

# ACTA RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA

.....

Godište 53 \* Supplement 1 \* 2024  
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

Udruženje reumatologa Srbije · Udruženje obolelih od reumatskih bolesti Srbije

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



## ZBORNİK RADOVA

Zlatibor, Hotel „Zlatibor“, 19 - 22. septembar 2024



taltž<sup>®</sup> ▼  
(iksekizumab)

Za pacijente s PsA i axSpA<sup>1</sup>

1. Sažetak karakteristika leka Taltz, mart 2023.

PP-IX-RS-0099 | AVGUST 2024. | SAMO ZA STRUČNU JAVNOST

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

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

*Lilly*

**A C T A**  
**RHEUMATOLOGICA**  
**BELGRADENSIA**  
.....

Godište 53 \* Saplement 1 \* 2024  
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

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

**POD POKROVITELJSTVOM MINISTARSTVA ZDRAVLJA REPUBLIKE SRBIJE**

**ORGANIZACIONI ODBOR:**

*Predsednik*

**Prof. dr BOJANA STAMENKOVIĆ**

*Generalni sekretar*

**Prof. dr MIRJANA VESELINOVIĆ**

*Sekretari*

**Dr NOVICA DIMIĆ**

**Dr JASMINA JOCIĆ**

**Dr JOVANA CVETKOVIĆ**

**Dr MILJANA ŠARAC**

*Tehnički sekretar*

**GORDANA RISTANOVIĆ**

*Članovi*

**Prof. dr KSENIJA BOŠKOVIĆ**

**Prof. dr MARINA DELJANIN ILIĆ**

**Prim. dr MIRJANA LAPČEVIĆ**

**Doc. dr PREDRAG OSTOJIĆ**

**Prof. dr MILAN PETRONIJEVIĆ**

**Prof. dr MIRJANA ŠEFIK BUKILICA**

**Prof. dr ALEKSANDRA TOMIĆ LUČIĆ**

**Prof. dr JELENA VOJINOVIĆ**

**NAUČNI ODBOR KONGRESA**

*Predsednik*

**Prof. dr JELENA VOJINOVIĆ**

*Sekretari*

**Dr IVANA ALEKSIĆ**

**Dr JELENA ČOLIĆ**

*Članovi*

**Prof. dr KSENIJA BOŠKOVIĆ**

**Prof. dr TATJANA ILIĆ**

**Doc. dr IVICA JEREMIĆ**

**Doc. dr PREDRAG OSTOJIĆ**

**Doc. dr SLAVICA PAVLOV DOLIJANOVIĆ**

**Prof. dr MILAN PETRONIJEVIĆ**

**Prof. dr GORAN RADUNOVIĆ**

**Prof. dr GORICA RISTIĆ**

**Prof. dr MIRJANA ŠEFIK BUKILICA**

**Prof. dr BOJANA STAMENKOVIĆ**

**Prof. dr SONJA STOJANOVIĆ**

**Doc. dr JELENA SVORCAN ZVEKIĆ**

**Prof. dr ALEKSANDRA TOMIĆ LUČIĆ**

**Doc. dr VALENTINA ŽIVKOVIĆ**

**Doc. dr MIRJANA ZLATKOVIĆ ŠVENDA**

DOBRO DOŠLI NA GODIŠNJI KONGRES  
UDRUŽENJA REUMATOLOGA SRBIJE (UReS)  
I UDRUŽENJA OBOLELIH OD REUMATSKIH BOLESTI (ORS) –ZLATIBOR 2024.

Poštovane kolegice i kolege,

Ove godine zajednički Godišnji kongres Udruženja reumatologa Srbije (UReS) i Udruženja obolelih od reumatskih bolesti Srbije (ORS) se održava na Zlatiboru, planini čarobne lepote, stasitih borova, u predivnom ambijentu hotela istog imena kao i planina na kojoj se nalazi. U takvom ambijentu reumatolozi, internisti drugih subspecijalnosti, fizijatri, pedijatri, ortopedi, imunolozi, specijalisti opšte medicine i drugi koji se bave reumatskim bolestima u našoj zemlji, razmeniće stručna i naučna iskustva i znanja uz dobro druženje.

Ovogodišnji kongres, kao i većina prethodnih, ima međunarodni karakter, što podrazumeva učešće eminentnih stručnjaka – predavača po pozivu iz Švedske, Italije, Velike Britanije i Hrvatske, ali i prisutvo reumatologa iz nama bliskih okolnih zemalja – Crne Gore, Bosne i Hercegovine, Makedonije.

Stručni sadržaj kongresa činiće predavanja po pozivu, na temu novina u različitim oblastima reumatologije, koja će održati renomirani predavači sa najviše iskustava na datu temu, uz interaktivnu diskusiju; usmena saopštenja odabranih i recenziranih radova i poster prezentacije selektovanih radova. Izazovi iz kliničke prakse će i ove godine podstaći reumatologe da razmatraju optimalan pristup rešavanju kliničkih problema iz svakodnevne prakse.

Sponzorisan predavanja i Simpozijumi dodatno će pomoći u edukaciji reumatologa, obogatiti klinička iskustva i doprineti sticanju ličnih iskustava u dijagnostici i lečenju reumatskih bolesti.

Poseban značaj ovog kongresa je u zajedničkom učešću lekara – reumatologa i obolelih od reumatskih bolesti, koji će kroz konstruktivan dijalog potražiti zajedničko rešenje u rešavanju nedoumica u lečenju i optimalnom pristupu reumatskom bolesniku sa ciljem poboljšanja kvaliteta života i produženja životnog veka obolelih.

Bogat i obiman stručni program biće i dodatno obogaćen druženjem i opuštanjem u prelepom prirodnom ambijentu planine Zlatibor.

Želim Vam uspešan rad, dobro druženje i prijatan boravak. Dobro došli!

Predsednik Udruženja reumatologa Srbije

*Prof. dr Bojana Stamenković*



## SADRŽAJ

### PLENARNA PREDAVANJA

<b>PL01</b> <i>Predrag Ostojić</i> <b>PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU, LEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM I INTERSTICIJSKOM BOLEŠĆU PLUĆA</b> .....	9
--	---

### PREDAVANJA PO POZIVU

<b>PP 01</b> <i>Tatjana Pejčić, Borislav Božanić, Vuk Pejčić</i> <b>DIJAGNOSTIČKE DILEME U BOLESTI PLUĆA U REUMATSKIM BOLESTIMA</b> .....	15
--	----

<b>PP 02</b> <i>Jelena Čolić</i> <b>BIOMARKERI BOLESTI PLUĆA U REUMATSKIM BOLESTIMA</b> .....	20
--	----

<b>PP 03</b> <i>Ivana Aleksić Milenković</i> <b>EULAR PREPORUKE ZA PRIMENU CILJANE TERAPIJE KOD PACIJENATA SA INFLAMATORNIM ARTRITISOM I ISTORIJOM TUMORA</b> .....	26
--	----

<b>PP 04</b> <i>Ksenija Božić</i> <b>INFLAMATORNE MIOPATIJE – NOVA KLASIFIKACIJA</b> .....	30
---	----

<b>PP 05</b> <i>Maja Zlatanović</i> <b>EULAROVE PREPORUKE ZA KARDIOVASKULARNI RIZIK</b> .....	33
--	----

<b>PP 06</b> <i>Olivera Radmanović</i> <b>POLIMIALGIJA REUMATIKA – ŠTA JE NOVO?</b> .....	37
--	----

<b>PP 07</b> <i>Jelena Zvekić-Svorcan</i> <b>EULAR PREPORUKE ZA LEČENJE ZAMORA</b> .....	47
---	----

### USMENA SAOPŠTENJA

<b>US 01–US 14</b> .....	55
--------------------------	----

### POSTER PREZENTACIJE

<b>P 01–P 24</b> .....	77
------------------------	----

## **IZ PROGRAMA ORS-a**

<i>Predrag Ostojić</i> <b>PRIKAZ VODIČA ZA BOLESNIKE SA SISTEMSKOM SKLEROZOM</b> .....	105
<i>Mirjana Zlatković-Švenda</i> <b>PREPORUKE ZA LEČENJE PSORIJAZNOG ARTRITISA</b> .....	106
<i>Katarina Vagić</i> <b>TERAPIJA HRONIČNOG BOLA KOD REUMATSKIH BOLESNIKA</b> .....	119
<i>Aleksandra Karadžov Nikolić</i> <b>MULTIMODALNI PRISTUP LEČENJU HRONIČNOG BOLA U REUMATSKIM BOLESTIMA</b> .....	120
<i>Ivica Jeremić, Nina Tomonjić, Marija Grujić, Jovana Mihailović</i> <b>PREZENTACIJA VODIČA: „HRONIČNI ARTRITISI”</b> .....	121
<i>Predrag Ostojić</i> <b>UTICAJ REUMATOIDNOG ARTRITISA I SISTEMSKIH BOLESTI VEZIVNOG TKIVA NA POJAVU PLUĆNE FIBROZE</b> .....	122
<i>Mirjana Lapčević, Tijana Bojanić</i> <b>ŽIVOT SA SKLERODERMOM</b> .....	123
<i>Sladana Rumpl Tunjić</i> <b>VOLONTIRANJE MLADIH U RADNOJ GRUPI EULAR YOUNG PARE-A</b> .....	124
<i>Sunčica Đorđević</i> <b>VOLONTIRANJE AKTIVISTA ORS-A U RADNIM GRUPAMA EULAR PARE-A</b> .....	125
<i>Mirjana Lapčević</i> <b>ZNAČAJ EDUKACIJE AKTIVISTA-EDUKATORA NA KONGRESU URES/ORS 2023 ZA UNAPREĐENJE KVALITETA LEČENJA OBOLELIH OD ARTRITISA</b> .....	126
<i>Danijela Janković, Marijana Mihajlović</i> <b>MOJ POSAO I MOJ RA – PRIKAZ SA AKSPEKTA BEZBEDNOSTI I ZDRAVLJA NA RADU I PRAVNOG ASPEKTA</b> .....	128



**PLENARNA PREDAVANJA  
(PL)**



## PL01

<sup>1</sup>Institut za reumatologiju<sup>2</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu**PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU, LEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM I INTERSTICIJSKOM BOLEŠĆU PLUĆA (preporuke ekspertske grupe pulmologa, reumatologa i radiologa)\***Predrag Ostojić<sup>1,2</sup>

**KRATAK SADRŽAJ:** Intersticijska bolest pluća i plućna arterijska hipertenzija su vodeći uzroci prevremene smrti bolesnika sa sistemskom sklerozom. Oko 25% bolesnika sa ograničenom (limitiranom) sistemskom sklerozom i 50% bolesnika sa difuznim oblikom bolesti, razvija fibrozu pluća tokom trajanja bolesti. Uspešnost lečenja i prognoza zavise od mogućnosti pravovremenog, odnosno ranog otkrivanja zahvata pluća kod ovih bolesnika. Grupa naših stručnjaka za sistemsku sklerozu i plućnu fibrozu (6 pulmologa, 3 reumatologa i jedan radiolog) osmislila je algoritam namenjen ranom otkrivanju, praćenju i lečenju bolesnika sa sistemskom sklerozom i intersticijskom bolešću pluća. Algoritam obuhvata preporuke za inicijalnu procenu prisustva promena na plućima i praćenje (monitoring) bolesnika, koristeći testove plućne funkcije i kompjuterizovanu tomografiju visoke rezolucije (HRCT). Date su preporuke za primenu imunosupresivne terapije (ciklofosfamida, mikofenolat-mofetila, tocilizumaba i rituksimaba), kao i antifibrotičkog leka nintedaniba u zavisnosti od oblika i toka intersticijske bolesti pluća. U cilju primenjivosti u svakodnevnom radu, preporuke su donete na osnovu dostupnih dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti u Srbiji.

**Ključne reči:** sistemaska skleroza, plućna fibroza, ispitivanje plućne funkcije, HRCT

**UVOD**

Preporuke za dijagnostiku, praćenje i lečenje bolesnika sa sistemskom sklerozom i intersticijskom bolešću pluća zasnovane su na stručnom mišljenju grupe naših stručnjaka za sistemsku sklerozu i plućnu fibrozu, koju čine šest pulmologa, tri reumatologa i jedan radiolog. Detaljno su pregledani literaturni podaci, koji su bili osnova za donošenje preporuka. Tokom 6 meseci održana su tri virtuelna i tri uživo sastanka grupe, na kojima se diskutovalo u predlozima, a odluke su donete konsenzusom. Tokom diskusije akcenat je stavljen na ranu dijagnozu, lečenje i praćenje intersticijske bolesti pluća kod bolesnika sa sistemskom sklerozom. U cilju primenjivosti u svakodnevnom radu, preporuke su donete na osnovu dostupnih dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti u Srbiji.

\* Članovi grupe stručnjaka (poređani po abecednom redu):

Nemanja Damjanov (reumatolog, profesor interne medicine na Medicinskom fakultetu u Beogradu u penziji)

Miroslav Ilić (pulmolog, profesor interne medicine na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu)

Svetlana Kašiković Lečić (pulmolog, profesor interne medicine na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu)

Vesna Kuruc (pulmolog, profesor interne medicine na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu u penziji)

Zorica Lazić (pulmolog, profesor interne medicine na Medicinskom fakultetu u Kragujevcu u penziji)

Predrag Ostojić (reumatolog, docent interne medicine na Medicinskom fakultetu u Beogradu)

Tatjana Pejčić (pulmolog, profesor interne medicine na Medicinskom fakultetu u Nišu)

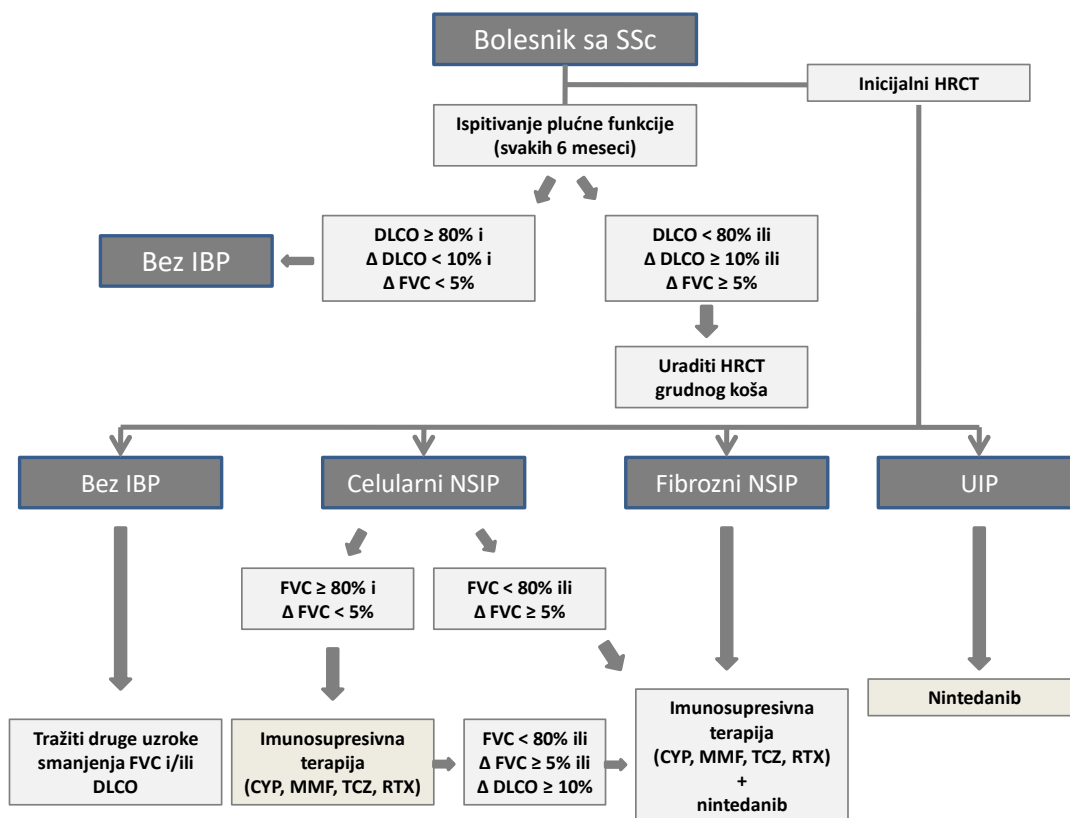
Milan Petronijević (reumatolog, profesor interne medicine na Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu)

Ruža Stević (radiolog, profesor radiologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu)

Violeta Vučinić (pulmolog, profesor interne medicine na Medicinskom fakultetu u Beogradu u penziji)

## ALGORITAM

Preporučuje se da svi bolesnici sa sistemskom sklerozom treba da budu redovno praćeni u smislu ranog otkrivanja intersticijske bolesti pluća. Algoritam za dijagnostiku, praćenje i lečenje bolesnika sa sistemskom sklerozom prikazan je na slici br.1.



**Slika 1.** Algoritam za dijagnozu, monitoring i lečenje bolesnika sa sistemskom sklerozom i intersticijskom bolešću pluća

*Legenda:* IBP – intersticijska bolest pluća, HRCT – kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije, DLCO – transfer-faktor za ugljenmonoksid, FVC – forsirani vitalni kapacitet,  $\Delta$  FVC i  $\Delta$  DLCO – promene FVC i DLCO u odnosu na inicijalnu (početnu) vrednost, NSIP – nespecifična intersticijska bolest pluća, UIP – uobičajena intersticijska bolest pluća

### Inicijalna procena

Inicijalna procena treba da obuhvati anamnezu, fizički nalaz, ispitivanje plućne funkcije, test šestominutnog hoda (6MWT) i kompjuterizovanu tomografiju visoke rezolucije (HRCT) grudnog koša. S obzirom da je pokazano, da radiografski znaci intersticijske bolesti pluća mogu da budu prisutni čak i kod bolesnika sa normalnim parametrima plućne funkcije, HRCT grudnog koša treba raditi inicijalno kod svih bolesnika. Sastavni deo inicijalne evaluacije bolesnika je i Doppler-ehokardiografija sa procenom pritiska u desnoj komori, kako bi se uočili znaci moguće plućne hipertenzije. Ukoliko je transfer-faktor za ugljenmonoksid (DLCO)  $\geq 80\%$ , a inicijalni HRCT normalan, onda bolesnik nema intersticijsku bolest pluća.

### Praćenje (monitoring) bolesnika

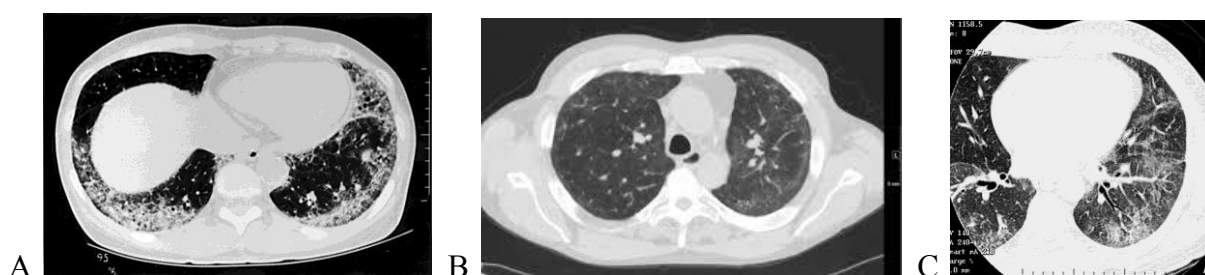
Nakon inicijalne procene, parametre plućne funkcije potom treba ispitivati redovno (u prvih 5 godina trajanja bolesti svakih 6 meseci, a kasnije jednom godišnje), kako bi se rano otkrila intersticijska bolest pluća, odnosno pratila kod bolesnika, kod kojih je već dijagnostikovana. Bolesnici kod

kojih se ne registruje smanjenje forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC)  $\geq 5\%$  i/ili DLCO  $\geq 10\%$  u odnosu na početnu vrednost, najverovatnije ne razvijaju intersticijsku bolest. Kod bolesnika, kod kojih se u bilo kom trenutku tokom praćenja zabeleži DLCO  $< 80\%$ , ili smanjenje FVC  $\geq 5\%$  i/ili DLCO  $\geq 10\%$  u odnosu na inicijalnu vrednost, treba posumnjati na razvoj intersticijske bolesti pluća. Mogući drugi razlozi smanjenja parametara plućne funkcije, koje takođe treba razmotriti, su plućna arterijska hipertenzija, pušenje, hronična opstruktivna bolest pluća, emfizem i anemija. Ukoliko se pogoršanje plućne funkcije ne može objasniti navednim bolestima i stanjima, takve bolesnike treba uputiti na ponovni HRCT grudnog koša. Ukoliko se bolesnik žali na pogoršanje respiratornih simptoma (dispneja i/ili suvi kašalj), potrebno je isključiti druge uzroke, kao što su infekcije disajnih puteva, alergijski rinitis, astma, gastroezofagealni refluks ili slabost srca.

### Značaj HRCT u dijagnostici i klasifikaciji intersticijske bolesti pluća

Radiografski znaci intersticijske bolesti pluća su zamućenje parenhima u vidu „mlečnog stakla” („ground glass”, engl.), retikularne (mrežaste) senke i tracione bronhiektazije (koje u težim oblicima mogu da daju sliku „sačastih pluća”). Zamućenje u vidu „mlečnog stakla” može da bude znak ćelijske infiltracije - autoimunskog pneumonitisa, koji prethodi fibrozi. Ipak, 40% bolesnika sa promenama u vidu „mlečnog stakla” ima finu fibrozu, vidljivu patohistološkim pregledom biopsije pluća. Za takve bolesnike se kaže da imaju „mikroskopsku plućnu fibrozu” (microscopic pulmonary fibrosis, engl.). Nalaz tracionih bronhiektazija unutar zamućenja u vidu „mlečnog stakla” treba da probudi sumnju radiologa da bolesnik ima mikroskopsku fibrozu pluća. Nasuprot tome, retikularne (mrežaste) senke su siguran znak fibroze.

Postoji više patohistoloških oblika intersticijske bolesti pluća u sistemskoj sklerozi, koje iskusan radiolog može da razlikuje na HRCT grudnog koša: 1. Uobičajena intersticijska bolest pluća - UIP i 2. Nespecifična intersticijska bolest pluća – NSIP (koja može da bude celularna NSIP i fibrozna NSIP). HRCT karakteristike UIP su prisustvo retikularnih senki, tracionih bronhiektazija i „sačastih pluća”, bez ili sa vrlo malo promena u vidu „mlečnog stakla”. Celularna NSIP se karakteriše samo promenama u vidu „mlečnog stakla” bez retikularnih promena ili tracionih bronhiektazija. Kod fibrozne NSIP se pored dominantnog nalaza promena u vidu „mlečnog stakla” uočavaju u većoj ili manjoj meri i retikularne senke sa tracionim bronhiektazijama (slika 2).



**Slika 2.** Različiti oblici intersticijske bolesti pluća na HRCT

**Legenda:** A – uobičajena intersticijska bolest pluća (UIP),

B – celularna nespecifična intersticijska bolest pluća (cNSIP), C – fibrozna nespecifična intersticijska bolest pluća (fNSIP)

### Lečenje celularne NSIP

Kod bolesnika sa celularnom NSIP se lečenje započinje primenom imunosupresivnih lekova (u prvoj liniji ciklofosamidom ili mikofenolat mofetilom, a u drugoj liniji tocilizumabom ili rituksimabom). Ukoliko uprkos primeni imunosupresivnih lekova tokom praćenja dolazi do daljeg pogoršanja parametara plućne funkcije (smanjenje FVC  $\geq 5\%$  i/ili smanjenje DLCO  $\geq 10\%$  u odnosu na vrednost pre započinjanja terapije), u lečenje se uključuje antifibrotički lek nintedanib, u kombinaciji sa imunosupresivnim lekom. Kod bolesnika sa celularnom NSIP, koji i pre započinjanja tera-



pije ispunjavaju kriterijume za restriktivni poremećaj ventilacije ( $FVC < 80\%$ ) ili se beleži progresivno smanjenje FVC ( $\Delta FVC \geq 5\%$ ), odmah se započinje kombinovana terapija.

### **Lečenje fibrozne NSIP**

Kombinovana terapija imunosupresivnog leka (ciklofosfamida, mikofenolat-mofetila, tocilizumaba ili rituksimaba) i antifibrotičkog leka (nintedaniba) se savetuje kod bolesnika sa fibroznim oblikom NSIP.

### **Lečenje UIP**

Kod bolesnika sa UIP savetuje se primena antifibrotičkog leka (nintedaniba) u monoterapiji, s obzirom da se ovaj oblik bolesti karakteriše odsustvom ili tek blagim zapaljenskim infiltratom, kada se ne očekuje da imunosupresivni lekovi mogu da budu od pomoći.

### **Procena efektivosti terapije**

Efektivnost primenjenog terapijskog modaliteta (mono- ili kombinavane terapije) treba proceniti nakon godinu dana lečenja. Ukoliko se nakon godinu dana lečenja (ili kraće) zabeleži dalje smanjenje  $FVC \geq 5\%$  i/ili  $DLCO \geq 10\%$ , terapija se smatra nedovoljno efikasnom i treba je korigovati. Ukoliko je smanjenje FVC za godinu dana manje od  $5\%$  i  $DLCO < 10\%$ , smatra se da je primenjena terapija zadovoljavajuće efektivnosti za nastavak lečenja.

---

## *S U M M A R Y*

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

*<sup>2</sup>School of Medicine, University of Belgrade, Serbia*

## **RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS AND INTERSTITIAL LUNG DISEASE**

**Predrag Ostojić<sup>1,2</sup>**

Interstitial lung disease and pulmonary arterial hypertension are the leading causes of premature death in patients with systemic sclerosis. About 25% of patients with limited systemic sclerosis and 50% of patients with diffuse form of the disease develop lung involvement during the disease course. The success of treatment, as well as prognosis depend on the possibility of early detection of lung involvement in these patients. A group of local experts for systemic sclerosis and pulmonary fibrosis (6 pulmonologists, 3 rheumatologists and one radiologist) participated in writing the algorithm for early detection, monitoring and treatment of patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease. The algorithm includes recommendations for the initial assessment of lung changes in systemic sclerosis and monitoring, using pulmonary function tests and high-resolution computed tomography (HRCT). Recommendations are given for the use of immunosuppressive therapy (cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, tocilizumab and rituximab), as well as the antifibrotic drug nintedanib, depending on the form and course of interstitial lung disease.

Keywords: systemic sclerosis, interstitial lung disease, pulmonary function test, HRCT

**PREDAVANJA PO POZIVU  
(PP)**



## PP 01

**DIJAGNOSTIČKE DILEME U BOLESTI PLUĆA U REUMATSKIM BOLESTIMA**

Tatjana Pejčić<sup>1,2</sup>, Borislav Božanić<sup>2</sup>, Vuk Pejčić<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

<sup>2</sup>Klinika za pulmologiju UKC Niš

<sup>3</sup>Klinika za fizikalnu medicinu UKC Niš

Sistemske bolesti veziva (SBV), kao autoimune hronične zapaljenske bolesti, najčešće nepoznate etiologije, mogu zahvatiti različite organe i sisteme.

Plućne manifestacije u okviru SBV su inflamatorne posledice osnovnog oboljenja i neuspeha lokalnih reparativnih procesa, a karakterišu se aktivacijom alveolarnih makrofaga, proliferacijom fibroblasta i ekstracelularnog matriksa, kao posledica nekontrolisane produkcije citokina. Promene u plućima u okviru SBV se mogu manifestovati zahvatanjem parenhima pluća (intersticijuma i alveolarnih prostora kod intersticijalne bolesti pluća), disajnih puteva, pleure, respiratornih mišića (dijafragme i mišića zida grudnog koša) i zahvatanjem plućnih arterija.

Patološke promene u plućnom tkivu u okviru SBV mogu uticati na funkciju disajnog sistema. Tok i prognoza ovih bolesnika su različiti, a prepoznavanje i dijagnostika mogu biti izazov. Ispoljavanje plućnih simptoma u okviru SBV često je kasno u odnosu na njihovu dijagnozu, kada već postoji ireverzibilna destrukcija pluća, te je rana dijagnoza posebno intersticijalnih bolesti pluća veoma važna. Plućna manifestacija može biti i prvi simptom SBV i tada je dijagnoza kompleksna (1). Intersticijalna bolest pluća je najčešća kod pacijenata sa sistemskom sklerozom (SSs), ali može biti prva manifestacija polimiozitisa (PM), dermatomiozitisa (DM), redje reumatoidnog artritisa (RA). Pleuralna efuzija može prethoditi pojavi sistemskog lupusa eritematodesa (SLE), redje reumatoidnog artritisa.

Posebna pažnja u ovom radu će biti posvećena intersticijalnoj bolesti i plućnoj hipertenziji, kao najčešćim i najozbiljnijim bolestima pluća u okviru SBV.

**Intersticijska bolest pluća u okviru SBV**

Inflamatorni proces u SBV može dovesti do zadebljanja alveolarnih septi usled nekontrolisane proliferacije fibroblasta i miofibroblasta u intersticijalnom prostoru. Zadebljanja zida alveola je glavni uzrok smanjenje difuzije, a gubitak elastičnosti pluća uzrokuje krutost parenhima, čija je posledica restriktivni poremećaj ventilacije. U kasnijim fazama intersticijalne bolesti pluća (IPF) dolazi do respiratorne insuficijencije. Vodeći uzrok inflamacije na nivou intersticijuma pluća je nepoznat. Simptomi IBP u okviru SBV su nespecifični, uključuju umor, dispneju tokom napora, suv kašalj. Pacijenti ponekad mogu biti bez respiratornih simptoma. IBP ovih pacijenata se često dijagnostikuje skriningom ili slučajno. Tokom kliničkog pregleda, prisustvo kasno inspirijumskih pukota bazalno na plućima je patognomonični nalaz za IBP. IBP se može razviti uglavnom u prvih pet godine bolesti trajanja SBV (1).

Zlatni standard za dijagnozu IBP je skener visoke rezolucije (HRCT). IBP prema nalazu HRCT može imati odlike *uobičajne intersticijalne bolesti pluća – UIP* (retikularne senke bazalno u plućima, tracione bronhiektazije i senke saća; UIP je uvek prisutan u najtežoj formi IBP, idiopatskoj fibrozi pluća), *nespecifične intersticijalne pneumonije – NSIP* (NSIP – donekle sličan UIP, ali dominiraju senke mlečnog stakla; kod pacijenata sa SSs, inflamatornim miozitisom (IIM) i mešovitom bolesti veziva (MBV) ali i kod SLE i PM. Drugi IBP kao što su bronhiolitis obliterans (BO-SBV), limfocitna intersticijalna pneumonija (LIP) – sa cistama tankih zidova, i senkama mlečnog stakla i limfadenopatijom, se vide češće kod pacijenata sa Sjögren-ovim sindromom. Prisustvo senki mlečnog stakla na HRCT ima bolju prognozu.

Bronhoskopske biopsije pluća nisu potrebne za dijagnozu IBP u prisustvu SBV. Patohistološki nalaz je od koristi u sumnjivim slučajevima ili kod brzog kliničkog pogoršanja, a posebno u slučaju sumnje na tumor ili infekciju pluća. Bronhoalveolarna lavaža (BAL) koja se izvodi tokom bronhoskopije, može biti od pomoći u potvrdi dijagnoze i diferencijalnoj dijagnozi (1).

Promene u plućnoj funkciji koje idu u prilog IBP uključuju sniženu difuziju, kao najraniji poremećaj funkcije pluća, restriktivni poremećaj ventilacije (može se kasnije javiti) i pad saturacije kiseonika tokom 6 minutnog testa šetnje.

Joi i sar. su konstatovali prevalenciju IBP kod bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc) u 47%, u bolesnika sa MBV 56% i IIM u 41%. Prevalencija IBP kod sistemskog eritematoznog lupusa je 6%, kod reumatoidnog artritisa 11 % i u primarnom Sjogren-ov sindromu (pSS) oko 17%. UIP obrazac se uglavnom javlja kod pacijenata sa RA sa prevalencijom IBP od skoro 11% i prevalencijom od 46 % kod pacijenata sa SSc (2).

Faktori rizika za razvoj IBP uključuju muški pol, aktivnu inflamaciju, pušački staž, afričku rasu i duže trajanje osnovne SBV. IBP u okviru SBV može nastati i kao posledica korišćenja nekih lekova i prisustva komorbiditeta (pušenje, izloženost spoljnim noksama i dr.) i treba ih uzeti u obzir kao faktore rizika za IBP koja nije direktno povezana sa reumatskom bolešću (2,3).

Rana dijagnoza IBP uz adekvatnu terapiju, omogućava bolju prognozu i preživljavanje. Skrining IBP, pre razvoja simptoma, je od suštinskog značaja. Kod pacijenta sa SBV (posebno među SBV sa većom prevalencijom IBP, kao što je kod SSc) skrining bi trebalo da se radi što ranije, istovremeno sa dijagnozom SSs. Skrining uključuje testove plućne funkcije (PFT) na početku i svakih 6–12 meseci, u zavisnosti od korelacije faktori rizika i HRCT (3). HRCT se može ponoviti tokom praćenje, posebno u prvih pet godina bolesti i/ili dalje sumnje na progresiju bolesti.

Restriktivni poremećaj ventilacije se procenjuje spirometrijom i pletizmografijom, na šta ukazuje smanjenje forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) i smanjen ukupan kapacitet pluća (TLC). Kapacitet difuzije za ugljen monoksid (DLco) može biti snižen zbog zadebljanja alveolarnog zida. Niže vrednosti difuzije su povezane sa većim mortalitetom ovih bolesnika. PFT treba proceniti na svakih 6–12 meseci. Progresija parametara PFT se može rano identifikovati u slučaju pada  $FVC \geq 5\%$  u odnosu na raniju vrednost FVC koju je pacijent ostvario; pad  $DLco \geq 10\%$  (korigovano za vrednost hemoglobina) u roku od 12 meseci od praćenja. U kombinaciji sa respiratornim simptomima ili/i progresijom IPF na HRCT pluća (6), nalazi PTE ukazuju na progresiju IBP u okviru SBV.

