

A C T A

RHEUMATOLOGICA

BELGRADENSIA

.....

Godište 38 * Saplement 1 * 2008
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

GODIŠNJI KONGRES REUMATOLOGA SRBIJE
SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM, IVANJICA 2008

ORGANIZACIONI ODBOR

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

NAUČNI ODBOR

Prof. dr Dušan Stefanović, predsednik,
Doc. dr Milan Petronijević, sekretar
Mr sci. Dr Ksenija Gardašević, sekretar
Dr sci. med. dr Branislava Glišić
Dr Milica Basarić, sekretar
Dr Nikola Gavrilov, sekretar
Prof. dr Branislav Bobić,
NS dr sci med. Slobodan Branković,
Prof. dr Nemanja Damjanov,
Prof. dr Aleksandar Dimić,
Prof. dr Zorica Marković,
Prof. dr Radmila Petrović,
prof. dr Nada Pilipović,
Dr sci Ljiljana Petrović-Rackov,
Prof. dr Aleksandra Stanković,
Prof. dr Roksanda Stojanović
VNS dr sci. dr Ljudmila Stojanović,
Gordana Ristanović, teh. sekretar

**DOBRODOŠLI NA GODIŠNJI KONGRES UDRUŽENJA REUMATOLOGA SRBIJE
IVANJICA 2008**

SADRŽAJ

PLENARNA PREDAVANJA (PL)

- PL 01 Radmila Petrović
LUPUS NEPHRITIS
- PL 02 Ljudmila Stojanović
ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM: DOSTIGNUĆA I DILEME (25 godina definicije)
- PL 03 Vlastimir Mladenović
REAKTIVNI ARTRITIS
- PL 04 Dušan Stefanović
LEČENJE REUMATSKIH BOLESTI METOTREXATOM
- PL 05 Roksanda Stojanović
AKCIONI PLAN ZA MUSKULOSKELETNE BOLESTI U OKVIRU STRATEGIJE ZA PREENCIJU I KONTROLU HRONIČNIH NEZARAZNIH BOLESTI REPUBLIKE SRBIJE
- PL 06 Slobodan Branković
SPRODELJUJUĆI LEKOVI ZA LEČENJE OSEOPOROZE

PREDAVANJA PO POZIVU (PP)

- PP 03 Srđan Novak
SIGURNOST PRIMJENE BIOLOŠKIH LEKOVA
- PP 04 Dušanka Martinović Kaliterna
UTJECAJ ESTROGENA NA RAZINU ANTIKARDIOLOPINSKIH PROTUTIJELA U BOLESICA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM
- PP 06 Snežana Miševska-Perčinkova
RITUKSIMAB U TERAPIJI REUMATOIDNOG ARTRITISA - NAŠA ISKUSTVA
- PP 07 Šekib Sokolović
NAŠA ISKUSTVA I PREPORUKE U LIJEČENJU REUMATOIDNOG ARTRITISA RITUXIMABOM
- PP 08 *Nada Pejnović, Athanassios Vratimos, Sang Hee Lee), Dusan Popadic , Kiyoshi Takeda, Shizuo Akira , Woon Ling Chan*
POVEĆANE ATEROSKLEROTIČNE LEZIJE U IL-18-DEFICIJENTNIH APOE-'KNOCK-OUT' MISEVA KORELIRAJU SA PRISUSTVOM TH17 ČELIJA I INTERLEUKINA-23

KLINIČKI ČASOVI (KČ)

- KČ 1 **KOŽNE MANIFESTACIJE REUMATSKIH BOLESTI**
Rukovodilac: Doc. dr Radoš Zečević
- Radoš D. Zečević
Promene na koži kod bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom
Željko Mijušković, Lidija Kandolf Sekulović
Promene na koži u drugim sistemskim bolestima vezivnog tkiva

KČ 2 JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS

Rukovodilac: Prof. dr Jelena Vojnović

Prof. dr R.Stojanović

Juvenilni hronični artritis - juvenilni idiopatski artritis; razlozi za promene

Mr sci .med. dr Gordana Sušić

Kriterijumi za dijagnozu podtipova JIA

Prof. dr Jelena Vojnović

Terapijski algoritmi podtipova JIA

KRATKI SADRŽAJI ORIGINALNIH RADOVA

SISTEMSKE BOLESTI VEZIVNOG TKIVA

US 01 - US 05.....

P 01 - P 017.....

METABOLIČKE BOLESTI ZGLOBOVA I KOSTIJU

US 06 - US 10

P18 - P 25.....

REUMATOIDNI ARTRITIS I SPONDILOARTROPAZIJE

US 11 - US 15.....

P 26- P 33.....

REUMATSKE BOLESTI DECE

US 16

P 34- P 36.....

DEGENERATIVNE BOLESTI ZGLOBOVA I KIČMENOG STUBA DRUGE REUMATSKE BOLESTI

US 17 - US 20.....

P 37- P 53

**PLENARNA
PREDAVANJA**

TEMA: SISTEMSKE BOLESTI VEZIVNOG TKIVA**PL 01**

Institut za reumatologiju, Beograd

LUPUSNI NEFRITIS: PATOLOGIJA, PATOGENEZA I TERAPIJSKI PRISTUP

RADMILA PETROVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Lupusni nefritis je kompleksni entitet koji se ispoljava različitom kliničkom slikom, heterogenim histopatološkim nalazima i različitim patogenetskim mehanizmima. Nova saznanja o prognostičkom značaju pojedinih morfoloških lezija dovela su do najnovije klasifikacije Internacionalnog društva za nefrologiju i Društva za renalnu patologiju (tabela 1) koja je predložena 2004. godine koja razdvaja bolesnike koji imaju segmentne lezije na bazi procenta zahvaćenih glomerula na klasu III i na klasu IV, ističući prognostički značaj fokalno-segmentnog glomerulonefritisa koji je ranije bio klasifikovan kao klasa III, a često je imao lošiju prognozu od difuznog proliferativnog glomerulonefritisa. Različita patološka slika usko je povezana sa različitom patofiziologijom. Klasične lezije, nalaz imunskih depozita u difuznom LN (klasa IV) posledica su depozicije imunskih agregata u perifernim kapilarnim petljama. Suprotno tome, segmentne lezije u FSGN često se karakterišu nekrotizujućom lezijom glomerulskih kapilarnih petlji bez nalaza agregata imunskih kompleksa. Membranski glomerulonefritis (klasa V) se odlikuje depozitima imunskih agregata u subepitelijumskom regionu glomerulskih kapilarnih petlji koji nastaju interakcijom filtrovanih slobodnih autoantitela sa antigenom koji se nalazi in situ na spoljnoj površini glomerulske bazalne membrane. Fenomen lupusne podocitopatije povezuje se sa minimalnim mezangijskim LN ili sa fokalno-segmentnom glomeruloskleroza u retkim slučajevima kod kojih se razvija nefrotski sindrom zbog oštećenja bazalne membrane usled fuzije prstastih nastavaka epitelnih ćelija koja je posredovana T-ćelijskim citokinskim mehanizmima.

Paradigma savremenog lečenja lupusnog nefritisa je snažna imunosupresivna terapija u relativno kratkom periodu, 3–6, najviše 12 meseci da se postigne remisija bolesti (tzv. faza idukcije) a zatim faza održavanja odgovora dugotrajnom primenom (5–10 godina) bezbednijih imunosupresivnih lekova. Glikokortikoidi su neizostavni deo indukcione faze lečenja zajedno sa ciklofosfamidom, sa podjednakom efikasnošću velikih pulsnihi doza i malih pulsnihi doza. Mikofenolat mofetil je na dobrom putu da postane konkurent ciklofosfamidu u ovoj fazi lečenja. Terapija održavanja remisije obuhvata primenu azatioprina ili mikofenolat mofetila. Biološki agensi sa visokoselektivnom imunosupresijom tek treba da dokažu svoju efikasnost u lečenju ovog kompleksnog entiteta.

Ključne reči: lupusni nefritis, patološka klasifikacija, patogeneza, lečenje

Lupusni nefritis (LN) je po svojoj učestalosti, morbiditetu i mortalitetu najvažnija manifestacija sistemskog eritemskog lupusa (SEL). Približno 50% bolesnika sa SEL ima znake nefritisa koji se klinički ispoljava različito: od blagih urinarnih poremećaja, kao što su proteinurija i patološki sediment urina, do teškog nefrotskog ili nefritičnog sindroma. Heterogenost kliničke prezentacije nije uvek

usaglašena sa inače heterogenim histopatološkim nalazom što imperativno nalaže potrebu renalne biopsije čim bolesnik ispuni kriterijume za renalnu bolest prema definiciji Kriterijuma za klasifikaciju SEL Američkog koledža za reumatologiju.

Patologija i morfološka klasifikacija lupusnog nefritisa

Važnost uvida u renalnu patologiju pokazana je brojnim studijama koje su dokazale prognostički značaj određenih patohistoloških klasa koje definišu ekstenzivnost, lokalizaciju i vrstu promena u glomerulima bubrega, kao i prognostički značaj indeksa aktivnosti i indeksa hroničnosti lezija. Morfološka klasifikacija lupusnog nefritisa Svetske zdravstvene organizacije usvojena 1982.g. doživela je modifikaciju 1995.g. čiji je značaj u prepoznavanju i odvajanju fokalno segmentnih inflamacijskih lezija (klasa III) od globalnih inflamacijskih lezija koje se viđaju u difuznom proliferativnom glomerulonefritisu (klasa IV). Bolesnici sa fokalno segmentnim glomerulonefritisom imaju lošiju prognozu od onih sa difuznim proliferativnim glomerulonefritisom, što ukazuje da stepen težine ne mora da bude proporcionalan količini glomerulske inflamacije, već da značajnu ulogu imaju patogenezi mehanizmi koji stoje u osnovi glomerulskih lezija (1). Najnovija klasifikacija Internacionalnog društva za nefrologiju i Društva za renalnu patologiju (tabela 1) koja je predložena 2004. godine razdvaja bolesnike koji imaju segmentne lezije na bazi procenta zahvaćenih glomerula na klasu III i na klasu IV (2). Pacijenti sa većinom zahvaćenih glomerula svrstavaju se u klasu IV-S mada postoji mogućnost greške s obzirom na to da se renalnom biopsijom najčešće dobija relativno mali broj glomerula.

Lupusni nefritis je kompleksni entitet. Različite histopatološke promene ukazuju na heterogene patogeneze mehanizme. Klasične lezije, nalaz imunskih depozita u difuznom LN (klasa IV) posledica su depozicije imunskih agregata u perifernim kapilarnim petljama. Suprotno tome, segmentne lezije u FSGN često se karakterišu nekrotizujućom lezijom glomerulskih kapilarnih petlji bez nalaza agregata imunskih kompleksa, slično oligoimunskim nekrotizujućim lezijama mikroskopskog poliarteritisa koji je posredovan ćelijskim imunskim odgovorom. Membranski glomerulonefritis (klasa V) se odlikuje depozitima imunskih agregata u subepitelijumskom regionu glomerulskih kapilarnih petlji koji nastaju interakcijom filtrovanih slobodnih autoantitela sa antigenom koji se nalazi in situ na spoljnoj površini glomerulske bazalne membrane. U teškom lupusnom DPGN mogu se naći i glomerulske mikrovaskularne tromboze koje su se objašnjavale teškom inflamacijom, ali one mogu biti patogenetski povezane sa prisustvom antifosfolipidnih antitela ili udružene sa trombotičkom trombocitopenijskom purpurom. Fenomen tzv. lupusne podocitopatije povezuje se sa minimalnim mezangijskim LN ili sa fokalno-segmentnom glomerulosklerozom u retkim slučajevima kod kojih se razvija nefrotski sindrom zbog oštećenja bazalne membrane usled fuzije prstastih nastavaka epitelnih ćelija koja je posredovana T-ćelijskim citokinskim mehanizmima (3).

Tabela 1.

*Klasifikacija lupusnog nefritisa Internacionalnog društva za nefrologiju
Društva za renalnu patologiju (ISN/RPS), 2003*

Klasa I	Minimalni mezangijski lupusni nefritis Normalni glomeruli pri svetlosnoj mikroskopiji, ali se imunofluorescencijom nalaze mezangijski imunski depoziti.
Klasa II	Mezangijski proliferativni lupusni nefritis Samo mezangijska hipercelularnost bilo kojeg stepena ili ekspanzija mezangijskog matriksa pro svetlosnoj mikroskopiji, sa mezangijskim imunskim depozitima. Mogu se videti vrlo retki izolovani subepitelni ili subendotelni depoziti imunofluorescencijom ili elektronskom mikroskopijom, ali ne i svetlosnom mikroskopijom.

Klasa III	Fokalni lupusni nefritis^a Aktivni ili inaktivni fokalni, segmentni ili globalni endo-ili ekstrakapilarni glomerulonefritis koji zahvata manje od 50% svih glomerulusa, tipično sa fokalnim subendotelnim imunskim depozitima, sa mezangijumskim promenama ili bez njih.
Klasa III(A)	Aktivne lezije: fokalni proliferativni lupusni nefritis
Klasa III(A/C)	Aktivne i hronične lezije: fokalni proliferativni i sklerozirajući lupusni nefritis
Klasa III(C)	Hronične inaktivne lezije sa glomerulskim ožiljcima: fokalni sklerozirajući lupusni nefritis
Klasa IV	Difuzni lupusni nefritis^b Aktivni ili inaktivni difuzni, segmentni ili globalni endo- ili ekstrakapilarni glomerulonefritis koji zahvata više od 50% svih glomerulusa, tipično sa difuznim subendotelnim imunskim depozitima, sa mezangijskim promenama ili bez njih. Ova klasa je podeljena u difuzni segmentni (IV-S) LN kada najmanje 50% zahvaćenih glomerulusa ima segmentne lezije i na difuzni globalni (IV-G) LN kada više od 50% zahvaćenih glomerulusa ima globalne lezije. Pojam segmentni označava glomerulsku leziju koja obuhvata manje od polovine glomerulskog klubeta. Ova klasa uključuju slučajeve sa difuznim "wire loop" depozitima ali sa malo ili bez glomerulske proliferacije.
Klasa IV-S(A)	Aktivne lezije: difuzni segmentni proliferativni lupusni nefritis
Klasa IV-G(A)	Aktivne lezije: difuzni globalni proliferativni lupusni nefritis
Klasa IV-S(A/C)	Aktivne i hronične lezije: difuzni segmentni proliferativni i sklerozirajući LN
Klasa IV-G(A/C)	Aktivne i hronične lezije: difuzni globalni proliferativni i sklerozirajući LN
Klasa IV-S(C)	Hronične inaktivne lezije sa ožiljcima: difuzni segmentni sklerozirajući LN
Klasa IV-G(C)	Hronične inaktivne lezije sa ožiljcima: difuzni globalni sklerozirajući LN
Klasa V	Membranozni lupusni nefritis Globalni ili segmentni subepitelni imunski depoziti ili njihove morfološke sekvele pri svetlosnoj mikroskopiji i imunofluorescencijom ili elektronskom mikroskopijom, sa ili bez alteracija mezangijuma. Klasa V se može javiti u kombinaciji sa klasom III ili IV, i tada će obe klase biti dijagnostikovane. Klasa V lupusnog nefritisa može pokazivati uznapredolu sklerozu.
Klasa VI	Lupusni nefritis sa uznapredovalom sklerozom najmanje 90% globalno skleroziranih glomerulusa bez rezidualne aktivnosti

^a Pokazuje proporciju glomerulusa sa aktivnim i sa sklerotičnim lezijama.

^b Pokazuje proporciju glomerulusa sa fibrinoidnom nekrozom i/ili ćelijskim polumesecima

Pokazuje i stepen (blaga, umerena, teška) tubularne atrofije, intersticijske inflamacije i fibroze, težinu arterioskleroze ili drugih vaskularnih lezija.

ISN/RPS = International Society of Nephrology/Renal Pathology Society;

S = segmentni; G = globalni; LN= lupusni nefritis

Patogeneza lupusnog nefritisa

Opšte je prihvaćeno da lupusni nefritis počinje deponovanjem imunskih kompleksa u bubrežnim glomerulusima. Mehanizam stvaranja imunskih depozita bio je predmet brojnih debata a prihvaćene su tri teorije: 1. deponovanje imunskih kompleksa iz cirkulacije; 2. direktno vezivanje «unakrsno» reaktivnih antitela za endogene renalne antigene; i 3. direktno vezivanje za endogene antigene lokalizovane u bubregu po modelu «usađenog» antigena. Ova tri mehanizma se međusobno ne isključuju, pa je moguće da svi imaju izvesnu ulogu u različitim fazama bolesti (4).

Uloga anti-dsDNK antitela u patogenezi lupusnog nefritisa utemeljena je brojnim nalazima: korelacija serumskih koncentracija sa nefritisom, prisustvo anti-DNK antitela u imunskim depozitima u glomerulima i glomerulskim eluatima ljudi i miševa sa lupusnim nefritisom, indukcija nefritisa ubrizgavanjem anti-DNK antitela mišjem modelu. Međutim, nisu sva anti-DNK antitela nefritogena. Eluati bubrežnog tkiva pokazuju da su dominantno IgG izotipa i da vezuju komplement, a deponovana antitela su jačeg katjonskog naboja nego njihovi serumski odeljci. Za razliku od nepatogenih autoanti-

tela, nefritogena autoantitela su visoko unakrsno-reaktivna i imaju sposobnost da se vezuju za ekstracelijske antigene, npr. za površinu mezangijskih ćelija i bazalnu membranu. Pokazano je da su unakrsno reaktivni epitopi za anti-dsDNK aktinin-alfa4, alfa-enolaza, laminin, heparan sulfat, kardiolipin, fosforilholin (5). Alfa-aktinin je uvrnuti antiparalelni proteinski dimer čija je površina negativnog naboja a nalazi se na mezangijalnim ćelijama i aktinskom citoskeletonu unutar prstastih nastavaka podocita. Vezivanje za alfa-aktinin bilo zbog sličnosti molekulske strukture, bilo zbog negativnog naboja, može da pokrene proliferativni lupusni nefritis. Heparan sulfat sadrži brojne sulfatne grupe i odgovoran je za većinu anjonskih mesta na glomerulskoj bazalnoj membrani (GBM). Visoko-avidna anti-dsDNK antitela mogu da se vežu za molekule sa jako negativnim nabojem kao što je heparan-sulfat.

Izgleda da je model usađenog antigena najoperativniji mehanizam patogeneze lupusnog nefritisa. Intraćelijski antigeni oslobođeni u cirkulaciju posle ćelijske smrti mogu da se deponuju na različitim mestima unutar glomerulusa gde mogu da posluže kao gnezdo za vezivanje cirkulišućih autoantitela. Pokazano je da niskomolekulska DNK i histoni mogu da igraju ovakvu ulogu, ali skorašnja otkrića centralnu ulogu pripisuju nukleozomima, koji predstavljaju osnovne jedinice hromatina koje se oslobađaju iz apoptotičnih ćelija (6) Poremećena apoptoza i/ili nedovoljno uklanjanje apoptotičkog materijala karakteristični su za SEL. Nukleozomni materijal identifikovan je u imunskim depozitima u lupusnom nefritisu duž GBM i u mezangijskom matriksu. Katjonski histoni u sastavu nukleozoma vezuju se za anjonski heparan-sulfat na GBM, a usađeni nukleozom predstavlja supstrat za vezivanje kako anti-DNK, tako i antinukleozomalnih antitela. Heparin, koji je strukturno sličan heparan-sulfatu može da spreči deponovanje imunskih kompleksa na GBM i razvoj proteinurije i glomerulskih lezija. Pokazano je da nukleozomi imaju relativno visok afinitet i za kolagen tip IV i laminin (7).

Vezivanje autoantitela za renalne strukture pokreće kaskadu inflamacijskih događaja koja obuhvata aktivaciju komplementa (preko Fc receptora), produkciju citokina od strane parenhimskih ćelija bubrega, indukciju ekspresije athezionih molekula na endotelnim ćelijama što ima za posledicu regrutaciju B ćelija, T ćelija, makrofaga i dentritičnih ćelija u inflamirano tkivo bubrega. Aktivacijom komplementa i stvaranjem anafilatoksina (C3a/C5a) i kompleksa membranskog ataka stvaraju se značajni medijatori oštećenja. Ako su još prisutna anti-C1q antitela, pojačava se aktivacija komplementa preko klasičnog puta (8).

Osim preovlađujućeg imunokompleksnog mehanizma tkivnog oštećenja, mogući su i drugi, npr. tromboze posredovane antifosfolipidnim antitelima ili glomerulonefritis i vaskulitis pokrenut anti-neutrofilnim citoplazmatskim antitelima. Za ishod bolesti od interesa je i uloga intersticijske inflamacije kojoj se ne poklanja značajna pažnja u Klasifikaciji lupusnog nefritisa. Intersticijska fibroza zajedno sa hipertenzijom je prediktivni faktor terminalne bubrežne insuficijencije, a tubulska atrofija upućuje na perzistentnu proteinuriju. Intersticijske ćelije, ćelije tubula i endotelne ćelije peritubularnih kapilara, uz imuno-inflamacijske ćelije igraju važnu ulogu u oštećenju nefrona u lupusnom nefritisu. Albuminurija pobuđuje brzo stvaranje vodonik-peroksida u ćelijama proksimalnih tubula, indukuje sintezu vazokonstriktornog peptida endotelina-1, transformišućeg faktora rasta-beta 1 (TGF-beta-1) i produkciju interleukina-8, koji je moćni hemotaktični agens za limfocite i neutrofile dovodeći do intersticijske inflamacije (9).

Lečenje

Lečenje lupusnog nefritisa značajno je unapređeno poslednjih dekada kombinovanom imunosupresivnom terapijom glikokortikoidima (GK) i citotoksičnim lekovima. Paradigma savremenog lečenja lupusnog nefritisa je snažna imunosupresivna terapija u relativno kratkom periodu, 3 –6, najviše 12 meseci da se postigne remisija bolesti (tzv. faza indukcije) a zatim faza održavanja odgovora dugotrajnom primenom (5 – 10 godina) bezbednijih imunosupresivnih lekova (10).

U fazi indukcije, glikokortikoidi u srednjim ili visokim dozama su nezaobilazna terapija. U proliferativnim oblicima lopusnog nefritisa najčešće se inicijalno daje trodnevni intravenski puls (3 x 500 – 1000 mg), koji dozvoljava bržu redukciju doze GK, tj. smanjenje doze na 0.5 mg/kg TM. Glavni izbor je u režimu primene ciklofosfamida. Režim visokih doza ciklofosfamida (CY) prema modelu Nacionalnih instituta za zdravlje (NIH) Sjedinjenih Američkih Država podrazumeva visoke doze CY koje se daju jednom mesečno u toku 6 meseci, pri čemu je početna doza 0.75 – 1 g/m²TP koja se zatim povećava pri sledećim aplikacijama dok broj leukocita 14. dana ne bude između 1500 i 4000/mikrolitar. Indukciona faza se nastavlja tromesečnim pulsevima i.v. CY koji se daju još 2 godine i/ili još 1 godinu posle postignute remisije. Među brojnim neželjenim pojavama ovog režima isticala se visoka učestalost infekcija i visok procenat (38-52%) insuficijencije ovarijuma, koji je kasnije redukovano primenom depo injekcija leuprolid acetata.

Ranih devedesetih godina prošlog veka kliničari St.Thomas Hospital u Londonu započeli su lečenje lopusnog nefritisa malim pulsevima CY u dozi od 500 mg u dvonedeljnom intervalu. Internacionalna randomizovana kontrolisana studija Euro-Lupus Nephritis Trial (ELNT) poredila je efikasnost tromesečne terapije malim pulsevima CY (6x500 mg svake 2 nedelje) i šestomesečnog indukcionog NIH režima uz terapiju održavanja primenom azatioprina (2 mg/kg) u obe grupe bolesnika. Rezultati su pokazali komparabilnu efikasnost oba režima, a manju toksičnost ELNT modela lečenja (11).

Azatioprin nije pokazao dovoljan potencijal kao indukciona terapija čak ni u kombinaciji sa nekoliko pulseva metiprednizolona (12).

Mikofenolat mofetil (MMF) za sada opravdava početni entuzijazam kako u terapiji održavanja, tako i po efikasnosti u fazi indukcije remisije. U otvorenoj randomizovanoj studiji Ginzlera i sar. posle 24 nedelje indukcionog lečenja pokazan je sličan potencijal MMF i i.v. pulsa CY (NIH), s tim što je u obe grupe postignut nizak procenat kompletne remisije, ali veći u grupi na MMF (22.5%) nego u grupi na CY režimu (5.8%). Teške infekcije i limfocitopenija su takođe bili ređi kod bolesnika koji su lečeni mikofenolatom (13). Rezultati 24.nedeljne randomizovane otvorene studije ASPREVA Lupus Management Study u kojoj poređena efikasnost MMF u dozi od 1 do 3 g dnevno (prema gastrointestinalnoj podnošljivosti) i NIH i.v CY režim u indukciji remisije kod 185 bolesnika pokazali su superiornost MMF nad i.v. CY, posebno u populaciji crne rase i meleza (14). U retrospektivnoj analizi uspeha mikofenolat mofetila kao primarne terapije membranoznog lopusnog nefritisa pokazana je kompletna remisija u oko 40% od 29 bolesnika, a prosečno vreme do remisije je iznosilo više od 7 meseci. Samo 2 od 11 bolesnika koji su postigli remisiju dobili su relaps bolesti posle prosečno 28 meseci od postignute remisije (15).

Za konačno pozicioniranje mikofenolat mofetila kao leka za indukcionu fazu lečenja lopusnog nefritisa treba sačekati rezultate dugoročnog praćenja (duže od 5 godina). Pri odluci o vrsti indukciono terapije treba uzeti u obzir i komplijansu bolesnika, cenu leka, ali i bezbednosni profil.

Za terapiju održavanja glavni izbor je između azatioprina i MMF. Retrospektivne studije su pokazale da oko 80% bolesnika razvija egzacerbaciju dok su na azatioprinu. Studija «MAINTAIN» je Evropska randomizovana multicentrična studija koja poredi efikasnost MMF i AZA u održavanju remisije kod bolesnika kod kojih je indukciono lečenje sprovedeno po režimu ELNT, a lečenje traje 5 godina. Šest bolesnika Instituta za reumatologiju uključeni su u ovu studiju, čiji se rezultati očekuju krajem 2009. godine.

Uprkos usavršavanju lečenja lopusnog nefritisa, oko 35% bolesnika dobija najmanje jednu epizodu relapsa bolesti, a 5-20% razvija terminalnu bubrežnu insuficijenciju posle 10 godina trajanja bolesti. Napredak znanja o patogenetskim mehanizmima doprinosi razvoju novih terapijskih sredsta-

va. U toku je ispitivanje mnogobrojnih bioloških agenasa u lupusnom nefritisu, kao što su rituximab (RTX, anti-CD20), ocrelizumab (anti-CD20), abatacept (CTLA-4Ig), belimumab (anti-Blys), atacicept (TACI-Ig). Specifičan agens je abetimus natrijum (LJP 394), lek koji sadrži 4 lanca dsDNK i predstavlja B ćelijski tolerogen koji redukuje nivoe anti-DNK u serumu bolesnika. Internacionalna klinička studija koja je u toku i u kojoj takođe učestvuje Institut za reumatologiju treba da odgovori na pitanje da li redukcija nivoa anti-dsDNK antitela može da spreči relaps lupusnog nefritisa (16).

LITERATURA

1. Najafi CC, Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001;59:2156-2163.
2. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65:521-530.
3. Lewis EJ, Schwartz MM. Pathology of lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:31-38.
4. Waldman M, Madaio MP. Pathogenic autoantibodies in lupus nephritis. *Lupus* 2005;14(1):19-24.
5. Mortensen ES, Fenton KA, Rekvig OP. Lupus nephritis. The central role of nukleosomes revealed. *Am J Pathol* 2008;172(2):275-283.
6. Van Bavel CC, Fenton KA, Rekvig OP, Van der Vlag J, Berden JH. Glomerular targets of nephritogenic autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;58 (7):1892-1899.
7. Muller S, Dieker J, Tincani A, Meroni PL. Pathogenic antinucleosome antibodies. *Lupus* 2008;17:431-436.
8. Carp DR. Complement and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:538-542.
9. Ferraccioli G, Romano G. Renal interstitial cells, proteinuria and progression of lupus nephritis: new frontiers for old factors. *Lupus* 2008; 17:533-540.
10. Bertias G, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C et al. EULAR recommendations for management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67(2):195-205.
11. Houssiau FA, Vasconcelos C, D Cruz D et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-2131.
12. Grootsholten C, Bajema IM, Florquin S, et al. Treatment with cyclophosphamide delays the progression of chronic lesions more effectively than does treatment with azathioprine plus methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:924-937.
13. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-2228.
14. Ginzler EM, Appel GB, Dooley MA et al. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide in the Aspreva Lupus Management Study (ALMS): efficacy by racial group. American College of Rheumatology Meeting 2007; Boston Late Breaking Abstract 13.
15. Kasitanon N, Petri M, Haas M, Magder LS, Fine DM. Mycophenolate mofetil as the primary treatment of membranous lupus nephritis with and without concurrent proliferative disease: a retrospective study of 29 cases. *Lupus* 2008;17:40-45.
16. Silverman GJ, Linnik MD. Therapeutic potential (2). *Lupus* 2008;17:262-265.

17.

*S U M M A R Y**Institute of Rheumatology – Belgrade***LUPUS NEPHRITIS: PATHOLOGY, PATHOGENESIS AND THERAPEUTIC APPROACH**

RADMILA PETROVIĆ

Lupus nephritis (LN) is a complex entity presenting with a various clinical features, heterogenous histopathology caused by different pathogenetic mechanisms. Recent knowledge about prognostic significance of characteristic morphological lesions led to the newest 2004 Classification proposed by the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society that separated patients with segmental lesions of lupus nephritis into Class III or Class IV on the basis of the percent of glomerular involvement. Patients with previously classified Class III (focal segmental glomerulonephritis) who had $\geq 50\%$ involvement would be reclassified into diffuse segmental, IV-S GN, sharing similar (or worse) prognosis with patients suffered a diffuse global proliferative LN. Morphologic heterogeneity is associated with immunopathogenesis. Minimal mesangial and mesangial proliferative LN are associated with mesangial deposits of immune complexes, while diffuse proliferative LN is characterized with subendothelial deposition of immune aggregates in the peripheral capillary loops. In contrast, the necrotizing lesions of the glomerular capillary loops seen in segmental forms of LN frequently do not display deposits of immune complexes suggesting that cell mediated immune injury is involved. Membranous LN (Class V) is characterized by immune complex deposits on the subepithelial area of glomerular capillary loops supporting pathogenetic concept of the interaction of filtered antibodies with antigen located or planted on the outer surface of glomerular basement membrane. It is believed that phenomenon of lupus podocytopathy is induced by T-cell cytokine mechanisms.

The paradigm of current treatment of lupus nephritis is an intensive immunosuppressive therapy for a short period of time, 3-6 months, to achieve disease remission (induction phase), followed by long-term (5-10 years) treatment with less toxic immunosuppressive drugs to maintain response (maintenance phase). High doses of prednisone or intravenous pulse/s of methylprednisolone in combination with cyclophosphamide (CY) pulses are the cornerstone of the treatment for induction phase. European regimen of low-dose intravenous CY has shown comparable efficacy and less toxicity in comparison with high-dose i.v.CY (NIH regimen). Some clinical trials suggest that mycophenolate mofetil (MMF) could be the concurrent to CY for induction treatment. For maintenance treatment the choice between azathioprine and MMF should be made. The benefit of numerous biologic agents with high-selective immunosuppressive effects need to be confirmed in clinical trials.

Key words: lupus nephritis, morphologic classification, pathogenesis, treatment.

PL 02

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

**ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM: DOSTIGNUĆA I DILEME
(25 godina definicije)**

LJUDMILA STOJANOVIĆ

Antifosfolipidni sindrom (AFS) opisan je 1983 g. Dvadeset pet godina intenzivnog istraživanja uključujući 12 Međunarodnih Kongresa, desetak monografija, više miliona objavljenih radova posvećenih AFS, doprinelo je boljem razumevanju kako kliničkog, tako i bazičnog aspekta ovog entiteta u medicini. Povećanje broja objavljenih i dijagnostikovanih bolesnika intenziviralo je bazična istraživanja usmerena ka patogenezi pojave antifosfolipidnih antitela (aFL), uključujući i istraživanja na eksperimentalnim modelima. Ostaje nejasno da li su samo aFL-a dovoljna za ispoljavanje kliničkih simptoma i znakova bolesti. Kao što se zna, bolest je primarno opisana u vidu „trias-a“ simptoma: tromboza, ponavljani gubici ploda i trombocitopenija, međutim ubrzo nakon toga vidjeno je da se AFS ispoljava praktično na svim sistemima i organima, odnosno ima sistemski karakter. Uvodjenje antikoagulantne i antiagregacione terapije znatno je poboljšalo prognozu AFS, ali upravo terapijski problemi i dalje ostavljaju AFS u fokusu istraživača više medicinskih grana. Trenutno je u toku veći broj multinacionalnih/multidisciplinarnih projekata, koji će pokušati da daju odgovor na još uvek brojna pitanja vezana za AFS, čije rešavanje tek čeka svoje vreme.

Ključne reči: *antifosfolipidni sindrom, antifosfolipidna antitela, lupusni antikoagulant, antikardiolipinska antitela, β -2 glikoprotein I.*

Skraćenice: *antifosfolipidni sindrom (AFS), primarni antifosfolipidni sindrom (PAFS), antifosfolipidna antitela (aFL), lupusni antikoagulant (LA), antikardiolipinska antitela (aKL), β -2 glikoprotein I (β -2GPI), sistemski eritemski lupus (SEL).*

1. KRITERIJUMI / SUBTIPOVI ANTIFOSFOLIPIDNOG SINDROMA

Postignuta je međunarodna saglasnost u pogledu »Preliminarnih kriterijuma za klasifikaciju antifosfolipidnog sindroma« (2) koji su prihvaćeni na posebnoj sednici, održanoj 1998.godine nakon 8-og Međunarodnog Konresa o aFL u Sapporou (Japan). Navedeni kriterijumi obuhvataju recidivantne tromboze bilo koje lokalizacije (arterijske i venske) i akušersku patologiju: recidivantni spontani pobačaji/uginuće ploda uz obavezno isključenje anatomske, hormonske i bilo koje genetske anomalije majke, a u prisustvu aFL: LA i/ili aKL i/ili β -2GPI.

Primarni AFS se definiše (3,4) u odsustvu osnovne bolesti, dok **sekundarni AFS** (sec.AFS) se ispoljava u okviru već dijagnostikovanog oboljenja. Najčešće se radi o sekundarnom AFS-u, kada se njegovi znaci i simptomi pojavljuju kod bolesnika sa nekom autoimunom bolesti (najpre u SEL-u). Stavovi istraživača i kliničara oko podele na PAFS, i sec.AFS bolesnika sa drugim bolestima, npr. sa idiopatskom trombocitopenijom, nekim infekcijama (npr. AIDS), malignitetima (limfomi, mijeloproliferativne bolesti) za sada nisu usaglašeni.

Posebni entitet predstavlja katastrofični AFS (**KAFS**), 1992g. (5) opisan od strane poznatog pionira u istraživanju AFS-a prof. R.A.Asherson-a (*»Asherson-ov sindrom«*), koji je ove godine preminuo. Radi se o fulminantnoj formi progresivne trombotične bolesti, tkz. »trombotskom stormu«. Problem i neophodnost izdvajanja KAFS-a od AFS-a postavljen je zbog izuzetno visoke smrtnosti (iznad 50%) uprkos primeni savremenih terapijskih tretmana (6).

Na jubilarnom „10th International Congress on Antiphospholipid Antibodies“, održanom u Italiji (Sicilija) 2002.godine jedan od pionira AFS-a, prof. G.R.V. Hughes (7), ozvaničio je postojanje **seronegativne** forme AFS-a, kod bolesnika sa kliničkim pojavama sindroma bez laboratorijske potvrde, odnosno LA i/ ili aKL. Osim toga, autor je podvukao veoma bitan ekonomski značaj problema AFS. Do tog saznanja se neizbežno došlo kada je dokazana uloga aFL u nastanku sledećih patoloških stanja:

- 1 od 5 CVI kod mladih osoba,
- 1 od 5 svih dubokih venskih tromboza,
- 1 od 5 svih izgubljenih trudnoća.

Predsedavajući Evropskim forumom aFL-a ("**European Forum on Antiphospholipid Antibodies**") prof. R. Cervera na svakom međunarodnom sastanku informiše (8) o rezultatima praćenja 1000 neselektovanih bolesnika sa AFS iz 13 država Evrope (20 referentnih ustanova). Predviđeno je ispitivanje ove grupe bolesnika tokom 10 godina, započet 2000g., projekat se završava 2010. godine. U okviru navedenog *Foruma* formirano je više međunarodnih radnih grupa i projekata, kao što su naprimer:

- MULTICENTRE STUDIES ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES, INFECTIONS AND AUTOIMMUNE DISEASES.
- the CAPS registry: <http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HT>.
- REGISTER FOR PEDIATRIC PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. Republika Srbija je ravnopravni član navedenih projekata i radnih tela.

Januara 2005. godine, prema konkursu Ministarstva nauke i zaštite životne sredine Republike Srbije započet je nacionalni projekat "*Multidisciplinarno istraživanje faktora rizika za nastanak tromboza u antifosfolipidnom sindromu*" (broj 145020). Obzirom da se projekat nastavlja sve do januara 2010. godine, neophodna je saradnja specijalista iz svih centara Srbije, radi izrade nacionalnog registra bolesnika sa AFS-om i upoređivanja iskustava stručnjaka više specijalnosti u praćenju ove populacije bolesnika.

2. ETIOPATOGENEZA

Kao i kod bilo koje druge autoimune bolesti, uzrok AFS-a nije poznat, a u diskusiji su multifaktorijalni agensi (9), najčešći su genetski, infekcijski i neki faktori spoljne sredine: pušenje, stres i dr. (10). Veći broj studija se bavi genetskim polimorfizmom obolelih od AFS-a (11,12). Dokazana je udruženost sa genetskim markerima trombofilije, kada aFL-a u cirkulaciji mogu biti „okidač“ u pojavi tromboza. Patogena uloga aFL-a pokazana je kod eksperimentalnih miševa, kod kojih infuzija aFL-a u trudnoći dovodi do insuficijencije placente, nakon čega nastupa spontani pobačaj (13). Nedvosmisleno je pokazano vezivanje aFL-a za ćelije trofoblasta preko adherisanog β -2GPI, što dovodi do smanjenja sekrecije i sinteze horionskog gonadotropina, neophodnog za normalni razvoj placente. Uloga TNF u ćelijskoj regulaciji endotelijalnih ćelija je neosporna, što je takodje pokazano na eksperimentalnim modelima, kod kojih injekcija aFL gravidnim miševima izaziva uginuće ploda.

Ispitivanje uloge sistema citokina u patogenezi AFS-a otvoreno je pitanje: kako i koliko citokini i hemokini učestvuju u pojavi patoloških promena.

Još uvek ostaje mnogo nejasnoća u patogenezi AFS-a, a jedna od njih je uloga inflamacije u AFS-u (14). U vezi sa tim, patogena uloga aFL-a u pojavi izazvane/ubrzane ateroskleroze veliki je izazov za istraživače. Na *in vitro* modelima, najpre eksperimentalnih miševa *NZBxNZW-F1* sojeva, pokazana je unakrsna reakcija između β -2GPI-zavisnih aFL-a i promena na endotelu praćena indukcijom proinflamatornih i prokoagulantnih fenotipa sa oksidacijom lipoproteina

Antitela na oxLDL se takođe smatraju delom ove grupe autoantitela, jer LDL sadrži kako fosfolipide tako i proteinski kofaktor-apolipoprotein B. U nizu studija je dokazana međusobna povezanost koronarne bolesti kod SEL bolesnika sa anti-oxLDL i aFL (15). Mehanizam hiperkoagulabilnosti nije do kraja razjašnjen, te su stoga važni radovi Vaarale sa saradnicima (16) koji su prvi pokazali ukrštenu reakciju antitela na oxLDL sa aFL. U svim slojevima ateroskleroznog plaka opisan je β_2 GPI, dok njegov titar koreliše sa stepenom unapredovanosti ateroskleroze. 1997 god. je prvi put opisan patogenetski mehanizam β_2 GPI (17). Pokazano je da u odsustvu aKL, β_2 GPI ima protektivnu ulogu inhibicijom preuzimanja oxLDL-a od strane makrofaga preko scavenger receptora (18). Međutim, ako u cirkulaciji postoje aKL, β_2 GPI se menja i na taj način se preuzimanje oxLDL-a povećava, ali u ovom slučaju, preko Fc receptora. Ništa manji značaj od navedenog imaju i anti-oxLDL antitela koja su nađena kod 22% bolesnika sa AFS i čiji je titar značajno povećan kod bolesnika sa arterijskim trombozama uz konstataciju da sama bolest (SEL) jeste najznačajniji faktor rizika za pojavu ubrzane ateroskleroze (19).

Međunarodna saradnja, svakako je veoma unapredila kvalitet znanja i saznanja o AFS-u. Osnovno je pitanje zašto kod niza bolesnika prisustvo u cirkulaciji u toku više meseci, godina pa i decenija visokih titrova aFL-a ne dovodi do pojave kliničkih manifestacija. Takodje veliku diskusiju izaziva činjenica zašto se kod drugih bolesnika sa niskim tirovima aFL-a ispoljava široka paleta AFS pojava na više sistema i organa. U toku je ispitivanje većeg broja patogenih autoantitela udruženih sa AFS-om (opisano do sada oko 25!), a razmatra se i mogućnost njihovog sinergijskog delovanja na pojavu kliničkih simptoma i znakova bolesti (20).

Za sada nema ni pokušaja standardizacije AFS-a: indeksom aktivnosti, hroniciteta ili drugih mogućih ekvivalenata radi boljeg praćenja bolesnika.

3. KLINIČKE DILEME

Dobro su poznati najznačajniji simptomi AFS-a (opisano u 1. poglavlju), međutim, na već spomenutom „10th International Congress on Antiphospholipid Antibodies“ naglašen je sistemski karakter bolesti. Predsedavajući Kongresa, prof.Y.Shoenfeld naglasio je da „*AFS više od sistemskog lupusa pokazuje sistemske pojave*“, odn., AFS se ispoljava simptomima i znacima **sistemske bolesti** sa mogućim oštećenjem bilo kog sistema ili organa (21).

Raznolikost patogeneze i kliničkog ispoljavanja odražava se u AFS-u i na različitim krvnim sudovima. Po pravilu recidivi tromboza se dešavaju kod istog bolesnika na istim krvnim sudovima: ako je imao prvu trombozu u arterijskoj mreži, najverovatnije će imati recidiv neke arterije (ne mora iste lokalizacije), a venske tromboze se ponavljaju, po pravilu, opet u venskom slivu. Razlog takvom kliničkom ispoljavanju nije jasan.

Osim toga, svi istraživači skreću pažnju na česte „*netrombotske pojave AFS-a*“ kao što su: trombocitopenija, livedo retikularis, horeja, epilepsija, migrenozne glavobolje, promene na srčanim zaliscima, nefropatija i dr., što za sada nema jasnog objašnjenja, te upravo stoga postavlja se logično pitanje novih dijagnostičkih/klasifikacionih kriterijuma bolesti.

4. TERAPIJSKI PROBLEMI

Cilj lečenja AFS-a je efikasna prevencija recidiva bolesti. Najčešće se koristi sledeći pristup (22, 23):

Prevencija tromboza:

1. Prva epizoda:
 - arterijska tromboza: dugoročno lečenje antikoagulansima (Sintron ili sl.): INR između 3.0- 4.0,
 - venska tromboza: dugoročno lečenje antikoagulansima: INR između 2.0-3.0.
2. Recidiv bilo koje lokalizacije: dugoročno lečenje antikoagulansima: INR između 3.0- 4.0.
3. Teški slučajevi (rezistentni na terapiju): dugoročno lečenje antikoagulansima: INR između 3.0- 4.0 uz male doze Aspirina (75- 100mg).

Lečenje trudnica sa aFL:

1. Bez prethodnih tromboza:
 - bez terapije, pažljivo praćenje uz redovan monitoring (sve manje pristalica),
 - male doze Aspirina.
2. Anamneza prethodnih tromboza: nisko molekularni heparin uz male doze Aspirina.
3. Anamneza recidiva uginuća ploda i/ili spontanijih pobačaja: Heparin uz male doze Aspirina i prevenciju osteoporoze: Vit D + Ca.

Nažalost, uprkost velikom međunarodnom iskustvu poslednjih decenija, još uvek nije pronađen siguran protokol, koji obezbeđuje za sve bolesnike prevenciju recidivantnih tromboza/uginuća ploda. Do započete ere lečenja AFS-a, procenat uspešnih trudnoća je bio samo 19%, a nakon uvođenja navedenih lekova (materijal iz klinike St. Thomas, London, G.R.V.Hughes-a i MA Khamashta) do 80-85% žena imaju zdravo potomstvo, ali i sada ostaje oko 20% neuspešnih trudnoća. U takvim situacijama još uvek se diskutuje o primeni IVIG (24), korišćenju manjih doza GKS kao i Rituximab-u.

Hidroxičloroquin se redovno primenjuje kod svih bolesnika sa AFS-om, koji se pokazao potpuno bezbednim, uključujući vreme graviditeta i laktacije. Pokazano je da antimalarici kod bolesnika sa SEL znatno smanjuju steroidima izazvanu hiperlipidemiju (25), a u toku su multicentrične studije (USA, Prof.M.Petri), čije rezultate očekujemo narednih godina (26). Svakako, lečenje osnovne bolesti u slučajevima autoimunih bolesti, jeste primarno kod ove populacije bolesnika, kao što je sekundarni AFS u SEL-u. Najpre se to odnosi na razumno smanjenje doze održavanja GKS, što se postiže kombinacijom sa drugim imunosupresivnim lekovima.

Poslednjih godina je pokazano da statini mogu ostvarivati i značajne *nelipidne*, pleiotropne efekte na nivou krvnog suda, sprečavajući razvoj nekih od opasnih zapaljenskih, imunološki posredovanih ili fibrinoliznih aterogenih poremećaja. Osim snažnog uticaja na sniženje produkcije aterogenih proizvoda metabolizma lipida, tretman statinima ima brojne holesterol-nezavisne vaskularne efekte. Prvenstveno se to odnosi na poboljšanje endotelne funkcije i modulaciju inflamatornog i imunog odgovora sa delimičnim poboljšanjem fibrinozne aktivnosti (27), što logično zahteva uvođenje statina u redovan protokol terapije bolesnika sa AFS-om.

Velika diskusija se vodi po pitanju lečenja asimptomatskih bolesnika sa nalazom aFL-a. Takođe još uvek nije razjašnjen protokol lečenja bolesnika sa seronegativnim formama AFS-a.

5. UMESTO ZAKLJUČKA

Tabela 1

Osnovni pravci ispitivanja AFS-a u budućnosti:
prema Y.Shoenfeld i sar. (28) u vlastitoj modifikaciji

Etiologija	Infekcija, lekovi, stres, pušenje i dr. Genetski markeri
Patogeneza	Kompliment Citokini
Dijagnostika	Druga antitela (više 100) Seronegativne forme
Kliničke pojave	Netrombotski promene: livedo, glavobolja, horeja, epilepsija, valvularne, nefropatija i dr.
Terapija	Optimalna doza INR, statini, antimalarici Biološka terapija IVIG, plazmafereza

LITERATURA

- Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; 287:1088–1089.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-1311.
- Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. The 'primary' antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 366-374.
- Kalašnikova LA, Nasonov EL, Stojanovich Lj, et al. Sneddon's Syndrome and the primary antiphospholipid syndrome. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4:76-82.
- Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheum* 1992;19:508-512.
- Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, et al. Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:530-533.
- Hughes GR, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1127.
- Cervera R. EURO-PHOSPHOLIPID PROJECT. *Lupus* 2002; 11:546.
- Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G, Stojanovich L et al. The mosaic of autoimmunity: hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases-2008. *Isr MedAssoc J.*2008,10:8-12.
- Stojanovich L, Marisavljević D. Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2008;7:209-213.
- Reveille JD. The genetic basis of autoantibody production. *Autoimmun Rev* 2006; 5:389-398.
- Sebastiani GD, Minisola G, Galeazzi M. HLA class II alleles and genetic predisposition to the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2004; 3:70–75.
- Blank M, Shoenfeld Y, Cabilly S et al. Prevention of experimental antiphospholipid syndrome and endothelial cell activation by synthetic peptides. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96:5164–5168.
- Salmon JE, Girardi G. Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation. *J Reprod Immunol* 2008; 77:51–56.
- Doria A, Sherer Y, Meroni PL, Shoenfeld Y. Inflammation and accelerated atherosclerosis: basic mechanisms. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31:355–362.
- Vaarala O, Alftan G, Jauhianen M et al. Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1993;341:923-5.

17. Hasunuma Y, Matsuura E, Makita Z et al. Involvement of β_2 glikoprotein I and anticardiolipin antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages. *Clin Ex Immunol* 107;1997:569-3.
18. Hökkö S, Olee T, Ma L et al: Anticardiolipin antibodies from patients with the antiphospholipid syndrome recognized epitopes in both beta (2) glycoprotein I and oxidized low-density lipoprotein. *Circulation* 103; 2001: 941-946.
19. Shoenfeld Y, Harats D, Wilk G. (Editors). *Atherosclerosis and Autoimmunity*. Elsevier Publ. Amsterdam, The Netherlands. pp. 4-370, 2001.
20. Shoenfeld Y, Ting G, Katz U, Sherer Y. Autoantibody explosion in antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2008; 30:74–83.
21. Shoenfeld Y. Systemic antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003; 12: 497–498.
22. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 1995; 32: 993–997.
23. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 295: 1050–1057.
24. Stojanovich L, Mikovic Z, Mandic V. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy with low doses of intravenous immunoglobulin. *Isr Med Assoc J*. 2007; 9:555-556.
25. Hurst NP, French JK, Betts WH, et al. Evidence that antimalaric drugs act as phospholipid analog inhibitors of key pathways of phospholipid metabolism in leukocytes. *Br J Rheumatol* 1986; 25: 127.
26. Petri M. Hydroxychloroquine: past, present, future. *Lupus* 1998; 7:65-67.
27. Meroni PL, Luzzana C, Ventura D. Anti-inflammatory and immunomodulating properties of statins. An additional tool for the therapeutic approach of systemic autoimmune diseases? *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23:263–277.
28. **Shoenfeld Y , PL Meroni , R Cervera**. Antiphospholipid syndrome dilemmas still to be solved: 2008 status. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008;67:438-442.

S U M M A R Y

'Bezanijska Kosa', University Medical Center, Belgrade, Serbia

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: ACHIEVEMENTS AND DILLEMAS (25 years of definition)

LJUDMILA STOJANOVICH

Antiphospholipid syndrome (APS) was described in 1983. Twenty five years of intensive research, 12 International Congresses, at least ten monographs and several million papers published on APS lead to better understanding of both clinical and basic aspects of the syndrome. Increased number of diagnosed and published clinical cases lead to intensive basic science research, including different experimental models designed in the attempt to clarify pathogenesis of Antiphospholipid antibodies (aPL). Namely it is still unclear if presence of aPL can explain all clinical symptoms and signs of APS. As it is well known, disease was primary described as “triad” of symptoms: thrombosis, repeated fetal loss and thrombocytopenia. Soon after that, it became evident that APS is a systemic disease that can affect any organ. Introduction of anticoagulant and anti-aggregation therapy considerably improved prognosis of the APS, but therapeutic problems related to the syndrome still challenge scientists in different fields of medical science. At present, an increased number of ongoing multinational and/or multidisciplinary projects are aiming at many unanswered questions related to APS.

Keywords: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies, β -2 glycoprotein I.

Abbreviations: Antiphospholipid syndrome (APS), primary antiphospholipid syndrome (PAPS), antiphospholipid antibodies (aPL), lupus anticoagulant (LA), anticardiolipin antibodies (aCL), β -2 glycoprotein I (β -2GPI), systemic lupus erythematosus (SLE).

PL 03.

Institut za reumatologiju, Beograd

REAKTIVNI ARTRITIS (REITEROVA BOLEST)

VLASTIMIR MLADENOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Reaktivni artritis urogenitalne ili enteropatijske prirode ili Reiterova bolest u svom potpunom obliku odlikuje se pojavom urogenitalnih (uretritis, cervicitis, cistitis), očnih (konjunktivitis, akutni prednji uveitis) i mukokutanih promena (balanitis, stomatitis, keratodermija) i manifestacija od lokomotornog sistema (artritis, entezitis, daktilitis), sa nalazom antigena HLA-B27 kod 70-90% obolelih. Najčešće se ispoljava kao posturetritisi ili postenterokolitisni artritis, ali kod oko 30% bolesnika bolest se manifestuje samo sa simptomima i znacima od lokomotornog sistema. Izazivači urogenitalne infekcije su hlamidije, mikoplazme, retko druge bakterije a akutnog enterokolitisa šigele, salmonelle, jersinije i kampilobakter.

Urogenitalne i očne promene obično brzo prođu. Generakizovana keratodermija je ispoljena u težem obliku bolesti (temperatura, poliartritis, veći gubitak telesne mase, progresija u hronični oblik). Artritis je najvažniji znak bolesti jer pričinjava najveće tegobe. Običo je oligoartikularan, zahvata samo ili pretežno donje ekstremitete (koleno, skočni, metatarzofalangni zglobovi), najčešće traje 6-9 meseci, nekada kraće ili duže (i do 2 godine). Entezopatije su česta manifestacija bolesti, naročito na plantarnoj ili zadnjoj strani kalkaneusa (Ahilova tetiva!). Bol u lumbosakralnom predelu se javlja kod oko 50% bolesnika, nekada sa radiološkim znacima jednostranog ili obostranog sakroiliitisa. Hronični oblik odlikuju: erozivno-destruktivni artritis metatarzofalangnih zglobova, obostrani sakroilijačni artritis, atipični spondilitis i recidivirajući prednji uveitis. Može biti zahvaćen i kardiovaskularni sistem: akutni miokarditis, perikarditis (u akutnom obliku), aortitis i aortna insuficijencija (u hroničnom obliku).

Lečenje je kao kod drugih zapaljenskih reumatskih bolesti: edukacija bolesnika, farmakoterapija (nesteroidni antiinflamacijski lekovi, kortikosteroidi, lekovi koji menjaju bolest), fizičko i hirurško lečenje. Za hronični oblik često se preporučuje sulfasalazin, ali je njegov efekat neubedljiv. Kortikosteroidi se daju kod težih oblika peroralno, intramuskularno ili intraleziono (sinovitis, entezitis). Uvodna infekcija, naročito urogenitalna, leči se antibioticima. Hirurško lečenje je ograničeno na resekciju metatarzofalangnih zglobova. Rana sinovijektomija se ne preporučuje.

Ključne reči: reaktivni artritis, Reiterova bolest, klinička slika, lečenje

Prema predloženoj definiciji naziv "reaktivni artritis" (ReA) odnosi se na artritis koji ima sledeće odlike (1,2):

- prethodi mu infekcija poznate prirode;
- između početka uvedne infekcije i početka artritisa postoji latentni period koji iznosi najčešće 7-20 dana;

- uzročnik prethodne infekcije se ne nalazi u zglobu;
- antibiotici, efikasni u lečenju uvodne infekcije, ne deluju na artritis.

U početku se ovaj naziv upotrebljavao za reumatsku groznicu i enteropatijski oblik Reiterove bolesti, kasnije za Reiterovu bolest uopšte ali i za reaktivne artritisе izazvane drugim mikroorganizmima kojih ima oko 40 (3,4), sa tendencijom otkrivanja i novih. Veliki broj ovih izazivača pripada urogenitalnim ili enterogenim bakterijama, koji su i pokretači reaktivnog artritisa u Reiterovoj bolesti ili Reiterovom sindromu, te nazivi “reaktivni artritis” *urogenitalne ili entropatijske prirode*, “Reiterova bolest” i “Reiterov sindrom” predstavljaju *sinonime*. U klasifikaciji bolesti Svetske zdravstvene organizacije iz 1992. godine, koja se primenjuje i kod nas (5), ova bolest se navodi kao tri različite bolesti: Morbus Reiter (MO2.3), arthropathia postdysenterica (MO2.1) i arthropathia postinfectiva per Yersiniam enterocoliticam (MO3.2). Mi ćemo, iz praktičnih razloga, u daljem tekstu upotrebljavati naziv “Reiterova bolest” (RB), ma da ovu bolest nije prvi opisao Reiter 1916. godine (6), već Brodie 1818. godine (7).

Klinička slika

Reiterova bolest, u svom potpuno izraženom obliku, ispoljava se kao tetrada koja se sastoji od urogenitalnih ili intestinalnih, očnih, mukokutanih i lokomotornih manifestacija (tabela 1)

Tabela 1.

Kliničke manifestacije Reiterove bolesti

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Urogenitalne: uretritis, cervicitis, cistitis ili enteralne: akutni enterokolitis 2. Očne: akutni konjunktivitis, akutni prednji uveitis (iritis, iridociklitis) 3. Mukokutane: keratodermija, circinatni balanitis, stomatitis 4. Lokomotorni sistem: artritis (periferni, sakroilijačni), entezitis, daktilitis, spondilitis |
|--|

Izazivači urogenitalne infekcije jesu hlamidije (*Chlamydia trachomatis*) i ureaplazma (*Ureaplasma urealyticum*) a izazivači enteralne infekcije šigele (najčešće *Sh. Flexneri* i *Sh. dysenteriae*), salmonele (*S. enteritidis*, *S. typhimurium*), jersinije (*Yersinia enterocolitica*) i kampilobacter (*Campylobacter jejuni*, *C. coli*), retko drugi mikroorganizmi (*Clostridium difficile*, *Giardia lamblia* i dr.), nekada nespecifične bakterije (nespecifični enterokolitisi).

Uretritis je najčešće lake prirode ili umereno težak, sa seroznom ili seropurulentnom sekrecijom, traje 3-7 dana, ređe duže. Može biti blag, sa pečenjem pri mokrenju i minimalnom jutarnjom sekrecijom, nekada asimptomski.

Konjunktivitis se obično javlja posle uretritisa, obostran je, lake prirode i obično kratkotrajan; retko je difuzan, teže prirode ili purulentan. Lak konjunktivitis može proći nezapaženo. Simptomi (suzenje, osećaj pečenja u očima, fotofobija) zavise od njegove težine. Hronični (blefaro)konjunktivitis nije znak bolesti.

Akutni prednji uveitis (iritis, iridociklitis) je serozan ili serofibrinozan, jednostran. Bolesnik se žali na bol u predelu oka ili iza oka, na fotofobiju i smanjenje vida. Pri pregledu se nađu: cilijarna perikornealna injekcija, hiperemija konjunktive i suženje zenice koja slabo reaguje na svetlo i akomodaciju. Na rubu zenice mogu se formirati srasline između dužice i korneje sa prednje strane ili dužice i prednje strane

očnog sočiva, što daje nepravilan oblik zenice. Uveitis traje od nekoliko nedelja do tri meseca i obično prolazi bez posledica. Zbog mogućih komplikacija (srasline, katarakta, povećanje pritiska u oku) može doći do smanjenja vida i slepila. Uveitis se retko javlja u početku bolesti, obično kasnije, najčešće kada su svi znaci bolesti već prošli, često recidivise (i do desetak i više puta), na istom ili drugom oku – potpuno nezavisno od aktivnosti same bolesti. Nekada godinama prethodi početku bolesti i, posle završene epizode artritisa, recidivirajući uveitis u toku više godina može da bude jedini znak bolesti. Uveitis verovatno predstavlja koincidenciju dve B27 pozitivne bolesti a ne sistemsku manifestaciju Reiterove bolesti (4).

Mukokutane promene se ispoljavaju na koži i na sluznici usne duplje i glansa penisa. Promene na koži (keratoderma blennorrhagica, keratoderma blennorrhagicum) ispoljavaju se na tabanima, ređe na dlanovima, koži skrotuma, oko spoljašnjeg ušnog kanala, oko anusa ili po celom telu, uključujući i kapilicijum (generalizovana keratodermija). Prve promene se obično pojavljuju na tabanima u obliku crvenih makula koje prelaze u papule a zatim u kruste, sa različitim stepenom keratoze. Ne bole i ne svrbe. Stapanjem hiperkeratotičkih papula nastaju debele keratotičke naslage koje prekrivaju cele tabane. Ponekad se keratodermija ispoljava samo hiperkeratozom zadnjeg dela tabana. Keratodermija traje od nekoliko nedelja do nekoliko meseci, ređe duže i obično potpuno prolazi. Generalizovana keratodermija se javlja kod bolesnika sa težim oblikom bolesti (visoka i dugotrajna febrilnost, poliartritis, adinamija, mršavljenje, dugotrajn tok sa čestim prelaskom u hronični artritis). Keratodermija je retka kod bolesnika sa enteropatijskim oblikom bolesti: u više od 900 bolesnika, sa različitim vrstama enteropatija (šigelozna, jersinioza, nespecifična dijareja) nađena je kod 0,5% obolelih (8-12)

Promene na glansu penisa ispoljavaju se u obliku okruglastih ili ovalnih, plitkih, bezbolnih ulceracija, veličine nekoliko milimetra do 1-3 cm, obično oivičenih vencem sitnih vezikula, nalik na herpes, što se označava kao circinatni balanitis – balanitis circinata. Lezije mogu međusobno konfluirati, što im daje oblik “geografske karte” ili prelaze na prepucijum, a sa njega (retko) na kožu penisa. Balanitis je nekada lokalizovan samo oko meatusa uretre ili zahvata ceo glans. Slične erozivne promene su viđene endoskopski na sluznici uretre i mokraćne bešike. Kod žena, analogno circinatnom balanitisu, može se naći circinatni vulvitis. Circinatni balanitis, karakteristična promena Reiterove bolesti, traje različito dugo – od nekoliko dana do više nedelja. Kod bolesnika sa obrezanom prepucijumom promene na glansu penisa su kao kod keratodermije (zbog suvoće glansa).

Kod oko 10% bolesnika na sluznici usne duplje (bukalnoj, tvrdom i mekom nepcu, na jeziku) nađene su površne crvenkaste, bezbolne ulceracije različite veličine, obično od 0,5 do 1 cm u prečniku. Lako se previde, ako se posebno ne traže jer su bezbolne pa ih bolesnik ne primeti.

Histološke promene epiderma u keratodermiji sastoje se od hiperkeratoze, parakeratoze i akantoze, sa izduženjem papilarnih izdanaka, stvaranjem spongioformnih pustula (mikroapscesi) i gustim infiltratima u lamina propria, sastavljenim od granulocitnih leukocita, limfocita i plazmocita – istovetno kao u pustuloznoj psorijazi. Histološke promene na sluznicama (konjunktiva, uretra, glans penisa, usna duplja, creva) ne razlikuju se od onih u koži – samo nema keratoze (13), što zavisi od lokalnih osobina tkiva, razlika u epitelu i različitog stepena vlažnosti kože i sluznica.

Lokomotorni sistem. Artritis je najvažniji znak bolesti, jer pričinjava najveće tegobe, najduže traje i, u hroničnom obliku bolesti, stvara najveće funkcijske probleme. Počinje akutno, 5 do 15 dana posle početka akutne urogenitalne ili gastrointestinalne infekcije ali ima subakutan tok. Obično je lokalizovan u nekoliko zglobova, najčešće u kolenskim, skočnim, metatarzofalangnim i sakroilijačnim zglobovima, jednostrano ili obostrano; ređe u ručnim i metakarpofalangnim zglobovima (tabela 2).

Tabela 2.
Lokalizacija artritisa kod 918 naših bolesnika (4)

Lokalizacija artritisa (zglobovi)	Broj i procenat bolesnika	
Kolenski	603 (368)*	65.7%
Skočni	473 (282)	51.5%
Metatarzofalangni	438 (276)	47.7%
Radiokarpusni	198 (144)	21.6%
Metakarpofalangni	158 (123)	17.2%
Proksimalni interfalangni šaka	101 (80)	11%
Lakatni	68 (50)	7.4%
Glenohumerusni	52 (37)	5,7%
Tarzusni	52 (39)	5.7%
Sternoklavikularni	27 (23)	2.9%
Temporomandibularni	10 (7)	1.2%
Koksofemoralni	9 (6)	1 %
Ukupno lokalizacija	2189(1435)	

* U zagradi je broj bolesnika sa jednostranom lokalizacijom. Od ukupno 2189 lokalizacija bilo je 1435 (65,6%) jednostranih

Kod 10–20% bolesnika artritis je lokalizovan samo u jednom zglobu, najčešće u kolenu. Kod oko 60% se ispoljava kao asimetrični oligoartritis lokalizovan jedino ili pretežno u zglobovima donjih ekstremiteta i kod oko 25% bolesnika kao poliartritis.

Daktilitis (“kobasičast prst”), difuzan otok prsta, koji nastaje od tenosinovitisa, najčešće se pojavljuje na jednom ili na više prstiju (obično II-IV) stopala, jednostrano ili obostrano, retko na prstima šaka, karakterističan je za urogenitalni oblik reaktivnog artritisa (RB) ali i za psorijazni artritis. Kod bolesnika sa urogenitalnim oblikom RB često se javlja entezitis u predelu pete, na plantarnoj strani (fasciitis plantaris) i/ili na mestu pripoja Ahilove tetive ili u predelu kolena, jednostrano ili obostrano. Tenosinovitis (tenovaginitis) se javlja u predelima gde se nalaze ovojnice tetiva – u predelu stopala (ispod i iza maleolusa: tetive m. peroneusa ili m. tibialisa), retko na šakama. Može postojati i burzitis, najčešće Bakerove ciste ili burze koja se nalazi između Ahilove tetive i gornjeg pola zadnje strane kalkaneusa.

