografskog nalaza.

Lab. analize: izražena hiposideremijska anemija, hipokalcemija ponovljena u više navrata, povišene vrednosti paratiroidnog hormona uz uredne vrednosti fosfora u serumu, uredne vrednosti tiroidnih hormona, povišene vrednosti alkalne fosfataze i transaminaza, uredne vrednosti azotnih materija.

Bolesnici uključena terapija suplementima, upućena kao malapsorpcioni sindrom u Institut radi dodatne dijagnostike, pri čemu je urađena biopsija crevnih resica i potvrđena dijagnoza, a zatim započeta antiosteoporotična terapija.

### P 37.

#### IDIOPATSKA JUVENILNA OSTEOPOROZA

Lj. Lazić, O. Marinković, D. Zlatanović

Klinika za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i protetiku, KC Niš

**Uvod:** Idiopatska juvenilna osteoporozna je retko patološko stanje koje se u početku karakteriše različitim simptomima kao što su: bol u kičmi i ekstremitetima, smetnjama i teškoćama u hodu, telesnim deformitetima i dr.

**Cilj rada:** Cilj rada bio je prikazati slučaj devojčice stare 10 godina koja je poslata fizijatru od strane ortopeda zbog lečenja telesnih deformiteta, a kod koje je kasnije postavljena dijagnoza: idiopatska juvenilna osteoporozna.

**Materijal i metode:** Deformiteti su postali uočljivi u sedmoj godini života nakon preloma leve podlaktice. I nakon zarastanja preloma, leva ruka bila je jako hipotrofična, manje funkcionalna i slabije se razvijala u odnosu na desnu.

**Rezultati:** Nakon prijema u našu ustanovu, urađena je detaljna klinička, laboratorijska i rentgen dijagnostika. Rezultati su pokazali da se kod devojčice radi o idiopatskoj juvenilnoj osteoporozni.

**Zaključak:** Kada se radi o detetu sa multiplim deformitetima, koji nisu vidljivi na rođenju, a koji se uočavaju u kasnijem dobu i praćeni su atipičnim bolovima, treba uraditi dijagnostičku obradu u pravcu idiopatske juvenilne osteoporozne.

### P 37a

#### OSTEODENZITOMETRIJSKI NALAZ I UČESTALOST PRELOMA KOD BOLESNICA SA POSTMENO-PAUZNOM OSTEOPOROZOM U SRBIJI- PRELIMINARNI REZULTATI PROGRAMA "BONLINK"

J. Vasić<sup>1</sup>, A. Jovanovski<sup>2</sup>, Z. Grujić<sup>3</sup>, V. Ristanović<sup>4</sup>, M. Karadžić<sup>5</sup> ispred radne grupe „Bonlink“

<sup>1</sup>Zavod za zaštitu zdravlja radnika ŽTP, Beograd

<sup>2</sup>ZC Šabac

<sup>3</sup>Specijalna bolnica banja Koviljača

<sup>4</sup>Opšta bolnica Užice

<sup>5</sup>Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška banja

**Uvod:** "Bonlink" je program za unos i analitiku podataka bolesnika sa osteoporozom. Lekarima je u svakodnevnom radu potrebno sredstvo za jednostavno dobijanje statističkih podataka o bolesnicima, čime se može ubzati proces publikovanja rezultata. Ovim radom se ispituje primenjivost softvera „Bonlink“ kao pomoćne alatke za obradu podataka.

**Cilj:** Utvrditi učestalost preloma u anamnezi i nalaz T-skora kod bolesnika koji dolaze na osteodenzitometrijski pregled.

**Bolesnici i metode:** Grupa od 14 lekara iz 11 centara u Srbiji upisivala je u radnu verziju programa „Bonlink“ podatke 710 bolesnika (96.06% ženskog pola), prosečne životne dobi 60.93 godina, kojima je rađen osteodenzitometrijski pregled i praćena učestalost preloma i faktora rizika za prelom u cilju evaluacije osteoporozne. Podaci su obrađeni metodom deskriptivne statistike.

**Rezultati:** Učestalost faktora rizika za osteoporotične prelome u ovoj bazi podataka je bila zastupljena na sledeći način: prethodni prelomi 34%, prelomi kod srodnika prve linije 18%, pušenje 30%, nizak indeks telesne mase 4%, primena glikokortikoida 6%, reumatoidni artritis 4%, više od 3 pada godišnje 4%. Učestalosti preloma i osteodenzitometrijski nalaz po prelomima su prikazani u tabeli 1.

Tabela 1: Učestalosti preloma i osteodenzitometrijski nalaz po tipu preloma

		Slabinski pršljenovi (L)	Grudni pršljenovi (T)	Vratni pršljenovi (C)	Kuk	Potkolenica	Nadlaktica	Podlaktica	Ostali prelomi
	Broj pre- loma (N)	108	114	13	14	28	31	88	42
T- skor kuka	<-2.5	58	71	7	8	16	17	44	22
	≥-2.5, ≤-1.0	40	38	3	4	11	11	37	18
	>-1.0	7	4	3	1	6	1	3	1
T-skor kičme	<-2.5	70	71	8	9	19	22	58	24
	≥-2.5, ≤-1.0	27	29	4	4	7	8	25	12
	>-1.0	8	13	1	0	2	1	4	5

**Zaključak:** Analizom podataka iz baze Bonlink ustanovljeno je da po učestalosti dominiraju vertebralni prelomi, pri čemu mnogi bolesnici sa prelomima nemaju osteodenzitometrijski nalaz osteoporoze. Dodatnim usavršavanjem ovog program može imati širu primenu.

### P 37b

#### DA LI NAŠ PACIJENT IMA DVA KRISTALNA ARTRITISA: GIHT I PSEUDOGIHT? – prikaz slučaja

N. Roganović, O. Pajić-Stanković, G. Radunović

Institut za reumatologiju, Beograd

**Prikaz slučaja:** Bolesnik, star 66 godina, iz Beograda. Prvi put je pregledan u Institutu za reumatologiju pre dvadesetak godina zbog ponavljanih napada bolova u palcu desne noge. Tada su registrovane povećane vrednosti mokraćne kiseline u serumu, i savetovana mu je dijeta, koje se nije pridržavao. Povremeno je imao i bolne otoke kolena. Sredinom 2009. god. javljaju se bolovi u vratu, ramenima, šakama, kolenima i stopalima uz otežane pokrete u istim zglobovima zbog bola. U predelu korena palca desnog stopala bio je prisutan bolni otok uz crvenilo. Nije bilo opštih simptoma. Sa ovakvim nalazom je primljen na bolničko lečenje u Institut za reumatologiju. Lična anamneza: Bivši pušač. Konzumira pivo skoro svakodnevno. Ima povremene skokove pritiska. Operisao Dipitrenovu kontrakturu desne šake u dva navrata. Imao je više preloma kostiju palca desnog stopala, kao i više zglobnih povreda tokom fudbalske karijere. Lab. nalazi: SE 58, Le 9,1, Tr 211, Er 4,64, mokraćna kiselina 561, urea 5,2, kreatinin 85, AST 26, ALT 27, Ca 2,39, Ca 2+ 1,18, P 1,09, urin: spec. gustina 1020, klirens kreatinina 2,31 ml/s, mokraćna kiselina u urinu 3,5, imunologija negativna.

RTG šaka: degenerativne promene u projekciji DIP, PIP, i IF zglobova palaca i u projekciji MCP 1 obostrano (nalaz može da odgovara pirofosfatnoj artropatiji). RTG stopala: Degenerativne promene u projekciji MTT 1, više izražene na desnom stopalu. RTG kolena: Gonarthrosis bill. Kalcifikacije u projekciji lateralnih meniskusa obostrano, kalcifikacije u projekciji medijalnog meniskusa levog kolena (chondrocalcinosis). Periostoza duž dijafiza tibije i fibule obostrano. EHO kolena: Kalcifikati meniskusa oba kolena zgloba. Izraženi rubni osteofiti. Hrskavica oba kolena stanjena. Ovakav nalaz je naveo na zaključak da se kod bolesnika možda radi o dve kristalne artropatije: gihtu i pseudogihtu. U dva navrata su dati dugodelujući glikokortikoidi, započet je program fizikalne terapije, i uveden higijensko-dijetetski režim. Po postignutom poboljšanju, otpušten je na kućno lečenje sa terapijom: Diklofen duo 2x75 mg, i Alopurinol 150 mg ujutro, uz redovne kontrole.

Krajem decembra 2009. godine imao je izražen otok i bol kolena, te je urađena punkcija i dat Diprophos i.a. U sinovijalnoj tečnosti nađeni su kristali soli mokraćne kiseline uz pozitivan zapaljenski sindrom. Na kontroli u aprilu 2010. god. imao je uredne lab. nalaze: SE 3, KKS b.o., AST i ALT b.o., mokraćna kiselina 313. Nastavljena je terapija Alopurinol 50 mg dnevno, higijensko-dijetetski režim, dosta tečnosti, Diklofen duo 1x1 (u fazi bolova 2x1).

U junu 2010. ponovljen je EHO pregled kolena: u hrskavici lateralnog kondilusa desnog femura postoje manje trakaste hiperehogene zone, koje mogu odgovarati promenama koje se viđaju u hondrokalcinozi. U levom kolenu se takve promene ne vide.

**Diskusija:** Dijagnoza uričnog artritisa kod našeg bolesnika je nesporna, ali se postavlja pitanje dijagnoze pseudogihta. RTG i EHO kolena ukazuju na postojanje hondrokalcinoze, koja ne mora biti posledica taloženja kristala kalcijum-pirofosfat-dihidrata, već taloženja kristala hidroksiapatita (što se najčešće sreće sekundarno, u okviru degenerativnih procesa u zglobovima, a kalcifikacije su obično homogene). Protivno dijagnozi pseudogihta govori činjenica da nisu nađeni kristali kalcijum-pirofosfat-dihidrata u punkatatu sinovijalne tečnosti kolena, kao ni kalcifikacije u drugim fibrozim i hijalnim hrskavicama (triangularna hrskavica ručnog zgloba, intervertebralni diskusi itd.) U prilog pseudogihta kod ovog bolesnika govori podatak o rekurentnom artritisu kolena uz RTG i EHO potvrdu kalcifikata u hrskavici kolena.

## USMENA SAOPŠTENJA (US)

### US 20.

#### KORELACIJA ULTRAZVUČNIM PREGLEDOM ODREĐENE DIMENZIJE ZGLOBNE HRKAVICE KOLENA SA KLINIČKIM, FUNKCIJSKIM I RADIOGRAFSKIM NALAZOM KOD PRIMARNE ARTROZE

M.Basarić, G.Radunović, D.Jablanović, S.Šerić, N.Roganović, N.Damjanov

Institut za reumatologiju, Beograd

**Uvod:** Ultrazvučni pregled je dijagnostički metod koji omogućava vizuelizaciju mekog tkiva i hrskavice zgloba .

Cilj rada: Utvrditi povezanost nalaza dimenzije zglobne hrskavice kolena pri ultrazvučnom pregledu sa kliničkim, funkcijskim i radiografskim nalazom kod primarne artroze.

**Bolesnici i metod:** Ispitano je 84 bolesnika sa simptomatskom primarnom artrozom levog i/ili desnog kolena. Ultrazvučno su pregledana oba zgloba kolena, a dalje je analizirano koleno sa više izraženim bolom. Svim bolesnicima je urađen:

1. Klinički pregled od strane nezavisnog ispitivača: određeni su starosna i polna struktura ispitanika, dužina trajanja bolesti, TM, TV, BMI, obim pokreta u zglobu, intezitet bola u miru, na palpaciju i pri pokretima na VAS od 100 mm.
2. Funkcionalni status kolena koji je procenjen WOMAC skalom (0-4) dobijen ispunjavanjem upitnika od strane ispitanika.
3. Radiografska procena od strane radiologa Kellgren-Lawrence-ovom skalom (0-4).
4. Ultrazvučni pregled (sondom 5-10 MHz), sa merenjem dimenzije u tri pozicije: medijalno, letaralno i središnje i izračunata je srednja vrednost iste. Patološke dimenzije zglobne hrskavice kolena smatrane su vrednosti  $\leq 1.5$ mm.