Poseban entitet u intersticijalnim fibrozama je *intersticijalna pneumonija sa autoimunim karakteristikama (IPAF)*. Radi se o pacijenima koji imaju IBP, ali bez jasno definisane SBV. Pacijenti koji ispunjavaju IPAF kriterijume obično imaju istoriju pušenja sličnu pacijentima sa idiopatskom plućnom fibrozom. Najčešći klinički i serološki markeri autoimunih karakteristika su Rejno-ov fenomen i pozitivna antinuklearna antitela. NSIP je dominantni radiološki i histopatološki obrazac kod pacijenata sa IPAF. Lečenje treba pažljivo individualizovati od slučaja do slučaja u skladu sa širokom heterogenošću IPAF. Prognoza bolesti je između prognoze IPF i IBP sa SBV, ali značajno varira u skladu sa preovlađujućim histološkim i radiološkim obrascima. Procenjuje se da do 25% pacijenata sa obeležjima sistemske autoimune bolesti ne ispunjava kriterijume za klasifikaciju SBV (4,5). S druge strane, u odsustvu definisane SBV, 10–20% pacijenata sa idiopatskom intersticijskom pneumonijom ima sistemske simptome i serološke abnormalnosti koje ukazuju na autoimuni proces. Zato je definisan IPAF entitet kao nediferencirani IBP povezana sa SBV i/ili bez SBV, sa dominantnim plućnim promenama. Oko 10–20 % pacijenata sa IPAF mogu vremenom razviti SBV (6,7).

Prognoza IBP u okviru SBV je značajno bolja danas, u poređenju sa idiopatskom plućnom fibrozom, ne samo zbog mogućnosti lečenja imunomodulatornom i antifibrotičkom terapijom već i zbog skrininga pacijenata sa SBV za razvoj IBP (9). Terapijske odluke treba da se donose u okviru multidisciplinarnog tima gde se o pacijentima detaljno raspravlja u okviru različitih disciplina (pulmolozi, reumatolozi, patolozi, radiolozi, imunolozi itd.) kako se sugerije u novijim ILD smernice (7,8) uzimajući u obzir da inflamatorni proces treba lečiti imunomodulirajućim lekovima, fibroza sa antifibroticima, posebno u slučajevima progresije IBP.



## Plućna arterijska hipertenzija

Pacijenti sa SBV i udruženom plućnom arterijskom hipertenzijom (SBV-PAH) pripadaju grupa 1.4.1 po Svetskoj klasifikaciji plućnih hipertenzija. Plućna arterijska hipertenzija (PAH) kod pacijenata sa SBV je različite prevalencije, zavisno od tipa sistemske bolesti pluća. Pacijenti sa SSc su najrizičniji za razvoj PAH. PAH kod pacijenata sa SSc je jedan od najčešćih razloga smrti (1,4,8). Iako se programi skrininga ranog otkrivanja PAH kod bolesnika sa SBV preporučuju, pacijentima se često dijagnostikuje u kasnoj fazi bolesti sa uznapredovalim simptomima koji uključuju dispneju tokom fizičke aktivnosti, vrtoglavicu, sinkope, edeme potkolenica i znake uznapredovale srčane insuficijencije.

Studije su pokazale da su pacijenti sa SSc kojima je PH dijagnostikovana rano, pre uznapredovale hemodinamike i pojave teških simptoma, imaju znatno bolju prognozu (7,8,1). Dijagnoza PH može se postaviti samo preko desnog srca kateter (RHC), minimalno invazivnim pregledom kojim se mere pritisci u desnom srcu, plućnoj arteriji i kapilarima kao i minutni volumen srca i plućni vaskularni otpor. Korisno za skrining kod pacijenata sa SSc je primena DETECT algoritma posebno za pacijente sa SSc, koji se leče preko 3 godine i imaju DLco < 60 % predviđene vrednosti. Algoritam DETECT je validiran samo za pacijente sa SSc. Ehokardiografija srca je koristan i neinvazivan pregled za skrining za PH. Ehokardiografski znaci koji ukazuju na prisustvo PH su dobro analizirani, podrazumevaju smanjena funkciju desne komore (RV), dilataciju desnog srca, povišene vršne brzine trikuspidne regurgitacije > 2,8 m/s, kao i smanjenu sistolna ekskuzija trikuspidalne prstenaste ravni (TAPSE)/sistolni odnos plućnog arterijskog pritiska (sPAP) < 0,55 mm/mmHg. Odnos TAPSE/sPAP se pokazao kao osetljiv marker ne samo za dijagnozu već i za prognoza PH kod pacijenata sa SSc i SBV (1,3).

Faktori rizika za razvoj PH kod SSc uključuju stariju životnu dob, duže trajanje, nizak DLco bez značajnog oštećenja PFT, povišene vrednosti bi-natriuretskog peptida (BNP) i mokraćne kiseline, prisustvo simptoma koji karakterišu ograničeni kožni podtip SSc, i prisustvo anticentromernih antitela i telangiektazije. Međutim, i pacijenti bez značajnog rizik- faktora mogu razviti PH u bilo kojoj fazi bolesti i skrining PH bi trebalo da bude redovan za sve pacijente sa SBV (1).

Prevalencija PAH kod SSc je najveća u poređenju sa ostalima reumatskim bolestima, procenjuje se oko 15 %, kod SLE, PAH je ređa, do 5% pacijenata i manje fatalna (7,8).

## Reumatoidni artritis i plućne promene

Plućne manifestacije kod RA mogu dugo vremena biti asimptomatske. Dele se na nekoliko kategorija:

*Intersticijalna plućna bolest (IPB):* Ovo je najčešća manifestacija u plućima kod RA. Simptomi mogu uključivati dispneju i suv kašalj. Histološki, najčešći obrazac je NSIP, redje UIP. Pojava IBP u okviru RA je indikacija za uvođenje terapije nintedaniba.

*Plućni noduli:* Reumatoidni noduli mogu se formirati u plućima i često su asimptomatski. Međutim, u nekim slučajevima mogu se kavirati ili inficirati, što može izazvati dodatne komplikacije.

*Pleuralna efuzija:* Pleuralna zahvatnja uključuju pleuritis i pleuralnu fibrozu. Pleuritis uzrokuje probadajući bol u grudima, koji se pojačava se pri dubljem disanju i može biti povezan sa pojavom veće efuzije u pleuralnom prostoru. Retko pleuralna efuzija može biti prva manifestacija RA.

*Reumatoidna plućna vaskulopatija:* je retka, ali ozbiljna manifestacija koja uključuje zapaljenje plućnih krvnih sudova. Može dovesti do PAH i ozbiljnih respiratornih problema.

*Bronhiolitis obliterans:* Ovaj retki entitet u okviru RA karakteriše se inflamaciom i fibrozom najmanjih disajnih puteva (bronhiola), što dovodi do značajnog smanjenja ventilacije i respiratorne insuficijencije. U plućnoj funkciji je prisutan opstruktivni poremećaj ventilacije i tokom 6min testa šetnje se konstatuje distribucioni poremećaj ventilacije, odnosno nakon napora dolazi do porasta pO<sub>2</sub> u arterijskoj krvi. Pored reumatološke terapije, daju se dugodelujući inhalacioni bronhodilatatori sa inhalacionim kortikosteroidima (9).

### **Sistemski lupus eritematodes i plućne promene**

Sistemski lupus eritematodes može zahvatiti pluća na nekoliko načina:

*Pleuritis*: Najčešća plućna manifestacija SLE. Pleuritis može biti praćen pleuralnim izlivom, što može izazvati bol u grudima, otežano disanje i kašalj. Pleuralni izlivi u SLE su obično mali do umereni i bogati proteinima.

*Lupusni pneumonitis*: Ovo je akutna ili hronična inflamacija pluća koja može dovesti do alveolarne hemoragije, fibroze i respiratorne insuficijencije. Simptomi uključuju dispneju, kašalj, bol u grudima i groznicu. Akutni lupusni pneumonitis može biti uzrok smrti, dok hronični može dovesti do progresivne fibroze pluća.

*Pulmonarna hipertenzija*: Može biti posledica hroničnog zapaljenja krvnih sudova pluća (vaskulitis) ili sekundarno zbog intersticijalne bolesti pluća. Pulmonarna hipertenzija značajno otežava srčani rad i može dovesti do srčane insuficijencije.

*Alveolarna hemoragija*: Ovo je retka, ali ozbiljna komplikacija SLE, gde dolazi do krvarenja u alveolama pluća. Pacijenti mogu imati hemoptizije, dispneju i anemiju. Ovo stanje zahteva hitnu medicinsku intervenciju.

*Intersticijalna plućna bolest*: Iako ređa nego kod reumatoidnog artritisa, i SLE može izazvati IPB, što dovodi do sličnih simptoma poput dispneje i kašlja.

Zahvatanje *dijafragme* kod pacijenata sa SLE je veoma retko. Pacijenti imaju progresivnu dispneju koja se ne može objasniti drugim razlozima. Na radiografskim pregledima pluća se može zapaziti slaba pokretljivost dijafragme (disfunkcija dijafragme ili čak paraliza) (9).

### **Sistemska skleroza i plućne promene**

Sistemska skleroza se karakteriše fibrozom kože i unutrašnjih organa, uključujući pluća. Plućne komplikacije su vodeći uzrok mortaliteta kod pacijenata sa SSs.

*Intersticijalna plućna bolest*: Oko polovine pacijenata sa sklerodermom razvije IPB, koja se manifestuje progresivnim fibroznim promenama u plućima. Histološki obrazac IPF je NSIP, iako se može javiti i UIP, što je povezano sa lošijom prognozom.

*Pulčna arterijska hipertenzija*: Skleroderma može dovesti do izolovane PAH, koja nastaje zbog fibroze i oštećenja plućnih krvnih sudova. PAH je ozbiljno stanje koje može dovesti do srčane insuficijencije i smrti. Rana dijagnoza PAH može smanjiti mortalitet bolesnika (4).

### **Dermatomiozitis i plućne promene**

Dermatomiozitis je inflamatorna miopatija koja može zahvatiti i pluća. Iako plućne manifestacije nisu tako česte kao kod skleroderme ili reumatoidnog artritisa, mogu biti ozbiljne:

*Intersticijalna plućna bolest (IPB)*: IPB je najčešća plućna manifestacija dermatomiozitisa. Može biti povezana sa specifičnim autoantitelima, kao što je anti-Jo-1, i karakteriše se progresivnim ožiljcima i smanjenjem funkcije pluća.

*Pneumonitis povezan sa terapijom*: Pacijenti sa dermatomiozitisom često se leče imunosupresivima, kao što su kortikosteroidi ili drugi imunosupresivni lekovi, što može dovesti do nuspojava na plućima, uključujući lekovima izazvanu pneumonitis.

*Mikrovaskularna bolest*: Dermatomiozitis može uzrokovati mikrovaskularnu bolest pluća, što doprinosi razvoju IPB i plućne hipertenzije.

*Slabost respiratorne muskulature*: Mišićna slabost u dermatomiozitisu može zahvatiti i disajne mišiće, što može dovesti do respiratorne insuficijencije. Ovo je retka, ali ozbiljna komplikacija koja zahteva specifičnu terapiju i podršku disanja (1,4,5,8,10).

## Zaključak

Plućne manifestacije sistemskih bolesti vezivnog tkiva predstavljaju ozbiljne komplikacije koje mogu značajno uticati na kvalitet života i prognozu pacijenata. Razumevanje ovih manifestacija je ključno za pravovremeno prepoznavanje i lečenje, kako bi se smanjio rizik od progresije bolesti i poboljšao ishod za pacijente. Rana dijagnostika i skrining posebno intersticijalne bolesti pluća i plućne arterijske hipertenzije može uzicati na bolji kvalitet života ovih pacijenata i prevenciju ranog smrtnog ishoda. Pristup lečenju uključuje kontrolu osnovne autoimune bolesti, kao i specifične terapije za plućne komplikacije, što često zahteva multidisciplinarni tim stručnjaka, uključujući reumatologe, pulmologe i druge specijaliste. Dijagnostika intersticijalne bolesti pluća sa autoimunim karakteristikama je takodje važna, jer je potrebno praćenje ovih bolesnika i od strane pulmologa i reumatologa radi prevencije komplikacija.

## Literatura

1. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. Reply N Engl J Med 2020;383:2485–6.
2. Joy GM, Arbiv OA, Wong CK, Lok SD, Adderley NA, Dobosz KM, et al. Prevalence, imaging patterns and risk factors of interstitial lung disease in connective tissue disease: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir Rev 2023;32.
3. Xanthouli P., Echampati I., Lorenz HM, Heusse CP, Benjamin N. Respiratory involvement in connective tissue diseases European Journal of Internal Medicine 120 (2024) 11–16 <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.09.016>
4. Khanna D, Lescoat A, Roofeh D, Bernstein EJ, Kazerooni EA, Roth MD, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: how to incorporate two food and drug administration-approved therapies in clinical practice. Arthritis Rheumatol 2022;74:13–27.
5. Palmucci S., Galioto F., Fazio G. et al. Clinical and radiological features of lung disorders related to connective-tissue diseases: a pictorial essay Insights into Imaging (2022) 13:108. <https://doi.org/10.1186/s13244-022-01243-2>
6. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med 2022;205:e18–47.
7. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J 2015;46: 976–87.
8. Doyle TJ, Dellaripa PF. Lung manifestations in the rheumatic diseases. Chest 2017; 152:1283–95.
9. Plavec G., Tomić I., Bihorac S. i sar. Plućne manifestacije kod sistemskih bolesti vezivnog tkiva Vojnosanitetski pregled, vol 65, 9:688-691.
10. Prodanović S, Roganović M i sar. Najčešće plućne promene kod bolesnika sa reumatoidnim artiritisom. Acta rheumatol 1998. (1):87.

PP 02

Institut za reumatologiju Beograd

## BIOMARKERI BOLESTI PLUĆA U REUMATSKIM BOLESTIMA

Jelena Čolić

**KRATAK SADRŽAJ:** Plućne bolesti su jedne od najčešćih manifestacija i vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod obolelih od autoimunih zapaljenskih reumatskih bolesti, a među njima je najučestalija intersticijalna bolest pluća (IBP). Iako patogeneza IBP u reumatskim bolestima nije dovoljno razjašnjena, danas se zna da kompleksna interakcija između stečenog i urođenog imuniteta, oštećenje alveolarnog epitela i endotelne funkcije i zapaljenje imaju ključnu ulogu u nastanku. Biomarkeri se mogu podeliti u zavisnosti od uloge na dijagnostičke i prognostičke, markere terapijskog odgovora. A na osnovu fiziološke/patofiziološke uloge na: biomarkere oštećenja ćelija alveolarnog epitela (KL6, SP-D i SP-A), biomarkere aberantnog stvaranja fibrinogena i remodelovanja vanćelijskog matriksa (MMP, osteopontin, cirkulišući fibrociti); biomarkere aktivacije i oštećenja endotela i zapaljenja (adhezioni molekuli, selektini, CRP, IL6) i biomarkere oštećenja imune regulacije (hemokine i citokine, Th1/Th2 odnosa, Th22).

**Ključne reči:** plućne bolesti, autoimune zapaljenske reumatološke bolesti, cirkulišući biomarkeri

### Bolesti pluća u reumatskim bolestima

Plućne bolesti su jedne od najčešćih manifestacija i vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod obolelih od autoimunih zapaljenskih reumatskih bolesti (ARB). Klinička prezentacija i ozbiljnost bolesti pluća variraju od subkliničkih do respiratorne insuficijencije i smrtnog ishoda čak i kod pacijenata koji boluju od iste reumatske bolesti. Razlikuje se spektar bolesti pluća u reumatskim bolestima, te se mogu na osnovu zahvaćenosti određenih delova pluća podeliti na parenhimske (primeri: intersticijalna bolest pluća i noduli), bolesti disajnih puteva (primeri: bronhiektazije, bronhiolitis, zadebljanje bronhijalnog zida), vaskularne bolesti (primeri: plućna arterijska hipertenzija i difuzna alveolarna hemoragija) i bolesti pleure (Tabela 1), a među njima je najčešća intersticijalna bolest pluća (IBP) (1,2).

Tabela 1. Plućne manifestacije u reumatskim bolestima i njihova relativna prevalencija

Reumatske bolesti	Parenhimske bolesti	Bolesti disajnih puteva	Bolesti pleure	Vaskularne bolesti	
	IBP			PAH	DAH
RA	++	++	++	+	-
SSc	+++	-	-	+++	-
IIM	+++	-	-	+	-
pSjS	++	+	+	+	-
SLE	+	+	+++	+	++

Znakovi predstavljaju relativnu prevalenciju pojedinačne manifestacije: bez -, niska +, srednja ++, i visoka +++. IBP intersticijalna bolest pluća; PAH plućna arterijska hipertenzija; DAH difuzna alveolarna hemoragija; RA reumatoidni artritis; SSc sistemska skleroza; IIM zapaljenske miopatije nepoznate etiologije; pSjS primarni Sjogrenov sindrom; SLE sistemski eritemski lupus.

U zavisnosti od dijagnostičkih metoda koje se koristi za postavljanje dijagnoze, prevalencija IBP-a u reumatskim bolestima dosta varira. U reumatoidnom artritisu (RA) je procenjena na 50–70%, s tim što se u oko 10% može očekivati progresivan oblik bolesti dok kod oko 60% pacijenata se će razviti subklinička forma. IBP je vodeći uzrok smrtnosti kod pacijenata sa Sistemskom sklerozom (SSc) bez obzira da li je u pritanju difuzni ili limitirani oblik bolesti. Prevalencija se procenjuje između 35–90%, s tim što se ozbiljna restriktivna forma plućne bolesti (FVC <50%) može očekivati kod 40% obolelih. IBP udružene sa zapaljenksim miopatijama nepoznatog uzroka (IIM) se može očekivati kod 23.1–65% pacijenata, a kada su prisutna antitela prema aminoacil tRNK sintetazi, prevalencija prelazi 70%. Više od 30% obolelih od poli- ili dermato- miozitisa će imati formu IBP-a bez simptoma ili subkliničku, a manje od 20% će razviti rapidno progresivni oblik. Najčešća vanžlezdana manifestacija u primarnom Sjogrenovom sindromu (pSjS) je IBP sa procenjenom pulovanom prevalencijom od 23% (2,3).

IBP može biti prva manifestacija reumatske bolesti i često se prezentuje bez simptoma. Zlatni standard za postavljanje dijagnoze je kompjuterizovana tomografija pluća visoke rezolucije (HRCT), međutim ne postoje dovoljno jasne smernice kada treba početi sa evaluacijom postojanja IBPa pogotovo kod bolesnika bez simptoma, kao i u kom vremenskom intervalu treba realizovati monitoring, prateći razvoj progresije bolesti. Zato definisanje dijagnostičkih i prognostičkih markera IBPa u reumatskim bolestima je nophodno u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

#### *Patogeneza intersticijalne bolesti pluća*

Iako patogeneza IBP u reumatskim bolestima nije dovoljno razjašnjena, danas se zna da kompleksna interakcija između stečenog i urođenog imuniteta, oštećenje endotelne funkcije i zapaljenje imaju ključnu ulogu u nastanku. Jednim od prvih događaja se smatraju oštećenje alveolarnog epitela i vaskularnih endotelnih celija koji dalje pokreću kaskadu događaja uključujući povećanu ekspresiju adhezionih molekula i selektina, hemotaksu leukocita i trombocita na mesto povrede, pokretanje i održavanje zapaljenja, aktivaciju koagulacije i oksidativnog stresa što dalje inicira profibrotske stimulse, među kojima je najznačajniji transformišući faktor rasta beta (eng. Transforming growth factor beta, TGF  $\beta$ ), doprinoseći diferencijaciji plućnih fibroblasta i aktivaciji miofibroblasta, i na kraju prekomernoj proizvodnji i nakupljanju vanćelijskog matriksa (VM) i nastanku fibroze pluća. Jednom pokrenuti fibrotski signali u IBP-a, mogu dovesti do nekontrolisane ponavljajuće aktivacije miofibroblasta zahvaljujući raznim hemokinima, interleukinima, adhezionim molekulima i profibrotskim faktorima rasta rezultujući u progresiji fibroze (3,4).

#### *Biomarkeri bolesti pluća u reumatskim bolestima*

U literaturi biološki markeri, odnosno biomarkeri se definišu kao specifični indikatori fizioloških/patofizioloških procesa, odgovora na izloženost agensu ili intervenciji, uključujući terapijski odgovor na određeni modalitet lečenja. Idealan biomarker za određenu bolest bi bio onaj koji ima visoku specifičnost i senzitivnost, lako se uzorkuje i analizira. U širem smislu, markeri IBPa mogu obuhvatiti testove plućnih funkcija (PFT), radiografske dijagnostičke metode, elemente bronhoalveolarnog lavaža, bioptata plućnog tkiva a najčeće se biomarkerima smatraju cirkulišući markeri mereni u plazmi ili serumu. Biomarkeri se mogu podeliti u zavisnosti od uloge na dijagnostičke i prognostičke, markere terapijskog odgovora.

Među autoimunim zapaljenjskim reumatskim bolestima, najviše su ispitivani cirkulišući biomarkeri u SSc-IBP.

Generalno, cirkulišući biomarkeri u IBP se mogu podeliti u četiri grupe (5):

##### *I Cirkulišući biomarkeri oštećenja i disfunkcije ćelija alveolarnog epitela:*

a. Krebs von den Lungen-6 (KL-6) je glikoprotein visoke molekularne težine, poznat i kao humani mucin 1 (MUC1). Prevažodno se produkuje usled oštećenja ili regeneracije alveolarnih



pneumocita tipa II ili bronhijalnih epitelnih ćelija. KL6 igra ključnu ulogu u morfogenezi i razvoju fetalnih pluća i ispoljava hemotaksične karakteristike za fibroblaste. Međutim KL6 nije potpuno specifičan za pluća, s obzirom da se može naći eksprimiran i na epitelnim ćelijama želuca, pankreasa i jednjaka (5). Povišene vrednosti KL-6 u serumu ili plazmi su pokazane da su udružene sa težinom IBP-a, merene kako plućnim funkcionalnim testovima ali i HRCT-om, kako u SSc, RA, IIM ali i pSjS. KL-6 bi se mogao smatrati i dijagnostičkim IBP markerom, s obzirom da vrednosti veće od 500U/ml imaju specifičnost 70–93% i senzitivnost 93% da identifikuju pacijente sa SSc-IBP. Mogao bi se koristiti i kao potencijalni marker terapijskog odgovora kod obolelih od SSc-IBP i lečenih Ciklofosamidom ili mikofenolat ili kod pacijenata sa RA lečenim baricitinibom), ali i kao prediktor povećane stope mortaliteta (5–8).

b. Surfaktantni protein (SP) –A i –D su lipoproteini koje sekretuju tip II ćelije alveolarnog epitela i Klara ćelije. SP-A i SP-D imaju ulogu u urođenom imunom odgovoru, smanjenju pritiska alveolarne površine sprečavajući kolaps alveola. Ovo su specifični proteini pluća i povišene vrednosti u serumu reflektuju stepen oštećenja alveolaro kapilarne membrane. Povišene vrednosti SPD su pronađene visoko senzitivne (97%) ali slabo specifične za SSC-ILD, i udružene sa stepenom ozbiljnosti bolesti, ukazujući na njihovu moguću ulogu kao dijagnostičkog markera ali i markera težine oboljenja, bez mogućnosti da predvidi progresiju bolesti. SP-A je pokazao nizu senzitivnost (45%) i specifičnost u poređenju sa SP-D kao dijagnostički marker SSc-IBP (5,9).

### *II Cirkulišući biomarkeri aberantnog stvaranja fibrinogena i remodelovanja vanćelijskog matriksa*

a. Matriks metaloproteinaze (MMP) su proteolitički enzimi koje sekretuju makrofazi, fibroblasti i endotelne ćelije. Aktivnost MMP-a je regulisana njihovim tkivnim inhibitorima (TIMPS), te zajedno su odgovorni za ravnotežu između stvaranja i razgradnje VM-a. Povišene serumske koncentracija MMP7, MMP12 i TIMP-1 su pronađene kod obolelih od SSc-IBP u odnosu na pacijente bez plućne manifestacije bolesti. Kod obolelih od RA-IBP i IIM-IBP, takođe su pronađene povišene vrednosti MMP7 u serumu. (8–10). MMP13 je pokazao moguća prognostička svojstva u RA-IBP (11).

b. Cirkulišući fibrociti potiču iz kostne srži, imaju ulogu hematopoetske i mezenhimalne ćelije i poznata je njihova uloga u zapaljenju, fibrozu i zarastanju rana. Koncentracija CF je pronađena povišena kod pacijenata sa IBP povezanom sa autoimunim reumatskim bolestima, dok je imunosupresivnom terapijom zabeleženo smanjenje njihovih nivoa u serumu (5,12).

c. Osteopontin je glikoprotein koji ima ulogu u diferencijaciju Th1 i Th17, zapaljenju i remodelovanju tkiva. Povišene serumske vrednosti OPN su pronađene kod obolelih od ARB-IBP, negativno su korelirale sa forsiranim vitalnim kapacitetom i bile su povezane lošijim preživljavanjem (13).

### *III Cirkulišući biomarkeri aktivnosti i oštećenja endotela i zapaljenja*

a. Adhezioni molekuli (intercelularni adhezioni molekul 1 (ICAM1), vaskularni ćelijski adhezioni molekul 1 (VCAM1)) i selktini (E selektin) se smatraju pozdanim markerima aktivacije oštećenja endotelnih ćelija (EC). Povišene koncentracije navedenih molekula su dokazane u serumu obolelih od SSc-IBP. Serumska koncentracija ICAM 1 je pokazala inverznu korelaciju sa FVC% i nakon 4 godine praćenja kod SSc-IBP obolelih, ukazujući na njihovu moguću ulogu u nastanku i progresiji IBP (8).

b. C reaktivni protein (CRP) je do sada jedini biomarker koji se koristi u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Povišene vrednosti CRPa su povezane sa težinom SSc-IBPa i prediktivne su za pogoršanje FVC% i mortalitet (3,9). U kohorti obolelih od RA-IBP i pSjS-IBP takođe su uočene povišene vrednosti CRPa (11,14).

c. Interleukin (IL) 6 poseduje dvojnu ulogu: u zapaljenju i fibrozi koje ostvaruje između ostalog putem JAK STAT 3 signalnog puta. Produkuju ga različite ćelije i uključen je u aktivaciju T ćelija, stimulaciju hematopoetskih mioidnih i megakariocitnih prekursora. IL 6 signalni put utiče na produkciju kolagena stimulacijom fibroblasta, diferencijacijom miofibroblasta i inhibicijom se-

krecije MMP-a. Povišene vrednosti IL-6 u serumu pozitivno koreliraju sa pogoršanjem PFT-a i ekstenzivnosti promena na HRCT-u kod SSc-IBP pacijenata. IL6 je pokazan i kao nezavisni prediktor pogoršanja difuzionog kapaciteta za ugljen monoksid (DLCO%) i mortaliteta kod pacijenata sa srednje teškim oblikom IBP unutar prve godine od postavljanja dijagnoze SSc. Njihova uloga kao markera terapijskog odgovora ili aktivnosti bolesti u SSC-IBP je u fazi istraživanja, s obzirom da su zabeležene niže vrednosti IL6 u serumu kod pacijenata na terapiji Ciklofosamidom i stabilizacijom aktivnosti bolesti (4,5,9,10).

#### IV. Cirkulišući biomarkeri oštećenja imune regulacije

##### a. Hemokini i citokini

CC hemokin ligand 2 (CCL2) je još jedan profibrotski hemokin uključen u razvoj plućne fibroze, koga proizvode vaskularne endotelijane ćelije pluća, monociti i tip II pneumociti. CCL2 je dominantno uključen u "trafficking" monocita, ali i u stimulaciju fibroblasta, diferencijaciju miofibroblasta, polarizaciju Th2 limfocita.

Hemokin ligand 18 (CCL18) proizvode antigen prezentujuće ćelije (većinski dendritične i makrofazi) u plućima. Iako uloga CCL18 nije u potpunosti rasvetljena, postoje dokazi da igra važnu ulogu u modulaciji imunog odgovora, ćelijskom "traffickingu", proliferaciji fibroblasta i produkciji kolagena.

Povišene vrednosti CCL2 i CCL18 su pronađene udružene sa težinom IBPa u SSc, smanjenjem PFT-a i prediktivne za lošije preživljavanje (4,9).

CX Hemokini -9, -10 i -11 su citokini odgovorni za rekrutment imunih ćelija na mesto zapaljenja i imaju ulogu u angiogenezi. CXCL10 je snažan hemokin Th1 ćelijskog odgovora i uključen je u produkciju interferona gama. Svi navedeni CXCL su pronađeni povišeni u serumu obolelih od IBP udružene sa reumatskim bolestima i pokazali su povezanost sa vrednostima FVC% i CRP-om (4,5,9).

Th17- povezani citokini (IL-17 i IL-23) su pronađeni povezani sa SSc-IBP i njenom težinom (3).

##### b. T limfociti

Više vrednosti Th1/Th2 odnosa su nađene kod pacijenata sa SSC-IBP, pogotovo aktivnom IBP uz negativnu korelaciju i sa FVC%. Autoreaktivni T limfociti CD4<sup>+</sup> usmerene prema topoizomerazi pozitivno su povezani sa težinom i aktivnošću SSC-IBP, dok su pacijenti sa SSC-IBP imali i povišene vrednosti u krvi u Th22 nivou (8,9).

##### c. B limfociti

Dobro je poznata uloga autoantitela (At) specifičnih za određeno oboljenje kao faktora rizika za nastanak IBPa u ARB: anti topoizomerazna I At (ATA) za SSc-IBP (9); reumatoidni faktor i At na ciklični citrulinski peptid (anti CCP) za RA-IBP (10), anti Ro60 i anti Ro52 za pSjS-IBP (14) i anti Ro52, anti Jo1, MDA5, PM/ScL za IIM-IBP (15).

Novina u istraživanju unazad nekoliko godina je određivanje CD2110/neg B ćelija iz periferne krvi i njihove vrednosti su pronađene visoko povišene kod pacijenata sa SSc-IBP (4)

#### V. Ostali cirkulišući biomarkeri

a. Cirkulišuće micro RNA (miRNA) su male nekodirajuće RNA sa približno 22 nukleotida i mogu se koristiti kao biomarkeri. Plazma koncentracije hsa-miRNA 214-5p i hsa-miR-7-5p su pronađene povišene kod obolelih od IBP-RA, pogotovo kod akutno nastale difuzne IBP (11). miR-155 je pronađena visoko eksprimirana na cirkulišućim mononuklearnim ćelijama negativno korelišući sa PFT., ukazujući na njihovu moguću ulogu u nastavku i progresiji ARB-IBP (5).

b. Pijedini tumorski marker, poput karbohidratnog antigena (CA) 19-9, CA 125, CA 15-3 i karcinoembrionog antigena (CEA) pokazali su povezanost sa težinom i progresijom IBP u reumatskim bolestima, pogotovo kod obolelih od RA i pSjS (15).

## Literatura

1. Aurangabadkar GM, Aurangabadkar MY, Choudhary SS, Ali SN, Khan SM, Jadhav US. Pulmonary Manifestations in Rheumatological Diseases. *Cureus* [Internet] 2022 [cited 2024 Aug 19]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/113988-pulmonary-manifestations-in-rheumatological-diseases>
2. Ha YJ, Lee YJ, Kang EH. Lung Involvements in Rheumatic Diseases: Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, and Treatment. *BioMed Res. Int.* 2018;2018:1–19.
3. Distler O, Assassi S, Cottin V, Cutolo M, Danoff SK, Denton CP, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2020;55:1902026.
4. Cole A, Denton CP. Biomarkers in Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD). *Curr. Treat. Options Rheumatol.* 2022;8:152–70.
5. Miądlukowska E, Rzepka-Wrona P, Miłkowska-Dymanowska J, Białas AJ, Piotrowski WJ. Review: Serum Biomarkers of Lung Fibrosis in Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features—What Do We Already Know? *J. Clin. Med.* 2021;11:79.
6. Lee JS, Lee EY, Ha YJ, Kang EH, Lee YJ, Song YW. Serum KL-6 levels reflect the severity of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Arthritis Res. Ther.* 2019;21:58.
7. Kuwana M, Shirai Y, Takeuchi T. Elevated Serum Krebs von den Lungen-6 in Early Disease Predicts Subsequent Deterioration of Pulmonary Function in Patients with Systemic Sclerosis and Interstitial Lung Disease. *J. Rheumatol.* 2016;43:1825–31.
8. Bonhomme O, André B, Gester F, De Seny D, Moermans C, Struman I, et al. Biomarkers in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: review of the literature. *Rheumatology* 2019;58:1534–46.
9. Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Meier C, Maurer B. Circulating biomarkers of systemic sclerosis – interstitial lung disease. *J. Scleroderma Relat. Disord.* 2020;5:41–7.
10. Furukawa H, Oka S, Higuchi T, Shimada K, Hashimoto A, Matsui T, et al. Biomarkers for interstitial lung disease and acute-onset diffuse interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2021;13:1759720X2110225.
11. Lira ST, Costa MR, Gonçalves Barros WR, Gonçalves Junior J. A Systematic Review on Biomarkers: Are There Reliable Molecular Biomarkers in Patients With Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease? *Cureus* [Internet] 2024 [cited 2024 Aug 19]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/281177-a-systematic-review-on-biomarkers-are-there-reliable-molecular-biomarkers-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-associated-interstitial-lung-disease>
12. Odackal J, Yu V, Gomez-Manjerres D, Field JJ, Burdick MD, Mehrad B. Circulating fibrocytes as prognostic biomarkers of autoimmune interstitial lung disease. *ERJ Open Res.* 2020;6:00481–2020.
13. Iturbe-Fernández D, Pulito-Cueto V, Mora-Cuesta VM, Remuzgo-Martínez S, Ferrer-Pargada DJ, Genre F, et al. Osteopontin as a Biomarker in Interstitial Lung Diseases. *Biomedicines* 2024;12:1108.
14. Weng L, Chen Y, Liang T, Lin Y, Liu D, Yu C, et al. Biomarkers of interstitial lung disease associated with primary Sjögren’s syndrome. *Eur. J. Med. Res.* 2022;27:199.
15. Cerro Chiang G, Parimon T. Understanding Interstitial Lung Diseases Associated with Connective Tissue Disease (CTD-ILD): Genetics, Cellular Pathophysiology, and Biologic Drivers. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24:2405.