U toku artritisa rano i brzo nastaje hipotrofija mišića, naročito kvadricepsa što je , kod bolesnika sa poliartritisom, najverovatniji razlog gubitka telesne mase za 10 ili više kilograma. Kod oko 50% bolesnika, ubrzo posle početka bolesti, javlja se bol u krsnom predelu, koji se širi prema zadnjoj strani natkolenica i/ili prema kukovima, sa odlikama inflamacijskog bola (noćni bol, jutarnja ukočenost, tegobe popuštaju ili nestaju posle mobilizacije), izazvan jednostranim ili obostranim sakroilijačnim artritisom. Bol najčešće prestaje posle 2–3 nedelje, ali može da pretstavlja i početak hroničnog sakroiliitisa, naročito kod težeg oblika bolesti. Russell i sar., posle intravenskog davanja radioaktivnog tehnećijuma, našli su pojačanu radioaktivnost iznad sakroilijačnih zglobova kod 79% bolesnika sa akutnim oblikom Reiterove bolesti, što bi ukazivalo na postojanje sakroilijačnog artritisa (14). Sakroilijačni artritis može da se ispolji radiološki i u ranoj fazi bolesti, može da protiče i bez bolova, te bi kod svakog bolesnika sa RB (ReA), nekoliko meseci posle početka bolesti, trebalo učiniti radiografiju sakroilijačnih zglobova.

Prema našem iskustvu na više od 1000 bolesnika sa RB oko 30% bolesnika ima klasičan oblik bolesti (trijas ili tetradu), oko 40% ima dva znaka bolesti (najčešće postenteritisni ili postenterokolitisni artritis) i oko 30% ima zahvaćen samo lokomotorni sistem (artritis perifernih zglobova, daktilitis, entezitis, sakroiliitis) kao jedinu kliničku manifestaciju bolesti , tzv. “monosimptomski” oblik bolesti (4,15,16), što su kasnije opisali i drugi (17).

Antigen HLA-B27 se nalazi kod 70-90% bolesnika sa RB (ReA), češće kod onih sa sakroilijačnim artritisom i hroničnim oblikom bolesti. B27 antigen je genetski obeleživač ("marker") sklonosti za pojavu bolesti ali posle akutne urogenitalne ili intestinalne infekcije samo oko 20% B27 pozitivnih bolesnika dobije RB, odnosno samo oni koji imaju gen za RB (ReA). B27 negativni bolesnici sa RB (ReA) najverovatnije neće dobiti teži oblik bolesti: sakroilijačni artritis, hronični artritis, spondilitis.

Ostali laboratorijski nalazi nisu značajni za dijagnozu RB. U akutnoj fazi ispoljeni su nespecifični laboratorijski parametri zapaljenja: visoka SE (obično više od 80 mm/h), > CRP, disproteinemija. Nalaz leukocita u sedimentu mokraće upućuje na uretritis a nalaz eritrocita na balanitis. Dalja laboratorijska istraživanja su značajna za utvrđivanje uzroka urogenitalne odnosno enteralne infekcije.

Artritis traje od nekoliko nedelja do godinu dana, retko i duže od 2 godine (8-10,18,19). Kod naših bolesnika, u 547 epizoda artritisa (prvi atak ili recidivi) sa poznatim trajanjem, u 33% artritis je trajao do 3 meseca, u 71% do 6 meseci, u 84% do 9 meseci i u 93% epizoda do 12 meseci. Hronični artritis, koji je trajao duže od dve godine i bio praćen anatomskim (radiološkim) promenama i poremećajem funkcije jednog ili više zglobova postojao je kod 10% bolesnika (4). Njegove osnovne odlike bile su: muški pol (94%), radiološki sakroilitis (92%), jednostrane ili obostrane radiološke promene u metatarzofalangnim zglobovima (60%) i na kalkaneusima (57%), atipični spondilitis (64%) i visoka učestalost antigena HLA-B27 (98%). Atipični spondilitis često godinama pokazuje iste fokalne radiološke promene, bez subjektivnih tegoba i bez (značajnijih) funkcijskih poremećaja (4).

U toku RB može biti zahvaćen i kardiovaskulni sistem. U akutnom/subakutnom obliku mogu se javiti akutni miokarditis ili perikarditis, u hroničnom obliku aortitis sa naknadnom aortnom insuficijencijom (4).

Dijagnoza Reiterove bolesti odnosno reaktivnog artritisa postavlja se na osnovu nalaza oligoartrtikulnog, asimetričnog artritisa (pretežno) donjih ekstremiteta koji se javio do na 30 dana posle akutnog uretritisa/cervicitisa ili akutnog enterokolitisa.

U monosimptomskom obliku (verovatna) dijagnoza se postavlja na osnovu svih nalaza koji ukazuju na RB: muški pol, starost ispod 40 godina, asimetrični oligoartritis koji je lokalizovan samo ili pretežno u donjim ekstremitetima (naročito u II i/ili III metatarzofalangnom zglobu), daktilitis stopala, entezopatski bol u peti, inflamacijski bol u sakroilijačnim predelima, gubitak telesne mase, radiološke promene u sakroilijačnim zglobovima (ili jednostrano) i/ili na kalkaneusu, nalaz antigena HLA-B27 (15).

Etiologija i patogeneza

Suprotno ranijim shvatanjima sada se smatra da zglobna šupljina nije sterilna sredina. Ona je dostupna artrogenim mikroorganizmima koji dospevaju preko recidivirajućih epizoda bakterijemija (hlamidije, mikoplazme, borelije) ili limfoidnim ćelijama i monocitima (antigeni delovi jersinija, salmonela) iz primarnih, vanzglobnih mesta infekcije. Njihovo prisustvo, njihovih antigenih delova, DNK ili RNK u sinovijском tkivu ili sinovijскоj tečnosti može se otkriti novim biološkim molekularnim tehnikama, koje se zasnivaju na lančanoj reakciji polimeraze (PCR - polymerase chain reaction ili RT-PCR – reverse transcriptase polymerase chain reaction). Antigeni delovi mikroorganizama će biti uklonjeni monocitima i drugim makrofagnim ćelijama a mikroorganizmi (hlamidije, mikoplazme) mogu izazvati akutni sinovitis (= infekcijski artritis) ili, zavisno od stepena njihove virulencije i imunološkog odgovora ("imunološke tolerancije") domaćina, ili perzistirati u privremeno inaktivnom obliku u ćelijama sinovije, povremeno se aktivisati i izazvati hronični artritis. Prisustvo antigenih

delova, bez mikroorganizama, ekcesivnom stimulacijom imunskog sistema i uz sadejstvo B27 antigena može dovesti do reaktivnog artritisa sa već navedenim odlikama.

Tako RB može biti infekcijski, reaktivni ili, u pojedinim fazama i infekcijski i reaktivni artritis(3,20). Tako se može objasniti zašto je i dugotrajna antibiotska terapija neefikasna (bakterije su u neaktivnoj fazi) ali ne i zašto se enterogene bakterije ne nalaze u zglobovima kada je klinička slika indentična kod obe vrste reaktivnog artritisa.

Lečenje

Lečenje RB (ReA) se sprovodi po istim principima kao kod drugih zapaljenskih reumatskih bolesti (edukacija, opšte mere, medikamentno lečenje, fizičke procedure, hirurško lečenje, prevencija recidiva).

Nesteroidni antiinflamacijski lekovi (NSAIL) su osnovni lekovi za lečenje RB (ReA) (21,22), pri čemu treba voditi računa o principima njihove upotrebe (tabela 3).

Tabela 3 .
Osnovni principi primene NSAIL

1. Monoterapija: ne davati dva ili više NSAIL istovremeno
2. Pravilna hronoterapija: 1– 4 puta dnevno zavisno od poluživota leka
3. Izbor leka prema individualnom terapijskom odgovoru i podnošljivosti
4. Dati najmanju dozu leka, dovoljnu za postizanje odnosno održavanje željenog efekta
5. Paziti na kontraindikacije i moguće interakcije sa drugim lekovima

Glikokortikoidi se primenjuju kod težih oblika artritisa (peroralno, intramuskularno ili intrasinovijski), sa slabijim terapijskim efektom nego u reumatoidnom artritisu. Intraartikularno lečenje treba koristiti naročito kod artritisa kolenskih i metatarzofalangnih zglobova. Metotreksat se daje kod bolesnika sa keratodermijom, naročito generalizovanom. Sulfasalazin se preporučuje za lečenje hroničnog artritisa, ali je navodni dobar terapijski efekat neubedljiv (23,24). Antibioticima se leči uvodna infekcija (uretritis, enterokolitis) i primenjuju se za prevenciju recidiva (kod osoba koje dobiju urogenitalnu ili intestinalnu infekciju). Antibiotici ne deluju na artritis (25-28). Fizičko lečenje (najznačajnija je kineziterapija) određuje se prema fazi i aktivnosti bolesti i postojećem problemu (hipotrofija mišića, ograničena pokretljivost zglobova, entezopatije). Od hirurških metoda najkorisnija je resekcija metatarzofalangnih zglobova u hroničnom obliku bolesti. Ne treba raditi ranu sinovijektomiju!

LITERATURA

1. Ahvonen P, Sievers K, Aho K. Arthritis associated with Yersinia enterocolitica infection. *Acta Rheumatol Scand* 1969; 15: 232–253.
2. Aho K, Ahvonen P, Lassus A et al. HL-A27 in reactive arthritis - a study of Yersinia arthritis and Reiter's disease. *Arthritis Rheum* 1974; 17: 521–526.
3. Sibilija J, Limbach F-X. Reactive arthritis or chronic infectious arthritis *Ann Rheum Dis* 2002; 61:580-587.
4. Mladenović V, Kerimović-Morina \. Reiterova bolest (Reaktivni artritis). Monografija, Institut za reumatologiju, Beograd, 2007.
5. Međunarodna klasifikacija bolesti, MKB10, Deseta revizija, knjiga I. Savezni zavod za zaštitu i unapređenje

- zdravlja, Savremena administracija, Beograd,1996: 550–551.
6. Reiter H. Ueber eine bisher unbekannte Spirohäuteninfektion (Spirohaetosis arthritica). *Dtsch med Wchschr*1916; 42:1535–1536.
 7. Brodie BC. Pathologic and surgical observations on diseases of the joints. Longman, London 1818;51–63.
 8. Paronen I. Reiter's disease. A study of 344 cases observed in Finland. *Acta Med Scand* 1948; suppl 212,1–144.
 9. Pernod J, Mémin Y. Le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter in Algérie (a propos de 122 cas). *Sem Hôp Paris* 1961; 37: 2291–2304 .
 10. Bernard JG, Badrouillard R, Feline A et al. Le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter. Étude clinique et thérapeutique (a propos de 310 observations). *Sem Hôp Paris* 1964; 40:1935-1941.
 11. Verdaguer S, Gaubert Y, Phelippon M et al . Dysenteries bacillaires et syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter. *J Méd Bordeaux*1965;145:1457.
 12. Leirisalo M, Skylve G, Kousa M et al. Follow-up study on patients with Reiter's disease and reactive arthritis with special reference to HLA-B27. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 249–251.
 13. Kulka P. The lesions of Reiter's syndrome. *Arthritis Rheum* 1962; 2:195–201.
 14. Russell AS, Butler MJ, Lentle BC. Scintigraphic evaluation and prognosis of patients with Reiter's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1979;38,suppl 1:34–37.
 15. Mladenović M. Monosimptomski oblik Reiterovog sindroma. *Acta rheum Belgrad* 1983;13: 53–62.
 16. Mladenović V. Klinički spektar Reiterovog sindroma. X kongres reumatologa Jugoslavije, Zbornik plenarnih predavanja i rezimea radova, Galenika, Beograd, 1988, S-106.
 17. Kvien TK, Glennåås A, Melby K et al. Reactive arthritis: incidence, triggering agents and clinical presentations. *J Rheumatol* 1994;21:15–122.
 18. Glennåås A, Kvien TK, Melby K et al. Reactive arthritis: a favorable 2 year course and outcome, independent of triggering agent and HLA-B27. *J Rheumatol* 1994; 21: 2274–2280 .
 19. Toivanan A. Reactive arthritis: clinical features and treatment. U: *Rheumatology*, eds Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JC, Weinblatt ME, Weisman MH. Mosby, Edinburgh, 2003;1233–1240.
 20. Kuipers JG, Zeidler H, Köhler L. How does Chlamydia cause arthritis? *Rheum Dis Clin N Am* 2003; 29:613-629.
 21. Yu DT, Fan PT. Reiter's syndrome, Undifferentiated spondyloarthropathy, and Reactive arthritis. U: *Kelley's Textbook of Rheumatology*, eds Harris ED Jr, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Ruddy S, Sledge CB . Elseviere, Philadelphia , 2005 ;1142–1154.
 22. Keat A, Toivanan A. Reactive arthritis : clinical features and treatment. U: *Rheumatology*, eds Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JC, Weinblat ME, Weisman MH. Mosby-Elseviere, 2008:1083-1096.
 23. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). *Arthritis Rheum* 1996;39:2021– 2027.
 24. Charlotte E, Hansen TM, Andersen LF et al. Limited effect of sulfasalazine treatment in reactive arthritis. A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:32-36.
 25. Sieper J, Fendler C, Laitko S et al. No benefit of long-term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis . *Arthritis Rheum* 1999;42:1386–1396 .
 26. Hoodkamp–Kostanje JAA, Moesker H, Bruyn GAW. Ciprofloxacin v. placebo for treatment for Yersinia enterocolitica triggered reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59: 914–917.
 27. Yli–Kerttula T, Luukkainen R, Yli–Kerttula U et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the outcome of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:565–570.
 28. Kvien TK, Gaston JSH, Bardin NT et al. Three month treatment of reactive athritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 2004;6:1113-1119.

SUMMARY

Institute of Rheumatology, Belgrade

REACTIVE ARTHRITIS

VLASTIMIR MLADENOVIC

Reiter's disease/Reactive arthritis follows an acute urogenital (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*) or enteral infection (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*) in genetically predisposed persons. HLA-B27 antigen is a marker for disease susceptibility but probably another gen is responsible for the occurrence of the disease. Only 20% of B27- positive patients with acute urethritis or acute enterocolitis develop the disease.

Reiter's disease/Reactive arthritis follows an acute urogenital (urethritis or cervicitis) or intestinal infection (enterocolitis). Classic signs of the disease (urethritis, conjunctivitis, arthritis, mucocutaneous lesions) occur with a different prevalence. In approximately 30% of patients all classic signs of the disease are present, in 40% only two signs exist (usually urethritis or acute enterocolitis and arthritis) and in 30% only clinical manifestations of musculoskeletal system involvement are evident. Arthritis is the most significant manifestation (it is the most troublesome, it may progress to chronic arthritis), with oligoarticular or, less frequently, mono- or polyarticular distribution. It is localized mostly in the lower limbs, usually involving knees, ankles and metatarsophalangeal joints, unilaterally or in an asymmetric fashion. Enthesopathies are frequent, especially on the plantar or posterior aspect of the calcanei, as well as dactylitis of the feet. Inflammatory low back pain appears approximately in 50% of patients, frequently with radiological signs of uni- or bilateral sacroiliitis.

Arthritis has an acute onset but follows a subacute course, usually lasting 6–9 months, sometimes up to 2 years. Generalized keratoderma is usually followed by more severe clinical picture (higher temperature, loss of body weight, polyarthritis with tendency of developing chronic arthritis). Sacroiliac arthritis is found approximately in 30% of patients, rarely in acute/subacute, less often in relapsing and frequently in chronic form of the disease. Relapses occur in about 60% of patients. Chronic form is characterized by erosive or destructive arthritis of metatarsophalangeal joints (unilateral or asymmetric), bilateral sacroiliitis (> 90%), atypical spondylitis (60%) and recurrent acute anterior uveitis (40%). Cardiovascular system is sometimes involved (myocarditis, pericarditis, aortitis, aortic insufficiency).

When RD/ReA is present with a trias or tetrad or with an arthritis following an acute urogenital or enteropathic infection there should be no problem for the diagnosis. Diagnostic dilemmas exist in incomplete (without urogenital and ocular signs) and monosymptomatic form (only clinical signs of the locomotory system present) of the disease, as well as in chronic form in relation to ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, with many common similarities.

The management of Reiter's disease/Reactive arthritis is the same as in other inflammatory rheumatic disorders: education, general measures, medical therapy, physical therapy, and surgical therapy. Non-steroidal antiinflammatory drugs are basic drugs for the treatment of arthritis but they do not alter the natural course of the disease. Glucocorticoids are indicated in more severe arthritis, systemically or locally, with a lesser effect than in rheumatoid arthritis. Methotrexate is given in cases with generalized keratoderma. Sulfasalazine is recommended for chronic arthritis but with a doubtful effect. The triggering infection, if present, is treated with antibiotics which have no influence on the ongoing arthritis. The use of physiotherapy depends on the present problems (muscle wasting – especially of the quadriceps, enthesopathies, limitation of joint movements). The most effective surgical procedure is resection of the metatarsophalangeal joints, when destructive arthritis exists. Early synovectomy should be avoided.

Key words: Reactive arthritis, Reiter's disease, clinical features, therapy

PL 04

Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju VMA

METOTREKSAT U TERAPIJI REUMATOIDNOG ARTRITISA I DRUGIH REUMATIČNIH OBOLJENJA

DUŠAN STEFANOVIĆ, KSENIJA GARDAŠEVIĆ, VESNA VUJNOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Metotreksat (MTX) je po svojoj strukturi analog folne kiseline. Više od dvadeset godina se primenjuje u lečenju reumatoidnog artritisa (RA). Tačan mehanizam dejstva MTX u RA je nepoznat. Terapijski efekat se najverovatnije ostvaruje kombinacijom antiproliferativnog, antiinflamatornog i imunomodulatornog dejstva. MTX smanjuje sve parametre aktivnosti RA i usporava radiografsku progresiju bolesti. Preporučene doze su 7,5 do 25 mg jedanput nedeljno.

Novi koncept lečenja bolesnika sa RA podržava stav rane i agresivne terapije MTX. Prema njemu se početna doza MTX od 7,5 mg povećava do 15 mg nedeljno u toku 4 nedelje. Ukoliko se održava aktivnost bolesti nakon 3 meseca, doza se povećava do 25 mg nedeljno ili do najveće doze koju bolesnik podnosi.

Kod bolesnika koji nisu odgovorili na terapiju MTX, lek se može primeniti u kombinaciji sa drugim lekovima koji modifikuju tok bolesti. Savremena istraživanja i bolje razumevanje patogeneze RA tokom proteklih godina dovela su do sinteze novih – bioloških lekova. Svi biološki lekovi primenjeni u kombinaciji sa MTX imaju bolji efekat u odnosu na monoterapiju.

U praćenju bolesnika koji uzimaju MTX potrebna je kontrola krvne slike, funkcije jetre i serumskog kreatinina. Rutinskom primenom folne kiseline smanjuju se neželjeni efekti MTX bez uticaja na njegovu terapijsku efikasnost.

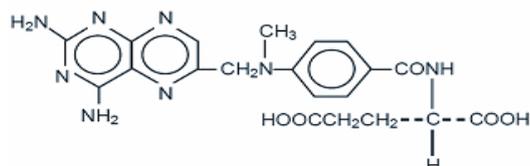
Ključne reči: metotreksat, reumatoidni artritis, kombinovana terapija.

UVOD

Uvođenje metotreksata (MTX) u lečenju reumatoidnog artritisa (RA) je imalo neobičnu istoriju. Predhodnik MTX, aminopterin se prvobitno upotrebljavao u lečenju malignih bolesti. Prva studija o primeni aminopterina kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom i psorijazom datira iz 1951 g. Dve godine kasnije registrovan je MTX. Početkom 60-tih godina, Black i saradnici primenili su MTX u terapiji RA i psorijaznog artritisa. Do sredine 80-tih godina XX veka, primena glukokortikoida (GK) potisnula je MTX u lečenju RA. Nakon toga je veći broj studija dokazao efikasnost MTX u lečenju bolesnika sa RA i mogućnost kontrole njegovih toksičnih efekata. Danas je MTX jedan od vodećih lekova koji modifikuju tok bolesti (BML) u terapiji RA.

FARMAKOLOGIJA

Metotreksat je antimetabolit, strukturni analog folne kiseline. Sastoji se iz tri dela : više pteridinskih grupa vezano je za paraaminobenzoevu kiselinu i spojeno za terminalni glutaminski ostatak. Razlikuje se od folne kiseline - jedna hidroksilna grupa supstituisana je aminogrupom u položaju 4 pteridinskog dela molekula, sa dodatkom metal grupe u položaju 10 molekula 4-aminobenzoeve kiseline (šema 1).



Šema 1. Strukturna formula metotreksata

MEHANIZAM DELOVANJA

Metotreksat kompetitivno inhibira enzim reduktazu dihidrofolata (DHFR) koji redukuje folnu kiselinu preko dihidrofolata u aktivi oblik - tetrahidrofolate (THF). THF učestvuju u sintezi purina i timidilata i služe za pretvaranje homocisteina u metionin u metabolizmu histidina. Na taj način, MTX indirektno inhibira i druge enzime zavisne od folata: timidilat sintetazu, 5-aminoimidazol-4-karboksamid ribonukleotid (AICAR) formiltransferazu i glicinamid ribonukleotid formiltransferazu koji su neophodni za *de novo* sintezu purina i timina. To ima za posledicu smanjene sinteze ribonukleinskih kiselina i proteina i inhibiciju proliferacije i diferencijacije ćelija koje se najaktivnije dele. Ovim mehanizmom se objašnjava antiproliferativno dejstvo MTX.

Više mehanizama je odgovorno za antiinflamatorno dejstvo MTX. Najznačajniji je posredovan delovanjem adenzina. Na ćelijskom nivou, MTX inhibira enzim AICAR formiltransferazu što povećava oslobađanje adenzina u ekstraćelijski prostor. Adenzin inhibira hemotaksu i fagocitozu neutrofila, proliferaciju limfocita i stvaranje citokina TNF-alfa, IL-8 i IL12. Terapijske doze MTX koje se koriste u lečenju RA dovode do apoptoze aktiviranih T limfocita u perifernoj krvi i nezrelih monocita u sinovijalnom tkivu. MTX smanjuje stvaranje proinflamatornih citokina porekla iz monocita/makrofaga (IL-1, IL-6 i TNF-alfa). Povećava ekspresiju gena za antiinflamatorne citokine Th2 ćelija (IL-4 i IL10) i smanjuje ekspresiju gena za proinflamatorne citokine Th1 ćelija (IL2, IFN-gama). Indirektnim putem MTX inhibira aktivnost COX-2 enzima i smanjuje stvaranje metaloproteinaza. Veći broj autora je dokazao smanjenje serumske koncentracije RF kod bolesnika sa RA na terapiji MTX(1). Ukupnim efektom MTX smanjuje lokalnu i sistemska inflamaciju.

FARMAKOKINETIKA

Metotreksat se primenjuje oralno ili parenteralno (intramuskularno, subkutano). Brzo se apsorbuje i dostiže maksimalnu koncentraciju u serumu 1-2 sata nakon oralne i 30-60 minuta nakon parenteralne primene. Za proteine plazme vezuje se 35-60% primenjene doze. Metaboliše se u jetri, najvećim delom izlučuje se preko bubrega, a manjim delom (do 30%) bilijarnom ekskrecijom. Poluzivot u plazmi je 3-10 sati.

Metotreksat ima dobru sposobnost difuzije u sinovijalnu membranu. Četiri sata nakon primene izjednačava se koncentracija leka u serumu i sinovijalnoj tečnosti (ST). Dokazana je veća koncentracija leka u ST inflamiranim nego u neinflamiranim zglobovima.

DOZA LEKA

Preporučene doze MTX u RA su 7,5 -25 mg jedanput nedeljno. Bioraspoloživost leka pri oralnoj primeni smanjuje se pri većim dozama. Kada se primenjuju veće doze lek treba davati parenteralno. Bioraspoloživost visokih doza MTX može se povećati primenom leka u podeljenim dozama na 8 sati u toku 24 sata. Međutim, skorašnja studija je dokazala da pri dozi od 15 mg nedeljno, prevođenje sa oralne na parenteralnu primenu ne dovodi do bolje kontrole bolesti (2).

NEŽELJENI EFEKTI

Oko 60 - 93% bolesnika na terapiji MTX ispolji najmanje jedan neželjeni efekat, od kojih 10-30% obustavi uzimanje leka. Najučestalije su blage neželjene pojave: gastrointerstinalna nepodnošljivost, stomatitis, makulozna osipa, glavobolja, temperatura, promena raspoloženja i druge. One su uglavnom posledica deficita folata. Ozbiljni neželjeni efekti ispoljavaju se ređe. Posledica su delovanja MTX na jetru, pluća i kosnu srž.

Rutinskom primenom folne kiseline smanjuju se neželjeni efekti MTX bez uticaja na njegovu terapijsku efikasnost. Preporučuje se davanje folne kiseline u dozi 5 mg sutradan ujutro nakon uzimanja MTX. Primena folinske kiseline (Leukovorin) u dozi većoj od 7 mg nedeljno smanjuje efikasnost MTX.

Mehanizam oštećenja jetre MTX nije razjašnjen. Javlja se u oko 20-58% bolesnika. Potencijalni faktori rizika su kumulativna doza leka, alkoholizam i postojeća oboljenja jetre. Nije dokazana povezanost deficita folata i hepatotoksičnosti, ali primena folata smanjuje incidenciju porasta serumskih transaminaza. Često se javlja izolovani porast transaminaza, 2 do 4 puta više od normalnih vrednosti, koji se normalizuje tokom 1-3 nedelje nakon privremenog prekida terapije. Učestalost porasta transaminaza korelira sa promenama u jetri. Normalan nivo jetrinih enzima ih ne isključuje. Snižena koncentracija serumskih albumina može biti prediktor jetrinog oštećenja. Rutinske biopsije jetre ne preporučuju se kod bolesnika sa RA. Bolesnici sa psorijazom imaju veći rizik za pojavu hepatotoksičnosti uzrokovane lekom od bolesnika sa RA.

Pre uvođenja terapije MTX potrebno je dobro uzimanje anamnestičkih podataka o mogućem oštećenju jetre (upotreba alkohola, izloženost virusima hepatitisa, porodično opterećenje za bolesti jetre) i laboratorijske analize testova jetrine funkcije. Kod bolesnika sa povećanim rizikom potrebno je proveriti markere na viruse hepatitisa B i C.

Najčešća plućna komplikacija bolesnika na terapiji MTX je hipersenzitivni pneumonitis. Javlja se kod 2-5% bolesnika. Predisponirajući faktori su: starija životna dob, plućne manifestacije u okviru RA, hipoalbuminemija, predhodna upotreba BML (oralno zlato, sulfasalasin, D-penicilamin), šećerna bolest. Obično se javlja u toku prve godine terapije. Pošto bolesnici sa RA mogu imati intersticijsku bolest pluća (ILD) u okviru same bolesti za njeno razlikovanje od ILD-uzrokovane MTX ne postoji patognomičan test. Brzo kliničko poboljšanje koje prati radiografska regresija promena, nastaje nakon prekida terapije MTX i primene GK, što je značajan pokazatelj da se radi o plućnoj manifestaciji uzrokovanoj lekom.

Pre započinjanja terapije potrebno je standardnu radiografiju srca i pluća.

Hematološki poremećaji javljaju se kod manje od 5% bolesnika. Ispoljavaju se leukopenijom, trombocitopenijom, makrocitnom anemijom i retko pancitopenijom. Faktori koji ih predisponiraju su visoke doze leka, deficit folata, bubrežna bolest, infekcije, godine starosti bolesnika, istovremena primena drugih lekova (npr. trimetoprim-sulfametoksazol). Porast MCV više od 100 može ukazati na preteću mijelosupresiju.

Kako MTX kopromituje imunski sistem, kod primene visokih doza MTX povećan je rizik za nastanak oportunističkih infekcija. Metotreksat može da pojača stvaranje reumatoidnih čvorića uprkos efikasnoj supresiji sinovijske inflamacije.

Više od 50% bolesnika na kontinuiranoj terapiji MTX duže od 5 godina ga dobro podnosi. Incidencija životno ugrožavajućih neželjenih efekata je 1,7%, smrtnog ishoda 0,15% kao posledica terapije MTX.

Radi praćenja pojave neželjenih efekata MTX, nakon uvođenja ili značajnog povećanja doze leka potrebno je uraditi laboratorijske analize (KKS, transaminaze, serumski kreatinin) na 2-4 nedelje tokom 3 meseca, potom na 8-12 nedelja naredna 3 meseca, a nakon toga i ređe. Nema zvaničnog stava o primeni MTX u perioperativnom periodu, mada mnogi lekari obustave lek nedelju dana pre i posle hiruške intervencije.

KONTRAINDIKACIJE

Kontraindikacije za primenu MTX su: akutne infekcije (ozbiljna bakterijska, tuberkuloza, herpes zoster, teška gljivična), akutni i hronični hepatitis B i C, intersticijska bolest pluća i plućna fibroza, broj leukocita < 3000/mm³ (osim u Felty-evom sindromu), broj trombocita < 50000 mm³, predhodna dijagnostikovana i/ili lečena mijelodiplazija unutar 5 godina, povišene vrednosti serumskih transaminaza dva puta iznad normalnih vrednosti, klirens kreatinina < 30 ml/min, trudnoća, laktacija.

METOTREKSAT U TERAPIJI REUMATOIDNOG ARTRITISA

MONOTERAPIJA

Sredinom 80-tih godina XX veka, četiri placebo kontrolisane studije potvrdile su kliničku efikasnost metotreksata kod bolesnika sa RA, koji nisu odgovorili na predhodno lečenje drugim BML (3,4,5,6). Nešto kasnije, meta-analiza placebo kontrolisanih i komparativnih kliničkih studija dokazala je da je MTX jedan od najefikasnijih BML u terapiji RA. Njegova efikasnost bila je veća od auranofina, azatioprina i ciklosporina, a slična leflunomidu i sulfasalasinu (7). Takođe, bezbednost MTX bila je bolja od drugih BML. Osim kratkoročnih, praćeni su i dugoročni efekti terapije MTX. U otvorenoj studiji na malom broju bolesnika, pokazano je da se maksimalni efekat leka na posmatrane parametre (bolni i otečeni zglobovi, bolesnikova procena stanja bolesti) postiže nakon šest meseci terapije. Nivo postignutog poboljšanja bio je isti nakon jedne i jedanaest godina (8).

Efikasnost metotreksata kod bolesnika sa RA je varijabilna. Oko 46-65% bolesnika odgovori na terapiju MTX prema ACR20 kriterijumima.

KOMBINACIJA SA LEKOVIMA KOJI MODIFIKUJU TOK BOLESTI

Kod bolesnika koji imaju nepotpun odgovor na terapiju metotreksatom, kombinacija sa drugim BML može biti efikasna. Procenjuje se da se više od trećine bolesnika sa RA leči kombinovanom terapijom u SAD (9). Dvojna terapija metotreksatom i ciklosporinom efikasnija je od monoterapije MTX, a bez većeg rizika za nastanak neželjenih efekata (10). Više studija je pokazalo da trojna terapija metotreksatom sa sulfasalazinom i hidroksihlorohinom je efikasnija od dvojne terapije MTX sa sulfasalasinom ili hidroksihlorohinom kao i od monoterapije MTX (11).

KOMBINACIJA SA BIOLOŠKIM LEKOVIMA

Kod bolesnika sa refraktornim RA na terapiji MTX ili kombinaciji BML primenjuju se biološki lekovi.

U lečenju RA odobrena su tri inhibitora TNF-alfa: infliksimab (himerno monoklonalno antitelo prema TNF-alfa), etanercept (humani solubilni TNF-alfa receptor) i adalimumab (humano monoklonalno antitelo prema TNF-alfa). Dosadašnje studije su pokazale sličnu efikasnost inhibitora TNF-alfa i MTX, kao i superiornost kombinovane terapije inhibitorima TNF-alfa sa MTX u odnosu na jednu ili drugu monoterapiju (12,13,14).

Osim inhibitora TNF-alfa, kod bolesnika sa RA koji nisu odgovorili na raniju terapiju MTX mogu se primeniti antagonisti IL-1. Anakinra je rekombinantni antagonist za receptor IL-1. U kombinaciji sa MTX značajno smanjuje zapaljensku aktivnost bolesti, a terapijski efekat se brzo ispoljava već nakon 4 nedelje (15).

Kod 30-50% bolesnika kombinovana terapija inhibitorima TNF-alfa sa MTX je neefikasna. Kod njih se primenjuju biološki lekovi koji utiču na aktivnost B limfocita. Rituksimab je himerno monoklonalno antitelo prema CD20. Odobren je za lečenje bolesnika sa RA koji nisu odgovorili na predhodnu terapiju sa najmanje jednim inhibitorom TNF-alfa. Klinička ispitivanja su pokazala da primena jednog kursa rituksimaba u kombinaciji sa MTX značajno smanjuje zapaljensku aktivnost bolesti, poboljšava funkcionalnu aktivnost i kvalitet života bolesnika. Efekat terapije obično je duži od 6 meseci. Primena drugog kursa rituksimaba u recidivu bolesti je efikasna, kod bolesnika koji su predhodno imali odgovor na primenu prvog kursa. Nakon godinu dana uočeno je smanjenje radiografske progresije bolesti (16,17).

Kod bolesnika koji nisu imali odgovora na terapiju inhibitorima TNF-alfa, primena lekova koji utiču na aktivnost IL-6 može biti efikasna. Tocilizumab je humano monoklonalno antitelo usmereno na receptor IL-6. U trećoj fazi kliničkog ispitivanja je pokazano da kombinacija tocilizumaba sa MTX kod trećine bolesnika dovodi do remisije bolesti ($DAS \leq 2,6$) nakon 20 nedelja terapije (18).

U fazi ispitivanja su mnogobrojni biološki lekovi usmereni na različite ciljne molekule koji učestvuju u imunološkom odgovoru. Jedan od njih je abatacept - rekombinantni selektivni modulator pratećeg podsticaja. Nakon godinu dana terapije abataceptom i MTX oko 80 % bolesnika postiže ACR 20 odgovor, sa trendom održavanja nakon dve godine (19).

OPTIMALNA PRIMENA I ADEKVATNO LEČENJE

Metotreksat usporava radiografsku progresiju bolesti, ali je ne zaustavlja. S toga su rana dijagnoza i rana primena terapije osnov uspešnog lečenja bolesnika sa RA.

Preporučena doza metotreksata u RA je 7,5 - 25 mg jedanput nedeljno. Ukoliko nema odgovora na početnu dozu od 7,5 mg nakon 4-8 nedelja, potrebno je dozu povećati za 2,5 mg na mesec dana, do postizanja zadovoljavajućeg kliničkog odgovora. Ne može se smatrati da je bolesnik sa RA rezistentan na terapiju MTX, ako doza leka nije bila bar 15-17,5 mg nedeljno.

Osim konvencionalnog režima primene MTX, u poslednje vreme preporučuje se intezivni režim. Prema njemu se početna doza MTX od 7,5 mg povećeva do 15 mg nedeljno u toku 4 nedelje. Ukoliko se održava aktivnost bolesti nakon 3 meseca, doza se povećava do 25 mg nedeljno ili do najveće doze koju bolesnik podnosi.

U randomiziranoj otvorenoj prospektivnoj studiji poređeni su intezivni i konvencionalni režim primene MTX kod bolesnika sa ranim RA. U grupi bolesnika na intezivnom režimu veći broj je postigao remisiju bolesti posle jedne godine (35% prema 14%) i posle dve godine (50% prema 35%). Prosečni vremenski period do postizanja remisije bio je kraći (10,4 prema 14,3 meseci). Razlika je bila statistički značajna. Radiografska progresija bolesti bila je manja kod intezivnog režima primene MTX (20).

Oko trećine bolesnika sa ranim RA ima dobar odgovor ($DAS \leq 2,4$) na intezivan režim terapije metotreksatom nakon 6 meseci. Kod većeg broja bolesnika koji nisu reagovali na terapiju MTX davanje ili prevođenje na druge BML (sulfasalasin, hidroksihlorohin, leflunomid) nije dovelo do smanjenja aktivnosti bolesti (21).

Kod bolesnika koji u nekom ranijem periodu nisu odgovorili na terapiju MTX u dozama manjim od 12,5 mg, ponovo uvođenje MTX u većim dozama može biti efikasno (22).

Mogući prediktori efikasnosti MTX su: pol bolesnika, aktivnost bolesti, pušački status, seropozitivnost i polimorfizam gena za folat-zavisne enzime (23).

NOVE PREPORUKE AMERIČKOG DRUŠTVA REUMATOLOGA

Američko društvo reumatologa (American College of Rheumatology - ACR) je juna meseca 2008.godine, objavilo nove preporuke za primenu BML i bioloških lekova u RA kod bolesnika koji predhodno nisu lečeni ovim lekovima (24). Preporuke su podeljene prema dužini trajanja bolesti (rana - kraće od 6 meseci, intermedijalna 6-24 meseci i duga - duže od 24 meseca), stepenu aktivnosti bolesti i prisustvu loših prognostičkih faktora (HAQ, ekstraartikularna bolest, pozitivna RF i/ili anti CCP antitela i radiografske erozivne promene).

Monoterapija MTX preporučuje se kod svih bolesnika sa RA, nezavisno od dužine trajanja i stepena aktivnosti bolesti kao i prisustva prognostičkih faktora. Dvojna terapija MTX i leflunomidom preporučuje se u visoko aktivnoj bolesti koja traje duže od 6 meseci, a nezavisno od prognostičkih faktora. Dvojna terapija MTX i hidroksihlorohinom preporučuje se u umerenoj do visoko aktivnoj bolesti, nezavisno od dužine trajanja i prognostičkih faktora. Takođe, ista kombinacija se preporučuje kod niske aktivnosti bolesti sa dužim trajanjem, a nezavisno od prognostičkih faktora. Dvojna terapija MTX i sulfasalasinom preporučuje se kod visoko aktivne bolesti sa prisutnim lošim prognostičkim faktorima, a nezavisno od dužine trajanja. Trojna terapija MTX, sulfasalasinom i hidroksihlorohinom se preporučuje kod umerene ili visoko aktivne bolesti sa prisutnim lošim prognostičkim faktorima, a nezavisno od dužine trajanja bolesti.

METOTREKSAT U DRUGIM ZAPALJENSKIM REUMATSKIM BOLESTIMA

Primena metotreksata u drugim artritisa bazirana je uglavnom na kliničkom iskustvu, a bez uporišta u većim studijama. U ankilozirajućem spondilitisu MTX nije efikasan (25). U lečenju psorijaznog artritisa bolji efekat na obolele zglobove postiže se primenom parenteralnih visokih doza MTX (26). U aktivnoj formi juvenilnog idiopatskog artritisa, sistemski ili poliartrikularni oblik, MTX se koristi kod bolesnika koji nisu odgovorili na inicijalnu terapiju NSAIL. Efekat MTX na smanjenje aktivnosti bolesti je za 20% veći u odnosu na placebo (27).

Terapija MTX u Felty-jevom sindromu povećava broj neutrofila i smanjuje učestalost infekcija. Efekat je reverzibilan nakon prekida terapije (28).

Metotreksat je jedan od vodećih lekova u terapiji održavanja kod bolesnika sa polimiozitisom. Ukoliko su prisutni loši prognostički faktori (disfagija, progresivna mišićna slabost, trajanje bolesti manje od 3 meseca) primenjuje se kao inicijalna terapija sa GK. Preporučuju se visoke doze 25-50 mg nedeljno.

U sistemskoj sklerozi primena MTX ima umeren efekat na kožne promene (29).

U sistemskim vaskulitisa metotreksat se uglavnom primenjuje u terapiji održavanja ili kao zamena ciklofosfamid u slučajevima njegove neefikasnosti ili ispoljavanja neželjenih efekata. U lečenju vaskulitisa velikih krvnih sudova MTX se pokazao efikasnim kod rezistentnih formi na terapiju GK. Takođe, MTX omogućava smanjenje doze GK.

Kod bolesnika sa nediferentovanim artritisa i pozitivnim anti CCP antitelima, primena MTX je opravdana jer smanjuje aktivnost bolesti i odlaže radiografsku progresiju (30).

ZAKLJUČAK

Nakon više od dvadeset godina široke kliničke primene, metotreksat ostaje i dalje jedan od najefikasnijih lekova u terapiji RA. Kombinacija njegovog antiproliferativnog, antiinflamatornog i imunomodulatornog dejstva dovodi do povoljnog terapijskog odgovora. Pored dobrog kliničkog efekta metotreksat usporava radiografsku progresiju bolesti. Jednostavna primena, pristupačnost leka, lako praćenje neželjenih efekata i visoka efikasnost čine metotreksat zlatnim standardom u lečenju RA. U refraktarnim oblicima bolesti kada se uvodi biološka terapija, MTX je nezaobilazan u kombinovanoj terapiji.

LITERATURA :

1. Cutolo M et al. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*.2001; 60:729-735.
2. Lambert CM et al. Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(-2):364-71.
3. Weinblatt ME et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1985 Mar 28;31-2(13):818-22
4. Williams HJ et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 1985 Jul;28(7):721-30
5. Thomson RN et al. A controlled two-centre trial of parenteral methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984;11:760-2.

6. Anderson PA et al. Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985;103:489-96
7. Felson DT et al. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum.* 1990 Oct;33(10):1449-61.
8. Weinblatt ME et al. Longterm prospective study of methotrexate in rheumatoid arthritis: conclusion after 132 months of therapy. *J Rheumatol.* 1998 Feb;25(2):238-42
9. Mikuls TR, O'Dell J. The changing face of rheumatoid arthritis therapy: results of serial surveys. *Arthritis Rheum* 2000;43:464-5
10. Tugwell P et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med.* 1995 Jul 20;333(3):137-41
11. O Dell JR et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or combination of all three medications. *N Engl J Med.* 1996 May 16;334(20):1287-91.
12. Klarenskog L et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 Feb 28;363(9410):675-81
13. Breedveld FC et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006 Jan;54(1):26-37
14. Lipsky PE et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med.* 2000 Nov 30;343(22):1594-602
15. Cohen SB et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(9):1062-8.
16. Cohen SB et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):2793-806.
17. Looney RJ. B cell-targeted therapy for rheumatoid arthritis: an update on the evidence. *Drugs.* 2006;66(5):625-39
18. IL-6 Inhibitor Plus Methotrexate Induce Remission in Rheumatoid Arthritis Refractory to TNF Inhibitors. [www.medscape.com /viewarticle/576134](http://www.medscape.com/viewarticle/576134)
19. Kremer JM et al. Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr;58(4):953-63.
20. Verstappen SMM et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443-1449
21. Van der Kooij SM et al. Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1356-1362
22. Kapral T et al. Methotrexate in Rheumatoid Arthritis is Frequently Effective, Even If Re-employed After a Previous Failure. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(2):R46.
23. Wesells JA et al. A clinical pharmacogenetic model to predict the efficacy of methotrexate monotherapy in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Jun;56(6):1765-75.
24. Saag KG et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiological and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 59(6):762-784.
25. Chen J et al. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD004524.
26. Jones G et al. Psoriatic arthritis: a quantitative overview of therapeutic options. The Psoriatic Arthritis Meta-Analysis Study Group. *Br J Rheumatol.* 1997 Jan;36(1):95-9.
27. Takken T et al. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD003129
28. Fiechtner JJ et al. Reversal of neutropenia with methotrexate treatment in patients with Felty's syndrome. Correlation of response neutrophil-reactive IgG. *Arthritis Rheum* 1989 Feb;32(2):194-201.
29. Pope JE et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2001 Jun;44(6):1351-8.
30. Van Dongen H. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2007 May;56(5):1424-32

S U M M A R Y

Clinical of Rheumatology Military Medical Academy Belgrade

METHOTREXATE IN THE THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS AND OTHER RHEUMATIC DISEASES

DUŠAN STEFANOVIĆ, KSENIJA GARDAŠEVIĆ, VESNA VUJNOVIĆ

Methotrexate (MTX) is structurally analogue of folic acid. More then twenty years has been applied for treatment of rheumatoid arthritis (RA). Exact mechanism of his action in RA is still unknown. Therapeutically effect is most probably due to antiproliferative, anti-inflammatory and immunomodulatory actions. MTX decreases all parameters of activity in RA and slowing radiographic progression of the disease. Recommended doses are 7,5 to 25 mg once weekly. New treatment concept for RA patients is established as early and aggressive therapy with MTX. According to this loading dose of 7,5 mg is increased till 15 mg weekly in four weeks. If activity of the disease is present after three months, dose is escalated till 25 mg weekly or up to maximal tolerated dose for each individual patient.

To those patients who didn't respond, MTX might be applied in combination with other disease-modifying antirheumatic drugs. Current investigations and better understanding of RA pathogenesis during previous years brought to us synthesis of new biological drugs. All of them combination with MTX have better effect in comparison to monotherapy.

Follow up of patient that receives MTX means control of WBC, liver function parameters and serum creatinine level. Routine application of folic acid decreases adverse events of MTX without influence to their therapeutically efficacy.

Key words: *methotrexate, rheumatoid arthritis, combination therapy.*

PL 05

Institut za reumatologiju, Beograd

AKCIONI PLAN ZA MUSKULOSKELETNE BOLESTI U OKVIRU STRATEGIJE ZA PREVENCIJU I KONTROLU HRONIČNIH NEZARAZNIH BOLESTI REPUBLIKE SRBIJE

ROKSANDA STOJANOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: U Srbiji je u toku 2007. godine donet nacrt Strategije za kontrolu hroničnih nezaraznih bolesti (u daljem tekstu Strategija), a tokom 2008. godine i Nacrt Akcionog plana ove strategije. U okviru Strategije, posebno mesto posvećeno je muskuloskeletnim bolestima. Činjenice na kojima se zasniva značaj muskuloskeletnih poremećaja u okviru hroničnih nezaraznih bolesti (NHB) su dobro su poznate na osnovu velikog broja istraživanja obavljenih u proteklim decenijama. Nacrt Akcionog plana za prevenciju i lečenje muskuloskeletnih bolesti, prema datim preporukama za njegovu izradu, ima više delova: specifični ciljevi, aktivnosti, indikatori (pokazatelji), očekivani rezultati, nosioci aktivnosti, vremenski okvir. Izneti su detalji i objašnjenja Akcionog plana, a kako se radi o nacrtu mogu se davati sugestije za njegovu dopuni i korekciju. Od mnogobrojnih aktivnosti planiranih do 2015. godine koje su predviđene Akcionim planom, neke su u toku, a neke treba pokrenuti što pre uz angažovanje što većeg broj reumatologa i drugih učesnika u borbi protiv muskuloskeletnih poemećaja u okviru hroničnih nezaraznih bolesti.

U Srbiji je u toku 2007. godine donet nacrt Strategije za kontrolu hroničnih nezaraznih bolesti (u daljem tekstu Strategija), a tokom 2008. godine i Nacrt Akcionog plana ove strategije (1,2). U okviru Strategije, posebno mesto posvećeno je muskuloskeletnim bolestima. Činjenice na kojima se zasniva značaj muskuloskeletnih poremećaja u okviru hroničnih nezaraznih bolesti (NHB) su mnogobrojne i dobro su poznate na osnovu velikog broja istraživanja obavljenih u proteklim decenijama. Svetska zdravstvena organizacija je na inicijativu Bone and Joint Decade, EULAR (European League Against Rheumatism) i drugih organizacija početkom trećeg milenijuma privatila da muskuloskeletne poremećaje svrsta u grupu hroničnih nezaraznih bolesti i time im dala značajno mesto u svojoj strategiji borbe protiv HNB (3).

2005. godine objavljena je Evropska akcija za postizanje boljeg muskuleskeletnog zdravlja (The European Action Towards Better Musculoskeletal Health) u sadanji EULAR, Bone and Joint Decade, Evropske federacije nacionalnih udruženja ortopeda i traumatologa (EFORT) i Internacionalne fondacije za osteoporozu (IOF) (4). Ova akcija je preduzeta u saradnji i sa ekspertima širom Evrope sa polja reumatologije, ortopedije, traumatologije, javnog zdrvlja, zdravstvenog prosvetavanja i zdravstvenog osiguranja, a vodilo se računa i o mišljenjima osoba sa muskuloskeletnim stanjima. Razvijena je strategiju za prevenciju muskuloskeletnih problema i stanja kad god je to moguće, i za obezbeđivanje što je moguće nezavisnijeg života i poboljšanje kvaliteta života osoba sa muskuloskeletnim oboljenjima. Formirane su preporuke za primenu strategije na nacionalnom, regionalnom i lokalnom nivou, sa ciljem da se u Evropi smanji u budućnosti opterećenje muskuloskeletnim poremećajima. U evropskoj akciji obuhvaćene su i povrede lokomotornog sistema, kako u saobraćaju i profesionalne tako i povrede uopšte. Najveći značaj u Evropskoj akciji dat je najučestalijim poremećajima koji čine značajno opterećenje za društvo kao što su osteoartroza, osteoporoza, bolna leđa kao i oboljenju sa najtežim posledicama po bolesnike- reumatoidnom artritisu. Date su smernice za identifikaciju osoba koje su pod rizikom za navedene poremećaje i oboljenja, kao i mere koje treba preduzimati u cilju prevencije i terapija obolelih osoba.

Prilikom formiranja naše strategije uzete su u obzir preporuke koje su date u navedenom dokumentu, a naročito kada je formiran Akcioni plan za prevenciju i kontrolu muskuloskeletnih oboljenja. Povrede nisu deo naše strategije u okviru HNB, već se one razmatraju u okviru drugih poremećaja. U uvodnom delu Strategije date su osnovne činjenice o veličini opterećenja koje ima društvo u celini zbog muskuloskeletnih oboljenja: „*Muskuloskeletni poremećaji su glavni uzrok izgubljenih godina života zbog bolesti i sledstvene nesposobnosti (invalidnosti) u svim zemljama. Njihov veliki uticaj na društvo proističe iz njihove velike učestalosti, dugog trajanja i invaliditeta praćenog pogoršanjem kvaliteta života, ali i velikih troškova nastalih kao posledica radne nesposobnosti obolelih i korišćenja resursa zdravstvene i socijalne zaštite za njihovo lečenje i rehabilitaciju. U Evropi skoro četvrtina odraslih osoba ima dugotrajne muskuloskeletne probleme i ograničene svakodnevne aktivnosti. U Srbiji, prema podacima zdravstvenog istraživanja iz 2006. godine 16,8% odraslih stanovnika ima reumatske poremećaje, preko 40% ima ili je imalo bolove u zglobovima, a više od 50% bolove u leđima. Ovi poremećaji zdravlja se javljaju u svakom životnom dobu i predstavljaju najčešći uzrok invalidnosti. Njihova učestalost raste sa starenjem*“ (1).

Krajem 2006. godine Ministarstvo zdravlja Republike Srbije obavilo je „Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije - finalni izveštaj“ i prema nalazima ovog istraživanja muskuloskeletne bolesti su na petom mestu po učestalosti u populaciji, posle kardiovaskularnih, oboljenja, malignih bolesti, hronične obstruktivne bolesti pluća i šećerne bolesti (5). Pored ovog istraživanja koje je dostupno našoj stručnoj javnosti i sa njegovim rezultatima treba da se upoznaju svi lekari, iznosimo i rezultate manjeg broja istraživanja učestalosti pojedinih reumatskih oboljenja koji su od značaja za planiranje daljih aktivnosti.

U našoj zemlji su obavljena istraživanja o učestalosti pojedinih muskuloskeletnih oboljenja, o njihovim karakteristikama i ishodu, a podaci ovih istraživanja mogu biti od velikog značaja pri sprovođenju akcionog plana. Navodimo podatke populacione studije o reumatskim oboljenjima obavljene 1989-1990 u Beogradu (6). Rezultati se odnose na distribuciju reumatskih oboljenja kod odraslih stanovnika Beograda (20 i više godina). Na osnovu rezultata ovog istraživanja pokazano je da su kod nas vodeći poremećaji degenerativna oboljenja zglobova, vanzglobni reumatizam i poremećaji kičmenog stuba kao i u drugim evropskim zemljama (tab.1).

Reumatoidni artritis je posebno potencirana i u evropskim okvirima iako je njegova učestalost relativno niska, odnosno prevalencija u većini evropskih zemalja ne prelazi 0,5% (lit). Ali klinička slika sa ne samo zglobnim, već često i sa vanzglobnim manifestacijama, invalidnosti koju ova bolest izaziva, velikih troškova za lečenje i rehabilitaciju ističu potrebu za odlučnom akcijom u ranom otkrivanju obolelih osoba, aktivnom lečenju i sprečavanju trajnih posledica. Rezultati više studija prevalencije obavljenih u našoj zemlji u poslednjih dve decenije pokazali su da je prevalencija ovog oboljenja kod nas najviše do 0,4% i u skladu je sa skorijim rezultatima drugih evropskih zemalja (7,8,9).

Svakako treba obaviti istraživanja i drugih reumatskih oboljenja, posebno osteoporoze čija su istraživanja u toku (10).

Akcioni plan za prevenciju i lečenje muskuloskeletnih bolesti, prema datim preporukama za njegovu izradu, ima više delova koje ćemo posebno istaći, i navesti neke od primera mogućih aktivnosti (tab 2).

I Specifični ciljevi.

a. Unapređenje znanja i veština zdravstvenih radnika o merama prevencije muskuloskeletnih bolesti

Za pojavu većine muskuloskeletnih poremećaja i bolesti nije za sada moguće sprovesti preventivne mere. Ipak ima primera koji su dobro poznati i preventivne mere su iskorenile ili značajno smanjile pojavu određenih bolesti. Najbolji primer je reumatska groznica koja je se samo sporadično javlja

poslednjih dvadesetak godina, zahvaljujući prvenstveno dobro osmišljenoj strategiji i odlično sprovedenoj akciji u lečenju streptokokne angine i primarnoj i sekundarnoj profilaksi penicilinskom terapijom (lit).

b. Unapređenje nivoa informisanosti i znanja populacije u vezi sa zdravim stilovima života i ranim znacima muskuloskeletnih bolesti

Za veću učestalost lumbalnog sindroma okrivljuje se sedatarni način života, nedovoljno kretanje i fizička aktivost. Zato je od izuzetnog značaja upoznavanje populacije za značajem fizičke aktivnosti na sprečavanju pojave raznih oboljenja (kardiovaskularnih, dijabetesa i drugih). Pravilna ishrana sa sprečavanjem prekomerne telesne težine ima veliku ulogu u prevenciji kardiovaskularnih oboljenja, rane pojave ateroskleroze, pojave dijanetesa, ali i ranije pojave osteoartroze i težih promena posebno na kolenima. Bavljenje fizičkim aktivnostima od detinjstva, pravilna ishrana sa dovoljnim unosom mleka i mlečnih proizvoda od najranijeg detinjstva smanjiće rizike od nastanka osteoporoze i posebno njenih komplikacija u vidu koštanih preloma.

c. Rano otkrivanje obolelih od muskuloskeletnih bolesti

Poznavanje ranih simptoma reumatskih bolesti, posebno zapaljenskih i sistemskih bolesti vezivno tkiva, omogućiće lekarima primarne zdravstvene zaštite da pravovremeno upute bolesnika reumatologu i na taj način će se rano postaviti dijagnoza ovih oboljenja, a samim tim preduzeti i odgovarajuće lečenje.

d. Unapređenje kvaliteta života obolelih od muskuloskeletnih bolesti

Rano lečenje osoba sa reumatskim oboljenjima sprečiće pojavu komplikacija i invalidnosti, a time će se manje narušiti kvalitet života obolelih osoba. Već obolelim, sa ispoljenim invaliditetom treba omogućiti odgovarajuća pomagala, blagovremene hirurške intervencije za korekcije deformiteta, ustanove za sprovedjenje rehabilitacije, kao i sredstva za tuđu pomoć osobama kojima je potrebna.

II Aktivnosti

a. Izrada Vodiča dobre prakse

Ovi vodiči su neophodni kako za lekare primarne zdravstvene zaštite (PZZ), takođe i za reumatologe, jer se prvima obezbeđuje uputstvo za prepoznavanje simptoma bolesti, procedure i dijagnostičke metode koje treba da primene pre usmeravanja bolesnika specijalisti reumatologu, kao i načine praćenja bolesnika i primenjene terapije. Reumatolozima pak ovi vodiči treba da posluže za jedinstvenu doktrinu u dijagnostici i lečenju zasnovanu na savremenim stavovima medicine zasnovane na dokazima. Do sada su objavljeni vodiči za lekare PZZ za lumablni sindrom, osteoporozu i reumatoidni artritis. Za reumatologe je u toku priprema vodiča za reumatoidni artritis.

b. *Kontinuirana edukacija zdravstvenih radnika o merama prevencije*

Neophodna je stalno upoznavanje lekara sa merama prevencije u nastanku i ispoljavanju pojedinih reumatskih bolesti. Već napomenuto lečenje streptokoknih angina penicilinom drastično je smanjilo broj obolelih od reumatske groznice. Saznanja o uzroku Lajmske bolesti i mere prevencije uboda krpelja, odnosno mere za sprečavanje širenja infekcije izazivačem B. burgdorferi, primenom antibiotika, smanjiće se broj obolelih. Sistematskim pregledima dece uočiti nepravilnosti kičmenog stuba i ravna stopala i preduzimati korektivne mere kako bi se sprečile pojave težih oštećenja u kasnije životnom dobu (napredovanje skolioze, deformacije kolenskih zglobova, rana pojava osteoartroze i dr.)

c. Savetovališni rad

U domovima zdravlja mogu se formirati savetovališta u kojima bi lekari koji su specijalisti opšte medicine, sa užom specijalizacijom iz reumatologije pratili bolesnike sa određenim reumatskim oboljenjima, kontrolisali njihovo zdravstveno stanje, primenjenu terapiju, eventualne komplikacije terapije. U savetovalištu bi trebalo držati predavanja zdravim osobama o reumatskim oboljenjima, kao i obolelima od određenih bolesti.

Savetovališta u okviru referentnih reumatoloških centara treba da edukuju bolesnike koji su hospitalizovani u tom ustanovama, kako kroz individualni razgovor lekara i ostalih medicinskih radnika, takodje i kroz grupna predavanja o pojedinim temama.

d. Razvoj, sprovođenje i evaluacija edukativnih programa za određene populacione grupe

Zbog specifičnosti pojedinih reumatskih oboljenja koja se javljaju u različitim dobnim grupama treba organizovati edukativne programe u grupi starih osoba u vezi sa reumatskim oboljenjima koja im otežavaju kretanje; među decom sa osvrtom na potrebu sprovedena određenih fizičkih aktivnosti za ispravljanje deformiteta, fizičkim vežbanju i bavljenju sportom, o potrebi pravilne ishrane; u grupama radno sposobnog stanovništva, posebno u nekim profesijama (kancelarijski rad, težak fizički rad), u grupama žena u vreme pojave menopauze i drugo.

e. Sprovođenje zdravstveno promotivnih kampanja

Animirati medije i informativne službe u cilju popularizacije zdravlja, edkacije populacije, učešća u aktivnostima vezanim za pojedine opšte akcije kao što su 12. oktobar dan borbe protiv artritisa, ili 20. oktobar dan borbe protiv osteoporoze.

f. Mas medijske aktivnosti

Angažovanje štampe, radija i naročito televizije u edukativnim sadržajima, informacijama sa stručnih skupova reumatologa, razgovorima sa eminentim stručnjacima, amketama bolesnika o njihovim potrebama. Saradnja sa udruženjima bolesnika, pružanje informacija o delovanju ovih udruženja, i rad na omasovljenju članstva.

g. Razvoj mreže zdravih okruženja

Široka akcija u koju treba da bude uključena lokalna zajednica, uz tesnu saradnju sa primarnim i sekundarnim medicinskim ustanovama.

h. Obezbeđivanje opreme

U planiranju nabavke opreme u zdravstvenim ustanovama na svim nivoima zdravstvene zaštite za muskuloskeletalne poremećaje obezbediti odgovarajuću opremu za dijagnostiku, kao i lečenje bolesnika. U planiranju voditi računa o mreži zdravstvenih ustanova i o već postojećoj opremi. U specijalizovanim referentnim ustanovama obezbediti savremenu opremu u skladu sa tehnološkim razvojem u cilju što bolje i brže dijagnostike.

i. Identifikovanje populacionih grupa pod rizikom

Poznavanjem provocirajućih faktora za pojavu nekih oboljenja, ili uzročnika bolesti, kao i faktori- ma koji utiču na ispoljavanje oboljenja treba identifikovati osobe koje imaju rizik za obolevanje. Na primer osobe sa prekomernom težinom srednjih godina imaju znake gonartroze, poljoprivredni radnici ili deca koja borave u prirodi tokom toplijih meseci imaju rizik od pojave Lajmske bolesti. Poznavanjem karakteristika pojedinih radnih mesta preventivno delovati na moguće oštećenja, na pr. nastanak lumbalnog sindroma kod radnika koji nose teret i imaju prinudni položaj kičmenog stuba, kod osoba sa osteoartrozom šaka koji rade ponavljane pokrete rukama i drugo.

j. Otkrivanje osoba sa ranim karakteristikama bolesti

Posebno treba insistirati na ranom otkrivanju osoba za zapaljenskim reumatskim oboljenjima, jer je rana terapija jedan od najboljih preventivnih postupaka u sprečavanju invalidnosti, sprečavanju komplikacija i poboljšanju kvaliteta života bolesnika.

k. Razvoj baze podataka-registri bolesnika

Registri bolesnika omogućavaju neposredno analizu karakteristika bolesti - težinu i aktivnost bolesti, progresiju bolesti, način lečenja, kao i na neželjena dejstva lekova. Takođe se stiču saznanja o postizanju remisije svakog pojedinačnog bolesnika, odabir najpovoljnije terapije u odnosu na korist i cenu lečenja, kao i sagledavanje troškova lečenja.

l. Obezbeđenje adekvatnih terapijskih procedura

U terapiji različitih reumatskih oboljenja primenjivati znanja medicine zasnovane na dokazima, držati se doktrine u lečenju, za najteže bolesnike obezbediti najefikasniju terapiju, a za bolesnike koji iako imaju početni oblik bolesti, na pr. reumatoidni artritis ali sa nepovoljnim prognostičkim pokazateljima, obezbediti terapiju koja će sprečiti komplikacije bolesti, deformacije, odn. ranu invalidnost omogućiti primenu najsavremenije, biološke terapije.

m. Sprovođenje mera rehabilitacije

Za najveći broj muskuloskeletnih oboljenja terapijski postupci ne podrazumevaju samo medikamentno, već i lečenje fizikalnom terapijom, i različite mere rehabilitacije. Omogućiti bolesnicima pravovremenu rehabilitaciju sa ciljem što bolje osposobljenosti, za povratak na radno mesto, osposobljavanje za obavljanje aktivnosti svakodnevnog života ili za što manju zavisnost od pomoći drugih osoba. Sprovođenje mera rehabilitacije podrazumeva odgovarajuće ustanove, organizaciju i kadrove.

n. Unapređenje kvaliteta usluga

Na svim nivoima obezbediti odgovarajući kvalitet, rada, uz stalni stručni nadzor sa primenom savremenih metoda u dijagnostici i lečenju.

o. Unapređenje multidisciplinarnе saradnje

Veliki broj muskuloskeletnih oboljenja zahteva timski pristup u dijagnostici i lečenju s učešćem specijalista različitih struka, pored reumatologa uključuju se radiolozi, imunolozi, ortopedi, fizijatri, a za sistemske bolesti vezivnog tkiva i specijalisti drugih grana (oftalmolozi, neurolozi, ginekolozi, dermatolozi i drugi) i neophodna je njihova tesna koordinacija. Multidisciplinarni stručni sastanci, kontinuirana medicinska edukacija, saradnja različitih ustanova samo su deo mogućnosti u okviru ove saradnje.

III Indikatori (pokazatelji)

Pokazatelji uspešnosti sprovođenja akcionog plana su vrlo precizni i iskazuju se brojem ostvarenih aktivnosti, kao što su broj vodiča dobre lekarske prakse, broj edukativnih seminara, broj polaznika seminara, kao i ocena koju su polaznici predavačima dali.

U okviru edukacije stanovništva i pojedinih ciljnih grupa od značaja je broj organizovanih aktivnosti individualnog i grupnog zdravstveno vaspitnog rada, broj razvijenih programa, realizovanih kampanja, broj radio i TV priloga, broj članaka u novinama i časopisima

U odnosu na opremu značajna je kako vrsta opreme tako i količina određene opreme u odnosu na broj korisnika.