U obradi dobijenih podataka korišćene su statističke metode: SPSS, t-test, Crosstabulacija.

Rezultati: U grupi analiziranih bolesnika, bilo je 61(73%) žena i 23(27%) muškaraca, prosečne starosti  $62,32 \pm 8,31$  god, prosečnog trajanja bolesti  $6.77 \pm 3.65$  god. i prosečnog BMI  $31.02 \pm 4.90$  kg/m<sup>2</sup>. Od analiziranih 84 kolena bolesnika, smanjene dimenzije nalaza zglobne hrskavice utvrđene su kod 39 (46%) kolena. Statističkom obradom je utvrđena značajna negativna korelacija ( $p < 0,01$ ) između smanjene dimenzije hrskavice kolena i starosti ispitanika, BMI i Kellgren-Lawranec skale. Takođe je utvrđena negativna korelacija ( $p < 0,05$ ) između smanjene dimenzije hrskavice kolena i WOMAC skale, smanjenjem obima pokreta u zglobu, kao i inteziteta bola pri pokretu, Tabela 1. Međutim, nije utvrđena statistički značajna korelacija između smanjene dimenzije hrskavice kolena ( $p > 0,05$ ) inteziteta bola na palpaciju i u miru i trajanju bolesti.

Tabela 1. Odnos dimenzije hrskavice i starosti ispitanika, BMI, Kellgren-Lawranec skale, WOMAC, smanjenje obima pokreta, inteziteta bola pri pokretu, u miru i na palpaciju na VAS od 100mm

	Crosstab.	Starost	BMI	Rtg K-L	WOMAC	Smanjenje OP	VAS pri pokretu	Trajanje bolesti	VAS u miru	VAS na palp.
Smanjena dimenzije hrskavice	r	-.318	-.322	-.695	-.287	-.275	-.245	-.206	-.064	-.204
	p	0.007	0.007	0.001	0.016	0.018	0.041	0.086	0.596	0.090

**Zaključak:** Rezultati ove studije potvrđuju značajnu povezanost, ultrazvučno određene dimenzije hrskavice kolena sa većinom ispitanih kliničkih, funkcijskih i radiografskih karakteristika kod bolesnika sa primarnom artrozom kolena. Ultrazvučni pregled bi mogao biti koristan dijagnostički metod u proceni oštećenja zgloba kolena kod primarne artroze.

## POSTERI (P)

## P 38.

**PREDIKTORI KVALITETA ŽIVOTA PACIJENATA SA ARTROZOM KUKA I KOLJENA POSLIJE ARTROPLASTIKE**

S. Jandrić, Ž. Jovičić

Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović”, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

**Uvod:** Artroplastika kuka i koljena su ortopedске intervencije koje predstavljaju efikasan način liječenja kod uznapredovale artroze kuka i koljena. Funkcionalni deficit, bol i ukočenost zglobova kod pacijenata sa teškom artrozom kuka i koljena utiču na kvalitet života ovih pacijenata.

**Cilj rada:** Cilj rada je bio da se istraži uticaj godina starosti, stepena bola, ukočenosti i fizičkog funkcionisanja prije artroplastike na kvalitet života ovih pacijenata u ranom postoperativnom periodu.

**Materijal i metode:** Prospektivna studija je obuhvatila 212 pacijenata, prosječne starosti  $64,5 \pm 10,8$  godina sa dijagnozom artroze kuka ili koljena, kod kojih je urađena primarna totalna artroplastika zgloba kuka ili koljena. Svim pacijentima smo mjerili kvalitet života preoperativno i 6 nedjelja postoperativno sa Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) questionnaires. Za statističku obradu podataka koristili smo Linearnu regresiju sa sumarnim WOMAC skorom 6 nedjelja postoperativno, kao zavisnom varijablom, a starost, bol, ukočenost i fizičko funkcionisanje prije artroplastike zglobova su bile nezavisne varijable.

**Rezultati:** Zavisna varijabla (sumarni WOMAC score 6 nedjelja poslije artroplastike) je bila statistički značajno udružena sa prediktorima ( $F=19,319$ ,  $p<0.001$ ). Bol, ukočenost ( $p<0.05$ ) i fizičko funkcionisanje ( $p<0,001$ ) prije artroplastike zglobova su bili značajni prediktori vrijednosti sumarnog WOMAC skora 6 nedjelja poslije artroplastike, za razliku od godina starosti ( $p>0.05$ ). Što je bol preoperativno bio veći, sumarni skor 6 nedjelja poslije artroplastike je bio manji. Veća ukočenost i bolje fizičko funkcionisanje preoperativno, uticali su na bolji kvalitet života (veći skor) u ranom postoperativnom periodu.

**Zaključak:** Preoperativno fizičko funkcionisanje, bol i ukočenost su značajni prediktori kvaliteta života poslije artroplastike zglobova i rane rehabilitacije kod bolesnika sa artrozom kuka ili koljena. Ovi rezultati bi mogli imati značaja u procjeni indikacija za konzervativno ili operativno liječenje artroza.

## P 39.

**GOJAZNOST KAO FAKTOR RIZIKA KOD BOLESNICE SA GONARTROZOM** - prikaz slučajaZ. Petković<sup>1</sup>, T. Novaković<sup>1</sup>, S. Milinić<sup>1</sup>, B. Dejanović<sup>1</sup>, G. Nikolić<sup>1</sup>, M. Mirković<sup>1</sup>, B. Inić<sup>3</sup>, S. Todorović<sup>2</sup><sup>1</sup>Medicinski fakultet Prstina-Kosovska Mitrovica<sup>2</sup>Interna klinika KBC Pristina-Gračanica<sup>3</sup>Dom Zdravlja Gračanica

**Uvod:** Artroze su svrstane u grupu bolesti koje se preklapaju i kod kojih je narušena ravnoteža između sinteze hrskavice i degeneracije zglobne hrskavice i subhondralne kosti. Može se razviti u jednom od tri dela zgloba (medijalni femorotibijalni, lateralni femorotibijalni i patelofemoralni), a može zahvatiti istovremeno dva ili sva tri dela. Bilo je potrebno duže vreme da se shvati koliko su zahtevne funkcije hrskavice i da dinamička reaktivnost ćelija matričnih komponenti ni na koji način nije inferiornija u odnosu na svojstva tzv. “otmenijih tkiva”. Aktiviranje hondrocita i izazivanje anaboličkog i kataboličkog odziva su u funkciji citokina i faktora rasta. Molekule hrskavičnog matriksa se stalno sintetisu i degradiraju. Svako narušavanje ova dva procesa može dovesti do osteoartritisa. Visok indeks telesne mase (ITM), predstavlja važan faktor rizika za nastanak osteoartritisa kolena, koji se može radiografski i sonografski dokumentovati. Sta više, postoji linearan trend relativnog rizika za osteoarthritis kolena sa povećanim ITM. Odnos između visokog ITM i osteoartritisa kolena, kada se uporede muskarci i žene, izgleda da je izraženiji kod žena što ukazuje na moguću ulogu estrogena u patogenezi.

**Cilj rada:** Prikaz gojazne bolesnice sa degenerativnim promenama kolennog zgloba

**Materijal i metode:** Pacijentkinja S.O. stara 60 godina lečena ambulantno na Internom odeljenju ZC-a u Kosovskoj Mitrovici, zbog bolova, otežane i ograničene pokretljivosti i osećaja pucketanja u kolenima. Tegobe su počele pre više godina, postepeno bolovima u kolenima, koji su se javljali samo pri kretanju. Pregledom se uočava da je bolesnica izrazito gojazna. Rezultati: Pacijentkinja je afebrilna, acijanotična, eupnoična, otežano pokretna, odaje utisak težeg bolesnika. Inspekcijom donjih ekstremiteta zapazila se varus deformacija zgloba (“O-noge”). Deformisani kolenni zglobovi, izražen otok desnog kolena i varicesi na potkolenicama. Palpacijom izražene grube krepitacije u kolenima. U desnom kolenu lako povećana temperatura iznad zgloba i pozitivan Kalgreenov znak (potiskivanjem sadržaja kolennog zgloba dobija se ispučenje na suprotnoj strani).

Pokretljivost u kolenim zglobovima ograničena. Sonografski nalaz desnog kolena pokazuje da nema zglobnog izliva. Degenerativno izmenjeni meniskusi, lateralni meniskus sa degenerativnim horizontalnim rupturama oba roga bez dislokacije i bez slobodnih meniskalnih fragmnata. Artrozne promene na patelofemoralnom zglobu i oba tibiofemoralna kompartmenta - hondromalacija I - II stepena (fokalna istanjenja sa fisurama artikularne hrskavice). Ligamentni aparat kolena uredan. **Zaključak:** Kako je veza između gojaznosti i osteoartritis kolena definitivno potvrđena, pitanje koje iz toga neminovno izranja bilo bi: da li gojaznost prethodi artritisu ili je artritis posledica ograničene pokretljivosti koja nastaje kao posledica zglobnog ostećenja i njegove disfunkcije. U radu je pledirano na savremenim elementima i dijagnostike gonartroze, kao i na važnost ehosonografskog metoda u praćenju gonartroze.

**P 40.**

#### **UTICAJ QTF KLASIFIKACIJE NA USPJEŠNOST I DUŽINU LIJEČENJA TRZAJNE POVREDE VRATNE KIČME**

Ž. Banjanin, J. Pešević-Pajčin, B. Galić

CBR centar Dom zdravlja „Dr Mladen Stojanović”, Laktaši ; Ambulanta porodične medicine Dom zdravlja, Banja Luka

**Uvod:** Termin trzajna povreda vratne kičme se odnosi na mehanizam nastanka povrede kičme, koja je posljedica nagle, neočekivane i prisilne hiperekstenzijsko-hiperfleksijske kretnje vratom. Bez obzira na značajan razvoj medicinske struke, još uvijek je teško sa sigurnošću utvrditi stepen težine povrede.

**Cilj rada:** Cilj ovog istraživanja je bio ukazati na značenje primjene QTF klasifikacije trzajnih povreda vrata u procjeni efikasnosti i dužine trajanja medicinske rehabilitacije.

**Materijali metode:** Studijom je obuhvaćeno 89 bolesnika koji su kao vozači ili suvozači u putničkim automobilima, zadobili trzajnu povredu vratne kičme (57 muškaraca i 32 žene, prosječne starosti 36 godina). Svi su liječeni u CBR centru DZ' Dr Mladen Stojanović u Laktašima u periodu od 2007. do 2010. godine. Povrede smo razvrstali prema QTF klasifikaciji analizirajući povezanost trajanja medicinske rehabilitacije sa sljedećim parametrima: 1. dob pacijenta i prethodno dijagnostikovane RTG promjene na vratnoj kičmi; 2. QTF stepen; 3. vrijeme prvog pregleda fizijatra u odnosu na povredu; 4. razlika indeksa sagitalne gibljivosti vratne kičme kod dolaska i nakon završene fizikalne terapije.

**Rezultati:** Dobiveni rezultati pokazuju znatno bolje rezultate liječenja kod pacijenata kod kojih je fizikalna terapija započeta unutar 3 mjeseca od povrede, indeks sagitalne gibljivosti je nakon terapije povećan u većem procentu kod pacijenata kod kojih je provedena fizikalna terapija unutar tri mjeseca od saobraćajne nesreće. Kod starijih pacijenata, sa izraženijim degenerativnim promjenama vratne kičme, kao i pacijenata sa višim QTF stepenom liječenje je u prosjeku trajalo duže.

**Zaključak:** Trzajna povreda vrata je jedno od najkompleksnijih stanja ili bolesti, svakodnevno prisutno u kliničkoj praksi. Prateća loša reputacija često je povezana sa dugotrajnim liječenjem i sudskim sporenjima. Zbog toga je potrebno izvršiti klasifikaciju pacijenata prema QTF protokolu, već pri prvom fizikalnom pregledu.