---

*S U M M A R Y**Institute of Rheumatology, Belgrade***BIOMARKERS OF LUNG DISEASES IN RHEUMATOLOGICAL DISEASES****Jelena Čolić**

Lung diseases are the most common manifestation and leading cause of morbidity and mortality in patients with autoimmune connective tissue diseases (CTD). The most frequent one is interstitial lung disease (ILD). Although the pathogenesis of ILD associated with CTD still remains elusive, it has been well known that complex interaction between innate and adaptive immunity, injury of alveolar epithelial cells and vascular endothelial cells, and inflammation plays a critical role in ILD development. Regarding their role, biomarkers may be divided into diagnostic, prognostic, and therapeutic response markers. Further on, categorised by the pathophysiology pathways, biomarkers can be distinguished as alveolar epithelial cell damage and dysfunction (KL6, SP-D and SP-A), aberrant fibro genesis and matrix remodelling (MMP, osteopontin, circulating fibrocytes), damaged endothelium and inflammation (adhesion molecules, selectins, CRP, IL6) and biomarkers of immune dysregulation (chemokine and cytokines, Th1/Th2 ration, Th22).

Keywords: lung diseases, autoimmune connective tissue diseases, circulating biomarkers

**PP 03**

*Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“*

**EULAR PREPORUKE ZA PRIMENU CILJANE TERAPIJE KOD PACIJENATA  
SA INFLAMATORNIM ARTRITISOM I ISTORIJOM TUMORA**

*Ivana Aleksić Milenković*

**KRATAK SADRŽAJ:** *Potencijalna povezanost između ciljane terapije kod pacijenata sa inflamatornim artritisom i malignitetom predstavlja čestu brigu i veliki izazov u svakodnevnoj reumatološkoj praksi. Nema specifičnog modela koji je predložen za ocenjivanje ravnoteže koristi i rizika pri započinjanju ili ponovnom započinjanju ciljane terapije biološkim i sintetskim bolest modifikujućim lekovima kod pacijenata sa inflamatornim artritisom i istorijom karcinoma. EULAR je formirao radnu grupu od 27 članova, koju su činila 2 predstavnika pacijenata i 25 reumatologa, a koji su doneli odluku da se uradi detaljan pregled literature. Rezultati detaljnog pregleda literature su pokazali da ciljana terapija kod ovih bolesnika koji su bili uključeni u studije generalno nije bila povezana sa povećanim rizikom od recidiva karcinoma u poređenju sa konvencionalnim sintetskim DMARD-ovima. Ciljana terapija koja je procenjena bila je inhibitor TNF-alpha u svim studijama, dok su 4 studije takođe procenjivale i rituksimab. Ovaj detaljni pregled literature takođe pokazuje nedostatak podataka za druge ciljane terapije i za druge bolesti osim reumatoidnog artritisa. Veoma je važno, da odluka o započinjanju ciljane antireumatske terapije kod pacijenata sa malignim tumorom koji nije u remisiji i aktivnim inflamatornim artritisom treba da bude zasnovana na zajedničkoj odluci između pacijenta, onkologa i reumatologa. Takodje je važno napomenuti da se ciljana terapija može započeti kod pacijenata sa karcinomom u remisiji i aktivnom reumatskom bolešću bez značajnog odlaganja.*

**Ključne reči:** *inflamatorni artritis, karcinom, ciljana terapija*

Upotreba ciljane terapije, biološkim lekovima ili ciljanim sintetskim bolest modifikujućim lekovima postala je standard u lečenju aktivnog teškog hroničnog inflamatornog artritisa kao što su reumatoidni artritis ili spondiloartritis. Povećan rizik od nastanka karcinoma bio je jedna od glavnih briga od uvođenja ciljane terapije, ali su do sada dostupni podaci veoma ohrabrujući. Ono što je zaista dobro jeste značajno poboljšanje prognoze karcinoma (1).

Potencijalna povezanost između ciljane terapije kod pacijenata sa inflamatornim artritisom i malignitetom predstavlja čestu brigu u svakodnevnoj reumatološkoj praksi.

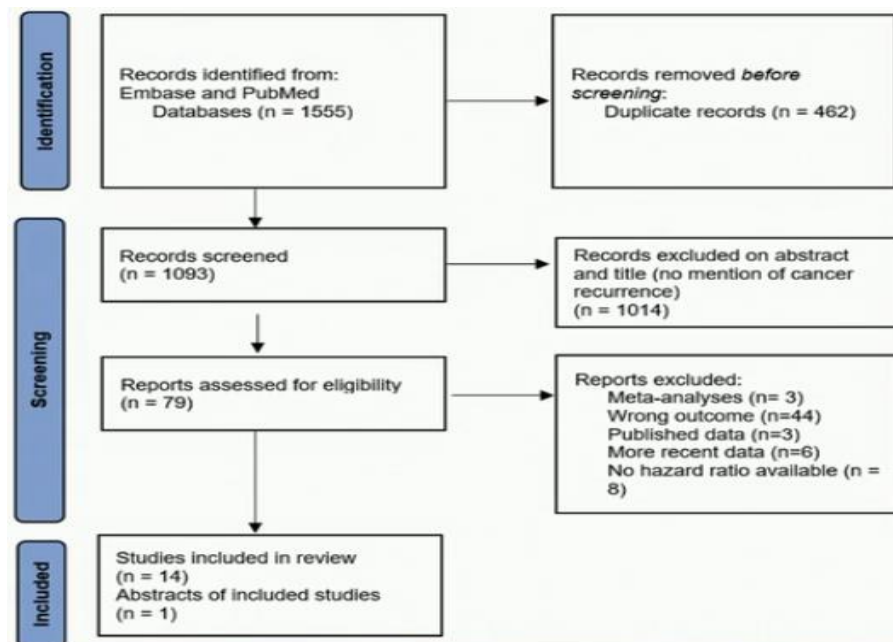
S obzirom da je karcinom kod nekih pacijenata postao hronična bolest, sve se više postavlja pitanje o započinjanju ciljane terapije kod ovih bolesnika. Kao što je poznato, pacijenti sa istorijom karcinoma su sistematski isključeni iz randomizovanih kontrolisanih studija koje procenjuju ciljanu terapiju bolesnika sa inflamatornim artritisima. Takodje su nam ograničeni podaci o riziku za nastanak novog karcinoma ili recidiva kod pacijenata sa prethodnom istorijom karcinoma. S obzirom na nedostupnost adekvatnih podataka, samo oklevanje u korišćenju ciljanih terapija kod pacijenata sa inflamatornim artritisom i prethodnom istorijom tumora može dovesti do neadekvatnog lečenja inflamatornog artritisa. Do sada nije napravljen konsenzus o vremenskom periodu od dijagnoze karcinoma do započinjanja ciljane terapije (2). Većina prethodnih smernica je upućivala na



oprez u korišćenju bioloških DMARD-ova, kao što je anti-TNF, kod pacijenata sa istorijom tumora u poslednjih najmanje pet godina, bez ikakvih dokaza koji bi to potkrepili (2).

EULAR je formirao radnu grupu od 27 članova, koju su činila 2 predstavnika pacijenata i 25 reumatologa (dva metodologa, dva EMEUNET člana, jednog onkologa, četiri reumatologa sa velikim iskustvom u onkologiji i 16 stručnjaka u oblasti imunoreumatologije, uključujući i neke stručnjake za podatke iz realne prakse evropskih registara). Radna grupa je donela odluku da se uradi detaljni pregled literature (3), koji bi bio ključan za utvrđivanje teza za razmatranje. Odlučeno je da se uključe pacijenti sa istorijom karcinoma koji su lečeni bilo kojom ciljanom terapijom za inflamatornu bolest, koja može biti inflamatorni artritis, ali i inflamatorne kožne bolesti kao što je psorijazni artritis ili inflamatorne bolesti creva kao što je Kronova bolest. Takodje, u ovaj detaljni pregled literature uključen je i karcinom u remisiji i aktivni karcinom. Što se tiče vremena između dijagnoze karcinoma i početka ciljane terapije, uključeni su svi pacijenti, bez obzira na vreme između dijagnoze i početka lečenja. Uključeni su i podaci o učestalosti karcinoma povezanog sa ciljanim terapijama kod pacijenata koji nemaju istoriju karcinoma. Takodje, su uzeti i podaci o ciljanim terapijama koje se koriste za upravljanje imunološki povezanim neželjenim događajima izazvani checkpoint inhibitorima koji su propisani za karcinom (karcinom nije u remisiji). Pacijenti sa gihtom i hondroklacinozom nisu bili uključeni u pretragu.

Ukupno je pregledano 15 studija (koje su ispunile uslove za uključivanje). Od tih 15 studija, 13 se bavilo inflamatornim artritismom, a 12 od 13 se odnosilo na pacijente sa reumatoidnim artritismom. Dve studije su obuhvatile pacijente sa inflamatornim oboljenjem creva, a jedna pacijente sa artritismom, inflamatornim oboljenjem creva i psorijazom (slika 1). Važno je napomenuti da je kod svih pacijenata u ovim studijama karcinom bio u remisiji (3).



Slika 1. FlowChart pregleda sistematke literature

Što se tiče vrste karcinoma, u devet studija pacijenti su imali različite vrste karcinoma, a šest studija je analiziralo pacijente sa istorijom različitih solidnih tumora: dve studije sa karcinomom dojke, jedna studija samo sa melanomom, dve studije sa ne-melanomskim karcinomima kože i jedna studija sa istorijom skvamoznih ćelijskih karcinoma glave i vrata. Glavna ciljana terapija bila je anti-TNF, a prosečno vreme između dijagnoze karcinoma i početka ciljane terapije bilo je četiri godine. Prosečno vreme praćenja nakon započinjanja ciljane terapije bilo je 2,7 godina (i to od 9,8 meseci do 8,8 godina). Svakako su rezultati analizirani sa oprezom (3).

Rezultati ovog detaljnog pregleda literature su pokazali da nije bilo značajnog povećanja rizika za nastanak novog karcinoma ili recidiva karcinoma kod pacijenata sa prethodnom istorijom karcinoma, a koji su lečeni biološkim lekovima u poređenju sa pacijentima koji su lečeni metotreksatom i drugim konvencionalnim sintetskim DMARD. Ono što je takodje važno napomenuti, a to je da su sve studije osim jedne obuhvatile pacijente kod kojih se smatra da je karcinom u remisiji (3).

Svakako, reumatolog je taj koji je odgovoran za lečenje pacijenata sa inflamatornim artritismom i istorijom karcinoma. Reumatolog treba, naravno, da saraduje sa drugim specijalistima koji se bave karcinomima, kao što su onkolozi, kako bi se dobro procenio odnos koristi i rizika od započinjanja ciljane terapije kod pacijenata sa istorijom karcinoma. Prvo, odgovarajući ciljani anti-reumatski tretman može se započeti bez odlaganja kod pacijenata u remisiji. Ovo je potvrđeno metaanalizom koja je analizirala rizik od novog karcinoma ili recidiva kod kojih je biološki lek, anti TNF započet unutar pet godina od dijagnoze karcinoma. Kod ovih pacijenata nije bilo povećanog rizika. Ali sa druge strane se JAK inhibitori i abatacept mogu koristiti samo sa velikim oprezom i u slučaju odsustva drugih opcija lečenja, iako nema za sada studija koje su uključile pacijente sa prethodnom istorijom karcinoma (3,4).

Kada je ciljana antireumatska terapija indikovana kod pacijenata sa istorijom solidnog karcinoma, biološka terapija usmerena na citokine može biti bolja od drugih opcija lečenja. Prvo, solidni karcinom, naravno, isključuje hematološke maligne bolesti poput limfoma, ali takođe isključuje melanom jer za sada ima samo jedna studija kod pacijenata sa istorijom melanoma. Za sada ima podataka samo za terapiju anti-TNF i anti-IL6. Jedna meta analiza koja se odnosi na pacijente sa istorijom solidnog karcinoma koji su lečeni anti-TNF terapijom u poređenju sa metotreksatom, i rezultati su pokazali da nije bilo povećanog rizika od novog karcinoma ili recidiva karcinoma (5,6).

Radna grupa je analizirala sve dosadašnje i nove podatke, koji izgledaju bezbedni, ali, naravno, to treba potvrditi kliničkim podacima.

Radna grupa svakako preferira antiTNF i anti IL6 terapiju u odnosu na rituksimab. Prvi razlog je zato što u mnogim vrstama karcinoma, kada postoji infiltracija B-ćelija u tumoru, ovi pacijenti imaju bolju stopu preživljavanja; kontraproduktivno bi bilo da se kod ovih bolesnika depletuju B-ćelije. Drugi razlog su podaci o pacijentima sa aktivnim artritismom koji se leče chack point inhibitorima. Naravno, kod pacijenata sa istorijom limfoma, terapija koja smanjuje B-ćelije može biti poželjna u odnosu na druge opcije lečenja.

U toku su mnoge studije, kako bi se procenili anti-TNF i anti-IL6 kod pacijenata sa aktivnim karcinomom u kombinaciji sa bilo kojim chack point inhibitorima, ne samo da bi se lečile komplikacije, već i da bi se postigao sinergijski efekat u lečenju karcinoma (7).

Veoma je važno, da odluka o početku ciljane antireumatske terapije kod pacijenata sa malignim tumorom koji nije u remisiji i aktivnim inflamatornim artritismom treba da bude zasnovana na zajedničkoj odluci između pacijenta, onkologa i reumatologa. Takodje je važno napomenuti da se ciljana terapija može započeti kod pacijenata sa karcinomom u remisiji i aktivnom reumatskom bolešću bez značajnog odlaganja (3,4).

Svakako je potrebno da se definiše odgovarajuća ciljana terapija u zavisnosti od tipa karcinoma. Svi dokazi su ograničeni za neke tretmane, i većinom se odnose na reumatoidni artritis i anti-TNF. Takodje se treba baviti nedostacima u dokazima i za druge vrste terapije, kao i za spondiloartritise za koje za sada ima veoma malo podataka.

## Literatura

1. Szekanez Z, Balog A, Constantin T, Czirják L, Géher P, Kovács L, Kumánovics G, Nagy G, Rákóczi É, Szamosi S, Szűcs G, Vályi-Nagy I. COVID-19: autoimmunity, multisystemic inflammation and autoimmune rheumatic patients. *Expert Rev Mol Med*. 2022 Mar 15;24:e13.
2. Chatzidionysiou K, Delcoigne B, Frisell T, et al. How do we use biologics in rheumatoid arthritis patients with a history of malignancy? An assessment of treatment patterns using Scandinavian registers. *RMD Open* 2020;6:e001363.

3. Sebbag E, Molina Collada J, Lauper K, et al. Systematic Literature Review Informing the Eular Points to Consider Task Force on the Initiation of Targeted Therapies in Patients with Inflammatorz Arthritides and a Hystory of Cancer. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;82:856.
4. Sebbag E, Lauper K, Molina Collada J, et al. Eular Points to Consider on the Initiation of Targeted Therapies in Patients with Inflammatory Arthritides and a Hystory of Cancer. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;82:29.
5. Jeon CH. Rheumatoid Arthritis and Malignancy: What Should We Do With DMARDs? *J Rheum Dis* 2022;29:191-192.
6. Ghossan R, Fogel O, Hecquet S, et al. Exploring two Decades of Therapeutic Challenges: A Monocentric Experience in Rheumatoid Arthritis Patients Battling Cancer. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024;83:1597-1598.
7. Callan. Efficacy of the TNF-alpha Inhibitors in Management of Immune Checkpoin Inhibitor Related Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;82:1388.

---

## S U M M A R Y

*Institute for Treatment and Rehabilitation Niška Banja*

### **EULAR RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF TARGETED THERAPY IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY ARTHRITIS AND A HISTORY OF CANCER**

**Ivana Aleksić Milenković**

Potential associations between targeted therapies in patients with an inflammatory arthritis and malignancy are a frequent concern in daily rheumatology practice. No specific framework has been proposed to evaluate the benefit/risk balance of initiating or reinitiating a targeted therapy (bDMARDs/tsDMARDs) in patients with inflammatory arthritis and a history of cancer. EULAR compose a task force of 27 people, two patients representative and 25 rheumatologists, that made some decision for the systematic literature review. Systematic literature review show that overall, the targeted therapies and clinical context covered by the included studies were not associated with an increased risk of cancer recurrence when compared with conventional synthetic DMARDs. The targeted therapy evaluated was a TNF inhibitor in all the studies, and 4 studies evaluated rituximab as well. This Systematic literature review also shows the lack of data for other targeted therapies, for other clinical contexts, and for other conditions than rheumatoid arthritis. It is very important that the decision to start targeted antirheumatic therapy in patients with a malignant that is not in remission and active inflammatory arthritis should be based on a joint decision between the patient, oncologist, and rheumatologist. It is also important to note that targeted therapy can be initiated in patients with cancer in remission and active rheumatic disease without significant delay.

Keywords: inflammatory arthritis, cancer, targeted therapies

## PP 04

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

### INFLAMATORNE MIOPATIJE – NOVA KLASIFIKACIJA

*Ksenija Božić*

**KRATAK SADRŽAJ:** Idiopatske inflamatorne miopatije (IIM) - miozitis su grupa retkih, autoimunskih bolesti koje se primarno odlikuju mišićnom slabošću, a u različitom stepenu mogu zahvatiti i druge organe i sisteme. Klasifikacija IIM je izazov, obzirom na veliki broj kliničkih, seroloških, histopatoloških i genetskih oboležja. Poslednji zvanični klasifikacioni kriterijumi su objavljeni 2017. g od strane evropskog udruženja reumatologa (European Alliance of Associations for Rheumatology - EULAR) i američkog društva reumatologa (American College of Rheumatology - ACR). Ovi kriterijumi su zasnovani i uključuju 16 stavki svrstanih u šest kategorija, koje imaju različitu težinu vrednosti. Dobijeni zbir vrednosti daje verovatnoću postojanja IIM, koja kategoriše bolesnike kao mogući (50–55%), verovatni (55–90%) i definitivni ( $\geq 90\%$ ) miozitis u odnosu na predložene granične vrednosti.

**Ključne reči:** miozitis, klasifikacioni kriterijumi

#### UVOD

Idiopatske inflamatorne miopatije (IIM) – miozitis su grupa retkih, heterogenih, sistemskih autoimunskih bolesti koje se primarno odlikuju mišićnom slabošću, uz moguće ispoljavanje vanmišićnih manifestacija kao što su kožne promene, artritis, intersticijska bolest pluća (ILD), zahvatanje srca i jednjaka.

Prema savremenim saznanja u IIM ubrajamo nekoliko podtipova: dermatomiozitis (DM), juvenilni dermatomiozitis (JDM), polimiozitis (PM), miozitis sa inkluzionim telašćima (IBM), imunski - posredovanu nekrotizirajuću miopatiju (IMNM), antisintetaza sindrom (ASS), miositis sa preklapanjem odlika drugih sistemskim bolesti (OM) i nespecifični miozitis. Treba pomenuti i amiopatski oblik DM koji nazivamo klinički amiopatski dermatomiositis (CADM) (1).

#### Tradicionalna klasifikacija

Za dijagnozu IIM za sada ne postoje zvanični kriterijumi. Dijagnostički pristup obuhvata sagledavanje kliničkih simptoma i znakova, laboratorijske analize, neurofiziološke i imaging procedure, biopsiju kože i mišića, uz isključivanje drugih mogućih uzroka miopatija. S toga se u vođenju ovih bolesnika preporučuje primena klasifikacionih kriterijuma.

Tradicionalna klasifikacija IIM prema Bohanu i Petersu datira iz 1975. godine i obuhvata samo dve grupe bolesti PM i DM (2). Njena primena je dovodila do prekomernog broja bolesnika sa dijagnozom PM, a bez razmatranja drugih bolesti kao što su IBM, metaboličke, endokrinološke ili hereditarne miopatije (3,4).

#### Značaj autoantitela u klasifikaciji IIM

Značajan napredak u polju istraživanja miozitisa je otkriće autoantitela specifičnih za miositis (MSA, *myositis-specific antibodies*) i autoantitela udruženih sa miozitisom (MAA, *myositis association*

*antibodies*). Zahvaljujući njihovom otkriću definisani su različiti novi entiteti IIM. MSA se javljaju kod oko 60% bolesnika sa IIM i udružena su sa određenim kliničkim fenotipovima, prediktor su zahvatanja organa i prognoze toka i ishoda u bolesnika sa IIM (5). Anti Jo-1 je prvo otkriveno anti amino-acil tRNA sintetaza antitelo (anti-ARS), a kasnije su otkrivena još devet anti-ARS (6,7). Anti-ARS su serološki marker definisanog antisintetaza sindroma (ASS) koji se klinički odlikuje trijasom ILD, artritismom i miozitisom, a klasifikuje se kao odvojen entitet od PM i DM.

### **Nova klasifikacija IIM**

Novi klasifikacioni kriterijumi za IIM u dece i odraslih su objavljeni 2017 godine, od strane evropskog udruženja reumatologa (*European Alliance of Associations for Rheumatology - EULAR*) i američkog društva reumatologa (*American College of Rheumatology - ACR*) (8). Ovi kriterijumi su zasnovani i uključuju ocenjivanje 16 definisanih stavki koje su svrstane u 6 kategorija. Svaka stavka ima određenu težinu vrednosti koje se ubrajaju u ukupan zbir. Uključujuće stavke su: starost bolesnika na početku ispoljavanja simptoma bolesti, oblik mišićne slabosti, tipične kožne promene za DM, disfagija ili dismotilitet jednjaka, laboratorijske analize (povišene vrednosti serumskih mišićnih enzima i prisutna anti-Jo1 autoantitela), histopatološki nalaz biopsije mišića (endomizijalna infiltracija mononuklearnim ćelijama u miocitima, perimizijalna/perivaskularna mononuklearna infiltracija, perifascikularna atrofija, oivičene vakuole). Na osnovu ukupnog zbira se dobija verovatnoća postojanja IIM, koja kategoriše bolesnike kao mogući (50–55%), verovatni (55–90%) i definitivni ( $\geq 90\%$ ) miozitis u odnosu na predložene granične vrednosti.

Pored toga, bolesnici koji ispunjavaju EULAR/ACR klasifikacione kriterijume za IIM se prema dopunskoj shemi mogu svrstati u sledeće podtipove: DM, PM, CADM, IBM i JDM. U podgrupi bolesnika sa PM se ubrajaju i oni sa IMNM.

Savremi pregled i analiza studija primene EULAR/ACR kriterijuma za IIM je utvrđena senzitivnost 65–99,6% i specifičnost 77,4–98%, što je u većem procentu u odnosu na predhodne kriterijume. Značajnija je dobrobit primene kriterijuma kod bolesnika sa podtipovima IBM i JDM gde su senzitivnost i specifičnost preko 90% (9).

S obzirom na savremena saznanja i otkrića novih kliničko-seroloških podtipova IIM oučena su i nedostaci u podklasifikaciji za postojeće podtipove IIM: IMNM, CADM i ASS. Među njima, najčešće se IMNM pogrešno klasifikuje kao PM, ređe kao DM i IBM. Iako su kriterijumi visoko senzitivni za ASS kod pozitivnosti anti Jo-1 antitela, njihova senzitivnost je značajno manja kod bolesnika sa odsustvom anti Jo-1 antitela. U tim slučajevima se većina bolesnika klasifikuje kao PM ili DM. Prihvaćano je stručno mišljenje da se PM ustanovljava kod malog broja podtipova IIM (10), jer većina bolesnika koja je predhodno klasifikovanaka kao PM ustvari ima drugi podtip IIM uključujući ASS, OM i IMNM, što ukazuje na često preteranu dijagnozu PM.

### **ZAKLJUČAK**

Poslednji EULAR/ACR klasifikacioni kriterijumi za IIM su pokazali dobru specifičnost i senzitivnost, ali s obzirom na brzi i veliki porast novih znanja u oblasti miozitisa, ulažu se veliki napori internacionalnih kliničkih eksperata na globalnom planu, za njihovim dopunjavanjem i optimizacijom radi optimizacije primene kod bolesnika sa IIM.

### **Literatura**

1. Lundberg I, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Dec 2;7(1):86. doi: 10.1038/s41572-021-00321-x
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:344-7. doi: 10.1056/NEJM197502132920706

3. Kissel JT. Polymyositis: not a unicorn or mythological beast...but maybe a duck? *Neurology*. 2008 Feb 5;70(6):414-5. DOI: 10.1212/01.wnl.0000299087.17204.6d
4. Mammen AL. Which non-autoimmune myopathies are most frequently misdiagnosed as myositis? *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Nov; 29(6):618–622. doi: 10.1097/BOR.0000000000000441
5. Betteridge Z, McHugh H. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med*. 2016 Jul;280(1):8-23. doi: 10.1111/joim.12451.
6. Nishikai M, Reichlin M. Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Characterization of the Jo-1 antibody system. *Arthritis Rheum* 1980; 23(8):881-8. doi: 10.1002/art.1780230802
7. Galindo-Feriaas, Natarnicola A, Lundberg I, Horuluoglu B. Aminoacyl-tRNA Synthetases: On Anti-Synthetase Syndrome and Beyond. *Front Immunol*. 2022 May 13;13:866087. doi: 10.3389/fimmu.2022.866087.
8. Lundberg I, Tjärnlund A, Bottai M, Werth V, Pilkington C, de Visser M et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):1955-1964. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211468.
9. Saygin D, Glaubitz S, Zeng R, Bottai M, de Visser M, Dimachkie M et al. Performance of the 2017 EULAR/ACR Classification Criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a scoping review. *Clin Exp Rheumatol*. 2024 Feb;42(2):403-412. doi: 10.55563/clinexprheumatol/vuc5py.
10. Loarce-Martos J, Lilleker J, Parker M, McHugh N, Chinoy H. Polymyositis: is there anything left? A retrospective diagnostic review from a tertiary myositis centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jul 1;60(7):3398-3403. doi:10.1093/rheumatology/keaa801

---

## S U M M A R Y

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

## **IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES – NEW CLASSIFICATION**

**Ksenija Božić**

Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are a group of rare, autoimmune diseases typically involving striate muscle and variously affecting several other organs or systems. The classification of IIM is challenging due to the large number of clinical, serological, histopathological and genetic findings. The latest official classification criteria are the 2017 European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. They are data driven and include 16 items from six categories with different weights assigned for each item. The criteria provide a probability score for IIM allowing categorisation of the patient as possible (50-55%), probable (55-90%) and definitive IIM ( $\geq 90\%$ ) based on different thresholds.

Keywords: myositis, classification criteria

## PP 05

Institut za reumatologiju, Beograd  
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

**EULAROVE PREPORUKE ZA KARDIOVASKULARNI RIZIK**

Maja Zlatanović

**KRATAK SADRŽAJ:** Prateći standardizovane procedure EULAR-a, multidisciplinarna radna grupa je 2022. godine objedinila preporuke za predviđanje i kontrolu kardiovaskularnih rizika (KVR) kod gihta, vaskulitisa, sistemske skleroze (SSc), miozitisa, mešovite bolesti vezivnog tkiva (MCTD), Sjogrenovog sindroma (SS), sistenskog eritemskog lupusa (SLE) i antifosfolipidnog sindroma (APS) na osnovu sistematskih pregleda literature i mišljenja stručnjaka. Usvojena su četiri opšta sveobuhvatna principa koji naglašavaju potrebu redovnog skrininga i kontrole faktora KVR na koje se može uticati i edukacije bolesnika. Devetnaest preporuka (jedanaest za giht, vaskulitis, SSc, MCTD, miozitis, SS, i osam za SLE, APS) je razvijeno sa ciljem da deluje u tri pravca: metode i instrumenti za predviđanje KVR; kontrola tradicionalnih faktora KVR i kontrola faktora KVR povezanih sa oboljenjima. Preporučuje se upotreba genetskih metoda za predviđanje KVR zbog nedostatka validiranih procedura specifičnih za reumatske bolesti (RB). Kod obolelih od gihta treba izbegavati diuretike, a beta blokatore kod obolelih od SSc, dok ciljne vrednosti krvnog pritiska do 130/80 mm Hg i niže treba održavati kod SLE. Regulisanje nivoa lipida treba da sledi opšte smernice u populaciji, a upotreba antiagegacione terapije kod SLE, APS i vaskulitisa velikih krvnih sudova treba da sledi prethodne preporuke EULAR-a. Preporučuje se održavanje nivoa mokraćne kiseline u serumu  $<0,360$  mmol/L ( $<6$  mg/dL) kod gihta, kontrola aktivnosti bolesti i minimizacija doze glukokortikoida kod SLE i vaskulitisa. Hidroksihlorokin se preporučuje kod SLE, jer može da smanji KVR, dok nijedan pojedinični imunosupresivni terapijski režim kod SLE ili terapija za snižavanje urata kod gihta, nisu dokazano povezani sa smanjenjem rizika za kardiovaskularna oboljenja.

**Ključne reči:** kardiovaskularni rizik, giht, vasculitis, SLE, APS, Sjogren syndrome, SSc, MCTD, preporuke

Bolesnici sa zapaljenskim reumatskim oboljenjima imaju povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti, u poređenju sa opštom populacijom, što je podstaklo izradu (2010) i ažuriranje (2015/16) EULAR-ovih preporuka za kardiovaskularni rizik (KVR) i lečenje bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA), ankilozirajućim spondilitisom i psorijatičnim artritisom. Međutim, prikupljeni dokazi su pokazali povećani kardiovaskularni morbiditet i mortalitet kod drugih reumatskih bolesti uključujući giht, vaskulitis, sistemska sklerozu (SSc), mešovitu bolest vezivnog tkiva (MCTD), Sjogrenov sindrom (SS), sistemski eritemski lupus (SLE) i antifosfolipidni sindrom (APS), sa varirajućom incidencijom među grupama.

Visok KV rizik kod bolesnika sa reumatskim oboljenjima nije dovoljno objašnjen razlikama u prevalenciji tradicionalnih faktora što nameće potrebu za specifičnim preporukama za lečenje prilagođene ovim oboljenjima. Hronična upala se smatra ključnom karakteristikom u patogenezi kardiovaskularnih bolesti kod reumatski oboljenja, što se takođe zapaža i u opštoj populaciji kroz povezanost između vrednosti C-reaktivnog proteina u serumu (CRP) i efikasnosti antiinflamatornih lekova. Nove povezanosti između inflamacije, imuniteta i kardiometaboličkih faktora se aktivno istražuju. Kao što je poznato, bolesnici sa reumatskim oboljenjima su često izloženi imunomodulatornim, imunosupresivnim



i glukokortikoidnim protokolima lečenja. Iako bolja kontrola inflamacije može smanjiti KVR kod pojedinih bolesnika, nije poznato da li neki neželjeni efekti ovih lekova mogu nadmašiti bilo kakvu antiinflamatornu korist, čime se povećava KVR. Zbog toga je formirana EULAR-ova radna grupa sa ciljem da razvije preporuke za kontrolu KVR kod bolesnika sa SLE, APS, gihtom, vaskulitisom, SSc, miozitisom, MCTD i SS na osnovu rezultata zasnovanih na dokazima i konsenzusa stručnjaka. Radnu grupu je činilo 20 članova iz 11 evropskih zemalja: 12 reumatologa, 2 kardiologa, 1 endokrinolog, 1 zdravstveni saradnik, 2 predstavnika bolesnika i 2 člana EULAR-a. Prikupljanje dokaza i sistemski pregled su izvele dve grupe koje su radile paralelno: grupa za giht, vaskulitis, SSc, miozitis, MCTD, SS, i grupa za SLE i APS. Ishodi su bili kardiovaskularni događaji, a ne surogat markeri kardiovaskularnih bolesti. Radna grupa je potom razvila četiri opšta pravila naglašavajući potrebu za povećanjem svesti o povišenom KV riziku kod reumatskih bolesti, redovnom skriningu KVR, proceni i kontroli faktora koji se mogu promeniti i edukacijom bolesnika o KVR-u, pridržavanju terapiji i promenama u načinu života.

### **Opšta pravila**

A. Lekari treba da budu svesni povećanog KVR kod bolesnika sa RB (uključujući giht, vaskulitis, SSc, miozitis, MCTD, SS, SLE i APS) i da smanjenje aktivnosti bolesti vodi smanjenju KVR.

B. Reumatolozi su odgovorni za procenu i kontrolu KV rizika u saradnji sa lekarima primarne zdravstvene zaštite, internistima ili kardiolozima.

C. Skrining faktora rizika treba redovno obavljati kod svih osoba sa RB. Kontrola rizika treba da uključi: prestanak pušenja, kontrolu krvnog pritiska, lipida i dijabetesa. Procena rizika se preporučuje u roku od 6 meseci od dijagnoze i ponavlja se na osnovu individualnih karakteristika bolesnika i nivoa rizika.

D. Edukacija i savetovanje bolesnika, pridržavanje terapije i modifikacije navika, kao što su zdrava ishrana i redovna fizička aktivnost, važni su deo prevencije i lečenja kod ovih bolesnika.