Opšti cilj: Prevencija i kontrola muskuloskeletnih bolesti

Specifični ciljevi	Aktivnosti	Indikatori (pokazatelji)	Očekivani rezultati	Nosioci aktivnosti	Vremenski okvir
<ul style="list-style-type: none"> Unapređenje znanja i veština zdravstvenih radnika o merama prevencije muskuloskeletnih bolesti 	<ul style="list-style-type: none"> Izrada Vodiča dobre prakse Kontinuirana edukacija zdravstvenih radnika o merama prevencije 	<ul style="list-style-type: none"> Broj vodiča Broj edukativnih seminara Broj polaznika seminara 	<ul style="list-style-type: none"> Primena vodiča u praksi Inovacija znanja i veština 	<ul style="list-style-type: none"> Institut za reumatologiju- Beograd Institut za prevenciju i lečenje reumatskih i srčanih oboljenja Niška Banja Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad Medicinski fakulteti Škola javnog zdravlja Institut za javno zdravlje Srbije i mreža instituta i zavoda za javno zdravlje 	2008 - 2015
<ul style="list-style-type: none"> Unapređenje nivoa informisanosti i znanja populacije u vezi sa zdravim stilovima života i ranim znacima muskuloskeletnih bolesti 	<ul style="list-style-type: none"> Savetovališni rad Razvoj, sprovođenje i evaluacija edukativnih programa za određene populacione grupe Sprovođenje zdravstveno promotivnih kampanja Mas medijske aktivnosti Razvoj mreže zdravih okruženja 	<ul style="list-style-type: none"> Broj individualnog i grupnog zdravstveno vaspitnog rada Broj razvijenih programa Broj realizovanih kampanja Broj radio i TV priloga, broj članaka u novinama i časopisima Broj zdravih okruženja 	<ul style="list-style-type: none"> Unapređenje znanja populacije o značaju muskuloskeletnih bolesti 	<ul style="list-style-type: none"> Ministarstvo zdravlja Medicinski fakulteti Škola javnog zdravlja Institut za javno zdravlje Srbije i mreža instituta i zavoda za javno zdravlje Domovi zdravlja Institut za reumatologiju- Beograd Institut za prevenciju i lečenje reumatskih i srčanih oboljenja Niška Banja Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad Mas mediji Lokalna zajednica 	2008 - 2015

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rano otkrivanje obolelih od muskuloskeletnih bolesti 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Obezbeđivanje opreme ▪ Identifikovanje populacionih grupa pod rizikom ▪ Otkrivanje osoba sa ranim karakteristikama bolesti ▪ Razvoj baze podataka-registri bolesnika 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Broj ▪ Broj pacijenata sa otkrivenim ranim simptomima ▪ Broj baza podataka-registara bolesnika 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Blagovremeno otkrivanje osoba pod rizikom i sa ranim simptomima oboljenja 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ministarstvo zdravlja ▪ Institut za reumatologiju- Beograd ▪ Institut za prevenciju i lečenje reumatskih i srčanih oboljenja Niška Banja ▪ Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad ▪ Medicinski fakulteti ▪ Institut za javno zdravlje Srbije i mreža instituta i zavoda za javno zdravlje ▪ Klinike i bolnice ▪ Domovi zdravlja 	2008 - 2015
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unapređenje kvaliteta života obolelih od muskuloskeletnih bolesti 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Obezbeđenje adekvatnih terapijskih procedura ▪ Sprovođenje mera rehabilitacije ▪ Unapređenje kvaliteta usluga ▪ Unapređenje multidisciplinarne saradnje 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Broj pacijenata sa preduzetim terapijskim procedurama ▪ Broj pacijenata sa preduzetim merama rehabilitacije ▪ Broj i vrsta usluga 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Smanjenje posledica muskuloskeletnih bolesti na pojedinca i društvo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ministarstvo zdravlja ▪ Institut za reumatologiju- Beograd ▪ Institut za prevenciju i lečenje reumatskih i srčanih oboljenja Niška Banja ▪ Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad ▪ Medicinski fakulteti ▪ Institut za javno zdravlje Srbije i mreža instituta i zavoda za javno zdravlje ▪ Domovi zdravlja ▪ Klinike i bolnice 	2008 - 2015

Znajući značaj baza podataka o obolelim od pojedinih bolesti odnosno registara bolesnika izuzetno je značajno koliko baza podataka je formirano, kako su registri inplantirani u praksi i koliko su dostupni za analizu.

U odnosu na učestalost pojedinih oboljenja u populaciji mera uspešnosti je broj pacijenata sa otkrivenim ranim simptomima oboljenja. Takođe je izuzetno značajan broj pacijenata sa preduzetim određenim terapijskim terapijskim procedurama, merama rehabilitacije ukupni broj i vrsta usluga.

IV Očekivani rezultati

Prema planu aktivnosti očekuje se Inovacija znanja i veština ne samo lekara u oblasti dijagnostike i lečenja muskuloskeletnih oboljenja, već i višeg i srednje medicinskog kadra na njihovom polju delatnosti. Primena vodiča za dijagnostiku i lečenje u praksi kako lekara primarne zdravstvene zaštite, tako i reumatologa i drugih koji zbrinjavaju ove bolesnike. Posebno se očekuje unapređenje znanja populacije o značaju muskuloskeletnih bolesti. Blagovremeno otkrivanje osoba pod rizikom i sa ranim simptomima oboljenja ima vrlo značajno mesto u akcionom planu, kao i smanjenje posledica muskuloskeletnih bolesti na pojedinca i društvo

V Nosioi aktivnosti

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije glavni je organizator svih aktivnosti koje su date u Akcionom planu Strategije za kontrolu hroničnih nezaraznih bolesti. Ono je i glavni izvor finansijskih sredstava za realizaciju planiranih aktivnosti. Neophodna je podrška sredstava informisanja, kao i angažovanje lokalnih zajednica.

Da bi sve što je predviđeno Akcionim planom bilo uspešno realizovano neophodno je angažovanje mnogobrojnih institucija koje se u svojoj osnovnoj delatnosti bave muskuloskeletnim bolestima. Institut za reumatologiju u Beogradu, Institut za prevenciju i lečenje reumatskih i srčanih oboljenja Niška Banja, Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad, Klinika za reumatologiju i imunologiju Vojnomedicinske akademije Klinike medicinski fakulteti u Srbiji su institucije koje imaju osposobljene kadrove za sprovođenje akcionog plana. Mešutim zbog sveobuhvatnosti problema muskuloskeletnih bolesti u okviru hroničnih nezaraznih bolesti neophodno je angažovanje i stručnjaka Instituta za javno zdravlje Srbije i mreža instituta i zavoda za javno zdravlje, Škola javnog zdravlja, domova zdravlja, opštih i regionalnih bolnica.

VI Vremenski okvir

Može se uočiti da su sve aktivnosti koje su predviđene Akcionim planom veoma irokez i sveobuhvatne i da treba da se odvijaju u kontinuitetu, ali se većina ne može odmah ostvariti. Neophodno je vreme tako da je i u akcionom planu dat vremenski period do 2015. Međutim iako se mnoge aktivnosti već odvijaju, treba neke započeti odmah, neke intenzivirati, za neke već obaviti analizu postignutih rezultata.

U kratkom zaključku navodimo da se mogu davati sugestije za dopuni i korekciju nacrtu Akcionog plana ali treba u neke akcije krenuti odmah i angažovati što veći broj reumatologa u njegovom sprovođenju.

LITERATURA

1. Komisiju za prevenciju hroničnih nezaraznih bolesti Ministarstva zdravlja Republike Srbije: Strategija Republike Srbije za prevenciju i kontrolu nezaraznih bolesti
2. Komisiju za prevenciju hroničnih nezaraznih bolesti Ministarstva zdravlja Republike Srbije: Nacrt Akcionog plana za prevenciju i kontrolu nezaraznih bolesti
3. The burden of Musculoskeletal Diseases at the start of the New Millenium, WHO Technical Report Series No 91-9,2003, World Health Organization, Geneva, Switzerland
4. European Bone and Joint health strategies project, European action towards better musculoskeletal health, A public health strategy to reduce the burden of musculoskeletal conditions, EULAR, Bone and Joint Decade, EFFORT,IOF, 2005, http://europa.eu.int/comm/health/ph_projects/2000/promotion/fp_promotion_2000_frep_15_en.pdf.
5. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije: Istraživanje zdravlja stanovnika Republike , 2006. godina, finalni izveštaj. Maj 2007,
6. Stojanović R., Vlajinac H., Palić-Obradović D. i sar.: Populaciona studija reumatskih oboljenja kod stanovnika Beograda, II Reumatska oboljenja kod odraslih osoba, Prevalencija hroničnih artritisa, Acta rheum Belgrad, 1996, 26, 1, 1-12.
7. Stojanović R, Vlajinac H, Palić-Obradović D, Janošević S, Adanja B, Prevalence of rheumatoid arthritis in Belgrade Yugoslavia, Br J Rheumatol 1998, 37, 729-732.
8. Jovićević R, Lutovac S, Nerić V, Ristanović V, Stojanović. R. Prevalencija reumatoidnog artritisa u Zlatiborskom okrugu , Acta rheum Belgrad 1998; 28: 2, 92-100.
9. Glogovac B, Stojanović R: Prevalencija reumatoidnog artritisa u Dobanovcima prema zdravstvenoj dokumentaciji (registar bolesnika) XIII Kngres reumatologa Jugoslavije, 2002, Beograd, Acta rheum Belgrad 2002; 32: suppl.1S-1
10. Pilipović N, Branković S, Vujašinović-Stupar N, Palić-Obradović D. Koštana masa i prelomi kosti kod stanovnika Beograda. Acta rheum Belgrad 2005;35(sapl.1):35-40.

S U M M A R Y

Institute of Rheumatology, Belgrade

ACTION PLAN FOR MUSCULOSKELETAL DISEASES as part of STRATEGY FOR PREVENTION AND CONTROL OF HRONIC NONCOMMUNICABLE DISEASES IN REPUBLIC OF SERBIA

ROKSANDA STOJANOVIĆ

Strategy for control of chronic noncommunicable diseases in Serbia was drafted in 2007. and Action plan for this strategy was prepared in February 2008. Musculoskeletal disorders have particular place in this strategy. Based on the numerous investigations in the past decades the importance of musculoskeletal diseases is well known as a part of chronic noncommunicable diseases. Draft of Action plan for prevention and treatment of musculoskeletal diseases, according to recommendations for its creation, has several parts: specific objectives, duties, indicators, expected results, responsibilities, periodic framework. Details and explanations related to Action plan are stated and being the draft version it is open for further corrections and contributions. Some of the planed activities in the period up to 2015. are already in practice, some of them should be started as soon as possible with the involvement of rheumatologists and other participants incorporated in the prevention and treatment of musculoskeletal diseases.

Key words: chronic noncommunicable diseases, musculoskeletal disorders, strategy, action plan

PL 06

Institut za reumatologiju Beograd

SPORODELUJUĆI LEKOVI ZA LEČENJE OSTEOARTROZE

SLOBODAN BRANKOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Osteoartrza (OA) je degenerativno oboljenje zglobova i spada u jedno od najčešćih oboljenja kod ljudi. Nastaje zbog oštećenja zglobne hrskavice, ali koje zahvata ceo zglob uključujući i subhondralnu kost, ligamente, kapsulu, sinovijalnu membranu i okolnu muskulaturu. Sadašnje mogućnosti lečenja osteoartrze (OA) uključuju farmakološke (analgetici, nesteroidni antiinflamacijski lekovi) i nefarmakološke (edukacija bolesnika, fizikalna terapija, vežbe i artroplastika zgloba) postupke. Nova grupa lekova koja je prihvaćena od strane WHO/ILAR je grupa sporodelujućih lekova za lečenje OA (SADOA). Glukozamin sulfat, Hondroitin 4,6 sulfat, diacerein i hialuronan pripadaju ovoj grupi. Viscosuplementacija poboljšava reološke osobine sinovijske tečnosti ubacivanjem viskozno-elastične substance (hialuronan) u zglob. Oslobođanje bola traje do 12 meseci, u zavisnosti od molekularne težine upotrebljenog preparata -hialuronana. Za ostale lekove iz ove grupe rezultati su kontradiktorni kada je u pitanju hondroprotekcija.

Ključne reči: hondroprotektori, viskosuplementi, osteoartrza

Osteoartrza (OA) odnosno degenerativno oboljenje zglobova je jedna od najčešćih bolesti kod ljudi. Broj obolelih raste sa starošću tako da se javlja kod 2% žena i 3% muškaraca starosti do 45 godina a 68% žena i 58% muškaraca u životnoj dobi posle 65 godina. Najčešća lokalizacija je na zglobovima kolena, kuka i šaka.

Karakteristično se oštećenjem i gubitkom zglobne hrskavice, reakcijom subhondralne kosti sa stvaranjem osteofita, i različitim stepenom inflamacije sinovijske membrane.

Hijalina zglobna hrskavica prekriva subhondralnu kost u diartrodijalnim zglobovima. Hrkavica kod odraslih sadrži veoma malo ćelija (samo 2%) u velikom ekstraćelijskom matriksu koji sintetišu ove ćelije - hondrociti. Broj hondrocita je značajno veći kod dece i mladih osoba. Ekstracelularni matriks je bogat hidrofiličnim proteoglikanima (PG), i kolagenim fibrilama različite debljine (tipovi II - 90%, VI, IX i XI) koji imaju strukturu u vidu mreže. PG primaju vodu u svoju strukturu i ugrađuju se u mrežu kolagenih vlakana što daje čvrstinu ovoj mreži. Gubitak PG ili oštećenje kolagene mreže predstavljaju rane promene kod OA.

U normalnom zglobu postoji balans između stalnog procesa degradacije i reparacije matriksa hrskavice. Kod artroze zgloba, ovaj balans se remeti i matriks gubi viskoelastična svojstva, počinje progresivni gubitak hrskavice, remodelovanje subhondralne kosti, hipertrofija kosti sa osteofitima. Javlja se i inflamacija sinovijske membrane, koja dovodi do daljeg oštećenja.

Kliničke karakteristike artroza su bol u oštećenom zglobu koji se pojačava pri upotrebi zgloba, ukočenost i smanjenje obima pokreta i funkcije zgloba kao i slabljenje okolozglobne muskulature.

Može se javiti i otek kada postoji značajnije zapaljenje u zglobovima, a u odmakloj fazi bolesti može doći do deformacije zgloba. Kod bolesnika sa OA značajno je smanjen kvalitet života: smanjen je SF 36 skor u svim dimenzijama - fizičke i mentalne (-3 do -5 poena) u poređenju sa zdravim (1).

Lečenje artroze je kompleksno. Opšte mere se odnose na smanjenje telesne težine i izbegavanje povreda. Medikamentna terapija se daje u cilju smanjenja bola i ukočenosti zglobova. Najčešće se upotrebljavaju analgetici i nesteroidni antiinflamacijski lekovi (NSAIL), koji se mogu primeniti per os, intramuskularno ili lokalno u obliku kreme ili gela, glikokortikoidi (lekovi I reda) i hondroprotektori (lekovi II reda - Simptom modifikujući i/ili bolest modifikujući lekovi). Fizikalna terapija ima zadatak da smanji bol, poveća pokretljivost zgloba i ojača muskulaturu. Primenjuju se analgetske elektroprocedure, toplotne procedure, hidroterapija, a od kineziterapije program vežbi za povećanje obima pokreta zgloba i jačanje okolozglobne muskulature (2). Vežbama se može povećati snaga (aerobne: izotonične i izometrijske) i izdržljivost mišića (aerobne: šetnje, plivanje). Kod teže oštećenih zglobova primenjuje se hirurško lečenje (artroskopska hirurgija zgloba, osteotomija i ugradnja endoproteza).

SIMPTOM MODIFIKUJUĆI - BOLEST MODIFIKUJUĆI LEKOVI (HONDROPROTEKTORI)

International League of Association for Rheumatology (ILAR) je definisao hondroprotektore kao sredstva koja su sposobna da preveniraju, odlože ili čak da obnove oštećenu hrskavicu u toku artroze. Koriste se za lečenje bolesnika sa artrozom velikih zglobova a mnogo ređe i sa slabijim rezultatima kod bolesnika sa artrozom manjih zglobova (šake, stopala).

Ovi lekovi su klasifikovani u grupu sporodelujućih lekova za osteoartrozu - Slow Acting Drugs for Osteoarthritis (SADOA) i dele se u dve podgrupe:

1. Simptomatski sporodelujućii lekovi za lečenje OA - SYmptomatic Slow-Acting Drugs for the treatment of OA (SYSADOA). Ovi lekovi smanjuju simptome bolesti kao što su bol i ukočenost zgloba i poboljšavaju pokretljivost zgloba.
2. Lekovi koji preveniraju progresiju strukturnih promena na zglobovima - bolest modifikujući lekovi - Disease Modifying OA Drugs (DMOAD-s). Ovi lekovi su u suštini hondroprotektori, pošto mogu da očuvaju hrskavicu od daljeg oštećenja a možda i da je obnove.

Medicina zasnovana na dokazima pokazala je da progresija patoloških promena pored SYSADOA (Symptomatic Slow acting drugs for Osteoarthritis) (D), može biti sprečena i fizičkom aktivnosti (nivo značajnosti A), smanjenjem telesne težine (A), davanjem preparata hijaluronske kiseline (A), osteotomijom i artroplastikom (C) (3)

GLUKOZAMIN SULFAT

Glukozamin se dobija iz hitinskih omotača skeleta rakova, škampa i kraba. Nema dijetetskih izvora glukozamina, a komercijalno sa kao dijetetski dodatak nalazi u obliku glukozamin hidrohlorida, glukozamin sulfata i N-acetyl-glukozamina.

Glukozamin sulfat (GS) je sulfatni derivat amino-monosaharid glukozamina male molekularne težine 456,42. GS je važan i glavni sastojak zglobne hrskavice i nalazi se kao deo velikog lanca proteoglikana, agrekana. Nalazi se u ekstraćelijskom matriksu svih tkiva koja sadrže velike količine vlak-

nastih proteina, uglavnom kolagena kao što je vezivno tkivo, hrskavica, koža, krvne ćelije, kosti, ligamenti i tetive.

GS povećava sintezu glukozaminoglikana i proteoglikana i inhibiše aktivnost kataboličkih enzima (stromelizin, kolagenaze, fosfolipaza A2 i agrekanaza). Takođe, inhibiše produkciju superoksidnih radikala, smanjuje nivo IL-1 u sinovijskoj tečnosti pa ima i antiinflamacijski efekat.

Kao efikasan specifični lek za smanjenje bola i povećanje pokretljivosti zgloba GS ne vrši inhibiciju prostaglandina pa ne nadražuje, niti oštećuje želudačnu sluznicu tako da je bezbedniji i ima bolju podnošljivost od NSAIL.

Apsorbuje se 90% iz digestivnog trakta, prenosi se plazma proteinima, maksimalna koncentracija se postiže posle 8-10 sati, bioraspoloživost je 26%, a poluživot 68 h. GS prolazi kroz intaktnu zglobnu hrskavicu i dolazi u direktan kontakt sa hondrocitima, u kojima popravlja metabolizam i sprečava destrukciju hrskavice što se radiološki ogleđa očuvanjem širine zglobnog prostora.

Glukozamin je među najčešće upotrebljavanim specifičnim lekovima za OA (DMOAD-s)

Postoji nekoliko oblika GS kojima se postižu različite koncentracije aktivne substance u sinovijskoj tečnosti: Glucosamin 6-sulfat (1500 mg = 1624 ng/ml), Glucosamin hydrochlorid

(HCL) (3 x 500 mg = 798 ng/ml).

Može se davati bolesnicima koji ne smeju da uzimaju NSAIL zbog oštećenja digestivnog trakta, jetre i bubrega. Značajno poboljšanje nastaje posle 2 nedelje terapije, a efekti se održavaju najmanje 8-12 nedelja.

Ima dokaza da GS smanjuje troškove lečenja OA i potrebu za totalnom protezom kolena (4). Jedna od studija je pokazala da je u toku 5 godina ugrađena endoproteza kolena kod 6,3% bolesnika sa artrozom kolena lečenih GS, a kod 14,5% onih koji nisu primali GS ($p=0,024$) (5).

Dve najznačajnije studije o efikasnosti GS su pokazale da glukozamin sulfat usporava oštećenje hrskavice što je praćeno radiografijom kolena. Posle 3 godine lečenja GS, širina zglobnog prostora kolena se smanjila minimalno - za prosečno 0,07 mm. u odnosu na placebo grupu gde je došlo do smanjenja širine zglobnog prostora za 0,40 mm (Reginster, 6) a u drugoj studiji širina zglobnog prostora kolena se u istom periodu smanjila za 0,04 mm u GS grupi a za 0,19 mm u placebo grupi (Pavelka, 7)

HONDROITIN SULFAT

Hondroitin sulfat (HS) je sulfatisan glikozaminoglikan sastavljen od naizmeničnih lanaca šećera. Obično je vezan za proteine kao deo proteoglikana (PG) - agrekana. Lanac hondroitina može imati više od 100 pojedinačnih šećera koji mogu imati sulfatnu grupu na različitim pozicijama (najvažnije na pozicijama 4 i 6), a dužina im je od 10-40 kDa. HS je važna strukturalna komponenta hrskavice. Iako oralna resorpcija visoko molekularnih polimera nije dokazana, smatra se da se HS resorbuje iako je visokomolekularna supstanca. Posle resorpcije se raspada na fragmente koji odlaze u hrskavicu i sinovijsku tečnost zglobova gde se akumuliraju. Metaboliše se u jetri i razgrađuje na oligosaharide i neorganski sulfat. Bioraspoloživost je 15-24%.

HS ima antiinflamacijsko (inhibicija NO, IL-1; COX 2) i proanaboličko dejstvo (povećava sintezu hijaluronske kiseline i proteoglikana). Smanjuje destrukciju kolagena tipa II, smanjujući aktivnost kolagenaze, smanjuje apoptozu hondrocita.

Studije su pokazale da je kod bolesnika koji uzimaju HS smanjena upotreba NSAIL: Jedna od tih studija je potvrdila kod 11000 ispitanih bolesnika sa osteoartrozom, da je upotreba NSAIL bila manja za 63-85% (8). Učestalost neželjenih efekata HS je slična kao kod NSAIL, ali su gastrointestinalni neželjeni događaji ređi a ne javljaju se neželjeni efekti od strane jetre, bubrega i kardiovaskularnog sistema. HS ima veoma nisku toksičnost. Na EULAR skali, toksičnost iznosi 6 (skala od 1-100)

Zbog grešaka u primeni hondroprotektora, često se njihova efikasnost ne može realno proceniti. Najznačajnije greške u njihovoj primeni su:

1. Kratak period davanja: European Agency for the Evaluation of Medicine Products - EMEA vodič za OA, preporučuje najmanje 6 meseci trajanja lečenja za procenu efikasnosti, a studije koje ispituju efikasnost ovih lekova najčešće traju 12 nedelja do najduže 15 meseci.
2. Subdoziranje: preporučene doze za GS je 1500 mg/d, a za HS 1200 mg/d, ali se u svakodnevnoj praksi uglavnom koriste manje.
3. Istovremeno nekontrolisano uzimanje analgetika i NSAIL ne dozvoljava pravu procenu efikasnosti hondroprotektora.
4. Uzimanje GS u 3 podeljene doze umesto u jednoj dnevnoj dozi

Postoji velika nesaglasnost o efikasnosti lečenja hondroprotektorima. Ispitivanjem bolesnika sa OA kolena, bol se smanjio za 20%, kod 60,1% bolesnika na placebo, 70,1% bolesnika koji su primali Celekoksib, 64% bolesnika koji su primali Glukozamin HCL, kod 65,4% bolesnika na Hondroitin sulfatu i kod 66,6% bolesnika koji su primali kombinaciju GS i HS.

U sponzorisanim kliničkim studijama o GS pokazano je u 11 studija da je GS efikasan a u 4 da GS nema efekte. 8 nesponzorisanih studija je utvrdilo da je GS efikasan a 7 da nije.

Dobro urađena studija američkog nacionalnog instituta za zdravlje - National Institutes of Health (NIH) pokazala je da terapija GS nema efekta (9)

Veoma značajno je pravilno doziranje što je pokazano u velikoj GUIDE studiji - Glucosamine Unum In Die (once a day) Efficacy: glukozamin sulfat pokazuje poboljšanje u lečenju OA kolena samo kada se upotrebljava u 1 dozi od 1500 mg. (10)

OSTALI LEKOVI SA MOGUĆIM HONDROPROTEKTIVNIM DEJSTVOM

Veliki broj hondroprotektivnih lekova pored kombinacije GS i HS ima dodatak **Metil sulfonil metana (MSM)** koji u svom sastavu ima sumpor koji dodatno poboljšava ugradnju aminokiselina i proteinskih molekula u vezivno tkivo.

Avokado/Soja: Mešavina Avokada i Sojinog ulja u razmeri 1:2, ispitivana je u terapiji osteoartroze nekoliko godina. Pokazano je da ima strukturalno modifikujuće efekte na OA kuka, jer je uočen manji gubitak zglobne hrskavice u odnosu na placebo grupu.

Diacerein: Dokazano je da citokin interleukin-1 beta (IL-1 β) igra važnu ulogu u degradaciji hrskavice i remodelovanju subhondralne kosti, apoptozi hondrocita i inflamaciji zgloba (11). Diacerein je IL-1 β inhibitor i klasifikovan je u grupu SYSADOA. U trogodišnjoj studiji, 507 bolesnika sa OA kuka, primalo je Diacerein 100 mg ili placebo. Gubitak zglobne hrskavice bio je značajno manji u Diacereinskoj grupi (-0,18 mm.) u odnosu na placebo grupu

(-0,23 mm.) (12)

Bisfosfonati: Više godina se ističe i ispituje povoljan efekat bisfosfonata na hrskavicu zgloba. Efekti Risedronata na OA kolena ispitani su u British study of Risedronate in Structure and Symptoms of Knee OA (BRISK) i posle godinu dana nije nađena značajna razlika u odnosu na placebo grupu. Na kontrolnom pregledu posle narednih godinu dana progresija oštećenja hrskavice nađena je kod 8% bolesnika kontrolne grupe i kod 1% bolesnika na Risedronatu (13). Druga studija nije našla nikakva poboljšanja u grupi na Risedronatu u odnosu na placebo posle 2 godine lečenja (14).

Doksiciklin je tetraciklinski antibiotik. Pokazano je u in vitro eksperimentima da doksiciklin inhibiše degradaciju kolagena tipa XI (jedan od manje zastupljenih kolagena u zglobnoj hrskavici), i lučenje metaloproteinaza matriksa od strane hondrocita. Takođe prevenira gubitak proteoglikana i apoptozu hondrocita. Na osnovu ovih nalaza urađena je velika američka NIH (National Institutes of Health) sponzorisan 30 mesečna placebo-kontrolisana studija kod bolesnika sa OA kolena, upoređujući 100 mg Doksiciklina sa placebom (15). Nije bilo statistički značajne razlike između ove dve grupe bolesnika u praćenim parametrima (bol, funkcijski status) i zaključeno je da nema opravdanja da se ova terapija uključi u svakodnevnu praksu.

Glikozaminoglikan polisulfid, poznat kao Anteparon, smanjuje aktivnost kolagenaza. Ovo je visoko sulfatisan glikozaminoglikan molekulske težine 2.000 do 16.000 Daltona, dobijen iz trahealne hrskavice govečeta. Daje se intraartikularno, 2 puta nedeljno u toku 4 nedelje. Pokazani su dobri efekti na životinjama, a u studijama kod ljudi pokazan je samo kratkotrajni efekat na poboljšanje simptoma. Postoji potencijalna mogućnost ozbiljne alergije i efekata sličnih dejstvu heparina, pa je u Americi rezervisan za veterinarsku upotrebu i ne daje se kod ljudi.

Glikozaminoglikan peptid kompleks (GP-C), poznat kao Rumalon, je takođe visoko sulfatisan polisaharid, dobijen iz goveđe trahealne hrskavice i koštane srži. Povećava nivo inhibitora metaloproteinaze. Daje se intramuskularno, u seriji od 15 ampula, 2 puta nedeljno. Nije dokazan strukturni niti bolest modifikujući efekat posle 5 godina davanja leka (2 serije godišnje), niti je bilo statistički značajne razlike u odnosu na placebo grupu kada je u pitanju bol, pokretljivost zgloba ili dodatno uzimanje NSAID (16)

Kao inovacija u lečenju osteoartroze, smatra se implantacija hondrocita koja dovodi do produkcije hijaline hrskavice i smanjenja mikrooštećenja (Clar, 2005)

Preporuke za lečenje hondroprotektorima

OARSI preporuka 2007, 2008 godine: GS se preporučuje za smanjenje simptoma, a potencijalno i za smanjenje strukturnih promena. Lečenje GS i HS može dovesti do poboljšanja simptoma u OA, ali je preporuka da ako ne dođe do poboljšanja posle 6 meseci lečenja, terapiju treba obustaviti (17)

EULAR vodič za OA 2003 godine: Hondroprotektori imaju pozitivne efekte na OA kolena - Nivo dokaza 1A, nivo preporuka A (18)

EULAR 2007, HS se preporučuje za lečenje OA na šakama – Nivo dokaza 1B

NICE (UK Nacional Institute for health and Clinical Excellence) vodič za OA: Ne preporučuje se upotreba Glukozamin HCL i HS za lečenje OA zbog nedostatka dokaza o njihovoj efikasnosti.

VISKOSUPLEMENTACIJA

Sinovijska tečnost zdravog zgloba sadrži visoke koncentracije (2,5-4 mg/mL) hialuronana (hialuronat ili hialuronska kiselina - HK) visoke molekulske težine (4-6 miliona Daltona). To je polisaharid, sastavljen od dugog lanca nesulfatisanih disaharida. Hialuronan je takođe značajni sastavni deo hrskavice. U zglobu kolena normalno se nalazi oko 2 ml sinovijske tečnosti, sa 4-8 mg Hialuronana. Visoka koncentracija hialuronana u sinovijskoj tečnosti je veoma važna za normalno funkcionisanje zgloba. Hialuronan sintetišu ćelije sinovijske membrane, i to ćelije tipa A (Hialociti) i ćelije tipa B (Fibroblasti), kao i hondrociti. Visok sadržaj vode omogućava molekulu hialuronana elasticitet i viskoznost. Elastična svojstva Hialuronana dozvoljavaju sinovijskoj tečnosti da apsorbuje energiju prilikom opterećenja zgloba. Sinovijska tečnost u OA ima smanjenu viskoznost i elastičnost, sniženu koncentraciju HA i manju molekulsku težinu, tako da hialuronan gubi zaštitnu funkciju pa pri opterećenju dolazi do oštećenja zgloba.

Viskosuplementacija je intraartikularno unošenje viskozno-elastične supstance, koja sadrži hialuronan. Efekti viskosuplementacije su popravljavanje viskoznosti i elastičnosti sinovijske tečnosti i održavanje homeostaze zgloba (19). Postoji i antiinflamacijski efekat koji je posledica inhibicije aktivacije limfocita, produkcije citokina i prostaglandina. Hondroprotektivni efekat je posledica povećane sinteze hialuronana, a analgezija je posledica inhibicije inflamacijskih medijatora. Najbolji rezultati se postižu kod artroze jednog zgloba (kuk, koleno).

U zavisnosti od molekulske težine hialuronana i broja datih injekcija, bol u zglobu prestaje i ova efikasnost traje 12 meseci (20), a zatim se lečenje može ponoviti. Lek treba davati pod kontrolom ultrazvuka.

Preparati male molekulske težine daju se jednom nedeljno u toku 5 nedelja (Supartz, Ostenil, Hyalart i Hyalgan) a prirodni hialuronan velike molekulske težine u toku 3 nedelje (OrthoVisc i Synvisc). Viskoznost i elastičnost sinovijske tečnosti zavisi od koncentracije i molekulske težine datog leka (21) - dato u tabeli

Viskosuplementi	Molekularna težina	Koncentracija mg/ml			Viskozitet
OrthoVISC	1.0-2,9 miliona daltona		15		55.000
Synvisc	7 miliona daltona	8		56.000	
Hyalgan	0,5-0,73 miliona daltona	10		295	
Supartz	0,6-1,1 miliona daltona	10			
Ostenil	0,5-1,0 miliona daltona		10		300
Syplasin	0,5-0,75 miliona daltona		10		

Komparativne kliničke studije pokazuju da terapija viskosuplementima značajno smanjuje bol i poboljšava funkciju zgloba. Pokazuje bolje efekte od fizikalne terapije, intraartikularnog davanja glikokortikoida i nema neželjenih efekata (22). Najbolji efekti dobijeni su primenom OrthoVISC amp. koji je prirodni hialuronat velike molekularne težine, velike viskoznosti i visoko prečišćen. Preporučuju se 3 intrartikularne injekcije na nedelju dana za OA kolena, a 1 intraartikularna injekcija za OA kuka koja se može ponoviti posle 1-3 meseca.

ZAKLJUČAK

Hondroprotektori su lekovi koji potencijalno smanjuju oštećenje kolagena i štite hrskavicu od daljeg razaranja, a imaju delimično i antiinflamacijski efekat. Mnoge substance iz grupe sporodelujućih lekova za lečenje OA (Glukozamin sulfat, Hondroitin 4,6 sulfat ili njihova kombinacija) uvršćene su u hondroprotektore. Međutim, u komparativnim studijama dokazan je njihov simptomatski efekat: značajno je bio bolji analgetski efekat i poboljšanje funkcije zglobova kod bolesnika sa artrozom kolena i kuka u odnosu na placebo. Dokazan je i nešto bolji analgetski i antiinflamacijski efekat od NSAID, uz značajno bolju podnošljivost i vrlo retke neželjene efekte. Rezultati kliničkih studija koje se odnose na hondroprotektivni efekat su kontradiktorni (od povećanja debljine hrskavice do potpunog izostanka efekta). Koriste se kod osteoartroze velikih zglobova, kolena i kukova a manje iskustava i dobrih rezultata ima kod artroze manjih zglobova, šaka i stopala. Izgleda da im je pravo mesto primene kod bolesnika koji ne reaguju na NSAID ili ne mogu da ih primenjuju iz razloga nepodnošljivosti ili komorbiditeta ili kod bolesnika kod kojih su iscrpljene druge terapijske mogućnosti. Treba insistirati na originalnim preparatima i primenjivati ih u punoj dozi i dovoljno dugo (više meseci i godina)

Viskosuplementi su lekovi, kojima je bliži naziv hondroprotektori, jer postoje dokazi da su efikasni u očuvanju i obnavljanju hrskavice. Daju se u obliku intraartikularne injekcije u cilju popravljanja reoloških i viskozno-elastičnih osobina sinovijske tečnosti. U zavisnosti od molekulske težine, viskoznosti i koncentracije leka, daju se u vidu 3 ili 5 injekcija (u toku 3 ili 5 nedelja) u jednoj seriji, koja se može ponoviti posle godinu dana. Ovo lečenje je efikasno kod bolesnika koji imaju artrozu jednog zgloba (koleno ili kuk).

LITERATURA

1. Rabenda et al. *Aging Clin Exp Res* 2007;19:55-60
2. Van Baar ME, Assendeft WJ, Dekker J, Oostendorp RA, Bijlsma JWJ. Effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Rheum* 1999;42:1361-1369.
3. Bijlsma H et al. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:59-76
4. Pavelka K et al, *Arthritis Rheum* 2004;50, (9 suppl):251
5. Bruyere et al. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:254-60
6. Reginster et al. *Lancet* 2001;357:251-6
7. Pavelka et al. *Arch Intern Med* 2002;162:2113-23
8. Frosier T, *Presse Med* 1998 Nov21;27(36) 1866-8
9. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O Del JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, Chondroitin sulfate and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795-808
10. Herrero-Beaumont G, Roman JA, Trabado MC, Blanco FJ, Benito P, Martin-Mola E, et al. Effects of glucosamine sulfate on 6-month control of knee osteoarthritis symptoms versus placebo and acetaminophen: results from the Glucosamine Unum In Die Efficacy (GUIDE) trial. *Arthritis rheum* 2005;52 Suppl 9:S400
11. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Therapeutic targets in osteoarthritis: from today to tomorrow with new imaging technology. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl 2):79-82
12. Dougados M, Nguyen M, Berdah L et al. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis. ECHODIAH, a three-year, placebo controlled trial. Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2539-47
13. Spector TD, Conaghan PG, et al. Effect of Risedronate on joint structure and symptoms of knee osteoarthritis: results of the BRISK randomized, controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:625-33

14. Bingham C, Beary JF, et al. Clinically significant placebo improvement occurs by 6 months sustained through 24 months in a study of knee OA and function. *Arthritis Rheum.* 2004;50:5149
15. Brandt KD, Mazuca SA, Katz B et al. Effects of Doxycycline on progression of osteoarthritis. Results of a randomized, placebo controlled, double-blind trials. *Arthritis Rheum* 2005;52:2015-2025
16. Pavelka K, Gatterova J et al. A 5 year randomized controlled, double-blind study of glucosaminoglycan polysulphuric acid complex (Rumalon) as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8:335-342
17. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15
18. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *An Rheum Dis* 2003;62:1145-55
19. Pelletier J-P, Martel-Pellethier J. The pathophysiology of osteoarthritis and the implication of the use of hyaluronan and hylan as therapeutic agents in viscosupplementation. *J Rheumatol.* 1993;(suppl 39)20:19-24
20. Brandt KD, Block JA, Michalski JP, et al. Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. *Clinical Orthopedics and Related Research.* 2001;385:130-143
21. Brandt KD, Smith GN, Simon LS. Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism.* 2000;43:1192-1203
22. Kalay S. The effectiveness of intra-articular hyaluronic acid treatment in primary knee osteoarthritis. Specialization thesis. Ankara, Turkey, 1997.

SUMMARY

Institute of Rheumatology - Belgrade

SLOW ACTING DRUGS FOR OSTEOARTHRITIS

SLOBODAN BRANKOVIĆ

Osteoarthritis (OA) is disease with the articular cartilage affected, but also the disease processes can involve the entire joint, including the subchondral bone, ligaments, capsule, synovial membrane and periarticular muscles. Current treatment options for osteoarthritis (OA) include both pharmacological (Analgesics, Non-steroidal antiinflammatory drugs), and nonpharmacological (patient education, exercise and joint arthroplasty) interventions. A disease-modifying therapy, made to influence cartilage loss in OA, would be more beneficial. The new group of drug officially accepted by the WHO/ILAR is Slow Acting Drugs for Osteoarthritis (SADOA). Glucosamine sulfate, chondroitin 4,6 sulfate, diacerhein and hyaluronan belongs to the SADOA. Viscosupplementation may be defined as restoration of the rheological properties of the synovial fluid by injection of viscoelastic substances into the joint - hyaluronan. Pain relief is durable lasting for a period of up to 12 months, depending on the molecular weight of the hyaluronan device used. The result about chondroprotection for the other medicaments are controversial.

Key words: chondroprotection, viscosupplementation, osteoarthritis

**PREDAVANJA
PO POZIVU (PP)**

PP 03.

*Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju,
Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Rijeka, Hrvatska*

SIGURNOST PRIMJENE BIOLOŠKIH LIJEKOVA

Srđan Novak, Felina Anić, Mladen Defranceschi

Uvod: Biološki lijekovi usmjereni na TNF α danas su široko prihvaćeni u liječenju reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa i psorijatičnog artritisa. Uglavnom se primjenjuju u najtežim oblicima bolesti koji su rezistentni na klasične DMARD lijekove, iako su se pokazali vrlo učinkoviti i u ranom artritisu. Moguće nuspojave ovih lijekova su ozbiljne infekcije, te oportunističke infekcije uključujući TBC. Osim infekcija, većina ovih lijekova može inducirati pojavu antinuklearnih i drugih protutijela, a vrlo rijetko i *lupus like* sindrom.

Cilj: Cilj ovog rada je prikazati učestalost infekcija i drugih nuspojava u bolesnika s reumatskim bolestima koji su liječeni biološkim lijekovima (infliksimab, adalimumab, etanercept) u Klinici za internu medicinu KBC Rijeka.

Materijal i metode: Od 1.7.2006. do 1.7.2008. na Internoj Klinici liječeno je 11 bolesnika (7 RA, 2 SpA, 2PsA) infliksimabom, 9 etanerceptom (1 JIA, 3 RA, 3 SpA, 2 PsA) i 10 adalimumabom (7 RA, 2 SpA, 1 PsA). Prosječna dužina liječenja iznosila je 12 (3-19) mjeseci za infliksimab, 11 (1-18) mjeseci za etanercept i 9 (1-18) mjeseci za adalimumab.

Rezultati: Od bolesnika liječenih infliksimabom u dva bolesnika odustalo se od liječenja zbog nedostatka učinkovitosti. Od toga u 1 bolesnice radilo se o sekundarnoj neučinkovitosti nakon pauze u liječenju zbog infekcije virusom herpes zoster. U jedne bolesnice liječenje je prekinuto nakon 18 mjeseci radi artritisa koljena uzrokovanog *Salmonelom enteritidis*. U jedne pacijentice liječenje je prekinuto nakon 11 mjeseci zbog febriliteta (u hemokulturi gram + streptokok) te pozitivnog kvantiferonskog testa na TBC.

Svi bolesnici koji se liječe etanerceptom i dalje ga primaju. U toj skupini jedna bolesnica imala je blaži pijelonefritis, a u jednog pacijenta došlo je do pogoršanja psorijaze uz respiratorni infekt.

U bolesnika liječenih adalimumabom nije zabilježeno težih infekcija. Kod jedne bolesnice prekinuto je liječenje radi sekundarne neučinkovitosti nakon više od godinu dana, a kod jedne bolesnice koja je već ranije liječena infliksimabom zbog primarne neučinkovitosti.

Niti u jednoj skupini liječenih bolesnika nije zabilježena pojava TBC. Kvantiferonski Gold test na TBC rađen je kao skrining meoda u svih bolesnika koji su počeli primati biološki lijek iza 1.7.2007.

Zaključak: Ozbiljne infekcije su moguća komplikacija liječenja reumatskih bolesnika bilo da se liječe glukokortikoidima i klasičnim DMARD (MTX, LEF) bilo biološkim lijekovima. Kod pojave povišene temperature potrebna je pažljiva evaluacija bolesnika uz uzimanje hemokultura u svih dostupnih obrisaka. Reaktivacija latentne TBC poznata je komplikacija liječenja biološkim lijekovima. Kvantiferonski test se pokazao vrlo pouzdan kod otkrivanja latentne TBC u bolesnika kod kojih se PPD test nemože sa sigurnošću interpretirati radi imunosupresivne terapije i BSŽ vakcinacije.

PP 04

*Klinika za unutarnje bolesti,
Klinički bolnički centar Split, Republika Hrvatska*

UTJECAJ ESTROGENA NA RAZINU ANTIKARDIOLIPINSKIH PROTUTIJELA U BOLESNICA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM

Duška Martinović Kaliterna, D. Ljutić, M. Radić

Cilj: U našem radu smo istraživali koliko povišene razine estrogena u SLE-u utiču na stvaranje anti-kardiolipinskih protutijela i razvoj tromboembolija u sklopu pridruženog APS-a. Zanimala nas je i ovisnost komponenti komplementa o estrogenu u SLE-u, naročito u ispitanica s tromboembolijama.

Ispitanice: U radu su ispitivane 124 SLE bolesnice, prosječne životne dobi 33 ± 7 godina. Aktivnost bolesti je praćena u smislu tromboembolijskog zbivanja. Uzorak krvi je uziman 14.-og do 16.-og dana menstrualnog ciklusa: određivane su razine estradiola, antikardiolipinskih protutijela, komponenti C3 i C4 komplementa. Isti parametri su praćeni u 60. zdravih ispitanica u istom intervalu menstrualnog ciklusa.

Metode: Estrogen-estradiol smo određivali metodom radioimunoeseja, referentne vrijednosti za estradiol u ovulaciji bile su od 0,37 -1,56 ng/ml. Antikardiolipinska protutijela određivana su metodom ELISA-e, rezultati su izraženi u GPL, MPL i APL jedinicama, što odgovara $1 \mu\text{ml}$ afiniteta pročišćenog protutijela. Pozitivne vrijednosti bile su ≥ 20 i.j./ml GPL, MPL ili APL. Komponente komplementa određivane su nefelometrijski uz korištenje standardnog Behringov-ovog antiserum N na humene komponente C3 i C4, referentne vrijednosti su za C3 bile 0,9-1,8 g/l, za C4 od 0,1 – 0,4 g/l. U statističoj obradi koristili smo Studentov t test za neovisne uzorke, dok je za određivanje povezanosti među varijablama korišten test značajnosti Pearsonovog koeficijenta korelacije, te test multiple regresije. Vrijednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

Rezultati: Praćenjem povezanosti estrogena s ispitivanim varijablama potvrđena je značajna povezanost E2 i IgM aCL-a ($p < 0,001$), kao IgG aCL-a ($p = 0,007$), dok nije potvrđena povezanost E2 i komplementa, kao ni E2 i IgA aCL-a. Ispitanice smo podijelili u dvije skupine prema postojanju tromboembolija: u skupinu s APS-om (39) i u skupinu bez APS-a (85). U skupini s APS-om u odnosu na skupinu bez APS-a potvrđene su značajno više razine estradiola ($p = 0,009$), uz više razine IgG aCL-a ($p < 0,001$), kao i IgM aCL-a ($p = 0,002$), također su potvrđene značajno niže razine C3 ($p < 0,001$) i C4 ($p = 0,007$).

Zaključak: U našem radu smo u 124 ispitanice s SLE-om potvrdili pozitivnu korelaciju estrogena i antikardiolipinskih protutijela (IgG i IgM), što znači da estrogen potiče stvaranje aCL-a. U ispitanica s prisutnim APS-om potvrđene su značajno više razine estrogena uz paralelno više razine IgG aCL-a i IgM aCL-a u odnosu na ispitanice bez APS-a, što upućuje na važnu ulogu estrogena u tromboembolijama u SLE-u. Značajno niže razine C3 i C4 u ispitanica s APS-om u odnosu na one bez APS-a nisu pod uplivom E2, već su vjerojatno posljedica povećane potrošnje komplementa uslijed tromboembolijskih događanja.

LITERATURA:

1. Verthelyi D. Sex hormones as immunomodulators in health and disease. *Int Immunopharmacol* 2001;1:983–993.
2. Verthelyi D, Ansar Ahmed S. Characterization of estrogen-induced autoantibodies to cardiolipin in non-autoimmune mice. *J Autoimmun* 1997;10:115–125.
3. Activation of complement mediates antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. *Lupus* 2003;12:535-8.
4. Hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: prevalence and clinical significance in 667 patients. *Lupus* 2004;13:777-83.
5. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update* 2005;11:411-23.
6. Estrogen regulation of tissue-specific expression of complement C3. *J Biol Chem* 1989;264:16941-7.
7. Association of serum complement (C3, C4) and immunoglobulin (IgG, IgM) levels with hormone replacement therapy in healthy post-menopausal women. *Hum Reprod.* 2003;18:1531-5.

PP 05

*JZU Klinika za reumatologiju,
Univerzitetski Klinički centar - Skopje, Republika Makedonija*

RITUKSIMAB U TERAPIJI REUMATOIDNOG ARTRITISA - NAŠA ISKUSTVA

Snežana Miševska - Perčinkova, Mane Grličkov, Jordan Čalovski,
Nada Marina, Georgi Božinovski

KRATAK SADRŽAJ: S ciljem da se ispita sigurnost, tolerabilnost i efikasnost rituksimaba, 32 pacijenta, 5 muškarca i 27 žena od 19 do 71 (prosečno 49,12) godina sa aktivnim reumatoidnim artritismom rezistentnim na standardne DMARD-s je bilo tretirano sa dve doze od 1000 mg rituksimaba u IV infuziji u razmaku od dve nedelje. Bolest u ispitivanoj grupi je trajala od 5 do 27 (prosečno 13,15) godina. Pacijenti su dobro podneli terapiju rituksimabom. Blagi neželjeni nuzefekti posle prve aplikacije leka (eritema na licu i dekolteu, svrab, kašalj, grebanje u grlu, tranzitorni porast temperature ili tenzije), su registrovani u 10 (31,25%) slučajaja, a posle druge aplikacije leka u 2 (6,25%) slučajaja. Razlika je statistički signifikantna ($p=0,000$). Nije bilo teških neželjenih nuzefekata u toku primanja i 12 meseci posle apliciranja leka. Kod svih 32 pacijenta je nastupilo subjektivno poboljšanje i redukcija većeg dela simptoma bolesti, smanjenje noćnog bola i jutarnje ukočenosti, reduciranje broja otečenih i bolnih zglobova i pad sedimentacije i ostalih nespecifičnih reaktanata inflamacije. Aplikacija Rituksimab-a je ponovljena nakon devet meseci kod 8 (25,0%) slučajaja, nakon godinu dana kod 23 (71,87%) slučajaja, a kod jednog (3,12%) slučajaja nije bilo potrebe za bazičnom terapijom 18 meseci nakon prve aplikacije leka.

Ključne reči: reumatoidni artritis, rituksimab, neželjeni efekti.

UVOD

Reumatoidni artritis je hronično i evolutivno inflamatorno oboljenje, koje se odlikuje progresivnom zglobnom destrukcijom sa sistemskim manifestacijama bolesti. Ostavljen bez lečenja, pacijent sa reumatoidnim artritismom je suočen sa disabilitetom, invalidnošću, reduciranim kvalitetom života i skraćanjem očekivanog životnog veka.

Ciljevi tretmana reumatoidnog artritisa dramatično su se promenili u protekle dve decenije, i napredovali sa fokusiranja na jednostavno smirenje i lečenje kliničkih simptoma. Današnje lečenje teži da inhibira inflamacije, odloži i spreči zglobne destrukcije i razvoj invaliditeta i inducira što trajnije remisiju bolesti. Nova saznanja i bolje razumevanje etiopatogenetskih mehanizama bolesti, doveli su u toku zadnjih 20 godina do uvođenja novih lekova, bioloških medijatora, koji specifično napadaju pojedine molekule involvirane u kaskadi razvoja upalnog procesa.

Rituksimab

Rituksimab je jedan od novih bioloških medijatora. Po sastavu je anti CD - 20 terapeutsko monoklono antitelo, koje selektivno napada CD 20 - pozitivne B limfocite. CD-20 antigen je izabran kao

target za delovanje monoklonalnog antitela, jer je prisutan samo u pojedinim stadijumima sazrevanja B limfocita. On nije prisutan na površini stem ćelije i zrele plazma ćelije, tako da se nivo B ćelija u organizmu može brzo povratiti nakon primanja leka i nivo zaštitnih imunoglobulina ostaje relativno normalan (1).

Sastavljen je iz dva dela: varijabilni murini deo, koji se vezuje za CD 20 površinski antigen B ćelije, i konstantan humani deo, koji aktivira ćeliske mehanizme za iniciranje B limfocitne deplecije. Lek ima trostruki mehanizam delovanja na depleciju B limfocita: (1) komplement medirana liza ćelije sa aktivacijom komplementa i formiranjem imunih kompleksa usmerenih protiv B-ćelija, (2) ćeliski medirana citotoksičnost sa aktiviranjem hemotaksije i aktivacijom makrofaga i drugih prirodnih ćelija-ubojica i (3) apoptoza - iniciranje procesa prirodne ćelijske smrti.

CILJ

Da se ispita sigurnost, tolerabilnost i efikasnost biološke terapije sa monoklonalnim anti CD-20 antitelom - rituksimabom U slučajevima evolutivnog reumatoidnog artritisa rezistentnog na standardnu bolest modificirajuću terapiju.

MATERIJALI I METODE

Prema terapeutskim indikacijama rituksimab je indiciran kod adultnih pacijenta sa teškim i refrakternim reumatoidnim artritisom koji nisu odgovorili na standardnu bazičnu terapiju i barem jedan TNF inhibitor. Međutim, kako TNF inhibitori još uvek nisu dostupni pacijentima u Makedoniji na teret Fonda za zdravstveno osiguranje, tekom 2007 godine rituksimab je uveden kod 32 pacijenta sa evolutivnim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa koji su se pokazali rezistentnim na kombinovanu standardnu bazičnu terapiju.

Radi se o 5 (15,625 %) muškarca i 27 (84,375 %) žena od 19 do 71 godina. Prosečna starost grupe je $49,125 \pm 13,326$ godina. Dijagnoza je postavljena prema revidiranim ARA kriteriumima iz 1988 godine. 30 pacijenata je imalo klasičan reumatoidni artritis, a kod dva pacijenta bolest je počela kao juvenilni artritis. U ispitivanoj grupi bolest je trajala od 5 do 27 (prosečno $13,15 \pm 5,594$) godina. 24 (75,0 %) pacijenta je bilo serološki pozitivno, a 8 (25,0 %) pacijenata serološki negativno. Od registrovanih sistemskih manifestacija bolesti, u 22 (68,75%) slučaja je bila registrirana anemija, u 4 (12,5%) slučaja reumatoidni noduli, u četiri slučaja (12,5%) sicca syndrom i u 9 (28,125%) slučaja sistemska osteoporoza.

Prethodno, tri pacijenta su imali korektivne hirurške zahvate: jedna sinoviektomija i dve implantacije endoproteze kuka. Svi pacijenti (32 ili 100%) su u različitim kombinacijama i u pojedinim periodima bolesti bili lečeni metotreksatom i malim dozama kortikosteroida, 22 (68,75%) pacijenta je u određenom periodu primalo leflunomid, 21 (65,62%) pacijenta muochrisin, 18 (56,25%) antimalaricke i 14 (43,75%) sulfasalazin. Od komorbidnih stanja 6 (18,75%) pacijenta je imalo hipertenziju, dva (6,25%) HOBB i jedan (3,125%) autoimuni tiroiditis.

Naši pacijenti su relativno dobro podneli aplikaciju rituksimaba. U toku prve aplikacije leka kod 10 bolesnika (31,25%) je bilo registrovano nekoliko neželjenih sporednih efekta, Ocenjeno je da su nuzefekti u 6 (60,0 %) slučaja bili lakog intenziteta, a u 4 (40,0 %) slučaja umereno teškog intenziteta.

Kod pet slučajeva je registrovana pojava svraba i eritema na licu, vratu i dekolteu, koja se uglavnom povukla sa usporavanjem brzine administracije leka; kod tri slučaja grebanje u grlu sa popratnim kašljem kod jednog pacijenta, kod dva slučaja tranzitorni porast telesne temperature (popraćeno sa groznicom u jednom slučaju) i kod dva slučaja tranzitorni porast tenzije u toku aplikacije leka. Neželjenih sporednih efekata nakon prve aplikacije leka nije bilo registrovano kod 22 (68,75%) slučajeva. U toku druge aplikacije leka blagi neželjeni efekti su bili znatno ređi. Registrovani su kod dva slučaja (6, 25%), što je statistički značajna razlika ($p=0,000$).

Ni u toku aplikacije, ni 12 meseci nakon aplikacije leka nisu bili registrovani teški neželjeni sporedni efekti. Kod svih pacijenata registrovani neželjeni efekti su se povukli u celosti.

REZULTATI I DISKUSIJA

Rezultati terapije rituksimabom u ispitivanoj grupi pacijenata su bili izuzetno dobri. Kod svih 32 pacijenata je nastupilo subjektivno poboljšanje i redukcija većeg dela simptoma bolesti; značajno smanjenje noćnog bola i jutarnje ukočenosti; reduciranje broja otečenih i bolnih zglobova, kao i pad sedimentacije i ostalih nespecifičnih reaktanata inflamacije. Na klinici se trenutno radi proširena studija o efektima leka sa proračunatim DAS 28 indeksom i SF-36 Health survey upitnikom sa subjektivnom procenom samog pacijenta o efikasnosti terapije.

Efekti terapije su održavani: u 21 slučaju (65,625%) sa malim dozama methotreksata, u 9 slučajeva (28,125%) kombinacijom methotreksata i kortikosteroida, u jednom slučaju (3,125%) samo malim dozama kortikosterida, a u jednom slučaju (3,125%) pacijent nije imao potrebu za dodatnom bazičnom terapijom.

U 8 slučajeva (25,0 %) potreba za ponovljenom aplikacijom rituksimaba nastupila je posle devet meseci od prve aplikacije leka, a u ostalih 23 (71,87 %) slučajeva aplikacija je ponovljena posle godinu dana. Samo u jednom slučaju, kod pacijenta sa juvenilnim artritismom koji je kasnije ispunio kriterijume za klasičan reumatoidni artritis, je nastupila stabilna remisija bolesti i nije bilo potrebe za bazičnom terapijom za održavanje, kao ni ponavljanje terapije rituksimabom za više od 18 meseci od prve aplikacije leka.

U našem ispitivanju, a i u raspoloživim podacima iz literature, rituksimab i drugi biološki medijatori (biološki DMARD-s) su se pokazali kao relativno bezbedni i efikasni lekovi u tretmanu reumatoidnog artritisa (2, 3). Oni se otvorili novo poglavlje u lečenju ovog teškog i invalidizirajućeg oboljenja. Pokazalo se da mogu efikasno da suprimiraju inflamaciju, da uspore razvoj osteolitičnih promena i da smanje destruktivni kapacitet bolesti, te da mogu biti delotvorni i u najtežim slučajevima rezistentnim na standardnu bazičnu terapiju. Njihovo pravovremeno uvođenje ima velik uticaj na tok i krajnji ishod bolesti i poboljšava njenu dugoročnu prognozu.

ZAKLJUČAK

U našoj kliničkoj studiji rituksimab se pokazao kao efikasan i bezbedan lek za tretman reumatoidnog artritisa. Naši pacijenti su dobro podneli terapiju i nije bilo ozbiljnih neželjenih nus efekata. Pacijenti su signifikantno bolje podnosili svaku sledeću aplikaciju leka. Efekti terapije su bili jako dobri i kod svih pacijenata je nastupilo smirenje inflamacije i poboljšanje simptoma bolesti.

LITERATURA

1. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski et al. Efficacy and Safety of Rituximab, a B cell Targeted Chimeric Monoclonal Antibody: a Randomized, placebo controlled Trial in Patients with Rheumatoid arthritis. *Arth Rheum*, 2002, 46 (9 suppl), S197
2. Emery P, Sheeran T, Lehane PB et al. Efficacy and Safety of Rituximab at 2 Years Following A Single Treatment in Patients with Active Rheumatoid Arthritis. *Arth Rheum*, 2004, 50 (9 suppl): S659
3. Emery P et al. The efficacy and Safety of Rituximab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Treatment. *Arth Rheum*, 2006, 54 (5): 1390-1400

Abstract

In order to determine the safety, tolerability and efficacy of rituximab, 32 patients, 5 male and 27 female from 19 - 71 (average 49,12) years of age, with severe active rheumatoid arthritis failed to multiple DMARD-s therapy, were treated with two doses of 1000 mg rituximab in IV infusion 15 days apart. The examined group suffered from the disease from 5 to 27 (average of 13, 15) years. The administered therapy was well tolerated by our group of patients. Mild and medium sporadic side effects (erythema, pruritus, scrape through, cough, fever and hypertension) were registered in 10 (31,25 %) cases after the first application, and in 2 (6,25 %) cases after the second application of the drug. The difference is statistically significant ($p=0,000$). During the administration of the drug and 12 months after the treatment no serious adverse side-effects were registered. All of the patients showed subjective improvement, significant decrease of night pains and morning stiffness, reduction of painful and swollen joints and decrease of sedimentation rate and other nonspecific reactants of inflammation. The treatment was repeated after 9 months in 8 (25,0 %) cases, in 23 ((71,87 %) after 12 months, and in 1 (3,12 %) case there was no need for re-treatment or DMARD-s 18 month after the first application of rituximab.

Key words: rheumatoid arthritis, rituximab, adverse side effects.

PP 06.

Klinika za bolesti srca i reumatizam, Sarajevo, KCU Sarajevo

NASA ISKUSTVA I PREPORUKE U LIJECENJU RHEUMATOIDNOG ARTRITISA RITUXIMABOM

ŠEKIB SOKOLOVIĆ

TERAPIJSKI PRISTUP:

13 Pacijenata liječeno Rituximabom na Klinici za bolesti srca i reumatizam, KCU Sarajevo
Prospektivno praćenje pacijenata (9 žena i 5 muškaraca) Rituximab 1000mg na dan 1 i 15 iv
bez Metotrexata. Primjenjivan monoterapijski pristup

Prosječna starost žena :49,7g, a muških 49,4 sa ukupnom prosječnom starosti 49,5g.

100% pts ACR20 i DAS28 reduciran nakon 4 sedmice.

12 sedmica: 75% ACR50 i signifikantno smanjenje DAS28.

DAS28 sa 6.5 na 4.7 nakon samo 12 sedmica

9 pacijenta nakon 24 sedmice: ACR 70%

Srednje vrijeme praćenja pts 9,1 mjesec tj 36 sedmica(70 sedmica tj 17,5 mjeseci

8 sedmica ili 2,5 mjeseca)

0% neželjenih efekata

1 pacijentica sa blagom alergijskom manifestacijom nakon prve infuzije, dok bez alergije tokom druge

4 pacijenta koja nisu dosegla ACR 70, razlog jatrogeni kortikosteroidni efekti

PREPORUKA:

- RITUXIMAB kao monoterapija predstavlja efektivnu i sigurnu opciju kod tretmana RA.
- Smanjena premedikacija iv prednisolona sa 100mg na 40 mg imala je isti preventivni učinak, a nije bio potreban nastavak oralnog prednisolona koji je predviđen 60mg od 2-7 dana, potom 30mg od 3-14 dana
- Nije aplicirana ni analgetsko antipiretična th. (paracetamol 1000mg)
- Aplicirati Rituximab kao monoterapiju, dodati metotrexat naknadno ukoliko bude indicirano
- Reducirati riziko faktore kod pacijenata
- Neophodan pravilan izbor pacijenata za biološku terapiju

PP 07

**POVEĆANE ATEROSKLEROTICNE LEZIJE U
IL-18-DEFICIJENTNIH APOE-'KNOCK-OUT' MISEVA KORELIRAJU SA PRISUSTVOM
TH17 CELIJA I INTERLEUKINA-23**

Nada Pejnovic (1), Athanassios Vratimos (2), Sang Hee Lee (2), Dusan Popadic (2),
Kiyoshi Takeda (3), Shizuo Akira (4), Woon Ling Chan (2)

(1)Institut za Reumatologiju, Beograd, Srbija; (2)Translational Medicine & Therapeutics,
WHRI, QMUL, London, UK; (3)Department of Molecular Genetics, Medical Institute of
Bioregulation, Kyushu University, Japan; (4)Department of Host Defence, Research Institute for
Microbial Disease, Osaka University, Japan

Uvod: Ateroskleroza je hronicna inflamatorna bolest krvnih sudova koja je povecana u autoimunskim reumatskim bolestima. IL-18 indukuje Th1 celije da produkuju IFN γ koji inhibira diferencijaciju IL-17- produkujucih Th17 limfocita, glavnih efektoru u nastanku autoimunosti. IL-18-'knockout' misevi razvijaju hiperholesterolemiju i lipidne depozite u krvnim sudovima. Povišeni holesterol stimulise produkciju prostaglandina E2 (PGE2) koji indukuje IL-23, ključni faktor za ostvarivanje funkcije i ekspanziju Th17 celija.

Postavili smo hipotezu da ce hiperholesterolemija u IL-18-deficijentnih ApoE-'knockout' miseva (IL-18-/-ApoE-/-) preferencijalno indukovati alternativni IL-23/IL-17 put i polarizaciju ka Th17 celijama sto ce dovesti do povecane aterogeneze u poredjenju sa IL-18+/+ApoE-/- misevima.

Cilj rada: Ispitivanje uloge IL-18 u aterosklerozi na modelu IL-18-deficijentnih ApoE-/- miseva na dijeti sa visokim sadrzajem lipida.

Materijal i metode: IL-18-'knockout' (IL-18-/-) i ApoE-'knockout' (ApoE-/-) C57BL/6J misevi su ukrstani u cilju dobijanja IL-18-/-ApoE-/- miseva ciji je genotip potvrđen PCR analizom. Muzjaci miseva (n=6), starosti 5 nedelja su dobijali hranu sa visokim sadrzajem lipida ad libitum u toku 12 nedelja, a zatim zrtvovani. Kriopreseći tkiva aortnog luka su histoheimijski bojeni (Hematoksilin, Oil-Red-O) i merena je velicina ateroskleroticnih lezija (Lucia Version 4.6). Uradjena su dvostruka imunohistoheimijska bojenja membranskih markera T limfocita (CD3), makrofaga (F4/80), glatko-misicnih celija (alfa-glatko-misicni aktin) i intracelijskih citokina (IFN γ , IL-17, IL-23). Odredjivani su serumski nivoi ukupnog holesterola, HDL, LDL i triglicerida. Ex-vivo vaskularne glatko-misicne celije (VGMC) dobijene digestijom tkiva aorte su tretirane holesterolom i homocisteinom in vitro i koncentracija PGE2 i IL-23 u supernatantima celijskih kultura odredjivana ELISA metodom.

Rezultati: Nivoi ukupnog holesterola, LDL i triglicerida su bili znacajno visi u IL-18-/-ApoE-/- miseva koji su imali veci broj i vecu površinu ateroskleroticnih lezija ($p=0.028$), srednja vrednost $0.244 \pm 0.04 \mu\text{m}^2$ u poredjenju sa $0.113 \pm 0.03 \mu\text{m}^2$ u IL-18+/+apoE-/- miseva. Ateroskleroticne lezije u IL-18-/-ApoE-/- miseva su bile inflamatornog fenotipa sa vecim brojem IL-17-produkujucih Th17 celija i IL-23-produkujucih makrofaga i VGMC. In vitro, holesterol je indukovao ex-vivo VGMC aorte IL-18-/-ApoE-/- miseva da produkuju povecane kolicine PGE2 i IL-23, za ciju je sekreciju bilo neophodno prisustvo homocisteina.