## USMENA PREDAVANJA (US)

### US 21.

#### UTICAJ STAROSTI, MENTALNOG I PRETHODNOG FUNKCIONALNOG STANJA NA FUNKCIONALNI OPORAVAK PACIJENATA SA OSTEOPOROTIČNIM PRELOMOM KUKA

D. Milenković<sup>1</sup>, N. Radosavljević<sup>2</sup>, Z. Radosavljević<sup>3</sup>, P. Vukomanović<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Klinika za rehabilitaciju „Dr M.Zotović“ Beograd

<sup>2</sup>Institut za rehabilitaciju Beograd, odeljenje „Selters’Mladenovac“

<sup>3</sup>Specijalna bolnica za interne bolesti-Mladenovac

<sup>4</sup>ZU Lekovita-Mladenovac

**Uvod:** Prelomi kuka u starijoj populaciji spadaju u jedan od vodećih problema u rehabilitaciji, a ishod rehabilitacije je često skroman, neizvestan i zavisi od mnogobrojnih faktora.

**Cilj rada:** Cilj ovog rada je da ispita postojanje i stepen povezanosti godina starosti, mentalnog stanja i početnog funkcionalnog potencijala na stepen konačnog funkcionalnog oporavka pacijenata nakon operativno lečenog osteoporotičnog preloma kuka.

**Materijal i metode:** Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna studija. U ispitivanje su ušli pacijenti primljeni na stacionarni rehabilitacioni tretman sa operativno lečenim prelom kuka, koji su imali imali 65 godina i više i prelom zadobijen na malu traumu. Kao pokazatelj mentalnog stanja je svim bolesnicima pri prijemu na rehabilitaciju urađjen Mini mental skor (MMS) a kao pokazatelj funkcionalnog statusa pri prijemu na rehabilitaciju kao i pri otpustu urađjen je deo FIM (Functional Independence Measure) skale koji se odnosi na samozbrinjavanje, kretanje i transfere (skor od 11 do 77).

**Rezultati:** Ispitano je 68 bolesnika od kojih je bilo 15 muškaraca ili 22.1% i 53 žene. Ukupna srednja vrednost godina je bila 75.43 (min 65, max 95) a čak 25% bolesnika je imalo 80 godina i više. Vrednost MMS-a za ispitivane pacijente su se kretale od 0 do 29 sa srednjom vrednošću 20.9 (SD 6.04). Pacijenti su pri prijemu pregledani i svi osim jednog sa MMS skorom 0 su uključeni u fizikalnu terapiju određenu individualno od strane odeljenskog fizijatra. Od preostalih 67 pacijenata još 3 je u toku rehabilitacije prebačeno na nastavak lečenja u druge bolnice tako da ukupno 5,88% pacijenata zbog komplikacija nije završilo rehabilitaciju. Pri dolasku na rehabilitaciju skor posmatranih vrednosti FIM-a je bio za sve pacijente između 11 i 50, srednja vrednost 32,15 (SD 10,02). Rehabilitacija je trajala od 0 do 55 dana, u proseku 29,15 dana a po završetku rehabilitacije korišćeni FIM skor je iznosio prosečno 52,82 (SD14,39). Pacijenti su poravili svoj FIM skor prosečno za 19,72 (SD 8,74). Analitičkom obradom korelacije godina starosti bolesnika i razlike u FIM-u našli smo da ne postoji statistički značajna korelacija u ovim obeležjima posmatranja ( $p=0,984$ ). Nije utvrđeno ni postojanje povezanosti između FIM skora na prijemu i postignutog napretka ( $p=-0,66$ ). Visoko statistički značajna korelacija nadjena je pri poredjenju MMS-a i postignute razlike u FIM-u (Pearson Correlation 0.656,  $p=0,000$ ).

**Zaključak:** Funkcionalni oporavak pacijenata nakon operisanog osteoporotičnog preloma kuka korelira sa njihovim mentalnim statusom, a ne zavisi od godina starosti i početnog funkcionalnog stanja.

### US 22.

#### DEPRESIJA KOD SEL: EFEKAT AEROBNOG TRENINGA NA KVALITET ŽIVOTA KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM

G. Bogdanović, Lj.Stojanović

Kliničko bolnički centar „Bežanijska kosa“, Beograd

**Uvod:** Sistemski eritemski lupus (SEL) je autoimuna hronična zapaljenska bolest koja može zahvatiti svaki deo tela (kožu, zglobove, srce, pluća, bubrege i druge organe). Obzirom da zapaljenska priroda bolesti izaziva bolove u zglobovima, mišićima i zamor, sama pomisao na fizičku aktivnost je izazov za bolesnika. Odmor može smanjiti osećaj zamora ali smanjuje mišićnu snagu i pokretljivost ovih bolesnika.

**Cilj:** Utvrditi da li aerobni trening može poboljšati kvalitet života i smanjiti depresiju kod bolesnika sa SEL.

**Metod:** U prospektivnoj studiji ispitano je 30 bolesnica prosečne starosti 37 godina (min 17god, max 63, Xsr 38,80±12,64), prosečno trajanje bolesti je 5,50godina (min 1 god, max 15, Xsr 6,10±4,15). Bolesnice su u stabilnom stanju osnovne bolesti prema SLEDAI skor i osnovnim manifestacijama bolesti. Tri puta nedeljno, tokom 6 nedelja sproveden je petnaestominutni aerobni trening na bicikl-ergometru (na osnovu ulaznog Astrandovog testa). Na početku i nakon 6 nedelja obavljen je klinički pregled, rutinska laboratorijska obrada imunoseroloških parametara (aDNA, ANA, RF, aFL i dr.), SLEDAI skor i specifični upitnik za depresivno ponašanje- Bekova skala depresivnosti –BDI i upitnik za kvalitet života SF36.

**Rezultati:** Nakon sprovedenog aerobnog treninga kod 29 bolesnica (96,66%) došlo je do poboljšanja BDI skora. Pre započinjanja treninga nijedna bolesnica nije imale normalan nalaz, 2. Bolesnice su imale blago depresivno stanje, 7. bolesnica blago do umereno depresivno stanje, 20. bolesnica umereno do ozbiljno depresivno stanje i 1 bolesnica ozbiljnu depresiju. Nakon sprovedenog treninga: 4. bolesnice imale su normalan nalaz, 18 bolesnica blago depresivno stanje, 5. bolesnica blago do umereno depresivno stanje, 3 bolesnice umereno do ozbiljno depresivno stanje i nijedna ozbiljnu depresiju. Poređenjem vrednosti BDI pre započinjanja aerobnog treninga na biciklergometru i BDI nakon 6 nedelja treninga utvrđeno je statistički značajno poboljšanje vrednosti BDI, Wilcoxonov test  $p < 0.001$ . Po svim oblastima upitnika za kvalitet života SF36 postoji visoka statistička značajnost u razlici skora pre i posle sprovođenja fizičke aktivnosti na ergometer biciklu ( $p < 0,001$ ). Nije registrovan ni jedan slučaj neželjenog delovanja navedenih testova, niti pogoršanja bolesti (prema SLEDAI skor) .

**Zaključak:** Sprovođenje aerobnog treninga na biciklergometru kod bolesnica sa SEL, pokazalo je visoku efikasnost u smanjenju depresivnog ponašanja i poboljšanja kvaliteta života. Preporučuje se promena stila života uvođenjem aerobnog treninga bolesnicima sa SEL u stabilnom stanju ove bolesti.

## POSTER (P)

### P 41.

#### ISHOD STACIONARNE REHABILITACIJE BOLESNIKA SA OSTEOPOROTIČNIM PRELOMOM KUKA

N. Radosavljević<sup>1</sup>, Z. Radosavljević<sup>1</sup>, D. Milenković<sup>3</sup>, P. Vukomanović<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Institut za rehabilitaciju Beograd, odeljenje „Selters’Mladenovac“

<sup>2</sup>Specijalna bolnica za interne bolesti-Mladenovac

<sup>3</sup>Klinika za rehabilitaciju „Dr M.Zotović“ Beograd

<sup>4</sup>ZU Lekovita-Mladenovac

**Uvod:** Prelomi kuka predstavljaju veoma značajan medicinski problem, kako za pojedince tako i za čitav zdravstveni sistem. Ova povreda je najčešći uzrok hospitalizacije nakon pada u starijoj populaciji, a takodje je i najskuplja za lečenje.

**Cilj rada:** Cilj ovog rada je da utvrdi efikasnost stacionarnog fizikalnog tretmana sprovedenog kod bolesnika posle operativno lečenog preloma kuka zadobijenog na malu traumu u populaciji pacijenata starijih od 65 godina.

**Materijal i metode:** Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna studija u delu „Selters’ u Mladenovcu, Instituta za rehabilitaciju Beograd. U ispitivanje su ušli svi pacijenti primljeni na stacionarni rehabilitacioni tretman u posmatranom periodu sa operativno lečenim prelom kuka, koji su imali imali 65 godina i više. Posmatrani parametri pri prijemu na rehabilitaciju kao i pri otpustu su bili: deo FIM skale koji se odnosi na samozbrinjavanje, kretanje i transfere (skor od 11 do 77), i Bergova skala balansa (skor od 0-56).

**Rezultati:** Ispitano je 68 bolesnika od kojih je 37(66.67%)imalo prelom vrata butne kosti a 31 prelom u regiji trohantera. Ukupno je u ispitivanom uzorku bilo 15 muškaraca ili 22.1% i 53 žene. Srednja vrednost godina je bila 75.43 (min 65, max 95) a čak 25% bolesnika je imalo 80 godina i više. Pri prijemu pacijenti su pregledani i svi osim jednog sa MMS skorom 0 su uključeni u fizikalnu terapiju određenu individualno od strane odeljenskog fizijatra. Ovi rehabilitacioni programi su grubo podeljeni u tri grupe: kompletan fizikalni tretman uključujući i hidroterapiju, koji je dobilo 39,7% bolesnika, zatim kompletan fizikalni tretman bez hidroterapije koji je dobilo 37,9% bolesnika i na kraju fizikalni tretman redukovano obima koji je dobilo 32,4% bolesnika. Od 67 ovako rehabilitovanih bolesnika 3 je u toku rehabilitacije prebačeno na nastavak lečenja u druge bolnice tako da ukupno 5,88% pacijenata zbog komplikacija nije završilo rehabilitaciju. Rehabilitacija je trajala od 0 do 55 dana, u proseku 29,15 dana. Pri dolasku na rehabilitaciju skor posmatranih vrednosti FIM-a je bio između 11 i 50, srednja vrednost 32,15 (SD 10,02) Po završetku rehabilitacije odabrani FIM skor je iznosio prosečno 52,82 (SD14,39). Pri dolasku na rehabilitaciju balans meren Bergovom skaom je bio od 2 do 36, srednja vrednost 20.28 (SD 7,85). Tokom rehabilitacije skor Bergove skale balanse se poboljšao prosečno za 19,33 (SD 7,70). Vrednost FIM skora na početku i na kraju rehabilitacije kao i Bergove skale balansa pokazuje visoko statistički značajnu razliku ( $p=0.000$ ).

**Zaključak:** Na osnovu iznetih rezultata možemo zaključiti da je sprovedeni stacionarni rehabilitacioni tretman kombinovanim metodama fizikalne terapije individualno ordiniranim pokazao visoku efikasnost u rehabilitaciji pacijenata starije životne dobi posle hirurški lečenog preloma kuka, mereno FIM skorom i Bergovom skalom balansa.

**P 42.****OPTIMALAN TERAPIJSKI PRISTUP U LEČENJU PRIMARNE OSTEOARTROZE KOLENA**

M. Milenković

Institut za reumatologiju, Beograd

**Uvod:** U lečenju primarne osteoartroze kolena primenjuju se fizikalna terapija, hondroprotektori (glukozamin i hondroitin) i intraartikularne injekcije hijaluronske kiseline razlicite koncentracije i molekulske težine.