### **Preporuke za bolesnike sa gihtom, vaskulitisom, SSc, miozitisom, MCTD i SS**

1. Kod bolesnika sa gihtom, vaskulitisom, SSc, miozitisom, MCTD i SS, preporučuje se temeljna procena tradicionalnih faktora KVR. Preporučuje se upotreba skorova za kardiovaskularna predviđanja za opštu populaciju.

2. Kod bolesnika sa ANCA vaskulitisom, Framingamov skor može potceniti KVR kod ovih bolesnika, zbog čega se preporučuje da se dopuni informacijama iz EUVAS modela.

3. Kod bolesnika sa gihtom, vaskulitisom, SSc, miozitisom, MCTD i SS, kontrola krvnog pritiska treba da sledi preporuke koje se koriste u opštoj populaciji.

4. Kod bolesnika sa gihtom treba izbegavati diuretike.

5. Kod bolesnika sa SSc treba izbegavati beta blokatore.

6. Kod bolesnika sa gihtom, vaskulitisom, SSc, miozitisom, MCTD i SS, kontrola lipidnog statusa treba da sledi preporuke koje se koriste u opštoj populaciji.

7. Kod bolesnika sa gihtom, vaskulitisom, SSc, miozitisom, MCTD i SS, ne preporučuje se standardna upotreba antiagregacionih lekova u primarnoj prevenciji. Antiagregaciona terapija treba da sledi preporuke koje se koriste u opštoj populaciji.

8. Kod bolesnika sa gihtom, preporučuje se nivo mokraćne kiseline u serumu ispod 0,36 mmol/L (6 mg/dL) kako bi se potencijalno smanjio rizik od kardiovaskularnih događaja i kardiovaskularnog mortaliteta.

9. Kod bolesnika sa gihtom ne daje se prednost određenoj terapiji za snižavanje urata sa kardiovaskularne tačke gledišta.

10. Kod bolesnika sa ANCA vaskulitisom, indukcija remisije i održavanje remisije će takođe smanjiti KVR.

11. Kod bolesnika sa arteritisom džinovskih ćelija, optimalni režim glukokortikoida koji uravnotežuje rizik od relapsa i neželjenih efekata upotrebe glukokortikoida takođe može umanjiti KVR.

### Preporuke za bolesnike sa SLE i APS

1. Kod bolesnika sa SLE i/ili APS, preporučuje se detaljna procena tradicionalnih faktora KVR i faktora rizika povezanih sa bolešću kako bi se vodila njihova modifikacija.

2A. Kod bolesnika sa SLE, niži nivoi krvnog pritiska su povezani sa nižim stopama kardiovaskularnih događaja zbog čega treba težiti vrednostima krvnog pritiska < 130/80 mm Hg.

2B. Kod bolesnika sa lupus nefritisom, ACE inhibitori ili blokatori angiotenzinskih receptora se preporučuju za sve bolesnike sa odnosom proteina i kreatinina u urinu >500 mg/g ili sa arterijskom hipertenzijom.

2C. Kod bolesnika sa APS, kontrola krvnog pritiska je prema preporukama koje se koriste u opštoj populaciji.

3. Kod bolesnika sa SLE i/ili APS, lečenje povišenih vrednosti lipida treba da sledi preporuke koje se koriste u opštoj populaciji.

4A. Kod bolesnik sa SLE mogu se primenjivati strategije primarne prevencije kao u opštoj populaciji, uključujući niske doze aspirina, na osnovu njihovog individualnog KVR profila.

4B. Kod asimptomatskih nosilaca antifosfolipidnih antitela (aPL) (koji ne ispunjavaju nijedan vaskularni ili akušerski APS kriterijum za klasifikaciju) sa visokorizičnim profilom aPL sa ili bez tradicionalnih faktora rizika, preporučuje se profilaktički tretman niskim dozama aspirina (75–100 mg dnevno). B) Kod bolesnika sa SLE i bez podataka o trombozi ili komplikacijama u trudnoći: (1) sa visokorizičnim aPL profilom, preporučuje se profilaktički tretman niskim dozama aspirina B); (2) sa niskorizičnim aPL profilom, može se razmotriti profilaktički tretman niskim dozama aspirina.

5. Kod bolesnika sa SLE, treba održavati nisku aktivnost bolesti kako bi se smanjio KVR.

6. Kod bolesnika sa SLE, preporučuje se lečenje najnižom mogućom dozom kortikosteroida da bi se sprečila potencijalna kardiovaskularna oboljenja.

7. Kod bolesnika sa SLE, ne mogu se izdvojiti pojedinačni imunosupresivni lekovi sa preporukom i ciljem smanjenja rizika od kardiovaskularnih događaja.

8. Kod bolesnika sa SLE, lečenje hidroklorokinom (koji se preporučuje svim pacijentima osim ako nije kontraindikovano) treba razmotriti sa ciljem smanjenja rizika od kardiovaskularnih događaja.

U smernicama za kardiovaskularnu prevenciju u opštoj populaciji, stratifikacija rizika predstavlja preduslov za upravljanje KVR (npr. kontrola krvnog pritiska ili terapija za regulisanje nivoa lipida). U ovom kontekstu, važno je prepoznati nedovoljnu primenljivost kliničkih skorova za predviđanje KVR koji se koriste u opštoj populaciji. Razvijeni su novi skorovi za predviđanje, ali njihova upotreba treba dalje da se testira i validira. Jedan od budućih izazova je bolja identifikacija podgrupa bolesnika sa visokim KVR, uključujući na primer one sa dužim trajanjem bolesti i češćim pogoršanjima bolesti (npr. kod SLE, vaskulitisa, gihta) ili onih sa određenim demografskim (starost, pol, rasa/etnička pripadnost) i karakteristikama same bolesti (npr. pozitivnost na aPL kod SLE, poliartikularni ili tofusni fenotip kod gihta). Pored toga, dugoročne efekte postojećih i novih lekova za reumatska boljenja na KVR potrebno je dalje istražiti. Štetni kardiometabolički efekti prekomerne izloženosti glukokortikoidima su dobro poznati. Trenutne ACR i EULAR preporuke naglašavaju štetne efekte i potrebu za ograničenim doziranjem glukokortikoida. Ograničavanje izloženosti glukokortikoidima na najnižu efikasnu dozu da bi se kontrolisala aktivna bolest u najkraćem mogućem trajanju i eventualno prekid, kao i odmeravanje koristi i rizika pre početka sistemske terapije glukokortikoidima, može pomoći u smanjenju kardiovaskularnih oštećenja. Takođe se pokazalo da nekoliko antiinflamatornih lekova (npr. kolhicin, anti-IL1b) umanjuju nepovoljne kardiovaskularne ishode u randomizovanim kontrolisanim ispitivanjima za sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti u opštoj populaciji.

Većina donetih preporuka može se primeniti i na zdravstvene sisteme sa velikim i na sisteme sa manjim resursima širom sveta. Strategije implementacije sa ciljem promovisanja i kontrole faktora rizika u RB uključuju interaktivne obrazovne radionice koje uključuju zdravstvene radnike, bolesnike i zainteresovane strane uz podršku strukovnih udruženja i udruženja bolesnika, kao i širenja svesti putem društvenih medija i strategije prilagođene lokalnim i nacionalnim prioritetima.

## Literatura

1. Drosos GC, Vedder D, Houben E, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2022;81:768–779.
2. England BR, Thiele GM, Anderson DR, et al. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ* 2018;361:1036.
3. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:17–28.
4. Drosos GC, Konstantonis G, Sfikakis PP, et al. Lipid management in systemic lupus erythematosus according to risk classifiers suggested by the European Society of Cardiology and disease-related risk factors reported by the EULAR recommendations. *RMD Open* 2023;9:e002767. doi:10.1136/rmdopen-2022-002767
5. Ferguson L, Sattar N, McInnes I. Managing Cardiovascular Risk in Patients with Rheumatic Disease. *Med Clin N Am* 105 (2021) 247–262 <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.09.010>

---

## S U M M A R Y

*Institute of Rheumatology, Medical Faculty University of Belgrade*

### **EULAR RECOMMENDATIONS FOR CARDIOVASCULAR RISK MANAGEMENT IN RHEUMATIC AND MUSCULOSKELETAL DISEASES**

**Maja Zlatanović**

Following European League against Rheumatism (EULAR) standardised procedures, a multidisciplinary task force formulated recommendations for cardiovascular risk (CVR) prediction and management based on systematic literature reviews and expert opinion. Four overarching principles emphasising the need of regular screening and management of modifiable CVR factors and patient education were endorsed. Nineteen recommendations (eleven for gout, vasculitis, SSc, MCTD, myositis, SS; eight for SLE, APS) were developed covering three topics: CVR prediction tools; interventions on traditional CVR factors and interventions on disease-related CVR factors. Use of generic CVR prediction tools is recommended due to lack of validated rheumatic diseases-specific tools. Diuretics should be avoided in gout and beta-blockers in SSc, and a blood pressure target <130/80 mm Hg should be considered in SLE. Lipid management should follow general population guidelines, and antiplatelet use in SLE, APS and large-vessel vasculitis should follow prior EULAR recommendations. A serum uric acid level <0.36 mmol/L (<6 mg/dL) in gout, and disease activity control and glucocorticoid dose minimisation in SLE and vasculitis, are recommended. Hydroxychloroquine is recommended in SLE because it may also reduce CVR, while no particular immunosuppressive treatment in SLE or urate-lowering therapy in gout has been associated with CVR lowering.

Keywords: cardiovascular risk, gout, vasculitis, SLE, APS, Sjogren syndrome, SSc, MCTD

PP 06

*Klinika za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju UKC Kragujevac*

## POLIMIALGIJA REUMATIKA – ŠTA JE NOVO?

*Olivera Radmanović*

**KRATAK SADRŽAJ:** Polimialgija reumatika (PMR) je zapaljensko reumatološko oboljenje koje se karakteriše bolovima i ukočenošću vrata, ramenog i karličnog pojasa praćeni čestom pojavom opštih simptoma (groznica, slabost, gubitak u TT, noćno preznojavanje) uz povišene zapaljenske parametare (Se i CRP). Usko je povezan sa temporalnim arteritisom (engl. GCA) koga pojedini autori smatraju ekstremnim entitetom istog spektra poremećaja kao PMR, a njihova povezanost/preklapanje u svakodnevnoj kliničkoj praksi mogu otežati dijagnostičko-terapijski pristup. Zbog svega navedenog vremenom se razvijaju i uključuju u standardnu dijagnostičku upotrebu savremene i kompleksne metode. Terapijske smernice, iako su zvanične EULAR preporuke stare već devet godina, se iz godine u godinu proširuju ne samo novim supstancama već i mehanizmima dejstva (ihibitori IL 6, JAK inhibitori, CD20, HSD-1, IL17-R inhibitori,...). Takođe u razvoju su i nove supstance koje se ispituju u studijama sve četiri faze.

**Ključne reči:** polimialgija reumatika, arteritis džinovskih ćelija dijagnoza, tretman

### Uvod

Polimialgia reumatika (PMR) je autoimuna inflamatorna reumatska bolest koja uglavnom pogađa osobe starije od 50 godina i 2-3 puta je češća kod žena. Najčešći simptomi su bol i jutarnja ukočenost u ramenom i karličnom pojasu, a početak može biti akutan ili se razviti tokom nekoliko dana do nedelja. Ovaj poremećaj je češći kod belaca. To je inflamatorno stanje povezano sa povećanjem brzine sedimentacije eritrocita (engl. Erythrocyte sedimentation rate, ESR) i C-reaktivnog proteina (engl. C-reactive protein, CRP), što je tipičan nalaz.

Pacijenti sa PMR mogu razviti ili imati istovremeni arteritis džinovskih ćelija (engl. Giant cell arteritis, GCA), takođe poznat kao Hortonova bolest. Neki autori smatraju GCA ekstremnim entitetom istog spektra poremećaja kao PMR.

Razumevanje kompleksnosti PMR-a je od suštinskog značaja za kliničare, jer zahteva nijansirani pristup u radu sa ovim entitetom, uključujući pažljivo razmatranje potencijalnih dugoročnih komplikacija i ključnu interakciju sa GCA.

Ovaj rad ima za cilj da istakne ključne aspekte PMR-a, njegovu konstelaciju sa GCA, kliničke karakteristike i optimalne strategije tretmana. Poseban osvrt će biti na najnovijim naučnim dostignućima u ovoj oblasti i kliničkom primenom istih.

### Epidemiologija

Utvrđeno je da je godišnja incidencija PMR-a kod osoba starijih od 50 godina između 58 i 96 na 100.000 stanovnika, pretežno bele populacije. Stope incidencije se povećavaju sa godinama do 80 godina. PMR je druga najčešća inflamatorna autoimuna reumatska bolest posle reumatoidnog artritisa. Najmanje je dvostruko češći od GCA i nalazi se kod približno 50% pacijenata sa GCA. PMR je mnogo ređi kod crnaca, azijskih i latinoameričkih populacija.

## **Etiologija**

Etiologija PMR još nije dovoljno dobro proučena. Porodična agregacija PMR-a ukazuje na genetsku predispoziciju. Utvrđeno je da su aleli HLA klase II povezani sa PMR, a među njima, alel HLA-DDRB1\*04 najčešće korelira, primećen u do 67% slučajeva. Čini se da genetski polimorfizmi za ICAM-1, RANTES i IL-1 receptore takođe igraju ulogu u patogenezi PMR u nekim populacijama.

Ima objavljenih podataka o povećanoj incidenci PMR zajedno sa GCA tokom epidemija mikoplazma pneumonije i parvovirusa B19 u Danskoj, što ukazuje na moguću ulogu infekcije u etiopatogenezi. Epštajn Barov virus (engl. Epstein–Barr virus, EBV) je takođe predložen kao mogući okidač za PMR. Međutim, nekoliko drugih studija nije podržalo hipotezu o infektivnoj etiologiji.

Postoje podaci o povezanosti između PMR i divertikulitisa, što bi moglo da sugeriše ulogu promene u mikrobioti i hronične upale creva u imunopatogenezi bolesti.

Registrovana je i serija slučajeva prethodno zdravih subjekata koji razvijaju GCA/PMR nakon vakcinacije protiv gripa. Adjuvansi vakcine mogu da izazovu autoimuni/inflamatorni sindrom (engl. autoimmunity-causing autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants, ASIA), koji može imati kliničke karakteristike slične PMR.

## **Patofiziologija**

PMR je imunološki posredovan poremećaj, a povišeni inflamatorni markeri su česti. IL-6 je ključan u posredovanju upale i povišen je u PMR i GCA. Interferon gama (IFN) može biti prisutan u biopsijama temporalne arterije kod pacijenata sa GCA, ali ne i kod pacijenata sa PMR, što ukazuje na njegovu ulogu u razvoju arteritisa.

Povišen nivo IgG4 je pronađen kod pacijenata sa PMR, ali ređe kod pacijenata sa GCA. Ista studija je otkrila povećan broj pacijenata sa PMR karakteristikama bez povećanja IgG4 bolesti koji su imali istovremeni GCA.

Pacijenti sa PMR imaju smanjen broj cirkulišućih B ćelija u poređenju sa zdravim odraslim osobama. Broj B ćelija u cirkulaciji je u obrnutoj korelaciji sa ESR i CRP. Ova izmenjena distribucija B ćelija verovatno doprinosi IL-6 odgovoru u PMR.

Autoantitela sa značajnom ulogom u patogenezi nisu karakteristika PMR. Kao i GCA, pacijenti sa PMR takođe imaju smanjene regulatorne T (Treg) ćelije i T pomoćne Th1 ćelije i povećane Th17 ćelije.

Neke studije su predložile ciklični obrazac GCA i PMR u sezonskim varijacijama i incidenciji, što implicira moguće okidače iz okruženja.

Povećana ekspresija receptora 7 i 9 u monocitima periferne krvi ukazuje na ulogu urođenog imuniteta u patogenezi.

## **Klinička slika**

PMR karakteristično pokazuju simetričan bol i ukočenost u i oko ramena, vrata i kuka. Bol i ukočenost (traje duže od 45 minuta) su najjači ujutru i pogoršavaju se nakon odmora ili duže neaktivnosti. Ograničeni opseg pokreta ramena je uobičajen.

Pacijenti se često žale na bol i ukočenost u nadlakticama, kukovima, butinama i gornjem i donjem delu leđa. Početak simptoma je brz, obično od jednog dana do 2 nedelje. Utiče na kvalitet života jer bol može narušiti spavanje tokom noćnih i dnevnih rutinskih aktivnosti kao što su ustajanje iz kreveta ili stolice, zakačenje grudnjaka za leđa, obuvanje čarapa i cipela, tuširanje, četkanje kose, vožnja itd.

Bol i ukočenost povezani sa PMR-om su najverovatnije povezani sa zapaljenjem glenohumeralnih i zglobova kuka i subakromijalne, subdeltoidne i trohanterične burze u gornjim ekstremitetima. Skoro polovina pacijenata ima sistemske simptome kao što su umor, malaksalost, anoreksija,

gubitak težine i/ili niska temperatura. Perzistentna visoka temperatura nije uobičajena u PMR i trebalo bi da upozori na sumnju na GCA.

Umereni artritis perifernih zglobova se javlja kod skoro polovine pacijenata. Artritis ne dovodi do erozija, deformiteta ili razvoja reumatoidnog artritisa. Mogu biti prisutne i druge periferne karakteristike kao što su sindrom karpalnog tunela, oticanje distalnih ekstremiteta kao i distalni tenosinovitis. Otok distalnih ekstremiteta sa edemom u obliku udubljenja brzo reaguje na glukokortikoide. Neuobičajena distalna manifestacija je sindrom natečene edematozne ruke ili remitentni seronegativni simetrični sinovitis sa sindromom pitting edema (engl. Remitting, seronegative, symmetric synovitis with pitting edema, RS3PE), koji se sastoji od eksplozivnih i naglih kliničkih simptoma.

Prilikom fizičkog pregleda prisutna je difuzna osetljivost oba ramena bez lokalizacije na određenim strukturama. Bol obično ograničava aktivni opseg pokreta ramena, dok pasivni opseg pokreta može biti normalan kada se pažljivo pregleda. Ograničenje pokreta vrata i kukova zbog bolova je takođe uobičajeno. Može biti prisutna osetljivost mišića vrata, ruku i butina. Iako se pacijent može žaliti na nespecifičnu slabost, mišićna snaga je obično netaknuta pri detaljnijem pregledu. Osetljivost na palpaciju mišića je nespecifičan znak i obično se odnosi na zahvaćenost zgloba ili burze.

### **Dijagnoza**

Pored kliničke slike i detaljnog pregled, potrebno je sprovesti još niz dijagnostičkih procedura.

#### ***Laboratorijske analize:***

Povišen ESR je uobičajena karakteristika PMR. Većina autora smatra ESR >40 mm/h značajnim. ESR <40 mm/h je prisutan kod 5 do 20% pacijenata.

Jedna studija je otkrila vrednosti ESR >104 mm/h kod 20% pacijenata. Pacijenti sa niskim ESR obično imaju nižu učestalost sistemskih karakteristika kao što su groznica, gubitak težine i anemija.

Čini se da su odgovor na terapiju, učestalost recidiva i rizik od razvoja GCA kod ovih pacijenata uporedivi sa pacijentima sa visokim ESR. CRP je takođe obično povišen. U jednoj studiji je utvrđeno da je CRP osetljiviji indikator aktivnosti bolesti, dok je ESR superiorniji prediktor relapsa.

Može doći do normocitne anemije i trombocitoze. Enzimi jetre, posebno alkalna fosfataza, povremeno su povišeni.

Serološki testovi, kao što su antinuklearna antitela (ANA), reumatoidni faktor (RF) i anti-citrulinirana proteinska antitela (Anti-CCP AB), su negativni. Vrednost kreatin fosfokinaze (CPK) je unutar normalnog opsega.

#### ***Imidžing metode:***

Ultrazvuk je koristan kao dijagnostička procedura, ali isto tako i u praćenju lečenja procenom stepena subakromijalnog/subdeltoidnog burzitisa, tenosinovitisa duge glave bicepsa i glenohumeralnog sinovitisa. U jednoj studiji, signal Power Doplera (PD) na subakromijalnoj/subdeltoidnoj burzi primećen je kod trećine pacijenata sa PMR. Pozitivan PD signal pri postavljanju dijagnoze korelirao je sa povećanom učestalošću relapsa, ali postojanost nalaza PD nije bila u korelaciji sa relapsima/ponovnim pojavama. Kriterijumi klasifikacije ACR/EULAR PMR iz 2012. uključuju ultrazvuk.

Magnetna rezonanca pomaže da se prikaže burzitis, sinovitis i tenosinovitis na sličan način kao ultrazvuk. Međutim, on je osetljiviji na nalaze kuka i karličnog pojasa. MRI karlice često pokazuje bilateralno, peritendinozno povećanje tetiva karličnog pojasa i povremeni sinovitis kuka niskog stepena.

Pozitronska emisiona tomografija (PET) predstavlja skeniranje koje pokazuje unos 18 F-fluorodeoksiglukoze (FDG) u ramena, ischijalne tuberoze, veće trohantere i glenohumeralne i sternoklavikularne zglobove kod pacijenata sa PMR. Uloga PET-a je i da isključi bolesti koje oponašaju PMR kao što su infekcije i maligniteti kao i u dijagnostici PMR udružene sa vaskulitisom velikih krvnih sudova opisano u diskusiji ispod sa GCA.

Za postavljanje konačne dijagnoze koriste se klasifikacioni kriterijumi prikazani u tabeli 1.

Tabela 1. Klasifikacioni kriterijumi za postavljanje dijagnoze PMR.

**Klasifikacioni kriterijumi:**

Jutarnja ukočenost duže od 45 minuta (**2 boda**)

Bol u kuku ili ograničen obim pokreta (**1 bod**)

Odsustvo reumatoidnog faktora ili anti-citruliniranih proteinskih antitela (**2 boda**)

Odsustvo drugih zahvaćenosti zglobova (**1 bod**)

Ako je ultrasonografija dostupna, najmanje 1 rame sa subdeltoidnim bursitisom, tenosinovitisom bicepsa ili glenohumeralnim sinovitisom (bilo zadnjim ili aksilarnim), i najmanje 1 kuk sa sinovitisom ili trohanternim bursitisom (**1 bod**)

Ako je dostupan ultrazvuk, oba ramena sa subdeltoidnim burzitisom, bicepsom ili tenosinovitisom glenohumeralni sinovitis (**1 bod**)

Rezultat 4 ima 68% senzitivnost i 78% specifičnost za dijagnozu PMR. Dodatkom ultrazvučnih kriterijuma, rezultat 5 ima senzitivnost 66% i povećanu specifičnost 81%.

**Dijagnoza-novo**

U prethodnim poglavljima je istaknuta povezanost/preklapanje PMR i GCA koji često u svakodnevnoj kliničkoj praksi mogu otežati dijagnostičko-terapijski pristup. Kako bi se izbegle ovakve nedoumice potrebno je obratiti pažnju na nekoliko aspekata. Najpre napraviti distinkciju u kliničkoj prezentaciji. Krucijalne razlike u simptomatologiji su prikazane u tabeli 2.

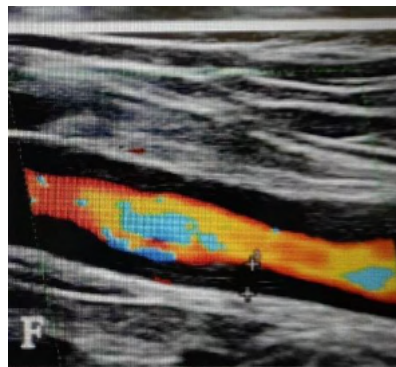
Tabela 2. Simptomatologija PMR i GCA.

<b>Simptomi koji ukazuju na verovatnu PMR</b>	<b>Simptomi koji ukazuju na verovatni GCA</b>
Novonastali bilateralni bolovi u ramenom ± karličnom pojasu > 2 nedelje	Naglonastale glavobolje ± parestezije poglavine
Jutarnja ukočenost > 45 minuta	Klaudikacije vilica, jezika ili ekstremiteta
Disfunkcionalnost i/ili prisustvo konstitucionalnih simptoma (groznica, slabost, gubitak TT, depresija, noćno preznojavanje)	Abnormalnost temporalne arterije
	Problemi sa vidom
	Simptomi polimialgije reumatike i/ili konstitucionalni simptomi (groznica, slabost, gubitak TT)

Pored simptomatskih razlika, postoje određene specifičnosti i u ultrazvučnom nalazu. Dok je kod PMR karakterističan subdeltoidni burzitis, kod GCA se može naći tzv „Halo“ znak pri vaskularnom ultrazvučnom pregledu temporalnih arterija. Ovo je prikazano na slikama 1 i 2. Potrebno je naglasiti i pozitivan nalaz pri biopsiji temporalne arterije.



Slika 1



Slika 2

I pored činjenice da je vaskularni ultrazvučni nalaz osnova za postavljenje dijagnoza GCA kao i da same laboratorijske analize nisu dovoljno senzitivne za postavljanje dijagnoze PMR, još uvek nema dovoljno dokaza (preporuka) da vaskularni ultrazvučni pregled postane standard odnosno dijagnostički minimum pri obradi pacijentata sa sumnjom na PMR. Ipak, izuzetno je važno da se pri svakoj sumnji na PMR u obzir uzmu i simptomi koji ukazuju na mogući GCA. Ovo posebno dobija na važnosti kada se radi o subkliničkim oblicima GCA. Prethodna istraživanja su pokazala da oko 23% pacijentata sa PMR ima i subklinički oblik GCA. I pored ovih saznanja do pre par godina se nije mnogo znalo kakav uticaj ovo ima na konačan ishod bolesti. Ove godine su De Miguel i saradnici prezentovali rezultate svog istraživanja koje pokazuje da je mogućnost relapsa četiri puta veća kod pacijenata obolelih od PMR uz subklinički GCA u odnosu na one sa izolovanim PMR. Interesantan rezultat ovog istraživanja je da su pacijenti u grupi PMR sa subkliničkim GCA, koji su iskusili relaps, imali značajno niže početne doze i brže smanjenje doza glikokortikoida (GC) u prva tri meseca tretmana.

Još jedna studija, Frutha i saradnika, objavljena 2024. godine ukazuje na značaj upotrebe imidžing metoda u diferencijalnoj dijagnostici PMR. Oni su svoje istraživanje bazirali na razlikama u nalazima nuklearne magnetene rezonance (NMR). Cilj je bio da se opišu inflamatorni MRI nalazi u ramenom pojasu pacijenata sa PMR i da se napravi razlika u odnosu na druge uzroke bola u ramenom pojasu. I njihovi rezultati su potvrdili da je NMR ramenog pojasa sa kontrastom pouzdan alat za snimanje sa značajnom dijagnostičkom vrednošću u proceni pacijenata koji pate od PMR i diferencijaciji u odnosu na druga bolna stanja u ramenom pojasu. I pored ovako obećavajućih prednosti, ostaje činjenica da NMR predstavlja relativno skupu i ne lako dostupnu dijagnostičku proceduru.

## Terapija

Oralna terapija GC je tretman sa visoko dokazanom efikasnošću. Suštinske tačke EULAR - ACR 2015 preporuka za lečenje su sumirane na sledeći način:

- Dati 12,5 do 25 mg dnevno ekvivalentnog prednizona kao početnu terapiju.
- Postepeno smanjivati dozu GC.
- Smanjite dozu do oralne doze od 10 mg dnevno ekvivalentnog prednizona u roku od 4 do 8 nedelja.
- Kada se postigne remisija, smanjite dnevnu dozu oralnog prednizona za 1 mg svake 4 nedelje do prekida terapije.
- Lečenje najmanje 12 meseci.

U slučaju relapsa, potrebno je povećati oralni prednizon na dozu pre relapsa i postepeno je smanjite (u roku od 4 do 8 nedelja) do doze pri kojoj je došlo do relapsa.

Dinamiku smanjenja doze potrebno je prilagoditi individualno svakom pacijentu na osnovu redovnog praćenja aktivnosti bolesti, laboratorijskih markera i evidencije neželjenih događaja.

Razmisliti o ranom uvođenju metotreksata (MTX) pored GC, posebno kod pacijenata sa visokim rizikom od relapsa i/ili produžene terapije, kao i u slučajevima sa faktorima rizika, komorbiditetima i/ili istovremenom upotrebom lekova koji mogu potencirati neželjena dejstva povezana sa GC. Klinička ispitivanja su koristila MTX u oralnim dozama od 7,5 do 10 mg/nedeljno. Studije su pokazale da je leflunomid efikasan agens koji se takođe može koristiti u PMR. To može biti alternativa ako pacijent nije u mogućnosti da uzima MTX iz različitih razloga. Za lečenje PMR-a postoje retki podaci za azatioprin, a njegova upotreba može biti opcija u slučajevima sa kontraindikacijama za MTX. Preporuke EULAR-ACR 2015 savetuju da se ne koriste anti-TNF agensi.

Dodatak vitamina D i kalcijuma su rutinske preporuke za pacijente na dugotrajnoj primeni steroida. Profilaksa bisfosfonatom se preporučuje za pacijente u kategorijama umerenog do visokog rizika od preloma, uključujući pacijente starije od 40 godina sa ocenom rizika od preloma (FRAKS) >1% i >10% rizika od preloma kuka i većeg osteoporotičnog preloma, respektivno. Smernice koje su objavili BSR i BHPR preporučuju praćenje u nedeljama od 0, 1 do 3 i 6, zatim u mesecima 3, 6,



9 i 12 u prvoj godini (sa dodatnim posetama za recidive ili neželjene događaje). Čini se opravdanim pratiti pacijente svaka 3 meseca do remisije i, nakon toga, svakih 6 meseci do 1 godine da bi se pratila eventualna pojava recidiva. CRP i ESR pomažu u praćenju aktivnosti bolesti, a neki podaci ukazuju na CRP kao osetljiviji marker.

Praćenje odnosno prevencija relapsa može biti izazovna. Uobičajeni pristup je sledeći:

- Za pacijente sa rekurentnim simptomima koji se razvijaju nakon prestanka uzimanja GC i praćeni povećanjem CRP-a i/ili ESR-a, GC-i se mogu ponovo započeti sa prvobitnom dozom koja je kontrolisala simptome.
- Za pacijente koji imaju recidiv nekoliko puta, razumno je produžiti interval između smanjenja doze na 6 do 8 nedelja.

### **Terapija-novo**

Poslednje preporuke (EULAR) su objavljene 2015. godine te u tretmanu PMR treba uzeti u obzir i najnovija saznanja kao i terapije koje su već odobrene od strane FDA i EMEA i u širokoj su upotrebi.

Dejaco i saradnici su u svom naučnom radu objavljenom 2023. godine pokušali da definišu preporuke tretmana do cilja (engl. Treatment to Target; T2T) kod GCA i PMR. Tom prilikom je sproveden sistematski pregled literature da bi se izvukli podaci o ciljevima lečenja i ishodima u GCA/PMR, kao i da bi se identifikovali dokazi o efikasnosti pristupa upravljanja ovim bolestima zasnovanog na T2T. Na osnovu dokaza i mišljenja stručnjaka, radna grupa (29 učesnika iz 10 zemalja, koju su činili lekari, drugi zdravstveni radnici i pacijenti) je izradila preporuke, uz konsenzus dobijen glasanjem. Formulirano je pet sveobuhvatnih principa i šest specifičnih preporuka. Menadžment GCA i PMR treba da se zasniva na zajedničkim odlukama između pacijenta i lekara koji prepoznaju potrebu za hitnim lečenjem GCA kako bi se izbegle ishemijske komplikacije, i trebalo bi da ima za cilj maksimiziranje kvaliteta života u vezi sa zdravljem kod obe bolesti. Ciljevi lečenja su postizanje i održavanje remisije, kao i prevencija ishemijske tkiva i vaskularnih oštećenja. Pri procenivanju aktivnosti bolesti i izboru lečenja treba uzeti u obzir komorbiditete. Pored pozitivnih rezultata, značaj ovog istraživanja je i što je ukazalo i na nedostatke u dokazima i potrebu za budućim istraživanjima.

Slične zaključke su izneli i Donoskov i saradnici u svom istraživanju, takođe objavljenom 2023. godine, gde još dodatno naglašavaju potrebu za boljom saradnjom između lekara primarne zdravstvene zaštite i reumatologa. Istina ovi zaključci se najviše odnose na one zemlje i zdravstvene sisteme gde vrlo često tretman PMR započinju i izabrani lekari i gde je dostupnost reumatologa dosta ograničena. Recimo, jedan od podataka je da je u Velikoj Britaniji procenat propisivanja >25 mg prednizolona dnevno za pacijente bio u 30% slučajeva od strane lekare opšte prakse, a u 12% slučajev od strane reumatologa.

O potrebama što ranije evaluacije od strane specijaliste, kada postoji sumnja na PMR, govore i Keller i saradnici koji dodatno preporučuju ubrzani pristup i od strane reumatologa u slučaju da se radi o pacijentima sa težom kliničkom slikom.

Pored ovih najnovijih preporuka u pristupu i lečenju pacijenata, uporedo se razvijaju i nove terapijske strategije i supstance. Jedan od najširih pristupa su supstance koje deluju mehanizmom inhibicije IL6. Ispitivanje ovih supstanci traje duže od decenije, s tim da su studije čiji su rezultati objavljeni u periodu 2016-2022. godine bile male i bez komparatora. Međutim u periodu 2022-2023. godine prezentovani su rezultati tri veće studije koje su uključile i komparator terapiju. Dve od njih su ispitivale efikasnost i bezbednost Tocilizumaba, a poslednja Sarilumaba.

Bonelli i saradnici su 2022. godine u svojoj studiji pokazali da je kod pacijenata sa novonastalom PMR, koji su bili podvrgnuti brzom smanjenju doza GC, Tocilizumab bio superiorniji u poređenju sa placebom u pogledu postizanja trajne remisije bez glukokortikoida, vremena do pojave relapsa i kumulativne doze glukokortikoida.