Zaključak: Dobijeni rezultati pokazuju da povecana ateroskleroza u odsustvu IL-18 u uslovima hiperholesterolemije korelira sa aktivacijom alternativnog IL-23/IL-17 puta inflamacije ukazujući na novu ulogu Th17 celija u aterosklerozi, koja može doprineti razumevanju povecane aterogeneze u Th17 posredovanim autoimunskim reumatskim bolestima.

KLINIČKE RADIONICE (KČ)

KČ 01**KOŽNE MANIFESTACIJE REUMATSKIH BOLESTI**

Rukovodilac: Doc. dr Radoš Zečević

*Klinika za kožne i polne bolesti, Vojnomedicinska akademija Beograd***PROMENE NA KOŽI KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM**

RADOŠ D ZEČEVIĆ

Promene na koži viđaju se kod većine bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SEL). Koža je drugi organ po učestalosti zahvaćanja, odmah iza zglobova (1). Kod oko 25% bolesnika prvi znak bolesti su promene na koži (2).

Promene na koži mogu biti: a) specifične - imaju karakterističnu histologiju; b) nespecifične, koje su raznorodne i bez zajedničkog histološkog nalaza i c) promene na koži nastale kao posledica terapije (kortikosteroidi, antimalarici).

Promene na koži specifične za eritemski lupus su: akutni kožni LE (AKEL), diskoidni eritemski lupus (DEL), subakutni eritemski lupus (SKEL) i ulceracije na sluznicama. Kod oko 85% bolesnika viđaju se neke od lupus specifičnih promena na koži. One imaju dijagnostički značaj – American College of Rheumatology (ACR) kriterijumi. S druge strane promene koje nisu specifične, nemaju dijagnostički značaj, ali nam mogu pružiti dodatne informacije o aktivnosti bolesti – brojnost ovih promena je u direktnoj korelaciji sa aktivnošću SEL koja je iskazana SLEDAI skorom (3). Da bi doneli ispravnu odluku o lečenju i daljem praćenju bolesnika sa SEL neophodno je, pored poznavanja svih kliničkih i laboratorijskih manifestacija bolesti, potpuno razlikovati i sve manifestacije bolesti na koži. Ova saznanja doprinose boljem razumevanju i lečenju SEL bolesnika. Bolesnici sa jedino (izolovano) prisutnim za SEL specifičnim promenama na koži najčešće imaju blažu kliničku sliku, bolest je manje aktivna a za uvođenje bolesti u remisiju nije potrebna agresivna terapija (3).

AKUTNI KOŽNI LE (MALAR RAŠ/OBRAZNI ERITEM /„LEPTIR”)

Ovo je najčešća specifična manifestacija na koži u vidu jasno crvenog i simetrično postavljenog eritema i edema koji prekriva obrazne regije i greben nosa (nalikuje leptiru). Može da se javi i na drugim fotoeksponiranim regijama. Obično nastaje posle boravka na suncu (dif. dg. – fotodermatitis). Često prvi znaci nisu akutni, eritem je blag i neretko se jedva uočava ili je prisutna eksudacija i ljušpanje. Promene se posle primenjene terapije povlače bez zaostajanja ožiljka, ali može ostati trajna hiper- ili hipopigmentacija. Kod 40 - 60% (2, 4) odnosno do 70% (5) bolesnika sa SEL, u nekoj fazi bolesti, prisutne su AKEL promene.

Rane eritematozne i edematozne promene na koži pokazuju blage i nespecifične histopatološke promene. U akutnim promenama izražen je edem i vakuolna degeneracija bazalnih ćelija epiderma sa zapaljenskim infiltratom različitog stepena oko krvnih sudova i adneksa kože. Prisutna je hidropsna degeneracija ćelija bazalnog sloja uz edem derma i manje izraženu hiperkeratozu epiderma kao i

zapaljenski infiltrat. Uobičajen je nalaz fokalne ektravazacije eritrocita. Mogu se naći i fibrinoidni depoziti (PAS pozitivni) u dermu i u zidovima kapilara derma.

DISKOIDNI ERITEMSKI LUPUS

Kod najviše 10% SEL bolesnika prve promene na koži su tipa DEL (6), a 15-20% svih bolesnika ima promene na koži tipa DEL (6).

DEL promene najčešće su lokalizovane na koži lica i poglavine, a značajno ređe na koži dekoltea i ekstenzornim stranama ekstremiteta (diseminovani oblik), tipičnog su izgleda. Najčešće se manifestuju u vidu eritematoznih papula i ploča koje su jasno ograničene od okolne kože sa belom adherentnom skvamom i folikularnim čepovima na površini. Periferno se šire i ako zahvate obraze i dorzum nosa mogu, takođe, imati izgled leptira. Promene, u daljem toku, postaju atrofične i završavaju u vidu hiper- ili ređe hipopigmentovanog ožiljka. Ređe je ispoljavanje DEL u vidu edema i eritema očnih kapaka koji može biti unilateralan ili bilateralan. Ukoliko je promena lokalizovana na poglavini završava ožiljnom alopecijom što se vidi kod oko 10% bolesnika. Kod 15 - 20% bolesnika javljaju se i promene na sluzokoži usta, nosa, konjunktiva i vagine. Rane promene su u vidu eritema sa centrom koji je ulegnut ili ulcerisao. Kod hroničnih promena epitel je zadebljao sa beličastim linearnim ožiljcima.

Kliničke varijante DEL: edematozni, tumidni, hipertrofični i/ili verukozni, DEL nalik na promrzlinu (engl. chilblain), anularno-atrofični, anetodermijski, DEL panikulitis, DEL udružen sa nedostatkom komplementa, bulozni, neonatalni eritemski lupus. Lupus erythematosus oedematosus - predstavlja dijagnostički problem, bez karakterističnog ožiljavanja i folikularnih čepova. Lezije su najčešće multiple i nesimetrično postavljene. Posle regresije ne zaostaju rezidue. Najčešće, istovremeno imamo prisutne i tipične DEL promene. Histološki nalaz je često nekarakterističan, a direktnim imunofluorescentnim (DIF) pregledom isečka promene često se ne nalaze depoziti imunoreaktanata. Za postavljanje dijagnoze može biti od značaja dobar odgovor na dati antimalarik. Lupus erythematosus tumidus - Odlikuje se izraženom infiltracijom kože koja doseže u subkutano tkivo. DIF pregledom izmenjene kože nalaz je tipičan za DEL. Lupus erythematosus hypertrophicus/verrucosus - je retka varijanta u vidu jasno ograničenih, izdignutih ploča sličnih tumoru, crvene do ljubičaste boje, induriranih ivica, bradavičaste površine na kojoj može biti prisutna debela, hiperkeratotična ljuska. Predilekciona mesta su donja usna, okolina usta i brada. Chilblain lupus (CLE) – stari naziv lupus pernio (Hutchinsona 1888. god.). Bolest se manifestuje u vidu infiltriranih ploča na licu, šakama i stopalima koje se pojačavaju kod izlaganja hladnoći. Postoji izrazita prevalencija kod žena - 14:1. U ranoj fazi promene nalikuju promrzlinama, ali kasnije poprimaju sve karakteristike DEL. Major, dijagnostički znaci su: promene na koži akralnih lokalizacija koje su izazvane izlaganjem hladnoći ili padu temperature; histološki i DIF nalaz promene karakterističan za DEL; i minor znaci: istovremeno postojanje SEL ili DEL; odgovor na primenjenu terapiju i odsustvo krioglobulina i hladnih aglutinina. Da bi postavili dijagnozu bolesnik treba da ima dva major i najmanje jedan minor znak (7). LE sa anularnim artofičnim pločama - klinički i histološki nalikuje lihen sklerozusu i morfei. Promene su locirane na suncu izloženim delovima kože. Lupus erythematosus anetodermia - prisutne su promene na koži tipične za DEL i anetodermiju odvojeno, kao i tipični DEL na anetodermiji. Javlja se na koži trupa, ruku i neretko licu. Ovaj oblik nazivaju i elastolitički LE zbog njegove glavne histološke karakteristike - gubitak elastičnih vlakana. Lupus erythematosus panniculitis (LE profundus) - ovo je retka klinička varijanta DEL koja se kod 25% do 50% bolesnika nalazi u SEL. Raniji naziv za ovaj oblik je bio LE profundus Kaposi-Irgang. Najčešće se viđa na mestima koja su izložena traumi, a u vidu infiltrata koji zahvata dublje slojeve derma, dovodeći do jasno ograničenog čvora veličine do

nekoliko centimetara. Po povlačenju čvora zaostaje ulegnuće i ožiljak usled nastale subkutane atrofije. Koža iznad čvora može biti nepromenjena, kao i izmenjena u smislu DEL. LE udružen sa nedostatkom komplementa - najčešće se nalazi nedostatak C2 komponente komplementa kod žena, a opisivani su i slučajevi sa manjkom C1q, C1r, C1s, C4, C5, C6, C7, C8 i C9. Lupus erythematosus bullusosus - se javlja kada je edem derma zbog akutne upale značajan i kada je degeneracija bazalnih ćelija naglašena, što dovodi do razdvajanja epiderma od derma i pojave mehura. LE neonatorum - eritematozne ploče anularnog oblika sa ljuspicom na površini (podsećaju na subakutni eritemski lupus). Najčešće su periorbitalne lokalizacije i udružene sa telangiektazijama. Promene na koži mogu biti i u vidu makula ili papula kao prva i jedina promena neonatalnog LE (NLE), čak i na svetlosti neizloženoj koži. NLE javlja se kod oko 1/4 dece rođene od majki sa anti-Ro/SS-A antitelima (prolaze kroz placentu). U serumu ovih bolesnika prisutna su anti-Ro/SS-A (90%), anti-La/SS-B antitela (50%) i anti-U1RNP antitela. Bolest može biti manifestna već na rođenju, ali najčešće počinje unutar prva dva meseca života, a nakon izlaganja suncu. Ako su prisutne samo promene na koži, one se povlače unutar prvih šest meseci života, dok telangiektazije mogu trajati i nekoliko godina. Mnoge manifestacije NLE se povlače gubitkom majčinih antitela i retko je potrebno aktivno lečenje. Kod oko 8% bolesnika registrovana je progresija u SEL. Lupus erythematosus/Lichen planus - istovremeno pokazuje karakteristike DEL i lihen planusa (LP). Postoje nesuglasice da li je u pitanju DEL sa nekim osobinama LP, LP koji imitira DEL ili je kombinacija ove dve bolesti. Histološka slika i DIF pregled je u rasponu od tipične za DEL, tipične za LP ili ima karakteristike i jedne i druge bolesti. DEL mukoze i erozivni (palmoplantarni) DEL - su oblici koji se ređe sreću. "Dečiji" DEL - sa početkom pre desete godine života ima hroničan tok i kliničku prezentaciju istu kao i klasični DEL. Od njega se razlikuje u sledećim karakteristikama: nema dominacije kod žena, manje je prisutna fotosenzitivnost i česta je progresija u SEL (79).

Histološka slika DEL je karakteristična. Nalazimo: 1. hiperkeratozu sa folikularnim keratotičnim čepovima; 2. istanjen i zaravnjen epiderm; 3. vakuolarnu degeneraciju ćelija bazalnog sloja (uvek prisutna); 4. infiltraciju limfocita oko adneksa kože; 5. edem, vazodilataciju i blagu ekstravazaciju eritrocita u gornjim partijama derma. Nije uvek prisutno svih pet navedenih histoloških promena. Kod oko 30% bolesnika (posebno kada su u pitanju atipične varijante) histološki nalaz nije dovoljan za postavljanje dijagnoze. Direktnim imunofluorescentnim pregledom obolele kože DEL bolesnika, u zoni bazalne membrane (ZBM) mogu se naći zrnasti ili homogeni depoziti imunoglobulina (Ig) G, A, M, komponenti komplementa i fibrinogena. Ovo je tzv. test lupusne trake (engl. lupus band test, LBT u širem smislu reči). Dijagnostička osetljivost značajno je veća ako se koriste obe tehnike zajedno. Međutim, kliničke karakteristike i histopatologija pouzdaniji su u postavljanju dijagnoze od samog DIF pregleda.

SUBAKUTNI ERITEMSKI LUPUS

Kod oko 10% SEL bolesnika na koži su prisutne promene tipa SKEL. Subakutni eritemski lupus je najčešće lokalizovan na suncu izloženoj koži trupa i ekstremiteta u vidu: 1) eritematoznih anularnih i/ili policikličnih i edematoznih papula i ploča sa centralnim ulegnućem (tzv. anularno - policiklični oblik) i 2) papuloskvamoznih promena (tzv. psorijaziformni oblik). Anularno - policiklični tip se viđa češće (8). Može biti prisutan i tipični obrazni eritem a kod oko 20% SKEL bolesnika nalazimo i promene tipa DEL na koži. Akutno nastale promene pokazuju eksudaciju, erozije i kruste, dok je kod hroničnih promena izgled psorijaziforman sa beličastom skvamom na površini. Promene su izrazito simetrične i bez folikularnih čepova. Po povlačenju, eventualno zaostaju hiper-/hipopigmentacije. Izrazita površnost promena na koži (nisu indurirane i ne ožiljavaju) jasno odvaja SKEL od DEL.

Bolesnici sa SKEL ispoljavaju izrazitu fotosenzitivnost do 100%. Do pogoršanja može da dođe i pri izlaganju suncu kroz prozorsko staklo! Bolesnici sa SKEL retko imaju i teške sistemske promene.

Histološki nalaz karakteriše se površnom zapaljenskom infiltracijom, izraženijom vakuolarnom degeneracijom bazalnog sloja epiderma, odsustvom folikularnih čepova i ožiljavanja. Glavne histološke osobine koje razdvajaju SKEL i DEL su: dubina i intenzitet infiltrata kao i stepen hiperkeratoze - veći skor za bilo koju od ovih karakteristika, više govori za DEL (9). DIF nalaz češće je pozitivan u psorijaziformnom tipu promena (88%) u odnosu na anularni tip SKEL (29%). DIF pregledom kože nalazimo kroz čitav epiderm citoplazmatske i nukleusne depozite IgG nalik na prašinu kada ćelije okružene ovim depozitima ponekad formiraju mrežicu. Opisani nalaz karakterističan je i specifičan i može da ima prediktivnu vrednost za prisustvo anti-Ro/SS-A antitela u serumu (9).

ULCERACIJE NA SLUZNICAMA

Ulceracije na sluzokoži čest su i važan klinički znak bolesti (ACR kriterijum za dijagnozu SEL). Nalazi se kod oko 10% bolesnika i obično za vreme akutizacije bolesti (10). Mogu se naći ne samo na sluzokoži tvrdog i mekog nepca, već i na sluzokoži nosa, larinksa i vagine. Ulceracije su obično asimptomatske (retko mogu biti i bolne), površne i brzo se povlače na primenjenu kortikosteroidnu terapiju. Histopatološki i DIF nalaz su slični nalazu u koži.

LUPUS NESPECIFIČNE PROMENE NA KOŽI

ALOPECIJA je često sastavni deo kliničke slike SEL. Najčešće je prisutna difuzna proređenost vlasista, naročito u aktivnoj fazi bolesti kada se dlaka lako izvlači iz ležišta. Kod mlađih bolesnika alopecija je često početni simptom. Kod 10% bolesnika nalazimo areatnu alopeciju. Potrebno je napraviti jasnu razliku između proređenosti kose, areatne alopecije i ožiljne alopecije koja nastaje posle povlačenja DEL promene na poglavini. Difuzna proređenost prisutna je kod 20% do 60% bolesnika u vreme egzacerbacije bolesti. Posle započinjanja terapije, kako bolesnik ulazi u remisiju, dlaka prestaje pojačano da ispada i dolazi do porasta nove. U remisiji, dlaka bolesnika je suva, tanka, bez sjaja i naziva se lususnom dlakom. Ponovno pojačano ispadanje dlake (difuzno ili u vidu areala) obično je među prvim znacima pogoršanja. Registrovana je signifikantna korelacija između pojave alopecije i drugih znakova na koži (makulopapulozni osip, obrazni eritem, DEL, vaskulitis, fotosenzitivnost), indeksa aktivnosti bolesti i potrebne doze kortikosteroida za lečenje (11).

RAYNAUDOV fenomen - obično na prstima šaka i stopala, kao odgovor na hladnoću i/ili emocionalni stres i može biti prva manifestacija SEL. Učestalost se kreće od 20% do 60%. Postoji značajna pozitivna korelacija između Raynaudovog fenomena i plućne hipertenzije, kada je prognoza loša, kao i sa anti-Sm i anti-RNP antitelima.

EGZANTEM - kod 50-60% bolesnika na koži trupa može se videti makulopapulozna, eritematozna ospa praćena subjektivnim osećajem svraba. Ovaj nespecifični znak može biti jedina manifestacija na koži. Često nastaje posle izlaganja sunčevim zracima i može da imitira preosetljivost na lekove. Ovi bolesnici imaju značajno veći titar anti ds-DNA antitela, niže vrednosti komplementa, a za uvođenje u remisiju potrebne su veće doze kortikosteroida i antimalarika (12). Povremeno, makularni eritem može da se vidi i na koži dlanova, ređe tabana - palmarni eritem i smatra se nespecifičnim kožnim znakom u SEL. Viđa se kod oko 10% bolesnika, kao i periungualni eritem. Opisane promene povlače se bez zaostajanja pigmentacije ili ožiljka.

PURPURA-VASKULITIS: purpurične promene, sa ili bez ulceracija, mogu biti prisutne, obično na koži ekstremiteta, najčešće sa ekstenzorne strane, kao i na jagodicama prstiju. U posebno teškim oblicima vaskulitis može zahvatiti bilo koji deo tela. U seriji Yella i sar. registrovana je incidencija vaskulitisa od 11% (2). Kada su ulkusi postavljeni iznad maleolusa, obično su tačkasti, bolni i teško zarastaju. Uz vaskulitis kože, ali i bez njega na koži SEL bolesnika nije redak i livedo retikularis. Najčešće je lokalizovan na koži ekstremiteta, posebno donjim i oko velikih zglobova, a pojačava se sa aktivnošću bolesti. Kada je izražen, potrebno je misliti na antikardiolipinski sindrom ili lupus centralnog nervnog sistema. Kada postoji trombocitopenija (autoimunska ili izazvana lekom), ali i bez nje, na koži i sluzokoži mogu da se jave hematomi i hemoragijske bule. Ekchimoze su najčešće posledica dugotrajne kortikosteroidne terapije.

URTIKARIJA I MULTIFORMNI ERITEM - češće se viđa urtikarija, bilo kao obična, bilo kao urtikarijski vaskulitis i obično je u direktnoj vezi sa aktivnošću bolesti. Urtikarija i angioedem relativno su uobičajen nalaz - procenat bolesnika sa urtikarijom kreće se do 44% (2).

FOTOPREOSETLJIVOST se javlja kod 30-60% bolesnika, a kod 1/3 prethodi javljanju SEL (2).

LITERATURA

1. Gilliam JN, Sontheimer RD. Skin manifestations of SLE. *Clin Rheum Diseases* 1981; 8: 207-18.
2. Yell JA, Mbuagbaw J, Burge SM. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1996; 135: 355-62.
3. Zecevic RD, Vojvodic D, Ristic B, Pavlovic MD, Stefanovic D, Karadagic Đ. Skin lesions – an indicator of disease activity in systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2001; 10: 364-7.
4. Sontheimer RD, Callen JP, Camisa C, Provost TT, Tuffanelli DL. Guidelines of care for cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 830-6.
5. Watanabe T, Tsuchida T. Classification of lupus erythematosus based upon cutaneous manifestations. *Dermatology* 1995; 190: 277-83.
6. Jablonska S, Blaszczyk-Kostanecka M, Chorzelski T, Jarzabek-Chorzelska M. The red face: lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 1993; 11: 253-60.
7. Cyran S, Douglass MC, Silverstein JL. Chronic cutaneous lupus erythematosus presenting as periorbital edema and erythema. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 334-8.
8. Provost TT, Reichlin M. Immunopathologic studies of cutaneous lupus erythematosus. *J Clin Immunol* 1988; 8: 223-33.
9. David-Bajar KM, Bennion SD, DeSpain JD, Golitz LE, Lee LA. Clinical, histologic, and immunofluorescent distinctions between subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 251-7.
10. Tuffanelli DL, Dubois EL. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1964; 90: 377-86.
11. Wysenbeek AJ, Leibovici L, Amit M, Weinberger A. Alopecia in systemic lupus erythematosus relation to disease manifestations. *J Rheumatol* 1991; 18: 1185-6.
12. Wysenbeek AJ, Guedj D, Amit M, Weinberger A. Rash in systemic lupus erythematosus: prevalence and relation to cutaneous and non-cutaneous disease manifestations. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 717-9.

Klinika za kožne i polne bolesti, Vojnomedicinska akademija Beograd

PROMENE NA KOŽI U DRUGIM SISTEMSKIM BOLESTIMA VEZIVNOG TKIVA

ŽELJKO MIJUŠKOVIĆ, LIDIJA KANDOLF SEKULOVIĆ

SISTEMSKA SKLEROZA

Mada je heterogenost kliničkih manifestacija jedna od glavnih karakteristika sistemske skleroze, dva klinička znaka sistemske skleroze koja se manifestuju na koži su gotovo uvek prisutna: Raynaudov fenomen i skleroza kože (1-3). Sklerodaktilija je prisutna kod 95% pacijenata, a Raynaudov fenomen kod 90% pacijenata, i ako su ova dva klinička znaka odsutna, mala je verovatnoća da se radi o sistemskoj sklerozi (1).

Raynaudov fenomen je manifestacija vaskulopatije u sistemskoj sklerozi i karakteriše se epizodama vazospazma digitalnih arterija koji dovodi do pojave bele, plave i crvene boje prstiju posle izlaganja hladnoći. Sistemska skleroza vodeći je uzrok sekundarnog Raynaudovog fenomena (1-5).

Skleroza kože predstavlja difuzno otvrdnuće kože koja je manifestacija depozicije ekstracelularnog matriksa u koži, sa gubitkom kožnog crteža, tanjenjem kože i gubitkom kožnih adneksa, što dovodi do uzrazite suvoće, deskvamacije i ponekad izraženog svraba. Kod većine pacijenata sa SSc nastanak sklerotičnih promena na koži prolazi kroz nekoliko faza. Rana, edematozna faza bolesti karakteriše se edemom prstiju, koji prethodi nastanku kutane skleroze. Koža kasnije kasnije zadebljava, postaje zategnutija i naizgled sjajnija (faza induracije). Eventualno, kasnije može doći do postepenog omekšavanja (atrofična faza) (4, 5). Nokti postaju suvi, izbrazdani, nokatne ploče postepeno postaju sve tanje i kraće, a može doći i do anonihije.

Simetrična kutana skleroza proksimalno od metakarpofalangealnih ili metatarzofalangealnih zglobova je major kriterijum, dok su sklerodaktilija, ulegnuti ožiljci na vrhovima prstiju ili gubitak tkiva nokatnog ležišta minor kriterijumi za dijagnozu sistemske skleroze, prema shemi ACR (engl. American College of Rheumatology) (1-5).

Takođe, proširenost skleroze kože definiše podelu sistemske skleroze u dva glavne podgrupe: ograničenu i difuznu sistemska sklerozu. Ograničeni oblik karakteriše se fibrozom kože prstiju, šaka i lica i obuhvata i CREST sindrom. Kod difuzne sistemske skleroze viđaju se generalizovane fibrozne promene koje obično počinju na prstima i šakama, a zatim se šire na podlaktice, ruke, trup, lice i donje ekstremitete. Promene na licu najviše utiču na kvalitet života ovih pacijenata prema studiji Paquette-a i sar. (6). Mikrostomija, retrakcija usana, perioralne brazde i zašiljen nos su bile najčešće tegobe pacijenata koje su se povećavale sa starošću pacijenta (6). Difuzna sistemska skleroza obično je udružena s ranim zahvatanjem unutrašnjih organa (u prvih 5 godina od početka bolesti) i lošijom prognozom. Kod pacijenata s ograničenom SSc kasnije dolazi do zahvatanja unutrašnjih organa, a vreme trajanja Raynaudovog fenomena pre pojave drugih manifestacija je značajno duže (godine) u odnosu na difuzni oblik bolesti (meseci).

Postoji nekoliko metodologija za skoriranje skleroze kože, ali je najšire u upotrebi modifikovan Rodnanov skor, kod koga se palpacijom ocenjuje otvrdnuće kože na skali od 0-3 na 17 mesta (7). Kod pacijenata sa difuznom kutanom sklerodermijom (i većim Rodnanovim skorom) veća verovatnoća zahvatanja srca i/ili bubrega bolešću (8). Takođe, pojačanje otvrdnuća kože praćeno je pogoršanjem funkcije visceralnih organa (9).

Pored fibroze, postoje i druge promene na koži koje se opisuju kod pacijenata sa sistemskom sklerozom. Dispigmentacija je veoma čest nalaz čija etiologija za sada nije dovoljno objašnjena. Difuzna hiperpigmentacija je najčešći nalaz, a najizraženija je na mestima na koži koja su izložena pritisku. Leukoderma kod pacijenata sa sistemskom sklerozom karakteriše se lokalizovanim područjima depigmentacije koja ne zahvata perifolikularni deo formirajući ponekad tzv. znak „soli i bibera“. Najčešće se viđa na gornjim delovima trupa, centralnim delovima lica i može biti i iznad nezahvaćene ili sklerotične kože.

Telangiektazije na usnama, licu i dlanovima su veoma česte kod ograničenog oblika, ali se mogu videti i kod pacijenata s difuznim oblikom bolesti. Takođe, abnormalnosti kapilara u proksimalnom delu nokatnog ležišta se viđa kod 90% pacijenata sa SSc i ovaj nalaz može biti veoma koristan prilikom postavljanja dijagnoze (10).

Kalcinoza kože najčešće se manifestuje na donjim ekstremitetima, obično u blizini zglobova i na distalnim delovima i jedna je od glavnih manifestacija CREST sindroma.

Ulceracije kože viđaju se kod 40% pacijenata sa SSc i imaju osobinu da teško zarastaju. Njihov nastanak povezan je sa udruženim delovanjem ishemije, fibroze i traume. Ulceracije na vrhovima prstiju su najverovatnije posledica ishemije, dok su one iznad interfalangealnih zglobova perzistentnije verovatno kao posledica kontinuirane traume. Bolne su i ograničavaju funkciju prstiju i šake ometajući svakodnevne aktivnosti, i uzork su depresije koja se neretko opisuje kod ovih pacijenata. Ulceracije mogu dovesti do osteomijelitisa pa čak i do amputacije (autoamputacije ili hirurške amputacije) (1-5).

U diferencijalnoj dijagnozi sistemske skleroze neophodno je isključiti pre svega druge sistemske bolesti vezivnog tkiva i sistemske vaskulitise, kao i druga oboljenja koja se manifestuju sklerodermoidnim promenama: skleredem, skleromiksedem, amiloidozu, bolest kalema protiv domaćina (engl. GVHD) i acrodermatitis chronica atrophicans. Takođe, organski rastvarači (vinil hlorid, polivinil hlorid, benzene, toulen, epoksi smole) i neki lekovi (bleomicin, i dr.) mogu da dovedu do kliničkih manifestacija na koži, krvnim sudovima i visceralnim organima koje se teško mogu razlikovati od sistemske skleroze (1, 4, 5). Treba imati na umu da generalizovana morfea (lokalizovana sklerodermija) može da se manifestuje proksimalnom sklerozom, kao i da se lezije morfee u vidu plakova javljaju kod sistemske skleroze, ali i kod drugih sistemskih bolesti vezivnog tkiva. Ipak, kod morfee Raynaudov fenomen i sklerodaktilija su uvek odsutni, a progresija u sistemsku sklerozu je veoma retka (1-5).

DERMATOMIOZITIS

Dermatomiozitis je oboljenje čiji se spektar karakteriše simetričnom proksimalnom, ekstenzornom, inflamatornom miopatijom i karakterističnim kutanim promenama. Sa jedne strane spectra su pacijenti sa polimiozitisom koji nemaju manifestene promene na koži, dok sa suprotne strane pacijenti sa amio-patskim dermatomiozitisom, kod koga su prisutne samo promene na koži. I dermatomiozitis i polimiozitis mogu da budu udruženi s drugim autoimunskim bolestima vezivnog tkiva, uključujući preklapajuće sindrome s eritemskim lupusom, sklerodermom, Sjögrenovim sindromom, reumatoidnom artritisom. Kod većine pacijenata promene na koži prethode zahvatanju mišića, a kada se već razvije mišićna bolest ima iste karakteristike kao mišićna bolest kod polimiozitisa.

Najvažniji dijagnostički nalaz promena na koži u dermatomiozitisu je poikiloderma. Ovaj nalaz viđa se i kod pacijenata s eritemskim lupusom gde je poikiloderma crvene boje, za razliku od dermatomiozitisa kada je ljubičaste boje. U seriji dermatoloških pacijenata s dermatomiozitisom najčeš-

će kutane manifestacije bile su poikiloderma na dorzumima šaka i licu i telangiektazije zaslona nokta. Klinička slika poikiloderme uključuje hiperpigmentaciju, hipopigmentaciju, telangiektazije i atrofiju epiderma. Ponekad, ovaj nalaz može biti pogrešno dijagnostikovano u smislu psorijatičnih promena, jer se lezije mogu manifestovati na koži laktova i kolena i mogu biti prekrivene tankom, srebrnastom skvamom. Takođe, karakterističan nalaz koji se viđa u dermatomiozitisu je i fotodistribucija promena. Ukoliko ove manifestacije izostanu, poikiloderma može biti dijagnostikovana i u smislu kutanog T-ćelijskog limfoma (12, 13).

Pored ljubičaste boje poikiloderme, drugi klinički nalaz koji razlikuje dermatomiozitis od eritemskog lupusa je heliotropni eritem i distribucija kutanih promena pretežno na ekstenzornim površinama uključujući i metakarpalne zglobove. Kada promene počnu da poprimaju lihenoidne karakteristike nazivaju se Gottronove papule, a ljubičasta prebojenost dorzuma šaka, laktova i/ili kolena naziva se Gottronov znak (12, 13).

Promene na nokatnom aparatu se veoma često viđaju kod pacijenata sa dermatomiozitisom. Kutikularna distrofija i telangiektazije zaslona nokta su veoma karakterističan nalaz za dermatomiozitis. Kalcinoza kože i vaskulitis malih krvnih sudova češće se viđaju kod mlađih pacijenata (11-13). Pruritus je veoma čest simptom koji može značajno da utiče na kvalitet života pacijenata s dermatomiozitisom (14).

Poslednjih godina, u literaturi se opisuje i poikiloderma poglavine, pustularna erupcija na laktovima i kolenima, vezikobulozne lezije, gingivalne telangiektazije, panikulitis i lipoatrofija (15-17).

Na kraju, potrebno je razumeti da pacijenti mogu imati samo dermatološke manifestacije dermatomiozitisa bez zahvatanja drugih organa. Pažljiva evaluacija pacijenata i redovno praćenje pokazaće da će jedna grupa pacijenata imati samo kožne promene (dermatomiozitis bez miozitisa, amiopatski dermatomiozitis) dok će druga grupa pacijenata razviti dermatomiozitis s manifestnom mišićnom bolešću ili hipomiopatski dermatomiozitis (18). Posebno je važno pažljivo pregledati kožu pacijenata i tražiti znake drugih oboljenja vezivnog tkiva zbog moguće manifestacije preklapajućih sindroma.

SJÖGREN OV SINDROM

Sjögrenov sindrom je autoimunska oboljenja koje primarno zahvata sekretorne žlezde, suzne i pljuvačne. Klasična trijada bolesti sastoji se od keratoconjunctivitis sicca, kserostomije i artritisa. Sjögrenov može egzistirati kao primarno oboljenje ili biti udružen s drugim autoimunskim oboljenjima, reumatoidnim artritisom, eritemskim lupusom ili sklerodermom. Mukokutane manifestacije ovog sindroma su izražene i mogu predstavljati početne znake bolesti.

Zbog smanjenog lučenje žlezda, kserostomija i vaginalna kseroza predstavljaju jedne od vodećih simptoma bolesti. Kserostomija se manifestuje suvoćom, bolnošću i žarenjem usta i usana, koja za posledicu može imati poteškoće pri gutanju (19). Vaginalna kseroza se, pored suvoće i žarenja, odlikuje i dispareunijom. S obzirom na činjenicu da je većina pacijentkinja sa Sjögrenovim sindromom u perimenopauzalnom i postmenopauzalnom dobu, etiologija vaginalne kseroze je multifaktorijalna. Bakterijske i kandidozne infekcije su česte komplikacije kserostomije i vaginalne kseroze.

Najčešći klinički nalaz na koži je kseroza, koja se obično manifestuje kao pruritus. Ostale kutane manifestacije obuhvataju palpabilnu i nepalpabilnu purpuru, urtikarijski vaskulitis, erythema nodosum, nodularna amiloidoza i Sweetov sindrom. Lezije anularnog eitema opisane su primarno kod pacijenata sa Sjögrenovim sindromom u Japanu.

Vaskulitis predstavlja najvažniji kutani nalaz, s obzirom na povećani rizik od udruženosti sa sistemskim zahvatanjem bolesti (20). Može se manifestovati u vidu palpabilne purpore ili urtikarijalnih promena (hipokomplementemijski ili normokomplementemijski). Kod nekih pacijenata razvija se pigmentna purpura, koja nije palpabilna, a identična je onoj koja se viđa kod Waldenströmove benigne hipergamaglobulinemijske purpore. Takođe, pacijenti s kutanim vaskulitisom ili nepalpabilnom purpurom mogu imati krioglobulinemiju (tip II ili III).

REUMATOIDNI ARTRITIS

Postoje brojne kutane manifestacije koje mogu biti deo kliničke slike reumatoidnog artritisa (RA), od kojih neke mogu biti veoma korisne u postavljanju pravilne dijagnoze.

Reumatoidni noduli su subkutane, čvrste, semimobilne lezije koje se uglavnom manifestuju periartikularno, na ekstenzornim površinama koje su izložene pritisku. Ponekad, kod pacijenata koji ne ustaju iz kreveta mogu se videti i u okcipitalnoj regiji. Pored kože, mogu se naći i na plućima, srcu ili mišićima. Lezije su uglavnom asimptomatske i mogu biti od nekoliko milimetara do 5 cm u prečniku. Prisutni su kod 20% pacijenata sa RA i javljaju se kod srednjih ili visokih vrednosti RF (IgG, IgM ili IgA). Kod većine, ako ne i kod svih, slučajeva seronegativnog RA s prisutnim „reumatoidnim nodulima“ pokazano je da se radi o subkutanom anularnom granulomu ili drugim entitetima koji u histološkoj slici imaju palisadne granulome.

Reumatoidna noduloza označava prisustvo brojnih nodulusa, najčešće na šakama. Obično je pokrenuta uvođenjem metotreksata u terapiju, odnosno aktivacijom adenozin A1 receptora i formiranjem multinuklearnih džinovskih ćelija (21).

Reumatoidni vaskulitis je najčešća kasna komplikacija RA. Manifestuje se kod 2-5% pacijenata s RA ali, na autopsiji se može dijagnostikovati i kod trećine pacijenata (22). Kod ovih pacijenata titar RF je obično veoma visok, a vaskulitis može zahvatiti i male i velike krvne sudove, čak i aortu. Kliničkom slikom dominira palpabilna i nepalpabilna purpura kada su zahvaćeni mali krvni sudovi ili nodusi, ulceracije, livedo reticularis i/ili digitalne infarktacije kada su zahvaćeni veći krvni sudovi.

Bywaterove lezije su purpurične papule koje se viđaju na jagodicama prstiju, ali se mogu videti i na drugim mestima distalnih delova prstiju. Histološki, radi se o leukocitoklazijskom vaskulitisu malih krvnih sudova. Ove lezije nisu udružene sa sistemskim vaskulitisom.

Sterilna infiltracija kože neutrofilima može se videti kod pacijenata s RA. Pyoderma gangraenosa, Sweetov sindrom i reumatoidni neutrofilni dermatitis su oboljenja čijom histološkom slikom dominiraju neutrofili. Zbog postojanja preklapanja ovih oboljenja, lesto se u literaturi koristi termin neutrofilne dermatoze. Pyoderma gangraenosa (PG) se češće manifestuje kod pacijenata s RA nego u opštoj populaciji. Obično počinje eritematoznim ili ljubičastim papulama, koje se šire i gde se kasnije formira ulceracija, nepravilnih i podrivenih ivica. Najčešće se manifestuje na nogama.

Sweetov sindrom se karakteriše prisustvom eritematoznih, edematoznih i bolnih plakova koji se najčešće viđaju na glavi, vratu i gornjim ekstremitetima.

Reumatoidni neutrofilni dermatitis se viđa kod pacijenata s teškim i često seropozitivnim RA. Manifestuje se eritematoznim, urtikarijalnim, asimptomatskim papulama i plakovima koji ponekad ulcerišu. Lezije su simetrične i uglavnom se nalaze na ekstenzornim stranama podlakticama. Bolest podseća na Sweetov sindrom, i klinički i histološki.

Kod pacijenata s RA može se ponekad videti i erythema elevatum diutinum i palisadni i granulomatozni dermatitis kao i brojni kutani neželjeni efekti lekova koji se koriste u lečenju RA (23).

LITERATURA

1. Hunzelmann M, Krieg T. Scleroderma. In: Michael Hertle (ed.) *Autoimmune Diseases of the Skin*. Wien: Springer Verlag 2005; 133-156.
 2. Silver RM, Medsger Jr TA, Bolster MB: Systemic sclerosis and scleroderma variants. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. *Arthritis and Allied Conditions*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1633-80.
 3. Seibold JR. Scleroderma. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, et al, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1279-308.
 4. Kari Connolly M. Systemic Sclerosis (Scleroderma) and Related Disorders. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. Elsevier, 2008.
 5. Denton C, Black C. Scleroderma (systemic sclerosis). In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill 2008; 1553-62.
 6. Paquette D, Falanga V. The psychosocial dimensions of scleroderma: a survey. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1522.
 7. Furst DE, Clements PJ, Steen VD. The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998; 25: 84-88
 8. Clements PJ, Lachenbruch PA, Ng SC (1990) Skin score. A semiquantitative measure of cutaneous involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 33: 1256-1263
 9. Seibold J. Systemic sclerosis. In: Klipped J, Dieppe P, Mosby St. Louis (Eds) *Rheumatology*, 1994; 181.
 10. Grassi W, Medico PD, Izzo F, Cervini C. Microvascular involvement in systemic sclerosis: capillaroscopic findings. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 397-402.
 11. Ghate J, Katsambas A, Augerinou G, Jorizzo JL. Review article: a therapeutic update on dermatomyositis/polymyositis. *Int J Dermatol* 2000; 39: 81-7.
 12. Callen J. Dermatomyositis. In: Michael Hertle (ed.) *Autoimmune Diseases of the Skin*. Wien: Springer Verlag 2005; 229-245.
 13. Sontheimer RD, Costner MI. Dermatomyositis. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill 2008;1536-1553.
 14. Hundley JL, Carroll CL, Lang W, et al. Cutaneous symptoms of dermatomyositis significantly impact patients' quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 217-20.
 15. Chao YY, Yang LJ. Dermatomyositis presenting as panniculitis. *Int J Dermatol* 2000; 39: 141-4.
 16. Quecedo E, Febrer I, Serrano G, Martinez-Aparicio A, Aliaga A. Partial lipodystrophy associated with juvenile dermatomyositis: report of two cases. *Pediatr Dermatol* 1996; 13: 477-82.
 17. Kavanagh GM, Colaco CB, Kennedy CT. Juvenile dermatomyositis associated with partial lipoatrophy. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28 (2 Pt 2): 348-51.
 18. Gerami P, Schophe JM, McDonald L, et al. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 597-613.
 19. Palma R, Freire A, Freitas J, et al. Esophageal motility disorder in patients with Sjögren's syndrome. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 758-61.
 20. Ramos-Casals M, Anaya JM, Garcia-Carrasco M, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 96-106.
 21. Merrill JT, Shen C, Schrieberman D, et al. Adenosine A1 receptor promotion of multinucleated giant cell formation by human monocytes. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1308-15.
 22. Suzuki A, Ohosone Y, Obana M, et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis.
- Haverstock M, Jorizzo J. Rheumatoid arthritis, Rheumatic fever and Gout. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill 2008; 1569-1577.

KČ 02**JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS**

Rukovodilac: Prof. dr Jelena Vojinović

*Institut za reumatologiju, Beograd***JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS****Klasifikacija JIA-postupak do dijagnoze**

ROKSANDA STOJANOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Prema ILAR klasifikacionim kriterijumima juvenilni idiopatski artritis (JIA) počinje pre 16. rođendana, artritis traje najmanje šest nedelja, a definitivna dijagnoza se postavlja posle šest mesecitranja bolesti. JIA čini šest oblika bolesti: sistemski artritis, RF negativni poliartritis, RF pozitivni poliartritis, oligoartritis, artritis i entezitis, psorijazni artritis a u sedmu grupu se svrstavaju deca sa nediferenciranim artritismom. Za svaki oblik bolesti postoje jasno definisani kriterijumi za dijagnozu, precizna definicija ovih kriteijuma, kao i definisana isključenja. Primenom ovih kriterijuma olakšano je postavljanje dijagnoze, primena odgovarajuće terapije, a omogućeno je i lakše predviđanje toka i ishoda bolesti. U protekloj deceniji sprovedena je provera validnosti ovih kriterijum, a radi se i dalje na njihovom usavršavanju.

Ključne reči: juvenilni idiopatski artritis, klasifikacija, kriterijumi

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je zbirni naziv za grupu oboljenja koja imaju zajedničke odlike. Počinju pre navršenog 16. rođendana, artritis se ispoljava na jednom ili više zglobova, sa trajanjem od najmanje šest nedelja. U kliničkom ispoljavanju mogu se javiti sistemske manifestacije, kao što su povišena temperatura, osip, bolni i osetljivi pripojim mišića i tetiva, ili se manifestacije javljaju u okviru psorijaze, odnosno zapaljenskih oboljenja creva. Prema ILAR klasifikaciji koja je u u krugovima pedijatrijskih reumatologa široko prihvaćena poslednjih desetak godina, izdvojeno je šest jasnih oblika bolesti u odnosu na ispoljavanje u prvih šest meseci trajanja (1,2). Sedmu grupu čine neklasifikovani artritisi koji nemaju jasne odlike ni za jedan oblik ili imaju karakteristike više oblika bolesti. U cilju lakšeg klasifikovanja, odnosno postavljanja dijagnoze, pored kriterijuma za dijagnozu bolesti data je njihova definicija, kao i elementi koji isključuju postavljanje dijagnoze, o čemu je kod nas detaljno pisano (3). Napominjemo da ovu grupu obolele dece treba kontinuirao pratiti i lečiti, jer se vremenom i kod njih ispolje dominantne odlike nekog od jasno definisanih oboljenja.

Klasifikacija juvenilnog idiopatskog artritisa

-
- I Sistemski oblik (Still-ova bolest)
 - II Polartritis bez reumatoidnog faktora (RFØ)
 - III Poliartritis sa reumatoidnim faktorom (RF+)
 - IV Oligoartritis
 - a) trajno oligortikulni oblik
 - b) prošireni oblik

V Artritis i entezitis

VI Psorijazni artritis

VII Neklasifikovani artritis

U proteklim godinama ovi kriterijumi su podvrgnuti kliničkoj preceni, u mnogim zemljama, pa i kod nas (4) i pokazali su svoju vrednost ali se i dalje radi na njihovom usavršavanju. (5).

Proteklih desetak godina tokom majskih savetovanja posvećenih pedijatrijskoj reumatologiji u Institutu za reumatologiju, obuhvatili smo sve ove grupe JIA i o njima detaljno govorili, posebno o kliničkoj slici i terapijskom pristupa, te upućujemo na naš časopis *Acta rheumatologica Belgradensia* i njegove saplemente (*Acta rheum Belgrad* 1998-2006.). U tekstovima koji slede biće posebno obrađena klinička slika ovih oblika JIA, kao i najsavremenije lečenje obolele dece, sa posebnim osvrtom na biološku terapiju (6). Sistemski oblik bolesti se u mnogim patogenetskim mehanizmima i kliničkim karakteristikama razlikuje od ostalih oblika, tako da ima stavova da se radi o posebnom oboljenju a za detalje upućujemo na revijski rad o etiopatogenezi sistemskog oblika JIA (7). Za postavljanje dijagnoze sistemskog oblika bolesti, posebno ako se u početku ne ispolji artritis, potrebno je sprovesti dugotrajni diferencijalno dijagnostički postupak, a dijagnoza se ne retko postavlja isključenjem drugih oboljenja. Za ostale oblike bolesti moguće je prilično ujednačen pristup u postavljanju dijagnoze. Dijagnostički postupak se pojednostavljuje ukoliko se u prvim mesecima dete kontinuirano prati i uočavaju novi klinički i laboratorijski parametri. Ovde prikazujemo šemu koja obuhvata sve ove karakteristike kako je to dala stručna grupa pedijatrijskih reumatologa u Durbanu 1998. godine (2). O definiciji kriterijuma biće detaljnije reči u delu o kliničkoj slici svakog od oblika bolesti (8).

LITERATURA:

1. Fink CW: and The ILAR Task force for classification criteria. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol* 1995;22:1566-9.
2. Petty RE: Southwood TR, Baum J. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998;25(10):1991-4.
3. Stojanović R: Nova klasifikacija i klasifikacioni kriterijumi idiopatskih artritisa dečjeg uzrasta, *Acta rheum Belgrad* 1998, 28, 1, 64-66.
4. Sušić G, Gacić D, Stojanović R: Idiopatski artritisi dečjeg doba prema novim klasifikacionim kriterijumima- analiza naših bolesnika, *Acta rheum Belgrad* 1998, 28, 1, 67-69
5. Petty RE: Growing pains: The ILAR classification of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28:927-8.
6. Vojinović J, Sušić G, Damjanov N, Stojanović R: Procena efekta šestomesečne terapije etanerceptom kod JIA bolesnika. *Acta rheum Belgrad* 2006; 36 (suppl 1): US 31.
7. Vojinović J: Etio-patogenetske dileme sistemske forme juvenilnog idiopatskog artritisa. XXIX Republičko savetovanje o dečjem reumatizmu. Sistemski oblik JIA, *Acta Rheum Balgrad* 2005; 35, 1: 50-61.
9. Sušić G: Klinička slika tok i ishod juvenilnog idiopatskog artritisa. *Acta rheum Belgrad* 2008, 38, suppl.1 str ([ubaciti stranu, iz ovog broja](#))

ILAR KLASIFIKACIJA-KRITERIJUMI I ISKLJUČENJA za JIA*

GRUPA	KRITERIJUMI	ISKLUČENJA
Sistemiški artritis- (Still-ova bolest)	Artritis udružen ili kome prethodi svakodnevno povišena temperatura > 2 nedelje +1 ili više sledećih:- prolazna, eritematozna ospa u fazi febrilnosti na predilekcionim mestima (karakteristična Stillova ospa) - generalizovana limfadenopatija - hepato i splenomegalija– - serozitis	Druge sistemske bolesti vezivnog tkiva, hematološka, maligna, infektivna i druga oboljenja
Poliartritis- RF negativan	Artritis 5 i više zglobova tokom prvih 6 meseci bolesti	Prisustvo RF Sistemiški artritis
Poliartritis- RF pozitivan	Artritis 5 i više zglobova tokom prvih 6 meseci pozitivan reumatoidni faktor (2x urazmaku od 3 meseca)	Odsustvo RF u 2 navrata u razmaku od najmanje 3 meseca Sistemiški artritis kao što je rethodno definisano
Oligoartritis (1- 4 zglobova u prvih 6 meseci bolesti)	1. Trajni oligoartritis 2. Oligoartritis posle - 6 meseci prešao u poliartitis	
Artritis i entenzitis	Artritis i entenzitis ili Artritis i najmanje 2 od : - Osetljivost sakroilijačnih zglobova i/ili spinalni bol zapaljenjskog karaktera (bol u mirovanju koji popušta nakon mobilizacije)- Prisustvo HLA B 27 antigena- Porodična anamneza o bolestima udruženim sa HLA B27 antigenom u srodnika najmanje I ili II stepena (akutni prednji uveitis, hronične inflamacijske bolesti creva, ankilozirajući spondilitis)- Akutni prednji uveitis koji je udružen sa bolom, crvenilom ili fotofobijom Dečak stariji od 8 godina na početku bolesti	Psorijaza u srodnika najmanje I ili II stepena (dijagnoza dermatologa) Prisustvo sistemskog artritisa kako je prethodno definisano
Psorijazni artritis	Artritis i psorijaza , ili artritis i 2 od sledećih: - Porodična anamneza o psorijazi kod roditelja ili srodnika, medicinski potvrđena - Daktilitis (otok prsta koji prelazi granice zgloba - kobasičast izgled) - Nokatne promene (tačkasta udubljenja-fenomen naprstka ili pitting i/ili oniholiza)	Pozitivan RF Prisustvo sistemskog artritisa kako je prethodno definisano
Neklasifikovani artritis	Artritis koji traje najmanje 6 meseci i: 1. ne ispunjava uslove za jednu kategoriju ili 2. ima uslove za više od jedne kategorije	

*J Rheumatol 1998;25(10):1991-4

*SUMMARY**Institute of Rheumatology, Belgrade***JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS
Classification of JIA – approach to diagnosis**

ROKSANDA STOJANOVIĆ

Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Durban, (1997. ILAR classification), classified six forms disease with onset before 16th birthday: Systemic arthritis, Polyarthritis: rheumatoid factor negative, Polyarthritis: rheumatoid factor positive, Oligoarthritis, Enthesitis related arthritis and Psoriatic arthritis. Seventh group is unclassified arthritis. Classification should be done 6 months after the onset of disease, and between 6 weeks and 6 months the arthritis may remain as unclassified. Each form of arthritis is defined, followed by descriptors and specific exclusions are listed. General exclusions are: no overlap between diseases, and children who fulfill criteria for two or more classifications are unclassified, but will be considered for further evaluation. The ILAR classification has been tested in the number of studies during last decade, and further investigations are in progress.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, classification, criteria

Institut za reumatologiju Beograd

KRITERIJUMI ZA DIJAGNOZU PODTIPOVA JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA

SUŠIĆ GORDANA

Kratak sažetak: Juvenilni idiopatski artritis (JIA) obuhvata široku lepezu različitih kliničkih entiteta koje objedinjuje prisustvo artritisa i početak bolesti pre 16. godine. Postoje jasno definisani kriterijumi za pojedine podtipove te se mogu razlikovati: sistemski oblik, poliartikulni, kada je artritism zahvaćeno 5 i više zglobova, koji može biti seropozitivni ili seronegativni u zavisnosti od prisustva RF u serumu, zatim oligoartikulni (zahvaćeno 1- 4 zglobova), kod jednog broja dece nakon 6 meseci dolazi do razvoja poliartritisa i psorijazni artritis. Često u početku nije moguće jasno odrediti podtip artritisa. Ponekad je potrebno da prođe 6 meseci i duže da bi se bolest jasno ispoljila. U nekim slučajevima kada postoje kriterijumi za dva ili više oblika ili ako nema kriterijuma ni za jedan od nabrajanih oblika, artritis se svrstava u posebnu podgrupu neklasifikovanog JIA.

Ključne reči: juvenilni idiopatski artritis, klinička slika, kriterijumi

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) obuhvata široku lepezu različitih kliničkih entiteta koje objedinjuje prisustvo artritisa i početak bolesti pre 16. godine.

SISTEMSKI OBLIK

Sistemski oblik JIA multisistemsko oboljenje sa kliničkim i laboratorijskim znacima izražene i generalizovane inflamacije. Od ukupnog broja bolesnika sa JIA u ovu podgrupu spada oko 10-20% obolele dece, sa podjednakom zastupljenošću oba pola. U pogledu početka prvih simptoma postoji blago povećana učestalost u periodu između 1- 4 godine (1).

Najupečatljivija klinička manifestacija i obavezan dijagnostički kriterijum je povišena temperatura, ukoliko traje duže od 2 nedelje. Javlja se naglo i penje do 39-40C praćena jezom i drhtavicom, obično u kasnim popodnevnim i večernjim časovima, traje 2-4h, a zatim se vraća na normalu, nekad i na subnormalne vrednosti. Opšte stanje kod mlađe dece može da bude veoma teško, dok se van perioda febrilnosti deca izuzetno dobro osećaju. Kod 1/3 bolesnika povišena temperatura prethodni artritisu.

Ospa makuloipapuloznog tipa prisutna je kod 90-95% bolesnika. Javlja se pri skoku, a nestaje nakon pada temperature. Predilekciona mesta za pojavu ospe su: prednja strana grudnog koša i trbušnog zida, ekstenzorne strane proksimalnih delova ekstremiteta, a retko se javlja na licu, šakama i stopalima (2).

Artritis je drugi obavezan znak bolesti. Ponekad može da bude odsutan na početku bolesti i da postoje samo artralgijske. Na početku mogu biti zahvaćeni zglobovima vratnog dela kičmenog stuba i temporomandibularni, a u kasnijem toku se javlja koksitis (3).

Generalizovana limfadenopatija se sreće kod polovine bolesnika. Palpiraju se na predilekcionim mestima, pri čemu su kubitalne patognomonične. Hepato i splenomegalije sreću se kod 20-25% bolesnika (1).

Potencijalno najozbiljnije manifestacije u sJIA se manifestuju na srcu pod slikom peri- i mio-perikarditisa. Kod dece, posebno mlađeg uzrasta subjektivni znaci kao prekordijalni bol i dispneja su ređe prisutni, ali se objektivni znaci : tahikardija, perikardno trenje i tahipneja sreću u velikom procentu bolesnika, te ultrasonografija može biti od velike koristi (4).

POLIARTIKULNI OBLIK

Poliartikulni oblik JIA podrazumeva upalu 5 i više zglobova tokom prvih 6 meseci trajanja bolesti. U zavisnosti od prisustva reumatoidnog faktora u serumu (RF) bolesnici su podeljeni na grupu sa negativnim i grupu sa pozitivnim RF. Mada je klinička slika skoro identična ove dve grupe bolesnika se razlikuju u prognostičkom smislu.

RF pozitivan poliartritis se sreće kod oko 10-15% bolesnika, prevashodno devojčica adolescentnog uzrasta, kod kojih se HLA tipizacijom najčešće otkriva DR4 antigen. Kasniji tok bolesti kod ovih bolesnika u potpunosti odgovara reumatoidnom artritisu odraslih (5).

Bolest češće počinje postepeno, bolovima i otocima prvenstveno malih zglobova šaka i stopala, ručja i skočnih zglobova, praćena jutarnjom ukočenošću i umorom. Simetričnost u distribuciji artritisa je glavno kliničko obeležje. Karakterističan klinički nalaz je vretenast izgled prstiju koji su topli, ali bez lokalnog crvenila. Kod nekih bolesnika se već u početku može javiti bol u vratu, posebno nakon ustajanja, zbog upale intervertebralnih zglobova a koksitis se razvija kasnije (5).

Vanglobne manifestacije bolesti su retke. Ponekad se može javiti subfebrilna temperatura. Reumatoidni noduli, tipično kliničko obeležje RF pozitivnog artritisa, sreću se kod malog broja bolesnika.

OLIGOARTIKULNI OBLIK JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA

Javlja se kod 40-60% bolesnika, najčešće između 3-5 godine, 2-3 puta češće kod devojčica. Uglavnom su zahvaćeni krupni i to zglobovi donjih ekstremiteta, u 70% zglob kolena, zatim skočni, laktovi, ručni. (6). Roditelji najčešće primete da dete hramlje u jutarnjim časovima, da se zamara pri dužem hodu, dok se bol, po pravilu retko javlja na početku. Često se otok pripisuje povredi, koja u ovom slučaju može biti i okidač bolesti. Kasnije postaje vidljiva razlika u dužini ekstremiteta, kao posledica inflamacije u korist obolele noge, što je naročito uočljivo kod zgloba kolena.

Najozbiljnija vanzglobna manifestacija bolesti je hronični, jednostrani ili obostrani iridociklitis. On se javlja kod 25% dece sa oligoartritisom, a čak kod 91% bolesnika sa ANA pozitivnim oligoartritisom koji je počeo pre 20. meseca (7). Kod 10% bolesnika otkriju se ozbiljna oštećenja oka tek kada je artritis manifestan. Obzirom da nema subjektivnih tegoba, niti objektivnih znakova, ošne promene se mogu otkriti samo biomikroskopskim prgledom.

Nakon 6 meseci trajanja kod 5-10% dece dolazi do razvoja poliartritisa, koji kasnije ima tok kao seronegativni poliartritis. Nije moguće predvideti kod kog bolesnika će se bolest proširiti na druge zglobove (8).

ENTEZITIS I ARTRITIS

Javlja se kod dečaka uzrasta 6 godina i starijih. Entezitis je najvažnija klinička manifestacija i podrazumeva upalu na mestima pripoja tetiva i/ili ligamenata za kost. Klinički se ispoljava kao bol na palpaciju, u kasnijoj fazi se palpira zadebljanje na mestu enteze. Tipične lokalizacije entezitisa su pripoj Ahilove tetive i pripoj plantarne fascije na kalkaneusu, predeo kolena, ilijačni greben. U kasnijoj fazi ove promene se mogu i radiološki verifikovati (9).

Uglavnom su zahvaćeni veliki zglobovi donjih ekstremiteta. Karakteristična je osetljivost sakro-ilijačnih zglobova i/ili bol koji se javlja posebno ujutru, praćen kočenjem u slabinsko-krsnom delu kičmenog stuba, a simptomi se smiruju nakon kretanja. Tipizacijom tkiva se otkriva B 27 antigen kod 25-56% bolesnika (9).

Porodičnom anamnezom se otkriva da kod srodnika postoje neke od bolesti koje se vezuju za prisustvo B 27 antigena (ankilozirajući spondilitis, reaktivni artritis, Rajterov sindrom, artritis udružena sa hroničnim inflamacijskim bolestima creva, akutni prednji uveitis).

Od vanzglobnih manifestacija tipičan je recidivirajući akutni prednji uveitis. Manifestuje se bolom, pečenjem, pojačanom lakrimacijom i fotofobijom, a klinički se primećuje pojačana konjunktivalna injekcija. Može biti jednostrani ili obostrani i uglavnom prolazi bez sekvela (10).

PSORIJAZNI ARTRITIS

Prema epidemiološkim studijama procenjuje se da od ukupnog broja između 2-15% dece sa JIA ima psorijazni artritis (11). ILAR klasifikacija definiše psorijazni artritis kao poseban entitet, gde se osim klinički manifestnog artritisa sreću i kožne promene tipične za psorijazu. U tom slučaju dijagnoza psorijaznog artritisa nije sporna. Kod 33-62% dece artritis se javlja pre manifestnih kožnih promena (5).

Da bi se postavila dijagnoza psorijaznog artritisa neophodno je da uz artritis budu prisutne bar dva od sledeća tri : daktilitis, promene na noktima i porodična anamneza o psorijazi kod roditelja ili srodnika, dijagnostikovana od strane dermatologa. Daktilitis je karakterističan otok prsta šake ili stopala koji prelazi granice zgloba, tako da izgledom podseća na kobasicu. Češće su zahvaćeni prsti stopala, kod trećine bolesnika i to drugi prst.

Nokatne promene se mogu javiti u obliku tačkastih udubljenja na nokantnoj ploči («fenomen naprstka») ili kao odlublivanje ivice nokatne ploče (oniholiza). Artritis može biti oligoartikularnog ili asimetričnog poliartikularnog tipa. Najčešće je zahvaćen zglob kolena, ali vrlo često i mali zglobovi šaka i stopala, posebno je patognomonična afekcija DIP zglobova (12).

Psorijazne promene na koži su uglavnom tipa psoriasis vulgaris. Pojava kožnih promena i artritisa u dečjem uzrastu je retko simultana.

ZAKLJUČAK

Juvenilni idiopatski artritis nije jedinstvena bolest. Često u početku nije moguće jasno odrediti podtip artritisa. Ponekad je potrebno da prođe 6 meseci i duže da bi se bolest jasno ispoljila. U nekim slučajevima kada postoje kriterijumi za dva ili više oblika ili ako nema kriterijuma ni za jedan od nabrojanih oblika, artritis se svrstava u posebnu podgrupu neklasifikovanog JIA.

LITERATURA:

1. Hofer MF, Saurenmann T, Ozen S, Anton J, van der Net J. Pediatric rheumatology european society clinical guidelines: systemic arthritis. www.pedrheumonlinejournal 2004;336-345.
2. Schneider r, Laxer RM. Systemic Juvenile idiopathic arthritis. In: Cimaz R, Lehman T, ed. Handbook of systemic autoimmune diseases. Amsterdam, Elsevier 2008. 35-58.
3. Budimir M, Gacić D. Juvenilni hronični artritis. Analiza dvadesetogodišnjeg iskustva. Acta Rheum Belgrad 1999; 29 82): 110-118.
4. Brewer EJ. Juvenile rheumatoid arthritis-cardiac involvement. Arthritis Rheum 1997;20:231-236.
5. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE, ed. Textbook of pediatric rheumatology. 4 th ed. Philadelphia. WB Saunders 2001: 345-355.
6. Miller JJ, Malleson PN. Oligoarthritis. In: Szer IS, Kimura Y, Malleson PN, Southwood TR. Arthritis in children and adolescents: Juvenile idiopathic arthritis, 1th ed. Oxford University Press, Oxford 2006: 224-232.
7. Machado C, Bontley C, Lee V et al. An evidence base for uveitis screening in juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2000; 59: 731.
8. Foeldvari I, Bidde M. Validation of the proposed ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2000;27:1069-72.
9. Burgos Vargas R. The juvenile spondyloarthritides. Rheum Dis Clin North Am 2002;28 (3):531-60.
10. Mladenović V, Kerimović-Morina Đ. Juvenilni ankilozirajući spondilitis. Acta Rheum Belgrad 1999;29:29.
11. Martini A. Are the number of joints involved or the presence of psoriasis still useful tools to identify homogeneous disease entities in juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2003;30(9):1900-3.
12. Cabral DA. Psoriatic arthritis. In: Szer IS, Kimura Y, Malleson PN, Southwood TR. Arthritis in children and adolescents: Juvenile idiopathic arthritis, 1th ed. Oxford University Press, Oxford 2006:253-58.

Dečija interna klinika, Klinički centar Niš

TERAPIJSKI ALGORITMI PODTIPOVA JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA (JIA)

Prof dr Jelena Vojinović

*KRATAK SADRŽAJ. Terapija juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) značajno se promeni-
la u poslednjih desetak godina i veliki broj dece ne leči se kod dečijeg reumatologa. Cilj
rada bio je revijalni prikaz savremenog pristupa lečenju JIA. NSAIL efikasni su samo kod
malog broja JIA bolesnika, uglavnom sa oligoartikularnim tipom bolesti. Intraartikular-
ne kortikosteroidne injekcije najefikasniji su terapijski pristup u oligoartritisu. Metotrek-
sat je visoko terapijski efikasan za prošireni oligoartritiskularni i poliartritiskularni JIA, dok
mu je terapijska efikasnost u sistemskom JIA vrlo mala. Sulfosalazin i metotreksat mogu
biti alternative metotreksatu u lečenju JIA. Anti-TNF lekovi izrazito su efikasni u lečenju
poliartritiskularnog JIA koji nije dao zadovoljavajući odgovor na metotreksat. Nedostaju
ubedljivi dokazi za efikasan terapijski pristup u lečenju sistemskog JIA i artritisa sa ente-
zitisima (SEA). Terapijski pristup u JIA mora biti strogo individualno prilagođen svakom
bolesniku u zavisnosti od podtipa JIA.*

Juvenilni idiopatski artritis (JIA), ranije nazivan juvenilni reumatoidni artritis, najčešće je reu-
matsko oboljenje u detinjstvu. Dijagnoza JIA može se postaviti u prisustvu artritisa koji traje 6
nedelja a pojavio se pre 16-te godine života, ukoliko su isključeni svi drugi razlozi artritisa. Ipak,
JIA ne predstavlja jedinstvenu bolest već grupu sedam različitih oboljenja tzv. podtipova JIA. Naj-
novija istraživanja pokazuju da veliki broj oblele dece ne postiže trajnu remisiju kao i da postoji
značajan uticaj bolesti na kvalitet života i socijalne troškove porodice i društva. Iz ovog razloga
neophodno je dijagnozu postaviti što pre i započeti agresivan terapijski pristup kako bi se sprečio
nastanak trajnih deformiteta [1]. Terapijski pristup JIA predstavlja kombinaciju primene anti-infla-
matornih i imunomodulatornih lekova sa fizikalnom terapijom uz stalnu edukaciju o nutritivnim
potrebama, psihosocijalnu podršku i kontinuiranu edukaciju pacijenata i roditelja.