**Cilj rada:** Pokazati koliku efikasnost ima svaki od navedenih načina lečenja primarne osteoartroze kolena.

Pacijenti i metode: U ispitivanju su učestvovali pacijenti koji boluju od primarne osteoartroze kolena svrstani u 3 grupe sa po 45 ispitanika, vrlo sličnih demografskih i kliničkih karakteristika,

II i III radioloskog stadijuma po Kellgren-Lawrenceu. Pacijenti u prvoj grupi primili su ukupno 3 injekcije Orthovisca preparata hijaluronske kiseline visoke koncentracije (30mg/2ml) i velike molekulske težine (1.9 miliona Daltona), na 7 dana po jednu (90mg. u jedno koleno). Pacijenti u drugoj grupi primili su Ostenil preparat hijaluronske kiseline nize koncentracije (20mg/2ml) i manje molekulske težine (1.25 miliona Daltona), 4 injekcije od 20mg. i 1 od 10mg, na 7 dana po jednu (ukupno 90mg. u koleno). Pacijenti u trećoj grupi obavili su u toku 3 nedelje fizikalnu terapiju (15 seansi) i uzimali po 750mg. glukozamin sulfata+300mg. hondroitin sulfata dnevno (NoDol) 6 meseci. Za procenu efikasnosti lečenja mereni su jacina bola i funkcija pacijenta na osnovu sposobnosti kretanja VAS skalom (0-100mm) i klinička ocena ograničenja pokreta u kolenu na Likertovoj numeričkoj skali (0-3). Ocenjivani parametri mereni su u svakoj grupi 1,3 i 6 meseci od početka lečenja. Za statističku obradu i analizu dobijenih vrednosti korisceni su Student T test i Fisher test.

**Rezultati:** U grupi pacijenata koji su primili Orthovisc, mesec dana nakon primljene poslednje injekcije, jacina bola statistički značajno je manja u odnosu na početnu ( $p < 0.001$ ). Taj efekat maksimalno je izražen posle 3 meseca ( $p < 0.0001$ ), održava se i nakon 6 meseci, nešto manje izražen ( $p < 0.0001$ ). U grupi pacijenata koji su primili Ostenil, mesec dana od poslednje injekcije jacina bola je manja u odnosu na početnu vrednost, bez statističke značajnosti; rezultat se pogoršava nakon 3 i 6 meseci. U grupi pacijenata koji su sproveli fizikalnu terapiju i uzimali NoDol, jacina bola nakon 1 i 3 meseca bila je manja, bez statističke značajnosti; posle 6 meseci došlo je do pogoršanja. Funkcijska sposobnost, odnosno, sposobnost kretanja u prvoj grupi statistički značajno je veća nakon 3 i 6 meseci ( $p < 0.001$ ), u drugoj grupi ona je nešto veća nakon 3 meseca (bez statističke značajnosti), u trećoj grupi je neznajno veća posle 1 i 3 meseca da bi se smanjila u odnosu na početnu vrednost posle 6 meseci. Step en ograničenja pokreta statistički značajno je manji ( $p < 0.005$ ) 3 meseca nakon primljenih injekcija u prvoj grupi. U drugoj grupi on je takodje manji nakon 3 meseca u odnosu na početnu vrednost bez statističke značajnosti i u trećoj grupi neznajno manji nakon 1 i 3 meseca sa pogoršanjem u odnosu na početnu vrednost posle 6 meseci. Efekat lečenja nakon 6 meseci održava se samo u prvoj grupi, a u drugoj i trećoj došlo je do pogoršanja vrednosti posmatranih parametara.

**Zaključak:** Primena preparata hijaluronske kiseline visoke koncentracije i velike molekulske težine pokazala je značajno veću terapijsku efikasnost u poređenju sa preparatom nize koncentracije i manje molekulske težine i fizikalnom terapijom i uzimanjem hondroprotektora, u lečenju primarne osteoartroze kolena.

**P 43.****PRIMENA DOLORCLAST-A U TRETMANU BOLNE PETE**

G. Marošan, L. Hajdu, S. Kitanović, N. Vlasacević, R. Jarminac

Specijalna bolnica Termal – Vrdnik

Etiologija bolne pete može biti različita. Tegobe se ispoljavaju bolom u području petne kosti, koji se pojačava pri palpaciji i forsiranoj dorzalnoj fleksiji stopala uz otpor.

**Cilj rada:** je efekat fizikalnog tretmana DolorClasta na simptome bolne pete.

Lečenje je obuhvatilo 30 bolesnika (18 žena i 12 muškaraca) prosečne starosti 58 god (42-74) i to u periodu od aprila 2009. do juna 2010. godine. Lečenje je podrazumevalo 3 tretmana, u intervalima od 7 dana. Prilikom tretmana korišćeni su sledeći parametri: pritisak 2,5 bara, frekvencija 6-10 Hz, 2000 impulsa po tretmanu. Nakon 2 nedelje kod određenog broja pacijenata tretman je ponovljen.

Od fizikalnih procedura još je primenjena hidroterapija (u trajanju od 30min, termo-mineralna voda) i laser snage 50mW 400Hz po bolnim tačkama.

Za ocenu učinka tretmana korišćena je analogna numerička skala; praćeni su osećaj bola na palpaciju i bol pri forsiranoj DF stopala.

Nakon 3 procedure bolne tegobe su iščezle kod 14 (46,6%) pacijenata, a nakon ponovljene serije od 3 tretmana kod 22 (73%), delimično kod 5 (17%) i bez uspeha kod 3 bolesnika (10%).

Dat je savet za korišćenje odgovarajuće obuće.

**Zaključak:** Kombinovana fizikalna terapija sa DolorClastom daje dobre rezultate u lečenju pacijenata sa bolnom petom.

P 44.

**PROCENA EFEKTA BALNEOFIZIKALNOG LECENJA KOD PACIJENATA SA HRONIČNIM LUMBALNIM SINDROMOM**<sup>1</sup>N.Pejčić-Bugarski, <sup>2</sup>M.Stanković, <sup>3</sup>S.Kević<sup>1</sup>Dom zdravlja Bečež, Služba za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Jodna banja, Bečež, Srbija<sup>2</sup>Opšta bolnica Vrbas, Služba za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Vrbas, Srbija<sup>3</sup>Klinički centar Vojvodine, Klinika za rehabilitaciju Novi Sad, Vojvodina, Srbija

**Uvod:** Balneoklimatologija je kompleksna terapijska disciplina koja u svrhu prevencije, lečenja i rehabilitacije koristi prirodne faktore (mineralnu vodu, pelloide, klimu, lekovite gasove, promenu sredine...).

Lecenje hronicnog lumbalnog sindroma je kompleksan problem, te pored medikamentozne zahteva i primenu procedura fizikalne i balneoterapije.

Lekovita voda Jodne banje u Bečeju potice iz pet izvora i cetiri arteska bunara. Kategorija vode je: natrijum-bikarbonatna, hloridna, jodna i sulfidna, hipertermna. Primenjuje se u postednoj i intenzivnoj balneoterapijskoj dozi.

**Cilj:** Procena efekta lečenja pacijenata sa hronicnim lumbalnim sindromom primenom procedura fizikalne, balneoterapije i kompleksne balneofizikalne terapije.

**Materijal i metodi:** Radom je obuhvaceno 30 pacijenata lecenih u ambulantnim uslovima u trajanju od 15 dana. Dijagnoza postavljena na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda i rtg snimka lumbosakralnog dela kicmenog stuba.

**Trajanje bolesti:** duze od 4 godine, starosna dob: veka od 40 godina. Zastupljenost po polu i zanimanju gotovo ista u ispitivanim grupama, te se ovi parametri zanemaruju u statistickoj obradi. Analizirane su promene subjektivnih (bol) i objektivnih (spazam paravertebralne muskulature, pokreti u lumbalnom delu kicmenog stuba i test istezanja: Lazaravic-Lasequeov) parametara pre i posle lečenja. Pacijenti su razvrstani u tri grupe u zavisnosti od primenjene terapije – grupa A (samo fizikalna), grupa B (balneoloska terapija) i grupa C (balneofizikalna terapija). Za statisticku obradu koriscene su standardne metode deskriptivne statistike, a u analitickoj metodi T-test za dva mala zavisna i t-test za dva mala nezavisna uzorka.

Rezultati: Parametar bola u grupi A (u vremenu pre i posle terapije) dalo srednju vrednost ocene stanja (x) 2,2 (pre) I 1,1 (posle), SD: 0,6 (pre) i 0,7 (posle),  $t=5,29$   $p<0,01$ . U grupi B: srednja vrednost ocene stanja (x) 2,2 (pre) i 0,9 (posle), SD: 0,6 (pre) i 0,7 (posle),  $t=5,50$   $p<0,01$  U grupi C: srednja vrednost ocene stanja (x) 2,3 (pre) I 0,3 (posle), SD: 0,6 (pre) i 0,4 (posle),  $t=10,0$   $p<0,01$ . -Parametar spazam u grupi A srednja vrednost ocene stanja (x) 2,0 (pre) i 0,7 (posle), SD: 0,6 (pre) i 0,64 (posle),  $t=8,6$   $p<0,01$ . U grupi B: srednja vrednost ocene stanja (x) 2,4 (pre) i 0,7 (posle) SD: 1,2 (pre) i 0,64 (posle),  $t=6,0$   $p<0,01$ . U grupi C: srednja vrednost ocene stanja (x) 1,8 (pre) I 0,4 (posle) SD: 1,0 (pre) i 0,48 (posle),  $t=6,3$   $p<0,01$ . Parametar pokret u grupi A srednja vrednost ocene stanja (x) 2,1 (pre) i 1,3 (posle), SD: 0,7 (pre) i 0,78 (posle),  $t=4,7$   $p<0,01$ . U grupi B: srednja vrednost ocene stanja (x) 1,9 (pre) i 0,8 (posle) SD: 0,8 (pre) i 0,87 (posle),  $t=5,5$   $p<0,01$ . U grupi C: srednja vrednost ocene stanja (x) 1,9 (pre) I 0,4 (posle) SD: 0,7 (pre) i 0,48 (posle),  $t=6,8$   $p<0,01$ . Parametar test istezanja u grupi A srednja vrednost ocene stanja (x) 1,6 (pre) i 0,9 (posle), SD: 0,6 (pre) i 0,45 (posle)  $t=4,6$   $p<0,01$  U grupi B: srednja vrednost ocene stanja (x) 1,3 (pre) I 0,6 (posle) SD: 0,4 (pre) i 0,66 (posle)  $t=4,6$   $p<0,01$  U grupi C: srednja vrednost ocene stanja (x) 1,1 (pre) I 0,2 (posle) SD: 0,7 (pre) I 0,40 (posle)  $t=5,2$   $p<0,01$ .

**Zaključak:** Dobijene vrednosti ispitivanih parametara u svim grupama su pokazale visoku statisticku znacajnost nakon procedura fizikalne, balneoloske i balneofizikalne terapije. Fizikalne, balneoloske i balneofizikalne procedure se uspesno mogu koristiti u terapiji hronicnog lumbalnog sindroma.

Upoređujući vrednosti t–testa za sve tri grupe, nakon terapija, indirektno, zaključujemo da je terapijski uspeh u grupi sa primenjenom kompleksnom balneofizikalnom terapijom, najbolji.

P 45.

**MUZIKOTERAPIJA KAO MEDIJATOR U LEČENJU BOLNOG RAMENA**B. Nesić<sup>1</sup>, V. Ristić<sup>2</sup>, S. Lazić<sup>3</sup>, B. Radulović<sup>4</sup>, T. Stanimirović<sup>5</sup>, A. Subić<sup>6</sup><sup>1</sup>ZC Kladovo, Kladovo<sup>2</sup>Specijalna bolnica za rehabilitaciju i ortopedsku protetiku, Beograd<sup>3</sup>Zdravstveni centar Bor<sup>4</sup>Sluzba za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, Beograd<sup>5</sup>Dom zdravlja Obrenovac, Obrenovac<sup>6</sup>Ambulanta Homeopatije, Loznica

Uzroci nastanka bolnog ramena su najcesce mehanicke prirode, mikrotraume usled normalnog ili prekomernog optercenja zglobova. Pojacano naprezanje misica usled optercenja dovodi pacijente u situaciju da otezano obavljaju svakodnevne aktivnosti. Relativna hipoksija usled poremećene mikrocirkulacije akumulacije kiselih produkata i medijatora upale dovodi

do ostečenja m.suprascapularis koji pri abdukciji traumatizuje ruku. Javlja se bol u ramenu, ruka se otežano pomera u stranu. Funkcionalno osposoblavanje kineziterapijom podrazumeva korišćenje pokreta kao terapijskog sredstva.