Iste 2022. godine u časopisu JAMA, Devauchelle-Pensec i saradnici su objavili rezultate efikasnosti Tocilizumaba kod pacijenata sa već aktivnom PMR, a uprkos terapiji prednizonom, gde je on doveo do značajno većeg broja pacijenata koji su u predviđenom vremenskom intervalu dostigli nisku aktivnost bolesti kao smanjene potrebe za prednizonom.

SAPHYR studija (Spiera i saradnici 2023.) je dokazala da Sarilumab ima značajnu efikasnost u postizanju trajne remisije i smanjenju kumulativne doze GC kod pacijenata sa relapsom PMR. Takođe je doza GC, kod pacijenata tretiranih Sarilumabom značajno brže smanjivana, odnosno on je ukidan. SAPHYR studija je ujedno bila i registraciona te je FDA februara 2023. godine Sarilumab registrovao kao terapiju koja se koristi u lečenju PMR dok je u EMEA odobrenje u toku.

Pored inhibitora IL6 u fokusu najnovijih istraživanja lečenja PMR su i JAK inhibitori. Kineski autori (Me i saradnici) su 2023. godine potvrdili da je JAK signalizacija uključena u patogenezu PMR, a Tofacitinib je efikasno lečio pacijente sa PMR kao i GC u njihovom randomizovanom, monocentričnom, otvorenom, kontrolisanom ispitivanju.

Tokom 2023. godine objavljeni su rezultati o efikasnosti i bezbednosti Abatacepta i Rituximaba i stiče se utisak da će njihov značaj u tretmanu PMR biti u žiži interesovanja u narednim godinama. Pored ovih molekula trenutno su u fazi ispitivanja i HSD-1 i IL17-R inhibitori kao i ; Baricitinib. Potrebno je naglasiti da nisu napušteni ni tzv. „zlatni standardi“ u tretmanu PMR u istraživačkom smislu tako da se sprovode studije III faze koje uključuju primenu Methotrexata i Leflunomida.

### Zaključak

- Pacijenti sa PMR i subkliničkim GCA imaju veći rizik od relapsa u odnosu na pacijente sa izolovanim PMR;
- Reumatološki centri (kojima mogućnosti to dozvoljavaju) bi trebali da razmotre uključivanje vaskularnog ultrazvuka u standardne dijagnostičke procedure;
- NMR ramenog pojasa sa kontrastom pouzdan je alat za snimanje sa značajnom dijagnostičkom vrednošću u proceni pacijenata koji pate od PMR, kao i u diferencijaciji u odnosu na druga bolna stanja ramenog pojasa;
- Sve pacijente, sa sumnjom na PMR, potrebno je uputiti reumatologu, a one sa težom kliničkom slikom i ubrzanim putem;
- IL6 blokada je efikasna terapijska opcija u tretmanu PMR;
- Postoje obećavajući rezultati da će se u budućnosti pojaviti još efikasnije terapijske opcije.

### Literatura

1. Lundberg IE, Sharma A, Turesson C, Mohammad AJ. An update on polymyalgia rheumatica. *J Intern Med.* 2022 Nov;292(5):717-732. doi: 10.1111/joim.13525. Epub 2022 Jun 11. PMID: 35612524; PMCID: PMC9796644.
2. Scrivo R, Gerardi MC, Rutigliano I, Sessa P, Mipatrini D, Stricchiola GMG, Pacella E, Altobelli A, Castellani C, Alessandri C, Ceccarelli F, Di Franco M, Priori R, Riccieri V, Sili Scavalli A, Spinelli FR, La Torre G, Conti F, Valesini G. Polymyalgia rheumatica and diverticular disease: just two distinct age-related disorders or more? Results from a case-control study. *Clin Rheumatol.* 2018 Sep;37(9):2573-2577.
3. Raheel S, Shbeeb I, Crowson CS, Matteson EL. Epidemiology of Polymyalgia Rheumatica 2000-2014 and Examination of Incidence and Survival Trends Over 45 Years: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Aug;69(8):1282-1285. 11.
4. Partington RJ, Muller S, Helliwell T, Mallen CD, Abdul Sultan A. Incidence, prevalence and treatment burden of polymyalgia rheumatica in the UK over two decades: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2018 Dec;77(12):1750-1756.

5. Schäfer VS, Juche A, Ramiro S, Krause A, Schmidt WA. Ultrasound cut-off values for intima-media thickness of temporal, facial and axillary arteries in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Sep 1;56(9):1479-1483. doi: 10.1093/rheumatology/kex143. Erratum in: *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Sep 1;56(9):1632. doi: 10.1093/rheumatology/kex289. PMID: 28431106.
6. Van der Geest KS, Abdulahad WH, Chalan P, Rutgers A, Horst G, Huitema MG, Roffel MP, Roozendaal C, Kluin PM, Bos NA, Boots AM, Brouwer E. Disturbed B cell homeostasis in newly diagnosed giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Jul;66(7):1927-38.
7. Guggino G, Ferrante A, Macaluso F, Triolo G, Ciccia F. Pathogenesis of polymyalgia rheumatica. *Reumatismo*. 2018 Mar 27;70(1):10-17.
8. González-Gay MA, Matteson EL, Castañeda S. Polymyalgia rheumatica. *Lancet*. 2017 Oct 07;390(10103):1700-1712.
9. Ungprasert P, Koster MJ, Warrington KJ, Matteson EL. Polymyalgia rheumatica and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatol Int*. 2017 Jan;37(1):143-149.
10. Buttgerit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. *JAMA*. 2016 Jun 14;315(22):2442-58. doi: 10.1001/jama.2016.5444. PMID: 27299619.
11. De Miguel E, Karalilova R, Macchioni P, Ponte C, Conticini E, Cowley S, Tomelleri A, Monti S, Monjo I, Batalov Z, Klinowski G, Falsetti P, Kane DJ, Campochiaro C, Hočevár A. Subclinical giant cell arteritis increases the risk of relapse in polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 2024 Feb 15;83(3):335-341. doi: 10.1136/ard-2023-224768. PMID: 37932008.
12. Cowley S, Harkins P, Kirby C, Conway R, Kane DJ. Should all patients with polymyalgia rheumatica have a vascular ultrasound assessment? *Ann Rheum Dis*. 2024 Jul 15;83(8):961-964. doi: 10.1136/ard-2024-225650. PMID: 38553044.
13. Fruth M, Künitz L, Martin-Seidel P, Tsiami S, Baraliakos X. MRI of shoulder girdle in polymyalgia rheumatica: inflammatory findings and their diagnostic value. *RMD Open*. 2024 May 9;10(2):e004169. doi: 10.1136/rmdopen-2024-004169. PMID: 38724260; PMCID: PMC11086571.
14. Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, Barraclough K, Bourke B, Fulcher J, Hollywood J, Hutchings A, Kyle V, Nott J, Power M, Samanta A; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guidelines for the management of polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):186-90. doi: 10.1093/rheumatology/kep303a. Epub 2009 Nov 12. PMID: 19910443.
15. Dejaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A, Camellino D, Mackie S, Matteson EL, Dasgupta B. Current evidence for therapeutic interventions and prognostic factors in polymyalgia rheumatica: a systematic literature review informing the 2015 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology recommendations for the management of polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct;74(10):1808-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207578. PMID: 26359489.
16. Dejaco C, Kerschbaumer A, Aletaha D, Bond M, Hysa E, Camellino D, Ehlers L, Abril A, Appenzeller S, Cid MC, Dasgupta B, Duftner C, Grayson PC, Hellmich B, Hočevár A, Kermani TA, Matteson EL, Mollan SP, Neill L, Ponte C, Salvarani C, Sattui SE, Schmidt WA, Seo P, Smolen JS, Thiel J, Toro-Gutiérrez CE, Whitlock M, Buttgerit F. Treat-to-target recommendations in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 2;83(1):48-57. doi: 10.1136/ard-2022-223429. PMID: 36828585; PMCID: PMC10803996.
17. Donskov AO, Mackie SL, Hauge EM, Toro-Gutiérrez CE, Hansen IT, Hemmig AK, Van der Maas A, Gheita T, Nielsen BD, Douglas KMJ, Conway R, Rezus E, Dasgupta B, Monti S,

- Matteson EL, Sattui SE, Matza M, Ocampo V, Gromova M, Grainger R, Bran A, Appenzeller S, Goecke A, Colman N, Keen HI, Kuwana M, Gupta L, Salim B, Harifi G, Erraoui M, Ziade N, Al-Ani NA, Ajibade A, Knitza J, Frølund L, Yates M, Pimentel-Quiroz VR, Lyrio AM, Sandovici M, Van der Geest KSM, Helliwell T, Brouwer E, Dejaco C, Keller KK. An international survey of current management practices for polymyalgia rheumatica by general practitioners and rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Aug 1;62(8):2797-2805. doi: 10.1093/rheumatology/keac713. PMID: 36637182.
18. Keller KK, Mukhtyar CB, Nielsen AW, Hemmig AK, Mackie SL, Sattui SE, Hauge EM, Dua A, Helliwell T, Neill L, Blockmans D, Devauchelle-Pensec V, Hayes E, Venneboer AJ, Monti S, Ponte C, De Miguel E, Matza M, Warrington KJ, Byram K, Yaseen K, Peoples C, Putman M, Lally L, Finikiotis M, Appenzeller S, Caramori U, Toro-Gutiérrez CE, Backhouse E, Oviedo MCG, Pimentel-Quiroz VR, Keen HI, Owen CE, Daikeler T, de Thurah A, Schmidt WA, Brouwer E, Dejaco C. Recommendations for early referral of individuals with suspected polymyalgia rheumatica: an initiative from the international giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica study group. *Ann Rheum Dis*. 2023 Dec 1:ard-2023-225134. doi: 10.1136/ard-2023-225134. Epub ahead of print. PMID: 38050004.
  19. Devauchelle V, Saraux A. Tocilizumab in recent polymyalgia rheumatica: how can we manage the interleukin-6 blockage? *Ann Rheum Dis*. 2016 Aug;75(8):e48. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209607. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27268939.
  20. Chino K, Kondo T, Sakai R, Saito S, Okada Y, Shibata A, Kurasawa T, Okuyama A, Takei H, Amano K. Tocilizumab monotherapy for polymyalgia rheumatica: A prospective, single-center, open-label study. *Int J Rheum Dis*. 2019 Dec;22(12):2151-2157. doi: 10.1111/1756-185X.13723. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31625288.
  21. Lally L, Forbess L, Hatzis C, Spiera R. Brief Report: A Prospective Open-Label Phase IIa Trial of Tocilizumab in the Treatment of Polymyalgia Rheumatica. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Oct;68(10):2550-4. doi: 10.1002/art.39740. PMID: 27159185; PMCID: PMC5837044.
  22. Bonelli M, Radner H, Kerschbaumer A, Mrak D, Durechova M, Stieger J, Husic R, Mandl P, Smolen JS, Dejaco C, Aletaha D. Tocilizumab in patients with new onset polymyalgia rheumatica (PMR-SPARE): a phase 2/3 randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jun;81(6):838-844. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221126. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35210264.
  23. Pisetsky DS. In glucocorticoid-dependent polymyalgia rheumatica, tocilizumab improved a composite clinical outcome at 24 wk. *Ann Intern Med*. 2023 Jan;176(1):JC5. doi: 10.7326/J22-0107. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36592464.
  24. Devauchelle-Pensec V, Carvajal-Alegria G, Dernis E, Richez C, Truchetet ME, Wendling D, Toussirot E, Perdriger A, Gottenberg JE, Felten R, Fautrel BJ, Chiche L, Hilliquin P, Le Henaff C, Dervieux B, Direz G, Chary-Valckenaere I, Cornec D, Guellec D, Marhadour T, Nowak E, Saraux A. Effect of Tocilizumab on Disease Activity in Patients With Active Polymyalgia Rheumatica Receiving Glucocorticoid Therapy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Sep 20;328(11):1053-1062. doi: 10.1001/jama.2022.15459. PMID: 36125471.
  25. Spiera RF, Unizony S, Warrington KJ, Sloane J, Giannelou A, Nivens MC, Akinlade B, Wong W, Bhore R, Lin Y, Buttgereit F, Devauchelle-Pensec V, Rubbert-Roth A, Yancopoulos GD, Marrache F, Patel N, Dasgupta B; SAPHYR Investigators. Sarilumab for Relapse of Polymyalgia Rheumatica during Glucocorticoid Taper. *N Engl J Med*. 2023 Oct 5;389(14):1263-1272. doi: 10.1056/NEJMoa2303452. PMID: 37792612.
  26. Ma X, Yang F, Wu J, Xu B, Jiang M, Sun Y, Sun C, Yu Y, Xu D, Xiao L, Ren C, Chen C, Ye Z, Liang J, Lin J, Chen W. Efficacy and Safety of Tofacitinib in Patients with Polymyalgia Rheumatica (EAST PMR): An open-label randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2023 Jun 29;20(6):e1004249. doi: 10.1371/journal.pmed.1004249. PMID: 37384596; PMCID: PMC10309604.

27. Zhang L, Li J, Yin H, Chen D, Li Y, Gu L, Fu Y, Chen J, Chen Z, Yang S, Ye S, Li T, Lu L. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with polymyalgia rheumatica: a phase 2 study. *Ann Rheum Dis.* 2023 May;82(5):722-724. doi: 10.1136/ard-2022-223562. Epub 2023 Jan 5. PMID: 36604153; PMCID: PMC10176389.
28. Gu J, Yang M, Zhang B, Wang H. Efficacy of JAK Inhibitors versus DMARDs in the Treatment of Polymyalgia Rheumatica in China. *Int J Gen Med.* 2023 Jul 12;16:2981-2986. doi: 10.2147/IJGM.S414267. PMID: 37465555; PMCID: PMC10350461.
29. Saraux A, Le Henaff C, Dernis E, Carvajal-Alegria G, Tison A, Quere B, Petit H, Felten R, Jousse-Joulin S, Guellec D, Marhadour T, Kervarrec P, Cornec D, Querellou S, Nowak E, Souki A, Devauchelle-Pensec V. Abatacept in early polymyalgia rheumatica (ALORS): a proof-of-concept, randomised, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Rheumatol.* 2023 Dec;5(12):e728-e735. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00246-1. PMID: 38251563.
30. Bolhuis TE, Marsman DE, den Broeder AA, den Broeder N, van der Maas A. 1-year results of treatment with rituximab in polymyalgia rheumatica: an extension study of a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol.* 2023 Apr;5(4):e208-e214. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00032-2. Epub 2023 Mar 6. PMID: 38251523.
31. Marsman DE, Bolhuis TE, den Broeder N, den Broeder AA, van der Maas A. PolyMyalgia Rheumatica treatment with Methotrexate in Optimal Dose in an Early disease phase (PMR MODE): study protocol for a multicenter double-blind placebo controlled trial. *Trials.* 2022 Apr 15;23(1):318. doi: 10.1186/s13063-022-06263-3. PMID: 35428320; PMCID: PMC9012047.

---

## S U M M A R Y

*Clinic for Rheumatology and Allergology and Clinical Immunology,  
University Clinical Center Kragujevac*

### **POLYMYALGIA RHEUMATICA-WHAT'S NEW?**

**Olivera Radmanović**

Polymyalgia rheumatica (PMR) is an inflammatory rheumatological disease characterized by pain and stiffness in the neck, shoulder and pelvic girdle, accompanied by frequent occurrence of general symptoms (fever, fatigue, weight loss, night sweats) with elevated inflammatory parameters (Sedimentation and CRP). It is closely related to temporal arteritis (GCA), which some authors consider an extreme entity of the same spectrum of disorders as PMR, and their connection/overlap in daily clinical practice can make the diagnostic and therapeutic approach difficult. Due to all of the above, modern and complex methods are developed over time and included in the standard diagnostic use. Therapeutic guidelines, although the official EULAR recommendations are already nine years old, are expanded year by year not only with new substances but also with mechanisms of action (IL 6 inhibitors, JAK inhibitors, CD20, HSD-1, IL17-R inhibitors, ...). Also in development are new substances that are tested in studies of all four phases.

Keywords: polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, diagnosis, treatment

## PP 07

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

**EULAR PREPORUKE ZA LEČENJE ZAMORA**

Jelena Zvekić-Svorcan

**KRATAK SADRŽAJ:** *Inflamatorne reumatske bolesti i mišićno-skeletne bolesti (IRMB) su veoma česta i rasprostranjena stanja koja sa sobom nose zamor kao nezadovoljenu potrebu pacijenata. Hronični zamor je čest i jedan je od najizazovnijih simptoma. Identifikovan je kao višedimenzionalni fenomen pa se češće proučava kao sekundarni ishod ili neželjeni efekat. Posmatrajući pacijenta kao pojedinca, snažno je povezan sa lošim kvalitetom života, a na društvenom nivou zamor prouzrokovan IRMB doprinosi povećanju troškova lečenja, kao i troškova koji nastaju zbog čestih izostajanja sa posla, gubitka zaposlenja i radne invalidnosti. Iako je važnost zamora prepoznata, u svakodnevnoj kliničkoj praksi se zamor malo procenjuje i nedovoljno mu se pruža značaj. Kod osoba sa IRMB, zamor je simptom koji varira od pacijenta do pacijenta što otežava njegovo lečenje i potrebno ga je meriti u svim kliničkim ispitivanjima. EULAR preporuke iz 2023. godine pružaju konsenzus i ažurirane smernice o lečenju zamora kod ljudi sa IRMB prema kojim su se nefarmakološke (fizička aktivnost ili vežbe i psihoedukativne intervencije) i farmakološke intervencije pokazale kao efikasne i bezbedne u lečenju zamora. Iako su ovo primarne smernice za lečenje zamora kod osoba sa IRMB, zdravstvenim radnicima i pacijentima mogu biti od koristi i preporuke bazirane na ograničenim naučnim dokazima jer stručnjaci mogu imati jasan stav i mišljenje zasnovano na iskustvu. Redovna procena zamora kod osoba sa IRMB i zajedničko donošenje odluka o najboljim opcijama lečenja su ovde od primarnog značaja. Ove preporuke treba promovirati kod osoba sa IRMB, zdravstvenih radnika i svih ostalih članova tima koji učestvuju u lečenju pacijenata sa IRMB.*

**Ključne reči:** *zamor, lečenje, preporuke*

**UVOD**

Zamor je uobičajeno, ali složeno iskustvo sa simptomima koje prijavljuju i zdravi pojedinci, a i pojedinci sa akutnim i hroničnim bolestima (1). Zamor je preovlađujući simptom kod različitih reumatskih inflamatornih bolesti kao što su reumatoidni artritis, psorijazni artritis, ankilozirajući spondilitis (2,3,4), kao i česta tegoba kod pacijenata sa primarnim Sjogrenovim sindromom, sistemskim eritematoznim lupusom i reumatoidnim artritismom (RA) (5). Procene prevalencije zamora kod mišićno-skeletnih bolesti značajno varira (35%-82%). Pojam zamora je teško definisati, te ne postoji jasna i široko prihvaćena definicija. Obično se opisuje kao trajni osećaj iscrpljenosti koji smanjuje sposobnost funkcionisanja i obavljanja svakodnevnih aktivnosti (6).

Faktori koji doprinose nastanku zamora kod zapaljenskih reumatskih bolesti su depresija, anksioznost udruženi sa socioekonomskim varijablama i dodatnom terapijom i komorbiditetima (7,8,9,10). Takođe, ukazano je da osobe sa većom telesnom masom, izraženijim bolom, niskim nivoom fizičke aktivnosti, i one koje su zaposlene ili u penziji, kao i u bračnom odnosu imaju viši prosečni nivo zamora (11,12).

Mehanizmi zamora su složeni patofiziološki mehanizmi: Mogu biti različiti putevi uključeni koji su povezani sa zamorom: imunološki sistem sa povećanim nivoom proinflammatoryh citokina (IL-1, IL6, TNF), disregulacija osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda i neurološke pojave koje uključuju centralni i autonomni nervni sistem. Proinflammatory proces je zajednička karika između zamora, bola i depresije (13).

<b>Mogući mehanizmi povezani sa zamorom (13)</b>	
Endokrini sistem	Disregulacija hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne osovine i otpornost na glukokortikoide Insuficijencija štitaste žlezde
Centralni nervni sistem	Smanjenje ili polimorfizam neurotransmitera
Periferni nervni sistem	Promena autonomnog nervnog sistema Stimulacija vagusnog nerva putem mikrobiote ili inflamacije
Anemija	Smanjenje oksigenacije tkiva Povećanje nivoa proinflammatoryh citokina (IL-1, IL-6, IL-8 i TNF) Proliferacija imunih ćelija
Oksidativni stres	Prekomerno stvaranje slobodnih radikala
Terapija	Mogući neželjeni efekti

IL – interleukin; TNF – tumor necrosis factor

### **EULAR (2023) PREPORUKE ZA LEČENJE ZAMORA KOD OSOBA SA INFLAMATORNIM REUMATSKIM I MIŠIĆNO-SKELETNIM BOLESTIMA (IRMB)**

Svaki drugi pacijent koji boluje od inflamatorne reumatske i muskuloskeletne bolesti prijavljuje zamor. Pošto je izražen zamor štetan za pacijenta, okolinu i društvo u celini, glavni prioriteti u reumatološkim istraživanjima i praksi bi trebali da budu otkrivanje osnovnih mehanizama i razvoj optimalnog lečenja u reumatološkim istraživanjima i praksi (14). Iz tih razloga sazvana je multidisciplinarna radna grupa koja se sastojala od 26 članova iz 14 evropskih zemalja koja je razvila preporuke na osnovu sistematskog pregleda dokaza dopunjenih iskustvom članova radne grupe o zamoru kod osoba sa inflamatornim reumatskim i muskuloskeletnim bolestima (IRMB)(14). Razvijena su četiri sveobuhvatna principa (opšte tačke) i četiri preporuke (specifične tačke)(14).

**Sveobuhvatni principi** ukazuju da zdravstveni radnici treba da budu svesni da je zamor povezan sa biološkim, psihološkim i socijalnim faktorima. Zdravstveni radnici treba da prate zamor pacijenata i da odluke koje opcije treba preduzeti treba da dele pacijenti i zdravstveni radnici. Upravljanje zamorom treba da se zasniva na potrebama svakog pacijenta. Preporuke uključuju pružanje prilagođene fizičke aktivnosti i/ili prilagođenih psihoedukativnih intervencija i/ili početak ili promenu imunomodulatornog lečenja (ako je klinički indikovano). Svaka preporuka je zasnovana na najboljim aktuelnim saznanjima iz studija naučnih dokaza ili mišljenja stručnjaka. Što više zvezdica ima preporuka, to su dokazi jači. Preporuke sa samo jednom ili dve zvezdice zasnovane su uglavnom na mišljenju stručnjaka i nisu potkrepljene studijama, ali obe mogu biti jednako važne kao i one sa tri ili četiri zvezdice.

**Sveobuhvatni principi i preporuke EULAR-a za lečenje zamora kod ljudi sa IRMB (14)**

<b>Sveobuhvatni principi</b>	<b>LoA</b>			
	<b>Mean (SD)</b>	<b>% sa ocenom ≥8</b>		
Zdravstveni radnici treba da budu svesni da zamor obuhvata višestruke interaktivne biološke, psihološke i socijalne faktore	9.9 (0.3)	100		
Kod ljudi sa IRMB zamor treba pratiti, a opcije upravljanja treba ponuditi kao deo njihove kliničke nege	9.6 (1.0)	96		
Upravljanje zamorom treba da bude zajednička odluka između osobe sa IRMB i zdravstvenog stručnjaka	9.7 (0.7)	100		
Lečenje zamora treba da se zasniva na potrebama i preferencijama ljudi sa IRMB kao i na njihovoj kliničkoj aktivnosti bolesti, komorbiditetima i drugim individualnim psihosocijalnim i/ili kontekstualnim faktorima	9.9 (0.3)	100		
<b>Preporuke</b>	<b>LoE</b>	<b>GoR</b>	<b>Mean (SD)</b>	<b>% sa ocenom ≥8</b>
Zdravstveni radnici treba da uključe redovnu procenu stepena zamora, uticaja i strategije suočavanja u kliničke konsultacije	5	D	9.5 (1.3)	91
Kao deo njihove kliničke nege, ljudima sa IRMB i zamorom treba ponuditi pristup prilagođenim programima fizičke aktivnosti i ohrabriti ih da se dugoročno bave fizičkom aktivnošću	1a	A	9.6 (1.0)	96
Kao deo njihove kliničke nege, ljudima sa IRMB i zamorom treba ponuditi pristup strukturiranim i prilagođenim psihoedukativnim programima	1a	A	9.5 (1.2)	96
Prisustvo ili pogoršanje zamora treba da izazove procenu nivoa aktivnosti inflamatorne bolesti i razmatranje započinjanja ili promene imunomodularnog lečenja ukoliko je to klinički indikovano	1a	A	9.4 (1.2)	82

IRMB – inflamatorne reumatske muskuloskeletne bolesti; GoR – ocena preporuke (eng. grade of recommendation) (A–D; A = konzistentna studija 1. nivoa i D = dokazi 5. nivoa); LoA – stepen saglasnosti (eng. level of agreement); LoE – stepen dokaza (eng. level of evidence) (1–5; 1 = visokokvalitetna randomizovana kontrolisana studija i 5 = mišljenje stručnjaka)

**Preporuke:**

Nivo zamora (težina) i uticaj koji on ima treba da se proceni na sastancima (\*). Zdravstveni tim prilikom kliničkih pregleda treba da proceni da li postoji zamor, koliko je ozbiljan i koliko utiče na život pacijenta sa IRMB. Tim stručnjaka uključuje pre svega reumatologe, lekare drugih specijalnosti, medicinske sestre, psihologe, nutricioniste, fizioterapeute, radne terapeute, socijalne radnike ili dijetetičare koji treba da razgovaraju sa pacijentom o strategijama suočavanja kako bi pronašli nešto što pacijentu lično odgovara.

Ako postoji zamor i IRMB treba ponuditi podršku za učešće u fizičkoj aktivnosti(\*\*\*\*). Dokazi su pokazali da fizička aktivnost ili vežbanje mogu pomoći da se smanji zamor.



Ako postoji zamor i IRMB treba ponuditi psihoedukativne intervencije (\*\*\*\*). Dokazi su pokazali da programi/kursevi koji pružaju edukaciju i psihološku podršku pomažu pacijentima da smanje zamor.

Ako postoji zamor (ili se zamor pogorša) – reumatološki tim treba da proveri status aktivnosti bolesti i donese odluku o započinjanju ili promeni imunomodulatornog lečenja (\*\*\*\*)(14).

**EFIKASNOST FARMAKOLOŠKIH INTERVENCIJA** – su efikasne i bezbedne za lečenje pacijenata sa IRMB. Postoje dokazi da farmakološke intervencije uključujući biološke lekove mogu smanjiti upalu, aktivnost bolesti i poboljšati funkciju kod pacijenata sa IRMB, dok je zamor analiziran kao sekundarni ishod kliničkih ispitivanja (15).

**EFIKASNOST NEFARMAKOLOŠKIH INTERVENCIJA** - su efikasne i bezbedne za lečenje pacijenata sa IRMB. Podaci objedinjeni u meta analizama su pokazali da su fizička aktivnost ili vežbanje bili efikasni u smanjenju zamora kod reumatoidnog artritisa, sistemskog eritemskog lupusa i spondiloartritisa. Smanjenje zamora nije bilo značajno kod Sjogrenovog sindroma i sistemske skleroze. Psihoedukativne intervencije su efikasne u smanjenju zamora kod reumatoidnog artritisa, ali ne i kod sistemskog eritemskog lupusa. U manjem stepenu, postoje i neki dokazi da druge intervencije kao što su tradicionalna kineska medicina, dijeta, balneoterapija, transkranijska stimulacija jednosmernom strujom, transkutana stimulacija ušnog vagusnog nerva, vibracije celog tela i aromaterapija su efikasni u smanjenju zamora kod pacijenata sa IRMB (16).

Redovna procena težine zamora treba da bude uvedena u svakodnevnu kliničku praksu kad god je to moguće ali ne postoje preporuke o tome koje instrumente koristiti u istraživanju i kliničkoj praksi. Postoji spisak instrumenata koji bi mogao pomoći u tome (14).

Preporuke daju smernice zdravstvenim radnicima i pacijentima o lečenju zamora osoba sa IRMB. Preporuke sa ograničenim naučnim dokazima mogu biti značajne jer stručnjaci mogu imati jasan stav i mišljenje zasnovano na iskustvu.

## ZAKLJUČAK

Neophodna je redovna procena zamora kod osoba sa IRMB i donošenje odluka o najboljim opcijama lečenja. Postojeće preporuke za lečenje zamora treba promovirati kod osoba sa IRMB, zdravstvenih radnika i svih ostalih članova tima u pružanju najefikasnijeg lečenja. Svakako lečenje zamora zasniva se na potrebama i preferencijama samog pacijenta.

## Literatura

1. Billones R, Liwang JK, Butler K, Graves L, Saligan LN. Dissecting the fatigue experience: a scoping review of fatigue definitions, dimensions, and measures in non-oncologic medical conditions. *Brain Behav Immun Health*. 2021;15:100266.
2. Zvekić-Svorcan J, Bošković K, Janković T. Zamor u hroničnim artritisa. In: Godišnji kongres Udruženja reumatologa Srbije (UReS) i Udruženja obolelih od reumatskih bolesti Srbije (ORS) sa međunarodnim učešćem; 2021 Sep 19-22; Beograd, R Srbija; 2021. p. 53-9.
3. Adamović M, Zvekić-Svorcan J, Janković T, Bošković K, Stojković S, Maksimović-Simović M, et al. Prediktori zamora kod pacijenata sa reumatoidnim artritidom. In: Godišnji kongres Udruženja reumatologa Srbije (UReS) i Udruženja obolelih od reumatskih bolesti Srbije (ORS) sa međunarodnim učešćem; 2021 Sep 19-22; Beograd, R Srbija; 2021. p. 180-1.
4. Chmielewski G, Majewski MS, Kuna J, Mikiewicz M, Krajewska-Włodarczyk M. Fatigue in inflammatory joint diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):12040.
5. van Oers ML, Bossema ER, Thoolen BJ, Hartkamp A, Dekkers JC, Godaert GL, et al. Variability of fatigue during the day in patients with primary Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5):715-21.

6. Seifert O, Baerwald C. Impact of fatigue on rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(3):101435.
7. Ionescu CE, Popescu CC, Agache M, Dinache G, Codreanu C. Depression in rheumatoid arthritis: prevalence and effects on disease activity. *J Clin Med.* 2024;13(7):2058.
8. Katchamart W, Narongroeknawin P, Chanapai W, Thaweeratthakul P, Srisomnuek A. Prevalence of and factors associated with depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter prospective cross-sectional study. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(3):302-8.
9. Fragoulis GE, Cavanagh J, Tindell A, Derakhshan M, Paterson C, Porter D, et al. Depression and anxiety in an early rheumatoid arthritis inception cohort. associations with demographic, socioeconomic and disease features. *RMD Open.* 2020;6:e001376.
10. Lapčević M, Vuković M, Gvozdrenović BS, Mioljević V, Marjanović S. Socioeconomic and therapy factor influence on self-reported fatigue, anxiety and depression in rheumatoid arthritis patients. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57(6):545-56.
11. Cvetinović A, Tatić A, Krsić J, Berberski N, Bošković K, Zvekić-Svorcan J. Prediktori zamora kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom. *MD Medical Data.* 2023;15(3):89-94.
12. Metsios GS, Kitis GD. Physical activity, exercise and rheumatoid arthritis: effectiveness, mechanisms and implementation. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(5):669-82.
13. Louati K, Berenbaum F. Fatigue in chronic inflammation – a link to pain pathways. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:254.
14. Dures E, Farisogullari B, Santos E, Molto A, Feldthusen C, Harris C, et al. 2023 EULAR recommendations for the management of fatigue in people with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis.* 2023;Nov 22:ard-2023-224514.
15. Farisogullari B, Santos E, Dures E, Machado P. Efficacy of pharmacological intervention : a systematic review informing the 2023 EULAR recommendations for the management of fatigue in people with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023; 82:867.
16. Santos E, Farisogullari B, Dures E, Geenes R, Machado PM. Efficacy of non-pharmacological interventions: a systematic review informing the 2023 EULAR recommendations for the management of fatigue in people with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open* 2023; 9:e003350.

---

## S U M M A R Y

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

## **EULAR RECOMMENDATIONS FOR FATIGUE TREATMENT**

**Jelena Zvekić-Svorcan**

Inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases (I-RMDs) are very common and widespread conditions that lead to fatigue as an unmet patient need. Chronic fatigue is common and is one of the most challenging symptoms. Identified as a multidimensional phenomenon, it is typically studied as a secondary outcome or a side-effect. At the individual level, it is strongly associated with a

poor quality of life, while at the societal level, fatigue caused by I-RMDs contributes to increased treatment costs, as well as financial burden arising from frequent work absences, loss of employment, and work disability. Although the importance of fatigue is recognized, in everyday clinical practice fatigue is under-estimated and under-appreciated. In people with I-RMDs, fatigue is a symptom that varies from one patient to another, making it difficult to treat and necessitating its assessment in all clinical contexts. The 2023 EULAR recommendations provide consensus and updated guidelines on the treatment of fatigue in people with I-RMDs according to which non-pharmacological (physical activity or exercise and psychoeducational interventions) and pharmacological interventions have been shown effective and safe in the treatment of fatigue. Although these are primary guidelines for the treatment of fatigue in people with I-RMDs, health professionals and patients may benefit from recommendations based on limited scientific evidence as experts may have a clear stance based on experience. Regular fatigue evaluation in persons with I-RMDs and joint decision-making on the best treatment options are of primary importance here. These recommendations should be promoted among people with I-RMDs, healthcare workers and all other team members involved in the treatment of I-RMDs patients.