U toku poslednjih 15 godina došlo je do dramatičnih promena u terapijskom pristupu JIA. Do
1990 godine terapija JIA bazirala se klasičnoj terapijskoj piramidi u čijoj osnovi su bili NSAIL i
steroidi uz postepeno uvođenje drugih LMB lekova. Nažalost, pokazalo se da ovaj pristup nije is-
pravan jer ovakav pristup lečenju nije poboljšao ishod bolesti. Radiološke promene zglobova, za
koje se mislilo da mnogo kasnije nastaju u JIA mogu se evidentirati u prve dve godine bolesti u
poliartritiskularnom i sistemskom JIA, a u prvih pet godina u oligoartikularnom JIA. Dostavljene ve-
rovanje da će se bolest povući i tegobe prestati posle puberteta kod 50% bolesnika su netačne. Iz-
među 50% i 70% bolesnika sa sistemskim artritisom i poliartritisom, kao i 40-50% bolesnika sa
oligoartritisom nastavlja da ima aktivnu bolest i u odrasloj dobi. Značajnu telesnu onesposoblje-
nost ima 30-40% bolesnika a njih 25-50% zahteva ortopedске intervencije i ugradnju veštačkih
zglobova [2]. Pacijenti sa oligoartritisom često imaju disegalitet nogu a smrtnost JIA bolesnika je
0,4-2% uglavnom na račun bolesnika sa sistemskom formom bolesti koji razvijaju amiloidozu ili
MAS (sindrom aktivacije makrofaga).

Terapijska efikasnost lekova koji se koriste u terapiji JIA

Nesteroidni antireumatski lekovi (NSAIL) – Samo 25-33% bolesnika, uglavnom onih sa oligoartikularnim JIA imaju zadovoljavajući odgovor na primenu NSAIL. Odabrani NSAIL mora se primenjivati 4-6 nedelja pre procene terapijskog učinka. NSAIL uglavnom ublažavaju bol, ukočenost i febrilnost ali ne mogu uticati na ishod bolesti. Svi NSAIL imaju jedanku efikasnost (FDA odobreni: tolmetin, naproxen, ibuprofen, meloxicam) ali se aspirin više ne koristi zbog visokog rizika pojave toksičnih efekata kod upotrebe visokih doza. Podnošljivost NSAIL je izuzetno dobra a najčešći neželjeni efekti su gastritis ili duodenitis (kod 34-75% bolesnika) i pojava pseudoporfirije kod upotrebe naproksena. Papilarna nekroza i insuficijencija tubulske funkcije bubrega kao neželjeni efekat izuzetno su retki osim kod istovremene upotrebe dva NSAIL [3].

Kortikosteroidi – Zbog velikog broja neželjenih efekata pedijatrijski reumatolozi, danas, izbegavaju upotrebu steroida kad god je to moguće. Nema dokaza da terapija steroidima ima bolest modifikujući efekat, a glavna indikacija za njihovu primenu su uporna febrilnost, serozitis, sindrom aktivacije makrofaga ili kao terapija premošćavanja do početka delovanja LMB. Kod nekih bolesnika neophodna je periodična primena intravenskih pulsniha doza metilprednizolona (30 mg/kg/dan, maksimalno 1 gr) za koje je pokazano da mogu smanjiti potrebu za dugoročnom primenom steroida. Primena intrartikularne steroidne terapije (posebno triamcinolon-heksacetona) visoko je efikasna posebno kod oligoartikularnog JIA (1 godina remisije kod 70%, dve godine remisije kod 40% bolesnika) [4].

Metotreksat – je tzv. «zlatni standard» u lečenju, posebno poliartikularnog, JIA. Optimalna terapijska doza metotreksta je 10-20mg/m² jedanput nedeljno oralno ili parenteralno u kombinaciji sa folnom kiselinom (1 mg/dan). Nažalost nije jasno kada pacijent može prestati sa uzimanjem leka jer kod 60% bolesnika dolazi do pogoršanja bolesti po ukidanju terapije. Oralna intolerancija sa pojavom mučnine i gastrointestinalnih tegoba relativno je česta te se u tom slučaju preporučuje uzimanje leka pre večere, prelazak na parenteralno davanje ili davanje antiemetika. Neke deca razvijaju psihološku averziju prema uzimanju leka. Pojava fibroze jetre ili pluća izuzetno je retka čak i kod dugogodišnje upotrebe [5].

Drugi bolest modifikujući lekovi (LMB) – Primena hidrosihlorokina, preparata zlata, D-penicilamina i azatioprina ima više istorijski značaj jer su studije pokazale slabu terapijsku efikasnost ovih lekova. Leflunomid je, u lečenju poliartikularnog JIA, pokazao terapijsku efikasnost sličnu metotrekstatu i potencijal održavanja remisije u toku 2 godine bez značajnih neželjenih efekata. Ciklosporin A indikovana je u bolesnika sa sistemskim JIA i pretećim razvojem MAS. Neke studije pokazale su i pozitivan efekat talidomida kod sistemskog JIA ali potencijalni teratogeni efekat ograničava upotrebu ovog leka. Kod recidivnih poliserozitisa i razvoja amiloidoze u sistemskom i poliartikularnom JIA pozitivni efekti postignuti su primenom kolhicina.

Biološki lekovi- Etanercept (Enbrel) je jedini biološki anti-TNF lek odobren za lečenje JIA od strane FDA i EMEA. U kliničkim studijama i tokom desetogodišnje primene dokazana je njegova visoka terapijska efikasnost u lečenju svih podtipova poliartikularnog JIA, osim nešto slabije efikasnosti u sistemskoj formi JIA. Druga dva anti-TNF preparata (infliximab i adalimumab) još se nalaze u fazi kliničkih ispitivanja u JIA. Studije primene anti IL-6 i IL1 receptor antagonist (IL1-ra) u sistemskom JIA dale su vrlo ohrabrujuće rezultate ali ovi lekovi još nije zvanično nisu registrovani kod nas. U toku su ispitivanja terapijske efikasnosti i bezbednosti anti-CD20 (mabtera) i anti CD-28 (abatacept) u različitim podtipovima JIA[6].

Terapijski algoritmi podtipova JIA

Oligoartikularni JIA – Otprilike 1/3 do 1/4 bolesnika odgovoriće na NSAIL, a ukoliko nema odgovora na NSAIL posle 4-6 nedelja ili ukoliko bolesnik razvija fleksionu kontrakturu intraartikularna injekcija, posebno triamcinolon-heksacetonida postiže efekat kod skoro svih bolesnika. Pacijente koji razviju prošireni oligo ili ne odgovore na ovu terapiju treba lečiti po algoritmu za poliartritis (Slika 1) [7].

Poliartikularni JIA – Ovi pacijenti imaju najlošiju prognozu i treba ih lečiti što ranije i što agresivnije po algoritmu lečenja sličnom reumatoidnom artritisu uključujući ranu primenu metotrexata i anti-TNF lekova kod pacijenata sa neadekvatnim odgovorom ili nepodnošljivišću na metotrexat (Slika 2) [7].

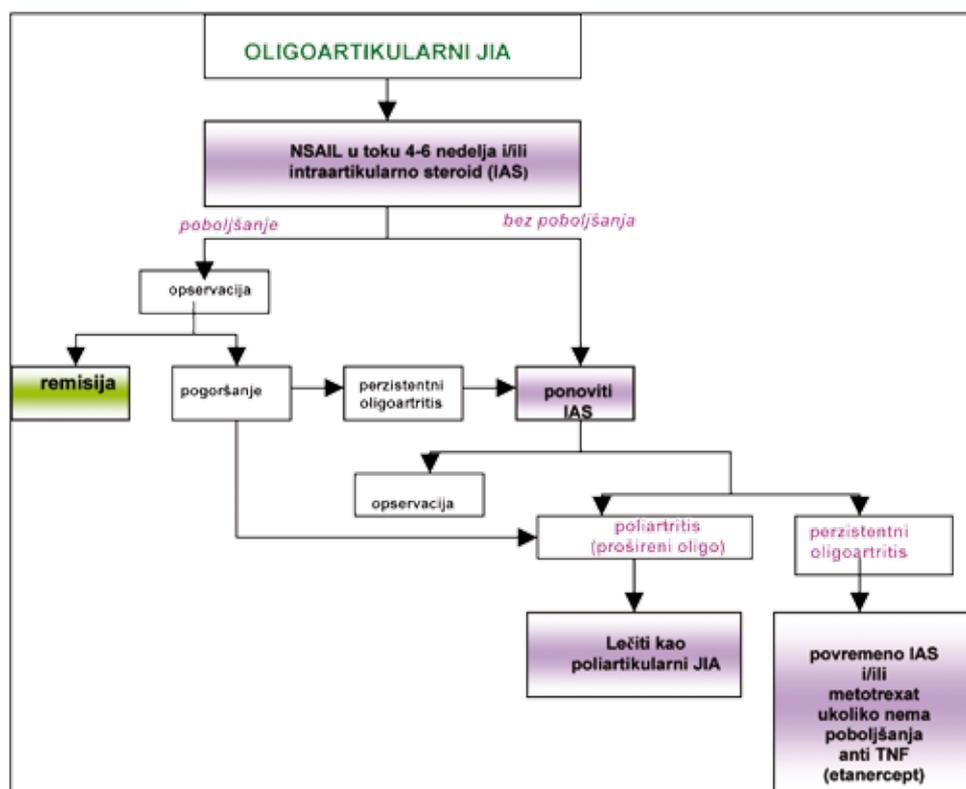
Artritis sa entezitosom (ERA) – Za ovaj oblik JIA, koji je nažalost relativno čest kod dečaka starijih od 6 godina sa oligoartritisom, nema jasno usvojenih algoritama lečenja. Oligoartikularne tegobe treba tretirati slično oligoartikularnom JIA sa NSAIL i IAS, ali smatra se da kao bazični lek treba koristiti sulfosalazin. Nekoliko studija pokazalo je visoku terapijsku efikasnost anti-TNF lekova (etanercept, infliksimab).

Psorijazni artritis – Klinički se ovaj oblik JIA može prezentovati kao oligoartikularna, poliartikularna forma bolesti ili kao artritis sa entezitisima te treba primeniti terapijski algoritam za ove podtipove. Ipak, posebno kod opsežnih kožnih promena sa intenzivnim poliartritisom odlični rezultati postižu se primenom MTX i anti-TNF (etanercept).

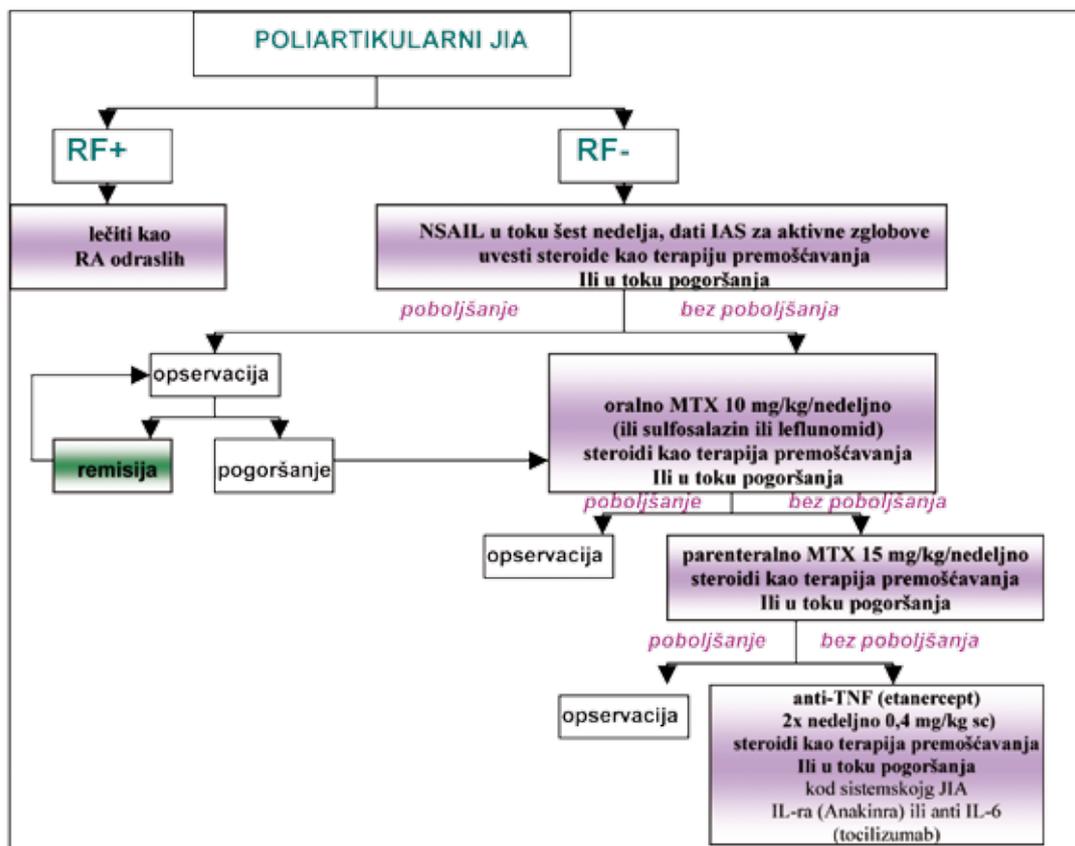
Sistemska JIA – Ovo je najređi ali najteži oblik JIA sa često neadekvatnim terapijskim odgovorom. Za otklanjanje simptoma često se koriste NSAIL i kortikosteroidi, posebno u vidu pulseva metil-prednisolona. IAS, metotrexat i anti-TNF blokatori imaju značajno manju efikasnost nego u drugim tipovima JIA. Terapija IVIG može ublažiti sistemske tegobe ali nema efekta na artritis. Obećavajući rezultati, kod teških formi bolesti, postignuti su terapijom IL1-ra (IL1 receptor antagonist, Anakinra), anti IL6 (tocilizumab), talidomidom, kolhicinom. Autologa stem ćelijska transplantacija (ASCT) terapijski je izbor za bolesnike bez rezultata u lečenju ovim lekovima. U slučaju pojave MAS neophodna je primena pulseva methyl-prednisolona u kombinaciji sa ciklosporinom (Slika 3) [7].

LITERATURA:

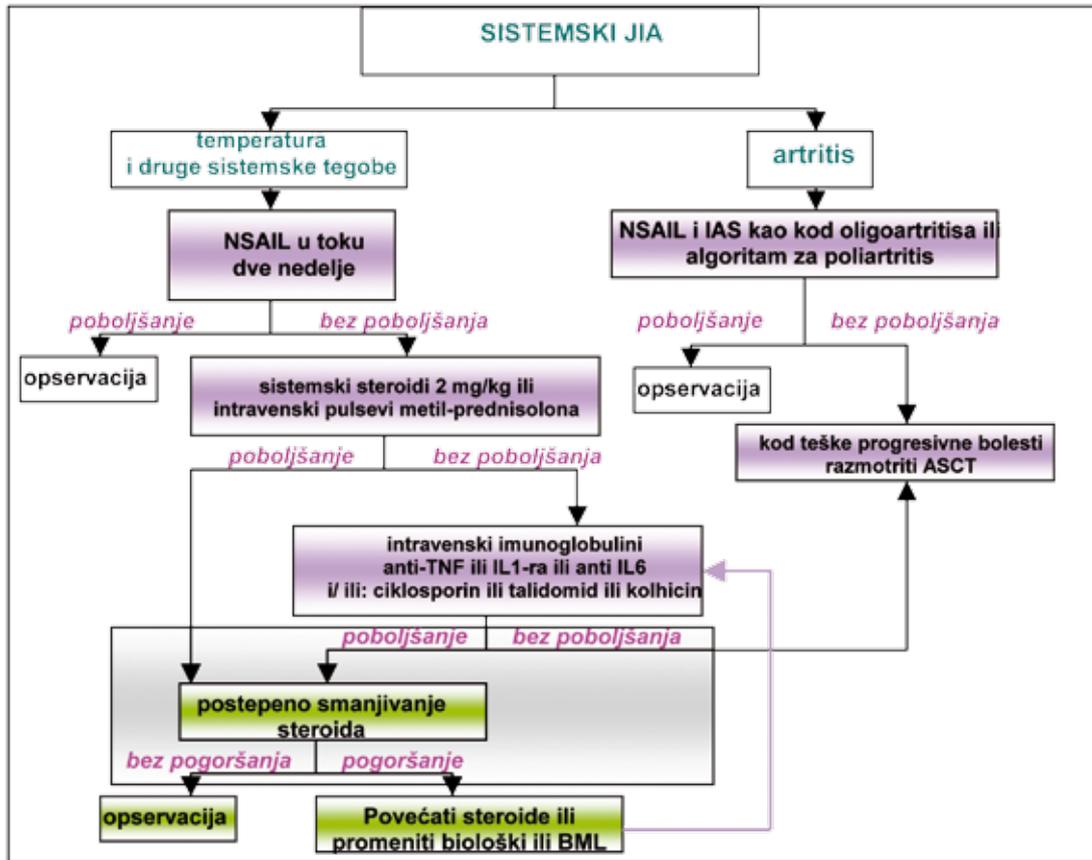
1. Petty RE, Southwood TR, Manners P et al. International League of associations for rheumatology clasification of juvenile idiopathic arthritis: secon revision, Edmonton 2001. J Rheumatol 2004; 31: 390-392
2. Zak M, Pedersen FK. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long term follow up study. Rheumatology 2000; 39: 198-204.
3. Ruperto N, Nishina I, Pachanov Ed et al. A randomized double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared to naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis short and long term efficacy and safety results. Arthritis Rheum 2005; 52:563-572
4. Picco P, Gattorno M, Buoncampagni A et al. 6-Methylprednisolone mini-pulses; a new modality of chronic glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis. Scan J Rheumatol 1996; 25: 24-27
5. Alsufyani K, Ortiz-Alvarez O, Cabral DA et al. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate. J Rheumatol 2004; 31: 179-182
6. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al. Lon term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from on going, multicenter, open label, extended treatment trial. arthritis Rheum 2003; 48: 218-226.
7. Hashkcs PJ, Laxer RL. Medical tretament of juvenile idiopathic arthritis. JAMA 2005; 294 (13): 1671-1684



Slika 1. Algoritam lečenja oligoartikularnog JIA



Slika 2. Algoritam lečenja poliartikularnog JIA



Slika 3. Algoritam lečenja sistenskog JIA

SUMMARY

The treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) has changed markedly in last 15 years. Many children with JIA are not treated by pediatric rheumatologist. Objective was to review the best evidence for treatment of JIA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are effective only for minority of patients, mainly those with oligoarthritis. Intraarticular corticosteroid injections are very effective for oligoarthritis. Methotrexate is effective for treatment of extended oligoarthritis and polyarthritis and less effective for systemic arthritis. Sulfasalazine and leflunomide may be alternatives for methotrexate. Antitumor necrosis factor medications are highly effective for polyarticular course JIA not responsive to methotrexate but are less effective in systemic arthritis. There is lack of evidence for the optimal treatment of systemic and enthesitis-related arthritis. JIA treatment plan has to be individualized based on the JIA subtype.

KRATKI SADRŽAJI
ORIGINALNIH RADOVA

SISTEMSKE BOLESTI VEZIVNOG TKIVA

USMENA SAOPŠTENJA (US)

US 01

PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA U SISTEMSKOJ SKLEROZI - UČESTALOST I ZNAČAJ

B. Stamenković, A. Stanković, J. Nedović, A. Dimić, S. Stojanović, D.Đorđević, V. Živković, S. Milenković

Klinika za reumatologiju, Institut za prevenciju i lečenje Niška Banja

Uvod: Plućna fibroza (PF) i plućna arterijska hipertenzija (PAH) najcesci su uzrok smrti u oko polovine bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc). Kod 50% SSc bolesnika sa PAH prezivljavanje je do skora bilo 2 godine, a smrtnost se povećavala u slučaju udruženosti PAH sa insuficijencijom desnog srca. Rana dijagnoza i pravilno lečenje mogu da uspore tok i sprece rani mortalitet kod bolesnika sa sistemskom sklerozom

Cilj rada: Cilj naseg istrazivanja bio je da odredimo uceсталost i značaj plucne arterijske hipertenzije u bolesnika sa sistemskom sklerozom, kao i da utvrdimo korelaciju PAH sa oblikom bolesti (difuzna-dSSc, limitirana-ISSc), duzinom trajanja bolesti, kapilaroskopskim nalazom i prisustvom fibroze pluca.

Materijal i metode: Ispitivanje je obuhvatilo 44 bolesnika sa ISSc i dSSc (prosecne starosti 55,8 godina, prosečnog trajanja bolesti 12,1 godinu), koji su hospitalno lećeni na Klinici za reumatologiju Instituta Niska Banja u periodu od 2004. do 2007. godine. Svim bolesnicima uradjena je M mode i 2D Doppler ehokardiografija. Trikuspidna regurgitacija i trikuspidni gradijent mereni su u odmoru u levoj i desnoj lateralnoj poziciji. Dijagnoza PAH postavljena je kod visine PAP>30mmHg u odmoru u odsustvu bolesti levog srca. PAH je gradirana na blagu (PAP 30-40mmHg), umerenu (PAP 40-50mmHg) i tesku (PAP> 50mmHg). Svim bolesnicima uradjena je kapilaroskopija, pri čemu je kapilaroskopski nalaz bio normalan (ili nespecificčan) ili patoloski. Funkcija pluća ispitana je kod svih bolesnika sa SSc i dijagnoza fibroze pluća postavljena je nakon merenja difuzionog kapaciteta za CO (DLCO) na Klinici za plucne bolesti i TBC u Knez Selu.

Rezultati: 39 bolesnika imalo je limitiranu- ISSc, 5 difuznu sklerodermu- dSSc. Plućnu arterijsku hipertenziju (vrednosti PAP >30mmHg) imalo je 12 bolesnika – 2 sa dSSc (40%) i 10 (25,6%) sa ISSc. Od ukupnog broja bolesnika sa PAH 9 je imalo umereni PAP (30 do 40mmHg) a 3 bolesnika srednji PAP (40 do 50mmHg). Nije bilo SSc bolesnika sa teskom PAH. Plućna fibroza bila je prisutna kod 14 bolesnika.

Posmatrajući kapilaroskopski nalaz, 16 (36,4%) bolesnika imalo je normalan (ili nespecificčan), a 28 (63,6%) patoloski kapilaroskopski nalaz.

Poređenjem oblika sistemske skleroze sa srednjim vrednostima PAP nije nadjena pozitivna korelacija ($t= 0,28$, $p>0,05$). Pearsonovim koeficijentom nije pokazana pozitivna korelacija između duzine trajanja bolesti i srednjeg PAP ($r=0,059$, $p<0,05$). ANOVA analizom varijanse zakljuceno je da težina kapilaroskopskog nalaza nije bila u pozitivnoj korelaciji sa srednjim vrednostima PAP ($p= 0,819$). Poređenjem vrednosti PAP sa prisustvom ili odsustvom fibroze pluca nadjena je pozitivna korelacija ($p= 0,012$, $p< 0,05$), odnosno pokazano je da su bolesnici sa SSc i fibrozom pluća imali znacajno vise vrednosti PAP od onih bez fibroze

Zaključak: Plućna arterijska hipertenzija je ozbiljna komplikacija bolesnika sa sistemskom sklerozom. Iako nasi rezultati nisu pokazali da oblik i duzina trajanja bolesti, kao i kapilaroskopske promene uticu na tezinu i uceсталost plucne vaskularne bolesti, loš prognostički znak predstavlja koegzistentna fibroza pluća. Rana dijagnoza i pravilno lećenje plućne arterijske hipertenzije i fibroze smanjuju mortalitet i mogu doprineti produženju zivotnog veka bolesnika sa sklerodermom.

US 02

PROCENA TELESNOG SASTAVA DXA METODOM KOD BOLESNICA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

N. Gavrilov, N. Pilipović, K. Pašalić-Simić, G. Radunović, N. Damjanov, S. Prodanović

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Klasični opisi bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc) uglavnom podrazumevaju prikaz osobe sa značajnim smanjenjem telesne mase. Međutim, mali je broj studija koje su ovo smanjenje pokušale i da objektivno dokažu*.

Cilj: ispitati telesni sastav bolesnika sa SSc i uporediti ga sa kontrolnom grupom.

Bolesnici i metode: Ispitivan je telesni sastav 30 bolesnika sa SSc, prosečnog trajanja bolesti 9.06±6.8 god (min1, max 26 god), prosečne starosti 58,8±5.6 god. i 30 zdravih žena, prosečne starosti 60.1±6.4 god. Za procenu telesnog sastava

korišćen je DXA Lunar Advance Prodigy aparat sa modelom tri telesna odeljka (koji određuje količinu i distribuciju masnog tkiva, mineralnog sadržaja i nemasnog tkiva).

Rezultati: Utvrđena je statistički značajna razlika u Body Mass Indexu (BMI) između bolesnica sa SSc i kontrolne grupe (25.2 ± 5.1 vs. 28.9 ± 5.5 ; $p < 0.005$), kao i ukupnoj masi (65.7 ± 13.7 kg vs 72.6 ± 24.2 kg; $p < 0.03$), procentu androidne gojaznosti ($42.2\% \pm 9.9$ vs $46.4\% \pm 9.7$, $p < 0.042$), odnosu androidne i ginoidne gojaznosti (0.857 ± 0.158 vs 0.953 ± 0.184 , $p < 0.008$) i količini nemasnog tkiva (37.3 ± 5.1 vs. 40.1 ± 4.2 ; $p < 0.02$). Nije bilo razlike u sadržaju masnog tkiva ($40.2 \pm 7\%$ vs $42 \pm 7\%$; 26.2 ± 9.5 kg vs 30.3 ± 9.2 kg) i minerala (2.24 ± 0.41 kg vs. 2.22 ± 0.42 kg), kao i u odnosu masnog tkiva u ekstremitetima (0.37 vs 0.35) i trupu (0.5 vs 0.5) prema ukupnoj količini masnog tkiva u telu.

Zaključak: Nasuprot tradicionalnom opisu i uobičajenom mišljenju, BMI i procenat masnog tkiva ukazuju na prisustvo prekomerne telesne mase kod bolesnica sa SSc. Ovo je, verovatno, posledica ranijeg otkrivanja bolesti i ranijeg započinjanja lečenja. Niže vrednosti BMI i ukupne telesne mase u odnosu na kontrolnu grupu posledica su smanjenja količine nemasnog tkiva, što je, najverovatnije, posledica ishemije usled difuzne mikroangiopatije, ali se ne mogu isključiti ni drugi faktori.

Razlika u procentu androidne gojaznosti i odnosu androidne i ginoidne gojaznosti između bolesnica sa SSc i zdravih kontrola zahteva dalje ispitivanje.

*Souza R., Borges C, Takayama L et al. Systemic sclerosis and bone loss : the role of the disease and body composition. Scandinavian journal of rheumatology 2006; vol. 35: 384-387

US 03

MULTIDISCIPLINARNO ISTRAŽIVANJE FAKTORA RIZIKA ZA NASTANAK TROMBOZA U ANTIFOSFOLIPIDNOM SINDROMU -PRESEK RADA NA NACIONALNOM NAUČNOM PROJEKTU (BROJ 145020)

Lj.Stojanović¹, D.Petrović², I.Elezović³, N.Ilijevski⁴, Ž.Miković⁵, R.Petrović², R.Stojanović², G.Sušić², N.Damjanov², D.Stefanović⁶, M.Mijailović-Ivković⁷, N.Milinić¹, D.Marislavljević¹

1. KBC 'Bežanijska kosa', 2. Institutu za reumatologiju, 3. Institut hematologije KCS, 4. Institut za kardiovaskularne bolesti, 5. GAK, Narodni front, 6. VMA, Beograd 7. Opšta bolnica, Šabac

Uvod: Antifosfolipidni sindrom (AFS) pripada grupi autoimunskih oboljenja, u kojem se stvaraju antitela na sopstvene fosfolipide (aFL). Manifestuje se kao primarna bolest (PAFS) ili sekundarna u okviru sistemskih bolesti vezivnog tkiva (sek.AFS).

Cilj rada: Prikaz preseka rada na nacionalnom registru bolesnika sa AFS.

Materijal i metode: Projekat je započet januara 2005. godine. Formirana je baza podataka o svim kliničkim i laboratorijskim karakteristikama bolesnika sa AFS i prikupljaju se njihovi serumi. Podaci su uzimani prospektivno reumatologom KBC 'Bežanijska kosa' (165 bolesnika sa PAFS + 89 bolesnika sa sek.AFS) i retrospektivno iz istorija bolesti bolesnika lečenih na Institutu za reumatologiju u Beogradu (1 bolesnik sa PAFS+ 24 bolesnika sa sek.AFS).

Rezultati: Registrovano je 279 bolesnika sa AFS (214 žena i 65 muškaraca), prosečne starosti $44.2 + 6.7$ godina, prosečnog trajanja bolesti $4.8 + 2.1$ godina. Ukupno je 166 bolesnika sa primarnim i 113 sa sekundarnim AFS. Pozitivna aKL (IgG/IgM klasa) antitela su nađena u 186 (66.7%), pozitivna anti b2 GPI u 132 (47.3%), LA je pozitivan u 127 (45.5%) bolesnika. Recidivantna akušerska patologija je zapažena u 87 (40.6%) bolesnica. Venski trombozi su dijagnostikovani u 77 (27.6%), a periferni arterijski u 31 (3.2%) bolesnika. Od najčešćih drugih manifestacija trombocitopeniju je imalo 52 (18.6%), livedo reticularis 79 (28.3%), neurološke manifestacije 89 (31.9%), kardiološke manifestacije 56 (20.0%) bolesnika.

Zaključak: Obzirom da se projekat nastavlja sve do januara 2010. godine, neophodna je saradnja specijalista iz svih centara Srbije, radi izrade nacionalnog registra bolesnika sa AFS.

US 04

SINDROMI VASKULITISA SA PROMENAMA NA BUBREZIMA

D. Mitrović¹, Z. Anđelković², M. Petronijević¹, D. Stefanović¹, B. Glišić¹, M. Ćirković¹, Lj. Arsić¹, J. Dimitrijević³

¹Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju VMA, Beograd, ²Rheuma Paxis, Beograd, ³Institut za patologiju, VMA, Beograd

Uvod: Poznato je da oboljenje bubrega može biti jedan od glavnih kliničkih obeležja nekih sindroma vaskulitisa.

Cilj rada: 1.Na osnovu dijagnostičkih kriterijuma i izmenjenog nalaza u mokraći izdvojiti sindrome vaskulitisa sa promenama na bubrezima. 2.Utvrditi tip i težinu histološkog oštećenja vaskulnih struktura bubrega u pojedinim sindromima vaskulitisa i njihov uticaj na poremećaj funkcije bubrega.

Materijal i metode: Klinički je ispitano 94 bolesnika: 50 žena životne dobi 19-72 godine (prosečno 37,69) i 44 muškarca životne dobi 19-69 godina (prosečno 40,72). Svi su ispunjavali dijagnostičke kriterijume sindroma vaskulitisa. Imunski kompleksi određivani su PEG i C1qb metodom, krioimunski kompleksi turbidimetrijom. Histopatološka analiza vršena je posle histoheмиjske obrade tkiva. Dokazivanje imunskih kompleksa u tkivima vršeno je tehnikom imunofluorescencije. Antineutrofilna citoplazmatska antitela (ANCA) određivana su indirektnom imunofluorescencijom i ELISA tehnikom.

Rezultati: Među 94 bolesnika, oštećenje bubrega utvrđeno je u 52 – 55,31%: u Wegenerovoj granulomatozi u 12/13 – 92%, rapidno progresivni glomerulonefritis (RPGN) u 7/13 – 58% (c-ANCA pozitivni), difuzni glomerulonefritis u 4/13 – 31%, u jednog – 7,5% nefroangioskleroza. U sva tri bolesnika sa mikroskopskim poliarteritisom dokazan je RPGN. U PAN-u, arteritis interlobularnih arterija imalo je 5/16 – 31,25%, arteritis sa glomerulonefritisom 7/16 – 43,75%, glomerulonefritis 4/16 – 25% bolesnika.

U krioglobulinemijskom vaskulitisu među 11/39 – 28% najčešći tip lezije bio je membrano i mezangioproliferativni glomerulonefritis, dok je u sistemskom alergijskom vaskulitisu među 8/23 – 28%, najčešća histološka promena bio segmentni glomerulitis.

Zaključak: 1. U ispitivanoj grupi bolesnika zahvaćenost bubrega imalo je 52/94 ili 55,31%. 2. Najteža oštećenja utvrđena su u Wegenerovoj granulomatozi, mikroskopskom poliarteritisu (RPGN), kao i nodoznom poliarteritisu, što je odgovaralo teškim poremećajima funkcije bubrega u ovih bolesnika.

US 05

HISTOPATOLOŠKO ISPITIVANJE MALIH PLJUVAČNIH ŽLEZDA KOD BOLESNIKA SA PRIMARNIM SJOGRENOVIM SINDROMOM I POVEZANOST SA KLINIČKIM I LABORATORIJSKIM POKAZATELJIMA BOLESTI

V. Milić¹, R. Petrović¹, I. Boričić², G. Radunović¹, P. Jeremić³, N. Damjanov¹

¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Institut za patologiju, Medicinski fakultet, Beograd, ³Institut za otorinolaringologiju, Beograd

Cilj rada je da se kod bolesnika sa primarnim Sjogrenovim sindromom (pSS) utvrdi učestalost različitih stepena limfocitne infiltracije tkiva biopsiranih malih pljuvačnih žlezda donje usne (LSG) i povezanost sa pojedinim kliničkim i imunološkim pokazateljima bolesti.

Bolesnici i metode: Ispitivana grupa je obuhvatila 107 bol. sa pSS (102ž, 5m), prosečne starosti 55 god, prosečne dužine trajanja bolesti 5 god. Svi bolesnici su ispunjavali Evropske klasifikacione kriterijume (ECC) iz 1993 god. Biopsija malih pljuvačnih žlezda donje usne je radjena standardnom tehnikom. U zavisnosti od ekstenzivnosti limfocitne infiltracije na 4 mm² tkiva, histopatološki rezultati su rangirani po Mason-Chisholmovoј skali. Stepen 0 je tkivo pljuvačnih žlezda normalnih osobina, stepen 1 pojedinačna limfocitna infiltracija, stepen II < od 1 limf. fokusa, stepen III > od 1 limf. fokusa i IV ≥2 limf. fokusa na 4 mm² tkiva. Stepeni III i IV su indikativni za dijagnozu pSS. U obradi dobijenih podataka je korišćen SPSS 11.5, Studentov T test, Fisherov test, Mann-Whitney test.

Rezultati: Patološki nalaz LSG imalo je 70 bol. (65 %), dok 37 bol. (35%) nije imalo histopatološki potvrdu pSS. Po 1/3 bol. obe grupe je bilo na th malim dozama glikokortikoida. Stepen IV je imalo 57 bol., stepen III i II po 13 bol., stepen I 18 bol. dok je normalan nalaz biopsije imalo 6 bol. Statističke razlike u učestalosti pojedinih kliničkih i laboratorijskih pokazatelja u zavisnosti od histopatološkog nalaza LSG prikazani su u tabeli 1.

Tabela 1. Učestalost kliničkih i laboratorijskih pokazatelja pSS kod različitih stepena LSG

	Stepen III i IV (70 bol)	Stepen II, I i 0 (37 bol)	p
Starost bol. (god)	55,3 ± 10,5	54,1±11,9	0,60 §
Traj. bolesti (god)	6,0 ± 4,5	2,81±1,88	0,00 ** §
Suvoća usta /VAS/	6,97 ± 2,13	6,05±2,14	0,03 * †
Artralgije	64 bol. (91%)	35 bol. (95%)	0,71 ‡
Artritis	23 bol. (33%)	10 bol (27%)	0,66 ‡
Umor	60 bol. (86%)	29 bol. (78%)	0,41 ‡
Sy Raunaud	44 bol. (63%)	14bol. (38%)	0,01 ** ‡
Fibroza pluća	13 bol. (19%)	2bol. (5%)	0,08 ‡
Polineuropatija	30 bol. (43%)	11bol. (30%)	0,21 ‡
Depresivni sy	37 bol. (53%)	17bol. (46%)	0,54 ‡
Reumatoidni faktor (RF)	60 bol. (86%)	22bol. (60%)	0,004 ** ‡

Srednja vred. koncentracija RF (IU/ml)	195 ± 179	93 ± 109	0,00 ** †
ANA	39 bol (56%)	14 bol (38%)	0,06 ‡
Anti SS-A	56 bol (80%)	23 bol. (63%)	0,06 ‡
Srednja vred. koncentracija anti SS-A (U/ml)	105,3 ± 80,6	50,0 ± 62,0	0,00 ** †
Anti SS-B	30 bol (43%)	12 bol. (33%)	0,30 ‡

§ Studentov T test, †Mann-Witney, ‡ Fisher test, * p<0,05, **p<0,01

ZAKLJUČAK: Naši rezultati histopatološkog ispitivanja i stepenovanja promena tkiva malih pljuvačnih žlezda kod bolesnika sa pSS pokazuju da su histopatološki uznapredovali stadijumi pSS povezani sa dužim trajanjem bolesti, intenzivnijom kserostomijom, češćim Raunaydovim fenomenom, većom učestalošću RF i većim koncentracijama RF i anti SS-A At. U prisustvu tipičnih simptoma i znakova kserostomije i tipičnih imunoseroloških nalaza (visokih koncentracija RF i anti SS-A antitela) kod ovih bolesnika nije neophodno raditi biopsiju malih pljuvačnih žlezda.

POSTERI (P)

P 01.

POREMEĆAJ SRČANOG RITMA U BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM (SEL)*Lj. Stojanović, A. Djoković, M. Krotin, V. Bisenić, S. Baničević*

KBC 'Bežanijska Kosa', Nastavna baza Med fakulteta, Beograd

Uvod: Kardiološke pojave u SEL najpre se opisuju u vidu mio- ili perikarditisa. Poremećaji srčanog ritma za sada nisu u fokusu interesovanja reumatologa.

Cilj rada: Proučavanje poremećaja srčanog ritma u SEL.

Materijal i metode: Studija je obuhvatila 28 bolesnika sa SEL lečenih reumatologom KBC Bežanijska kosa. Dijagnoza SEL je postavljena prema ARA kriterijuma. Svim bolesnicima, osim detaljnog kardiološkog pregleda i EHO srca, učinjena je analiza 24h holter EKG-a sa osvrtom na prosečnu vrednost srčane frekvence tokom 24h, postojanje poremećaja ritma, ventrikularnih ili supraventrikularnih ekstrasistola; postojanje kompletnog bloka leve grane Hisovog snopa kao i signifikantne ST depresije tokom 24h. Registrovana je i prosečna vrednost SDNN parametra u cilju procene HRV. Dobijeni podaci su upoređeni sa kontrolnom grupom zdravih 29 ispitanika, komprabilnih prema polu i uzrastu bolesnika.

Rezultati: U grupi SEL bilo je 4 muškarca i 24 žene prosečne starosti 52.50±11.91 godina; prosečnog trajanje bolesti 8.20±5.64 meseca. Prosečna vrednost srčane frekvence u grupi SEL iznosila je 82.07±9.05, a u kontrolnoj grupi 80.55±9.48 (p=0.539). 64.3% bolesnika sa SEL imalo poremećaje ritma u poređenju sa 6.9% zdravih ispitanika (p<0.01), s tim da 53.6% bolesnika sa SEL je imalo ventrikularne poremećaje ritma u poređenju sa 6.9% zdravih ispitanika (p<0.01). Kada je reč o supraventrikularnim poremećajima ritma oni su registrovani kod 39.3% SEL bolesnika dok ih u grupi zdravih nije imao nijedan ispitanik (p<0.01). Paroksizmi supraventrikularne tahikardije su bili prisutni kod 28.6% bolesnika (p=0.02). Nije bilo statistički značajne razlike kada je reč o postojanju kompletnog bloka leve grane niti postojanja značajne ST depresije (p=0.491). Nijedan SEL bolesnik u našoj studiji nije imao poremećaj provođenja na nivou AV čvora. Prosečna vrednost SDNN u grupi SEL iznosila je 120.39±28.71msec a u grupi zdravih 137.97±26.19msec (p=0.019).

Zaključak: Bolesnici sa SEL imaju statistički značajno veći rizik pojave poremećaja srčanog ritma, stoga je neophodna kompletna kardiološka evaluacija ove grupe bolesnika.

Skraćenice:

- HRV (heart rate variability) je variranje srčane frekvence - prediktor pojave ozbiljnih poremećaja ritma
- SDNN je parametar dugoročnog HRV (merenog putem 24h holtera EKG-a)

P 02.

ARTERIJSKA HIPERTENZIJA KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM*D.Marčetić, R.Stojanović, R.Petrović, S.Pavlov-Dolijanović, N.Gavrilov*

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Arterijska hipertenzija je značajna kardiovaskularna manifestacija kod bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SEL).

Cilj rada: Ispitati učestalost arterijske hipertenzije kod bolesnika sa SEL, mlađih od 50 godina, i utvrditi ima li povezanosti hipertenzije sa bubrežnim manifestacijama SEL, dužinom trajanja osnovne bolesti i primenom glikokortikoidne terapije.

Metode: Prospektivnom studijom obuhvaćeno je 100 bolesnika, do 50 god. starosti, sa sistemskim eritemskim lupusom (SEL), koji su ispunjavali međunarodne klasifikacione kriterijume za ovo oboljenje /1982, rev. 1997./ i koji su uzastopno primani na hospitalno lečenje u Institut za reumatologiju, Beograd. Podeljeni su u dve grupe - sa hipertenzijom i bez hipertenzije. Dijagnoza hipertenzije obuhvatala je 3 ili više puta izmeren krvni pritisak veći od 140mmHg (sistolni) i/ili 90 mmHg (dijastolni) na brahijalnoj arteriji.

Rezultati: 95% obolelih sa SEL bilo je ženskog pola, a prosečne starosti 36,2 god. Interval trajanja osnovne bolesti (SEL) je bio između 1 i 324 meseca, medijana je 60 meseci. Hipertenzija je nađena je kod 37 (37%) bolesnika. Proseč-

na dužina trajanja osnovne bolesti (SEL) kod bolesnika sa hipertenzijom bila je 68,3 meseci, a kod bolesnika bez hipertenzije 40,0 meseci ($p < 0.001$). Srednja vrednost procenjene kumulativne doze prednizona kod bolesnika sa hipertenzijom bila je 39,9 grama, a kod bolesnika bez hipertenzije bila je 16,2 grama ($p < 0.01$).

Tabela 1. Udruženost hipertenzije i bubrežnih manifestacija SEL

		Bubrežne manifestacije			Total
		nema	lupusni nefritis	drugo	
Hipertenzija	ne	43	13	7	63
	da	18	17	2	37
Ukupno		61	30	9	100

U grupi od 30 bolesnika sa lupusnim nefritisom 17 je imalo hipertenziju (56,7%). U grupi od 61 bolesnika bez bubrežnih manifestacija 18 je imalo hipertenziju (29,5%), ($p=0,013$).

Zaključak: Kod obolelih sa SEL hipertenzija je česta kardiovaskularna manifestacija i ima je 37% obolelih. Njena pojava je češća kod bolesnika sa dužim trajanjem osnovne bolesti, odnosno dužom upotrebom glikokortikoida u cilju lečenja SEL i kod bolesnika sa lupusnim nefritisom. Iz tog razloga, neophodno je redovna kontrola arterijskog krvnog pritiska i odgovarajuće lečenje, kako osnovne bolesti (SEL), tako i hipertenzije.

P03.

UTICAJ FIZIČKE AKTIVNOSTI NA ZAMOR KOD SLE PACIJENATA U STABILNOM STANJU BOLESTI

Gordana Bogdanović, Ljudmila Stojanović, Dejana Tucaković, Dragana Popović-Kuzmanović,
KBC 'Bežanijska Kosa', Nastavna baza Med fakulteta, Beograd

Uvod: Sistemski eritemski lupus (SEL) je autoimuno hronično reumatsko oboljenje koje se odlikuje multisistemskim kliničkim ispoljavanjem i raznolikošću simptoma. Zamor je najčešći simptom koji remeti aktivnosti dnevnog života pacijenata sa SEL u stabilnom stanju bolesti.

Cilj rada: : utvrditi uticaj fizičke aktivnosti na zamor bolesnika sa SEL u stabilnom stanju bolesti.

Materijal i metode: U prospektivnoj studiji ispitano je 32 bolesnice sa SEL, prosečne životne dobi $38,74 \pm 2,58$ godina i prosečne dužine trajanja bolesti $6,9 \pm 3,8$ godina. 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 zamor- FSS (Fatigue Severity Scale).

Rezultati: Nakon sprovedenog aerobnog treninga kod 28 bolesnica (87,5%) došlo je do poboljšanja FSS skora. Pre započinjanja treninga min. vrednost FSS je 21, max. vrednost je 55, st. devijacija 8,48 dok nakon sprovedenog treninga min. vrednost FSS je 9, max. vrednost je 43 a st. devijacija 10,92. Poređenjem vrednosti FSS pre započinjanja aerobnog treninga na bicikl-ergometru i FSS nakon 6 nedelja treninga utvrđeno je statistički značajno poboljšanje vrednosti FSS, Wilcoxonov test $p < 0.001$.

Nije registrovan ni jedan slučaj neželjenog delovanja navedenih testova, niti pogoršanja bolesti (prema SLEDAI skor)

Zaključak: Sprovođenje aerobnog treninga na bicikl-ergometru kod bolesnica sa SEL, pokazalo je visoku efikasnost u smanjenju osećaja zamora. Preporučuje se promena stila života uvođenjem aerobnog treninga bolesnicima sa SEL u stabilnom stanju ove bolesti.

P 04

SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS INDUKOVAN INTERFERONOM-BETA KOD PACIJENTKINJE SA MULTIPLOM SKLEROZOM*Branka Bonači-Nikolić (1), Ivica Jeremić (2), Slađana Andrejević (1), Mirjana Šefik-Bukilica (3), Nebojša Stojavljević (4), Jelena Drulović (4)*

1 Institut za alergologiju i imunologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, 2 Institut za biohemiju, Medicinski fakultet, Beograd, 3 Institut za reumatologiju, Beograd, 4 Institut za neurologiju, Klinički centar Srbije, Beograd

Uvod: Veliki broj lekova može da dovede do ispoljavanja sindroma koji liči na sistemski eritemski lupus (SLE) ili do produkcije autoantitela karakterističnih za SLE u odsustvu kliničkih manifestacija bolesti. Biološka terapija, posebno interferoni (IFN) I tipa (α i β) i antitela protiv faktora nekroze tumora (TNF- α) menjaju funkciju imunskog sistema i mogu dovesti do ispoljavanja autoimunskih fenomena.

Cilj rada: Prikazujemo slučaj žene stare 43 god. sa relapsirajuće-remitentnom multiplom sklerozom (MS) koja je dobila znake SLE-a nakon primene IFN- β tokom 32 meseca.

Materijal i metode: Pre uvođenja terapije IFN- β nije utvrđeno prisustvo autoantitela. U toku razvoja bolesti serijski su određivana: antinukleusna antitela (ANA) na Hep-2 ćelijskom supstratu, antitela protiv duplolančane DNK (anti-dsDNA) IgG, IgM i IgA izotipa na supstratu Critidia luciliae, kao i antitela upravljena protiv histona, nukleozoma i ekstraktibilnih nuklearnih antigena.

Rezultati: Pri prvoj prezentaciji pacijentkinja je imala malaksalost, glavobolju i bolove u zglobovima. Neurološkim pregledom utvrđena je blaga slabost leve noge, pojačani refleksi obostrano i dizestezija u nivou Th5 i Th6. Zbog sumnje na relaps MS-a, ordinirana je pulsna terapija metilprednizolona (1000 mg/dan, tokom 5 dana). Nakon 4 nedelje javlja se sinovitis zglobova ručja, laktova i tarzusa uz febrilnost (39°C), pogoršanje mijalgije i pojavu otoka lica. Laboratorijski nalazi pokazivali su normocitnu anemiju (Hgb 99g/l), leukopeniju (1,2 x 10⁹), limfopeniju (0,79 x 10⁹) i ubrzanu sedimentaciju (SE) (90 mm/h), povišenu koncentraciju CK (241 U/ml) i LDH (868 U/ml). Utvrđen je visok titar ANA (1:2560) homogenog tipa uz pozitivna anti-dsDNA u sva tri izotipa, visoka koncentracija anti-nukleozomalnih (160,1 U/ml) i niska koncentracija anti-histonskih (34,7 U/ml) i anti-Ro/SSA (41,2 U/ml). Na osnovu postojanja artritisa, limfopenije, pozitivnih ANA i anti-dsDNA postavljena je dijagnoza lekom indukovano SLE-a. IFN- β je isključen iz terapije i započeta je terapija prednizonom (0,5 mg/kg). Nakon tri nedelje dolazi do poboljšanja kliničkih simptoma, pada SE i koncentracije autoantitela. Doza prednizona je postepeno redukovana. Dvanaest nedelja nakon ukidanja IFN- β , dolazi do gubitka svih simptoma i antitela protiv dsDNA, nukleozoma, histona i Ro/SSA. Detektuju se samo ANA u titru 1:80. Tri meseca nakon ukidanja prednizona, pacijentkinja je u stabilnoj remisiji bez znakova za SLE i MS.

Zaključak: Prema našem saznanju ovo je prvi prikaz slučaja pacijenta sa MS-om kod koje je lečenje IFN- β dovelo do pojave antitela upravljenih protiv dsDNA i nukleozoma. Prema karakteristikama indukovanih autoantitela, terapijska primena IFN- β nalikuje terapiji anti-TNF- α antitelima. Zbog sve češćeg korišćenja biološke terapije važno je prepoznati kliničke simptome i serološki profil kod pacijenata koji su podvrgnuti ovoj terapiji.

P 05

KLINIČKI ZNAČAJ ODREĐIVANJA VIDNOG POLJA KOMPJUTERIZOVANOM PERIMETRIJOM U BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM*Gordana Suvajac¹, Ljudmila Stojanović², Olga Bojović¹, Jelka Leković¹*Centar za oftalmologiju dr Suvajac¹, KBC "Bežanijska kosa"²

Uvod: Najčešće opisivane promene na oku u sistemskom eritemskom lupusu (SEL) su vaskulitis retinalnih krvnih sudova, makulopatija i suvo oko.

Cilj rada: Ispitivanje vrste i učestalosti promena u vidnom polju u SEL vezano za primenjenu terapiju i pojavu suvog oka.

Materijal i metode: Kompjuterizovano vidno polje (CVP) je rađeno nakon detaljnog oftalmološkog pregleda (ispitivanje vidne oštine, očnog pritiska, suznog filma, biomikroskopskog pregleda prednjeg segmenta oka kao i pregleda očnog dna na široku zenicu) na aparatu OCULUS Twinfield u programu za širinu vidnog polja do 70° kod 22 pacijenta (44 očiju) obolelih od SEL. Svi pacijenti su ženskog pola, starosti od 17 do 70.g. (prosečna 52.g.). Prosečno vreme trajanja bolesti je 7.7 + 9.4.g. (minimalno 1.g. maksimalno 20.g.). Dijagnoza SEL je postavljena korišćenjem ARA kriterijuma. 16 bolesnica (SLE 1) je u momentu ispitivanja lečena kombinacijom glikokortikosteroida (GKS) sa antimalaricima; 6 bolesnica (SLE2) samo GKS. Obe grupe bolesnika su bile komparabilne prema uzrastu, dužini trajanja bolesti, dozi GKS i aktivnosti bolesti (SLEDAI scor).

Rezultati: U grupi SLE1 difuzni pad osetljivosti u CVP bez postojanja suvog oka bio je registrovan u 6% očiju, sa postojanjem suvog oka u 19%, relativni ispadi različitog intenziteta i veličine u 78%, apsolutni ispadi u 43%, proširenje slepe mrlje u 6% očiju. Suvo oko, bez difuznog pada osetljivost je bilo registrovano u 34%. U grupi SLE 2 difuzni pad osetljivosti retine bez postojanja suvog oka nije bio registrovan dok je u 17% bio prisutan kod postojanja suvog oka. U istoj grupi relativni ispadi u CVP su se javili u 33%, apsolutni u 17% i proširenje slepe mrlje u 17%. Suvo oko bez postojanja difuznog pada osetljivosti nije registrovano. Visoko statistički značajna razlika postoji kod javljanja relativnih ispada ($p < 0.01$), kao i kod pojave suvog oka ($p < 0.05$), sa incidencom u bolesnika sa SLE1 grupe.

Zaključak: Promene u CVP kod bolesnika sa SEL su zastupjene u visokom procentu. Ove promene su u direktnoj vezi sa primenjenom terapijom kod pacijenata koji su bili na kombinovanoj terapiji GKS i antimalarika.

P 06.

PUMONARY TUBERCULOSIS IN PATIENT WITH SLE WITH ABSCESS FORMATION IN RIGHT NECK REGION (DISSEMINATED FORM OF TB)-CASE REPORT

Emilija Sandevska (1), Mane Grlickov (1), Dubravka Antova (1), Anđelika Stojanoska (1), Aleksandar Sandevski (2)

Clinic of Rheumatology(1), Institute for lung diseases and tuberculosis – Skopje(2)

Uvod: Systemic lupus erythematosus (SLE) is clinical syndrome with complex etiology. Patients with autoimmune diseases are more susceptible to infection with mycobacterium species because of the nature of the disease.

Cilj rada: A 34 years female patient was admitted to hospital for the first time in 2002 when SLE was diagnosed while she was pregnant. Because of the complications pregnancy was artificially aborted. SLE nephritis was diagnosed. Several hospitalizations due to SLE complications are registered on our Clinic. She suffer from Diabetes mellitus type 1 (on Insulin). In 2006 she was diagnosed with epilepsy.

In July 2007, patient was hospitalized again on Clinic for Rheumatology because of fever, night sweatings, droopiness, for over two mounts. She was regularly treated with corticosteroids, immunosuppressive, antihypertensive therapy. Chest X ray was made and a smear and culture positive result are obtained. Antituberculous drugs (category 1) are admitted. Anaemia is detected. During antituberculous treatment, neck oedema was detected (right SCM region). From the punctured material a smear positive result was obtained also.

At the end of the second month of the treatment the patient is still smear positive. Initial phase of treatment was extended for one month. Because of the positive ARB result at fifth month of treatment, category of antituberculous treatment was changed (WHO protocol) and fifth antituberculous drug (Streptomycin) was admitted (category 2). Allergic reaction was detected to Streptomycin and the drug was changed with chinolone antibiotic.

After additionally two months of treatment sputum conversion was finally achieved. Patient condition is improved and chest X ray improvement was achieved. Additional examinations were made (EEG, cranial CT – normal values). Rheumatologist visited the patient on regular basis.

Materijal i metode: ANA, Anti DNA, LE cells, chest X ray, positive stained smear and culture, neck tissue biopsy,

Rezultati: In July 2007, patient was hospitalized again on Clinic for Rheumatology because of fever, night sweatings, droopiness, for over two mounts. Until that time she was regularly treated with corticosteroids, immunosuppressive, antihypertensive therapy.

Chest X ray was made and with consultation with phthisiologist, a positive result of ARB and positive culture from sputum are obtained. Antituberculous drugs (category 1) are admitted. Anaemia is detected. During antituberculous treatment, neck oedema was detected (right SCM region). It was punctured and from the punctured material a positive result of ARB was obtained also.

At the end of the second month of the treatment the patient is still positive from sputum of ARB. Initial phase of treatment was extended for one month. Because of the positive ARB result at fifth month of treatment, category of antituberculous treatment was changed (WHO protocol) and fifth antituberculous drug (Streptomycin) was admitted (category 2). Allergic reaction was detected to Streptomycin and the drug was changed with chinolone antibiotic.

After additionally two months of treatment sputum conversion was finally achieved. Patient condition is improved and chest X ray improvement was achieved. Additional examinations were made (EEG, cranial CT – normal values). Rheumatologist visited the patient on regular basis.

Zaključak: It should be kept in mind that tuberculosis (often disseminated forms) is frequently encountered in the systemic lupus erythematosus patient population due to nature of the disease and the therapy given. These complicated forms of tuberculosis are often hard to treat and may be fatal unless treated aggressively.

P 07

SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS I VASKULITIS - PRIKAZ BOLESNIKA*V. Živković, J. Nedović, S. Stojanović, B. Stamenković, A. Stanković, M. Karadžić*

Klinika za reumatologiju Instituta za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“-Niš

Uvod: Sistemski eritemski lupus (SLE) je multisistemska autoimuna bolest. Vaskulitis može biti jedna od manifestacija bolesti.

Cilj rada: Prikaz bolesnice sa SLE i nekrotizujućim vaskulitisom.

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

Rezultati: M.C. 30 god, neudata. Bolest počela maja 2003. god. u vidu modrila i bledila prstiju šaka na hladnoći, fotosenzitivnog leptirastog eritema na licu, bola i otoka sitnih zglobova šaka i stopala, uz pojavu subfebrilnih temperatura. Juna 2003. god. postavljena Dg SLE (visoka SE, anemija, ANA+ u visokom titru, Le cel.+ u periferiji) i započeto lečenje Chlorochinom i Pronisonom 40 mg. U daljem toku dominira zahvatanje kože i zglobova sa znacima visoke biološke aktivnosti i povremenim epizodama visoke febrilnosti do 39°C. Avgusta 2005. pojava otoka, uvećanja i crvenila ušne školjke, Dg Perichondritis auriculae lat. dex. Od tada započeta kombinovana Th Imuranom i Chlorochinom, koju je pacijentkinja povremeno samoinicijativno prekidala. Jula 2006. registrovani hijalini cilindri u sedimentu urina zbog čega je ispitivana u Institutu za nefrologiju u Nišu pri čemu je zaključeno da je bubrežna funkcija očuvana, a zbog uroinfekcije tretirana antibiotikom. Oktobra 2006. se javlja novo pogoršanje sa prolaznim smetnjama u kognitivnoj sferi, bez fokalnog neurološkog deficita; na MRI endokranijuma i EEG-u opisane nespecifične promene. Neurolog je bio mišljenja da nema jasnih elemenata neuropusa. U isto vreme se beleži prolazno povećanje vrednosti kreatinina; uradjene imunološke analize: anti ds DNA At+, stalno ANA+ u visokom titru, dok su antikardiolipinska, anti Ro, anti La i anti RNP At bila negativna. Septembra 2007. bolnički lečena zbog pneumonije. Krajem septembra 2007. verifikovane gangrenozne promene na I i III prstu desnog stopala, posledica vaskulitisa malih krvnih sudova, pa je tokom hospitalizacije u Klinici za reumatologiju Instituta „Niška Banja“ oktobra 2007. nakon 3 pulsne doze Metilprednizolona od 1000 mg primila prvu pulsnu dozu od 800 mg Ciklofosfamida. Sve vreme pod terapijom i kontrolom vaskularnog hirurga. S obzirom da su nekrotične promene progredirale upućena u VMA Beograd gde je decembra primila III pulsnu dozu uz terapiju barokomomom bez povoljnog efekta. Tokom te hospitalizacije 11.12.2007. dolazi do naglog slabljenja vida na desnom oku, dijagnostikovana subokluzija a. centralis retinae, zbog čega je uvedena antikoagulantna terapija. Zbog progresije gangrenoznih promena 20.1.2008. uradjena amputacija I i III prsta desnog stopala, zatim prednjeg segmenta stopala, a 14.4.2008. uradjena potkolena amputacija. Zbog hirurških intervencija privremeno obustavljena th pulsni dozama Ciklofosfamida. Od marta 2008. nastavljeno sa redovnim davanjem pulsni doza Ciklofosfamida. Marta 2008. u Klinici za hematologiju u Nišu sprovedeno 6 plazmafereza sa dobrim efektom. Poslednja hospitalizacija u Klinici za reumatologiju Instituta „Niška Banja“ juna 2008. kada je primila VII pulsnu dozu Ciklofosfamida i transfuziju krvi. Tom prilikom na Rtg-u verifikovana kompresivna fraktura tela torakalnog pršljena. Amenoreja prisutna od oktobra 2007. nakon prve doze Ciklofosfamida. Sledeća hospitalizacija zakazana za mesec dana radi nastavka terapije.

Zaključak: Prikazali smo bolesnicu sa sistemskim eritemskim lupusom i teškom formom nekrotizujućeg vaskulitisa kod koje je uprkos primene svih raspoloživih terapijskih mera tok komplikovan potkolenom amputacijom ekstremiteta uz postizanje delimičnog terapijskog odgovora.

P 08

MIKOFENOLAT MOFETIL U LEČENJU REFRAKTARNE AUTOIMUNE HEMOLIZNE ANEMIJE KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM**PRIKAZ SLUČAJA***S. Živojinović, D.Palić-Obradović*

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Autoimuna hemolizna anemija (AIHA) se javlja u približno 10% pacjenata sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) u toku bolesti. Većina obolelih daje dobar terapijski odgovor na glikokortikoidnu (GK) terapiju, dok za manji broj glikokortikoidno rezistentnih lečenje može biti nezadovoljavajuće.

Cilj rada: Prikaz bolesnice sa SLE i refraktarnom AIHA, lečene mikofenolat mofetilom.

Prikaz slučaja: Bolesnica životne dobi 48 godina, hospitalizovana je prvi put u Institutu za reumatologiju krajem maja 2006.godine, kada joj je postavljena dijagnoza sistemskog eritemskog lupusa na osnovu kliničkog nalaza poliartritisa, nalaza leukopenije i autoimune hemolizne anemije (Coombs pozitivna) i nalaza visoko pozitivnih ANA i anti DNA. U

početku je lečena visokim dozama glikokortikoida parenteralno sa postepenim smanjenjem doze i prevođenjem na peroralnu terapiju održavanja-Pronison 40mg/dan, uz Azatioprin (150mg/dan) i Hidroksihlorokvin (200mg/dan). Ovakvo lečenje je dovelo do remisije i normalizacije hematoloških parametara. Pri pokušaju smanjenja doze Pronisona na 20mg/dan bolesnica je u narednih 12 meseci imala česta pogorsanja bolesti, a javili su se i znaci jatrogenog kušingoidnog sindroma.

Maja 2007.g. ponovo je hospitalizovana u Institutu za reumatologiju zbog leukopenije ($Le 2,7 \times 10^9$), i autoimune hemolizne anemije (nivo hemoglobina 54g/l, Re 5,5% i direktan Coombs-ov test – pozitivan). Anti DNA je bila 25,8, i postojala je blaga hipokomplementemija. Nakon primene pulsniha doza Metilprednizolona (Nirypan 500mg i.v.-3 dana) i popravljajnja leukopenije, a bez značajnijeg povećanja nivoa hemoglobina (54g/l vs 68g/l), odlučeno je da se zameni imunosupresivna terapija i uvede Ciklofosfamid u dozi od 400mg i.v. na 2 nedelje, uz Prednizolon 30mg/dan. Međutim, u sledeća 3 meseca, terapijski odgovor je bio još suboptimalniji, sa postepenim opadanjem nivoa hemoglobina, ponovo na oko 60g/l, i opadanja broja leukocita na $2,7 \times 10^9$. Osim toga kod bolesnice su se pojavili neželjeni efekti glikokortikoidne terapije-pored jatrogenog kušingoidnog aspekta, javila se labilna hipertenzija i intolerancija na glukozu. Tada je u terapiju uveden Mikofenolat mofetil 2gr/dan, a doza prednizolona je postepeno smanjena na dozu održavanja (Prednizolon 7,5mg/dan). U naredna tri meseca postignut je porast nivoa hemoglobina na 110g/l, i normalizovan je broj leukocita. Pri smanjenju doze MMF na 1gr/dan (doza održavanja), održava se povoljan efekat terapije uz dobru podnošljivost. Nisu zapaženi nikakvi neželjeni efekti leka.

Diskusija i zaključak: Mikofenolat mofetil je do sada ispitivan u lupusnom nefritisu, i nije procenjen njegov efekat na vanbubrežne manifestacije u SLE.

Povoljnim efekatom mikofenolat mofetila na refraktarnu autoimunu hemoliznu anemiju pokazali smo da je pored postizanja remisije bolesti, moguće izbeći visoke doze glikokortikoida i neželjene efekte ovakvog lečenja. Za preciznije zaključke neophodne su kontrolisane studije o dejstvu MMF na vanbubrežne manifestacije u okviru SLE.

P 08a

MYCOPHENOLATE MOFETIL ILI INTRAVENSKI CIKLOFOSFAMID U LIJEČENJU LUPUS NEFRITISA

Mulić-Bačić S, Antić D, Križić M, Kapidžić-Bašić N, Hajdarović A, Mulić E.

Univerzitetski klinički centar Tuzla, Reumatološko odjeljenje, Bosna i Hercegovina

UVOD: Mycophenolate mofetil (MMF) je aktivan metabolit mikofenolične kiseline, inhibira proliferaciju T i B ćelija, kao i ekspresiju adhezionih molekula.

CILJ: Primarni cilj studije je da determiniše dugotrajnu efikasnost MMF u poređenju sa ciklofosfamidom, kod održavanja remisije i bubrežne funkcije kod pacijenata sa lupus nefritisom.

METODE: 24-sedmična randomizirana, otvorena studija je urađena sa ciljem da uporedi terapiju oralnim mycophenolate mofetil-om (inicijalna doza 2000 mg dnevno tokom 6 mjeseci) sa terapijom ciklofosfamidom jednom mjesečno (0,5 g na kvadratni metar tjelesne površine) kao indukcionim terapijama za aktivni lupus nefritis (WHO klasifikacija III i IV). Svi pacijenti su dobili konkomitantnu kortikosteroidnu terapiju (0,75-1 mg/kg/dan) sa utvrđenom titracijom doze. Primarni cilj je bila kompletna remisija nakon 24 sedmice liječenja (normalizacija abnormalnih bubrežnih parametara i održavanje parametara u referentnim vrijednostima). Sekundarni cilj je bila parcijalna remisija nakon 24 sedmice liječenja.