**Cilj rada:** Ispitivanje uticaja muzike na oporavak bolnog ramena.

**Materijal i metode:** U lečenju bolnog ramena bilo je uključeno trideset pacijenata 16 žena i 14 muškaraca. Bolno rame lečili smo kriterijom kombinovanu gimnastikom. Pacijentima smo savetovali da koriste i muziku prilikom izvođenja određenih pokreta. Vezbe koje su pacijenti radili su: 1. Fleksija, abdukcija i spolasnja rotacija, onda ekstenzija, adukcija i unutrašnja rotacija u ramenu. 2. Fleksija, adukcija i spolasnja rotacija, onda ekstenzija, abdukcija i unutrašnja rotacija u ramenu.

Obuhvatili smo sve elemente pokreta u ramenom zglobo. Iskoristili smo pricu Tai Ci Cuana koja se koristi kao prevencija od raznih bolesti. Pet muškaraca i četiri žene vezbe su radili uz muziku.

Dekade	Žene		Muškarci		Ukupno
	Vezbali uz muziku	Bez muzike	Vezbali uz muziku	Bez muzike	
40-49	1	5	2	4	12
50-59	1	5	1	3	10
60-69	1	2	1	-	4
70-79	1	-	1	2	4
Ukupno	4	12	5	9	30

Pacijenti koji su koristili muziku radeći vezbe su po jedna žena iz svih starosnih grupa, kod muškaraca u najmladjoj grupi su bili dva pacijenta, u ostalim po jedan. Bolesnici su uglavnom bili između 40 i 59 godina. Period oporavka bio je kraći kod pacijenata koji su koristili muziku i to su pacijenti svih starosnih grupa. Muziku koju su koristili bila je njihov odabir. U završnoj fazi lečenja primenjivali su aktivne vezbe u slobodnom prostoru uz pomoć raznih rekvizita. Kod pacijenata registrovali smo očuvanje ili povećanje mišićne snage ruke. Kod svih pacijenata je uglavnom bilo zahvaćeno desno rame, često su obojevali manuelni radnici gde se mikrotraume sabiraju. Očuvanje ili povećanje obima pokreta pre nego su nastale tegobe sa bolnim ramenom.

Rezultati: Pacijenti su lečeni 5-6 meseci. Rezultati smo ocenjivali sa ocenom odlican, dobar ili slab.

Period oporavka kod pacijenata koji su koristili muziku bio je 3 do 4 meseca.

Diskusija i zaključak. Kod tri muškarca i dve žene imali smo dobre rezultate abdukcija ruke je i dalje bila otežana, to su bili pacijenti sa povredom ruke. Kod ostalih pacijenata rezultati su bili odlični, što je period oporavka bio kraći kod pacijenata koji su koristili muziku prilikom izvođenja pokreta.

Rezultati lečenja muzikom bili su odlični, čak su neki pacijenti naglasavali da je ruka sa bolnim ramenom jača i da je obim pokreta u ruci veći. Savetovali smo pacijentima da i preventivno rade vezbe. Muzika sigurno angazuje kompletno čoveka u očuvanju integriteta.

#### P 46.

#### EFEKTI FIZIKALNE TERAPIJE NA REDUKCIJU BOLA KOD DJECCAKA SA JUVENILNIM ANKILOZANTNIM SPONDILITISOM:-PRIKAZ SLUCAJA

B. Marjanović, Đ. Stevanović-Papić, V. Solaja, G. Mirković, Z. Banjanin

Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju »Dr M. Zotović« Banja Luka, RS

CBR; DZ Laktasi, Banja Luka, RS

**Uvod:** Juvenilni ankilozantni spondilitis pripada skupini spondiloartropatija dječije dobi, u kojih su upalom zahvaćeni sakroilijakalni zglobovi, lumbosakralna kičma, rijetko periferni zglobovi i zglobovi gornjih ekstremiteta. Etiologija JAS nije poznata. Visok procenat HLA-B27 pozitivnih osoba među bolesnicima ukazuje na mogućnost da je bolest posljedica genetski determinisanog imunološkog odgovora.

**Cilj rada:** prikaz dijagnostičkih metoda u postavljanju dijagnoze i efekti fizikalne terapije u početnoj fazi.

**Materijal i metode:** Po preporuci nadležnog fizijatra u nasu ustanovu je upućen 12 god. dječak pod Dg: Lumboischialgia lat. dex a zbog bolova u krstima sa sirenjem u d. nogu bez utrnulosti. Bolovi su se pojavili od unazad godinu dana, urađen Rtg, nije priložen. Bol se inenzivirala od unazad 1 mja naročito kod kihanja i kasljanja. Majka navodi da je kao mali pao sa visine od 2 m. U kl. nalazu pokretan, pri hodu sepa na d. nogu, hod na peti i prstima izvodi, čučanj d. otežano izvodi. Inklinacija LS redukovana, d. SI bolan na palpaciju, Menell d. +, refleksi simetrični, LL obostrano neg. Kretanje u vratnoj kičmi uredne. Odmah konsultovan ortoped, urađen UZ kukova i Rtg zdjelice sa kukovima i isključen tranzitorni koksitis i Mb. Perthes, a zbog

susp, sakroileitisa preporučeno da se uradi NMR i CT LS kičme i zdjelice sa kukovima koji pokaze obostrano sakroileitis vise desno. Osn. lab u granicama normale.

Uključen u terapiju: krio masaza, TENS, izometričke vježbe za jačanje ekstenzora trupa, abdominalne i glutealne muskulature. U toku liječenja u vise navrata imao bolne faze, te u dogovoru sa Dj. kardiologom upućen na Ped. kl. gdje je urađena scintigrafija skeleta - nalaz uredan i isključeno zapaljensko oboljenje. U toku drugog boravka u dogovoru sa majkom urađena tipizacija tkiva gdje je nađen HLA B 27 poz (sto ima i otac). Pregledan na Institutu za reumatologiju u Beogradu gdje je preporučena fiz. terapija, antireumatika kod bolova i na kontrolnom pregledu preporučeno liječenje bioloskom terapijom.

**Rezultati:** u toku liječenja je dolazilo do kliničkog poboljšanja, manjih subjektivnih tegoba, dati savjeti i dječak obučen zaštitnim položajima u aktivnoastima svakodnevnog zivota.

**Zaključak:** Ovaj slučaj ukazuje na poteskoće u postavljanju dijagnoze a metodom primjenjene rehabilitacije se nastoji očuvati pokretljivost i usporiti napredovanje bolesti.

#### P 47.

### ULOGA FIZIJATRA U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI CERVİKALNOG SINDROMA – PRIKAZ BOLE-SNIKA SA TUMOROM NAZOFARINGSKA

<sup>1</sup>M. Stanković, <sup>2</sup>S. Popović-Petrović

<sup>1</sup>O.B.Vrbas, Služba za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Vrbas, Srbija

<sup>2</sup>Institut za onkologiju Vojvodine, Zavod za rehabilitaciju, S. Kamenica, Vojvodina

**Uvod:** U ambulantnim uslovima fizijatar retko uestvuje u postavljanju sumnje na malignu bolest relativno retkih lokalizacija kod mlađih osoba, kao sto je maligni tumor nazofarinksa.

**Cilj:** Prikaz uloge fizijatra u postavljanju sumnje na malignu bolest., kao i njegove uloge u poboljšanju funkcionalnog statusa pacijenta sa znapredovalim malignim tumorom nazofarinksa.

**Rezultati:** Pacijentkinja A.K. stara 22 god. student, upucena fizijatru 17.02.2009. zbog bola u vratu i glavobolje po tipu hemikranije- desno. Pri pregledu: pacijentkinja astenicne konstitucije, koza i vidljive sluznice bledje prebojene. Pokreti u vratnom delu zaostaju na racun lateralne fleksije desno, te rotatornih kretnji, dok su pokreti fleksije i ekstenzije punih amplituda. Palpiraju se, uz bolnu osetljivost, paketi limfnih zlezda: okcipitalno obostrano, u vratnom segemntu obostrano vise desno, submandibularno i supraklavikularno. Grubi neuroloski nalaz na gornjim ekstremitetima je uredan. Segmenti rame- lakat- saka funkcijski zadovoljavaju.

Dostavljena radiografija vratnog dela kicmenog stuba opisuje inicijalne spondiloticne promene vratne kicme sa posledicnom kifozom uz blok regije drugog i treceg vratnog prsljena.

Trazena je, hitno, laboratorijska obrada, potvrda virusne infekcije i konsultacija infektologa, a fizikalna terapija je u ovoj fazi kontraindikovana.

Ponovo je upucena fizijatru 08.04.2009. zbog perzistiranja tegoba., Pregled infektologa nije obavljen iz objektivnih razloga (odsustvovanje istog). Objektivnim nalazom je nadjena izrazita bolnost pokreta u vratnom segemntu uz perzistiranje uvecanih limfnih zlezda. U dostavljenim laboratorijskim nalazima: izrazito povisene vrednosti leukocita, trombocita i sedimentacije, anemija, visoke vrednosti imunoglobulina za E.Barr, Citomegalovirus, Toxoplasmu i granicna vrednost za Coxackie virus. Bolesnicu upućuje na ultrazvucni pregled gornjeg abdomena i vrata koje se obavlja istog dana (paketi uvecanih limfnih nodusa vrata, desno izrazenije, uz uredan nalaz gornjeg abdomena) i maksilofacijalnom hirurgu (Lymphadenomegalia colli. Syndroma paraneoplasticum susp. Syndroma cervicalae chr.). MRI (23.05.2009) Tu nazofarinksa sa susp infiltracijom baze lobanje. Masivna limfadenomegalija na vratu. CT nalaz endokranijuma (09.04.2009) Ne vide se lezije u mozdanom parenhimu. Biopsio (14.05.2009): nediferentovani karcinom nazofarinksa sa metastazama u limfnim zlezdama vrata, obostrano (Undifferentiated carcinoma nasopharyngealis cum meta lgls colli bill). Zapoceto lecenje polihemioterapijom (Adriamicina i Cisplatina) u sest ciklusa kombinovanom sa zracnom terapijom u 25 frakcija u intervalu 02.11.1009. – 23.11.1009. U toku terapije javlja se otezan hod i trnjenje u ekstremitetima, te je konsultovan neurolog, koji je upucuje fizijatru sa predlogom ordiniranja i Berlithion ampula po semi i protokolu.

Nakon lecenja u Institutu za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici, 05.12.2009.. pacijentkinja dolazi u pratnji oca na fizijatrijski pregled. Pregledom se nalazi dominantna parapareza po spasticnom tipu. Pasivno se, na svim ekstremitetima, dobijaju izdasniji pokreti koji su bolni. Izrazena je hipotrofija muskulature sva cetiri ekstremiteta. Hipestezija C6 levo, L5 I L4 desno i anestezija obostrano u S1 dermatomima. Gruba misicna snaga je snizena. Zapocinjne ambualntni fizikalni tretman, kroz procedure kineziterapija (05.12.2009.-15.04.2010.) koji u dva navrata biva kombinovan sa terapijom Berlithiona.

Funkcijski status na poslednjem pregledu (15.04.2010.): Segmenti na gornjim ekstremitetima funkcijski zadovoljavaju; pesnica se formira, usporenijim kinetickim lancem, kao i formiranje kuke, snopa i opozicije cime se ispituje funkcionalni status sake, ali uz narusenost koordinacije za fine pokrete. Hipotrofija interesalne muskulature. Pokreti u kuku i kolenu urednog nalaza. Terminalna redukcija u skocnim zglobovima vise levo izrazena. Narusenost senzibiliteta se održava. Hod bez pomagala moguć je na kracim relacijama, a na duzim, uz pridrzavanje i nadzor (oca), i shodno opisanom, narusene seme.

**Zaključak:** Principi suportivne onkoloske (potporne) rehabilitacije su doprineli maksimalno mogucem poboljšanju funkcijskog statusa i kvaliteta zivota pacijentkinje.

**P 48.****EFEKTI FIZIKALNE TERAPIJE I EDUKACIJE PACIJENTA SA RA NA KVALITET ŽIVOTA-PRIKAZ SLUČAJA**

S.Popeskov, S.Jandrić, B.M.Krčum, D.Savičić, S.Balaban

Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju «Dr Miroslav Zotović», Banja Luka, RS

**Uvod:** Reumatoidni artritis je zapaljenjska sistemska bolest mezenhima, koja najčešće pogađa periferne zglobove. Ima česta pogoršanja, te bolesnika vodi smanjenoj radnoj sposobnosti. Fizikalna terapija i rehabilitacija ima zadatak s jedne strane da smanji bol, umor, jutarnju ukočenost zglobova, da ojača mišićnu snagu, prevenira kontrakture, i s druge strane da provede edukaciju pacijenta, u svrhu boljeg upoznavanja same bolesti, kao i programa liječenja.