Keywords: fatigue, treatment, recommendations

**USMENA SAOPŠTENJA  
(US)**



US 01

**JEDNA ALI VREDNA MANIFESTACIJA VASKULITISA: LOKALIZOVANA FORMA ANCA NEGATIVNE GRANULOMATOZE SA POLIANGITISOM**

Aleksandra Dašić<sup>1</sup>, Aleksandra Perić Popadić<sup>1,2</sup>, Vesna Tomić Spirić<sup>1,2</sup>, Branka Bonači Nikolić<sup>1,2</sup>, Irena Oštrić Pavlović<sup>1,2</sup>, Žikica Jovičić<sup>1,2</sup>, Mileva Baščarević<sup>1</sup>, Dragana Jovanović<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za alergologiju i imunologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, Beograd, Srbija;

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

**Uvod:** Granulomatoza sa poliangitisom (GPA) je nekrotizirajuće granulomatozno zapaljenje koje zahvata male i srednje krvne sudove. Dijagnostički, postoji visoka korelacija između GPA i antineutofilnih citoplazmatskih antitela (ANCA) usmerenih na proteinazu 3 (PR3-ANCA).

**Cilj rada:** Prikazati dijagnostičke i terapijske izazove kod pacijenta sa lokalizovanom seronegativnom formom GPA.

**Materijal i metode:** Muškarac starosti 37 godina započeo je pulmološko ispitivanje početkom 2017.godine zbog subfebrilnih temperatura praćenih malaksalošću, noćnim preznojavanjem, gubitkom apetita, gubitkom telesne težine i bolova u levoj polovini leđa. U laboratorijskim analizama su registrovani povišeni markeri zapaljenja (SE do 95mm/h, CRP do 26mg/L) i povišen gama-GT 101IU/mL, dok su ostali laboratorijski parametri bili u referentnom opsegu. Imunološke analize ANCA metodom indirektno imunofluorescencije, PR3-ANCA i ANCA usmerena na mijeloperoksidazu (ANCA-MPO) metodom ELISA (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*) bile su negativne. Radiografija i kompjuterizovana tomografija (CT) grudnog koša su pokazale višestruke obostrane nodularne promene sa najvećim nodusima veličine 22mm u desnom i 27mm u levom plućnom krilu. Radi razjašnjavanja etiologije promena, urađena je VATS (engl. *video-assisted thoracic surgery*) resekcija. Patohistološki nalaz je ukazao na hronično nekrotišuće granulomatozno zapaljenje sa poliangitisom. Lečenje GPA je započeto pulsni dozama ciklofosfamida (CYC). Nakon IV ciklusa CYC, nuklearna magnetna rezonanca grudnog koša je pokazala prethodno opisivane promene u plućnom parenhimu nepromenjene veličine uz pojavu *de novo* promene veličine 8x14mm. Pacijent nije lečen kortikosteroidnom terapijom zbog podatka o ranijoj perforaciji gastričnog čira. Zbog nepovoljnog terapijskog odgovora na CYC, lečenje je nastavljeno imunomodulatornim dozama intravenskih imunoglobulina (IVIg) – 60g podeljeno u tri uzastopna dana, jednom mesečno. Nakon X ciklusa IVIg-a u terapiju je pokušano uvođenje 25mg azatioprina, ali je obustavljen zbog mučnine, povraćanja, dijareje i povišenih vrednosti transaminaza. Pacijent je primio ukupno XVI ciklusa IVIg-a do maja 2019.godine što dovelo do potpune kliničke remisije i radiološke regresije. U daljem toku, pacijent je bio bez specifične terapije, ambulantno je laboratorijski i radiološki kontrolisan svakih šest meseci do oktobra 2023.godine. Tada, na kontrolnom CT-u grudnog koša opisane su tri *de novo* nodularne promene u donjem lobusu levog plućnog krila. Obzirom da su nodusi bili nepristupačni za biopsiju bronhoskopijom, ponovljena je VATS resekcija i patohistološki je potvrđena dijagnoza GPA. Od početka bolesti, više puta ponavljane imunološke analize ANCA, PR3-ANCA i MPO-ANCA bile su negativne. Pacijent je hospitalizovan prvi put na Klinici za alergologiju i imunologiju UKCS u februaru 2024.godine. Pri prijemu je bio bez tegoba sa urednim laboratorijskim analizama. Isključeni su tuberkuloza, sarkoidoza i gljivična infekcija pluća. Pacijent nije imao patološke promene ORL regije, ni patološke testove funkcije jetre i bubrega. Lečenje plućnih promena je započeto malim dozama kortikosteroida uz gastroprotekciju (Pronison 20mg) i Rituksimabom. Nakon četiri ciklusa od po 800mg Rituksimaba, na kontrolnom CT-u grudnog koša uočena je redukcija broja i opsežnosti nekrotičnih promena.

**Zaključak:** Lokalizovane seronegativne forme GPA su retke i zahtevaju patohistološku verifikaciju. Definitivna dijagnoza GPA kod našeg serološki negativnog pacijenta sa plućnom manifestacijom bolesti je postavljena nakon patohistološke verifikacije, a rituksimab je doveo do značajne redukcije plućnih promena.

## US 02

### AMILOIDOZA BUBREGA KAO KOMPLIKACIJA HYPER IgD SINDROMA – PRIKAZ SLUČAJA

*Jovana Mihailović<sup>1</sup>, Marija Atanasković Popović<sup>1</sup>, Marija Grujić<sup>1</sup>, Dušica Novaković<sup>1</sup>,  
Sretko Luković<sup>1</sup>, Nina Tomonjić<sup>1</sup>, Milica Grujić<sup>1,2</sup>*

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

**Uvod:** Hiper IgD sindrom predstavlja autoinflamatornu bolest koja nastaje kao posledica genetskog poremećaja u vidu smanjenje funkcije ili potpunog deficita enzima mevalonat-kinaze. Na koji način deficit ovog enzima dovodi do inflamacije nije još uvek u potpunosti razjašnjeno, ali se sumnja da periferne mononuklearne ćelije krvi proizvode povećane koncentracije IL-1, moguće usled premalo ili možda previše izoprenoidnih produkata. Amiloidoza je bolest koja se karakteriše nakupljanjem nerastvorljivog proteinskog kompleksa, amiloida, u različitim tkivima i organima i na taj način dovodi do oštećenja njihove funkcije. Amiloidoza bubrega se može javiti kao komplikacija brojnih autoinflamatornih bolesti, a u literaturi je do danas opisano svega desetak slučajeva amiloidoze bubrega u Hiper IgD sindromu.

**Cilj:** Prikaz bolesnice sa dijagnozom Hiper IgD sindroma i razvojem komplikacije bolesti u vidu amiloidoze bubrega.

**Materijal i metode:** Bolesnici je u 15. oj godini života postavljena dijagnoza Hiper IgD sindroma u Institutu za reumatologiju. U kliničkoj prezentaciji tada su dominirale epizode periodičnih febrilnosti, limfadenopatija, splenomegalija, oligoartritis i ospa koji su se javljali od rođenja uz laboratorijski prisustvo leukocitoze, visokih reaktanata akutne faze (SE, CRP), poliklonske gamaglobulinemije sa visokim titrom IgA i IgD. Genetskim testiranjem potvrđena je složena heterozigotna mutacija za mevalonat- kinazu čiji je nalaz bio konfirmativan za autoinflamatorni- Hiper IgD sindrom. Nakon 5 godina bolesnica se javlja u našu ustanovu na hospitalno lečenje. Pri kliničkom pregledu uočen je artritis levog kolena, hepatosplenomegalija i blaga cervikalna limfadenopatija. U urađenim laboratorijskim analizama verifikovani su visoki reaktanti akutne faze, leukocitoza uz neutrofiliju sa trombocitozom, hipoproteinemija sa hipoalbuminijom, hiperferitinemija, uz visoke vrednosti serumskog amiloida A. U 24h analizi urina uočena je proteinurija subnephrotskog ranga (2.82...1,7g/L) uz očuvan klirens kreatinina. Elektroforeza proteina seruma je bila uredna a elektroforeza proteina urina pokazala je prisustvo lakih lanaca kapa i lambda tipa očuvanog odnosa, odsustvo M komponente i pozitivne *Bence-Jones* proteine. Ehosonografskim pregledom verifikovana je hepatosplenomegalija. Virusološke analize kao i tumorski markeri su bili negativni. Imunološke analize su bile u referentnom opsegu. Učinjen je ekspertski ehokardiografski pregled koji je bio uredan. Obzirom na održavanje proteinurije posumnjano je da kod pacijentkinje postoje elementi za sistemsku amiloidozu sa afekcijom bubrega. Učinjena je biopsija potkožnog masnog tkiva prednjeg trbušnog zida sa specifičnim histochemijskim bojenjem, međutim patohistološki nalaz nije pokazao prisustvo amuloidnih depozita. Konsultovan je hematolog i učinjena je biopsija kostne srži (BK) u cilju eliminacije postojanje amiloidoze lakih lanaca (AL). PH nalaz BK pokazao je nespecifične reaktivne promene kostne srži i isključio postojanje AL amiloidoze i limfoproliferativne bolesti. Konsultovan je nefrolog čije je mišljenje da se radi o sekundarnoj amiloidozu na terenu hroničnog autoinflamatornog procesa a definitivna dijagnoza je zahtevala biopsiju bubrega. Započeto je lečenje pulsnom dozama glikokortikoida (3 pulsa od 250 mg metilprednizolona) a potom nastavljeno prednisonom u dozi (1mg/kg TT) sa postepenom redukcijom prema šemi i biosimilarom tocilizumabom u dozi 8kg/kgTT na dve nedelje, što je dovelo do smanjenja parametra inflamacije i proteinurije. Patohistološki nalaz biopsije bubrega pokazao je prisustvo AA amiloidnih depozita. U daljem toku bolesti, po početnom dobrom odgovoru na primenu blokatora IL6 blokatora, dolazi do porasta proteinurije na nivo nephrotskog ranga (do 7,13 g/L), hipoproteinemiju sa hipoalbuminijom uz razvoj

bilateralnih hladnih testastih pretibijalnih edema te je bolesnica predložena za promenu biološkog leka blokatorom IL-1 kanakinumabom.

**Zaključak:** Amiloidoza predstavlja kasnu retku komplikaciju neadekvatno lečenih autoinflamatornih bolesti uključujući Hiper IgD sindrom. Neophodna je dobra kontrola osnovne bolesti, prvenstveno u cilju održavanja remisije ili niske aktivnosti kao i redovno periodično praćenje organa i organskih sistema koji mogu biti zahvaćeni amiloidozom u cilju prevencije nastanka ovakvih komplikacija.



US 03

## RETROBULBARNI NEURITIS: MULTIPLA SKLEROZA ILI SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS? – PRIKAZ PACIJENTA

Mila Milovanović<sup>1</sup>, Evica Dinčić<sup>2</sup>, Katarina Pasovski<sup>3</sup>, Miloš Danilović<sup>2</sup>,  
Milan Petronijević<sup>4</sup>, Gorica Ristić<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Vojnomedicinska akademija, Beograd

<sup>2</sup>Klinika za neurologiju,

<sup>3</sup>Klinika za oftalmologiju

<sup>4</sup>Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju

**Uvod:** Neurološke manifestacije se retko javljaju kao inicijalne manifestacije sistemskog eritemskog lupusa, dok se retrobulbarni neuritis opisuje u pojedinačnim slučajevima.

**Cilj rada:** Prikaz pacijentkinje sa optičkim neuritisom

**Prikaz slučaja:** Bolesnica S.S. u dobi od 53 godine, je novembra 2023.g. imala pad oštine vida na desnom oku praćen bolom pri pokretu očne jabučice. Lečena je nedelju dana kao konjuktivitis, a onda primljena u Kliniku za oftalmologiju u mestu boravka. U nalazima krvi je konstatovana ubrzana SE (50) uz normalan CRP i krvnu sliku, snižene vrednosti C4 komponente komplementa. Postavljena je dijagnoza optičkog neuritisa desnog oka i ordinirano pet pulsniha doza kortikosteroida uz nastavak Pronisona sa smanjivanjem do isključenja sredinom decembra 2023.g.

Na MR-u endokranijuma je opisano nekoliko hiperintenzivnih promena u predelu obe cerebelarne hemisfere koje imponuju kao demijelizacione, kao i suspektno prisustvo patološke zone T2W hiperintenziteta signala u desnoj polovini mijelona, na nivou C2-3. Opisana je i voluminoznost desnog optičkog nerva intraorbitalno i u prebijazmatskom delu.

Zbog sumnje na multiplu sklerozu u daljem toku je opservirana od strane neurologa VMA. Na osnovu nalaza lumbalne punkcije (oligoklonalne trake, Borelia burgdorferi – negativno), nalaza kontrolnog MR-a endokranijuma i C mijelona, VEP-a i SEP-a, negativnih rezultata Elisa testova na BB, CMV, EBV, HSV, VZV i negativnih antitela prema aquaporinu 4, anti MOG antitela, zaključeno da nema elemenata za multiplu sklerozu, a proširenae analize u pravcu reumatoloških bolesti. Zbog održavanja ekstenzivnog patološkog nalaza na n. opticusu (znaci neuritisa u dužini od 22mm) i nalaza OCT-a (istanjenje u S, N, I segmentu; oštećenje T segmenta), kao i visokog zapaljenskog sindroma (SE 189, CRP 11.6) ponovo ordinirana pulsna terapija steroidima (1 gram tokom 5 dana).

Tada konstatovana pozitivna anti dsDNA (450, ponovljena 560), hipokomplementemija (C4 0.07, ponovljen 0.03), hipergamaglobulinemija (IgG 18.9), ANA 1:320, negativna ACA, LAC i anti B2GP1 At. Od pacijentkinje se tada prvi put dobija podatak da je 2008. g. bila opservirana pod sumnjom na Sjogrenov sindrom (recidivantni otoci parotidnih pljučanih žlezdi, pozitivna ANA, granična anti-Sm i anti-Ro antitela, hipokomplementemija C3 i C4, negativan nalaz biopsije labijalne sluznice). Ordiniran Resochin koji je sama prekinula posle 4 godine i nakon toga nije dolazila na kontrole. Na osnovu celokupnog toka bolesti uz isključenje MS-a, zaključeno je da se kod bolesnice radi o sistemskom eritemskom lupusu sa neuritisom n. opticususa. Lečenje je nastavljeno u našoj klinici, metilprednizolonom u dozi od 60mg/dan, sa kasnijom redukcijom doze, uz primenu prvog ciklusa ciklofosfamida. U nalazima je konstatovan pad vrednosti SE (u junu 34, pri dozi Pronisona od 10mg), ali bez povoljnog efekta na vid. Četvrtu pulsnu dozu ciklofosfamida je primila juna 2024. g, a kontrolni oftalmološki pregled je ukazao na atrofiju papile nervusa opticususa.

**Zaključak:** Optički neuritis predstavlja retku manifestaciju sistemskog eritemskog lupusa zbog čega često ostaje dugo neprepoznat i adekvatno lečenje se ne otpočinje na vreme što može voditi do potpunog gubitka vida. U slučaju naglog, spontanog pada vidne oštine, pored opservacije pacijenta u pravcu MS-a, neophodno je proširiti dijagnostiku i u pravcu reumatološke autoimunske bolesti.

**Ključne reči:** sistemski eritemski lupus, neuritis n. opticususa, multipla sklerozu

US 04

**ANKILOZIRAJUĆI SPONDILITIS I VASKULITIS – PRIKAZ SLUČAJA I  
DIFERENCIJALNO-DIJAGNOSTIČKE DILEME SA PREGLEDOM LITERATURE***Novica Dimić<sup>1</sup>, Bojana Stamenković<sup>1,2</sup>, Sonja Stojanović<sup>1,2</sup>, Valentina Živković<sup>1,2</sup>, Jovan Nedović<sup>1</sup>, Jovana Cvetković<sup>1</sup>, Jasmina Jocić<sup>1</sup>, Ivana Aleksić<sup>1</sup>, Miljana Šarac<sup>1</sup>*<sup>1</sup>*Institut za lečenje i rehabilitaciju “Niška Banja”*<sup>2</sup>*Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu*

Kožni vaskulitis nije često udružen sa ankilozirajućim spondilitisom. U dostupnim literaturnim podacima je prisutan mali broj prikaza iz kliničke prakse koji povezuju ova dva klinička entiteta. Prikazaćemo bolesnicu starosti 61 godinu koja se prvi put javila reumatologu Instituta za rehabilitaciju i lečenje “Niška Banja” (INB) juna 2024.god. sa eritemnim, petehijalnim promena na koži trupa i ekstremiteta, bolovima u truhu i difuznim otocima šaka i potkolenica kao i bolovima u kičmenom stubu inflamatornog karaktera. U biohemijskim analizama registrovani su povišeni parametri inflamacije i povišeni azotni produkti. Bolnički je lečena na Klinici za reumatologiju INB u periodu od 20. juna do 5. jula 2024. god. kada je zaključeno da se najverovatnije radi o hipersenzitivnom vaskulitisu i ankilozirajućem spondilitisu (sindezmozofiti na LS kičmi, ankiloza sakroilijačnih zglobova, ograničena pokretljivost u kičmenom stubu). Tokom hospitalizacije tretirana je parenteralnom glikokortikoidnom (GK) terapijom sa povoljenim efektom na vaskulitisne promene ali s obzirom na dalji porast leukocita i biohemijskih parametara inflamacije konsultovan je hematolog Univerzitetskog kliničkog centra (UKC) Niš koji je zbog sumnje na hroničnu mijeloproliferativnu bolest savetovao dalje ispitivanje na Klinici za hematologiju UKC Niš (periferni razmaz krvi uredan). Tokom hospitalizacije pored hematologa konsultovani su nefrolog i gastroenterolog UKC Niš. Sve urađene imunološke analize su bile uredne. 24h proteinurija je bila uredna kao i koagulacioni status, a markeri virusnog hepatitisa su bili u referentnim vrednostima. Elektroforeza proteina seruma je ukazala na povećanu alfa 1 frakciju. Tretirana je i parentralnom diuretskom i antibiotskom terapijom uz rehidratacionu terapiju. Otpuštena je sa peroralnom glikokortikoidnom i diuretskom terapijom uz nastavak parentralne antibiotske terapije. Na prvoj kontroli reumatologa našeg Instituta sredinom jula 2024.god. uvidom u izveštaj hematologa zaključeno je da nema elemenata za neku od hematoloških bolesti (etiologija leukocitoze je najverovatnije glikokortikoidna terapija), a savetovano je dalje ispitivanje u pravcu maligniteta druge etiologije. Nakon poslednje kontrole reumatologa nastavljeno je sa peroralnom GK i diuretskom terapijom, završeno je sa antibiotskom terapijom, a registrovan je pad biohemijskih parametara inflamacije i leukocita. Urinokultura je bila sterilna kao i koprokultura. FOB test je uredan. Ehosonografski pregled abdomena je bio uredan. Predložena je dalja evaluacije urologa i ginekologa.

**Ključne reči:** ankilozirajućí spondilitis, vaskulitis

## US 05

### POVEZANOST AKTIVNOSTI PAD4, PUŠAČKOG STAŽA I RADIOGRAFSKE PROGRESIJE KOD PACIJENATA SA NOVOOTKRIVENIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM NAKON DVE GODINE PRAĆENJA

Jovana Cvetković<sup>1</sup>, Sonja Stojanović<sup>1,2</sup>, Jelena Bašić<sup>3</sup>, Bojana Stamenković<sup>1,2</sup>, Valentina Živković<sup>1,2</sup>, Ivana Aleksić Milenković<sup>1</sup>, Miljana Šarac<sup>1</sup>, Tatjana Jevtović Stoimenov<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, katedra za internu medicinu

<sup>3</sup>Medicinski fakultet Univeziteta u Nišu, katedra za biohemiju

**Uvod:** Enzim peptidil arginin deiminaza 4 (PAD4) katalizuje reakciju proteinske citrulini-zacije i time učestvuje u produkciji anticitrulinskih antitela (ACPA) koja su specifičan marker za dijagnozu reumatoidnog artritisa (RA) i povezana su sa progresivnijom formom bolesti. Pušenje cigareta je od ranije poznat faktor rizika za radiografsku progresiju u RA. Radiografska progresija je individualni proces i može biti nezavisna od aktivnosti bolesti merene poznatim indeksima, pa je potrebno naći nove rane markere agresivnije forme RA.

**Cilj:** Ispitati povezanost aktivnosti PAD4 i pušačkog statusa kod bolesnika sa erozivnim i neerozivnim RA kao i povezanost ovih parametara sa radiografskom progresijom nakon dve godine lečenja po protokolu „treat to target“ (T2T).

**Materijal i metode:** U studiju je bilo uključeno 48 bolesnika sa ranim RA (dijagnoza postavljena u periodu od 2016–2019. god). Na početku bolesti i nakon dve godine rađena je radiografija šaka i stopala. Pacijenti su klasifikovani na one sa erozivnim i neerozivnim RA na početku bolesti a radiografska progresija, nakon dve godine, je merena Larsen skorom (pri čemu se značajna radiografska progresija smatrala povećanjem Larsen skora  $\geq 4$ ). Aktivnost PAD4 je određivana ELISA testom. Podatak o pušačkom stažu dobijen je iz anamneze i izažen kroz pakla/godina. Od statističkih analiza korišćene su Mann–Whitney U test i Spermanova korelaciona analiza. Sve statističke analize izvršene su pomoću softvera verzije 18.0 SPSS (SPSS, Chicago, IL, USA) za Windows.

**Rezultati:** Bilo je 48 bolesnika, prosečne starosti 58.5 godina (min30, max75), od kojih 43 ženskog pola. Svi bolesnici su bili lečeni lekom metotreksat u prosečnoj dozi 15mg nedeljno (min 10,max 20) po protokolu T2T. Ispitanici sa erozijama na početku lečenja su imali značajno više vrednosti PAD4 ( $P=0.025$ ) i kraći pušački staž ( $P=0.045$ ) u odnosu na ispitanike bez erozija. Njih 16 (30%) je imalo radiografsku progresiju nakon dve godine lečenja. Aktivnost PAD4 je bila veća kod onih koji su u toku lečenja imali radiografsku progresiju u odnosu na one koji nisu, ali bez statističke značajnosti (2.41vs2.15, $P=0.753$ ). Nađena je značajna pozitivna korelacija između povećanja vrednosti Larsen skora i broja pakla godina ( $r=0.374$  i  $P=0.019$ ). Multivarijantna logistička regresiona analiza nije potvrdila značajnu povezanost između pojave radiografske progresije, vrednosti PAD4 i parametara pušačkog staža Multivarijantna linearna regresiona analiza je pokazala značajnu povezanost između povećanja vrednosti Larsen skora i broja pakla godina. Svako povećanje vrednosti broja pakla godina za 1 povezano je sa porastom vrednosti Larsen skora za 0.420 (95%IP: 0.024 do 0.817;  $P=0.038$ ).

**Zaključak:** Naši rezultati su pokazali da je aktivnost PAD4 mogući marker ranog erozivnog RA dok je pušenje cigareta povezano sa bržom radiografskom progresijom RA. Potrebna su dodatna istraživanja koja će ispitati prediktivni značaj aktivnost PAD4 i pušenja na radiografsku progresiju RA.

## US 06

**UTICAJ BALNEOTERAPIJE NA NIVO INTERLEUKINA 6, KVALITET ŽIVOTA I ZAMOR KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM**

*Ivana Aleksić Milenković<sup>1</sup>, Sonja Stojanović<sup>1,2</sup>, Bojana Stamenković<sup>1,2</sup>,  
Tatjana Jevtović-Stoimenov<sup>3</sup>, Jovan Nedović<sup>1</sup>, Valentina Živković<sup>1,2</sup>, Jasmina Jocić<sup>1</sup>,  
Jovana Cvetković<sup>1</sup>, Miljana Šarac<sup>1</sup>, Novica Dimić<sup>1</sup>*

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

<sup>2</sup>*Medicinski Fakultet Univerziteta u Nišu, katedra za internu medicinu*

<sup>3</sup>*Medicinski fakultet Univeziteta u Nišu, katedra za biohemiju*

**Uvod:** Kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA) uz medikamentoznu terapiju primena balneoterapije (BT) povoljno utiče na sve aspekte bolesti. Benefit kojim BT dovodi do poboljšanja kod ovih bolesnika rezultat je kombinacije više faktora, među kojima su najznačajniji mehanički, toplotni i hemijski. Smatra se da terapija termalnim vodama ima imunomodulatorno desjstvo.

**Cilj rada:** Ispitati uticaj primene balneoterapije na nivo interleukina 6, kvalitet života i zamor kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom i njihovu povezanost sa aktivnošću bolesti.

**Materijal i metode:** Istraživanje je obuhvatilo 46 bolesnika sa RA, kod kojih se u okviru programa lečenja reumatskih bolesnika u Institutu „Niška Banja“ primenjuje BT u trajanju od 3 nedelje. Svi ispitanici su bili na stabilnoj dozi MTX 15-20 mg nedeljno i maksimalnoj dozi Pronisona 5 mg dnevno. U istraživanje su bili uključeni bolesnici koji su imali umerenu, nisku aktivnost bolesti i remisiju prikazanu indeskom DAS28SE. BT se primenjivala u vidu primene radonovih mineralnih kupki (trajanja od 15 do 20 minuta, u termomineralnim vodama Niške Banje (radonske vode) temperature do 37° C). Svim ispitanicima je na dolasku i nakon tri nedelje primene BT određivan nivo interleukina-6 (IL-6) ELISA metodom. Takodje, svi ispitanici su pre i nakon tri nedelje primene BT popunili upitnik o kvalitetu života (SF36) (u kome se procenjuje fizička i mentalna sfera kvaliteta života: SF36F i SF36M) i upitnik procene zamora (FacitF).

Dobijeni rezultati statistički su obrađeni u programu SPSS 18.0.

**Rezultati:** Istraživanje je obuhvatilo 46 bolesnika sa RA (34 žena, 12 muškaraca), prosečne starosti 61.32±9.4 godina i prosečne dužine trajanja bolesti 12.62±6.42 godina.

Prema stepenu aktivnosti bolesti iskazanom preko indeksa DAS28SE svi ispitanici su bili podeljeni u 3 grupe. U prvoj grupi (umerena aktivnost) je bilo 16/46(34,78%), u drugoj grupi (niska aktivnost) 16/46(34,78%), a u trećoj grupi (remisija) je bilo 14/46 bolesnika (30,44%).

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je nakon primene BT u sve tri ispitivane grupe došlo do smanjenja nivoa citokina IL-6, pri čemu su te promene statistički bile značajne samo kod ispitanika sa umerenom aktivnošću bolesti ( $p<0.01$ ). Promena nivoa IL-6 je bila najveća u grupi bolesnika sa umerenom aktivnošću bolesti u odnosu na nisku aktivnost i remisiju (I vs II  $p<0.01$ ; I vs III  $p<0,001$ ) (Tabela 1.).

Tabela 1. Promene vrednosti IL-6 pre i nakon primene balneoterapije

Aktivnost bolesti	Pre BT IL-6 (pg/ml)	Posle BT IL-6 (pg/ml)	Promena IL-6 $\Delta$ IL-6 (pg/ml)	p	Poređenje između grupa
I (umerena)	55.76±17.13	40.82±13.38	14.94±6.35	$p<0.01$	I vs II $p<0.01$ ;
II (niska)	35.45±14.17	25.46±11.08	9.99±4.38	n.s.	
III (remisija)	17,68±10.12	14.25± 8.88	3.43±2.95	n.s.	I vs III $p<0,001$

Ispitanici sa umerenom aktivnošću bolesti su pre BT imali najnižu vrednost SF36F i SF36M u odnosu na ispitanike sa niskom aktivnošću bolesti i remisijom, ( $p<0,001$ ). Nakon 3 nedelje primene BT, prosečne vrednosti SF36F i SF36M su značajno porasle u sve tri ispitivane grupe. Poređenjem između grupa najveći porast je registrovan u grupi bolesnika sa umerenom aktivnošću

bolesti (SF36F: I vs II,  $p<0.01$ ; I vs III,  $p<0.001$ ) (Tabela 2.); (SF36M: I vs III,  $p<0.01$ ; II vs III,  $p<0.01$ ) (Tabela 3.).

Tabela 2. Promene vrednosti SF36F pre i nakon primene balneoterapije

Aktivnost bolesti	Pre BT SF36F	Posle BT SF36F	Promena SF36F $\Delta$ SF36F	p	Poređenje između grupa
I (umerena)	41,13± 9,37	68.71±9.78	27.58±7.35	$p<0.001$	I vs II $p<0.01$ ;
II (niska)	67,26±14,56	83.82±6.86	16.56±6.28	$p<0.001$	
III (remisija)	75,03±14,08	83.78±8.81	8.75±4.55	$p<0.01$	I vs III $p<0,001$

Tabela 3. Promene vrednosti SF36M pre i nakon primene balneoterapije

Aktivnost bolesti	Pre BT SF36M	Posle BT SF36M	Promena SF36M $\Delta$ SF36M	p	Poređenje između grupa
I (umerena)	40.60±20.29	51.60±21.08	11.00±8.98	$p<0.01$	I vs III $p<0.01$ ;
II (niska)	72.45± 9.08	82.45± 8.25	10.00±8.56	$p<0.01$	
III (remisija)	84.35± 8.12	89.17± 8.16	4.82±3.95	$p<0.05$	II vs III $p<0,01$

Vrednosti FacitF su pre BT bile statistički značajno niže u grupi umerene aktivnosti u odnosu na nisku aktivnost i remisiju ( $p<0,001$ ). Nakon 3 nedelje primene BT, u sve tri ispitivane grupe se registrovao porast FacitF, koji je statistički bio najznačajniji u grupi ispitanika sa umerenom aktivnošću bolesti. (I vs II,  $p<0.01$ ; I vs III,  $p<0.01$ ) (Tabela 4.).

Tabela 4. Promene vrednosti FACIT F pre i nakon primene balneoterapije

Aktivnost bolesti	Pre BT FACIT F	Posle BT FACIT F	Promena FACIT F $\Delta$ FACIT F	p	Poređenje između grupa
I (umerena)	28.26±5.07	36.81±4.60	8.55±4.35	$p<0.001$	I vs II $p<0.01$ ;
II (niska)	40.00±6.05	45.56±3.85	5.56±3.82	$p<0.01$	
III (remisija)	42.21±6.36	46.37±4.03	4.16±3.03	$p<0.01$	I vs III $p<0,01$

**Zaključak:** Balneoterapija, tokom tri nedelje primene kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom, smanjuje nivo proinflamatornog citokina interleukina 6, poboljšava kvalitet života (i fizičku i mentalnu sferu kvaliteta života) i smanjuje nivo zamora kod svih bolesnika sa RA, nezavisno od aktivnosti bolesti. Najizraženije antiinflamatorno dejstvo balneoterapije registrovali smo kod bolesnika sa umerenom aktivnošću bolesti.

Uz medikamentnu i fizikalnu terapiju, BT je važan deo kompleksnog terapijskog pristupa bolesnicima sa RA.

US 07

## POVEZANOST ADHEZIONIH MOLEKULA SA INTERSTICIJALNOM BOLESTI PLUĆA I VASKULARNIM DOGAĐAJIMA U IDIOPATSKOJ INFLAMATORNOJ MIOPATIJI I SISTEMSKOJ SKLEROZI!

Jelena Čolic<sup>1</sup>, Antonella Notarnicola<sup>2</sup>, Ingrid E. Lundberg<sup>2</sup>, Aleksandra Antović<sup>2</sup>,  
Mirjana Šefik Bukilica<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>Karolinska Institut, Stokholm, Švedska

<sup>3</sup>Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu.

**Uvod:** Intersticijalna bolest pluća (IBP) je čest a manifestacija i vodeći uzrok smrtnosti u dva autoimunim sistemskim bolestima: sistemskoj sklerozi (SSc) i idiopatskim inflamatornim mio-patijama (IIM). Patofiziologija IBP nije u potpunosti razjašnjena. Rizik od tromboembolijskih događaja (TE) je visok u obe bolesti. Nedavno je pokazano da bi E selektin mogao biti marker TE u IMM, dok je ICAM1 pokazao povezanost sa protrombinskim fibrinskim klotom kod pacijenata sa SSc i digitalnim ulceracijama (DU). Međutim, povezanost adhezionih molekula sa vaskularnim događajima (VE) kod pacijenata sa SSc ili IIM i udruženom IBP do sada nije ispitivana.

**Cilj:** Analizirati serumske koncentracije adhezionih molekula kod pacijenata sa SSc / IIM u odnosu na prisustvo IBP i VE.

**Materijal i metode:** Svi pacijenti klasifikovani da boluju od SSc od 2017-2018 na Institutu za reumatologiju u Beogradu ili incidentalni pacijenti sa IIM dijagnostikovani između 1993-2014 na Karolinska Institutu, Švedskoj su identifikovani. Po isključenju pacijenata koji imaju neku pridruženu bolest osim arterijske hipertenzije u studiju je uključeno 59/230 SSc pacijenat (SSc-IBP, n=32), koji nisu nikada imali neki makrovaskularni događaj niti su lečeni antagonistima endotelinskih receptora, inhibitorima fosfodiesteraze 5 ili prostanoidima, i 129/246 IIM slučajeva (IIM-IBP, n=40). IBP je potvrđen HRCT-om a rađeni su i testovi plućne funkcije. Serumska koncentracija adhezionih molekula: ICAM1, E-selektin, i VCAM1 merena je ELISA metodom ili u vreme postavljanja dijagnoze (IIM) ili u trenutku uključivanja u studiju (SSc). Vaskularnim događajem su smatrani arterijske i/ili venske TE koje su se ikada dogodile u IIM kohorti ili DU kod pacijenata sa SSc.