REZULTATI: Studija je uključila 30 pacijenta, od toga 10 je randomiziranom metodom određeno da primaju mycophenolate mofetil, a 20 da primaju ciklofosfamid. Nakon 12 sedmica, 6 (60%) pacijenata koji su primali mycophenolate mofetil i 8 (40%) pacijenata koji su primali ciklofosfamid su imali zadovoljavajući rani odgovor na terapiju u vidu smanjenja proteinurije i poboljšanju/stabilizaciji serumskog kreatinina. Nakon 24 sedmice, zabilježena je kompletna remisija kod 7 (70%) od ukupno 10 pacijenata koji su primali mycophenolate mofetil, u poređenju sa 8 (40%) od ukupno 20 pacijenata tretiranih sa ciklofosfamidom, što demonstrira superiornost mycophenolate mofetila nad ciklofosfamidom. Parcijalna remisija je zabilježena kod 4 (40%) od ukupno 10 pacijenata na terapiji mycophenolate mofetil-om, i kod 8 (40%) od ukupno 20 pacijenata, što predstavlja statistički signifikantnu razliku ($p < 0,005$). Jedna pacijentica, koja je primala mycophenolate mofetil, je isključena iz studije zbog alergijskih promjena na koži i gastrointestinalne nepodnošljivosti lijeka.

ZAKLJUČAK: U ovoj 24-sedmičnoj studiji, kod uvođenja u remisiju naših pacijenata sa lupus nefritisom, mycophenolate mofetil se pokazao efikasnijim od intravenskog ciklofosfamida.

P 09

ALERGIJSKE POJAVE U BOLESNIKA SA PRIMARNIM ANTIFOSFOLIPIDNIM SINDROMOM (PAFS).*Tucaković Parabucki D, Stojanović Lj, Popović-Kuzmanović D, Marisavljević D.*

KBC 'Bežanijska Kosa', nastavna baza Medicinskog fakulteta, Beograd, Srbija

Uvod: Učestalost alergijskih pojava u opštoj populaciji iznosi 40-60%. Do sada je retko opisivana zastupljenost kao i tip alergijskih pojava u bolesnika sa PAFS.

Cilj rada: Da se ispita učestalost i tip alergijskih pojava kod bolesnika sa PAFS.

Materijal i metode:

U prospektivnoj studiji ispitano je 23 bolesnika sa PAFS (19 žena i 4 muškarca prosečne starosti 44.2 + 6.7 godina, prosečnog trajanja bolesti 4.8 + 2.1 godina), koji su u alergološku ambulantu upućivani od strane reumatologa. Dijagnoza PAFS je postavljena prema Preliminarnim kriterijumima (Sapporo, 1999). Bolesnicima je uzimana ciljana alergološka anamneza o atopijskim bolestima, respiratornim alergijskim bolestima, pojavi urtikarije (akutne, hronicne, fizicke) i angioedema, alergijskim reakcijama na lekove, hranu i o ranijim anafilaktičkim/anafilaktoidnim reakcijama. Radjen je klinički pregled, PRICK kožne probe sa inhalacionim alergenima, spirometrija i određivanje ukupnog serumskog IgE (UniCAP).

Rezultati: Ukupno alergijske pojave su registrovane u 16 (69.6%) bolesnika sa PAFS, od toga: u 8 bolesnika (34.8%) prisutan je podatak o alergiji na lekove, najčešće na penicilin (u 5-- 21.7%); u 4 (17.2%) bolesnika podatak o alergijskim reakcijama na hranu, koje su kod 2 (8.7%) bolesnika bile anafilaktičkog tipa; u 4 bolesnika (17.2%) prisutna hronična urtikarija odnosno recidivirajući angioedemi; a u 3 bolesnika (13.0%) prisutan kontaktni dermatitis. U 7 (30.4%) bolesnika različite alergijske pojave bile su udružene. PRICK KP sa inhalacionim alergenima bile su pozitivne kod 3 bolesnika (13.0%). Spirometrija je bila uredna kod svih testiranih bolesnika. Ukupni serumski IgE bio je značajno povišen u 5 bolesnika (21.7%), od kojih su 4 imali opisane alergijske manifestacije.

Zaključak: U velikog broja ispitivanih bolesnika sa PAFS bio je prisutan podatak o alergijskim pojavama i u tom pravcu planira se dalje ispitivanje.

P 10

DA LI JE RAYNAUD FENOMEN GLAVNI UZROČNIK PARESTEZIJA ŠAKA KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM ? - MOGUĆI UDEO PROMENA U DIMEZIJAMA NERVUSA MEDIJANUSA PROCENJEN ULTRAZVUČNIM PREGLEDOM*S.Prodanović, G.Radunović, N.Pilipović, N.Damjanov, S.Pavlov- Dolijanović, M.Zlatanović, K.Pašalić-Simić, D.Marčetić, N.Gavrilov, S.Novković*

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: U osnovi kliničkog ispoljavanja Raynaud fenomena je epizodična redukcija krvnog protoka u arterijskom sistemu prstiju šaka i stopala što često dovodi i do osećaja utrnulosti. Sekundarni Raynaud fenomen je u preko 90 % ispoljen kod bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc). Pri rutinskom ultrazvučnom pregledu šaka bolesnika sa SSc zapažene su veće dimenzije nervusa medujanusa (NM).

Cilj rada : ultrazvučna procena očuvanosti nervusa medujanusa pri njegovom ulasku u karpusni kanal kod bolesnika sa SSc i utvrđivanje povezanosti promena u sagitalnom obimu ovog nerva sa prisutnim osećajem utrnulosti u prstima šaka kao i sa kapilaroskopskim nalazom kod ovih bolesnika.

Metod : Ispitivanje je obuhvatilo 36 bolesnika sa dijagnozom SSc lečenih u Institutu za reumatologiju u toku 2007 god.. Kontrolnu grupu zdravih činilo je 20 osoba radnika Instituta za reumatologiju. Od strane nezavisnog ispitivača procenjen je kvalitet kože ispitivanih bolesnika u delu ručnih (RC) zglobova kao : normalan nalaz (tip 0) i izmenjen kvalitet po tipu skleroderme ,(tip 1) kao i prisustvo subjektivnih tegoba u smislu parestezija prstiju šaka. Kod svih je radjen UZ pregled šaka linearnom sondom 8 -16 Mhz aparata Voluson 730. Analiziran je sagitalni obim nervusa medujanusa (SONM), pojedinačno u delu palmarne strane leve i desne šake pri fleksiji prstiju od 15 °. Svaki NM, meren je tri puta a srednja vrednost je uzimana za dalju analizu. Dimenzije veće od 13 mm smatrane su patološkim, $X \pm 2 SD$). Kapilaroskopski pregled obavljen je optičkim mikroskopom a tip promena opisivan je po Maricq-u i Cutolu. Dobijeni rezultati statistički su obradjeni u SPS sistemu

Rezultati: U analiziranoj grupi bolesnika sa SSc bilo je 35 žena i 1 muškarac, prosečne starosti 55 ± 10.66 prosečnog trajanja Raynaud fenomena 136.33 ± 95.87 meseci. Sistemske manifestacije bolesti imalo je 21 (58.3 %) bolesnika, ultrazvučnim pregledom znaci artritisa nadjeni su kod 3 a znaci tenosinovitisa fleksora šaka kod jednog bolesnika. Izmenjen kvalitet kože u delu RC zglobova obostrano imalo je 12 (33.3 %) bolesnika. Prosečna vrednost SONM desne šake iznosila

je 19.99 mm a leve 19.19 mm. Patološke vrednosti dimenzija **NM** na desnoj šaci i levoj šaci imali su svi bolesnici sa SSc. Prisutan osećaj utrnulosti u levoj i desnoj šaci imalo je 13 (36.1 %) bolesnika. U kontrolnoj grupi zdravih osoba bilo je 19 osoba ženskog pola i 1 muškarac prosečne starosti 52 ± 5.3 godine. Prosečna vrednost SOMN desne šake iznosila je 11.7 mm a leve 11.5 mm. Utvrđena je statistički značajna razlika u dimenzijama **NM** leve i desne šake bolesnika sa SSc u odnosu na zdrave osobe, ($p < 0.05$) Nije bilo statistički značajne razlike u dimenzijama **NM** kod bolesnika koji su imali parestezije i onih bez njih ($p > 0.05$). Utvrđena je statistički značajna povezanost u dimenzijama **NM** i kapilaroskopskog nalaza kod ispitivanih bolesnika sa SSc, ($r = 0.571$, $p < 0.001$).

Zaključak : U našoj grupi ispitivanih bolesnika sa sistemskom sklerozom dimenzije nervusa međujanusa leve i desne šake u ulazu u karpalni kanal, procenjene ultrazvučnim pregledom, bile su patološke kod svih i značajno veće od kontrolne grupe zdravih. Kod većine ovaj nalaz bio je asimptomatski i nije utvrđena povezanost u dimenzijama **NM** sa prisutnim osećajem utrnulosti u šakama. Bolesnici sa većim dimenzijama **NM** pri ultrazvučnom pregledu imali su i težu formu kapilaroskopskog nalaza. Odsustvo drugih lokalnih uzroka oštećenja **NM** mogao bi da ukaže da je poremećaj mikrocirkulacije u sklopu osnovne bolesti, možda patohistološki supstrat ovih promena.

P 11

POUZDANOST MERENJA RODNANOVOG KOŽNOG INDEKSA KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM - PILOT STUDIJA

M. Zlatanović, P. Ostojić, N. Damjanov, K. Simić-Pašalić, B. Stamenković, S. Prodanović, S. Živojinović, D. Marčetić, N. Gavrilov, N. Roganović, A. Anđelković

Uvod: Modifikovani Rodnanov kožni indeks (skin score) koristi se kao semikvantitativni klinički metod za ocenu rasprostranjenosti i težine kožnih promena u sistemskoj sklerozi. Mnoga ispitivanja su pokazala da kožni indeks ima prognostički značaj, posebno kada je određen i praćen na početku bolesti. Visoke vrednosti kožnog indeksa (≥ 20) povezane su sa kraćim preživljavanjem i visokim rizikom od razvoja renalne krize, oštećenjem miokarda i plućnog intersticijuma, kao i sa drugim visceralnim manifestacijama sistemske skleroze.

Cilj: Da se ispita unutarposmatračka i međuposmatračka pouzdanost merenja modifikovanog Rodnanovog kožnog indeksa kod bolesnika sa sistemskom sklerozom.

Metod: Ispitivanje je sprovedeno kod šest bolesnika sa sistemskom sklerozom kojima je u tri ponovljena merenja ispitan stepen oštećenja kože modifikovanom Rodnanovom metodom od strane deset nezavisnih ispitivača. Ukupan skor glavnog ispitivača, sa predhodno potvrđenim iskustvom u merenju, posmatran je kao zlatni standard.

Rezultati: Statističkom obradom podataka dobijena je visoko značajna međuposmatračka konzistentnost, a izmereni koeficijent ineterklasne korelacije (ICC) je iznosio $\alpha = 0.9$. Slično, dobijeni indeks unutarposmatračke varijabilnosti bio je visoko statistički značajan sa koeficijentom pouzdanosti od 0.9. Poređenjem izmerenog skora svakog ispitivača pojedinačno sa zlatnim standardom dobijeni su nivoi pouzdanosti od 0.8 do 0.9.

Zaključak: Rezultati našeg pilot ispitivanja ukazuju na visoku pouzdanost merenja modifikovanog Rodnanovog kožnog indeksa koji bi zbog svoje dostupnosti, reproducibilnosti i bezbednosti trebalo da postane deo rutinskog kliničkog ispitivanja obolelih od sistemske skleroze.

P 12.

DVE KLINIČKE FORME VEGENEROVE GRANULOMATOZE

Milan Ćirković, Dušan Stefanović, Branislava Glišić, Milan Petronijević, Gorica Ristić

Klinika za reumatologiju, VMA, Beograd

Uvod: Vegenerova granulomatoza (VG) je posebna vrsta nekrotizirajućeg vaskulitisa malih krvnih sudova čije su glavne kliničke karakteristike granulomsko zapaljenje gornjih i donjih disajnih puteva i glomerulonefritisa.

Cilj rada: Prikaz različitog toka bolesti kod dva bolesnika sa Vegenerovom granulomatozom.

Materijal i metode: Analiza kliničkih manifestacija bolesti, laboratorijskih parametara, imunoseroloških sličnosti i radiološko morfoloških karakteristika VG.

Rezultati: Bolesnik D. P. 29 godina, razboleo se septembra 2007. godine pojavom rinoreje i hemoptizija. Na Rtg i CT grudnog koša viđeni su obostrani plućni infiltrati sa prisutnom gasnom kolekcijom. Pri prijemu bio je subfebrilan, lako dispnoičan, odavao je sliku teškog bolesnika. U analizama krvi Se 102 mm/h, C-ANCA je bila 120 IU/ml, P-ANCA 6

IU /ml, Anti GBM at 7 IU /ml ANA negativna. Dijagnozu Wegenerove granulomatoze postavili smo na osnovu nalaza granulomskog zapaljnjega gornjih i donjih disajnih puteva uz hemoptizije i započeli lečenje Metilprednisolonom u dozi od 1000 mg tokom prvih tri dana u vidu pulseva a potom 1 mg / Kg TT parenteralno. Četvrtog dana dobio je puls Ciklofosfamidom od 1000 mg. Nakon 6 mesečnih pulseva Ciklofosfamidom lečenje smo nastavili Metotrexatom. Sada se bolesnik oseća dobro, uzima 10 mg Metotrexata nedeljno i 12 mg Metilpredisolona dnevno.

Bolesnik N. Z. 45 godina, razboleo se početkom maja subfebrilnim temperaturama uz opštu slabost, malaksalost, neprijatnost u vidu pritiska u plućima, bol u sinusima i uhu. Na ambulantnom pregledu 26.5.2008.g. bio je afebrilan, eupoičan, blede kože i sluznica, odavao je utisak srednjeteškog bolesnika. U analizama krvi Se 68, pozitivna C ANCA u koncentraciji 100 IU /ml i povišene azotne materije urea 9, 0, mmol/L, kreatinin 220 mmol/L. Na Rtg i CT grudnog koša radiografiji pluća viđeni su nehomogeni plućni infiltrati. Dijagnozu Wegenerove granulomatoze postavili smo na osnovu nalaza granulomskog zapaljnjega gornjih i donjih disajnih puteva uz glomerulonefritis. Bolnički je lečen pulsevima Metilprednisolona 3 x 1000 mg i Ciklofosfamidom od 500mg na dve sedmice a zbog razvoja brzo progresivnog glomerulonefritisa sa bubrežnom insuficijencijom (kreatinin do 290 mmol/L) dalje lečenje nastavljeno plazmaizmenama u Klinici za nefrologiju. Sada se oseća dobro, dobija pulseve ciklofosfamidom od 500 mg na dve sedmice uz male doze glikokortikoida a vrednosti kreatinina su se stabilizovale oko 200 mmol/L.

Zaključak: Granulomsko zapaljenje gornjih i donjih disajnih puteva je karakterisao tok bolesti kod oba bolesnika sa VG. Intenzitet kliničke manifestacije bio je izraženiji kod prvog bolesnika gde je bolest duže trajala a patološki supstrat na plućima bio znatno veći.

Brzo progredirajući glomerulonefritis je vodeća klinička manifestacija bolesti kod drugog bolesnika dok je prvi imao samo mikrohematuriju.

Razlika u kliničkoj slici verovatno je i posledica nešto starije životne dobi i prisustvo prethodne nedovoljno definisane sistemske bolesti kod drugog bolesnika.

P 13

PULMO-RENALNI SINDROM: PRIKAZ SLUČAJA

M.Majić, D.Čelić, T.Ilić, I.Mitić, S.Čurić

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

Uvod: Wegenerova granulomatoza je sistemsko oboljenje koje se karakteriše nekrotizirajućim granulomatoznim lezijama gornjih i/ili donjih respiratornih puteva, segmentnim nekrotizirajućim glomerulonefritsom i vaskulitisom malih krvnih sudova. U 80-90% bolesnika dokazuje se prisustvo antineutrofilnih citoplazmatskih antitela.

Cilj rada: Predstavljamo slučaj bolesnice, stare 66 godina, sa kliničkom slikom slabosti, malaksalosti, upornog povraćanja bistrog sadržaja, bola u predelu želuca, gubitka apetita i smanjenom dnevnom količinom mokraće.

Materijal i metode: Rezultati: Na prijemu bolesnica je afebrilna, adinamična, dehidrirana, oligurična, palpatorno bolno osetljivog epigastrijuma i regije ispod desnog rebarnog luka uz nalaz egzulcerisane promene na tvrdom nepcu. Laboratorijskim pretragama uočavaju se povišene vrednosti reaktanata akutne faze, normocitna normohromna anemija, porast azotnih materija, subnefrotska proteinurija i mikrohematurija uz uredan ehosonografski nalaz bubrega. S obzirom na višednevno uporno povraćanje urađena je ezofagogastroduodenoskopija pri čemu je uzorkovan duodenalni sok iz koga je izolovana *Giardia Lamblia*.

S obzirom na proteinuriju i mikrohematuriju načinjene dalje pretrage te se radiološkim i CT pregledom pluća nalaze bilateralni difuzni nodularni infiltrati a patohistološki nalaz biopsije promene na tvrdom nepcu ukazuje na nespecifičnu granulomatoznu upalu sa centralnom nekrozom. Sputum na BK negativan. U daljem kliničkom toku dolazi do pojave palpabilne purpore donjih ekstremiteta, detektuje se rapidno pogoršanje bubrežne funkcije uz serološku potvrdu c-ANCA pozitivnosti.

Zaključak: Na osnovu kliničke slike, relevantnih kliničko-laboratorijskih pretraga postavlja se dijagnoza Wegenerove granulomatoze te je započeta kombinovana terapija kortikosteroidima i ciklofosfamidom na šta bolesnica dobro reaguje, dolazi do povlačenja promene na tvrdom nepcu i značajnog poboljšanja bubrežne funkcije.

P 14

RITUXIMAB U TERAPIJI WEGENEROVE GRANULOMATOZE – PRIKAZ SLUČAJA*Gordana Stražmešter Majstorović, Dušan Božić, Igor Mitić, Tatjana Ilić, Slobodan Čurić*

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

Uvod: Wegenerova granulomatoza je sistemski malih krvnih sudova, sa najčešćim zahvatanjem gornjeg i donjem respiratornog trakta i bubrega. Dosadašnja terapija za indukciju remisije obuhvata kortikosteroide i ciklofosfamide. Bolesnik 48. godina starosti, lečen na Klinici 22.01.-07.03.2007.godine. Bolest počinje tri meseca pre hospitalizacije otalgijom, gušoboljom, poliartralgijama, polimialgijama, adinamijom i febrilnošću. Na Institutu za plućne bolesti Vojvodine isključuje se ranije postavljena dijagnoza sarkoidoze, uradjenim ispitivanjima, uključujući bronhoskopiju. Nalaz visoko rezolucionog CT pluća ukazuje na intraalveolarnu hemoragiju, bez retikulonodularnih lezija. Uočava se porast azotnih materija u krvi, uz pojavu plućnih infiltrata na RTG pluća. Javljaju se hemoptizije i hemoptoe. Zbog razvoja pulmo-renalnog sindroma započinje se terapija kortikosteroidima, u visokim pulsanim dozama. Antitela protiv glomerularne bazalne membrane negativna, c-ANCA pozitivna. Biopsija bubrega ukazuje na rapidoprogresivni glomerulonefritis, sa krescent formacijama u preko 90% glomerulusa. RTG pregled pluća ukazuje na perzistiranje infiltrativnih i kavernoznih promena. U terapiju uključen intravenski ciklofosfamid, u dozi 1000mg po puls. Učinjene 4 plazmafereze i hemodijaliza. Na primenjenu standardnu terapiju ne dolazi do poboljšanja plućne niti bubrežne funkcije.

Cilj rada: Ispitati efikasnost upotrebe Rituximab-a u lečenju Wegenerove granulomatoze.

Materijal i metode: Rituximab je ordiniran u dozi od 375mg/m² telesne površine. Bolesnik je primio 4 kure od 500mg nedeljno, sa kumulativnom dozom leka od 2 grama.

Rezultati: Kao odgovor na terapiju Rituximab-om, plućni infiltrati regrediraju uz progresivno poboljšanje bubrežne funkcije i razvoj remisije oboljenja. Nije primećena pojava bilo kakvih neželjenih efekata leka. Osamtaest meseci nakon terapije Rituximab-om, bolesnik je u stabilnoj remisiji, bez plućnih infiltrata na RTG i CT pregledu, sa stabilnom i gotovo normalizovanom bubrežnom funkcijom uz značajno smanjene proteinurije.

Zaključak: Za refrakterne ili bolesnike koji ne mogu primati ciklofosfamid Rituximab predstavlja obećavajuću i bezbednu alternativu u terapiji Wegenerove granulomatoze.

P 15

TAKAYASU ARTERITIS : PRIKAZ BOLESNIKA*Ljubiša Arsić¹, Ljiljana Petrović-Rackov¹, Ksenija Gardašević¹, Boris Šekler¹, Milica Čizmić², Miodrag Mihajlović³, Siniša Rusović³*Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju VMA¹, Klinika za endokrinologiju VMA², Institut za radiologiju VMA³

Uvod: Takayasu arteritis je vaskulitis – panarteritis aorte i njenih glavnih grana. U zidu arterija dominira granulomska inflamacija, sa predominacijom limfocita, uz prisustvo džinovskih ćelija. Procesom može biti zahvaćen bilo koji deo aorte od aortnih valvula, pre svega luk aorte i njegove grane, brahiocefalično stablo, podključne i karotidne arterije i druge grane aorte sve do ilijačnih arterija.

Cilj rada: Prikaz toka bolesti, dijagnostičke procedure i terapijski pristup kod bolesnika sa Takayasu arteritisom.

Materijal i metode: Analiza kliničkih manifestacija, laboratorijskih i imunoloških parametara, dijagnostičkih i terapijskih procedura.

Rezultati: Bolesnica B.N., 56 godina, primljena marta 2008.g., zbog bolova u rukama sa trnjenjem, gubitkom pulsa na rukama i nemerljiv krvni pritisak na levoj ruci, otežano disanje, zamorljivost, stezanje u grudnom košu, česte glavobolje. Od 1994.g. se leči zbog ishemijske bolesti srca (IBS) i hipertenzije. Tada po prvi put registrovan gubitak pulsa na levoj ruci, a tokom 2007. u okviru kardiološke kontrole i na desnoj ruci. Tokom 2006.g. učinjena koronarografija KBC-Dedinje i konzilijarno odlučeno da se nastavi sa medikamentoznim lečenjem IBS. Na prijemu: gojazna po opštem tipu, kardiorespiratorno kompenzovana, afebrilna, bez perifernog artritisa, limfadenopatije i kožno-sluzokožnih promena. Sistolni šum nad aortom sa propagacijom prema obe karotidne i a.subklavije. Puls perifernih arterija na rukama se ne palpira. TA:80/60mmHg, desna ruka, na levoj nemerljiv. Ostali nalaz po sistemima normalan. U laboratorijskim analizama: SE-2mm/h, CRP-6,53mg/l, ANA-1+, IgM-5,69g/L, komplement, ACA, ANCA (p i c) nalaz normalan. Učinjena dopunska funkcionalno-morfološka ispitivanja: Rtg p/s, plućna funkcija, ehokardiografija, doppler k.s.vrata, ruku i nogu, MSCT angiografija luka aorte, selektivna koronarografija i panaortografija pri čemu nađena: stenoza (80%) trunkus brahicefalikusa u dužini 15mm, a leva a.subklavija okludirana neposredno iznad luka aorte u dužini 2cm, uz razvijenu kolateralnu mrežu distalnih grana. Nađena stenoza leve a.renalis (75%). Zid arterija, u nivou medije, zadebljao u vidu brojanice. Za-

ključeno je da se radi o poznoj fazi, mešovito oblika (III-tip) Takayasu arteritisa i otpočeto lečenje sa 15mg MTX, uz antiagregacionu i kardiološku terapiju. 13.04.2008.g. učinjena PTA dilatacija brahicefaličnog trunkusa sa odličnim učinkom na kontrolnoj angiografiji, a klinički vraćanje pulsa i normalizacija krvnog pritiska na desnoj ruci. Prema odluci konzilijuma u sledećoj fazi plan dilatacije i instalacija stenta na levoj renalnoj arteriji, a potom eventualno by-pas l.a.subklavije u slučaju iscrpljivanja cirkulacije za levu ruku.

Zaključak: Rana dijagnoza Takayasu arteritisa se teško postavlja jer su simptomi pre gubitka pulsa nespecifični, kao i laboratorijski i imunoserološki parametri. Osnovno pravilo u dijagnostici ove bolesti je da se palpiraju svi pulsevi nad dostupnim arterijama i meri krvni pritisak na svim ekstremitetima. Savremene funkcionalno-morfološke metode omogućavaju samo potvrdu dijagnoze i racionalniji terapijski pristup.

P 16

AUTOANTITELA UPRAVLJENA PROTIV CIKLIČNOG CITRULISANOG PEPTIDA U SERUMIMA PACIJENATA SA MEŠOVITOM KRIOGLOBULINEMIJOM

Sladana Andrejević (1), Branka Bonači-Nikolić (1), Snežana Arandelović (1), Mirjana Šefik - Bukilica (2)

¹Institut za alergologiju i imunologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, ²Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Antitela upravljena protiv cikličnog citrulisanog peptida (anti-CCP) su specifičan dijagnostički marker reumatoidnog artritisa (RA).

Cilj rada: Utvrditi da li su anti-CCP antitela prisutna u serumima pacijenata sa mešovitom krioglobulinemijom u sklopu različitih autoimunskih oboljenja.

Materijal i metode: Prisutvo krioglobulina, reumatoidnog faktora (RF) i anti-CCP antitela utvrđivano je u uzorcima seruma 79 pacijenata (72 žena, 7 muškaraca, starosti 48±14, od 18-77 godina) obolelih od: primarnog Sjögren-ovog sindroma (pSS) (n=22), sistemskog eritemskog lupusa (SLE) (n=20), krioglobulinemijskog vaskulitisa (KV) (n=10), reumatoidnog artritisa (RA) (n=12), hroničnog virusnog C hepatitisa (HCV) (n=9), autoimunskog hepatitisa (AIH) (n=2) i drugih oboljenja sa pozitivnim RF-om (n=4). Anti-CCP antitela određivana su komercijalnim ELISA testom (Euroimmun Diagnostics, Nemačka).

Rezultati: Mešovita krioglobulinemija utvrđena je kod 43 pacijenta: svih pacijenata sa KV i HCV, 11 pacijenata sa pSS, 11 sa SLE, jednog pacijenta sa MCTD i jednog sa AIH. Pozitivan nalaz RF-a (>40 IU/ml) ukupno je imalo 55 pacijenata (69,6%), u grupi pacijenata sa krioglobulinemijom 23 pacijenta (53,5%). Ukupno je 20 pacijenata imalo pozitivna anti-CCP (>5 RU/ml), od toga kod 18 pacijenata nije registrovano prisustvo krioglobulina: svih 12 pacijenata sa RA (55,9±39,9 RU/ml), tri pacijenta sa SLE (17,1±10,6 RU/ml), 1 sa pSS (11,6 RU/ml), 1 sa AIH i poliartralgijsama (12,7 RU/ml) i 1 sa polineuropatijom (26,1 RU/ml). Samo je kod dva pacijenta (4,6%) sa mešovitom krioglobulinemijom utvrđeno prisustvo anti-CCP antitela: 1 KV (39,3 RU/ml) i 1 HCV (7,0 RU/ml). Kod ovih pacijenata nije utvrđeno postojanje artritisa. Osim dva pacijenta sa RA, svi pacijenti sa anti-CCP antitelima imali su pozitivan RF.

Zaključak: Anti-CCP antitela imaju nisku prevalencu kod pacijenata sa mešovitom krioglobulinemijom nezavisno od osnovne bolesti.

P 17.

"MASKE" NEFROTSKOG SINDROMA - PRIKAZ SLUČAJA

V.Plečić Knežević, J.Božović Jelić, D. Knežević, O. Ranković, R.Vilotić Subotić, D.Drajić, J.Stojić

Zdravstveni centar, Valjevo

Uvod: Amiloidoza je ekstraćelijsko odlaganje fibroznog proteina amiloida, najčešće perivaskularno na jedno ili više mesta u organizmu, dovodeći do težih poremećaja u strukturi i funkciji zahvaćenog organa.

Cilj rada: Prikaz pacijenta sa proteinurijom nefrotskog ranga uzrokovano amiloidozom.

Materijal i metode: Pacijent TD, star 47 godina profesionalni vozač iz Valjeva dijagnostikovao u culju ispitivanja uzroka nefrotskog sindroma. Kod bolesnika su rutinskim sistematskim pregledom uočene abnormalnosti u urinu (proteinurija, eritrociturija) i hipertenzija, sa povremenim otokom potkolenica.

Rezultati: Anamnestičkim podacima, biohemijskim i imunološkim, bakteriološkim analizama, endoskopskim Doppler i ehosonografskim pregledima isključeni su najčešći uzroci sekundarnog nefrotskog sindroma. U biohemijskim analizama očuvana je globalna bubrežna funkcija Clcr118.5ml/min i proteinurija 4.94gr/24h pozitivan zapaljenski sindrom SE 88

CRP 69.8 fibrinogen 10.9, dislipidemija, u urinu eritrociturija. Sve imunološke analize su u referentnim vrednostima, bez potrošnje komplementa. Elektroforeza proteina u urinu: albumini i proteini u beta zoni u tragu, Imunoelektroforeza: albumini i laki lanci imunoglobulina u tragu. Imunofiksacijom proteina seruma M komponenta nije identifikovana. Imunofiksacijom proteina urina monoklonski lanci nisu identifikovani. Pod kontriolom UZ urađena je perkutana biospija bubrega. Ph analiza biopsiranog tkiva ukazuje na promene koje nisu uznapredovale, izraženije su na krvnim sudovima i tubulointersticijumu nego na glomerulima, a najviše odgovaraju promenama koje se nalaze u amiloidozi. U mezangijumu nekolicine glomerula nalaze se diskretne nakupine bledog ružičastog bezstrukturnog materijala koji dosta podseća na amiloid. Relativno izražene promene nađene su i na krvnim sudovima svih kalibara. Tkivo je bojeno Tioflavinom S: u glomerulima nalaz negativan, pozitivno bojenje je nađeno u intersticijumu na mestima na kojima su OM opisani depoziti kao i oko nekih kanalića u TBM. Urađena je sternalna punkcija: celularnost grIII MK normalnog broja i ploidijske G loze ukupno 55% bez izražene displazije. E. loza 26% lako megaloblasti. Ly 8% tipa umereno krupnih Plc. Normalna reaktivna kostna srž. Ehokardiografskim pregledom nije uočena kardiomegalija i srčana insuficijencija.

Preporučena terapija je Pronison 40 mg, inhibitori protonske pumpe, antihipertenzivi i statin, uz bolus kortikosteroida 500mg x 3, šest ciklusa. Nefrotski sindrom je u remisiji.

Zaključak: Udruženost pozitivnog zapaljenskog i nefrotskog sindroma treba da nas asocira na amiloidozu, a biospija bubrega će sve naše nedoumice razjasniti

METABOLIČKE BOLESTI ZGLOBOVA I KOSTIJU

USMENA SAOPŠTENJA (US)

US 06

FAKTORI RIZIKA ZA SMANJENU MINERALNU KOŠTANU GUSTINU KOD ŽENA U POSTMENOPAUI*S. Novković, N. Pilipović, P. Ostojić, N. Gavrilov, S. Prodanović*

Institut za reumatologiju, Beograd

Cilj rada- Ispitati uticaj pojedinih faktora rizika za osteoporozu na mineralnu koštanu gustinu (BMD) kod postmenopauzних žena.

Bolesnici i metode- studijom preseka obuhvaćeno je 800 postmenopauzних žena, kod kojih je urađjen osteodenzitometrijski pregled na lumbalnoj kičmi u Institutu za reumatologiju, na aparatu Lunar Advance Prodigy, u periodu od 2005. do 2007. god. Na osnovu DEXA nalaza ispitanice su podeljene u 3 grupe:

I grupa (221 žena)- normalna koštana gustina (T scor > -1)

II grupa (342 žene)-osteopenija (-1 > T scor > -2,5)

III grupa (237 žena)-osteoporoz (T scor < -2,5)

U formiranim grupama ispitana je učestalost pojedinih faktora rizika (godine starosti, dužina menopauze, rana menopauza, upotreba glikokortikoida, hipertireoza, hiperparatireoidizam, bubrežna insuficijencija, upotreba antikonvulzivne th., porodična anamneza za prelom, nizak BMI, smanjenje telesne visine, mali unos Ca, pušenje, upotreba alkohola) i njihova korelacija sa BMD.

Statistička obrada rađena je u SPSS 10 statističkom programu, korišćeni su parametrijski (T test, jednofaktorska parametrijska ANOVA) i neparametrijski (Kruskal-Wallis, X², Fischer) testovi.

Rezultati- U I grupi prosečan T skor bio je $0,11 \pm 0,93$, BMD $1,190 \pm 0,11$, u II grupi T scor je bio $-1,72 \pm 0,43$, BMD $0,999 \pm 0,49$, u III grupi T scor $-3,19 \pm 0,58$, a BMD $0,797 \pm 0,007$.

Potvrđeno je da je starost faktor rizika za smanjenu BMD: u I grupi prosečna starost je bila $58,5 \pm 8,9$ god., u II grupi $60,3 \pm 9,2$ a u III grupi $62,2 \pm 8,1$ god., a statističkom obradom dokazana je visoko značajna statistička razlika među grupama ($p < 0,001$): najstarija bolesnice imale su najnižu BMD.

Takođe je utvrđeno da je trajanje menopauze bilo značajno veće kod bolesnica sa smanjenom BMD: menopauza je prosečno trajala u I grupi $11,2 \pm 8,39$ god., u II grupi $13,7 \pm 9,3$ god., u III grupi $15,2 \pm 8,3$ god. ($p < 0,0001$).

Od ostalih ispitivanih faktora rizika za osteoporozu kao značajan ($p < 0,001$) izdvaja se starost preko 65 god.. Ovakvih bolesnica u prvoj grupi bilo je 54 (24,4%), u II grupi 112 (32,7%), a u III grupi 89 (37,6%). Takođe značajani ($p < 0,05$) faktori rizika bili su nizak BMI (I grupa 4-1,8%, II grupa 18-5,3% i III grupa 21-8,9% žena) i hiperparatireoidizam (I grupa 2-0,9%, II grupa 4 -1,2%, III grupa 5-2,1% žena).

Zaključak- Kod ispitanih postmenopauzних žena utvrdili smo da su starost, dužina menopauze, nizak BMI i hiperparatireoidizam značajni faktori rizika za smanjenu mineralnu koštanu gustinu. Imajući u vidu dobijene rezultate trebalo bi prilikom uzimanja anamnestičkih podataka posebno obratiti pažnja na navedene faktore rizika.

US 07

HIPOVITAMINOZA D KAO FAKTOR RIZIKA ZA OSTEOPOROZU U SRBIJI – POPULACIONA PILOT STUDIJA*Milan Petronijević, Nataša Petronijević*, Milan Ćirković, Branislava Glišić, Gorica Ristić, Dušan Stefanović*

Klinika za reumatologiju, VMA, Beograd, *Institut za biohemiju, Medicinski fakultet Beograd

Uvod: Vitamin D je hormon neophodan za normalnu mineralizaciju koštanog tkiva, a zbog svojih plejotropnih efekata je u centru naučnih interesovanja. U našoj zemlji do sada nije sistematski ispitivana koncentracija vitamina D kod opšte populacije žena.

Cilj rada: Utvrditi serumske koncentracije vitamina D u opštoj populaciji žena u Srbiji i proceniti njihov odnos prema menopauzi, mineralnoj koštanoj gustini, koncentracijama kalcijuma, fosfora i PTH u serumu, kao i rizik od ispoljavanja osteoporoze kod hipovitaminoze D.

Materijal i metode: Kod 37 žena u premenopauznom i postmenopauznom statusu koje nisu uzimale preparate vitamina D u cilju lečenja ili prevencije osteoporoze određivane su koncentracije vitamina D, kalcijuma, fosfora i PTH u serumu i merena je mineralna koštana gustina (BMD) na lumbalnoj kičmi (GE MS Prodigy Advance).

Rezultati: Između grupe premenopauzних (n=17, 39,7±3,4 godina) i grupe postmenopauzних žena (n=20, 66,5±9,3 godina) nije nađena statistički značajna razlika u koncentracijama vitamina D, kalcijuma, fosfora i parathromona u serumu. Nije nađena značajna povezanost godina života i koncentracije vitamina D. Žene u postmenopauzi imale su niže vrednosti T-skora na lumbalnoj kičmi u odnosu na žene u premenopauzi bez statističke značajnosti (-1,9±1,3 vs -1,1±0,9, p=0,12). Među ispitanicama 22 žene (59 %) su imale hipovitaminozu D (prosečna koncentracija 30,0±12,3 nmol/L) dok je 15 žena (41 %) imalo normalne koncentracije vitamina D (78,4±19,8 nmol/L). Žene sa hipovitaminozom D u odnosu na žene sa normalnom koncentracijom vitamina D imale su statistički značajno niže vrednosti T-skora (-2,3±1,1 vs -1,4±1,2; p=0,04), Z-skora (-1,7±0,8 vs -0,7±0,9; p=0,004) i više koncentracije PTH (8,2±2,7 vs 6,0±2,1, p=0,04), dok se koncentracije kalcijuma i fosfora nisu statistički razlikovale.

Kod svih ispitanica kao i u grupi sa hipovitaminozom D nađena je značajna korelacija koncentracije vitamina D sa vrednostima T-skora (r=0,47), Z-skora (r=0,56) i PTH (r= - 0,63). Takođe je uočeno da gojazne žene (procenjeno kroz BMI) imaju veće koncentracije vitamina D (r=0,53).

Zaključak: Naši rezultati pokazuju da hipovitaminoza D predstavlja značajan faktor rizika za smanjenje BMD i da koncentracija vitamina D ima veći uticaj na BMD od menopauze. Vrednosti PTH mogu predstavljati indirektan pokazatelj statusa vitamina D. Gojazne osobe imaju veće koncentracije vitamina D.

US 08

POREĐENJE PARAMETARA ULTRAZVUCNE OSTEODENZITOMETRIJE KOD ŽENA SA RANOM MENOPAUZOM U ODNOSU NA ŽENE SA HIPERTIREOZOM, KAO FAKTORIMA RIZIKA ZA SNIŽENU KOSTANU GUSTINU

Katarina Simić Pasalić⁽¹⁾, Nada Pilipović⁽¹⁾, Anđela Anđelković⁽²⁾

Institut za reumatologiju, Beograd⁽¹⁾, Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika Železnice Srbije, Beograd⁽²⁾

Uvod: Kvantitativni ultrazvuk (QUS) je široko korišćen metod za screening ispitivanja osteoporoze (OP), sa dobrom mogućnošću predviđanja frakturnog rizika. Parametri dobijeni QUS merenjem zavise od gustine, mase kosti, ali i od elastičnosti kosti (SOS-brzina prostiranja ultrazvučnog talasa), kontinuiteta trabekula, sadržaja kalcijuma u kostanom tkivu (BUA-atenuacija-konverzija ultrazvučnog talasa), a iz prethodnih izvedeni QUI (kvantitativni ultrazvučni indeks), est. BMD- kostana mineralna gustina, T i Z-skor, predstavljaju kvantitativne i kvalitativne osobine ispitivane kosti. **Cilj rada:** Ispitati razlike u parametrima dobijenim QUS, kod žena sa menopauzom pre 45 godina ili hipertireozom kao faktorom rizika (RF) za sniženje kostane gustine.

Materijal i metode: U okviru screening kampanje za OP svim ispitanicama su uzeti podaci o RF za OP, o životnim navikama, izmerena telesna težina i visina, urađena osteodenzitometrija petne kosti aparatom Hologic Sahara. Formirane su dve jednake grupe, od po 42 žene, a na osnovu anamnestičkog podatka o menopauzi pre 45 godine ili epizodi hipertireoze kao jedinih RF za OP. Upoređene su vrednosti dobijenih parametara QUS (QUI, BMD, T-score, Z-score, SOS, BUA) između pomenutih grupa. Ispitana je i korelacija između parametara QUS i starosti, dužine menopauze i BMI-indeksa telesne mase kod ispitanica obe grupe. Dobijeni podaci su statistički analizirani studentovim t-testom za nezavisne uzorke i Pirsonovim testom korelacije.

Rezultati: Ispitano je 84 postmenopauzne žene, podeljene u dve jednake grupe na osnovu prisustva rane menopauze ili hipertireoze kao RF za OP. One su komparabilne po drugim anamnestičkim i demografskim karakteristikama, sem po dužini trajanja menopauze 11,21 godina (1-31)±7,49 u grupi sa hipertireozom vs 16,76 godina (5-36)±8,45 u grupi sa ranom menopauzom (p=0,009). Sve ispitanice sa hipertireozom su u eutireotičnom stanju i bez tireosupresivne terapije u momentu ispitivanja, a epizode hipertireoze su trajale 2,8 godina (1-6,7±3,1). Nađene su značajno niže vrednosti svih parametara QUS u grupi bolesnica sa hipertireozom kao RF u odnosu na ispitanice sa ranom menopauzom: QUI: 72,281 (42-103)±15,269 vs 80,969 (52,9-116)±14,375, p=0,009, est BMD: 0,394 (0,207-0,579)±0,081 gr/cm² vs 0,437 (0,258-0,659)±0,093 gr/cm², p=0,027, T-skor: -1,667 (-3,3-0)±0,732 SD vs -1,279 (-2,9-0,7)±0,843 SD, p=0,027 i Z-skor: -1,04 (-2,8-0,2)±0,692 SD vs -0,638 (-2,2-1,5)±0,852 SD, p=0,020, SOS: 1513,33 (1468-1555)±20,21 m/sec vs 1523,83 (1479-1579)±22,60 m/sec, p=0,020 BUA: 60,55 (32,2-89)±12,509 dB/Mhz vs 67,152 (41,3-96,6)±14,443 dB/Mhz, p=0,028. U grupi bolesnica sa RF hipertireozom su nađene značajne negativne korelacije između SOS (p=0,008), est BMD (p=0,014), T-skora (p=0,013) i starosti. Negativna korelacija postoji i između est BMD (p=0,027), T skora (p=0,027) i dužine menopauze, kao i SOS (p=0,04) i QUI (p=0,047), a između BUA (p=0,024) i Z skora (p=0,015) i BMI. U grupi bolesnica sa ranom menopauzom nisu nađene značajne korelacije između parametara QUS i demografskih karakteristika.

Zaključak: Nasli smo značajno niže vrednosti svih parametara QUS kod ispitanica sa hipertireozom kao RF za sniženje kostane gustine, u odnosu na ispitanice sa ranom menopauzom. Postoji negativna korelacija parametara QUS sa godinama starosti, trajanjem menopauze i BMI kod ispitanica sa hipertireozom, za razliku od ispitanica sa ranom menopauzom. QUS pokazuje dobar uvid u kvantitativne i kvalitativne promene kostanog tkiva kod osoba sa hipertireozom kao RF za OP.

US 09

**HOMOCISTEINEMIJA I KOŠTANA MINERALNA GUSTINA
KOD BOLESNIKA SA ISHEMIJSKOM BOLEŠĆU SRCA***Katarina Simić Pašalić⁽¹⁾, Nada Pilipović⁽¹⁾, Predrag Ostojić⁽¹⁾, Ljiljana Šević⁽²⁾, Vesna Andrić⁽²⁾, Angelina Stevanović⁽²⁾*⁽¹⁾Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija, ⁽²⁾Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika železnica Srbije, Beograd, Srbija.

Uvod: Sve je više podataka o povezanosti blagog do umerenog povišenja homocisteina (Hcy) u serumu -hiperhomocisteinemije sa učestalijim oboljevanjem od arterioskleroze i osteoporoze (OP), poremećajima od ogromnog značaja, zbog masovnosti i mortaliteta koji prati njihove komplikacije.

Cilj rada: Ispitati homocisteinemiju i njen odnos prema parametrima koštane mineralne gustine (KMG) u grupi obolelih od ishemijske bolesti srca.

Materijal i metode: U ispitivanje je uključeno 155 osoba (59 žena) sa dokazanom ishemijskom bolešću srca (IBS). Uzeti su anamnestički podaci prisustvu rizik faktora (RF) za OP, izmereni su parametri KMG-BMD, T i Z skor, na L1L4 segmentu lumbalne kičme i femuru, dvoenergetskom apsorpciometrijom X zracima (DXA), na aparatu Hologic QDR 2000. Određen im je i nivo Hcy u serumu (FPIA, r.v: 3,36-20,44 $\mu\text{mol/l}$). Na osnovu dobijenih vrednosti formirane su dve grupe: grupa HHcy (sa povišenim Hcy u serumu) i grupa NHcy (normalne vrednosti Hcy u serumu). Upoređene su vrednosti parametara KMG dobijene u obe grupe, na oba mesta merenja i ispitana je korelacija nivoa Hcy sa parametrima KMG, demografskim podacima, upotrebom studentovog t-testa, Man Vitnjevog, Pirsonovog i Spirmanovog testa.

Rezultati: Od 155 ispitanika, 59 su žene, sve u menopauzi. U NHcy grupi (54M/42Ž) prosečna vrednost Hcy je bila $15,64 \pm 3,02$ $\mu\text{mol/l}$, a prosečna starost $60,64 \pm 6,22$ godina. U grupi HHcy (42M/17Ž) prosečna vrednost Hcy je iznosila $25,25 \pm 4,23$ $\mu\text{mol/l}$, prosečna starost je bila $64,37 \pm 7,27$ godina. Grupe su komparabilne u pogledu demografskih parametara, tipa i dužine trajanja IBS, prisustva RF za OP (samo pušenje cigareta i prelomi u odrasлом dobu), komorbiditeta (samo Diabetes Mellitus tip I i II), vrednosti arterijskog pritiska, nalaza ostalih biohemijskih analiza u serumu (osim CRP: $4,1 \pm 3,8$ vs $9,94 \pm 14,05$ mg/l, $p=0,005$, studentov t-test). Vrednosti parametara KMG na lumbalnoj kičmi između upoređenih grupa nisu statistički značajne. Statistički značajno niže vrednosti BMD ($p=0,03$, studentov t -test), T-skora ($p=0,004$, Man-Vitni test) i Z-skora ($p=0,008$, Man-Vitni test) na vratu butne kosti su nađene u HHcy grupi. Takođe, vrednosti BMD ($p=0,04$, studentov t-test), T-skora ($p=0,007$, Man-Vitni test), a i Z-skora na ukupnom kuku ($p=0,016$, Man-Vitni test) su značajno niže u HHcy grupi u odnosu na NHcy grupu. Među ispitanim korelacijama, statistički značajna negativna korelacija je nađena između nivoa Hcy i T- skora na vratu burne kosti ($p=0,04$, Spirmanov test) i ukupnom kuku ($p=0,02$, Spirmanov test), a pozitivna korelacija postoji između nivoa Hcy u serumu i godina starosti ($p=0,03$, Spirmanov test).

Zaključak: Hiperhomocisteinemija je nađena kod 38% bolesnika sa IBS. Svi parametri KMG na femuru su statistički značajno niži u grupi bolesnika sa hiperhomocisteinemijom. Postoji negativna korelacija između nivoa Hcy i T-skora na vratu butne kosti i ukupnom kuku, a pozitivna između Hcy i godina starosti.

US 10.

ZNAČAJ TROFAZNE SCINTIGRAFIJE KOSTIJU SA SPECT TEHNIKOM, KOD BOLESNIKA SA OSTEO-NEKROZOM GLAVE FEMURA*Sanja Dugonjić¹, Ljiljana Jauković¹, Boris Ajdinović¹, Milan Ćirković²*Institut nuklearne medicine¹, Klinika za reumatologiju², VMA, Beograd

Osteonekroza (ON) predstavlja bolest koja je izazvana privremenim ili trajnim gubitkom snabdevanja krvlju određenog dela kosti. Scintigrafske promene kod osteonekroze vide se u najranijoj fazi bolesti, mnogo pre radiografskih. U ranom otkrivanju osteonekroze trofazna scintigrafija kostiju i magnetna rezonancija imaju sličnu osetljivost od oko 80%. Trofazna scintigrafija kostiju (3F SCTK) daje uvid u prokrvljenost i stanje kosti zahvaćene ON. U zavisnosti od stadijuma ON nalaz 3F SCTK deli se u tri faze: ranu, intermedijarnu i kasnu. Ranu fazu bolesti karakteriše snižen krvni protok, kao i smanjeno nakupljanje radiofarmaka (RF) na mestu osteonekroze. U intermedijarnoj fazi SCT se nalazi normalan krvni protok, uz smanjeno, normalno ili pojačano nakupljanje RF. Kasnu fazu ON scintigrafski karakteriše povišen krvni protok, uz pojačano nakupljanje RF. Scintigrafsko tomografsko slikanje (SPECT) tehnikom omogućava nam precizniju dijagnostiku faze ON, jer omogućava sliku u 3 dimenzije. Kod osteonekroze glave femura trofazna scintigrafija ima značaj u razdvajanju bolesnika sa spontanom izlečenjem, i onih sa komplikacijama i potrebom za protezu kuka. CILJ rada bio je da se kod bolesnika sa sumnjom na osteonekrozu glave femura 3F SCTK i SPECT-om utvrdi postojanje i stadijum ON.

Materijal i metode: Trofazna scintigrafija kostiju urađena je kod svih 12 bolesnika sa ON glave femura. Posle iv. injekcije 740 MBq Tc99m-DPD-a kod svih bolesnika urađena je 3F SCTK i SPECT bolesnog kuka standardnom metodologijom.

Rezultati: Trofaznom scintigrafijom je postavljena dijagnoza ON kod svih 12 ispitanih bolesnika. nalaz bio je pozitivan kod svih bolesnika. Kod tri bolesnika ON je bila u ranoj scintigrafskoj fazi, kod 6 u intermedijarnoj fazi i kod tri u kasnoj scintigrafskoj fazi bolesti. Deset bolesnika imalo je jednostranu, dva bolesnika imala su osteonekrozu oba kuka.

Zaključak: Trofazna scintigrafiju kostiju je veoma osetljiva dijagnostička metoda u utvrđivanju postojanja osteonekroze. Trofazna scintigrafija može utvrditi stadijum osteonekroze i na taj način uticati na njenu dalju prognozu i terapijski postupak.

POSTERI (P)

P 18

FAKTORI RIZIKA ZA POJAVU SPONTANIH PRELOMA KOD ŽENA U POSTMENOPAUI*M. Basarić, N. Pilipović*

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Osteoporoza zbog svojih ozbiljnih, a često preventabilnih posledica - spontanih preloma zaokuplja pažnju zdravstvene službe i društva u celini.

Cilj rada: ispitivanje faktora rizika za pojavu preloma kod postmenopauzних žena.

Metod: Analizirani su podaci kod grupe postmenopauzних žena koje su se javljale na osteodenzitometrijski pregled u Institutu za reumatologiju, Beograd u periodu 2006-2008god.

Ispitanice su imale bar jedan od poznatih faktora rizika za prelom. Na osnovu upitnika uzeti su podaci o faktorima rizika za prelom: starost, rana menopauza, porodična anamneza za prelom kosti uzimanje glikokortikoida, patološka stanja (reumatska zapaljinska oboljenja, endokrinopatije, hronična bubrežna insuficijencija i hronične inflamatorne bolesti creva i maligniteti). Uzeti su i podaci o prethodnim prelomima i njihovoj lokalizaciji. Bolesnicama je izmerena TT i TV, a mineralna koštana gustina (BMD) je merena na lumbalnoj kičmi na aparatu LUNAR DPX-L. U obradi podataka korišćene su statističke metode: SPSS, t-test i X2 test.

Rezultati: Analizirani su podaci za 1641 postmenopauznu ženu starosti 32 do 85 godina. Među njima 327 (19,9%) je imalo spontani prelom. Najčešća lokalizacija preloma je bila je na pršljenovima kičme i javlja se u 113 (35,5%) ispitivanih žena, potom prelomi ručja u 88 (26,9%), i na kukoima kod 45 (15,9%) žena.

Prelomi su se najčešće javljali u starosnoj dobi 60-69,9 god (101 žena -30,9%) i u starosnoj dobi 70-79,9 god (100 žena - 30,6%), a nešto ređe u starosnom dobu 50-59,9 god (88 žena - 26,9 %).

Od 327 žena sa prelomom, 189 (57,8%) je imalo smanjenu BMD na nivou osteoporoze, 94 (28,7%) je imalo osteopeniju, a 44 (13,5%) žena je imalo normalan nalaz. Statistička obrada je pokazala da smanjena BMD visoko značajno koreliše sa pojavom preloma (X2 test, $p < 0.001$). Od žena sa frakturama, 187 (63,3%) je imalo smanjen indeks telesne mase (BMI), koji je takođe značajno korelisao sa pojavom preloma ($p < 0.05$). Ostali analizirani faktori rizika u grupi ispitanih postmenopauzних žena nisu bili u korelaciji sa prelomom kosti.

Zaključak: U ispitivanoj grupi postmenopauzних žena utvrđeno je da starost, niska BMD i mali BMI predstavljaju značajne faktore rizika za nastanak preloma, pa je preporuka da se na ove faktore rizika za prelom posebno obrati pažnja pri donošenju odluke o lečenju osteoporoze u cilju sprečavanja preloma.

P 19.

RADIOLOŠKA SLIKA INTRAKORTIKALNOG LIPOMA*Dragoslav Jablanović¹, Srdan šerić¹, Jasenka Vasić - Vilić²*Institut za reumatologiju Beograd¹, Institut za radiologijuVMA Beograd²

Uvod: Od svih koštanih lipoma najređi je intrakortikalni lipom. Prema podacima Resnicka iz 2003.g do tada je bio poznat samo slučaj 34.godišnje žene koja je imala dugačku septiranu leziju na posterolateralnoj površini dijafize femura koja je dovela do kortikalne ekspanzije. Naziv „intrakortikalni“ se odnosi na lokalizaciju u kortikalnoj kosti. Najčešća lokalizacija koštanih lipoma su metafize dugih cevastih kosti, (fibula 20%, femur15%, tibija13%) i kalkaneus - 15%. Ređe su druge lokacije.

Cilj rada: Prikazivanje radiografskih i kompjutertomografskih promena (CT) intrakortikalnog lipoma dijafize femura.

Materijal i metode: Prikazujemo 22.godišnjeg muškarca sa tupim bolovima u predelu levog kolena i povremenim otocima levog kolena. Promene su prikazane običnom radiografijom i kompjuterizovanom tomografijom.

Rezultati: Na profilnoj radiografiji levog kolena se u prednjem delu kompakte dijafize levog femura prikazuje svetlina oblika jako izduženog trougla, dimenzija oko 6 x 30 mm sa raslojavanjem i naduvom kortikalne kosti, bez periostne reakcije. Na aksijalnim CT snimcima se prikazuje oštro ograničena svetlina dimenzija oko 0,5 x 0,8, a na sagitalnom preseku dužine oko 2,5 cm sa kortikalnom ekspanzijom. Gustina tkiva je oko -100 Haunsfild jedinica. Lokalni klinički nalaz na kosti i susednom zglobu kolena uredan. Osnovni laboratorijski nalazi u granicama normalnog (SE; HGB; Er; LE). Biopsijom kosti se potvrđuje lipomatozna priroda lezije (masa masnih ćelija, koje su odvojene u lobuluse nežnim fibrova-skularnim septama).

Diskusija i zaključak: Tipična radiografska slika koštanog lipoma je osteolitična lezija okružena sa tankom i jasno definisanom sklerotičnom ivicom. Radiografske promene u diferencijalnoj dijagnozi mogu da podsećaju na druge benigne lezije. U predelu femura intraosalni lipomi moraju da se diferenciraju u odnosu na fibrozu displaziju i prostu koštanu cistu.

Koštane ciste se radiografski manifestuju oštro ograničenom okruglom ili ovoidnom svetlinom. Naduv kosti nije ili je slabo izražen. Ispunjena je seroznom tečnošću a obložena jednoslojnim epitelom. Najčešće je lokalizovana u metafizi kosti.

Radiografske promene se u fibroznoj displaziji, na cevastim kostima manifestuju solitarnim ili multiplim rasvetljenjima od medule ka kortikalisu, koga istanjuju, a može doći i do naduva kosti. Kortikalis ponekad može biti sklerotičan. Cistične svetline, najčešće imaju izgled mutnog stakla. Moguća je pojava tamnih kalcifikovanih gredica ukoliko postoji i osificirano hrskavično tkivo. Ovakve radiografske promene su tipične i obično su dovoljne za dijagnozu bez biopsije kosti.

U diferencijaciji pomaže CT na osnovu stepena atenuacije X zraka karakterističnog za masno tkivo. Definitivna distinkcija je moguća biopsijom.

P 20.

EFEKTI TERAPIJE IBANDRONATOM 150 MG NA POBOLJŠANJE MINERALIZACIJE KOSTI I UČESTALOST OSTEOPOROTIČNIH FRAKTURA.

N. Prodanović, L.J. Petrović Rackov, J. Bojović, B. Šekler

Vojnomedicinska akademija, Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju. Beograd

Uvod: Uloga terapije bisfosfonatima ogleda se u poboljšanju koštane snage i redukciji rizika za nastanak osteoporotičnih fraktura.

Cilj rada: Prikaz 94 pacijenta (84 žene i 10 muškaraca prosečne dobi 68.21 godinu) kod kojih je primenjena terapija Ibandronatom 150 mg „Bonviva“ uz suplement Vitamina D (400 ij i kalcijuma u dozi od 1 gr. dnevno. Kod pacijenata je merena mineralna koštana gustina (MKG) pre i godinu dana nakon terapije, a na standardnim lokalitetima slabinske kičme i vrata butne kosti. Pre početka i godinu dana polse svi pacijenti su popunjavali upitnik o riziku za nastanak preloma na osnovu kojeg su praćeni novonastali prelomi.

Materijal i metode: Prospektivna studija provedena je u VMA u periodu juli 2006 godine do maja 2008 godine. Pacijenti su uključeni u studiju prema preporukama Nacionalnog vodiča za Osteoporozu, i podeljeni u tri grupe: A-postmenopauzna osteoporoza 72 žene, B-glikokortikoidima indukovana osteoporoza 14 (8 žena i 2 muškarca) i C osteoporoza kod muškaraca 8 pacijenata. MKG merena je na aparatu Lunar Prodigy, a na osnovu upitnika o mogućoj novonastaloj frakturi učinjena radiografska potvrda osteoporotičnog preloma. Kontrolnu grupu D su činila 22 pacijenta sa normalnom koštanom gustinom.

Rezultati: U grupi A tokom kontrolnog merenja dokazano ukupno poboljšanje u koštanoj masi za 4.8%, a zabeležene su dve novonastale frakture (kičmenog pršljena, hirurškog vrata nadlaktične kosti, i prelom fibule. U grupi B poboljšanje u KM 2.7 %, zabeležen novonastali prelom slabinskog pršljena kičmekod 1 pacijenta. U grupi C poboljšanje tokom godine dana je bilo 3.1%, nije zabeležena novonastala fraktura. Tri pacijenta su zbog medicinskih razloga, po preporuci lekara, prekinula terapiju pre kontrolnog merenja. U grupi D dokazan je porast u koštanoj masi od 0.3%, registrovana jedna fraktura V metatarzalne kosti.

Zaključak: Rezultati studije pokazuju poboljšanje u koštanoj masi kako kod pacijentkinja sa postmenopauznom osteoporozom, tako i glikokortikoidima indukovanom i osteoporozom kod muškaraca.

P 21

FOSAVANS U TERAPIJI POSTMENOPAUZALNE OSTEOPOROZE - NASE ISKUSTVO

Jadranka Božović Jelić⁽¹⁾, Olgica Ranković⁽¹⁾, Vesna Plečić Knežević⁽¹⁾, Aleksandar Jovanovski⁽²⁾

Zdravstveni centar Valjevo⁽¹⁾, Zdravstveni centar Šabac⁽²⁾

Uvod: Osteoporoza je skeletna bolest koja se karakterise poremećajem kostane cvrstine, što vodi povećanom riziku za nastanak fraktura, te je i osnovni cilj lečenja osteoporoze spreciti pojavu preloma, a ako do njega i dodje, spreciti pojavu novih preloma. Bisfosfonati su do danas neprevaziđena terapija postmenopauzalne osteoporoze. Povećanje efikasnosti ove terapije postignuto je formulacijom nedeljne doze Alendronata sa 2800 ij D vitamina (holekalciferola).

Cilj rada je ispitati efikasnost i bezbednost Fosavansa kod postmenopauzalnih žena sa osteoporozom lečenih na našem odeljenju tokom protekle godine

Materijal i metode: U periodu od aprila 2007. do aprila 2008. godine, Fosavansom smo lečili 21 ženu sa osteoporozom ili osteopenijom. Kod svih je uradjeno merenje mineralne kostane gustine na pocetku lečenja i godinu dana kasnije. Kori-

scen je aparat DTX-200 Osteometer za distalni deo podlaktice. Pre uključenja terapije, kao i svaka tri meseca merene su serumske vrednosti kalcijuma, fosfora i alkalne fosfataze, kao i vrednosti kalciurije i fosfaturije. Podaci su unoseni u upitnik koji je sadržavao podatke o starosti pacijentkinja, početku menopauze, BMI, faktorima rizika, kao i BMD nalaz na početku lečenja i godinu dana kasnije.

Rezultati: Kod 18 (85,71%) bolesnica nalaz na početku lečenja je odgovarao osteoporozu, a kod 3 (14,28%) osteopeniji. Sve tri bolesnice sa osteopenijom su imale prethodne frakture, a jedna od njih i pozitivnu porodičnu anamnezu. Pacijentkinje su pripadale starosnoj grupi koja se kretala u intervalu od 50-76 godina, prosečno $63 \pm 7,38$, a dužina trajanja menopauze u proseku je iznosila $14 \pm 8,02$ god. Prosečan BMI je iznosio $24 \pm 3,81$. Na početku lečenja prosečna vrednost T skora je iznosila $-2,83 \pm 0,57$, a godinu dana kasnije smo dobili statistički značajno uvećanje T skora $-2,58 \pm 0,59$. Kostana gustina je povećana za 4,38%. Tokom jednogodišnje terapije Fosavansom nismo imali neželjenih efekata lečenja.

Zaključak: Bisfosfonat doziran po nedeljnom režimu-Fosavanas, pokazao se, prema našem iskustvu, kao efikasan i bezbedan lek u lečenju postmenopauzalne osteoporoze.

P22

OSTEOPOROZA – ISKUSTVA U AMBULANTI OPŠTE MEDICINE

Dragana Joksimović Stevanović⁽¹⁾, Rozita Filipov⁽²⁾, Milunka Miljković⁽¹⁾, Sladjana Miljković⁽¹⁾, Gorica Rajović⁽¹⁾

Dom zdravlja Niš⁽¹⁾, Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja"⁽²⁾

Uvod: Osteoporoza se definiše kao sistemsko oboljenje skeleta koje karakteriše smanjenje koštane gustine, oštećenje mikroarhitekture koštanog tkiva sa uvaćanjem koštane fragilnosti i povećanjem rizika za frakture, najčešće kičmenih pršljenova, kuka i donjeg dela podlaktice. Poslednjih godina dobija epidemijski karakter i predstavlja značajan medicinski, ekonomski i socijalni problem.

Cilj: Praćenje zastupljenosti poremećaja gustine kosti kod pacijenata sa sumnjom na osteoporozu, zastupljenost osteoporoze prema godinama života, prisustva fraktura i terapijski pristup.

Metod: Retrospektivna analiza zdravstvenih kartona u ambulanti Rasadnik u periodu jul 2007. – februar 2008. godine. Ispitivanjem je obuhvaćeno 44 pacijenta starosti od 46 do 86 godina, 41 žena (93,2%) i 3 muškarca (6,8%).

Rezultati: Analizom i praćenjem medicinske dokumentacije 1200 opredeljenih pacijenata, ustanovljeno je smanjenje koštane gustine kod 44 pacijenta što čini 3,7% od ukupnog broja ispitanika. Osim anamneze i kliničkog pregleda, osteodenzitometrijom je utvrđena dijagnoza osteopenije kod 8 pacijenata (18,2%), a 36 pacijenata ima osteoporozu (81,8%). Starosna struktura obolelih pokazuje da je 4,5% obolelih starosne dobi od 46 do 54 godine, 45,5% ispitanika ima od 55 do 64 godine, 36,3% - od 65 do 74 godine i 13,7% preko 74 godine. Gubitak koštane mase je najčešći kod žena između 50 i 60 – te godine starosti kada je zbog naglog pada estrogena ubrzan gubitak koštane mase. Najčešća komplikacija je prelom vrata butne kosti (15,4%), fraktura kičmenih pršljenova (2,3%) i fraktura humerusa (2,3%).

Najveći broj pacijenata (njih 36) je dobio terapiju: bifosfonate (Alendronat 10 mg ujutru pre obroka) u kombinaciji sa kalcijumom i vitaminom D, a 8 pacijenata sa osteopenijom preparate kalcijuma i D vitamina. Svima je savetovana pravilna ishrana i dozirana fizička aktivnost.