**Cilj rada:** Je da se kod pacijenta sa RA ukaze na značaj edukacije pacijenta o planu i programu fizikalne terapije i rehabilitacije, u cilju upoznavanja pacijenta o bolesti.

**Materijal i metode:** U radu je prikazana 66- godišnja pacijentica G.D., koja se unazad 20 godina liječi pod kontrolom reumatologa Dg/ Arthritis rheumatoides. Prve tegobe su počele 1990.g. bolovima u zglobovima saka, koljenima. Jutarnja ukočenost je trajala 60 min, liječena je na Reumatologiji KBC u Banja Luci. Od mediamentozne terapije uzima Ponison tbl. Na rehabilitacioni tretman je primljena zbog bolova u zglobovima saka, ramenima i koljenima. Bolovi su bili praćeni jutarnjom ukočenosti u trajanju više od 30min. Imala je poteskoće kod kretanja i ASZ. U kliničkom nalazu na prvom pregledu - otežano pokretna, kretala se uz pomoć stapa. Gornji ekstremiteti izrazito hipotrofične muskulature, palpatorno bolne osjetljivosti oba ramena, sa redukovanim pokretom rotacije. Oba lakatna zgloba palpatorno bolno osjetljiva, sa vidljivom kontrakturom, oba ručna zgloba i zglobovi saka deformisani, palpatorno bolno osjetljivi, oslabljene grube motorne snage. Na donjim ekstremitetima palpatorno bolna osjetljivost u kukovima i skočnim zglobovima, redukovane pokretljivosti, u koljenima vidjive kontrakture. Hipotrofija muskulature više natkoljene. Aktivnosti svakodnevnog života su bile otežane, pacijentica je umnogome zavisila od tuđe pomoći. Plan fizikalne terapije i rehabilitacije je obuhvatao - kinezi, termo, elektro, hiroterapiju, radna terapija radi korekcije položaja u svim aktivnostima svakodnevnog života. Praćeni su parametri subjektivnog stanja - bol, mjereno VAS skalom, jutarnja ukočenost i parametri kliničkog stanja - obim pokreta, mjereno uglomjerom, MMT, HAQ. Mjerenja su radjena na početku i na kraju tretmana.

**Rezultati:** Na kraju tretmana intenzitet bola je bio smanjen, trajanje jutarnje ukočenosti zglobova je skraćeno, poboljšana je i pokretljivost zglobova, mišićna snaga ojačana, što je pokazao i HAQ upitnik. Pacijent je aktivno učestvovao u edukaciji o toku i liječenju bolesti, kao i ciljevima rehabilitacije.

**Zaključak:** Kod pacijentice sa RA je pokazano da kompleksna upotreba fizikalnih agensa oslonjena na edukaciju pacijenta ima dugotrajan i preventivan efekat u liječenju.

**P 49.****EFEKTI FIZIO-REHABILITACIONOG TRETMANA KOD PACIJENTICE SA IZRAZENOM OSTEOPOROZOM KAO POSLJEDICE PRIMJENE ANTIEPILEPTIKA -PRIKAZ SLUČAJA**

R.Šukalo; S. Jandrić, L.J.Topić, B. Jovanović, T.Talić, V.Buzadžija

Zavod za rehabilitaciju dr Miroslav Zotović, Banja Luka

**Uvod:** Osteoporoza je progresivna, sistemska, metabolična bolest kostiju čije su karakteristike gubitak kostane mase, ostećenje mikroarhitekture koštanog tkiva, povećanje fragilnosti kosti, što za posljedicu ima povećan rizik od nastajanja fraktura. Brzina smanjivanja kostane mase je individualna, određena genetskom predispozicijom i prisustvom mnogih riziko-faktora.

Pod epilepsijom se podrazumijeva hronično neurološko oboljenje koje se karakterise spontananim ponavljanjem epileptičkih napada usljed povremeno, iznenadnog, ekcesivnog i naglog lokalnog praznjenja sive mase. U praksi znači da se pod epilepsijom po pravilu podrazumijeva stanje poslije 2 ili više spontanih epileptičkih napada. Antiepileptički lijekovi dovode do poremećaja vitamina D a time i kalcijuma, što dovodi do osteoporoze.

**Cilj rada:** Prikazati djelovanje antiepileptika na kostanu gustinu i efekte fizikalne terapije.

**Materijal i metode:** Po preporuci u nasu ustanovu upućena je dvadesetdvogodišnja pacijentkinja zbog otežanog kretanja i ograničenih pokreta u segmentima gornjih i donjih ekstremiteta. Od 7-og mjeseca života liječi se pod Dg: EPI, RPM i pod kontrolom je neuropedijatra (Institut za zdravstvenu zastitu majke i djeteta SRS Beograd), a sada neurologa na klinici za neurologiju KC B.Luka. Na prijedlog endokrinologa rađena DXA osteodezintometrija koja je potvrdila Dg: osteoporoze (BMD lumbalne kičme nivo L1-L4 T-score -2,9 sa gubitkom kostane gustine 29%, BMD lijevog kuka total T-score -3,5 gubitak kostane gustine 42% i desnog kuka total T-score -3,5 gubitak kostane gustine 42%). Zbog učestalih EPI napada uključena antiepileptička terapija. Dugotrajnom primjenom dolazi do izrazenog motornog deficita u smislu otežanog hoda te nesamostalnosti u izvođenu aktivnosti dnevnog života. Na prijemu u kliničkom

nalazu: adipozna, kreće se uz pomoć 2 lica, teze se oslanjajući na lijevu nogu, hod na siroj osnovi, u tranferima ne samostalna, potrebna asistencija kod vertikalizacije u sjedeći položaj i pri ustajanju iz kreveta). U AG položaju održava oba GE uz fini tremor obe sake. Aktivno izvodi pokrete u segmentima oba GE uz redukovanost i bolnost u ramenima i lakatnim zglobovima. Kod proba prst nos promasuje obostrano. Oslabljena gruba motorna snaga obe sake. U položaju po Mingazini-u nakon kratke zadrške padaju oba DE, desni brze. Reducirani i bolni pokreti u kukovima u smislu abdukcije i rotacija kao i u koljenima u smislu fleksije, više lijevo.

**Rezultati:** U toku liječenja doslo je do poboljšanja u smislu povećanog obima pokreta u segmentima GE i DE, poboljšan hod, bolja koordinacija, ojačana gruba motorna snaga sva 4 ekstremiteta. Postignuta redukcija tjelesne težine. U ADZ samostalnija.

**Zaključak:** Dugotrajna primjena antiepileptika i inaktivitet pacijentkinje, zbog pogorsanja motorike doveo je do smanjenja kostane gustine a primjena fizikalnog tretmana imala je za rezultat poboljšanje pokretljivosti i poboljšanje kvaliteta života pacijentkinje.

## P 50.

### CARPAL TUNNEL SYNDROM UDRUZEN SA MYELOMA MULTIPLEX

B. Dejanović<sup>1</sup>, G. Jaksić<sup>2</sup>, Lj. Smilić<sup>1</sup>, G. Nikolić<sup>1</sup>, Z. Petković<sup>1</sup>, D. Rasić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medicinski Fakultet Pristina - Kosovska Mitrovica

<sup>2</sup>Zdravstveni Centar Kosovska Mitrovica

**Uvod:** Multipli mijelom progresivna je zloćudna hematološka bolest. Multipli mijelom se karakterise prevelikim brojem nenormalnih plazma ćelija u kostanoj srzi i preteranog stvaranja monoklonskih imunoglobulina ili Bence-Jones-ovih proteina. U kliničkoj slici dominira anemija, povećana podložnost infekcijama, rasirene promene na kostima u smislu razređenja kostane strukture, bubrezna insuficijencija.

**Cilj rada:** Prikaz bolesnika sa bilateralnim karpal tunnel sindromom udruženog sa multiplim mijelomom.

**Materijal i metode:** Kao metod rada upotrebili smo prikaz slučaja.

**Rezultati:** Pacijent JD starosti 67 g. javio se na odeljenju interne klinike zbog malaksalosti, brzog zamaranja, gubitka u telesnoj težini, bolova u lumbalnoj kičmi, bolom i trnjenju prstiju obe sake. Pri objektivnom pregledu bled, adinamičan, normalan disajni sum, akcija srca aritmična tonovi jasni. Lab. analize: SE 123/, CRP 16.2, Er 2.58 x 10<sup>12</sup>/L, alb 37.8, uk proteina 84.2 (65-79) g/L, povišene vrednosti azotnih materija urea 16.3 mmol/L, kreatinin 226 μmol/L, klirens kreatinina CCr 70.8 ml/min., Ca 2.82 (2.1-2.6), negativnim Bence-Jones-ovim belančevinama, ukupne belančevine u 24 h urinu 1.59 g/24h, ALP 218 (<290) U/L. Glikemija, holesterol, mokraćna kiselina, CK, LDH, transaminaze, gama GT, elektroliti, Reuma faktor, CA 19-9, AFP, CAE, NSE, TPSA, FPSA u referentnim vrednostima. EKG aritmija absoluta. Eho abdomena : nalaz uredan. Konsultovan neurolog koji predlaže da se uradi MR vratne i lumbalne kičme i EMNG donjih ekstremiteta. MR vratne kičme: Discus hernia C3-C4, C4-C5, C5-C6, C6-C7 (ukupan nalaz MR vratne kičme ukazuje na polidiskopatiju cervikalne regije. MR lumbalne kičme: Discus hernia L3-L4, L4-L5, L5-S1. Konsultovan reumatolog, koji je zbog obostrano pozitivnog Tinel-ovg znaka postavlja dijagnozu bilateralnog karpal tunnel sindroma. Trocifrena sedimentacija eritrocita, anemija, porast ukupnih proteina, povišene vrednosti Ca i početne bubrezne insuficijencije ukazuje na Multipli mijelom. Pacijent upućen na Kliniku za hematologiju KC Nis, gde je dijagnoza potvrđena i započeta terapija.

**Diskusija:** U literaturi su opisani slučajevi gde pored karpal tunnel sindroma, pacijenti mogu da imaju bolove i otoke zglobova sa slikom seronegativnog artritisa ili artritisa izazvanog direktnom infiltracijom mijeloma u zglob. Karpal tunnel sindrom se javlja kao rezultat taloženja amiloida. Interesanto u ovom prikazu je to sto karpal tunnel sindrom nije u startu prepoznat, nego je postavljena sumnja da je vratna kičma uzrok trnjenja i bolova u prstima zbog čega je urađena MR vratne kičme. Nađen je obilan degenerativni nalaz, koji je u ovom slučaju bio koincidentan i na taj način pogresno protumačen kao izvor tegoba.

**Zaključak:** Mi smo prikazali pacijenta sa multiplim mijelomom kod koga je u kliničkoj slici dominirao bilateralni karpal tunnel sindrom. Iz prikaza se vidi da dobro uzeta anamneza, klinički pregled i urađene laboratorijske analize bile osnov za postavljanje dijagnoze. Otežavajući faktori su nemogućnost rađenja elektroforeze i imunoelektroforeze, biopsije kostane srzi, Bence Jones-ove belančevine bile su negativne. Sofisticirana tehnika u ovom slučaju MR može da nas uputi u pogresnom smeru ako se oslonimo samo na nju.

**P 51.****STRES FRAKTURA TIBIJE – PRIKAZ BOLESNICE**

D. Jablanović, S. Šerić

Institut za reumatologiju, Beograd

**Uvod:** Pod terminom „stres fraktura“ se podrazumeva nemogućnost skeleta da izdrži submaksimalne sile. Uobičajena je podela na dve forme stres fraktura: Frakture zbog iscrpljenosti koje su opisane kod vojnih regruta i trkača i kod kojih je normalna kost izložena ponovljenom abnormalnom stresu. Nepotpune frakture koje su posledica normalnog stresa na abnormalnu kost (kao kod osteoporoze i Pagetove bolesti). Stres frakture su najčešće na tibiji, ali se mogu javiti na bilo kojoj kosti.