**Rezultati:** Pacijenti sa SSc-IBP (difuzna forma SSc n=19, limitirana SSc n=13) ili sa IIM-IBP (dermatomiozitis n=13, polimiozitis n=25, miozitis inkluzionih telašaca n=2), nisu se razlikovali u pogledu demografskih osobina, pušačkog statusa, starosti u trenutku postavljanja dijagnoze i dužine trajanja bolesti u poređenju sa kohortom bez IBP. Koncentracija ICAM1 je bila značajno veća kod pacijenata sa SSc-IBP, dok su ICAM1 i E-selektin nađeni povišeni u IIM-IBP (p (p<0.01, redom) grupi. ROC analiza je potvrdila da ICAM1 u SSc (AUC=0.673) kao i ICAM1 (AUC=0.638) i E-selektin (AUC=0.692) kod pacijenata sa IIM imaju dobru diskriminatornu sposobnost da identifikuju pacijente sa IBP (p<0.001, redom). U obe IBP grupe, svi ispitivani markeri su korelirali pozitivno jedni sa drugima (p<0.05, redom), dok je uočena i povezanost između ICAM1 i E-selektina u grupi IIM bez IBP (r=0.3, p=0.01). Multivarijantna logistička regresija je pokazala da je ICAM1 nezavisni faktor rizika za prisustvo SSc/IIM-IBP (OR 1.1 (1.02-1.2), p=0.004, OR 1.1 (1.01-1.2), p=0.04, redom). Najviša vrednost ICAM1 je pronađena u SSc-IBP-DU (n=18) i IIM-IBP-TE (n=10) kohortama sa VE (p<0.001, redom) u poređenju sa pacijentima bez VE. ROC kriva je pokazala da ICAM1 ima dobru sposobnost da identifikuje pacijente sa VE unutar obe IBP grupe (p<0.01).

**Zaključak:** Naši rezultati ukazuju na bitnu ulogu adhezionih molekula u patogenezi IBP kako u SSc tako i u IIM. ICAM1 bi mogao biti novi biomarker IBP u obe ispitivane retke bolesti, posebno identifikujući pacijente sa vaskularnim događajima u prisustvu fibroze pluća. Određivanje ICAM1 u svakodnevnoj praksi bi moglo pomoći u pravovremenom personalizovanom lečenju pacijenata sa povećanim rizikom.

US 08

## DA LI SALIVARNI KARCIOEMBRIONALNI ANTIGEN MOŽE DA BUDE KORISTAN ZA DIJAGNOZU SJOGRENOVOG SINDROMA

Ivica Jeremić<sup>1</sup>, Miloš Hadži-Mihailović<sup>2</sup>, Žanka Bojić-Trbojević<sup>3</sup>, Snežana Golubović<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija

<sup>3</sup>Institut za nuklearnu medicinu Zemun, Srbija

**Uvod:** Sjogrenov sindrom je relativno česta autoimunska bolest, koja naročito u svojim ranim fazama, može da ima vrlo nespecifične simptome. Pored toga, veliki broj pacijenata ima pozitivan reumatoidni faktor-RF, što može često pogrešno da usmeri dijagnozu u pravcu reumatoidnog artritisa. Kod pacijenata koji su RF pozitivni, a nemaju anti-Ro antitela, za postavljanje dijagnoze bolesti je često neophodna biopsija male pljuvačne žlezde, koja je neprihvatljiva za značajan broj pacijenata. Iz tog razloga novi dijagnostički markeri koji bi mogli da razlikuju Sjogrenov sindrom od reumatoidnog artritisa i osoba bez autoimunskih bolesti bi mogao da bude veoma koristan za kliničku praksu. Karcioembrionalni antigen-CEA je tumorski marker koji se sekretuje u određenim inflamatornim stanjima. Za razliku od ostalih autoimunskih bolesti, u Sjogrenovom sindromu je inflamacija lokalizovana u pljuvačnim žlezdama, pa je naša hipoteza bila da će upravo CEA biti povišen u salivi.

**Ispitanici i metode:** Studija je obuhvatila 44 pacijenta obolela od Sjogrenovog sindroma, 45 pacijenata obolelih od reumatoidnog artritisa, 49 pacijenata obolelih od osteoartritisa i 21 zdravu kontrolu. Od svih pacijenata su uzetu uzorci pljuvačke u kojima je određivan CEA. Dodatno, od pacijenata sa Sjogrenovim sindromom uzimani su uzorci krvi iz koji su određivane standardne imunološke analize i parametri inflamacije (anti-Ro antitela, antinukleusna antitela, RF, sedimentacija-SE)

**Rezultati:** Pacijenti sa Sjogrenovim sindromom imali su značajno više nivoe salivarnog CEA (MED 1289 pg/mL) u odnosu na pacijente sa reumatoidnim artritisom (MED 490 pg/mL), osteoartritisom (MED 346 pg/mL) i zdrave kontrole (238 pg/mL). Poređenjem koncentracija CEA između zdravih kontrola i RA pacijenata, kao i pacijenata sa osteoartritisom nisu nađene statistički značajne razlike. Nivo CEA nije bio u korelaciji sa titrom ANA, brzinom sedimentacije eritrocita, koncentracijom anti-Ro antitela i RF-a.

**Zaključak:** Pacijenti sa Sjogrenovim sindromom imaju značajno više koncentracije CEA u odnosu na zdrave kontrole i pacijente obolele od osteoartritisa i reumatoidnog artritisa. CEA bi u budućnosti mogao da bude koristan laboratorijski parameter u postavljanju dijagnoze Sjogrenovog sindroma.

**Cljučne reči:** CEA, Sjogrenov sindrom

US 09

## POŠTOVANJE PREPORUKA EVROPSKE LIGE ZA BORBU PROTIV REUMATIZMA ZA LEČENJE SISTEMSKE SKLEROZE U STVARNOM OKRUŽENJU

Slavica Pavlov Dolijanović<sup>1,2</sup>, Ivan Jeremić<sup>2</sup>, Mirjana Zlatković Švenda<sup>1,2</sup>, Zoran Veličković<sup>2</sup>, Tatjana Dimić<sup>2</sup>, Saša Janjić<sup>2</sup>, Biljana Stojić<sup>2</sup>, Ana Marković<sup>2</sup>, Anđela Peruničić<sup>2</sup>, Milan Bogojević<sup>3</sup>, Aleksandra Đoković<sup>1,4</sup>, Aleksandar Janković<sup>1,5</sup>, Nevena Baljošević<sup>1,6</sup>, Maja Omčikus<sup>1,7</sup>, Nataša Milosavljević<sup>8</sup>, Goran Radunović<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

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

<sup>3</sup>Klinički centar Crne Gore

<sup>4</sup>Kliničko-bolnički centar "Bežanijska kosa", Odeljenje kardiologije, Jedinica za interventnu kardiologiju

<sup>5</sup>Kliničko bolnički centar Zvezdara, Kliničko odeljenje za nefrologiju sa dijalizom

<sup>6</sup>Urgentni centar, Odeljenje urgentne gastroenterohepatologije, Univerzitetski Klinički Centar Srbije

<sup>7</sup>Klinika za pulmologiju, Univerzitetski Klinički Centar Srbije

<sup>8</sup>Univerzitet u Beogradu, Poljoprivredni fakultet, Katedra za matematiku i fiziku

**Uvod:** Evropska liga za borbu protiv reumatizma (EULAR) je 2009 godine objavila prve preporuke za lečenje sistemske skleroze (SSc). Ove preporuke su ažurirane u novembru 2016 godine. Iako su preporuke za lečenje SSc dostupne, relativno malo se zna o tome kako se pacijenti zapravo leče u stvarnom okruženju.

**Cilj rada:** je bio da se utvrdi podudarnost lečenja SSc u jednom centru (Institut za reumatologiju, Beograd) sa EULAR-ovim smernicama.

**Rezultati:** U istraživanje je uključeno 378 bolesnika sa SSc, 233 bolesnika lečenih pre novembra 2016 godine i 145 bolesnika lečenih posle novembra 2016 godine. Svi bolesnici su imali Raynaudov fenomen (RP), ali je samo 35% pacijenata primalo blokatore kalcijumskih kanala. Posle novembra 2016. godine, učestalost korišćenja ovih lekova se smanjila sa 41% na 25%, ali ta razlika nije bila statistički značajna. U Srbiji Iloprost, inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5) i Fluoksetin nisu odobreni za terapiju RP kao ni za terapiju digitalnih ulceracija. Digitalne ulceracije je imalo 111/378 (29%) bolesnika. Bosentan je odobren za digitalne ulceracije, ali ni jedan bolesnik ga nije primio za navedenu indikaciju. U našem centru primenjivani su drugi vazoaktivni agensi poput inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEi) (32.8%) i antagonista receptora angiotenzina 1 (6.6%). Pored toga, 178/378 (47.1%) bolesnika je koristilo pomoćne tretmane kao što su aspirin (36.2%) i pentoksifilin (10.8%). Plućnu arterijsku hipertenziju je imalo 16 bolesnika: 2 su lečena Bosentanom, 10 PDE-5 inhibitorima i 4 riociguatom. Upotreba PDE-5 inhibitora raste nakon 2016 godine (2.1% : 3.4%, pre : posle novembra 2016. redom, p=0.02). Upotreba Methotrexata za ranu difuznu SSc je slična pre (52%) i posle (46%) objavljenih preporuka. Učestalost lečenja ciklofosamidom za intersticijsku bolest pluća statistički značajno raste nakon ažuriranja smernica (26.2% : 32.4% pre : posle novembra 2016 redom, p=0.00). Upotreba ACEi za lečenje sklerodermne renalne krize je ista pre (2.6%) i posle (2.7%) ažuriranja smernica. Inhibitori protonске pumpe (PPI) se koriste za lečenje gastroezofagealnog refluksa povezanog sa SSc i prevenciju ezofagealnih ulceracija i striktura jednjaka u više od 85% bolesnika i njihova učestalost raste nakon ažuriranja smernica (85.8% : 89.6%, pre : posle novembra 2016 godine redom, p=0,02). Takođe učestalost upotrebe prokinetičkih lekova raste nakon ažuriranja smernica (4.3% : 6.9%, pre : posle novembra 2016 redom, p=0.00). Intermitentne/rotirajuće kure sa antibioticima su primenjene u 5.3% svih bolesnika i nije bilo razlike u učestalosti pre (4.3%) i posle (6.9%) ažuriranja smernica.

**Zaključak:** Za većinu preporuka podudarnost primene istih u realnom okruženju je od 25% do 90%. Nakon ažuriranja smernica raste podudarnost u lečenju plućne arterijske hipertenzije, intersticijske bolesti pluća i zahvata gastrointestinalnog trakta.



## US10

### KARAKTERISTIKE PACIJENATA SA ANCA-ASOCIRANIM VASKULITISOM – ISKUSTVO JEDNOG CENTRA

Sonja Golubović<sup>1,2</sup>, Vladimir Veselinov<sup>1,2</sup>, Siniša Živković<sup>1,2</sup>, Tatjana Ilić<sup>1,2</sup>, Dejan Čelić<sup>1,2</sup>,  
Milica Popović<sup>1,2</sup>, Lada Petrović<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, Univerziteti Klinički Centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija  
<sup>2</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

**Uvod:** Antineutrofilni citoplazmatski antitela (ANCA) asocirani vaskulitisi predstavljaju životno ugrožavajuća stanja, a ANCA mogu biti usmerena protiv proteinaze 3 (PR3) ili mijeloperoksidaze (MPO). Klinička slika, zahvaćenost organa i ishodi mogu se razlikovati između ove dve grupe.

**Cilj rada:** Cilj ovog istraživanja bio je analizirati karakteristike pacijenata sa MPO- i PR3-ANCA-pozitivnim vaskulitisom u kohorti pacijenata iz jednog centra u Srbiji.

**Materijal i metode:** Ovo istraživanje je koncipirano kao studija preseka, deskriptivnog karaktera. Izvršili smo kompjutersko pretraživanje pojmova vezanih za pacijente sa ANCA-asociranim vaskulitisom između 2020. i 2023. godine koji su ispunjavali klasifikacione kriterijume Američkog koledža reumatologa za vaskulitis povezan sa ANCA-antitelima, kao i njihove kliničke i laboratorijske karakteristike. Evaluirane su kliničke manifestacije, terapija i ishodi. Analizirane su razlike između ANCA antitela.

**Rezultati:** Uključeno je ukupno 38 pacijenata koji su ispunjavali kriterijume za uključenje. Većina je bila ženskog pola (n = 25, 66%), a medijana starosti je bila 62 godine (53–68). Od 38 pacijenata sa ANCA asociranim vaskulitisom uključenih u studiju, 20 (52,63%) imalo je MPO-ANCA, a 18 (47,37%) PR3-ANCA. Pacijenti sa MPO-PR3+ ANCA-asociranim vaskulitisom bili su mlađi pri dijagnozi (medijana, 58 godina; p < 0,05) u poređenju sa pacijentima sa MPO+ PR3-AAV (67,0 godina). Početna stopa glomerularne filtracije kod pacijenata sa MPO-PR3+ AAV (14,0 ml/min) bila je niža u odnosu na pacijente sa MPO+ PR3- AAV (31 ml/min), ali statistički značajne razlike nisu nađene. Ukupno 20 pacijenata (54%) imalo je plućne manifestacije. Anemija je bila izraženija kod pacijenata sa MPO-PR3+ AAV (medijana hemoglobina 90 g/l; p < 0,05) u poređenju sa pacijentima sa MPO+ PR3- AAV (medijana hemoglobina 102 g/l). Zahvaćenost drugih organa nije se razlikovala prema tipu ANCA. Starost pri dijagnozi, zahvaćenost bubrega i gornjih disajnih puteva povezana je sa tipom ANCA, ali statistička značajnost nije nađena. Generalno, pacijenti sa MPO-PR3+ AAV imali su niže nivoe komplementa, višu stopu sedimentacije eritrocita, lošiji ishod bubrežnih manifestacija i veći broj nepovoljnih ishoda.

**Zaključak:** Predstavljamo kliničke informacije o grupi pacijenata sa ANCA-asociranim vaskulitisom; zahvaćenost bubrega bila je najčešća vrsta zahvaćenosti, a pacijenti sa PR3-pozitivnošću imali su lošiju funkciju bubrega i lošije ishode u poređenju sa MPO-ANCA pacijentima. Kliničke i serološke karakteristike naše grupe slične su onima opisanim u drugim kohortama.

US 11

## ODNOS PROCENJENE RADNE EFIKASNOSTI I AKTIVNOSTI SA KLINIČKIM KARAKTERISTIKAMA BOLESTI KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Dragana Petrović<sup>1</sup>, Marko Perović<sup>1</sup>, Predrag Ostojić<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

**Uvod:** Povećanje produktivnosti na poslu i sprečavanje prevremenog prestanka radnog odnosa su među prioritetima u lečenju bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA).

**Cilj rada:** Da se ispita smanjenje radne efikasnosti i aktivnosti radno aktivnih bolesnika sa RA i njihov odnos sa kliničkim karakteristikama RA.

**Bolesnici i metode:** Studijom preseka je obuhvaćeno 103 radno aktivnih bolesnika (92 žene i 11 muškaraca), prosečne starosti 48 godina, medijane trajanja bolesti do dijagnoze – 5 meseci, medijane trajanja bolesti u trenutku istraživanja - 7 godina. Pozitivan RF i/ili ACPA imalo 75.9% bolesnika. 62.8% bolesnika je imalo strukturna oštećenja zglobova, na rentgenskim snimcima šaka i stopala ne starijih od godinu. Konvencionalnim sintetskim lekovima koji menjaju tok bolesti (ksLMTB) lečeno je 69 (67%) bolesnika, dok je njih 34 (33%) primalo biološke lekove (bLMTB) ili inhibitore janus kinaze (JAKi). Smanjenje radne efikasnosti i aktivnosti je procenjeno pomoću upitnika WPAI-RA (eng. *The Work Productivity and Activity impairment- Rheumatoid arthritis*) čijom obradom se dobijaju 4 dimenzije ishoda rada: izostanak sa posla usled RA (apsentizam), smanjenje radne efikasnosti usled problema sa RA (prezentizam), celokupna narušenost rada za zaposlene i smanjenje aktivnosti u obavljanju regularnih dnevnih aktivnosti za sve bolesnike, koje se mogu izraziti procentualno. Veći procenat označava veće smanjenje radne efikasnosti i aktivnosti. Vrednosti WPAI-RA upitnika su ispitane u odnosu na bol (procenjenu VAS), funkcijsku sposobnost (procenjenu HAQ upitnikom), depresivnost (procenjenu Bekovom skalom depresivnosti), umor (procenjenu FACIT upitnikom) i aktivnost bolesti (procenjenu DAS<sub>28</sub> indeksom).

**Rezultati:** Prosečna vrednost DAS<sub>28</sub> je bila 2.79±1.14 (kod bolesnika lečenik ksLMTB 2.8±1.08, a na terapiji bLMTB/JAKi - 2.4±1.22). Prosečna vrednost HAQ-indeksa bila je 0.60 ± 0.62, jačine bola 35.49 ± 23.91, FACIT-indeksa 33.48 ± 11.92, BDI 10.3 ± 9.6. Usled RA, bolesnici imaju procentualno veće smanjenje radne efikasnosti, prezentizam 27,1% nego što izostaju sa posla, apsentizam 10%. Bolesnici sa RA su suočeni sa 32.4% pogoršanja u radu i sa 32.3% pogoršanja u obavljanju dnevnih aktivnosti mimo posla usled RA. Procentualno smanjenje radne efikasnosti i aktivnosti se nisu značajno razlikovale među bolesnicima u odnosu na prisustvo RF i/ili ACPA, radiografski strukturna oštećenja, trajanje bolesti, težinu posla i vrstu primenjene terapije (ksLMTB/bLMTB/JAKi). Spirmanovim testom korelacije dobijene su pozitivne vrednosti koeficijenata korelacije ishoda WPAI upitnika i redom kliničkih pokazatelja bola, funkcijske sposobnosti, depresivnosti i aktivnosti bolesti i negativne korelacije sa indeksom zamora: apsentizam ( $r= 0.351$ ,  $p<0.001$ ;  $r= 0.366$ ,  $p<0.001$ ;  $r= 0.315$ ,  $p=0.001$ ;  $r= 0.336$ ,  $p=0.001$ ;  $r= -0.285$ ,  $p=0.004$ ), prezentizam ( $r= 0.574$ ,  $p<0.001$ ;  $r= 0.359$ ,  $p<0.001$ ;  $r= 0.278$ ,  $p=0.004$ ;  $r= 0.405$ ,  $p<0.001$ ;  $r= -0.312$ ,  $p=0.001$ ), celokupna narušenost rada ( $r= 0.624$ ,  $p<0.001$ ;  $r= 0.456$ ,  $p<0.001$ ;  $r= 0.324$ ,  $p=0.001$ ;  $r= 0.462$ ,  $p<0.001$ ;  $r= -0.379$ ,  $p<0.001$ ), smanjenje aktivnosti ( $r= 0.699$ ,  $p<0.001$ ;  $r= 0.511$ ,  $p<0.001$ ;  $r= 0.423$ ,  $p<0.001$ ;  $r= 0.563$ ,  $p<0.001$ ;  $r= -0.315$ ,  $p=0.001$ ). Sve korelacije su statistički značajne.

**Zaključak:** Bolesnici uključeni u ovo istraživanje imaju procentualno veće smanjenje radne efikasnosti nego što izostaju sa posla i suočeni su sa značajnim pogoršanjem u radu i u obavljanju dnevnih aktivnosti mimo posla usled RA. Uočena je značajna udruženost aktivnosti bolesti, depresivnosti, umora, jačeg bola i ograničene funkcijske sposobnosti sa smanjenjem radne efikasnosti i aktivnosti.

## US 12

### ZAŠTO OBOLELI OD REUMATOIDNOG ARTRITISA (NE) VEŽBAJU? ANALIZA LATENTNIH KLASA

Sretko Luković<sup>1</sup>, Nina Tomonjić<sup>1</sup>, Jovana Đurđević<sup>1</sup>, Aleksandra Nešković<sup>1</sup>, Marina Vujović<sup>1</sup>,  
Ivana Pavlović<sup>1</sup>, Branko Barać<sup>1,2</sup>, Tatjana Živanović Radnić<sup>1,2</sup>, Predrag Ostojić<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

**Uvod:** Redovna fizička aktivnost (FA) utiče povoljno na bol u zglobovima, ukočenost, snagu, fleksibilnost i aerobne kapacitete obolelih od reumatoidnog artritisa (RA). Redovnom FA se može redukovati povećan kardiovaskularni rizik kod obolelih od RA.

**Cilj rada:** Cilj ovog istraživanja je bio da ispita nivo FA kod obolelih od reumatoidnog artritisa. Sekundarni cilj je bio da se utvrde potencijalne barijere za ovu aktivnost.

**Materijal i metode:** U istraživanju je učestvovalo 132 ispitanika obolelih od RA. Pacijenti su popunjavali Internacionalni upitnik za procenu fizičke aktivnosti (*IPAQ*), skalu za procenu umora (*Facit fatigue skala*), Tampa skalu za procenu kineziophobia, Upitnik za procenu sarkopenije (*SARC-F*) i Upitnik za procenu depresivnosti (*PHQ9*). Osnovni socio-epidemiološki podaci, podaci o aktivnosti bolesti, dužini trajanja bolesti i terapiji su bili preuzeti iz elektronskih kartona pacijenata. Analiza latentnih klasa (engl. *Latent class analysis, LCA*) je korišćena za otkrivanje subpopulacija bolesnika sa zajedničkim odlikama u cilju sagledanja njihove udruženosti sa određenim nivoom vežbanja. Korišćeni su *SPSS* i *EZR* statistički softveri.

**Rezultati:** U studiji je učestvovalo 109 žena (82,6%) i 23 muškarca (17,4%) (Tabela 1). Nizak nivo FA je bio prisutan kod 16 (12%), umeren nivo FA kod 70 (53%) i visok nivo FA kod 42 (35%) obolelih od RA. Prosečna vrednost DAS28 kod obolelih sa niskom FA je bila statistički značajno veća u odnosu na obolele sa umerenom i visokom FA ( $3 \pm 1,3$  vs  $2,9 \pm 1$  vs  $2,5 \pm 1,3$ ;  $p=0,036$ ). Simptomi izraženog zamora su bili statistički značajno prisutniji kod obolelih sa niskom FA ( $28,5 \pm 11,3$  vs  $37 \pm 7$  vs  $37 \pm 10$ ;  $p=0,002$ ). Rizik za prisustvo sarkopenije je veći kod obolelih od RA sa niskim nivoom FA u odnosu na obolele sa umerenom i visokom FA ( $p=0,05$ ) (Tabela 2). *LCA* je identifikovala dve klase (Slika 1). U prvoj klasi (35% ukupne populacije) je veća verovatnoća da bolesnik ne vežba u odnosu na drugu klasu (23% vs 7%). Bolesnike iz prve klase odlikuje velika verovatnoća da su ženskog pola, gojazni, nižeg nivoa obrazovanja. Oni su najčešće u braku, verovatnije u penziji, sa invaliditetom, prisutnom osteoporozom, umerenom i visokom aktivnošću bolesti. Bolesnike u prvoj klasi odlikuje izraženi zamor i kineziophobia uz češće prisutne simptome umerene i ozbiljne depresivnosti. U drugoj klasi (65% ukupne populacije) se nalaze bolesnici koji umereno do često vežbaju (93%), srednje životne dobi, manje prisutne gojaznosti, visokoobrazovani, ređe u braku u odnosu na prvu klasu, radno aktivni i bez invaliditeta. Kod bolesnika iz druge klase su češći komorbiditeti (HTA, DM) kao i konzumiranje duvana. Stepenniske aktivnosti i remisije bolesti je značajno prisutan kod obolelih u drugoj klasi (89%), dok su rizik za sarkopeniju, depresivnost, nivo zamora i kineziophobia manje prisutni.

**Zaključak:** Ovo ispitivanje je pokazalo da oboleli od RA sa umerenim i visokim nivoom FA imaju bolju kontrolu aktivnosti bolesti, manje simptome zamora i depresivnosti uz niži rizik za prisustvo sarkopenije. Ipak, kineziophobia je bila značajno prisutna u sve tri grupe obolelih što indikuje da je potreban dalji rad na promociji ove nefarmakološke metode u lečenju RA uz adekvatnu edukaciju bolesnika i sistematski rad na poboljšanju socioekonomskih uslova i opšteg nivoa obrazovanja.

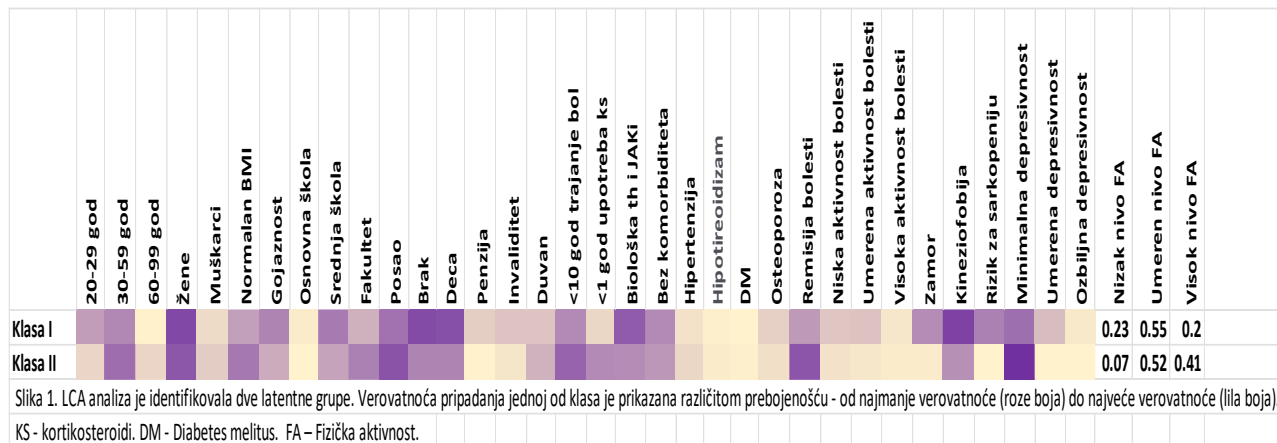
Tabela 1. Osnovne demografske i epidemiološke odlike bolesnika

N=132 (100%)	N, (%)
Pol	
Muški	23 (17,4)
Ženski	109 (82,6)
Prosečna starost (godine)	43,5 ± 11
Stariji od 60 godina	9 (6,8)
Obrazovanje	
Osnovno	2 (1,5)
Srednje	64 (48,5)
Visoko	66 (50)
Zaposlenje	101 (76,5)
Bračni status	90 (68,2)
Deca	88 (66,7)
Ostvarena penzija	10 (7,6)
Invaliditet (potvrđen komisijom RFZO)	17 (12,9)
DAS28	2,37 ± 1,16
Remisija	91 (68,9)
Niska aktivnost	18 (13,6)
Umerena aktivnost	16 (7,1)
Visoka aktivnost	7 (5,3)
Komorbidity	
Hipertenzija	29 (22)
Diabetes melitus	2 (1)
Osteoporoza	17 (12,9)
Hipotireoza	5 (3)
Bez komorbidity	65 (49)
Prekomerna uhranjenost i gojaznost	58 (43,9)
Konzumiranje duvana	40 (30,3)
Prosečna fizička aktivnost MET minuta nedeljno	2601 ± 1912
Nizak nivo fizičke aktivnosti	16 (12)
Umeren nivo fizičke aktivnosti	70 (53)
Visok nivo fizičke aktivnosti	42 (35)
Izražen zamor	28 (21,2)
Kineziophobia	85 (65,2)
Značajan rizik za sarkopeniju	27 (20,5)

Tabela 2. Odlike bolesnika sa različitim nivoom fizičke aktivnosti

	Niska fizička aktivnost N= 16 (100%)	Umerena fizička aktivnost N=70 (100%)	Visoka fizička aktivnost N= 46 (100%)	P
MET minuti nedeljno	359 ± 106	1742 ± 648	4688 ± 1614	0,001
Prosečna starost (godine)	46,3 ± 9,5	42 ± 12	42,3 ± 10	0,307
Starost preko 60 godina	2 (12,5)	5 (7,1)	2 (4,3)	0,531
BMI	24,9 ± 6	25,1 ± 4,8	24,5 ± 5	0,856
Prekomerna uhranjenost i gojaznost	5 (31,3)	34 (48,6)	19 (41,3)	0,410
DAS28	3 ± 1,3	2,9 ± 1	2,5 ± 1,3	0,036
Funkcionalna sposobnost (HAQ)	0,6 ± 0,5	0,65 ± 1	0,8 ± 1,2	0,694
FACIT skor za procenu zamora	28,5 ± 11,3	37 ± 7	37 ± 10	0,002
Izražen zamor N (%)	9 (56,3)	10 (14,3)	9 (19,6)	0,001
Tampa skor za procenu kineziophobia	40 ± 8	38 ± 6,4	38,4 ± 5,8	0,641
Značajna kineziophobia N (%)	13 (81,3)	43 (61,4)	30 (65,2)	0,324
SARC F skor za procenu rizika za sarkopeniju	4 ± 2,2	2,2 ± 1,9	2 ± 2	0,006
Rizik za sarkopeniju N (%)	6 (37,5)	16 (22,9)	5 (10,9)	0,05
PHQ9 skor depresivnosti	7,6 ± 5	4,9 ± 4,6	4 ± 3,9	0,023
Trajanje bolesti (godine)	8,2 ± 5	10,8 ± 8	9,7 ± 8	0,504
Trajanje lečenja (godine)	7 ± 4,4	9,9 ± 7,8	8,6 ± 8	0,499
Trajanje ks terapije (godine)	3,5 ± 3	5,2 ± 6	3,4 ± 4,9	0,259
Biološka ili JAKi terapija N (%)	10 (62,5)	45 (64,3)	26 (56,5)	0,699
Trajanje biološke ili JAKi terapije (godine)	2,72 ± 3,1	3,22 ± 4,2	2,3 ± 3,7	0,460
Osteoporoza	4 (25)	7 (10)	6 (13)	0,271

Niska fizička aktivnost = 0-600 MET minuta nedeljno, Umerena fizička aktivnost = 600-3000 MET minuta nedeljno, Visoka fizička aktivnost = više od 3000 MET minuta nedeljno. MET – engl. *Metabolic equivalent of task*. BMI – *Body Mass Index*. FACIT *fatigue* skala (skoro ispod 30 ukazuje na ozbiljan zamor), TSK – *Tampa* skala za procenu kineziophobia (skor iznad 37 predviđa kineziophobia), SARC-F upitnik (skor iznad 4 ukazuje na rizik od prisustva sarkopenije), PHQ9 – *Patient Health Questionnaire* za procenu depresivnosti (skor 0-4 minimalna, 5-9 blaga, 10-14 umerena, 15-19 ozbiljna depresivnost).



	20-29 god	30-59 god	60-99 god	Žene	Muškarci	Normalan BMI	Gojaznost	Osnovna škola	Srednja škola	Fakultet	Posao	Brak	Deca	Penzija	Invaliditet	Duvan	<10 god trajanje bol	<1 god upotreba ks	Biološka th i JAKi	Bez komorbiditeta	Hipertenzija	Hipotireoidizam	DM	Osteoporoza	Remisija bolesti	Niska aktivnost bolesti	Umerena aktivnost bolesti	Visoka aktivnost bolesti	Zamor	Kineziofobija	Rizik za sarkopeniju	Minimalna depresivnost	Umerena depresivnost	Ozbiljna depresivnost	Nizak nivo FA	Umeren nivo FA	Visok nivo FA
Klasa I	0.44	0.55	0.01	0.88	0.12	0.43	0.57	0.04	0.62	0.34	0.7	0.9	0.8	0.19	0.24	0.24	0.54	0.14	0.8	0.54	0.09	0.02	0	0.2	0.5	0.23	0.25	0.06	0.53	0.91	0.6	0.7	0.28	0.05	0.23	0.55	0.2
Klasa II	0.15	0.69	0.15	0.8	0.2	0.63	0.37	0	0.41	0.59	0.8	0.6	0.6	0.01	0.07	0.33	0.74	0.54	0.5	0.47	0.14	0.04	0.02	0.1	0.8	0.09	0.06	0.04	0.04	0.51	0	1	0	0	0.07	0.52	0.41

Slika 1. LCA analiza je identifikovala dve latentne grupe. Prikazane su vrednosti verovatnoća posedovanja određenih odlika bolesnika u potencijalnim klasama.  
KS - kortikosteroidi. DM - Diabetes melitus. FA – Fizička aktivnost.

US 13

## UTICAJ REPETITIVNE TRANSKRANIJALNE MAGNETNE STIMULACIJE CNS-A NA PARAMETRE HODA KOD PACIJENATA SA PRIMARNOM FIBROMIJALGIJOM – RANDOMIZOVANA, DUPLO SLEPA, PLACEBOM KONTROLISANA STUDIJA -(preliminarni rezultati)

Zoran Veličković<sup>1</sup>, Tatjana Dimić<sup>1</sup>, Sonja Pantović<sup>1</sup>, Ivan Soldatović<sup>2,3</sup>, Goran Radunović<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Beograd

<sup>3</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

**Uvod:** Sindrom fibromijalgije (SFM) je hronična bolest koju pored difuznog bola, zamora i poremećaja raspoloženja, karakterišu i izmenjene motoričke karakteristike obolelih što otežava njihove aktivnosti svakodnevnog života. Hod kod ovih pacijenata je izmenjen i karakteriše se skraćanjem koraka, usporavanjem brzine hoda kao i narušavanjem dinamike hoda te je zbog toga povišen rizik od padova. Uz to imaju i smanjenu pokretljivost što dovodi do sedentarnog načina života i narušenih aktivnosti svakodnevnog života. Repetitivna transkranijalna stimulacija mozga (rTMS) je neinvazivna i neuromodulatorna procedura kojom se, koristeći magnetno polje, stimulišu različiti površinski delovi mozga. rTMS je već ispitivan za poboljšanje ravnoteže i hoda kod različitih neuroloških bolesti, ali za sada ne postoje podaci o efikasnosti kod pacijenata sa SFM.