Zaključak: Učestalost osteoporoze povećava se sa starenjem naročito kod žena posle menopauze usled čega raste i predispozicija za frakture čak i nakon minimalnih trauma. Uloga lekara opšte medicine na blagovremenoj prevenciji (pravilna ishrana dozirana fizička aktivnost, prevencija pada) i ranom otkrivanju bolesti i blagovremenom lečenju je od neprocenjivog značaja.

P 23

REZULTATI PRIMENE IBANDRONATA JEDNOM MESEČNO U LEČENJU POSTMENOPAUSNE OSTEOPOROZE U SRBIJI - STUDIJA "ESTHER"

Nada Vujasinović Stupar¹, Ljiljana Petrović Rackov², Nenad Prodanović², Milena Mijailović³, Zoran Grujić⁴, Stevan Buković⁵, Snežana Novković¹, Katarina Simić Pašalić¹, Vera Petrović⁶, Dragan Vukašinić⁶, Gordana Peruničić⁷; ispred Grupe istraživača studije ESTHER

¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Vojnomedicinska akademija Beograd, ³ZC Šabac, ⁴Specijalna bolnica za rehabilitaciju "Banja Koviljača", ⁵DZ Zemun, ⁶ZC Čačak, ⁷KBC Zemun

Uvod: Ibandronat je aminobisfosfonat registrovan za lečenje postmenopauzne osteoporoze (PMO) u dozi od 150 mg, per os jednom mesečno. Rezultati randomizovanih kliničkih ispitivanja su dokazali da lečenje PMO ibandronatom tokom 3

godine smanjuje rizik od vertebralnih preloma i nevertebralnih preloma u podgrupi sa visokim rizikom za prelom. Pored toga, ibandronat povećava mineralnu gustinu kostiju kičmenog stuba i kuka nakon prve, druge i treće godine lečenja. Naše ispitivanje imalo je za cilj da utvrdi stepen povećanja mineralne gustine kostiju nakon 12 meseci lečenja ibandronatom u svakodnevnoj lekarskoj praksi u Srbiji.

Materijal i metode: 370 bolesnica (starosna dob 63.51 ± 9.51 godina) sa dijagnozom PMO primalo je ibandronat oralno 150 mg jednom mesečno tokom 12 meseci. Anamnestički su ispitivani faktori rizika za prelom i prethodna terapija. Merena je koštana gustina kod pojedinačne bolesnice istim aparatom i na istom regionu pre i nakon 12 meseci lečenja. Rezultati su obrađeni metodima deskriptivne statistike, a za procenu značajnosti razlike vrednosti T-skora korišćen je Studentov t-test za vezani uzorak.

Rezultati rada: Značajnu fizičku aktivnost imalo je 7.2%, umerenu 58.2%, a slabu 34.6% bolesnica. Ostali faktori rizika i prethodna terapija su dati u tabeli 1.

Tabela 1. Učestalost faktora rizika za osteoporozu i prethodna terapija

	Da	Ne
Prethodni osteoporotski prelomi	33.2%	66.8%
Prelomi u porodici	20.8%	79.2%
Telesna težina manja od 58 kg	23.2%	76.8%
Pušenje	24.3%	75.7%
Oralni kortikosteroidi	7.7%	92.3%
Prethodno lečenje bisfosfonatima	27.4%	72.6%

Tabela 2. T-skor pre i posle lečenja

	Pre lečenja	Posle 12 meseci lečenja	Značajnost razlike
T-skor	-2.95 ± 0.93	-2.56 ± 0.93	$t_c = -9.955, p < 0.001$

Zaključak: Primena ibandronata jednom mesečno nakon 12 meseci lečenja dovela je do značajnog povećanja T-skora praćenog regiona, čime se potvrđuje efikasnost ovog leka u uslovima svakodnevne lekarske prakse.

P 24

OSTEOPOROZA KOD PACIJENTKINJE SA ANOREXIOM NERVOZOM

Vesna Bošnjaković, Vlado Skakić, Slađana Božilov, Saša Milenković

Institut za lečenje i rehabilitaciju 'Niška Banja'

Uvod: Anorexia nervosa (AN) je vrsta mentalnog poremećaja koji se javlja najčešće u detinjstvu i adolescenciji i karakteriše se samoindukovanim gubitkom telesne težine i specifičnim patofiziološkim obeležjima.

Osteoporozu je česta komplikacija AN i može da se javi već nakon 6 meseci od početka bolesti.

Prikaz slučaja: Pacijentkinja stara 25 godina primljena je u Institut N. Banja juna 2008 godine. Anamnestički daje podatke da je bolest počela pre 8 godina po bulimičnom tipu AN. TT pre početka bolesti bila je 50 kg. Tokom 2001 god. gubi menstruaciju. U početku lečena u mestu življenja od strane interniste i neuropsihijatra. Marta 2005 god. prva hospitalizacija u Institut za endokrinologiju u Beogradu. Na prijemu TT = 31 kg, TV = 170 cm, BMI = 10,7 kg/m². Urađen bazni hormonski status (T4, TSH, FSH, LH, prolaktin, kortizol, estradiol, PTH) bio uredan. Opuštena sa 35 kg i savetom da se pridržava hiperkalorijske ishrane i psihijatrijske terapije, 2006 god. dolazi do pogoršanja bolesti sa potpunim gubitkom zuba i ponovnim gubitkom TT. Krajem 2007 ponovna hospitalizacija u Institut za endokrinologiju kada je TT bila 31,8 kg TV 166 cm, BMI = 11,4 kg/m². Tada je prvi put urađena osteodenzitometrija i nađen T scor = - 5,0. Na prijemu u ovaj Institut TT 38 kg, TV 166 cm, BMI 13,8 kg/m². Objektivnim pregledom uočena loša postura, hipotrofična muskulatura tela, naznačena torakalna kifozu i dextroskolioza. U sklopu celokupne dijagnostike (RTG, LAB) ponovljena osteodenzitometrija kojom je nađen T scor = -5,1.

Zaključak: Literaturni podaci a i naš prikaz kazuju da je OP komplikacija AN , pogotovo kada bolest počne pre dostizanja pika koštane mase. Osteodenzitometrija bi trebalo da bude obavezna dijagnostička procedura kada se posumnja ili postavi dijagnoza AN. Kod naše pacijentkinje to nije bio slučaj, a period od pojave simptoma i dijagnoze AN i OP bio je 7, odnosno 5 godina.

P 25

PROGRESIVNI TOK HIPOFOSFATEMIJSKE OSTEOMALACIJE PRAĆENE U PERIODU OD 25 GODINA

Jaroslav Bojović, Ljiljana Pavlica

Vojnomedicinska akademija, Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju, Beograd

Hipofosfatemijaska osteomalacija se definiše kao poremećaj mineralizacije novoformiranog koštanog matriksa (osteoida) kod odraslih osoba kao posledica deficita fosfata. Povećan klirens fosfata sa posledičnom hipofosfatemijom je markantan laboratorijski poremećaj u hipofosfatemijaskoj osteomalaciji. U terapiji je neophodna nadoknada fosfata (2-5 g/d), istovremena primena vitamina D (0,25mcg/d do 2 mcg/d) i preventivno preparata kalcijuma.

Prikaz bolesnika: Bolesnica M.M. od 62 godine iz Beograda. Razbolela se 1982. u 36 godini života, postepeno bolovima u kostima uz osećaj hroničnog zamora. Godine 1986. god. u toku bolničkog lečenja isključeno je postojanje neoplastičnih, hematoloških, endokrinoloških oboljenja kao i bolesti urogenitalnog i gastrointestinalnog sistema. Na osnovu anamneze, kliničke slike, objektivnog pregleda radiološkog nalaza i laboratorijskih analiza zaključeno je da bolesnica ima hipofosfatemijasku osteomalaciju. Lečenje je započeto vitaminom D, kalcijumom, i miksturom fosfata. Tokom naredne četiri godine doza lekova je više puta korigovana. Godine 1990 imala je blago kliničko pogoršanje što je iziskivalo ponovnu korekciju doza navedene terapije. Godine 1993. dolazi do pojave fraktura vrata obe butne kosti zbog čega je podvrgnuta hiruškom lečenju (osteosinteza). I pored primenjene medikamentne terapije bolest je imala progresivan tok što je dovelo 2000 god. do pojave polifraktura. Pri poslednjoj hospitalizaciji 2008 god. nisu konstatovane nove pseudofrakturacije niti frakture, mada je i dalje postojao biohemijski profil hipofosfatemijaska osteomalacije. Uz korekciju doza trojne terapije otpuštena je na dalje kućno lečenje.

Zaključak: Cilj ovog rada bio je da istakne komplikovanost u dijagnostičkom i terapijskom pristupu težinu dijagnoze i lečenja hipofosfatemijaska osteomalacije. Kod naše bolesnice dijagnoza bolesti postavljena je gotovo 5 godina posle početka bolesti. Pored svih nastojanja nije utvrđen jasan uzrok hipofosfatemijaska osteomalacije tako da je lečenje bilo simptomatsko (supstituciono). U prikazanom slučaju bolesnica je imala komplikovan i progresivan tok. Smatramo da je takav tok bolesti bio posledica nemogućnosti etiološkog lečenja i nekontinuiranog uzimanja terapije.

REUMATOIDNI ARTRITIS I SPONDILOARTROPATIJE

USMENA SAOPŠTENJA (US)

US 10

SINOVITIS U REUMATOIDNOM ARTRITISU - POREĐENJE KLINIČKOG I ULTRAZVUČNOG NALAZA*Ljiljana Petrović-Rackov (1), Nada Pejnović (2), Sandra Živanović(3), Ljubiša Arsić (1), Nenad Prodanović (1), Milan Čirković (1), Ksenija Gardašević (1), Boris Šekler (1), Jaroslav Bojović (1)*⁽¹⁾Vojnomedicinska akademija, ⁽²⁾Reumatološki institut Srbije, ⁽³⁾Zdravstveni centar Kragujevac

Uvod: Reumatoidni artritis (RA) se odlikuje inflamacijom sinovijalne membrane. Progresivnim razvojem autonomni proliferativni sinovitis infiltriše zglobne strukture i dovodi do njihove destrukcije. Ultrazvuk (UZ) je visokosenzitivna metoda pregleda za detekciju sinovitisa, zglobne efuzije i ranih koštanih lezija.

Cilj rada: Cilj istraživanja je poređenje ultrazvučnog i kliničkog nalaza sinovitisa u ručnim (RC) i kolenim zglobovima kod bolesnika sa RA i korelacija sa indeksom aktivnosti bolesti.

Materijal i metode: U studiji preseka kod 39 bolesnika sa aktivnim RA urađen je UZ pregled ručnih (RC) i kolenih zglobova u cilju otkrivanja sinovitisa. Standardnim reumatološkim pregledom utvrđeni su klinički, laboratorijski (SE) parametri i vrednosti VAS (za bol). Procena aktivnosti RA izvršena je na osnovu vrednosti indeksa DAS28. Ultrazvučni pregled urađen je na aparatu SDU-1200 prednjim, zadnjim i bočnim pristupom, sondom od 7.5-10 MHz.

Rezultati: Od ukupno 156 pregledanih zglobova sinovitis je dokazan u 117 (75.0 %): u 100 (64.1%) zglobova UZ, u 67 (42.9%) kliničkim pregledom. Sinovitis je bio češći u ručnim zglobovima, 71/117 (60.7%). Ultrazvukom je potvrđen u 62/71 (87.3%), a kliničkim pregledom u 39/71 (54.9%) ručnih zglobova. U 46/117 (39.3%) kolena bolesnika sa RA dokazan je sinovitis, 38/46 (82.6 %) UZ, 28/46 (60.8 %) kliničkim pregledom kolena. Postojala je korelacija između broja sinovitisa dokazanih kliničkim i UZ pregledom sa aktivnošću bolesti merenom DAS28 (klinički sinovitis: $p=0.031$; UZ sinovitis: $p=0.015$). Povezanost je bila značajna između broja sinovitisa dokazanih UZ u RC i kolenim zglobovima i vrednosti VAS (UZ RC sinovitis: $p=0.025$, UZ sinovitis kolena: $p=0.041$). Samo u 32.0% (50/156) pregledanih zglobova sinovitis je detektovan sa obe dijagnostičke metode, UZ i kliničkim pregledom: RC sinovitis 30/156 (19.2%) i sinovitis kolena 20/156 (12.8%).

Zaključak: Sinovitis u RC i kolenim zglobovima kod bolesnika sa RA se češće dokazuje UZ nego kliničkim pregledom. Sinovitis RC zglobova otkriva se kliničkim pregledom kod oko polovine, dok se UZ može detektovati u gotovo svim bolnim zglobovima. Sinovitisi dokazani kliničkim pregledom i UZ koreliraju sa aktivnošću bolesti. Veći broj sinovitisa RC i kolenih zglobova utvrđenih UZ pregledom povezan je sa većim stepenom bola u RA. U malom broju zglobova sinovitis je potvrđen i kliničkim i ultrazvučnim pregledom. Ultrazvuk je komplementarna metoda kliničkom pregledu za potvrdu sinovitisa zglobova kod bolesnika sa RA.

US 11

ANTITELA NA CIKLIČNI CITRULINSKI PEPTID – MARKER AKTIVNOSTI BOLESTI U RANOM REUMATOIDNOM ARTRITISU*Sonja Stojanović, Aleksandra Stanković, Jovan Nedović, Bojana Stamenković, Aleksandar Dimić, Saša Milenković*

Institut za lečenje i rehabilitaciju 'Niška Banja', Niška Banja

Uvod: Antitela na ciklični citrulinski peptid (anti CCP At) mogu se detektovati u samom početku reumatoidnog artritisa (RA), te su od velikog značaja za ranu dijagnozu bolesti i identifikaciju bolesnika koji će razviti destruktivnu formu artritisa.

Cilj rada: Utvrditi korelaciju između nivoa anti CCP At u serumu sa kliničkom i biološkom aktivnošću ranog reumatoidnog artritisa.

Materijal i metode: Trideset bolesnika sa ranim RA (26 žena i 4 muškaraca), prosečne starosti $58,29 \pm 10.62$ godina, prosečnog trajanja bolesti $10,87 \pm 2,41$ meseci, uključeno je u standardno kliničko i laboratorijsko ispitivanje. Za svakog bolesnika izračunat je DAS 28-SE, kao indeks aktivnosti bolesti. Imunohistohemijskom metodom (MEIA-Microparticle Enzyme Immunoassay) svim bolesnicima je određivan nivo anti CCP At Ig G klase. Kod 20 (66.67%) bolesnika je nakon intraartikularne punkcije kolenskog zgloba vršena biohemijska analiza (RF,CRP, broj leukocita) sinovijalne tečnosti. Metodom linearne korelacije ispitali smo povezanost nivoa anti CCP At sa DAS 28, RF i CRP u serumu, kao i korelaciju nivoa anti CCP At sa nivoom RF, CRP i brojem leukocita u sinovijalnoj tečnosti. Pacijenti su uključeni u ispitivanje pre

ordiniranja terapije koja može modifikovati tok bolesti. Lečeni su nesteroidnim antiinflamatornim lekovima i srednjim dozama glikokortikoida (prosečno 10 mg. dnevno).

Rezultati: Većina naših bolesnika-25 (83.33%) bila je sa visoko aktivnim RA, prosečna vrednost DAS 28 za celu grupu bila je 6.01 ± 0.89 , 22 bolesnika (73.3%) bilo je RF pozitivno, dok je 24 (80%) bolesnika bilo CRP pozitivno. Svi bolesnici su imali povišen nivo anti CCP At (cut off vrednost: 5 U/ml). Pozitivna korelacija utvrđena je između nivoa anti CCP At i DAS 28 skora: $r = 0.5$ ($p < 0.01$), anti CCP At i titra RF u serumu: $r = 0.5$ ($p < 0.01$), anti CCP At i nivoa CRP u serumu: $r = 0.53$ ($p < 0.01$) i anti CCP At i brzine SE: $r = 0.38$ ($p < 0.05$). Takođe je utvrđena značajna pozitivna korelacija između nivoa anti CCP At u serumu i broja leukocita u sinovijalnoj tečnosti: $r = 0.53$ ($p < 0.05$). Nije registrovana značajna korelacija između nivoa anti CCP At u serumu i koncentracije RF i CRP u sinovijalnoj tečnosti.

Zaključak: Povišen nivo anti CCP At značajan je marker visoke aktivnosti reumatoidnog artritisa i važna je determinanta aktivnog sinovitisa i brze zglobne destrukcije. Određivanje nivoa anti CCP At može biti od koristi u selekciji bolesnika za ranu agresivnu terapiju koja utiče na tok bolesti ili za terapiju biološkim lekovima.

US 12

EHOKARDIOGRAFSKI NALAZ I PROCENA DIJASTOLNE FUNKCIJE LEVE KOMORE U BOLESNICA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

G. Ristić¹, G. Radjen², S. Vujančić³, B. Glišić¹, M. Petronijević¹, M. Ćirković¹, D. Stefanović¹

¹Klinika za reumatologiju, ²Klinika za kardiologiju, ³Institut za Medicinsku biohemiju Vojnomedicinska akademija, Beograd

Uvod: Povećan rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti (KVB), posebno ateroskleroze i kongestivne srčane slabosti, je pokazan među bolesnicima sa reumatoidnim artritismom (RA) u odnosu na opštu populaciju.

Cilj rada: Proceniti stepen ehokardiografskih abnormalnosti u bolesnika sa RA i niskim rizikom za razvoj KVB.

Materijal i metode: U studiju je bilo uključeno 36 bolesnica sa RA (46 ± 10 godina) sa prosečnim trajanjem bolesti 7.1 ± 5.4 godina i sa niskim rizikom za razvoj KVB (normotenzivne, sa normalnim vrednostima glikemije i lipida pre pojave RA) i 30 zdravih žena komparabilnih po godinama, indeksu telesne mase, lipidnom i pušačkom statusu, kao i porodičnom opterećenju za KVB. Kriterijumi za isključenje su bili: manifestna KVB, hipertenzija, hiperglikemija, hiperlipidemija i prevremena menopauza. Svim ispitanicima je urađen standardni dvodimenzionalni ehokardiografski pregled, M-mode i Doppler ehokardiografski pregled. Ehokardiografska procena je obuhvatala: merenje dimenzija svih srčanih šupljina, debljine septuma i zadnjeg zida leve komore, procena stanja na valvulama, ispitivanje perikarda, određivanje ejeckione frakcije leve komore i frakcionog skraćanja, kao i određivanje dijastolne funkcije leve komore merenjem brzine mitralnog protoka (rano dijastolno punjenje - E, kasno dijastolno punjenje - A, E/A odnos i vreme deceleracije - DT). Dijastolna disfunkcija je bila definisana odnosom $E/A < 1$. Kod bolesnica je određivan skor aktivnosti bolesti (mDAS 28), stepen funkcionalne sposobnosti (mHAQ), opšte zdravstveno stanje (VAS), funkcionalni stadijum. Laboratorijska obrada je obuhvatala određivanje sedimentacije eritrocita (SE), C-reaktivnog proteina (CRP), reumatoidnog faktora, glikemije i lipidnog statusa (ukupni holesterol, HLD, LDL i trigliceridi).

Rezultati: Nije nađena statistički značajna razlika u 2D morfološkom nalazu niti M-mod merenjima srčanih šupljina između bolesnica sa RA i kontrolne grupe zdravih žena, izuzev nalaza skleroze aortne valvule (25,0% vs. 6,7%; $p < 0,05$). Doppler ehokardiografska merenja su pokazala češće postojanje blage mitralne regurgitacije (I/IV) kod bolesnica sa RA (50% vs. 30%, $P > 0,05$). Incidenca dijastolne disfunkcije leve komore ($E/A < 1$) je bila slična u obe grupe (38.8% u grupi sa RA prema 36.7% u kontrolnoj grupi). Bolesnici sa RA su imali značajno veće vrednosti SE ($28,0 \pm 23,5$ vs. $11,4 \pm 1,7$; $p < 0.01$) i CRP-a ($13,8 \pm 29,2$ vs. $2,6 \pm 4,2$; $p < 0,05$) ali ove vrednosti nisu korelisale sa stepenom dijastolne disfunkcije. Takođe nije nađena značajna korelacije između nalaza dijastolne disfunkcije i kliničkih parametara aktivnosti bolesti. Međutim, dijastolna disfunkcija leve komore je bila značajno češći nalaz u bolesnika koji su bili na terapiji metotreksatom u kraćem vremenskom periodu ($2,1 \pm 1,7$ prema $3,7 \pm 3,1$ godina, $p < 0.05$). Sistolna funkcija leve komore procenjena preko ejeckione frakcije i frakcionog skraćanja se takođe nije razlikovala između ove dve grupe ispitanika.

Zaključak: Bolesnice sa RA i niskim rizikom za razvoj KVB imaju nisku incidencu ehokardiografskih abnormalnosti, uglavnom sklerozu aortne valvule i blagu mitralnu regurgitaciju. Iako nije nađena značajna korelacija između nalaza ehokardiografskih abnormalnosti i parametara akutne aktivnosti RA, uticaj hronične inflamacije je potvrđen negativnom korelacijom dijastolne disfunkcije leve komore i trajanja terapije metotreksatom.

US 13

PROCENA PSIHOLOŠKOG STANJA BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM*Snežana Tomašević-Todorović¹, Slobodan Branković², Ksenija Bošković¹*

(1)Klinika za medicinsku rehabilitaciju, Novi Sad, (2) Institut za reumatologiju, Beograd

Ozbiljna promena zdravstvenog stanja bolesnika sa reumatoidnim artritisom, kao i hospitalizacija zauzima visoko mesto na skali životnih događaja po intenzitetu stresa koji sobom nosi. Cilj istraživanja je bio utvrđivanje tipova psihičkog reagovanja i stanja bolesnika sa reumatoidnim artritisom i odnosa između anatomske, funkcijske stadijuma bolesti, dužine trajanja bolesti, stepena aktivnosti bolesti i psihološkog stanja bolesnika. Istraživanjem je obuhvaćeno 60 bolesnika sa reumatoidnim artritisom (48 žena i 12 muškaraca), prosečne starosti ($53,92 \pm 7,06$). Praćeni su sledeći parametri: broj bolnih i otečenih zglobova, bol u zglobovima, brzina sedimentacije eritrocita, indeks aktivnosti bolesti, anatomske stadijum i funkcijska klasa bolesnika. Za detekciju tipova psiholoških reakcija je korišćen psihometrijski test: Minesota multifazni personalni inventar. Rezultati ispitivanja pokazuju da je 82 % bolesnika pripadalo II i III anatomske stadijumu, a 80% II i III funkcijske klasi. Prosečne vrednosti indeksa DAS28 su bile $5,74 \pm 0,98$, kao i prosečne vrednosti intenziteta bola (VAS) $61,48 \pm 21,45$. Kod 51,67 % ispitanika su ustanovljene adaptivne reakcije na bolest, a kod 48,33% ispitanika maladaptivni odgovori. U grupi bolesnika sa maladaptivnim odgovorom je ustanovljena korelacija između anatomske stadijuma oboljenja ($r_s=0,1555$; $p=0,892$), funkcijske klase po Steinbrockeru ($r_s=0,222$; $p=0,898$), dužine trajanja bolesti ($r_s=0,038$; $p=0,837$), aktivnosti bolesti na osnovu DAS28 skora ($r_s=0,126$; $p=0,764$), intenziteta bola po vizuelnoj analognoj skali ($r_s=0,093$; $p=0,948$) i maladaptivnih formi ponašanja. Rezultati ispitivanja ukazuju na veliku učestalost maladaptivnih formi ponašanja bolesnika sa reumatoidnim artritisom. Uočena je nesigifikantna korelacija maladaptivnih formi ponašanja i anatomske, funkcijske stadijuma oboljenja, dužine trajanja bolesti, aktivnosti bolesti, intenziteta bola.

US 14

UČESTALOST NEŽELJENIH EFEKATA KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNOM ARTRITISOM LEČENIH METOTREXATOM I KOMBINACIJOM METOTREXATA SA DRUGIM LEKOVIMA KOJI MENJAJU TOK BOLEST*N.Todorović, R.Petrović, G.Radunović, N.Gavrilov*

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Methotrexate (MTX) sam ili u kombinaciji sa drugim lekovima koji menjaju tok bolesti (DMARD) predstavlja lek izbora za lečenje reumatoidnog artritisa (RA). Još nije jasno da li je kombinovana terapija praćena sa više neželjenih efekata nego primena samog MTXa. Podaci iz literature ne daju nam odgovor na ovo pitanje.

Cilj rada: je da se ispita razlika učestalosti neželjenih efekata između bolesnika sa RA lečenih samo MTX i onih lečenih kombinacijom MTX i drugih DMARDs.

Metod rada: Ukupno 164 bolesnika sa RA praćeno je najmanje 2 god. 92 bolesnika je bilo lečeno samo MTX (prosečna starost 48,33 god., trajanje bolesti 6,02 god., prosečna doza MTX bila je 12,5 mg. nedeljno). 72 bolesnika primalo je kombinaciju MTX i drugih DMARD s (prosečna starost 49,46 god., trajanje bolesti 6,26 god., prosečna doza MTX bila je 10 mg nedeljno). Nije bilo statistički značajne razlike u starosti, trajanju bolesti i dozi MTX, pa su zato grupe bile kompatibilne. Najčešća kombinacija lekova bila je: MTX + Chloroquine (35,5%), MTX + Sulfasalazine (38,2%), MTX + Chloroquine + Sulfasalazin (14,5%). Prosečna doza glikokortikoida bila je u prvoj grupi ($3,6 \pm 4,3$ prema $5,0 \pm 4,2$ mg/dnevno, $p=0,036$). Nije bilo razlike između grupa u učestalosti drugih udruženih oboljenja (arterijska hipertenzija, diabetes mellitus, duodenalni ulkus, poremećaj funkcije štitne žlezde), (47,5% prema 35,7%, $p<0,05$).

Rezultati: Nije bilo značajnih neželjenih efekata u obe grupe bolesnika. Ukupan broj blagih neželjenih efekata pojavio se ređe u grupi lečenih samo MTX nego u grupi lečenih kombinacijom MTX i drugih DMARDs (48,9% prema 66,7% , $p=0,027$). Blaga bubrežna insuficijencija javila se češće u drugoj grupi ($p=0,035$). Nije bilo značajne razlike u učestalosti drugih neželjenih pojava (hematoloških, neuroloških, gastroenteroloških, alergije, osteoporoza, avaskularna nekroza) između grupa.

Zaključak: U bolesnika sa RA nije bilo ozbiljnijih neželjenih efekata u toku dvogodišnjeg lečenja. Kod bolesnika lečenih kombinacijom MTX i drugih lekova koji menjaju bolest neželjeni efekti su se javili češće nego kod onih lečenih samo MTX, ali klinički nisu bili značajni i nisu zahtevali prekid lečenja.

US 15

KLINIČKO ISPITIVANJE ZDRAVSTVENOG STANJA PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM NA OSNOVU BIO-PSIHO-SOCIJALNOG MODELA SZO (WHO-ICF)*Emese Németh*

Zdravstveni centar 'dr Gere Istvan', OJ Bolnica, Senta

Uvod: Reumatoidni artritis je hronično, progresivno zapaljenje perifernih zglobova, koje dovodi do destrukcije zglobova. U populaciji industrijski razvijenih zemalja zastupljen je u 0.5 % slučajeva. Kliničko praćenje i lečenje pacijenata sa RA od strane reumatologa je neophodno godinama a često i dekadama.

Cilj rada: U svakodnevnoj kliničkoj praksi od velikog je značaja upotreba standardizovanih metoda merenja za procenu zdravstvenog stanja bolesnika sa RA.

Aktivnost bolesti se meri sa DAS28 indeksom (disease activity score), za koji je potrebno određivanje broja palpatorno bolno osetljivih i otečenih zglobova (0-28), od laboratorijskih parametara: sedimentacija eritrocita (SE: mm/h) i CRP (mg/L), uz subjektivnu procenu bolesnika o zdravstvenom stanju na vizuelnoj analognoj skali (mm). SDAI (simplified disease activity index) se određuje na osnovu vrednosti CRP (mg/dl), subjektivnoj proceni bolesnika i ispitivača o aktivnosti bolesti na vizuelnoj analognoj skali (VAS: 0-10 cm).

Funkcionalno stanje bolesnika se izražava prema indeksom HAQ (Health Assessment Questionnaire Disability index). Opšte zdravstveno stanje pacijenata se određuje prema dobijenim podacima na samodopunljivoj anketi SF-36. Prema bio-psiho-socijalnom modelu ICF koncepta SZO-a, funkcionalna sposobnost bolesnika sa RA zavisi od dinamičke interakcije njihovog zdravstvenog stanja - bolesti i uticaja faktora okoline u kontekstu, u kojem te osobe žive.

Materijal i metode: Autor je izvršio kliničko ispitivanje zdravstvenog stanja 50 lečenih bolesnika na Odeljenju za Fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Bolnice u Senti. Pacijenti su, nakon potpisivanja saglasnosti za uključivanje u ispitivanje, popunili upitnik o udruženim bolestima, o funkcionalnim sposobnostima - HAQ (Health Assessment Questionnaire), upitnik o opstoj proceni zdravlja SF36, na mađarskom jeziku.

Aktivnost bolesti je procenjena pomoću DAS28-, SDAI indeksom, dimenzijom bola SF-36 upitnika.

Funkcionalno stanje bolesnika je procenjeno pomoću HAQ upitnika i dimenzijom fizičke funkcije SF-36. Ograničenost učestvovanja pacijenata u raznim aktivnostima dnevnog života je opisano dimenzijama SF-36 o fizičkoj, emocionalnoj i socijalnoj ulozi.

Pomoću upitnika o komorbiditetima dobijeni su podaci o udruženim bolestima, koje utiču na stanje bolesnika sa RA.

Rezultati: Rezultati: srednja starosna dob pacijenata: 59,6±12,5 god. Duzina trajanja bolesti: 9.5±7,6 godina. Srednje vrednosti(mean) za DAS28(4): 5.23, DAS28(4)CRP: 4.76, SDAI: 22.3, HAQDI-standard: 1.69, HAQDI-alternative: 1.27. Postoji statistički značajna korelacija (Pearson Correlation) između SDAI i DAS28(4) ($r=0,810$, $p<0,01$), DAS28(4) CRP ($r=0,940$, $p<0,01$), HAQDI-standard ($r=0,470$, $p<0,01$), HAQDI-alternative ($r=0,546$, $p<0,01$).

U pogledu udruženih bolesti pacijenata, najzastupljenije su: osteoarthritis (48%), dolor sacralis (40%), srčane bolesti (28%), hipertenzija (28%), depresija (24%), ulkusna bolest (22%).

Zaključak: Kliničko ispitivanje pacijenata sa RA, putem standardizovanih metoda merenja u svakodnevnoj reumatološkoj praksi je od izuzetnog značaja radi dobijanja informacija o zdravstvenom stanju ispitanika. Od presudnog je značaja za donošenje odluke o izboru medikamenata, o potrebi uvođenja bioloske terapije i načinu lečenja bolesnika.

POSTER (P)

P 26

PRIKAZ BOLESNIKA SA ULCEROZNIH KOLITISOM I ASIMPTOMATSKIM SPONDILITISOM*Marijana Stanković*

Opšta bolnica – Služba za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Vrbas, Srbija

Cilj rada: da se prikaže bolesnik bolesnika sa ulceroznim kolitisom koji nije imao simptome spondilitisa**Metod:** prikaz bolesnika sa ulceroznim kolitisom i asimptomatskim spondilitisom**Rezultati:** Bolesnik C.N., star 53 godine, radnik, javio se na pregled u Službu za fizikalnu medicinu O.B. Vrbas zbog bola u kolenima. Pri pregledu daje podatak da su se bolni, topli otoci i ograničeni pokreti u kolenima javili pre oko godinu dana. Zbog ovih tegoba pregledan je kod ortopeda, koji je uradio artrocentezu kolena posle čega se bolesnik dobro osećao do pre 3 meseca. Tada se javlja jak bol u levom kolenu, zapaljenje očiju, gubitak telesne mase i „burlanje“ u stomaku. Detaljnijim ispitivanjem bolesnika dobija se podatak da se od 1983. god. (od svoje 29. godine) leči od ulceroznog kolitisa (PH: Colitis ulcerosa pseudopoliposa). Tada je savetovana terapija Sulfasalazinom, koju je samoinicijativno prekinuo posle nekoliko meseci. Pošto su se recidivi kolitisa ponavljali, bolesnik je u vreme pogoršanja tegoba od strane digestivnog trakta, sam ponovo uzimao Sulfosalazin do smirivanja tegoba. Duži vremenski period je bio bez tegoba i bez terapije.

Pri kliničkom pregledu nađena je poremećena postura. Respiratorni indeks je bio 9 cm, Schober 6 cm, laterofleksija u desno lumbalne kičme je bila ograničena, a Mennelov znak je bio obostrano negativan. Utvrđena je palpatorna bolna osetljivost levog kolena uz hipotrofiiju mišića nadkolenice. Otok nije evidentiran, a ligamentni aparat je bio stabilan. Pokreti su bili puni, ali se javljao bol pri maksimalnim amplitudama pokreta. Takođe je nađena palpatorna bolna osetljivost PIP3 i PIP5 leve šake, bez sinovitisa. Urađeno je laboratorijsko ispitivanje koje je pokazalo sledeće: SE 54, CRP 48

fibrinogen 7,7 leukociti 6,2 RF negativan, ASTO <200 IJ. Urađena je radiografija torakolumbalnog dela kičme i SI zglobova: Kifoza dorzalne kičme, sindezmozofiti na donjim torakalnim i gornjim lumbalnim pršljenovima. Obostrana ankiloza SI zglobova. Na krilima ilijačnih kostiju se vidi „fenomen zvezde“. Vidljive entezitične promene na ishiadičnim kostima. Koksofemorlani zglobovi su bez promena. Nalaz oftalmologa: „Konjunktivalni podražaj“.

Urađena je endoskopija i biopsija debelog creva. PH nalaz: Colitis ulcerosa (necroticans) pseudopoliposa. Bolesnik je upućen u KC Vojvodine, Novi Sad na dalje lečenje.

Zaključak: Kod bolesnika sa ulceroznim kolitisom (i drugim hroničnim zapaljenskim oboljenjima creva) treba misliti na moguć razvoj spondiloartropatije pa u tom smislu treba pri pregledu pažljivo tražiti simptome i znake zahvaćenosti lokomotornog sistema. Kod našeg bolesnika pored anamneze i kliničkog pregleda radiografije kičmenog stuba su bile od velike pomoći u postavljanju dijagnoze spondiloartropatije.

P 27

MRI U REUMATOIDNOM ARTRITISU - RANA DIJAGNOZA KAO USLOV USPEŠNOSTI TERAPIJE*Dragan Menković, Milan Šljivić*

Institut 'Niška Banja'

Uvod: Rano otkrivanje reumatoidnog artritisa i što brže uključivanje u terapijske protokole, uslov je uspešnosti tretmana.**Cilj rada:** Ukazati na mogućnosti detekcije i praćenja MRI markera zglobne inflamacije u pacijenata sa ranim reumatoidnim artritisom, u cilju usporavanja progresije bolesti i povećanja terapijske efikasnosti.**Materijal i metode:** Praćeno je ukupno 19 pacijenata, (16 ž, 3 m pola) ,prosečne starosti 62+3 godine, sa simptomima ranog reumatoidnog artritisa, potvrđenog klinički, lab. i MRI dijagnostikom; monitoring je započet nakon postavljanja dijagnoze i 6 odn. 12 meseci docnije, po uključivanju doze standardne bolest modifikujuće terapije (Mtx) .Ukupna doza Mtx kretala se od 15 do 20 mg nedeljno uz Folan, a 5 pacijenta je dobilo kortikoide intermitentno. Dozvoljena je bila primena NSAID, sistemski kao i u vidu topika, u fazama kliničkog i lab. pogoršanja bolesti.

Evaluirani su sledeći parametri :klinički (DAS 28), laboratorijski, radiološki (Rtg šaka i oba ručna zgloba) i MRI (ručni i 2-5 MCP obostrano).sa posebnim osvrtom na MRI promene (synovitis, tenosynovitis, edem kosti, erozivne promene).

Rezultati: Na početku je u svih pacijenata registrovan MRI synovitis, u njih 11 edem kosti, u 9 tenosynovitis, a MRI erozije vidjene su u ukupno 18 kostiju (7 pacijenata).Na Rtg su viđene erozije u 2 pacijenta, na ukupno 5 kostiju. Nakon godinu dana registrovano je 12 novih erozija na MRI, a na RTG je vidjeno 6 novih erozija, koje su progredirale iz ranije detektovanih MRI lezija. Radiološke promene (merene Larsenovim scorom po pacijentu) su značajno kasnile za MRI lezijama.

Zaključak: MRI promene na ručnom i MCP zglobovima su važan prediktor u proceni toka reumatoidnog artritisa, kao i terapijske efikasnosti primenjenih lekova. Relativno niska cena aparata i visoka senzitivnost odn. validnost dobijenih podataka daje im značajno mesto u dijagnostičkom arsenalu u budućnosti.

P 28.

ANALIZA UČESTALOSTI KOKSOFEMORALNOG ARTRITISA KOD BOLESNIKA SA ANKILOZIRAJUĆIM SPONDILITISOM - POVEZANOST KLINIČKOG, RADIOLOŠKOG I ULTRAZVUČNOG NALAZA

¹ Milenković D, ² Kerimović - Morina Đ.

¹Klinika za rehabilitaciju 'Dr M.Zotović'- Beograd, ² Institut za reumatologiju – Beograd

Uvod: Ankilozirajući spondilitis (AS), eminentni predstavnik spondiloartropatija, je hronično, progresivno, zapaljensko, reumatsko oboljenje čija je prevalencija 0.2-1.4%. Učestalost bolesti je u pozitivnoj korelaciji sa učestalošću HLA-B27 Ag u populaciji. Obično počinje pre 30. godine života i javlja se 3-5 puta češće u muškaraca nego u žena. Koksofemoralni (KF) artritis je najteža ekstravertebralna manifestacija i ukazuje na teži, evolutivniji i brže napredujući oblik bolesti. Ako se KF artritis javi u prvih 10 godina trajanja bolesti uzrok je teškog invaliditeta. Usled radne nesposobnosti problem prevazilazi medicinski aspekt i dobija ekonomsko socijalni značaj.

Cilj rada: Izvršiti kliničku, radiološku i ultrazvučnu analizu učestalosti koksofemoralnog artritisa kod bolesnika sa ankilozirajućim spondilitisom i proceniti usaglašenost kliničkog, radiološkog i ultrazvučnog nalaza.

Materijal i metode: U prospektivno-retrospektivnom ispitivanju praćeno je 74 bolesnika sa AS lečenih u Institutu za reumatologiju i u Klinici za rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović” u toku 2006./2007. god. (m 80%, ž 20%, prosečne starosti na početku bolesti 30.58±10.36 god. i prosečnog trajanja AS 17.93±11.42 god.). Svi su ispunjavali kriterijume za spondiloartropatije ESGS. Kod svih je urađjen klinički pregled lokomotornog aparata (procena obima pokreta u KF zglobu). Prema morfološkom nalazu, procenjivane su radiološke promene u KF zglobovima (početni koksitis, konstruktivni, destruktivni i ankilozirajući oblik). Ultrazvučni (UZ) pregled KF zglobova. je obavljen linearnom sondom 4-10MHz na aparatima marke Voluson i Toshiba. Nalaz je procenjivan merenjem distance između prednje gornje ivice zglobne kapsule i vrata, izražavan u mm. Patološkim nalazom je smatrana distanca između prednje gornje ivice zglobne kapsule i vrata femura veća od 7mm ili razlika u distanci između levog i desnog kuka veća od 1mm. Dobijeni rezultati su statistički obradjeni korišćenjem SPSS 10.0 softverskog programa.

Rezultati: Od ukupno 74 bolesnika, kliničkim pregledom je kod 48 (64.9%) bolesnika (m 77%, ž 22%) nadjeno smanjenje obima pokreta u KF zglobovima: jednostrano kod 29 (60.4%) i obostrano kod 19 (39.6%) bolesnika. Kod 31 (41.9%) bolesnika je nadjeno smanjenje do polovine amplitude pokreta, a kod 17 (23%) je prisutno teže ograničenje obima pokreta. Normalan obim pokreta u KF zglobu je imalo 26 (35.1%) bolesnika. Kod 42 (56,7%) bolesnika nađene su radiološke promene u KF zglobovima: jednostrano kod 10 (13.5%), obostrano kod 32 (43.2%) i bez promena kod 32 (43.2%) bolesnika. Ultrasonografski znaci koksitisa su otkriveni kod 27 (36,5%) bolesnika (m 74%, ž 26%). Patološke promene jednostrano je imalo 18 (24,3%) bolesnika a 9 (12,2%) bolesnika obostrano. Normalan nalaz je nadjen kod 47 (63.5%) bolesnika.

Zaključak: Upoređivanjem kliničkog i radiološkog nalaza utvrđjena je statistički visoko značajna povezanost ($p < 0.001$), kliničkog i ultrazvučnog nalaza ustanovljena je takodje statistički visoko značajna povezanost ($p < 0.001$) kao i radiološkog i ultrazvučnog nalaza. Upoređivanjem grupa bolesnika sa koksitisom 48 i bez koksitisa 26, nije utvrđjena značajna razlika u odnosu na pol, starost, starost na početku bolesti i dužinu trajanja bolesti.

P 29

UTVRDJIVANJE PREVALENCIJE OBOLELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA NA TERITORIJI OPŠTINE MLADENOVAC

N.Radosavljević¹, R.Stojanović²

¹Institut za rehabilitaciju, Beograd-Mladenovac, ²Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Reumatoidni artritis (RA) se odlikuje ranim početkom, velikim troškovima lečenja i progresivnim funkcionalnim deficitom, sve do potpune zavisnosti od tuđe pomoći u aktivnostima svakodnevnog života. Tačno utvrđivanje broja bolesnika obolelih od RA na teritorijalnom principu je od velikog značaja za planiranje potreba, obima rada, kao i troškova zdravstvene službe na posmatranoj teritoriji.

Cilj rada: Utvrđivanje prevalencije bolesnika obolelih od RA na teritoriji opštine Mladenovac na osnovu podataka iz bolesničkih kartona.

Materijal i metode: Ovo istraživanje je sprovedeno kao prospektivna studija od juna 2005. do juna 2007. Prva faza je predstavljala identifikaciju svih bolesnika kojima je od strane izabranog lekara u zdravstveni karton upisana dijagnoza zapaljenja zglobova po važećoj MKB X klasifikaciji. Druga faza je bila izdvajanje zdravstvenih kartona identifikovanih pacijenata i detaljan uvid u njihovu postojeću medicinsku dokumentaciju, a potom eventualno ponovljen klinički pregled, i neophodne dijagnostičke procedure kod onih koji nisu bili detaljno obrađeni. Treća faza rada se sastojala u prikupljanju podataka o bolesnicima sa sigurno postavljenom dijagnozom reumatoidnog artritisa, izračunavanje stopa prevalencije i intervala poverenja.

Rezultati: Opština Mladenovac ima 52 490 stanovnika, od toga 40 715 starijih od 20 godina, a među njima je 19 580 (48,09%) muškaraca i 21 135 (5,91%) žena. Provereno je oko 40 000 zdravstvenih kartona u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. U grupi pacijente sa pregledanim dijagnozama je evidentirano 658 bolesnika. Prvi korak je bio izdvajanje bolesnika sa sigurnim dijagnozama i redovno praćenih bolesnika, kakvih je bilo 41(3 učesnici studija na IR, 3 na kućnoj nezi, 35 redovno kontrolisani). Od preostalih 443 bolesnika, za 137 odlučeno je da budu pozvani na dodatni pregled. Oko 130 njih se odazvalo, a među njima je utvrđeno postojanje RA kod 46 pacijenata, dvoje je bilo sa oligoartritisom, jedna pacijentkinja sa JIA i jedna pacijentkinja sa palindromskim reumatizmom. Još dva obolela od RA su evidentirana u ostalim preledima u reumatološkoj ambulanti. Ukupan nadjen broj bolesnika sa RA je 89, 14 muškaraca i 75 žena, a ovako utvrđena prevalencija RA na teritoriji opštine Mladenovac iznosi 0.22 sa intervalom poverenja od 95% (CI 95%) 0.18-0.27, za žene 0.35 (0.28-0.44), a u populaciji odraslih muškaraca je 0.07 (0.04-0.12).

Zaključak: Naša studija koja pokazuje relativno nisku prevalenciju RA na teritoriji opštine Mladenovac je u saglasnosti sa rezultatima dobijenim u prethodnim istraživanjima na našem području: u Beogradu prevalencija RA 0.09% za muškarce i 0.29% za žene, Zlatiborski region 0.253%, muškarci 0.104% i 0.397% za žene i Dobanovci ukupna prevalencija RA 0.224% M/Ž -0.033/0.407%.

P 30

PRIMENA RITUKSIMABA (MABTHERA) KOD BOLESNICE SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

⁽¹⁾Biljana Erdeljan, ⁽¹⁾Milijanka Lazarević, ⁽¹⁾Tanja Janković, ⁽²⁾Ksenija Bošković

⁽¹⁾Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad, Novi Sad, ⁽²⁾Klinika za medicinsku rehabilitaciju, KC Novi Sad

Uvod: Savremeno lečenje reumatoidnog artritisa podrazumeva uključivanje bioloških lekova ukoliko konvencionalno lečenje BML nije dalo adekvatno poboljšanje. Postoje rezultati koji govore u prilog povoljnog efekta primene rituksimaba u lečenju RA.

Cilj rada: Prikaz slučaja primene rituksimaba kod bolesnice obolele od RA.

Materijal i metode: Pacijentkinja stara 36 god. dijagnoza seronegativnog RA je postavljena juna 2005. kada je započeta terapija Nirypan 16 mg dn., Sulfasalazin 2 g. dn., NSAIL. Maja 2006. je uz ovu terapiju dodat MTX 12,5 mg nedeljno. I pored kombinovane terapije BML sa glikokortikoidima bolest je pokazivala visoku aktivnost (DAS28=6,46) a funkcija i kvalitet života bolesnice su bili značajno kompromitovani (HAQ=2,0). Na RTG šaka i stopala registrovani su znaci radiološke progresije koji odgovaraju II stadijumu po Steinbrockeru. Pošto je sve ukazivalo na visoko evolutivni oblik RA, odlučeno je da se uključi rituksimab. Četiri nedelje pre uključivanja ukinut je Sulfasalazin i Nirypan, a nastavljen MTX 12,5 mg ned. Sept. 2007. primila je rituksimab kao i.v. infuziju 1000 mg 1. i 15. dana uz predhodno datu preporučenu premedikaciju.

Rezultati: Tokom 24 nedelje od primanja prve infuzije postignuto je značajno smanjenje aktivnosti bolesti. DAS28=3,7 (smanjenje za više od 1,2 u odnosu na početak lečenja), što odgovara značajnom kliničkom poboljšanju. HAQ=0,25, što govori da je kvalitet života značajno poboljšan.

Zaključak: Jedan slučaj nije dovoljan za velike zaključke, ali evidentno smanjenje aktivnosti bolesti i poboljšanje kvaliteta života daje nadu obolelima od RA.

P 31

PREVALENCIA BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM U OPŠTINI ŠABAC*Aleksandar Jovanovski¹, Mirjana Vasić², Ivana Cvejić²*Opšta bolnica Šabac-Služba za interne bolesti¹, Dom zdravlja Šabac²

Uvod: Reumatoidni artritis (RA) je najčešće zapaljenjsko, reumatsko oboljenje u svetu sa prevalencom od 0,5-1% opšte populacije. Žene oboljevaju 2-3 puta češće, najčešće u 4 deceniji života.

Cilj rada: Odrediti prevalencu RA i morbiditet po polu i godinama života pri pojavi bolesti u opštini Šabac.

Materijal i metode: Učinjena je studija preseka (po polu i godištu pojave bolesti) svih bolesnika, sa dijagnozom RA, bez umrlih osoba lečenih u periodu praćenja, a koji se leče u Reumatološkoj ambulanti Službe za interne bolesti Opšte bolnice Šabac. Korišćena je zvanična kartoteka ambulante, a parametri su obrađeni metodama demografske statističke analize.

Rezultati: U Reumatološkoj ambulanti Službe za interne bolesti Opšte bolnice u Šapcu, od 1976. god. do 01.06.2008. god. aktivno se leči 645 bolesnik od verifikovanog RA. Bolesnika muškog pola je 138, prosečne starosti 41 +/- 5,15 godina, a žena 507, prosečne starosti 36 +/- 4,18 godina. Odnos po polu (ž:m) je 3,67. U odnosu na godine života kada je bolest dijagnostikovana rezultati su sledeći: od 16.-20. god. života 19 bolesnika, muškaraca 5, a žena 14; od 21.-30. god. života 183 bolesnika, muškaraca 25, a žena 158; od 31.-40. god. života 321 bolesnik, muškaraca 68, a žena 253; od 41.-50. god. života 66 bolesnika, muškaraca 22 i 44 žene; od 51.-60. god. života 38 bolesnika, 13 muškaraca i 25 žena i preko 61 godine života 18 bolesnika, muškaraca 5 i žena 13. Najčešća pojava oboljenja je bilo u četvrtoj deceniji, kod oba pola. Prema podacima iz 2007. godine opština Šabac ima 123 000 stanovnika, pa je prevalenca bolesnika sa RA 0,524 %.

Zaključak: Prevalenca bolesnika sa RA u opštini Šabac se slaže sa svetskim statistikama kako prema opštoj populaciji tako i prema polu i godinama života kada je oboljenje dijagnostikovano. Prevalenca je nešto manja od očekivane iz nekoliko razloga: nepotpuno javljanje i započinjanje lečenja u Reumatološkoj ambulanti; određen broj nisko evolutivnih bolesnika koji se leče u drugim službama Opšte bolnice i Doma zdravlja Šabac, uz neprepoznavanje osnovne bolesti (RA); delimično rasipanje bolesnika koji se leče u okolnim domovima zdravlja, tercijarnim ustanovama, itd.

P 32

UTICAJ SOCIOEKONOMSKOG STATUSA I DOSTUPNOSTI REUMATOLOGA NA TOK I PROGNOZU REUMATOIDNOG ARTRITISA – PRIKAZ SLUČAJA*Zoran Stanojević*

Dom zdravlja Žagubica

Uvod: Reumatoidni artritis je česta sistemska bolest vezivnog tkiva sa pretežnom lokalizacijom na sinovijalnim zglobovima, ali i vanzglobnim manifestacijama, koja je značajni razlog morbiditeta, invalidnosti i mortaliteta. Kako je bolest imunološki najaktivnija u prvih 12 nedelja i u tom periodu dolazi do najznačajnijih destruktivnih promena na zglobovima, veoma je važno da se sa lečenjem otpočne što ranije, najbolje u tom periodu.

Cilj rada: Cilj rada je da se pokaže nepovoljan uticaj lošeg socioekonomskog statusa bolesnika i nedostupnost reumatologa u Opštini Žagubica na tok i prognozu reumatoidnog artritisa.

Materijal i metode: U radu je prikazan slučaj bolesnice stare 51 godinu obolele od reumatoidnog artritisa. Za postavljanje dijagnoze i utvrđivanje stadijuma u kome se bolest nalazi korišćeni su: anamneza, klinički pregled, laboratorijske analize i radiološki snimci.

Rezultati: Bolesnica N M stara 51 godinu javlja se kod reumatologa zbog jakih bolova i otoka u oba kolena. Bolest je naglo počela pre dvanaest do trinaest godina, povišenom temperaturom, slabošću, bolovima u zglobovima obe šake i ručna zgloba, oba laktva i kolena i oba stopala. Lečena je kod ortopeda i lekara opšte prakse antireumaticima i kortikosteroidima bez vidljivih rezultata, tako da je došlo do destrukcije zglobova, deformacija i kontraktura posebno u malim zglobovima šaka i stopala, laktovima i kolenima. Laboratorijske analize u fiziološkim granicama sem ubrzane sedimentacije eritrocita i pozitivnog RF. Radiološki izražena periartikularna osteoporoza, sužen zglobni prostor, koštane erozije i ciste, subluksacije i deformacije zglobova i ankiloze. S obzirom da se sa adekvatnim lečenjem nije otpočelo u optimalnom vremenu, zbog lošeg socijalno ekonomskog statusa i nedostupnosti reumatologa, moraju se prihvatiti ograničeni ciljevi lečenja: ublažavanje tegoba, zaustavljanje zapaljenjskog procesa i sprečavanje dalje destrukcije zglobova, očuvanje i popravljanje trenutnog funkcionalnog statusa i lečenje koegzistirajućih bolesti.

Zaključak: Prikazani slučaj bolesnice obolele od reumatoidnog artritisa koja živi u sredini sa retkom naseljenošću, ekonomski je nerazvijena i nema dostupnog reumatologa pokazuje poguban uticaj kasnog postavljanja dijagnoze i otpočinjanja lečenja sa BML na tok i definitivni ishod bolesti. Zbog toga sam mišljenja da zakonodavac treba da koriguje svoj stav u pogledu normativa za zapošljavanje lekara određenih specijalnosti u takvim sredinama.

P 33

ARTHRITIS RHEUMATOIDES SEROPOZITIVA- PRIKAZ SLUČAJA*Dr. Veroslava Pajić*

Dom zdravlja Lučani, Zdravstveni centar Čačak

Uvod: Reumatoidni artritis je hronična, inflamacijska, sistemska bolest, koja se najčešće ispoljava u diartrotičkim zglobovima. Glavna klinička manifestacija bolesti je prisustvo poliartikularnog, perzistentnog, simetričnog i progresivnog sinovitisa, koji tokom vremena dovodi do ireverzibilnih anatomskih oštećenja diartrotičkih zglobova, nastanka deformacija, a ređe ankiloze zglobova i teškog invaliditeta bolesnika.

Cilj rada: Prikazati pacijenta obolelog od reumatoidnog artritisa.

Materijal i metode: Vršeno je kliničko, laboratorijsko i rendgensko ispitivanje.

Rezultati: Bolesnica 56 godina stara javila se reumatologu zbog bolova u zglobovima šaka, stopala, laktovima, ramenima, kolenima. Prve tegobe su se pojavile pre dve godine. Bolovi u zglobovima su inflamatornog karaktera, praćeni jutarnjom ukočenošću. Upućena je na RI-Beograd pod sumnjom na reumatoidni artritis. Na prijemu svesna, orijentisana, afebrilna, eupnoična. Internistički nalaz uredan. Reumatološki status: artritis RC zglobova, MCP 2, 3 obe šake, PIP 2, 3, 4 i 5 obe šake. Periartikularni otok desnog skočnog zgloba, bolni i zadebljani MTP zglobovi stopala. Haluks valgus oba stopala.

Laboratorijske analize: SE 23, Hb 135, Er 4,52, L 6,4, Tr 363, kreatinin 70,5, AF 78, GGT 7,98, AST 12,7, ALT 11,2, glikemija 5,42, RF – pozitivan, ANA – pozitivana u titru 1/20, urin – b.o.

RTG šaka – suženje zglobnih prostora ručja, više desnog. Erozivne promene na procesusu stiloideusu obostrano, suženje zglobnih prostora MTP i PIP zglobova sa subkortikalnim cistama. Degenerativne promene pojedinih PIP zglobova najizraženije u nivou PIP 5 leve šake.

RTG stopala – mutilantne promene MTP i PIP zglobova. Postavljena je dijagnoza reumatoidnog artritisa. Započeta je terapija metotreksatom 10mg nedeljno uz simptomatsku terapiju antireumaticima. Dan nakon uzimanja metotreksata pila je Folan 2x5mg. Posle medikamentne i fizikalne terapije, pacijentkinja se bolje osećala i otpuštena je kući.

Zaključak: Pacijent boluje od seropozitivnog reumatoidnog artritisa. Dijagnoza je postavljena na osnovu prisustva hroničnog poliartritisa simetrične lokalizacije, dugotrajne jutarnje ukočenosti, radioloških promena šaka i stopala i pozitivnog serumskog reumatoidnog faktora.

REUMATSKE BOLESTI KOD DECE

USMENA SAOPŠTENJA (US)

US 16

UTICAJ ANTI-TNF TERAPIJE NA NIVO DNASE I U JIA*Jelena Vojinović¹, Jelena Bašić², Gordana Sušić³, Nemanja Damjanov³, Gordana Kocić³*¹Dečija interna klinika, Klinički Centar Niš, ²Institut za biohemiju Medicinski fakultet Niš, ³Institut za reumatologiju Beograd

Uvod: Nemogućnost da se adekvatno razgrade produkti DNK nakon apoptoze ćelija dovodi do hronične aktivacije mehanizama urođenog imunskog odgovora što za posledicu može imati održavanje hronične inflamacije i nastanak artritisa. Dnasa I je enzim koji omogućava razgradnju ostataka DNK te u njenom nedostatku dolazi do akumulacije ne razgrađenih partikula DNK što stimuliše aktivnost fagocita i povećanu produkciju proinflamatornih citokina, posebno TNF.

Cilj rada: Utvrditi aktivnost DNase I u JIA i uticaj primene anti TNF terapije na aktivnost ovog enzima.

Materijal i metode: Kod 25 JIA bolesnika uzimani su uzorci seruma pre i godinu dana posle primene anti-TNF terapije (etanercept) u kojima je određivana aktivnost alkalne Dnase I metodom merenja kiselih rastvorljivih nukleotida spektrofotometrijski na 260 nm. Terapijska efikasnost procenjivana je praćenjem šest varijabli definisanih ACR PEDI (SE, VAS lekara, VAS bolesnika, CHAQ, broj zglobova sa ograničenom pokretljivošću i broj zglobova sa aktivnim artritism) skorom a primenom Spearman rank korelacione analize testirano je da li nivo Dnase I koreliše sa nekim od praćenih kliničkih parametara. Svi bolesnici lečeni su sa 0,4 mg/kg etanercepta dva puta nedeljno subkutano.

Rezultati: Uzrast bolesnika bio je $14,7 \pm 4,22$ godine, bilo je 75% devojčica, prosečna dužina trajanja bolesti iznosila je $6,59 \pm 2,76$ godina. Zastupljenost podtipova JIA bila je: sistemski 8%; poliartikularni RF- 28%; poliartikularni RF+ 25%; ERA 17% i prošireni oligo 21%. Rezultati naše studije pokazali su da JIA bolesnici imaju statistički značajno snižen nivo aktivnosti Dnase I a da terapija etanreceptom dovodi do statistički značajnog povećanja aktivnosti ovog enzima ($2,934$ vs. $4,184$ ng/ml; $p < 0,01$). Korelaciona analiza, pokazala je statistički značajnu korelaciju aktivnosti Dnase I sa AA ($r = -0,993$ $p < 0,01$) i drugim kliničkim parametrima pre i posle primene anti-TNF terapije.

Zaključak: Rezultati naše studije pokazuju da kod JIA bolesnika postoji snižena aktivnost Dnase I što može biti jedan od etio-patogenetskih mehanizama nastanka artritisa. Primena anti-TNF terapije indukuje povećanje aktivnosti Dnase I što je moguće jedan od mehanizama pozitivnog terapijskog efekta ovog biološkog leka.

POSTERI (P)

P 34

ALGORITAM ZA KLINIČKU SLIKU I LIJEČENJE JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA*B. Marjanović, Đ. Stevanović-Papić, B. Babić, G. Mirković*

Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju 'Dr Miroslav Zotović' Banja Luka

Uvod: U sklopu kompleksnog liječenja djece sa juvenilnim idiopatskim artritismom u našoj ustanovi sprovodi se ambulantni i stacionarni tretman ove djece.

Cilj rada: Izrada algoritma kliničke slike i fizikalnog tretmana i rehabilitacije koji će omogućiti kvalitetniji život djece oboljele od JIA

Materijal i metode: U sklopu timskog rada sa specijalnostima koje su uključene u liječenje ove djece, po protokolu za reumatska oboljenja, u našoj ustanovi se sprovodi tretman po algoritmu koji smanjuje neželjene efekte i doprinosi povećanju kvaliteta života ove djece.

Rezultati: Uključivanje djece u terapiju po protokolu a prema kliničkoj slici zahvaćenih zglobova došlo je do poboljšanja pokretljivosti, smanjenja bolova i otoka što olakšava aktivnosti svakodnevnog života.

Zaključak: Izrada multidisciplinarno izrađenog algoritma liječenja djece sa JIA u čijem sklopu će postojati fizikalni tretman i rehabilitacija predstavlja imperativ koji je potrebno sprovoditi u praksi.

P 35

MAS (SINDROM AKTIVACIJE MAKROFAGA) U SISTEMSKOM JIA - PRIKAZ BOLESNIKA*Dragana Lazarević, Jelena Vojinović*

Klinika za dečje interne bolesti, Klinički centar Niš, Srbija

Uvod: Sindrom aktivacije makrofaga je ozbiljna i teška, ponekad smrtonosna komplikacija sistemskog oblika JIA.

Cilj rada: Prikazujemo devojčicu MJ uzrasta 10 godina sa razvojem MAS šest godina od dijagnoze sistemске forme JIA.

Materijal i metode: Bolest počela u četvrtoj godini, pojavom eksudativnog perikarditisa sa pretećom tamponadom kada je postavljena dijagnoza i lečena steroidima i NSAIL. U remisiji je bila tri godine, da bi u sedmoj godini posle respiratorne infekcije dobila artritis, kada je u terapiju uveden Metotrexat, koji je nakon godinu dana po postizanju kliničke remisije isključen. Naredne tri godine devojčica je bez tegoba i nije se javljala na kontrolne preglede, sve do oktobra 2007. godine kada se ponovo hospitalizuje zbog febrilnosti, eritematozne ospe, retrosternalnog bola, opšte slabosti, bolova u vratu, zglobovima i trbuhu, artritisa oba zgloba ručja i desnog lakatnog zgloba, jutarnje ukočenosti, cervikalne limfadenopatije, gušobolje i aftoznih promena usne duplje i mioperikarditisa.

Rezultati: Započeta terapija bolusima Methyl-prednisolona, a zatim steroidima per os u dozi od 2mg/kg i NSAIL. Nakon dve nedelje dolazi do delimičnog povlačenja tegoba (dominantno se povlači slika peritonitisa i perikarditisa, padaju vrednosti srčanih izoenzima), ali se održavaju epizode febrilnosti praćene ospom i jutarnjom ukočenošću uz visoke vrednosti SE, CRP-a i leukocita. Zbog ovoga ponovljeni su bolusi Methyl-prednisolona (ukupno tri) i u terapiju uveden CyA uz nastavak steroidne terapije 2mg/kg/dan. Naredne tri nedelje relativno stabilna, ali postaje Kušingoidna uz povremene febrilnosti i skokove tenzije, koja se normalizuje na primenu Zorkaptila. U četvrtoj nedelji hospitalizacije dobija hipertenzivnu krizu (TA 210/160mmHg) praćenu sa dva konvulzivna napada. Intenzivnom antihipertenzivnom i antiedematoznom terapijom tenzija je normalizuje i nema pojave konvulzivnih napada. Pored redovne terapije sve vreme i na antibiotskoj terapiji (Vancomycin, Tolyca i antimikotik) ipak se održavaju povremene epizode febrilnosti sa eritematoznom ospom uz umerene znake artritisa. Posle šest nedelja lečenja dolazi do pojave intenzivnog bola u epigastrijumu i difuzne bolne osetljivosti trbuha (po tipu peritonitisa) i pojave purpurične ospe difuzno po telu. Laboratorijske analize ukazuju na trombocitopeniju (46), hipertrigliceridijemiju (5,96), nagli porast transaminaza (GOT=1281, GPT=512), LDH(10403) i izrazitu hiponatrijemiju(112 mmol/L) uz hiperferitinemiju(746 mmol/L). Ehokardiografski verifikovan recidiv perikarditisa uz pojavu opšteg lošeg stanja bolesnice i oligurije. Postavljena dijagnoza MAS i zbog neophodnosti hemodijafiltracije prevedena u OIN IMD Beograd. U toku naredna dva meseca na intenzivnoj steroidnoj terapiji i stalnim hemodijafiltracijama uz održavanje opteg teškog stanja i poremećaja koagulacije sa pojavom nekrotičnih vaskulitiskih promena po koži (lečena u barokomomori). Po relativnoj stabilizaciji opteg stanja prevedena u Tiršovu zbog neophodnosti hemodijalizacije gde se i sada nalazi zbog teške bubrežne insuficijencije i opšteg lošeg stanja.

Zaključak: MAS predstavlja tešku, po životnu prognozu neizvesnu komplikaciju (smrtnost do 70%), koja se javlja kod SJIA. Primena anti IL-1, koja u našoj zemlji nije moguća, po nalazima nekih autora može poboljšati ishod lečenja.

P 36

KLINIČKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA SA ANA POZITIVNIM I ANA NEGATIVNIM OLIGOARTRITISOM*Gordana Vijatov-Đurić, Jelena Tomić, Andrea Đuretić*

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad

Uvod: Oligoartritis je oblik juvenilnog idiopatskog artritisa koji se karakteriše inflamacijom 1 do 4 zglobova tokom prvih 6 meseci bolesti. Deli se na dve podgrupe: perzistentni (artritis do 4 zglobova tokom celog toka bolesti) i proširen oligoartritis (artritis 5 ili više zglobova nakon prvih 6 meseci). Jedini značajan laboratorijski nalaz je prisustvo antinukleusnih antitela (ANA).

Cilj rada: Komparacija kliničkih karakteristika bolesnika sa ANA pozitivnim i ANA negativnim oligoartritisom.