**Cilj rada:** Prikazivanje stres frakture tibije različitim imaging tehnikama (metodama).

**Materijal i metode:** Prikazujemo 22 godišnju balerinu, sa ponovljenim bolovima u prednjem delu leve potkolenice nakon intenzivnog vežbanja u pripremi za baletsku predstavu. Promene su prikazivane običnom i digitalnom radiografijom, scintigrafijom skeleta, kompjuterizovanom tomografijom (KT) i magnetnom rezonancijom (MR).

**Rezultati:** Na profilnoj radiografiji leve potkolenice nakon pojave bolova nalaz uredan, a 3 nedelje kasnije okrugla svetlina prečnika oko 3 mm koja se u vidu pukotine prostire napred kroz zadebljali korteks do prednje ivice tibije. MR nalaz pokazuje tkivne karakteristike centralnog nidusa dobro vaskularizovanog vezivog tkiva unutar lokalno zadebljane sklerotične kortikalne kosti. Nalaz scintigrafije kostnog sistema ukazuje na fokalno pojačanu osteoplastnu aktivnost na nivou srednje trećine i proksimalnog okrajka leve tibije, uz odgovarajuću simetričnu perfuziju potkolenica na ranim scintigramima. Kompjuterizovani nalaz mesec dana kasnije otkriva linearnu radiolucentnu liniju, kao i periostalnu i endostalnu koštanu formaciju na osnovu čega je zaključeno da se radi o stres frakturi. Osnovni laboratorijski nalazi (SE, KS, CRP, alkalna fosfataza) u granicama normale. Radiografski i MR nalaz 9 meseci kasnije uredni čime je potvrđeno da se radi o stres frakturi.

**Diskusija i zaključak:** Inicijalna imaging metoda pregleda je nativna radiografija gde je često nalaz normalan. Tipična slika je kortikalna disrupcija duž fine linije povećanog denziteta koja je posledica pojave sklerotične kosti koja prati stres frakturu. MR nalaz je tipična linearna komponenta niskog intenziteta signala. Dinamičkom scintigrafijom su sve faze radionukleidnog ispitivanja abnormalne kod kojih se vidi fuziformna zona pojačane radionukleidne aktivnosti. KT otkriva linearnu radiolucentnu liniju, kao i periostalnu i endostalnu koštanu formaciju (kalus). U diferencijalnoj dijagnozi dolaze u obzir: osteoid osteom (femur, tibija), akutni hematogeni osteomijelitis, subakutni i hronični hematogeni osteomijelitis (Brodi), spina ventoza, metastaza, osteosarkom (liza-teleangiektatični oblik), intrakortikalni lipom. Zajednička radiografska karakteristika svih poremećaja je rasvetljenje (osteoliza) unutar zadebljale kompakte. U diferencijaciji osteoid osteoma pored MR pomaže i KT na osnovu stepena atenuacije X zraka karakterističnog za osteoidno tkivo (oko -50HU). Osteomijelitis: ukoliko je metastatski obično postoji primarno žarište sa odgovarajućom slikom, ako je lokalni, postoji odgovarajući lokalni klinički nalaz. KT prikazuje novu periostozu i kortikalnu destrukciju i sekvestraciju kao i širenje procesa u meka tkiva. Spina ventoza: skeletne lezije su najčešće sekundarne, nastale hematogenom ili limfogenom diseminacijom najčešće iz pluća, gastrointestinalnog trakta ili genitourinarnog trakta. Kod sumnje na metastazu obično postoji primarni tumor, a sarkomi kosti obično dovode do teških destruktivnih promena. Na osnovu anamneze (jak bol nakon intenzivnog treninga), lokalizacije lezije (tibija), profesije (balerina), urednih laboratorijskih nalaza, rezultata imaging metoda i spontane regresije promena nakon 9 meseci zaključeno je da se radi o stres frakturi.

**P 52.****HEMANGIOM PRŠLJENA-PRIKAZ BOLESNIKA**

S. Šerić, D. Jablanović, D. Marčetić

Institut za reumatologiju Beograd

**Uvod:** Hemangiomi kostiju su benigni vaskularni tumori. Čine oko 1% svih primarnih neoplazmi kostiju. Najčešće se javljaju na kičmenom stubu (30-50%) i lobanji (20%), dok su na drugim delovima skeleta izuzetno retki. Hemangiomi pršljenova su najčešći primarni tumori kičmenog stuba. Patohistološki su najčešće kapilarne građe. Lokalizovani su u pršljenom telu, ali mogu da se prošire i na ostale delove pršljena. Uglavnom se viđaju na donjem delu kičmenog stuba. Najčešće je zahvaćen samo jedan pršljen. Obično se otkrivaju kao uzgredni nalaz na radiografijama kičmenog stuba. Žene oboljevaju dva puta češće od muškaraca, a dijagnoza se najčešće postavlja u srednjim godinama života, posebno u petoj i šestoj deceniji. Većina hemangioma je klinički bez značaja. Simptomi se javljaju kod svega 1-2% pacijenata u vidu bola u leđima zbog frakture pršljenkog tela ili u vidu simptoma radikularne ili medularne kompresije zbog širenja tumorske mase u epiduralni prostor (neuralgije, pareze i paralize, paraplegije, disfunkcije sfinktera).

**Cilj rada:** Prikaz bolesnika sa hemangiomom pršljena.

**Prikaz pacijenta:** Kod bolesnice stare 67 godina, koja se žalila na bolove u slabinskoj kičmi, načinjeni su AP i DP snimak lumbosakralnog dela kičmenog stuba. Pored skolioze lumbalne kičme i osteofita na lumbalnim pršljenovima, na pršljenskom telu L4 uočavaju se promene strukture u vidu proređenih i hipertrofičnih (hipertrofična atrofija), vertikalno orijentisanih gredica spongioze poređanih u vidu palisada. Gruba i nepravilna trabekularna građa se vidi i u pedikulima, laminama, artikularnim nastavcima i levom poprečnom nastavku istog pršljena.

Diskusija i zaključak: Radiografski nalaz proređenih i grubih, vertikalno orijentisanih gredica spongioze, poređanih u vidu palisada u pršljenskom telu je patognomoničan i dopušta postavljanje dijagnoze hemangioma. U slučaju nekarakterističnog radiografskog nalaza diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir aneurizmatiska koštana cista, metastaze, limfomi, multipli mijelom, osteosarkom i Pagetova bolest. U ovim situacijama indikovani su KT ili MR, ali se do konačne dijagnoze dolazi biopsijom i patohistološkim pregledom. U slučaju prikazane bolesnice, radiografski nalaz je karakterističan i dovoljan za postavljanje dijagnoze hemangioma pršljena. Očuvan integritet pršljena isključuje mogućnost da je bol u slabinskoj kičmi prouzrokovan tumorom.



Plesali smo

**Plešemo**

**Plesaćemo**



Reumatoidni artritis

**Lečimo danas jer mislimo na sutra**

Broj dozvole: 2701/2008/12 od 21.08.08.

**HUMIRA**<sup>®</sup>  
adalimumab

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

HUM-AD-10/08-02-RS

 **Abbott**  
A Promise for Life



*Rezultati koji se vide*

**Dugotrajno  
i bezbedno**



**Wyeth®**

 **PharmaSwiss**  
Choose More Life

PREFERENCIJALNI COX-2 INHIBITOR



MELOKSIKAM

**POBEDITE  
BOL...  
ORIGINALOM!!!**



**JKL šifra:**

**tablete 20x15 mg 1161021  
ampule 5 x (15 mg/1,5 ml) 0161022**

Broj obnove dozvole: MOVALIS® tablete, 15mg: broj rešenja 2949/2007/12; MOVALIS® ampule, 15mg/1.5ml: broj rešenja: 2948/2007/12. Datum obnove dozvole: MOVALIS® tablete, 15mg: 29.11.2007.godine MOVALIS® ampule, 15mg/1.5ml: 29.11.2007.godine Datum revizije teksta: Novembar, 2007. Napomena: Za kompletnu informaciju o leku dostupan Sažetak karakteristika leka, na zahtev.

 **Boehringer  
Ingelheim**

**Boehringer Ingelheim Serbia d.o.o. Beograd**  
Ljube Stojanovića 15  
11000 Beograd  
Tel.: 011/ 3291 938, Fax: 011/ 3290 827

# Lepota pokreta

## **Diklofen**<sup>®</sup> (diklofenak)

(R) Gastrorezistentna tableta 20 x 50 mg  
(R) tablete sa produženim oslobađanjem 20 x 100 mg  
(R) supozitorije 10 x 50 mg  
(R) rastvor za inj. 5 po 75mg/3 ml

JKL 1162441  
JKL 1162442  
JKL 5162445  
JKL 0162440



## **Brufen**<sup>®</sup> (ibuprofen)

(R) film tableta 30 x 400 mg  
(R) film tableta 30 x 600 mg  
(R) sirup 100 ml (100 mg/5 ml)

JKL 1162031  
JKL 1162032  
JKL 3162033



## **Flugalin**<sup>®</sup> (flurbiprofen)

(R) obložena tableta 30 x 50 mg  
(R) obložena tableta 30 x 100 mg

JKL 1162050  
JKL 1162051



**OTC**

**Diklofen**<sup>®</sup>

gel (1 %) tuba 50 g

**Brufen**<sup>®</sup>

obložena tableta 30 x 200 mg  
krem (10 %) tuba 50 g



**Galenika** a.d.  
[www.galenika.rs](http://www.galenika.rs)

# Kapi za jake kosti

Čist, prirodan vitamin D<sup>1</sup>

Precizno doziranje (1 kap – 500 I.U.)<sup>1</sup>



1. Sažetak karakteristika leka Vigantol®

# Ideos®

comprimé à sucer ou à croquer  
suckable or chewable tablet

500 mg / 400 UI  
Calcium, Vitamine D<sub>3</sub>  
500 mg / 400 IU  
Calcium, Vitamin D<sub>3</sub>