Materijal i metode: Analizirane su demografske i kliničke karakteristike 24 bolesnika sa dijagnozom oligoartritisa koji se kontrolišu na Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine. U statističkoj obradi primenjen je Studentov t test i Fischerov test tačne verovatnoće.

Rezultati: Od 24 bolesnika, 75% (16 sa perzistentnim i 2 sa proširenim oligoartritisom) imalo je pozitivna, a 25% (5 sa perzistentnim i 1 sa proširenim oligoartritisom) negativna ANA. U prvoj grupi bolest je prosečno trajala 5, a u drugoj 4 godine. Kod ANA pozitivnih oligoartritisa predominirao je ženski (78%), a kod ANA negativnih, muški pol (100%). Uzrast na početku bolesti bio je signifikantno niži kod ANA pozitivnih bolesnika (3,5 god./5,5 god., $p < 0,05$). Nije bilo statistički značajne razlike u pojavi asimetričnog artritisa (ANA+/ANA- = 72%/66%, $p = 0,371$), niti u monoartikularnoj prezentaciji artritisa (ANA+/ANA- = 44%/33%, $p = 0,330$). Kod ANA pozitivnih bolesnika signifikantno je bila češća zahvaćenost kolena (ANA+/ANA- = 94%/66%, $p = 0,013$), dok je procentualna zastupljenost malih zglobova i zglobova gornjih ekstremiteta, bila slična u obe grupe (ANA+/ANA- = 34%/33%). Hronični prednji uveitis imala su dva bolesnika sa perzistentnim ANA pozitivnim oligoartritisom. Radiografske promene registrovane su takođe kod 2 bolesnika iz iste grupe. Analizom ishoda na kraju ispitivanog vremenskog intervala, nije nađena statistički značajna razlika u broju bolesnika sa aktivnim artritisima (ANA+/ANA- = 22%/33%, $p = 0,340$; prosečan broj zahvaćenih zglobova ANA+/ANA- = 2/3), niti u zastupljenosti bolesnika sa ograničenim obimom pokreta (ANA+/ANA- = 44%/33%, $p = 0,330$).

Zaključak: Analizom ANA pozitivnih i ANA negativnih oligoartritisa utvrđena je značajna disocijacija u polnoj strukturi, uzrastu na početku bolesti i zastupljenosti artritisa kolena, kao i pojava hroničnog prednjeg uveitisa kod ANA pozitivnih bolesnika. Ishod bolesti na kraju posmatranog vremenskog intervala bio je sličan.

DEGENERATIVNE BOLESTI ZGLOBOVA I KIČMENOG STUBA DRUGE REUMATSKE BOLESTI

US 17

SINOVITIS – UZROK BOLA I POGORŠANJA TEGOBA U OSTEOARTROZI KOLENA

Sandra Živanović¹, Ljiljana Petrović Rackov², Dušan Vučelić³, Danilo Vojvodić⁴, Zoran Mijušković⁵

¹Dom zdravlja Kragujevac; ²Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju VMA, ³Institut za transfuziologiju VMA, ⁴Institut za medicinska istraživanja VMA, ⁵Institut za biohemiju VMA

Uvod: Osteoartroza (OA) kolena je degenerativno oboljenje zglobova progresivnog karaktera. Uzrokuje intenzivne bolove i ograničene pokrete u kolenu i remeti svakodnevne aktivnosti.

Cilj rada: Cilj rada je uporedna analiza kliničkog i artrosonografskog pregleda (UZ) kod bolesnika sa OA kolena.

Materijal i metode: Kod 88 bolesnika sa dijagnozom primarne OA kolena urađen je klinički i UZ pregled kolena. Intenzitet bola kolena je određen ocenom bolesnika na VAS bola, funkcionalna sposobnost HAQ indexom, a veličina sinovitis sa UZ pregledom prednjim longitudinalnim pristupom sondom od 10MHz na aparatu SDU-1200.

Rezultati: UZ je urađen kod 88 bolesnika, 20 (22,7%) muškaraca i 68 (77,3%) žena sa primarnom OA kolena.

Kliničkim pregledom je utvrđen minimalan izliv kod 34,1% bolesnika, umeren kod 22,7%, značajan kod 4,5%, a bez izliva je bilo 38,6% bolesnika. Proliferacija sinovijalne membrane (sinovitis) je dokazana kod 67% bolesnika, 17,0% je imalo nodularni, 30,7% difuzan, a 19,3% nodularno-difuzni tip sinovitisa. Kod 75% bolesnika UZ je utvrđena efuzija. Postoji značajna razlika veličine sinovitisa u SR ($p = 0,000$), MR ($p = 0,006$) i LR ($p = 0,000$) između bolesnika kod kojih je izliv odsutan, minimalno, umereno ili značajno prisutan. Srednja vrednost veličine sinovitisa u SR kod bolesnika sa značajnim izlivom je 6,68(2,93-10,04) mm, u MR 1,57(0-5,53)mm, a u LR 6,18(3,44-7,10) mm. Bolesnici sa umerenim i minimalnim izlivom su imali sinovitis samo u LR, veličine 2,21(0-5,01) mm i 2,12(0-3,43)mm. Kod bolesnika bez izliva ocena bola na VAS je 50(30-70), sa minimalnim i umerenim izlivom 60(50-80), a sa značajnim izlivom 70(60-95) ($p = 0,014$). Kod bolesnika bez efuzije ocena na VAS je 50(30-72,5), a sa efuzijom 60(50-80) ($p = 0,024$). Kod bolesnika bez sinovitisa ocena na VAS je 50(30-75), sa sinovitisom nodularnog tipa 70(50-90), difuznog i nodularno-difuznog tipa 60 (50-80) ($p = 0,029$).

Postoji značajna povezanost ocene na VAS u pozitivnom smeru sa veličinom efuzije u LR ($r = 0,238$, $p = 0,025$) i sinovitisom u LR ($r = 0,215$, $p = 0,044$). Nije nađena povezanost ocene na VAS sa veličinom efuzije u SR ($r = 0,238$, $p = 0,025$) i MR ($r = 0,238$, $p = 0,025$) i sinovitisom u SR ($r = 0,238$, $p = 0,025$) i MR ($r = 0,238$, $p = 0,025$).

Postoji značajna povezanost u pozitivnom smeru ocene na VAS sa HAQ indeksom ($r = 0,502$, $p = 0,000$). Srednja vrednost HAQ indeksa kod bolesnika sa odsutnim i minimalnim izlivom je 1,37(1,21-1,75), umerenim 1,62(1,37-1,75) i značajnim 1,99(1,49-2,30) ($p = 0,078$). Multivarijantna binarna logistička regresija pokazuje da HAQ indeks zavisi od prisustva lateralne efuzije u pozitivnom smeru ($p = 0,014$).

Zaključak: Umerena ili značajna zglobna efuzija i sinovijalna proliferacija dovode do pogoršanja bola kod OA kolena. Veća inflamacija u kolenu znatno limitira fleksiju, a ako je u LR izaziva intenzivniji bol. Bolesnici sa većim telesnim oštećenjem imaju intenzivniji bol i često efuziju u LR.

US 18

ZNAČAJ MERENJA ŠIRINE ZGLOBNOG PROSTORA SA STANDARDNIH RTG SNIMAKA KOD OSTEOARTROZE KOLENA

Milijanka Lazarević (1), Biljana Erdeljan (1), Nada Naumović (2)

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

Uvod: Mnoga ispitivanja su pokazala da radiografija nije dovoljno senzitivna metoda za rano otkrivanje strukturnih oštećenja hrskavice u osteoartrozi (OA) i da širina zglobne pukotine (ŠZP) na standardnim Rtg snimcima ne koreliše dobro sa bolom kao osnovnim simptomom bolesti. Sa druge strane rezultati ispitivanja zasnovani na magnetnoj rezonanci (MRI) su pokazali čvrstu povezanost između bola, oštećenja hrskavice i ŠZP.

Cilj rada: Proveriti da li manuelno merenje ŠZP sa Rtg snimaka može poslužiti za procenu i praćenje težine bolesti kod blažih oblika OA kolena.

Materijal i metode: Ispitivanje je obuhvatilo 50 bolesnika sa ispunjenim ACR kriterijumima za OA kolena. Faktor isključenja je bio teži oblik anatomskog oštećenja zgloba. Jačina bola je izražena u mm na VAS i izračunat je WOMAC-A in-

deks za bol. Svima je urađeno snimanje u stojećem položaju sa ispravljenim kolenima, spojenim petama i punim osloncem na obe noge, uz fiksnu rotaciju stopala lateralno za 15 stepeni i fiksni nagib snopa X – zraka od 5 stepeni. ŠZP je merena manuelno uz pomoć noniusa na medijalnom delu zgloba sa preciznošću 0,1 mm na vertikalnoj liniji najvećeg suženja od središnje tačke konveksiteta femoralnog kondilusa do osovine tibijalnog platoa. Sva snimanja i merenja su obavile iste osobe na isti način.

Rezultati: Prosečna starost bolesnika je bila 59,2 godine (SD=10,0, opseg od 39 do 80 godina). Među njima je bilo 39 žena (78%) i 11 muškaraca (22%). Prosečan BMI je iznosio $27,8 \pm 4,1$ kg/m². Prosečna vrednost bola je bila 22,2, (SD=19, opseg od 1 do 83). Prosečna ŠZP bolnog kolena iznosila je $3,04 \pm 1,01$ mm (opseg 0,3–4,9). Korelacionom analizom je ispitana povezanost ŠZP i jačine bola i utvrđena slaba i negativna korelacija ($r = -0,185$).

Zaključak: Statistički dobijena slaba korelacija kompromituje značaj merenja ŠZP sa standardnih RTG snimaka za praćenje i procenu prognoze OA kolena, a kako je MRI skupa za rutinsku upotrebu nije korisno olako isključiti ovu mogućnost. Treba pokušati greške snimanja i merenja svesti na minimum standardizovanjem načina pozicioniranja, snimanja i merenja ŠZP.

US 19

TERAPIJA NATRIJUM HIALURONATOM I BETAMETAZONOM U POREĐENJU SA DIKLOFENAK DUO 75MG U GONARTROZI

Nenad Prodanovic, Ljiljana Petrovic Rackov, Jaroslav Bojović, Boris Šekler, Ksenija Gardašević
Vojnomedicinska akademija, Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju. Beograd

Uvod: Gonartroza predstavlja destrukciju zglobne hrskavice i subhondralne kosti koja se manifestuje razvojem boli u kolenu, krepitacijama i ograničenjem pokretljivosti zgloba. Patofiziološki ovaj proces uključuje interakciju brojnih faktora među kojima su vodeći: biodinamske karakteristike zgloba, genetski faktori, ćelijski i biohemijski procesi indukovani inflamacijom.

Cilj rada: Ispitati terapijsku efikasnost različitih modaliteta lečenja na smanjenje bola kod pacijenata sa gonartrozom.

Materijal.metode: U periodu od aprila 2007 do maja 2008 godine proveli smo ispitivanje kod 28 pacijenata sa gonartrozom prosečne starosti 65 god (od 56 do 74 god), terapijsku efikasnost smo vrednovali vizueln-analognom skalom (VAS) boli koja se inicijalno prosečno kretala oko 55 mm. Uključeni su pacijenti kod kojih je dokazan II i III radiografski stadijum gonartoze po Kellegren-Lawrence. Pacijente smo podelili u tri grupe (A.B.C.). A grupa 12 pacijenata koji su tretirani sa Diklofenak duo 75mg tableta dnevno tokom 21 dan, uz Omeprazol tablete 2x1 kao prevenciju neželjenih stomačnih efekata. B grupu 9 pacijenata koji su lečeni sa tri intra-artikularne injekcije Natrijum Hialuronata 'OrtoVisc' primenjene na nedelju dana i C grupa 7 pacijenata kod kojih je primenjen OrtoVisc i inicijalno po istom protokolu i.a. primenjena instilacija Betametazonom 'Diprophos'. Efikasnost je vrednovana koristeći VAS skalu za bol nakon tri nedelje i 6 meseci.

Rezultati: Nakon tri nedelje u grupi A kod 2(16.6%) nije bilo terapijskih efekata, a nakon 6 meseci još 4 (33.3%) imalo je recidiv bolesti. Grupa B kod 1(2.8%) nije bilo efekata nakon tri nedelje, a posle 6 meseci recidiv bolesti imala su 2 pacijenta (22.2%). U C grupi nakon tri nedelje svi pacijenti su imali remisiju bolesti a nakon 6 meseci 1(14%) imao je recidiv bolesti.

Zaključak: Naša studija je pokazala da intraartikularna primena Natrijum Hialuronata sa inicijalnom primenom Betameazona dobar modalitet za lečenje pacijenata sa gonartrozom u II i III stadijum bolesti.

US 20

TERAPIJSKI EFEKAT LOKALNE PRIMENE GLUKOZAMINSKOG PREPARATA SA METILSULFONIL-METANOM I BOSWELLIOM SERRATIOM KOD BOLESNIKA SA GONARTROZOM

Goran Vidić; Zoran Antić; Zvezdana Antić; Dragan Vasić; Dušan Mustur; Vjerslava Slavić

Ortopedsko-traumatološka klinika KC Niš – Niš, Zdravstveni centar Aleksinac – Aleksinac, Institut 'Simo Milošević' – Igalo

Uvod: Osteoartritis(OA) je sinonim za degenerativna obolenja zglobova, osteoartrozu i artrozu. Sastavni deo proteoglikana artikularne hrskavice je glukozamin i smatra se da je odgovoran za mehaničko-elastično funkcionisanje zgloba. Njegova spora produkcija od strane hondocita ili nedostatak u velikoj meri doprinose smanjenju funkcionalnih karakteristika zglobova i da se očekivati da njegova suplementacija može da smanji progresiju obolenja.

Cilj rada: Utvrditi terapijski značaj lokalnog glukozaminskog preparata sa MSN-om i Boswelliom serratiom nakon 15-to dnevne ultrazvučne terapijske fizikalne procedure.

Materijal i metode: U Zdravstvenom centru Aleksinac je ispitano 120 bolesnika sa gonartrozom (ARA kriterijumi 1987). Svi bolesnici su klinički imali otok i lokalizovanu bol kolennog zgloba i bili su sa najmanje drugim stepenom radioloških

promena po Kellgren-Lawrence-u. Bolesnici su tokom istraživanja podeljeni u 2 grupe. Prva grupa bolesnika (60 bol.) je imala gonartrozu II stepena i njima je lokalno ultrazvučno (0,5w/cm²) aplikovan glukozaminski preparat (A grupa). Kontrolna grupa bolesnika (60 bol.) sa gonartrozom II stepena je u terapiji imala fizikalnu proceduru ultrazvuk (0,5w/cm²), bez lokalne primene glukozaminskog preparata (B grupa).

Terapijski efekat ovog preparata je procenjivan na više načina. Lequesne's-ovim funkcionalnim indeksom osteoartroze kolena je određivan funkcionalni kapacitet ovog zgloba na početku i na kraju istraživanja.

Rezultati: Analizom je utvrđeno da je prosečna starost bolesnika A grupe bila 46,98 god., a kontrolne B grupe 47,06 god. Na kraju istraživanja rezultatima je konstatovano da je nakon fizikalnog terapijskog tretmana došlo do značajnog smanjenja jačine bola na VAS skali u odnosu na bolesnike kontrolne grupe (p manje 0.01 - Pirsonova korelacija), pri čemu je tokom ove fizikalne primene došlo do poboljšanja funkcionalnog kapaciteta (Lequesne's-ov funkcionalni indeks) osteoartroznih kolenih zglobova ispitanika obeju grupa (A grupa - p manje od 0.1, kontrolna B grupa - p manje od 0.5), tj bolesnicima kojima je lokalno aplikovan glukozaminski preparat značajno je poboljšan funkcionalni status kolena u odnosu na bolesnike B grupe (p manje od 0.01 - Pirsonova korelacija).

Zaključak: Kod bolesnika sa gonartrozom ultrazvučna lokalna primena glukozaminskog preparata sa metilsulfonil-metanom i boswelliom serratiom može imati značaj u kontroli bola i značajno uticati na poboljšanje funkcionalnog kapaciteta kolenih zglobova.

POSTERI (P)

P 37

LEČENJE VANZGLOBNOG REUMATIZMA DIKLOFENAK DUO 4% SPRAY GEL-om

S. Branković, S. Janjić

Institut za reumatologiju Beograd

Vanzglobni reumatizam predstavlja oboljenje struktura oko zgloba tj. tetivnih pripoja, tetiva i tetivnih omotača, kapsule zgloba, mišića i mišićnih fascija.

Najčešće su promene oko zglobova koji su više opterećeni ili prave veći obim pokreta: ramena, laktovi, ručni zglobovi, kolena i skočni zglobovi.

Tegobe počinju naglo, posle ekstremne upotrebe zgloba ili naglog pokreta, kao i zbog traume.

Manifestuju se bolom na mestu pripoja mišića koji se pojačava pri zatezanju zahvaćenog mišića i bolnim i ograničenim pokretima u zglobu. Bol je izazvan iznenadnim zatezanjem mišićnog pripoja, tetive ili kapsule zgloba pošto se na tom mestu razvija zapaljenje (entezitis, tendinitis, capsulitis) ili dolazi do parcijalne povrede tetive ili mišića.

Diklofenak duo 4% spray gel (Pharma Swiss) je formulacija Diklofenak natrijuma za lokalnu primenu sa jakim analgetskim i antiinflamacijskim delovanjem. Nova jedinstvena formulacija sa mikrigranulama omogućava visoku koncentraciju leka na mestu primene, brz početak i dugotrajno dejstvo kako analgetsko tako i antiinflamacijsko.

Cilj rada je bio da se ispita analgetski efekat Diklofenak duo 4% sprej gela kod bolesnika sa vanzglobnim reumatizmom, vreme za koje dolazi do značajnog smanjenja bola kao i period kada dolazi do potpunog prestanka bola.

Materijal i metode: Uključili smo 32 bolesnika (23 ž i 9 m) sa različitim vanzglobnim oboljenjima i to:

Tendinitis ramena	6 bol.
Epikondilitis lakta	7
Epikondilitis kolena	9
Tendinitis ručja ili šake	4
Entezitis subscapularis	2
Peritrohanteritis	4 bolesnika

Pratili smo bol u miru, bol pri pokretu na VAS 0-100 mm., vreme kada je došlo do značajnog smanjenja bola i tada ponovo merili bol u miru i pri pokretima, kao i vreme kada je došlo do potpunog prestanka bolova. Takođe smo pratili potrebu primene dodatne medikacije analgeticima i NSAIL, i dužinu trajanja ove terapije. Na kraju ispitivanja pratili smo ocenu bolesnika i ocenu ispitivača (odlično, veoma dobro, dobro i bez efekta)

Diklofenak duo 4% spray gel primenjivan je 3x dnevno na bolno mesto sa blagim utrljavanjem.

Rezultati:

Starost bolesnika	55,35±12,77 godina
Trajanje tegoba	5,91±7,64 meseci (0,1-12 m)
Bol u miru na početku	24,74±17,62 mm
Bol pri pokretu na početku	60,93±13,56 mm
Značajno smanjenje bola	3,93±1,65 dana
Bol u miru II	10,12±10,06 mm
Bol pri pokretu II	33,64±16,42 mm
Potpuni prestanak bola	8,31±3,06 dana

Posle primenjene terapija došlo je do značajnog smanjenja bola, kako u miru (sa 24,74 mm na 10,12 mm, $t=7,53$, $p<0,001$) tako i pri pokretima (sa 60,93 mm na 33,64 mm, $t=14,80$, $p<0,001$), posle prosečno 4 dana.

Ovo smanjenje bola bilo je statistički visoko značajno.

Potpuni prestanak bola imali smo kod 23 (72%) bolesnika, posle prosečno 8,31 dan.

Dodatna terapija analgeticima ili NSAIL bila je potrebna kod 10 bolesnika, prosečno 5,8 dana.

Ocene na kraju ispitivanja:

Bolesnici	Odlično 15	Veoma dobro 6	Dobro 10	Bez efekta 1
Istraživač	Odlično 15	Veoma dobro 5	Dobro 11	Bez efekta 1

Zadovoljavajući efekat (odličan i veoma dobar) imali smo kod 65,6% bolesnika za kratko vreme od 4 dana a samo kod 3% bolesnika nije bilo efekta.

Lošije efekte lečenja povezali smo sa dužim trajanjem tegoba koje su prešle u hroničan bol (prosečno 6 meseci).

Bolesnici kod kojih su tegobe trajale kraće, do 3 meseca (20 bol) imali su značajno brže smanjenje bola, za 3,5 dana a potpuni prestanak kod 90% bolesnika za prosečno 7,68 (3-15) dana. Zadovoljavajući efekat (odličan i veoma dobar) zapazili smo kod 17 (85%) bolesnika ove grupe.

Nismo imali neželjene efekte lečenja, ni lokalne ni sistemske.

Zaključak: Diklofenak duo 4% spray gel je efikasan lek za lečenje vanzglobnog reumatizma bilo koje lokalizacije. Efekat na značajno smanjenje bola je brz (4 dana), a kod oko 2/3 bolesnika dolazi do potpunog prestanka bola posle prosečno 8 dana.

Terapija je uspešnija ako se započne ranije, kod trajanja vanzglobnih tegoba do 3 meseca.

P 38

DOMINANTNA REUMATOLOŠKA OBOLJENJA U RADU SLUŽBE ZA FIZIKALNU MEDICINU DOMA ZDRAVLJA U GRAČANICI

Miodrag Spasić, Nikola T. Kostić, Zvonimir Radić, Rada Trajković, Dragan Todorović

Dom zdravlja Gračanica - Gračanica

Uvod: Reumatološka oboljenja su vrlo česta u fizijatrijskoj praksi. Fizikalna terapija je vrlo bitan činilac u rehabilitaciji i doprinosi bržem i kvalitetnijem oporavku.

Cilj rada: Cilj istraživanja je utvrđivanje zastupljenosti reumatoloških oboljenja u ukupnom broju pregledanih pacijenata, kao i određivanje zastupljenosti ostalih patoloških stanja.

Materijal i metode: U vremenskom intervalu od 1.01. do 31.12.2007. godine, praćeni su svi pacijenti koji su pregledani u službi za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Doma zdravlja u Gračanici. U radu je korišćena Međunarodna klasifikacija bolesti – 10. revizija.

Rezultati: U jednogodišnjem ispitivanom intervalu je bilo ukupno 1721. ispitanika. Ukupno najzastupljenija oboljenja su različita oboljenja kičme koja su bila zastupljena sa 598 (34,74%). U toj grupi dominira lumboišialgija koja se javila kod 215 ispitanika (od ukupnog broja ispitanika) ili 12,5%. Slede cervikalgija sa 63 (3,66%) i išialgija sa 43 (2,5%) pacijenata. Degenerativna oboljenja zglobova su se javila kod 135 ispitanika (7,84%), dok su deformacijska oboljenja kičme su nađena kod 73 pacijenata ili 4,24%. Različita oboljenja mišića su se javila kod 136 ispitanika ili 7,9%. Oboljenja sinovije i tetiva su detektovana kod 38 ispitanika (2,21%).

U grupi ispitanika je bilo 907 (52,7%) žena i 814 (47,3%) muškaraca. Bilo je najviše ispitanika starosti od 51-60 godina (370 ili 24,5%), dok je prosečna starost ispitanika bila 53 godine.

Zaključak: Očigledna je dominantna zastupljenost degenerativnih oboljenja kičme i zglobova u radu kabineta za fizikalnu medicinu.

P 39

INFLAMACIJA U OSTEOARTROZI KOLENA

Sandra Živanović¹, Ljiljana Petrović Rackov², Dušan Vučelić³, Danilo Vojvodić⁴, Zoran Mijušković⁵

¹Dom zdravlja Kragujevac; ²Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju VMA, ³Institut za transfuziologiju VMA, ⁴Institut za medicinska istraživanja VMA, ⁵Institut za biohemiju VMA

Uvod: Osteoartroza (OA) kolena je degenerativno oboljenje zglobova progresivnog karaktera. Periodično, zbog sekundarno nastale inflamacije i proliferacije sinovijalne membrane, može nastati otok sa pogoršanjem tegoba.

Cilj rada: Cilj rada je uporedna analiza kliničkog i artrosonografskog pregleda (UZ) kod bolesnika sa OA kolena u detekciji zglobne inflamacije.

Materijal i metode: Kod 88 bolesnika sa dijagnozom primarne OA kolena urađen je klinički i UZ pregled kolena. Kliničkim pregledom je utvrđen izliv i obim fleksije kolena, a UZ veličina i lokalizacija efuzije prednjim longitudinalnim pristupom sondom od 10MHz na aparatu SDU-1200.

Rezultati: Artrosonografija je urađena kod 88 bolesnika, 20 (22,7%) muškaraca i 68 (77,3%) žena sa primarnom OA kolena. Kliničkim pregledom je utvrđen minimalan izliv kod 34,1% bolesnika, umeren kod 22,7%, značajan kod 4,5%, a bez izliva je bilo 38,6% bolesnika. Kod 75% bolesnika UZ je utvrđena efuzija, a 25% je bilo bez efuzije. Nađeno je da je senzitivnost kliničke dijagnoze izliva 73 %, kao i specifičnost. Efuziju u suprapatelarnom recesusu (SR) kolenog zgloba je imalo 28,4% bolesnika, 27,3% u medijalnom (MR), a 62,5% u lateralnom (LR). Postoji značajna razlika veličine efuzije u SR ($p = 0,000$), MR ($p = 0,008$) i LR ($p = 0,000$) između grupa bolesnika kod kojih je izliv odsutan, minimalno, umereno ili značajno prisutan. Srednja vrednost veličine efuzije u SR kod bolesnika sa značajnim izlivom je 13,85(10,36-17,43)mm, u MR 4,9(0-10,22)mm, a u LR 12,0 (11,34-14,50)mm. Bolesnici sa umerenim i minimalnim izlivom su imali efuziju samo u LR, veličine 6,94(1,16-8,13)mm i 4,9(0-7,25) mm. Proliferacija sinovijalne membrane (sinovitis) je dokazana kod 67% bolesnika. Postoji značajna povezanost obima fleksije u negativnom smeru sa veličinom efuzije u SR ($r = -0,332$, $p = 0,002$), MR ($r = -0,338$, $p = 0,001$) i LR ($r = -0,343$, $p = 0,001$) kao i sa sinovitisom u SR ($r = -0,329$, $p = 0,002$), MR ($r = -0,249$, $p = 0,019$) i LR ($r = -0,263$, $p = 0,013$). Srednja vrednost obima fleksije kod bolesnika sa minimalnim izlivom je bila 120(110-140)°, sa umerenim 110(100-130)°, a sa značajnim 90(82,5-90)° ($p = 0,000$).

Zaključak: Artrosonografija je senzitivnija metoda u dijagnostikovanju i praćenju zglobne efuzije i sinovitisa od kliničkog pregleda i zato treba da postane rutinska i fundamentalna u radu reumatologa. Bolesnici sa OA imaju najčešće efuziju u LR. Veća inflamacija u kolenu znatno limitira fleksiju i otežava kretanje.

P 40

UTICAJ STATINA NA SMANJENJE STEPENA INFLAMACIJE U BOLESNIKA SA VISOKIM KORONARNIM RIZIKOM I GONARTROZOM

Goran Vidić, Zvezdana Antić, Zoran Antić, Dušan Mustur, Jasmina Vidić

Ortopedsko-traumatološka klinika KC Niš; Zdravstveni centar Aleksinac; Institut dr 'Simo Milošević' Igalo

Uvod: Jedan od faktora koji dovode do oštećenja zglobne hrskavice zgloba kolena je i prekomerna težina i to kod osoba koje pored ostalog imaju visok koronarni rizik-SCORE(Systemic Coronary Risk Evaluation) i razvijen metabolički sindrom. Imunološki stav je da osteoartritis predstavlja inflamatorni proces poput ateroskleroze, a da se promena normalne articularne hrskavice odvija kroz degenerativne kaskade, koje po mnogim autorima započinje IL-1beta. Takođe je konstatovano da i u aterosklerozi i u osteoartritisu dolazi do povećanja vrednosti reaktanta akutne faze zapaljenja-CRP-a.

Cilj rada: Utvrditi terapijski efekat Atorvastatina na vrednosti CRP-a kod bolesnika sa visokim koronarnim rizikom SCORE i gonartrozom.

Materijal i metode: U prospektivnoj studiji u ZC Aleksinac učestvovalo je 30 bolesnika prosečne starosti 55,83g., sa SCORE većim od 5%. Svi bolesnici su imali obostranu gonartrozu II stepena po Kallgren-Lawrncw-ovoj skali. Istraživanje je trajalo od 01.01.-01.06.2007g., pri čemu je bolesnicima utvrđivan indeks SCORE na osnovu SCORE tablica i vrednosti CRP nefelometrijskom metodom, na početku i na kraju šestomesečne primene Atorvastatina. Početna doza leka je prve 4 nedelje iznosila 10mg dnevno, zatim je aplikovano 20mg Atorvastatina dnevno uz prethodnu proveru jetrih enzima.

Rezultati: Vrednosti CRP veće 6mmol/l imalo je 58% ispitanika, a CRP veći od 12mmol/l su bile prisutne u 42% ispitivanih bolesnika. Šestomesečnom primenom Atorvastatina je utvrđeno da su vrednosti CRP značajno smanjene (p manje od 0,01). Vrednosti CRP veće od 6-12mmol/l registrovane su samo u 15% ispitanika.

Zaključak: Statini mogu imati značaj u prevenciji i smanjenju stepena inflamacije gonartroze i ateroskleroze.

P 41

KORELACIJA BOLA ISKAZANOG WOMAC NDEKSOM I STRUKTURNOG OŠTEĆENJA STEPENOVANOG PO KELLGREN-LAWRENCE SKALI SA STANDARDNIH RTG SNIMAKA KOD OSTEOARTROZE KOLENA

Milijanka Lazarević⁽¹⁾, Biljana Erdeljan⁽¹⁾, Nada Naumović⁽²⁾

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

Uvod: Standardna radiografija je metoda koja se u kliničkoj praksi koristi za dijagnostiku i praćenje progresije bolesti, ali se zbog nedovoljne senzitivnosti i niza drugih teškoća često kritikuje, pre svega kada je u pitanju kvantitativno izražavanje strukturalnih oštećenja kolena za potrebe kliničkih i epidemioloških istraživanja.

Cilj rada: Da se analizira povezanost bola izraženog WOMAC indeksom u odnosu na strukturalna oštećenja zglobova kolena kod osteoartroze (OA), koja su evaluirana standardnom radiografijom a kvantitativno izražena stepenovanjem po Kelgren-Lawrence skali (KL-s).

Materijal i metode: U ispitivanje je uključeno 50 bolesnika koji su ispunjavali ACR kriterijume za OA kolena. Jačina bola je procenjivana pomoću VAS i izražena WOMAC-A indeksom. Urađeni su Rtg snimci kolena (AP i profil) u stojećem stavu u istoj radiološkoj jedinici na isti način od strane istog tehničara. Iskusi radiolog i reumatolog su uradili stepenovanje po KL-s.

Rezultati: Prosečna starost bolesnika je bila 59,2 godine (SD=10,0, opseg od 39 do 80 godina). Među njima je bilo 39 žena (78%) i 11 muškaraca (22%). Prosečan BMI je iznosio 27,8±4,1 kg/m². Vrednosti domena WOMAC-A upitnika su analizirani u odnosu na KL-s. Prosečna vrednost domena WOMAC-A (bol) za grupu bolesnika sa KL-s vrednošću 1 iznosi 15,7 ± 10,1 sa KL-s vrednošću 2 iznosi 24,4 ± 10,4, a sa vrednošću KL-s 3 iznosi 27,2 ± 12,4. Nismo imali grupu sa vrednošću 4 po KL-s. Statističkom analizom je utvrđeno da je dobijena razlika prosečnih vrednosti u domenu WOMAC-A u odnosu na KL skalu statistički značajna (p= 0,021).

Zaključak: I pored brojnih kritika radiografije i gradiranja kao načina kvantitativnog izražavanja stepena strukturalnog oštećenja zglobova, statistička značajnost razlike potvrđuje da ovaj vid evaluacije strukturalnog oštećenja kolena i objektivizacije bola WOMAC-A indeksom uz pomoć VAS može biti koristan ne samo kliničarima nego i istraživačima.

P 42.

EFEKTI TERAPIJE LASEROM MALE SNAGE I LOKALNE INFILTRACIJE KORTIKOSTEROIDA U RESTITUCIJI POKRETLJIVOSTI ZGLOBA RAMENA KOD BOLESNIKA SA TENDINITISOM BICEPSA

V.Savić, L.J.Konstatinović*, G. Radunović, M.Švenda

Institut za reumatologiju, Beograd, Medicinski fakultet u Beogradu*

Tendinitis bicepsa uzrokovan je inflamacijom tetive nastalom usled trenja, prilikom prolaska kroz bicipitalni žleb. Pored bola, prisutna je narušenom funkcija zglobova ramena. Najčešći terapijski pristupi jesu infiltracije kortikosteroida, a u poslednjoj dekadi se primenjuje laser male snage.

Ciljevi: 1. Utvrditi terapijske efekte laseroterapije i efekte kombinacije laseroterapije i lokalne infiltracije glikokortikostikoida (Betametazon dinatrijumfosfat + betametazon dipropionat), na restituciju obima pokreta ramenog zglobova nastalu usled tendinitisa bicepsa. 2. Uporediti analgetske efekte kombinacije dve metode sa monoterapijom.

Randomizovanom, prospektivnom kliničkom studijom, obuhvaćeno je 30 bolesnika lečenih zbog akutnog bola u ramenu nastalog usled tendinitisa bicepsa. Dijagnoza je postavljena nakon kliničkog, radiografskog i ehosonografskog pregleda. Bolesnici su metodom slučajnog izbora podeljeni u tri terapijske grupe.

Grupa I: Bolesnici prosečnog starosnog doba 55.57±6.24, lečeni laseroterapijom, (Midlaser, Irradia, λ904 nm,) f5000 Hz. Tretirano 10 tačaka u zoni inflamirane burze, D10 J/cm², X terapija.

Grupa II: Bolesnici prosečnog starosnog doba 55.90±7.85 godina, lečeni su kombinovanom terapijom: data je inicijalno lokalna infiltracija kortikosteroida u inflamiranu regiju, a nakon 48 h je započeto sa primenom laseroterapije, istog modaliteta kao kod pacijenata iz prve grupe

Grupa III: Bolesnici starosnog doba 44.00±7.46, lečeni su lokalnom infiltracijom kortikosteroida aplikovanog u inflamiranu regiju, a nakon nedelju dana je ponovljena aplikacija istoga leka.

Kod svih bolesnika je primenjivana kineziterapija sprovedenjem pendularnih vežbi. Intenzitet bol meren je VAS-om, pre započinjanja i po završetku terapija. Meren je obim fleksije ramena pre i nakon završenih terapija, korišćenjem goniometra. Za statističku analizu korišćeni su Wilcoxonov, Kruskal Wallisov i Mann-Whitnijev test..

Rezultati: 1. Analizom vrednosti VAS-a, pre početka i nakon završetka terapija, dobijeni su sledeći rezultati: grupa I: poboljšan VAS za 53.3 %,; grupa II: poboljšan VAS za 56.97%, grupa III: poboljšan VAS za 43.03%, Utvrđeno je postojanje

visoko statistički značajne razlike u vrednostima VAS-a u odnosu na početne vrednosti u sve tri ispitivane terapijske grupe, Wilcoxonov test, $p < 0.001$.

2. Analizom vrednosti fleksije ramena, srednja vrednost ograničenja od normalnog obima fleksije pre započinjanja terapija u terapijskoj podgrupi I je iznosila 55,22%, a nakon završenih terapija 24.44%, u podgrupi II, iznosila je 55.5%, a nakon terapija 27.22%, dok je u podgrupi III iznosila 50.27%, a nakon terapija 24.44%. Utvrđeno je postojanje visoko statistički značajne razlike poboljšanju fleksije u odnosu na početne vrednosti, u sve tri ispitivane terapijske grupe, Wilcoxonov test, $p < 0.001$.

3. Međusobnim poređenjem smanjenja vrednosti VAS-a i fleksije, među ispitivanim terapijskim grupama, utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike, Kruscal Wallis-ov test, $p < 0.05$. Najbolje efekte u smanjenju bola (VAS) pokazala je grupa II, (Mann-Whitney, $p < 0.05$), dok je najznačajnije poboljšanje fleksije ramena postignuto u grupi I.

Zaključci: 1. Laseroterapija, infiltracija glikokortikoida i kombinovana terapija (infiltracija glikokortikoida i laseroterapija), su visoko efikasne u smanjenju bola i restituciji pokretljivosti zglobova ramena, kod bolesnika sa tendinitisom bicepsa.

2. Primena kombinovane terapije pokazala je najbolje efekte u smanjenju bola, dok je laseroterapija pokazala najbolje efekte u poboljšanju obima pokreta, među tri ispitivana terapijska modela kod bolesnika sa tendinitisom bicepsa. Stoga bi preporuka za lečenje tendinitisa bicepsa mogla da bude i samostalna laseroterapija, eventaulano uz dodatak lokalne infiltracije glikokortikoida ili analgetika ukoliko je prisutan jači intenzitet bola.

P 43.

ZNAČAJ LASERO TERAPIJE KOD BOLESNIKA SA ENTEZOPATIJOM AHILOVE TETIVE

M.Jeremić, V.Savić

Institut za reumatologiju u Beogradu

Cilj rada je da se utvrdi efikasnost Lasero terapije kod bolesnika sa entezopatijom Ahilove tetive.

Randomizovanom, prospektivnom kliničkom studijom obuhvaćen je 41 bolesnik. Svi bolesnici su ambulantno lečeni na Institutu za reumatologiju zbog akutne entezopatije Ahilove tetive. Od ukupnog broja bolesnika 12 je lečeno zbog psorijaznog artritisa, 7 u sklopu Raitereovog sindroma, 6 sa ankilozirajućim spondilitisom, a proslalih 16 zbog degenerativnih promena. Bilo je 15 žena i 26 muškaraca starosnog doba od 36-54.g. prosečno 45.3g. \pm 12.1. Dužina trajanja bolesti iznosila je od 0.6 do 5.g. prosečno 2,9 g. (3.1 ± 0.9 .g.). Dužina poslednjeg pogoršanja bolesti iznosila je od 2-6 meseci (3.7 ± 1.9 meseca). Bolesnici su već predhodno bili podvrgnuti standardnom fizikalnom tretmanu (elektro i kinezi terapija), koji nije doveo do regresije tegoba.

Dujagnoza je postavljena nakon kliničkog, RTG i ultrasonografskog pregleda.

Bolesnici su metodom slučajnog izbora podeljeni u dve terapijske grupe:

Prva grupa obuhvatala je 21 bolesnika, koji su lečeni Lasero terapijom. Korišćen je IRADIA Mid laser, Ga-As-Al poluprovodnička sonda jačine 60 mW, talasne dužine 904 nm, frekvencije od 70 do 1000HZ, doze zračenja 25 J po tretmanu ($0.3-0.5$ J/cm²), primenjen tri puta nedeljno, ukupno X terapija.

Druga grupa od 20 bolesnika primila je lokalnu infiltraciju kortikosteroida u inflamiranu regiju.

Grupe su bile homogene u odnosu na starosno doba, pol, stepen promena i trajanje bolesti. Praćeni su parametri: spontani bol, palpatorna osetljivost bolne regije i bol pri pokretu (plantarna fleksija). Svi parametri su mereni VAS-om od 0 do 10 cm.

Merenje je obavljeno pre započinjanja terapije i posle 15. dana.

U statističkoj obradi korišćen je Studentov t-test i Mann Whitney test.

OCENE PRAĆENIH PARAMETARA

	Spontani bol			Palpatorna osetljivost			Bol pri kretanju		
	Pre t.	Posle t.	p<	Pre t.	Posle t.	p<	Pre t.	Posle t.	p<
I grupa	7.19 \pm 0.5	3.52 \pm 0.20	0.001	7.61 \pm 0.45	4.14 \pm 0.23	0.001	7.19 \pm 0.5	3.52 \pm 0.48	0.001
II grupa	7.35 \pm 0.25	4.45 \pm 0.34	0.001	7.61 \pm 1.0	5.15 \pm 0.34	0.001	7.40 \pm 0.33	4.65 \pm 0.52	0.001

U obe grupe bolesnika došlo je do statistički značajnog smanjenja bola, palpatorne osetljivosti i bola pri kretanju nakon završenih terapija: Studentov T test $p < 0.001$ Poređenjem efekata između grupe I i grupe II Mann Whitney test, $p < 0.05$, zaključili smo da je Lasero th pokazala statistički značajno bolji rezultat u svim merenim parametrima.

Zaključak: Analiza podataka je pokazala da i lasero terapija i lokalna infiltracija kortikosteroida imaju visoku efikasnost u smanjenju bola kod bolesnika, lakšeg izvođenja pokreta kod bolesnika sa akutnom entezopatijom Ahilove tetive. Poređenjem efekata između dve terapijske grupe, lasero th. je pokazala nešto bolje analgetsko dejstvo.

P 44.

ISKUSTVA U TERAPIJI KOD OBOLELIH OD KOKSARTROZE*Bjelica-Vujasin R., i saradnici*

Zavod za specijalizovanu rehabilitaciju „Termal“ Vrdnik

Koksartroza je nezapaljensko, degenerativno oboljenje zgloba kuka, koje prati ukočenost i bol u dubini karlične i butne kosti, a razvija se najčešće nakon pete decenije života.

Ovom studijom smo obuhvatili 67 pacijenata sa koksartrozom, 26 muškaraca i 31 žena, životne dobi 41-68 godina, koji su lečeni u našem Zavodu u periodu januar-decembar 2007.godine.

Sve ispitanike smo svrstali u dve grupe. I grupa – su pacijenti koji su uključeni na hidro i termo terapijske procedure (39), prosečne starosti 58,17 godina, a II grupa – su pacijenti kod kojih je prethodni tretman bio kontraindikovano, pa su primenjene elektroterapijske procedure (KTD i IF) i brojala je 28 ispitanika, prosečne starosti 55,57 godina.

Ispitanici iz obe grupe su obuhvaćeni individualnom kineziterapijom.

Nakon deset terapijskih procedura načinjena je usporedba rezultata rehabilitacije iz obe grupe ispitanika kontrolnim funkcionalnim statusom i došli smo do sledećih rezultata:

1. Pokretljivost u zglobu kuka obolelom od koksartroze, je povećana za 11,2 stepena u prvoj grupi ispitanika, a za 8,7 stepeni u drugoj grupi, iako je u proseku mlađja od prethodne.
2. Pelvotrohanterična i femoralna muskulatura je za ½ ocene ili više povećana kod 27 pacijenata (69,23%) iz prve, a kod 16 (57,14%) pacijenata kod druge grupe.
3. U anketi provedenoj kod obe grupe ispitanika, nakon obavljenog tretmana, njih 31 (79,48%) iz prve grupe i 19 (67,85%) iz druge grupe je izjavilo da ima regresiju subjektivnih tegoba.

Zaključujemo da je kod obolelih od koksartroze hidro, kinezi, termo terapija bolji izbor u odnosu na kombinaciju elektro i kineziterapije.

P 45.

TERAPIJSKI TRETMAN BOLNE PETE KOD PACIJENATA SA REUMATSKIM BOLESTIMA*Bjelica-Vujasin R., i saradnici*

Zavod za specijalizovanu rehabilitaciju „Termal“ Vrdnik

Bolna peta predstavlja dosta čest problem pacijentima sa reumatskim oboljenjima.

Ovom studijom je obuhvaćeno 43 pacijenta, sa nekim od reumatskih oboljenja, koji su se žalili na bol u peti, a lečeni su u našem Zavodu u periodu 2007.godine i to: 19 muškaraca i 24 žene, životne dobi 37-64 godine. Od ukupnog broja ispitanika sa bolnom petom njih 19 (44,18%) je bolovalo od ankilozantnog spondilitisa, 14 (32,55%) od psorijatičnog artritisa, 7 (16,27%) ih je bilo sa Reiterovom bolesti i 4 pacijenta (9,30%) sa reumatoidnim artritismom. Kod svih ispitanika je sproveden jedinstven fizikalni tretman: hidro, kinezi i elektro (na Dolor-clast aparatu u tri terapijske procedure).

Po obavljenom tretmanu kod 11 pacijenata (25,58%) je došlo do potpune, a kod 16 (37,20%) do značajne regresije bola. Kod 9 pacijenata (20,93%) je nastupila neznatna regresija bola, dok kod 7 pacijenata (16,28%) nije postignuto nikakvo poboljšanje.

Zaključujemo da je navedena terapija bola dala zapažene rezultate i da je značajno smanjila upotrebu kortikosteroida i lokalnih anestetika koje smo ranije koristili u ovakvim stanjima (za 2/3), a za koje znamo da imaju brojna neželjena dejstva i pri lokalnoj aplikaciji.

P 46.

ZNACAJ KRIOTERAPIJE NA BOL I UKOCENOST ZGLOBOVA*Bozo Nestic⁽¹⁾, Vladimir Ristic⁽²⁾, Predrag Vinkovic⁽³⁾, Predrag Vitomirov⁽³⁾, Jugoslav Brzovic⁽¹⁾*

⁽¹⁾Dom zdravlja Kladovo, ⁽²⁾Specijalna bolnica za rehabilitaciju i ortopedsku protetiku, Beograd, ⁽³⁾Dom zdravlja, Kovačica,

U poslednje vreme u okviru fizikalne terapije sve se češće koristi terapija hladnoćom, krioterapija. Povoljno delovanje hladnoće nakon povreda poznato je od davnina. Danas se krioterapija koristi kod: Svežih povreda mekih tkiva, otoka i bola zglobova kod zapaljenja, egzarcerebracije hroničnog poliartritisa i drugih bolesti, kod lokalne upale, opekotina, rana od insekata, gangrenoznog stanja.

Cilj rada je da procenimo efekat krioterapije gonartroze, periartropatije humeroskapularnog zgloba i reumatoidnog artritisa šake.

Metodologija: Krioterapiju smo primenjivali u obliku kriomasaze 3-5 minuta dva puta u toku dana u toku jedne sedmice. Kod pacijanta smo proveravali ukočenost i jačinu bola.

Broj obolelih	ukocenost pre terapije	smanjenje ukocenosti posle terapije	izostanak efekta
Gonartroza	10	10	0
Periartropatija humeroskapularnog zgloba	8	6	2
Reumatoidni artritis sake	12	11	1

Jacina bola je određivana vizuelnom analognom skalom od 0-10

	Jacina bola od 0-10 pre terapije	Jacina bola od 0-10 posle terapije	izostanak efekta
Gonartroza	4,4	2,6	0
Periartropatija humeroskapularnog zgloba	6,3	3,7	0
Reumatoidni artritis sake	6,4	5,5	0

Zaključak: Od 30 pacijenata koji su koristili kriomasazu kod vecine pacijenata efekat je bio dobar. Ukocenost je smanjena kod svih pacijenata, ali je izostao kod 2 pacijenta sa periartropatijom humeroskapularnog zgloba i kod jednog sa reumatoidnim artritismom sake. Jacinu bola od 0-10 pacijenti su sami davali pre i posle kriomasaze. Efekat nije izostao. Kriomasaza ima antiedematozno, analgetično i antiinflamatorno dejstvo i u ovakvim slucajevima je metoda izbora.

P 47.

VAŽNOST BALNEOTERAPIJE U POVEĆANJU STEPENA POKRETLJIVOSTI LAKTA U REUMATOIDNOM ARTRITISU

S.Popeskov, S.Jandrić, B.Milić-Krčum, D.Savičić

Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju 'Dr Miroslav Zotović' Banja Luka

Uvod: Reumatoidni artritis je zapaljenska reumatska bolest, hroničnog i progresivnog toka, nepoznatog uzroka, pokretljivost zglobova se smanjuje što dovodi do manje ili veće onesposobljenosti pacijenta. Fizikalna terapija i rehabilitacija ovih pacijenata ima za cilj smanjiti bol, poboljšati funkciju koštano-zglobnog sistema, očuvati samostalnost u aktivnostima svakodnevnog života, smanjiti oštećenja i spriječiti invalidnost. Balneoterapija je primjena mineralnih voda, karakterističnog hemijskog sastava i temperature u liječenju hronične faze bolesti.

Cilj rada: Ispitati promjene stepena pokretljivosti lakta, intenziteta bola i otoka kod pacijenata sa RA, njihovu funkcionalnu sposobnost i uticaj balneoterapije na ove promjene.

Materijal i metode: U radu je prikazana pacijentica koja se unazad 20 godina liječi od RA, zbog izraženih kontraktura u laktovima ima tegobe kod oblačenja, hranjenja i provođenja lične higijene. Osim medikamentozne terapije, provodi fizikalnu terapiju i rehabilitaciju u Banji Slatina. Od fizikalnih procedura se primjenjuje kineziterapija, radna terapija, elektroterapija i balneoterapija u Ca, Mg, hidrokarbonatnoj, ugljeno kiseloj, hipertermalnoj vodi. Praćenjem parametara funkcionalne sposobnosti-intenzitet bola, obim pokretljivosti, otok - a upoređivane su 10. i 20. dana od početka tretmana.

Rezultati: Na početku primjene balneoterapije prema subjektivnoj ocjeni pacijenta došlo je do smanjenja bola, poboljšanja pokretljivosti za oko 10 stepeni i smanjenja razlike obima u desnom laktu.

Zaključak: Kod pacijenata sa RA je dokazano da primjena balneoterapije u Banji Slatina provedene jednom godišnje povoljno utiče na smanjenje bola, otoka i povećanja stepena pokretljivosti što olakšava aktivnosti svakodnevnog života.

P 48.

UČESTALOST DUPUYTRENOVE KONTRAKTURE KOD DIJABETIČARA*Snežana Tišma Mali (1), Miroslava Skenderović Čulibrk (2),*

Dom zdravlja Stara Pazova (1), Zdravstveni centar Subotica (2)

Uvod: Dupuytrenova kontraktura (DK) je zadebljaje i kontrahovanje palmarne fascije sto dovodi do trajne fleksione kontrakture u MCP i interfalangealnim zglobovima. Cesca je kod muskaraca i asocirana je sa nekim bolestima (dijabetes, EPI, alkoholizam).

Cilj rada: Odrediti ucestalost pojave kod dijabeticara i uporediti sa ucestaloscju kod kontrolne grupe.

Materijal i metode: U savetovalistu za secernu bolest pregledali smo dlanove dijabeticara starosti od 31 god do preko 80 god. Kontrolnu grupu cinili su pacijenti koji su u vreme istazivanja dolazili u ambulantu opste medicine, nisu bolovali od dijabetesa a bili su istog starosnog doba kao ispitanici.

Rezultati: U grupi dijabeticara imali smo 215 pacijenata, 95 muskaraca i 120 zena. U kontrolnoj grupi imali smo 241 pacijenta, 101 muskarac i 140 zena. Prevalenca DK kod dijabeticara je 62 bolesnika (28,83%) a u kontrolnoj grupi 33 (13,69%). Kod muskaraca dijabeticara DK je bila prisutna kod 34 (35,78%), a kod muskaraca kontrolne grupe 18 (17,82%). Poredjenjem po starosnim grupama nasli smo sledece: u grupi od 31 – 40 god nije bilo DK. U starosnoj dobi od 41 - 50 od 7 dijabeticara 1 je imao DK, u kontrolnoj grupi ni jedan. Za analizu su bile najinteresantnije sledece grupe bolesnika. Od 51-60 god bilo je 46 dijabeticara, 8 sa DK. A u kontrolnoj grupi od 78 ispitanika, 3 sa DK. U starosnoj grupi od 61 – 70 god ukupno 71 dijabeticar, a 23 sa DK. U kontrolnoj grupi ukupno 73, a 19 sa DK. U grupi od 71 – 80 god dijabeticara ukupno 80, sa DK 29, a u kontrolnoj 65, sa DK 11. Od 11 dijabeticara starosti preko 80 god samo 1 je imao DK, u kontrolnoj ni jedan (od 4). Za analizu rezultata koristili smo test razlike izmedju proporcija, sa izracunavanjem standardne greske proporcije i poredjenjem dobijenih razlika izmedju nezavisnih uzoraka ustanovili smo da su sve razlike statisticki znacajne.

Zaključak: U nasem istrazivanju DK je znacajno cesca kod dijabeticara. U cilju prevencije potrebno je rano otkrivanje da bi se primenile fizikalne procedure dok funkcija sake nije bitnije ostecena.

P 49.

FAMILIJARNI ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM - PRIKAZ SLUČAJA*Dragana Popović-Kuzmanović¹, Ivana Novaković², Danijela Miković³, Nela Maksimović², Ljudmila Stojanović¹, Duško Mirković⁴, Ljilja Luković² i Ivona Aksentijević⁵*KBC 'Bežanijska Kosa'¹, Institut za bioogiju i humanu genetiku, Medicinski fakultet², Zavod za transfuziju krvi³, Institut za biohemiju, KCS⁴, Beograd, Srbija, National Institutes of Health, Arthritis and Rheumatism Branch, Bethesda, USA⁵

Uvod: Antifosfolipidni sindrom (AFS) je autoimunska bolest koju karakteriše pojava arterijskih i venskih tromboza, gubitak ploda i prisustvo antifosfolipidnih antitela u serumu (aFL). AFS, kao i mnoge druge autoimunske bolesti, ima multifaktorsku etiologiju koja uključuje i nasleđe. Jedan od pokazatelja nasledne predispozicije je udruženost određenih genskih polimorfizama sa pojavom obolenja. Najčešći je polimorfizam pojedinačnih nuleotida (SNP) koji obuhvata oko 90% svih DNK polimorfizama, a predstavlja zamenu pojedinačnih baza.

Cilj rada: Ispitati polimorfizme gena za metilen-tetra-hidro-folat reduktazu (MTHFR), faktor V i faktor II koagulacije u porodici sa tri obolela člana i decom blizancima.

Materijal i metode: U ovoj studiji analizirano je 7 članova jedne porodice sa tri afektovana člana: otac i dva sina. Dijagnoza bolesti je utvrđena na osnovu kliničkih simptoma, imaging i laboratorijskih metoda: anti kardiolipinskih (aKL) i anti β2 glikoprotein I antitela, nivoa homocisteina, faktora koagulacije kao i proteina C i S i APC rezistencije. DNA polimorfizmi gena koji kodiraju factor V (G1691A), protrombin (G20210A), MTHFR (C677T i A1298C) su detektovani PCR/RFLPS metodom. Nivo homocisteina (Hcy) u plazmi je meren HPLC metodom.

Rezultati: Otac i dva sina su imali emboliju pluća. Nijedan član porodice nije imao pozitivna antinuklearna antitela (ANA), dsDNA niti RF. Vrednosti aKL i aβ2gpI su bile granično pozitivne. Nivo homocisteina i broj trombocita su bili u granicama normalnih vrednosti. Svi članovi porodice su imali nižu vrednost faktora V koagulacije i APC, a otac i oba sina su imali i nisku vrednost faktora II, VII i X, kao i proteina C i S, mada su sva trojica na antikoagulantnoj terapiji koju nisu prekidali radi ispitivanja.

Zaključak: Niska prevalenca MTHFR C677T, A1298C, G1691A i G20210A polimorfizma ukazuje na to da ove genetske promene nisu začajan faktor rizika u ovoj familiji.

P 50.

FIBROMIJALGIJA- DA LI LEČENJE JOŠ UVEK PREDSTAVLJA PROBLEM U SVAKODNEVNOJ PRAKSI?*Vlado Skakic⁽¹⁾, Olivera Skakic⁽²⁾*Institut za lečenje i rehabilitaciju 'Niška Banja'⁽¹⁾, Klinika za zaštitu mentalnog zdravlja KC Niš⁽²⁾

Uvod: Fibromijalgija (FM) je kompleksan poremećaj koji se karakteriše hroničnim bolovima, često udruženim sa komorbidnim simptomima poput zamora ili poremećaja sna. Takođe, poremećaji najčešće udruženi sa FM su depresija (12,4%) i anksioznost (13,4%). Mnogobrojni funkcionalni simptomi i znaci u FM otežavaju dijagnozu i terapiju u svakodnevnom praktičnom radu. Terapijski algoritmi trebalo bi da budu kombinacija nefarmakoloških i farmakoloških mera, primenjenih od strane lekara različitih specijalnosti.

Cilj rada: Pokušali smo da analiziramo način lečenja FM u našoj svakodnevnoj praksi.

Materijal i metode: Obrađena su 34 ambulantna pacijenta, prethodno dijagnostikovana u Institutu za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja tokom 2007. god. prema ACR klasifikacionim kriterijumima

Rezultati: Analizirajući ovu grupu našli smo da je prosečna starost pacijenata bila 46,31 godina, predominantno žene (87,5%), prosečnog trajanja FM simptoma 9,85 godina. Primenom psihijatrijskih skala dobijeni su sledeći rezultati: Beck Depression Inventory (BDI) ukazivao je da 66,7% pacijenata je bilo sa blagom ili umerenom depresijom, ali sa niskim stepenom anksioznosti (procenjen sa Beck Anxiety Inventory-BAI).

Dominantan način dotadašnjeg lečenja je bio farmakološki (86,6% pacijenata). Nesteroidni anti-inflamatorni lekovi (NSAIL) propisani su najčešće (66,6%), uprkos limitiranom terapijskom efektu. Benzodiazepini, zbog njihovog anksiolitičnog i miorelaksantnog efekta, našli su mesto u lečenju 53,3 % pacijenata. Miorelaksanti (tetrazepam, tizanidin) propisani su kod 26,6% pacijenata. Analgetici (najčešće paracetamol u monoterapiji) korišćen je kod 6,25% pacijenata. Antidepresivi iz grupe triciklika i SSRI, kao ni antiepileptici gabapentin i pregabalin nisu primenjivani u naših pacijenata.

Jedna trećina pacijenata koristila je balneo-fizikalnu terapiju. Najčešće je bila zastupljena balneoterapija- hidro i peloidoterpija kao i elektroterapija (najčešće aplikacija ultrazvuka). Psihijatri nisu bili uključivani u tretman ove grupe pacijenata, Schultz-ov autogeni trening, relaksaciona terapija, kognitivno-bihejvioralna terapija kao i neke forme kratke psihoterapije nisu obuhvaćene u tretmanu ove grupe pacijenata.

Zaključak: Smatramo da tretman FM još uvek nije zadovoljavajući u našoj svakodnevnoj praksi. Kombinacija lekova (analgetika i antidepresiva, fizikalne terapije i psihoterapije, kao multi disciplinarni program, mogao bi da bude bolji pristup u lečenju FM.

P 51.

NAŠE ISKUSTVO SA ILOPROSTOM U LEČENJU BURGEROVE BOLESTI*Milan Ćirković, Dušan Stefanović, Branislava Glišić, Milan Petronijević, Gorica Ristić*

Klinika za reumatologiju VMA, Beograd

Uvod: Trombangitis obliterans ili Būrgerov-a bolest (BB) je segmentna, zapaljenska okluzivna bolest krvnih sudova distalnih delova gornjih i donjih ekstremiteta. Patohistološku osnovu bolesti čini postojanje zapaljenskog tromba bez narušavanja strukture samog zida arterije ili vene. Iloprost (antagonist tromboksana) se pre dvadesetak godina pokazao kao superiorniji lek u lečenju bolesnika sa kritičnom ishemijom ekstremiteta u početnoj fazi.

Cilj rada: Prikaz bolesnika sa Būrgerov-a bolešću i gangrenama koji je lečen intravenskim Iloprostom tokom 15 dana

Materijal i metode: Analiza kliničkog toka bolesti, laboratorijskih parametara i radiološko morfoloških karakteristika bolesti.

Bolesnik Z. U. razboleo se u 43. godini, u leto 2005. g. pojavom klaudikacija u listovima na 100 m. Ubrzo zatim javila se ragada i gangrena na palcu desnog stopala. Dijagnoza Burgerve bolesti postavljena iste godine kada je započeta terapija vazodilatatornim rastvorima i oksigenoterapijom sa povoljnim efektom. Februara 2008. godine javili su se jaki bolova u stopalima i u miru, laceracija kože i pojava gangrena prstiju. Od tada ne puši. Pred prijem koristio je antiagregacionu terapiju flaster Durogesic, atibiotike i hiperbaričnu oksigenoterapiju. Pri prijemu trofičke promene i gangrene prstiju i to: I, IV i V desno i I, II, III levo dok je koža ostalih prstiju macerirana, vlažna a iznad stopala zategnuta i toplija. Pulsacije aa dorsalis pedis i tibialis posterior se nisu palpabile. U analizama krvi: Se 36mm/h, blaži anemijski sindrom dok su ostale analize bile u granici normale. Brisom rane izolovan je *Stafilococcus aureus*. Multislajсна angiografija donjih ekstremiteta od završnog dela aorte pa do potkolenica pokazala je normalan nalaz. Arterije obe potkolenice se nisu prikazale. Iloprost smo primenili tokom 7 dana (2 amp. Ilomeda u 200 ml 5% glukoze, brzinom oko 35 ml/sat tokom 6 sati.) bez ikakvih nus pojava. Nakon 4. infuzije bolovi su se smanjili tako da je bolesnik prekinuo aplikovati Durogesic i primati antireumatike. Promene na stopalima su se demarkirale. Dalje lečenje nastavljeno još 8 dana na isti način. Sada uzima tbl Dybenziran (Dibenilin) a 10 mg 2 x 1 uz Inderal a 40 mg 2 x ½, Midol 1/4, Nirypan a 4 mg 2 tbl stalno i oseća se dobro. Bolova nema u miru. Gangrene su se demarkirale, kruste otpale a koža epitelizira defekte.

Zaključak: Iloprost je u literaturi i kod našeg bolesnika pokazao bolji efekat od većine primenjenih vazodilatatora.

P 52

UČESTALOST UPOTREBE DVA NESTEROIDNA ANTIINFLAMATORNA LEKA KOD BOLESNIKA LEČENIH U DOMOVIMA ZDRAVLJA U SRBIJI 2005. I 2006. GODINE*Babić G, Damjanov N, Radunović G*

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Upotreba dva nesteroidna antiinflamatorna leka (NSAIL) u isto vreme ne povećava njihovu efikasnost, a povećava učestalost neželjenih efekata terapije, te se stoga ne preporučuje.

Cilj: Procena učestalosti upotreba dva nesteroidna antiinflamatorna leka (NSAIL) u isto vreme kod bolesnika lečenih u domovima zdravlja u Srbiji 2005. i 2006. godine.

Metod: 150 lekara opšte medicine zaposlenih u domovima zdravlja u Srbiji skupljalo je podatke o propisivanju NSAIL kao i podatke o svojim bolesnicima koji koriste NSAIL u toku jedne nedelje 2005. i 2006. godine pomoću upitnika specijalno dizajniranog za ovo istraživanje. Upitnik sadrži pitanja u vezi sa načinom upotrebe NSAIL, postojećem komorbiditetu, demografskim, socijalnim i ekonomskim karakteristikama ispitivane populacije. Za analizu podataka korišćene su deskriptivne statističke metode.

Rezultati: Starosna distribucija bolesnika bila je sledeća: starosne dobi ispod 30g 473 (4.9%) bolesnika, starosne dobi 30-45g 1650 (17%) bolesnika, starosne dobi 46-60g 3655 (37.7%) bolesnika, a starosne dobi preko 60g 3926 (40.4%) bolesnika. Od ukupno 9704 bolesnika, 4209 (43.4%) je bilo muškog pola, a 5495 (54.6%) ženskog pola.

Razlozi za upotrebu NSAIL bili su: osteoartroza kod 5301 (54.6%), artritis kod 2032 (21%), a drugi razlozi kod 2371 (24.4%) bolesnika. Razlozi za upotrebu 2 NSAIL u isto vreme bili su: veća efikasnost kod 209 (35.8%), intenzivan bol kod 98 (16.7%), artritis kod 49 (8.35%), zahtev bolesnika kod 32 (5.55%), nezadovoljavajuća efikasnost terapije kod 29 (4.9%), brže delovanje kod 34 (5.9%), na zahtev fizijatra kod 21 (3.65%) bolesnika, na zahtev reumatologa 39 (6.6%), nezadovoljavajući odgovor na terapiju jednim NSAIL kod 17 (2.9%), kontinuirano prisustvo tegoba kod 7 (1.2%), jutarnja ukočenost kod 7 (1.2%), na zahtev specijaliste različitih grana medicine kod 7 (1.2%), brži oporavak bolesnika kod 7 (1.2%), težina bolesti kod 7 (1.2%) bolesnika.

Zaključak: Ukupan broj bolesnika lečenih kombinacijom 2 NSAIL u isto vreme u domovima zdravlja u Srbiji 2005. i 2006. godine nije veliki - 584 (6%) bolesnika, a kao najčešći razlozi za kombinovanu terapiju navode se veća efikasnost (35.8%), intenzivan bol (16.7%) i artritis (8.35%).

P 53.

KLINIČKI I PATOHISTOLOŠKI PARAMETRI U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI BOLESTI SINOVIJE*B. Vukomanović Đurđević, Lj. Pavlica, L. Zolotarevski, M. Košutić, M. Zorić, I. Medenica, M. Luković, S. Starčević*

Centar za patologiju i sudsku medicinu, VMA, Klinika za reumatologiju, VMA, Klinika za ortopediju i traumatologiju, VMA, Beograd