IDEOS® 500 mg / 400 UI, comprimé à sucer ou à croquer. COMPOSITION : calcium élément 500 mg (quantité correspondant à carbonate de calcium 1250 mg), cholestérol (vitamine D<sub>3</sub>) 400 UI (quantité correspondant en concentrat de cholestérol (forme pulvérulente) 4 mg). Excipients : xylitol, sorbitol, povidone, stéarate de magnésium, arôme citron (huiles essentielles de citron, d'orange, de litsea cubeba, maltodextrine, gomme d'acacia, citrate de sodium). Composition de la vitamine D<sub>3</sub> : cholestérol, alpha-tocophérol, graisses alimentaires, gélatine, saccharose, amidon de maïs. FORME PHARMACEUTIQUE : comprimé à sucer ou à croquer. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES : correction des carences combinées Vitamine D-Calcium chez les sujets âgés. Apport Vitamine D-Calcium associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose chez les patients carencés ou à haut risque de carence Vitamine D-Calcium. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : réservé à l'adulte. Voie orale. Les comprimés sont à sucer ou à croquer. La posologie quotidienne est de 2 comprimés par jour. CONTRE-INDICATIONS : Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique (lithiase rénale). Immobilisation prolongée s'accompagnant d'hypercalciurie et/ou d'hypercalcémie (voir rubrique Mises en garde et précautions particulières d'emploi). Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI : en cas d'immobilisation prolongée s'accompagnant d'hypercalciurie et/ou d'hypercalcémie, le traitement Vitamine D-Calcium ne doit être utilisé qu'à la reprise de la mobilisation (voir rubrique Contre-indications). En cas de traitement de longue durée, il est justifié de contrôler la calcémie, la calciurie et la fonction rénale (créatinémie). Il est conseillé de réduire ou d'interrompre momentanément le traitement si la calciurie dépasse 7,5 mmol/24h (300 mg/24h). En cas de traitement associé à base de digitaux, bifosphonates, fluorure de sodium, diurétiques thiazidiques, tétracyclines (voir rubrique Interactions médicamenteuses). Tenir compte de la dose de vitamine D. Ce produit contenant déjà de la vitamine D, l'administration supplémentaire de vitamine D ou de calcium doit être faite sous stricte surveillance médicale, avec contrôle hebdomadaire de la calcémie et de la calciurie. Le produit doit être prescrit avec précaution chez les patients atteints de sarcoidose en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la vitamine D en sa forme active. Chez ces patients il faut surveiller la calcémie et la calciurie. Le produit doit être utilisé avec précaution chez les insuffisants rénaux avec surveillance du bilan phosphocalcique. En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose. En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrose-isomaltase. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS Associations nécessitant des précautions d'emploi : + Digitaliques : l'administration orale de calcium associé à la vitamine D augmente la toxicité des digitaliques (risque de troubles du rythme). Une stricte surveillance clinique, et, s'il y a lieu, un contrôle de l'ECG et de la calcémie sont nécessaires. + Biphosphonate, fluorure de sodium : il est conseillé de respecter un délai minimum de deux heures, avant de prendre du calcium (risque de diminution de l'absorption digestive du biphosphonate et du fluorure de sodium). + Diurétiques thiazidiques : une surveillance de la calcémie est recommandée (diminution de l'élimination urinaire du calcium). + Tétracyclines par voie orale : il est recommandé de décaler d'au moins trois heures la prise de calcium (diminution possible de l'absorption des tétracyclines). + En cas d'administration supplémentaire de vitamine D à forte dose, un contrôle hebdomadaire de la calciurie et de la calcémie est indispensable. + Phénytoïne, barbituriques : diminution possible de l'effet de la vitamine D<sub>3</sub> par inhibition de son métabolisme. + Glucocorticoïdes : diminution possible de l'effet de la vitamine D<sub>3</sub>. Aliments : possibilité d'interactions avec des aliments (par exemple contenant de l'acide oxalique, des phosphates ou de l'acide phytique). GROSSESSE ET ALLAITEMENT : ce produit peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement. Cependant, la dose journalière ne doit pas dépasser 1500 mg de calcium et 600 UI de vitamine D<sub>3</sub>. Pendant la grossesse, le surdosage en cholestérol doit être évité : des surdosages en vitamine D pendant la gestation ont eu des effets tératogènes chez l'animal. Chez la femme enceinte, les surdosages en vitamine D doivent être évités car l'hypercalcémie permanente peut entraîner chez l'enfant un retard physique et mental, une sténose aortique supralvulaire ou une rétinopathie. Cependant, plusieurs enfants sont nés sans malformation après administration de très fortes doses de vitamine D<sub>3</sub> pour une hypoparathyroïdie chez la mère. La vitamine D<sub>3</sub> et ses métabolites passent dans le lait maternel. EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES : aucun effet connu, ni attendu. EFFETS INDÉSIRABLES : les effets indésirables sont repris ci-dessous, classés selon les systèmes d'organes et la fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : peu fréquents (>1/1000, <1/100) ou rares (>1/10000, <1/1000). Troubles du métabolisme et de la nutrition : peu fréquents : hypercalcémie et hypercalciurie. Affections gastro-intestinales rare : constipation, flatulence, nausées, douleurs abdominales, diarrhée. Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : rare : prurit, rash cutané et urticaire. SURDOSAGE : le surdosage se traduit par une hypercalciurie et une hypercalcémie dont les symptômes sont les suivants : nausées, vomissements, polydipsie, constipation. Traitement : arrêt de tout apport calcique et vitaminique D, réhydratation. Un surdosage chronique en vitamine D<sub>3</sub> peut provoquer des calcifications vasculaires et tissulaires en raison de l'hypercalcémie. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES : classe pharmacothérapeutique : apport vitamines-D calcique. Code ATC : A12AX. La vitamine D corrige l'insuffisance d'apport en vitamine D. Elle augmente l'absorption intestinale du calcium et sa fixation sur le tissu ostéoïde. L'apport de calcium corrige la carence calcique alimentaire. Les besoins chez les personnes âgées sont estimés à 1500 mg/jour de calcium et 500-1000 UI/jour de vitamine D. La vitamine D et le calcium corrigent l'hyperparathyroïdisme sénile secondaire. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES : Carbonate de calcium : en milieu gastrique, le carbonate de calcium libère l'ion calcium, en fonction du pH. Le calcium est essentiellement absorbé dans la partie haute de l'intestin grêle. Le taux d'absorption par voie gastro-intestinale est de l'ordre de 30% de la dose ingérée. Le calcium est éliminé par la sueur et les sécrétions digestives. Le calcium urinaire dépend de la filtration glomérulaire et du taux de réabsorption tubulaire du calcium. Vitamine D<sub>3</sub> : la vitamine D<sub>3</sub> est absorbée dans l'intestin et transportée par liaisons protéiques dans le sang jusqu'au foie (première hydroxylation) et au rein (deuxième hydroxylation). La vitamine D<sub>3</sub> non hydroxylée est stockée dans les compartiments de réserve tels que les tissus adipeux et musculaires. Sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de quelques jours. Elle est éliminée dans les fèces et les urines. DURÉE DE CONSERVATION : 30 mois. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. FORMES ET PRÉSENTATIONS : 338 096-0 : boîte de 2 tubes (polypropylène) de 15 comprimés. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE : médicament non soumis à prescription médicale. DATE DE RÉVISION DU TEXTE : fév. 2009.

IDEOS® 500 mg / 400 IU, suckable or chewable tablet. COMPOSITION: calcium 500 mg (corresponding to calcium carbonate 1250 mg), cholecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) 400 IU (corresponding to cholecalciferol concentrate (powder form) 4 mg). Excipients: xylitol, sorbitol, povidone, magnesium stearate, lemon flavouring (essential oils of lemon, orange, litsea cubeba, maltodextrin, acacia gum, sodium citrate). Composition of the vitamin D<sub>3</sub>: cholecalciferol, alpha-tocopherol, edible fat, gelatin, saccharose, maize starch. PHARMACEUTICAL FORM: suckable or chewable tablet. THERAPEUTIC INDICATIONS: Correction of vitamin D and calcium combined deficiency in elderly people. Vitamin D and calcium supplementation as an adjunct to specific therapy for osteoporosis treatment in patients with established, or at high risk of vitamin D and calcium combined deficiencies. POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION: For adults only. Oral use. Chew or suck the tablets. One tablet twice a day. CONTRAINDICATIONS: Hypercalcaemia, hypercalciuria, calcium lithiasis (renal lithiasis). Long term immobilisation in combination with hypercalciuria and/or hypercalcaemia (see Warnings and special precautions for use). Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients. WARNINGS AND SPECIAL PRECAUTIONS FOR USE: In case of prolonged immobilisation in patients with hypercalciuria and/or hypercalcaemia, vitamin D and calcium treatment should only be resumed when the patient becomes mobile (see Contraindications). In case of long term treatment, it is advisable to monitor serum and urinary calcium levels and kidney function (plasma creatinine levels). It is advisable to reduce or interrupt treatment temporarily if urinary calcium exceeds 7.5 mmol/24h (300 mg/24h). In case of combined treatment with digitalis, biphosphonate, sodium fluoride, thiazide diuretics, tetracyclines see interactions with other medicines. Take account of the dose of vitamin D by unit dose (400 IU) and any other prescription of vitamin D. Additional administration of vitamin D or calcium should be carried out under strict medical supervision. In such situation, weekly monitoring of serum and urinary calcium is absolutely necessary. The product should be prescribed with caution in patients with sarcoidosis because of possible increased metabolism of vitamin D to its active form. These patients should be monitored for serum and urinary calcium. The product should be used with caution in patients with renal insufficiency and the effects on calcium and phosphate homeostasis should be monitored. Ideos chewable tablets contain sorbitol, patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not take this medicine. INTERACTIONS WITH OTHER DRUGS AND OTHER INTERACTIONS: Combination requiring precautions for use: In case of treatment with medicines containing digitalis, the oral administration of calcium combined with vitamin D increase the toxicity of digitalis (risk of dysrhythmia). Strict medical supervision and if necessary, monitoring electrocardiographic and calcaemia are necessary. In case of concomitant treatment with a biphosphonate or with sodium fluoride, it is advisable to allow a minimum period of two hours before taking the calcium (risk of reduction of the gastrointestinal absorption of biphosphonate and sodium fluoride). In case of treatment with thiazide diuretics which reduce urinary elimination of calcium, supervision of calcaemia is recommended. In case of treatment with tetracyclines by the oral route, it is advisable to delay taking the calcium by at least three hours (possible reduction in the absorption of tetracyclines). In the event of additional administration of vitamin D, at high dosage, a weekly monitoring of serum and urinary calcium is absolutely necessary. Concomitant treatment with phenytoin or barbiturates can decrease the effect of vitamin D<sub>3</sub> because of metabolic inactivation. Concomitant use of a glucocorticosteroid can decrease the effect of vitamin D<sub>3</sub>. Possible interactions with food (e.g. containing oxalic acid, phosphate or phytic acid). PREGNANCY AND LACTATION: Ideos may be used during pregnancy and lactation. However, the daily intake should not exceed 1500 mg calcium and 600 IU vitamin D<sub>3</sub>. In pregnancy, an overdose of cholecalciferol must be avoided: Overdoses of vitamin D during pregnancy have been shown teratogenic effects in animals. In pregnant women: overdoses of vitamin D must be avoided as permanent hypercalcaemia can lead to physical and mental retardation, supravalvular aortic stenosis and retinopathy in the child. There are however several case reports of administration of very high doses in hypoparathyroidism in the mother; where normal children were born. Vitamin D and its metabolites pass into the breast milk. However, the effect should be considered when giving additional vitamin D to the child. EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES: No data are known about the effect of this product on driving capacity. However, an effect is unlikely. SIDE EFFECTS: Adverse reactions are listed below, by system organ class and frequency. Frequencies are defined as: uncommon (>1/1000, <1/100) or rare (>1/10 000, <1/1000). Metabolism and nutrition disorders: uncommon: hypercalcaemia and hypercalciuria. Gastrointestinal disorders: rare: constipation, flatulence, nausea, abdominal pain and diarrhoea. Skin and subcutaneous disorders: rare: pruritus, rash and urticaria. OVERDOSE: Overdose is expressed by hypercalcaemia and hypercalcaemia, the symptoms of which are as follows: nausea, vomiting, thirst, polydipsia, polyuria, constipation. Chronic overdoses can lead to vascular and organ calcifications as a result of hypercalcaemia. Treatment: stop all intake of calcium and vitamin D, rehydration. PHARMACODYNAMIC PROPERTIES: Pharmacotherapeutic group: vitamin D calcium supplement. ATC code: A12AX. Vitamin D corrects an insufficient intake of vitamin D. It increases intestinal absorption of calcium and its fixation on the osteoid tissue. Calcium intake corrects a lack of calcium in the diet. The commonly accepted requirement of calcium in the elderly is 1500 mg/day. The optimal amount of vitamin D in the elderly is 500-1000 IU/day. Vitamin D and calcium correct secondary senile hyperparathyroidism. PHARMACOKINETIC PROPERTIES: Calcium Carbonate: In the stomach, calcium carbonate releases calcium ion as a function of pH. Calcium is essentially absorbed in the proximal part of the small intestine. The rate of absorption of calcium in the gastrointestinal tract is of the order of 30% of the dose ingested. Calcium is eliminated in sweat and gastrointestinal secretions. The urinary calcium excretion depends on the glomerular filtration and rate of tubular reabsorption of calcium. Vitamin D<sub>3</sub> is absorbed from the intestine and transported by protein binding in the blood to the liver (first hydroxylation) and to the kidney (2nd hydroxylation). Non hydroxylated vitamin D<sub>3</sub> is stored in reserve compartments such as muscle and adipose tissues. Its plasma half-life is of the order of several days; it is eliminated in faeces and urine. SHELF-LIFE: 30 months. SPECIAL PRECAUTIONS FOR STORAGE: Do not store above 25°C. PHARMACEUTICAL FORMS AND PRESENTATIONS: 15 tablets in polypropylene tube; box of 2 tubes (MA n°338 096-0). PRESCRIPTION AND DISPENSING CONDITIONS: Not submitted to medical prescription. TEXT REVISION DATE: February 2009.





  
**FORTEO<sup>®</sup>**

teriparatid

NOVA KOST. NOVA MOĆ.



*Lilly*

 PharmaSwiss  
Choose More Life