**Cilj rada:** Primarni cilj je bio procena uticaja rTMS-e na poboljšanje parametara hoda kod pacijenata sa SFM. Sekundarni cilj je procena uticaja kad su pacijenti izloženi još jednom zadatku (dual-task) tokom hoda.

**Materijal i metode:** 27 ispitanika (27 Ž, 2 M) je randomizovano u aktivnu grupu/pravi rTMS (14) ili placebo/sham rTMS (15) nakon što su ispunili kriterijume za uključivanje. Protokol rTMS podrazumeva aplikovanje magnetnog polja iznad levog dorzo-lateralnog prefrontalnog korteksa (engl. right DLPFC) tokom 10 dana, frekvence 10 Hz, i intenziteta 130% u odnosu na predodređeni motorni prag. Jedna sesija se sastoji od 5 sekundi stimulacije (frekvence 10 Hz, što čini 50 stimulusa) i 10 sekundi pauze. Pacijent je tokom jednog dana primio oko 2000 stimulusa (50 stimulusa u 40 ponovljenih sesije) pravog ili placebo rTMS. Placebo se aplikovao preko „neaktivnog“ magnetnog kola, koje po zvuku i taktinom osećaju liči na aktivni tretman, ali bez aplikovanja magnetnog polja. Za testiranje hoda smo koristili GAITRite system sa trakom za hodanje kojim smo kvantitativno ispitivali prostorne (dužina koraka, engl. stride length – SL) i vremenske (vreme ciklusa, engl. cycle time – CT, vreme zamaha, engl. swing time – ST, i vreme oslonca na oba stopala, engl. double support time – DST) parametre. Parametri su ispitivani tokom bazičnog hoda, hoda sa motornim zadatkom (nošenje čaše pune vode), kognitivnim (serijsko oduzimanje od broja 100) i kombinovanim zadatkom. Ovi zadaci su osmišljeni kako bi uprošteno predstavili aktivnosti svakodnevnog života (engl. activities of daily living – ADL).

**Rezultati:** Na početku studije nije bilo razlike između ispitivanih grupa u parametrima hoda, ni tokom bazičnog hoda ni sa dodavanjem zadataka. Nakon tretmana je kod ispitanika u placebo/sham grupi došlo do značajnog narušavanja hoda, i to povećanja vremena ciklusa (CT) tokom izvođenja kognitivnog zadatka ( $p < 0.05$ ), kao i skraćanja koraka (SL) tokom izvođenja kombinovanog zadatka ( $p < 0.05$ ), u odnosu na aktivnu/rTMS grupu. Nije bilo značajnih razlika u delta vrednostima između ispitivanih grupa u odnosu na ostale ispitivane parametre. Ispitanici iz obe grupe su prijavili blagu glavobolju kao neželjeni efekat, trajala je do 2 dana i prestala bez uzimanja analgetika ( $p > 0.05$ ).

**Zaključak:** Preliminarni rezultati ukazuju da rTMS sprečava dalje narušavanje parametra hoda, posebno kad su ispitanici bili podvrgnuti kognitivnom i kombinovanom zadatku. rTMS se kao ne-invazivni terapijski modalitet može koristiti u rehabilitaciji pacijenata obolelih od SFM, posebno onih koji već imaju narušenost ravnoteže i hoda.

US 14

## NOVA POJAVA ANTIFOSPOLIPIDNOG SINDROMA KOD BOLESNIKA SA NAJTEŽIM FORMAMA COVID-19 INFEKCIJE

Mirjana Zlatković-Švenda<sup>1,2,3</sup>, Marija Zdravković<sup>2,4</sup>, Milica Ovuka<sup>5,6</sup>, Aleksandar Radivčev<sup>1</sup>,  
Manca Ogrič<sup>7</sup>, Saša Čučnik<sup>7,8</sup>, Polona Žigon<sup>7,9</sup>, Goran Radunović<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institute of rheumatology, Belgrade

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia

<sup>3</sup>University of East Sarajevo Faculty of Medicine Foča, Republika Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>4</sup>University Clinical Hospital Center Bezanijska kosa, Belgrade, Serbia,

<sup>5</sup>Clinical Hospital Center Pancevo, Serbia

<sup>6</sup>Clinic for cardiovascular diseases Dedinje, Belgrade

<sup>7</sup>University Medical Centre Ljubljana, Department of Rheumatology, Ljubljana, Slovenia,

<sup>8</sup>Faculty of Pharmacy, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

<sup>9</sup>University of Primorska, FAMNIT, Koper, Slovenia

**Uvod:** COVID-19 infekciju karakterišu arterijske i venske tromboze, najčešće tromboza plućne arterije, krvnih sudova srca ili mozga (1). Antifosfolipidna antitela (aPLA) su često nađena kod pacijenata obolelih od COVID-19 (2), ali još uvek nije utvrđeno da li su povezana sa antifosfolipidnim sindromom (APS). Otežavajuća okolnost je određivanje lupus antikoagulansa, koji se u slučaju terapije atikoagulansima zamenjuje antitelima na fosfatidilserin/protrombin (aPS/PT) (4,5).

**Cilj rada:** kod bolesnika sa najtežim formama COVID-19 infekcije kombinovati 1. Kliničke podatke o arterijskim/venskim trombozama i komplikacijama trudnoće u toku hospitalizacije ili iz lične anamneze i 2. Laboratorijske nalaze 9 različitih aPLA: antikardiolipin (aCL), anti-β2-glikoprotein 1 (anti-β2GPI) i aPS/PT antitela klase IgG, IgM ili IgA, merena u četiri vremenske tačke (prijem u bolnicu, pogoršanje COVID-19, otpust iz bolnice i nakon 3 meseca-follow-up).

**Materijal i metode:** Pacijenti su uključeni redom po prijemu u bolnicu. Svi bolesnici su lečeni antibioticima, kortikosteroidima, antikoagulansima i terapijom za specifične komorbiditete; hipoksični pacijenti kiseonikom. Podaci o trombozama i patologiji trudnoće preuzeti su iz medicinske dokumentacije. Laboratorijski nalazi uključujući aPLA prikupljeni su u četiri vremenske tačke i poslani na analizu u Univerzitetski medicinski centar Ljubljana u Sloveniji. Vrednosti iznad 99 percentila zdrave populacije smatrane su pozitivnim. Za obradu podataka korišćen je SPSS 21.

**Rezultati:** Regrutovano je 111 bolesnika sa COVID-19 pneumonijom, 108 je potpisalo Informisani pristanak. Tokom hospitalizacije umrlo je 7 (3 sa trombozom plućne arterije) i svi su imali negativna aPLA na prijemu. Tromboembolija plućne arterije nađena je kod 5 bolesnika, a samo jedan je bio aPLA-pozitivan u svim vremenskim tačkama (novodijagnostikovani APS). Što se tiče tromboze drugih organa, dva pacijenta su razvila arterijsku trombozu - jedan cerebralne arterije (pozitivan na aCL IgG, anti-β2GPI IgM i aPS/PT IgM pri prijemu, negativizirao se na otpustu i follow-upu), drugi koronarne arterije sa infarktom miokarda (aPLA negativan). Petoro pacijenata je razvilo mikrotrombozu: jedan na plućima (aPLA pozitivan (aCL IgG i anti-β2GPI IgM) na prijemu, negativizirao se na follow-upu), ostalih četvoro bili su aPLA negativni. Trombozu u ličnoj anamnezi imalo je 9/101 bolesnika: 5 arterijsku trombozu koronarnih i cerebralnih arterija i 4 vensku trombozu (1 je bio aPLA-pozitivan u svim vremenskim tačkama i dijagnostikovano mu je APS). Od 9/101 pacijenata sa istorijom tromboze, 55,6% je imalo prolazno pozitivna aPLA u vreme otpusta, u poređenju sa 26,1% pacijenata bez te istorije (p=0,042). Dve pacijentkinje su imale istoriju komplikacija trudnoće (obe pobačaj posle 10. nedelje gestacije), ali nisu imale pozitivna aPLA u bilo kom periodu testiranja.

**Zaključak:** U našoj studiji, 2/108 pacijenata (1,85%) je novodijagnostikovano sa APS. Iako se očekivalo da su aPLA povezana sa vaskularnim trombozama u najtežim oblicima COVID-19

infekcije, to nije potvrđeno. Prilikom otpusta iz bolnice, 56% pacijenata sa istorijom arterijske ili venske tromboze imalo je pozitivna aPLA koja su se negativizirala nakon 3 meseca (prolazno pozitivni). U skladu sa našim rezultatima, preporuka za lečenje bolesnika sa teškim oblicima COVID-19 koji su aPLA pozitivni na prijemu ili tokom hospitalizacije podrazumeva primenu iste antikoagulantne terapije kao i kod aPLA negativnih, pošto su ova antitela obično prolazno pozitivna i nisu povezana sa trombozama i APS.

Tabela 1. Pozitivnost antifosfolipidnih antitela kod COVID-19 pacijenata hospitalizovanih zbog pneumonije na prijemu, u pogoršanju, na otpustu iz bolnice i nakon 3 meseca-follow-up

	Prijem (n= 108)	Pogoršanje (n= 10)**	Otpust (n= 101)	Follow-up (n= 91)	Prijem/ Otpust	Prijem/ Follow-up
	Broj (%)				p-vrednost	
aCL IgG	9 (8.4)	3 (21.4)	28 (27.7)	13 (14.3)	<0.001*	0.28
aCL IgM	4 (3.7)	0 (0.0)	23 (22.8)	6 (6.6)	<0.001*	0.71
aCL IgA	3 (2.8)	0 (0.0)	1 (1)	0 (0.0)	0.32	0.08
anti-β2GPI IgG	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (6.9)	5 (5.5)	0.01*	0.02*
anti-β2GPI IgM	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (2)	4 (4.4)	1.00	0.16
anti-β2GPI IgA	4 (3.7)	0 (0.0)	4 (4)	4 (4.4)	1.00	1.00
aPS/PT IgG	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00	1.00
aPS/PT IgM	5 (4.7)	1 (7.1)	5 (5)	4 (4.4)	1.00	0.32
aPS/PT IgA	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (2)	1 (1.1)	0.32	1.00
aPLA pozitivnost (9) <sup>1</sup>	16 (14.8)	2 (20.0)	48 (47.5)	24 (26.4)	0.00*	0.00*
aCL pozitivnost (3) <sup>2</sup>	12 (10.8)	2 (20.0)	42 (41.6)	18 (19.8)	<0.001*	0.33
anti-β2GPI pozitivnost (3) <sup>3</sup>	5 (4.5)	0 (0.0)	12 (11.9)	11 (12.1)	0.11	0.18
aPS/PT pozitivnost (3) <sup>4</sup>	4 (3.7)	1 (10.0)	6 (5.9)	4 (4.4)	0.50	1.00
Double pozitivnost <sup>5</sup>	1 (0.9)	1 (0.9)	9 (8.9)	5 (5.5)	0.02*	0.10
Triple pozitivnost <sup>6</sup>	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (2.2)	0.32	0.32

\*p < 0.05 n, broj pacijenata \*\* 10 pacijenata je imalo pogoršanje, ali neki od njih i više puta, tako da je bilo ukupno 14 slučajeva pogoršanja i procenti su dati shodno tome; aPLA, antifosfolipidna antitela; aCL, antikardiolipinska antitela; anti-β2GPI, anti-β2-glikoprotein I antitela; aPS/PT, antitela na fosfatidilserin-protrombin; <sup>1</sup>aPLA pozitivnost (9): najmanje 1 od 9 procenjenih antifosfolipidnih antitela iznad referentnog opsega; <sup>2</sup>aCL pozitivnost (3): najmanje 1 od 3 aCL iznad referentnog opsega (IgG, IgM, IgA); <sup>3</sup>anti-β2GPI pozitivnost (3): najmanje 1 od 3 anti-β2GPI iznad referentnog opsega (IgG, IgM, IgA); <sup>4</sup>aPS/PT pozitivnost (3): najmanje 1 od 3 aPS/PT iznad referentnog opsega (IgG, IgM, IgA); <sup>5</sup>pozitivan najmanje 1 u 2 od 3 klase aPLA: aCL, anti-β2GPI ili aPS/PT <sup>6</sup>pozitivan najmanje 1 u 3 od 3 klase aPLA: aCL, anti-β2GPI ili aPS/PT

NAPOMENA: Vrednosti iznad 99. percentila zdrave kontrolne populacije smatrane su pozitivnim, tj. za aCL ≥ 11 IJ, za anti-β2GPI ≥ 2 IJ i za aPS/PT ≥ 5 IJ

## Literatura

- Cheng NM, Chan YC, Cheng SW. COVID-19 related thrombosis: A mini-review. *Phlebology*. **2022**;37(5):326-337.
- Taha, M.; Samavati, L. Antiphospholipid antibodies in COVID-19: A meta-analysis and systematic review. *RMD Open* **2021**;7: e001580
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, et al. *J Thromb Haemost* **2006**;4: 295-306
- Pengo, V. Additional laboratory tests to improve on the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. **2020**, 18, 1846–1848.
- Egri N, Bentow C, Rubio, L. et al. Anti-Phosphatidylserine/Prothrombin Antibodies at Two Points: Correlation with Lupus Anticoagulant and Thrombotic Risk. *Front Immunol* **2021**, 12, 754469.





**POSTER PREZENTACIJE**  
**(P)**



P 01

## OLIGOARTRITIS KAO PRVA KLINIČKA MANIFESTACIJA RENOCELULARNOG KARCINOMA – PRIKAZ SLUČAJA

Aleksandar Ivanović<sup>1</sup>, Biljana Obradović-Tomašević<sup>1</sup>, Nebojša Mitrović<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Kabinet za Reumatologiju, Služba za specijalističke i konsultativne preglede,  
Kliničko bolnički centar Zemun,

<sup>2</sup>Klinika za hirurgiju, Kliničko bolnički centar Zemun, <sup>3</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

**Uvod:** Paraneoplastični artritis je redak poremećaj asociran sa raznim solidnim i hematološkim neoplazmama koji može da prethodi pojavi maligniteta ili da bude njihov prezentujući znak. Paraneoplastični reumatski poremećaji čine skup reumatskih simptoma i znakova u okviru maligniteta koji ne moraju biti direktno povezani sa tumorom i metastazama i najčešće se manifestuju kao inflamatorne miopatije, seronegativni reumatoidni artritis-like sindromi, atipični vaskulitisi, RS3PE, reumatična polimijalgija, ređe i kao paraneoplastični skleroderma i lupus-like sindrom, nodozni eritem i Raynaud sindrom.

**Cilj rada:** prikaz bolesnika sa renocelularnim karcinomom koji se inicijalno prezentovao kao asimetrični oligoartritis.

**Prikaz slučaja:** Pacijent starosti 68 godina se javio reumatologu januara 2024. zbog asimetričnog oligoartritisa (II MCP, II-III PIP leve šake i desnog kolena). Tegobama koje su trajale dva meseca nije prethodila enterična i urogenitalna infekcija. Pacijent je negirao konstitutivne simptome, zapaljenjski bol u leđima i druge tegobe. Lična i porodična anamneza su bile negativne za psorijazu, uveitis, daktilitis i inflamatorne bolesti creva. Objektivno pored oligoartritisa nije bilo znakova kožnog vaskulitisa. Bazične laboratorijske analize su pokazivale lako pozitivan zapaljenjski sindrom, mikrohematuriju, a RTG leve šake degenerativne promene. Urađena je artrocenteza desnog kolena sa evakuacijom 30ml lako zamućene sinovijalne tečnosti. Propisani su brzodelujući NSAID u punoj dozi. Na kontrolnom pregledu kroz 10 dana održavao se otok desnog kolena uz regresiju otoka zglobova šaka. U laboratorijskim analizama održavao se zapaljenjski sindrom, KKS, biohemijske analize uključujući mokraćnu kiselinu su bile neupadljive, RF, anti-CCP, ANA, ANCA skrining, anti-dsDNA AT su negativni kao i virusološke analize, sediment urina je ponovo pokazivao mikrohematuriju. Citološki nalaz sinovijalne tečnosti je bio inflamatornog tipa (15000 Le /ml uz predominaciju polimorfonukleara, nisu viđeni drugi ćelijski elementi), bakteriološka analiza je bila sterilna. RTG pluća je bio bez promena, RTG kolena je ukazivao na gonartrozu. Ponovljena je artrocenteza desnog kolena uz evakuaciju 20 ml bistre tečnosti uz primenu intraartikularne injekcije betametazona. Zbog perzistirajuće mikrohematurije urađen je CT abdomena na kojem je otkrivena tumorska promena levog bubrega - suspektan renocelularni karcinom (RCC) - T4 stadijum sa mogućom infiltracijom jetre i duodenuma u kratkom segmentu. Učinjena je levostrana nefrektomija, intraoperativno bez infiltracije jetre i duodenuma, a PH nalaz je potvrdio RCC. Konzilijarno je odlučeno da se nastavi sa praćenjem, bez indikacija za daljom terapijom. Kontrolni CT nakon tri meseca nije pokazao znakove recidiva. Na kontrolnim reumatološkim pregledima potom nije bilo kliničkih znakova artritisa.

**Zaključak:** Paraneoplastični artritis su asocirani sa solidnim tumorima najčešće sa karcinomom dojke, pluća, kolona, jajnika, jednjaka ili želuca. Slučajevi artritisa kao prezentujući znak RCC-a retko se sreću u literaturi. Prema nalazima drugih autora RCC se reumatološki najčešće prezentovao kao hipertrofična osteoartropatija, adultni oblik Stilove bolesti i multicentrična retikulohistiocitoza. Činjenica da je oligoartritis kod našeg pacijenta u remisiji nakon nefrektomije empirijski ukazuje na paraneoplastičnu prirodu. Perzistirajuća mikrohematurija je bila dobar pokazatelj u kom pravcu treba usmeriti dijagnostiku koja ddg. podrazumeva infektivne uzroke, kristalnu artropatiju, RA sa atipičnim početkom, spondiloartritise, sistemske bolesti vezivnog tkiva i vaskulitise. Uzimanje u obzir paraneoplastičnih sindroma, pogotovo kod starijih pacijenata i sa atipičnim reumatološkim manifestacijama pomaže pravovremenom otkrivanju maligniteta u ranijem stadijumu što doprinosi boljim rezultatima njihovog lečenja i ukupnom preživljavanju.

**P 02**

**UDRUŽENOST ANKILOZIRAJUĆEG SPONDILITISA I MULTIPLE SKLEROZE:  
IZAZOVI U LEČENJU**

*Ana Marković<sup>1</sup>, Anđela Peruničić<sup>1</sup>, Zoran Veličković<sup>1</sup>, Bojana Simeunović<sup>1</sup>, Ivan Jeremić<sup>1</sup>,  
Tatjana Dimić<sup>1</sup>, Sonja Pantović<sup>1</sup>, Biljana Stojić<sup>1</sup>, Saša Janjić<sup>1</sup>, <sup>1,2</sup>Goran Radunović<sup>1,2</sup>,  
Mirjana Zlatković Švenda<sup>1,2</sup>, Slavica Pavlov-Dolijanović<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Institut za reumatologiju

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

**Uvod:** Udruženost ankilozirajućeg spondilitisa (AS) i multiple skleroze (MS) je veoma retka. Obično, mada veoma retko, kod AS se opisuju demijelizirajuće lezije nakon terapije monoklonskim antitelima (rituksimab, adalimumab, infliksimab, etanercept...).

**Cilj rada:** prikaz bolesnice sa AS koja nije bila na terapiji monoklonskim antitelima i koja je ispunila revidirane McDonalddove kriterijume za MS.

**Materijal i metode:** Pacijentkinja starosti 46. godina, boluje od AS od svoje 20. godine života (HLAB27+). Lečena je samo nesteroidnim antiinflamatornim lekovima i fizikalnom terapijom. Od svoje 26. godine života boluje od MS. U fazama relapsa MS primala je pulsnu terapiju metilprednizolona. Godine 2022. nastaje pogoršanje AS sa razvojem obostranog koksitisa, kao i pogoršanje MS. Snimci C kičme, karlice, LS i D kičme su pokazali: C kičma: skolioza i ispravljena lordoza; Koštana ankiloza apofiznih zglobova, pršljenska tela kvadratnog oblika i smanjenog AP dijametra, diskovertebralni zglobni prostori suženi; Snimci karlice, LS i D kičme: skolioza, naglašena kifoza D i lordoza L kičme; Koštana ankiloza SI i apofiznih zglobova u donjem delu L kičme, pršljenska tela kvadratnog oblika; U diskovertebralnim zglobnim prostorima D6-D7, D8-D9 i L1-L2 vide se erozije i subhondralna skleroza-Andersonove linije (reumatski spondilodiscitis/frakture sa pseudoartrozom) lokalizovanog (D6-D7 i D8-D9) i ekstenzivnog (L1-L2) tipa. Nalazi opisani kao Coxarthrosis bil. sec (coxitis bil. chr.) i Spondylitis ankylopotetica. EHO koksofemoralnih zglobova pokazuje obostrani koksitis uz hipertrofiju sinovije i pozitivnim dopler signalom i izliv u oba KF zgloba uz prisutne degenerativne promene obe glave butne kosti. U martu 2023. godine pred prikaz Konzilijumu za biološku terapiju vrednosti SE: 26, CRP: 11, skorovi za aktivnost bolesti su pokazali BASDAI 5.2, ASDAS 3, SPARCC 6, indeksi za procenu funkcijskog stanja BASFI 8, SCHOBER 2, respiratorni indeks 4. MR endokranijuma je pokazao veliki broj lakunarnih lezija supratentorijalno koje po svom MR karakteristikama najpre odgovaraju demijelinizacionim lezijama u sklopu multiple skleroze. U konsultaciji sa neurologom 01.juna 2023. godine započinje se lečenje AS sa secukinumabom. Avgusta 2023. godine započinje se lečenje MS sa teriflunomide (aktivni metabolit leflunomida). Oba leka bolesnica dobro podnosi. Trenutno MS je u remisiji. Poslednji skorovi za aktivnost bolesti od 11.04.2024. pokazuju vrednosti BASDAI 2.4, ASDAS 2.5, SPARCC 0, a indeksi za procenu funkcijskog stanja BASFI 5.6, SCHOBER 1, respiratorni indeks 4.

**Zaključak:** S obzirom na pridruženost MS ankilozirajućem spondilitisu kontraindikovana je primena TNFa inhibitora za koje postoje podaci da pogoršavaju aktivnost demijelizirajuće bolesti. Stoga je važno odabrati adekvatnu terapiju za svakog pacijenta individualno. Secukinumab je humano monoklonsko antitelo koje neutrališe interleukin (IL)-17a, citokin koji igra važnu ulogu u patofiziologiji ankilozirajućeg spondilitisa te je on za našu pacijentkinju pravi izbor. S obzirom da je udruženost AS i MS veoma retka, to su klinička iskustva o istovremenoj, kombinovanoj terapiji ove dve autoimune bolesti veoma dragocena.

P 03

**POSTAVLJANJE DIJAGNOZE I IZAZOVI U LEČENJU SAPHO SINDROMA-  
PRIKAZ SLUČAJA**

*Andela Peruničić<sup>1</sup>, Ana Marković<sup>1</sup>, Bojana Simeunović<sup>1</sup>, Sonja Pantović<sup>1</sup>, Tatjana Dimić<sup>1</sup>,  
Biljana Stojić<sup>1</sup>, Saša Janjić<sup>1</sup>, Goran Radunović<sup>1,2</sup>, Slavica Pavlov-Dolijanović<sup>1,2</sup>*

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

<sup>2</sup>*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

**Uvod:** SAPHO sindrom (sinovitis-akne-pustuloza-hiperostoza-osteitis) je retka hronična inflamatorna bolest nepoznate etiologije. Potencijalni precipitatori su: infekcije, genetska predispozicija, imunološka disfunkcija, uticaj faktora životne sredine. Kod većine pacijenata dominantne kožne manifestacije su palmoplantarna pustuloza i akne, dok su koštano-zglobne manifestacije hiperostoza i osteitis, sa najčešćim zahvatanjem sternoklavikularnih zglobova. Pojedini autori SAPHO sindrom svrstavaju u grupu seronegativnih spondiloartropatija, dok ga drugi smatraju posebnim entitetom.

**Cilj rada:** U ovom prikazu slučaja predstavimo pacijentkinju kod koje je postavljena dijagnoza SAPHO sindroma i kod koje je započeto lečenje istog.

**Prikaz slučaja:** Pacijentkinja starosti 62 godine, boluje od osteoporoze tri godine, i leči se denosumabom jednu godinu. Na pregled reumatologa javlja se zbog pojave kožnih promena u vidu gnojnih pustula na dlanovima i tabanima, kao i bolova u torakalnom delu kičmenog stuba. Navedene tegobe ima 2 meseca pred pregled, zbog čega je od strane izabranog lekara dobijala injekcije Diklofena na koje se bol delimično redukovao. U laboratorijskim analizama tada povišena SE 61 (referentno 20mm/h) i CRP 26.28 (referentno 5 mg/l). Pregledana je od strane dermatologa koji je kožne promene opisao kao palmoplantarna pustuloza, i potvrdio biopsijom istih. U ponovljenim laboratorijskim analizama povišen CRP 6.9 (referentno 5mg/l), dok su kompletna krvna slika, SE i biohemija bile bez osobitosti. U imunološkim analizama: ANA, RF, ANCA, Ro, APS, C3, C4, IK sve negativno ili u referentnim okvirima, ACPA 22,3IU/ml (referentno manje od 20IU/ml). HLA B27-negativna. Rađene su i dopunske dijagnostičke procedure radi isključivanja potencijalnih komorbiditeta i precipitatora ovog sindroma: elektroforeza i imunoelektroforeza proteina seruma i urina- nalaz bez osobitosti, virusološke analize (HBsAg, antiHCV, HIV Ag/At)-negativne, hormonsko-elektrolitni status uredan. Objektivno pacijentkinja bez znakova aktivnosti artritisa uz očuvanu pokretljivost kičmenog stuba. Na radiografiji torakalne i lumbosakralne kičme viđene degenerativne promene sa starim od ranije poznatim kompresivnim frakturama L2, L4 bez drugog patološkog nalaza. Na scintigrafiji kostiju uočeno pojačano nakupljanje radiofarmaka u Th10, u sternoklavikularnim i sakroilijačnim zglobovima. Na MR Th kičme viđen edem anteriornog aspekta pokrovnih ploča većine torakalnih pršljenova, što može da odgovara promenama u sklopu SAPHO sindroma. Zaključeno je da se kod pacijentkinje radi o SAPHO sindromu u prilog čega govore kliničke manifestacije: kožne promene i koštano-zglobne manifestacije- potvrđene scintigrafijom i nalazom magnetne rezonance. Kod pacijentkinje je nastavljeno lečenje NSAIL po potrebi, PUVA terapijom, lokalnom kortikosteroidnom terapijom na koje su se tegobe kao i markeri zapaljenja redukovali, i započeto je lečenje peroralnim bisfosfonatom.

**Zaključak:** Za pravovremeno i adekvatno postavljanje dijagnoze SAPHO sindroma neophodna je interdisciplinarna saradnja lekara više specijalnosti. Terapijski modaliteti lečenja kod SAPHO sindroma uključuju: NSAIL, antibiotike, DMARD terapiju, bisfosfonate, PUVA terapiju. Za pacijente refraktorne na navedene terapijske opcije rezervisani su TNF inhibitori. Neophodno je dalje praćenje pacijenta sa SAPHO sindromom u smislu mogućeg razvoja seronegativnih spondiloartropatija, kao i edukacija lekara ostalih specijalnosti u cilju efikasnijeg dijagnostikovanja i lečenja ovog sindroma.

P 04

## TERAPIJSKI IZAZOV U LEČENJU ROWELL SINDROMA. KLINIČKI PRIKAZ PACIJENTA

Anja Milojević<sup>1,2</sup>, Olivera Radmanović<sup>1</sup>, Aleksandra Tomić Lučić<sup>1</sup>, Mirjana Veselinović<sup>1,2</sup>,  
Gorica Kostić<sup>1</sup>, Danijela Bazić Sretenović<sup>1,2</sup>, Uroš Đorđević<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika za reumatologiju i alergologiju Univerzitetskog kliničkog centra Kragujevac

<sup>2</sup>Katedra za Internu medicinu Fakulteta medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu

**Uvod:** Rowell sindrom je retko oboljenje, koje je prvi put opisano 1963 .god, a karakteriše ga kombinacija oboljenja SLE+ Eritema multiforme i karakteristični imunološki nalaz (ANA+, antiRo/SSA, antiLa/SSB +, RF+). Preporuke za lečenje Rowell-ovog sindroma su skoro identične lečenju SLE (kortikosteroidi, imunosupresivi, biološki agensi).

**Cilj rada:** Prikaz pacijenta sa Rowell sindromom, kod koga je usled nezadovoljavajućeg terapijskog odgovora prethodno primenjene terapije, bolest bila u pogoršanju, te je započeto lečenje biološkim lekom.

**Materijal i metode:** Muškarcu starom 51 godina, tegobe su počele krajem 2022.god u vidu difuzne ospe po koži trupa i ekstremiteta, praćena svrabom i inicijalno shvaćena kao urtikarijalna ospa, te je lečenje započeto antialergijskom terapijom uz delimičnu regresiju istih. U junu 2023. god. kod pacijenta se javlja pogoršanje praćeno otokom, crvenilom lica i vrata, izražena malaksalost, gubitak u TT, generalizovana limfadenopatija, Raynaudov fenomen, ulceracije u ustima, artritis oba kolena, deskvamacija kože, multiformne eritematozne promene sa elementima psorijazformnog subakutnog lupusa. Dopunskim ispitivanjem uočena je: pancitopenija (Leu 2,8, Hgb 108, Tr 70), SE 45mm/h; CRP 6; Ccr 70ml/min, Esbach 0,340g/24h; Imunologija: sniženi nivoi komplementa C3,C4, povišeni Cardiolipini IgM; poz RF; ANA hep2 +sitno mrljasta >1:640; ENA poz; ANA SSA 194,5 poz; ostala imunologija b.o. pH nalaz biopsije kože: umereni, nespec. dermatitis; EHO vrata, aksila, prepona: opisuje pojedinačne ln do 10mm; CT g. koša. abdomena i male karlice: uredan nalaz. Sprovedeno gastroenterološko i hematološko ispitivanje. Kod pacijenta je na osnovu navedenog postavljena sumnja na Rowell (SLE+Eythema multiforme) – eritem fotosponiranih delova tela, subakutni psorijiziformni kožni lupus, pancitopenija, ANA+, antiRo At +. Od početka bolesti pacijent lečen kortikosterodima, MTX-om (uz redukciju doze do isključenja zbog citopenije i skoka transaminaza), Hidroxičhloquinom 400mg dnevno. Na primenjenu terapiju je dolazilo do blage regresije kožnih promena, a po smanjenju doze KS, iste su se pogoršavale, te je pacijent često zahtevao hospitalizaciju i primenu visokih doza KS. U terapiju je uključen i Azatioprin 150mg dnevno. S' obzirom da je i pored navedenih modaliteta lečenja došlo do pogoršanja osnovne bolesti, pre svega pogoršanja kožnih promena, Konzilijum Klinike za reumatologiju je indikovao primenu leka anifrolumab-fnia u dozi od 300mg na 4 nedelje i.v.

**Rezultati:** 2021. god anifrolumab-fnia je odobren za lečenje umerenog do teškog SLE. To je humano monoklonsko antitelo koje vezuje IFN1R, te tako smanjuje nivo IFN 1, koji je izuzetno povišen kod pacijenta sa SLE. U studijama je pokazano da primena anifrolumaba smanjuje potrebu za KS, kao i da se nivo IFN 1 smanjio nakon 12 nedelja upotrebe anifrolumaba. Na osnovu dostupnih podataka iz kliničke prakse, anifrolumab-fnia je imao povoljan terapijski efekat kod pacijenta sa Rowell sindromom, pre svega pozitivan efekat na regresiju kožnih promena.

**Zaključak:** Iskustva svakodnevne kliničke prakse, dostupnost najnovije literature, timski integrativni pristup omogućavaju nove terapijske opcije i povećavaju kvalitet života pacijenta kao što je primena upotrebe blokatora INF1R u terapiji SLE.

P 05

**HIDRADENITIS SUPPURATIVA:  
IZAZOV POSTAVLJANJA DIJAGNOZE I LEČENJA KOD ADOLESCENTA***Dragana Lazarević<sup>1,2</sup>, Maja Zečević<sup>2,3</sup>, Jelena Vojinović<sup>1,2</sup>*<sup>1</sup>*Klinika za pedijatriju, Univerzitetski Klinički Centar Niš*<sup>2</sup>*Medicinski fakultet, Univerzitet Niš*<sup>3</sup>*Klinika za dečju hirurgiju, ortopediju i traumatologiju, Univerzitetski Klinički Centar Niš*

**Uvod:** Hidradenitis suppurativa (HS) je hronično nekrotizirajuće zapaljenje apokrinih znojnih žlezdi. Kod genetski predisponiranih osoba dolazi do opstrukcije folikula dlake usled poremećaja folikularne keratinizacije. Usled toga dolazi do nastanka inflamatornog odgovora i formiranja apscesa, koji neretko perforiraju stvarajući sinusne kanale i ožiljne promene.

**Cilj rada:** Prikaz slučaja adolescentkinje sa HS sa osvrtom na dijagnostički i terapijski algoritam.

**Prikaz slučaja:** Adolescentkinja je zbog pojave apscedirajućim promena ispod desnog pazuha najpre shvaćena kao bolest ogrebotine mačke. I pored primenjenih terapijskih mera dolazi do perforacije apscesa, kada je iz brisa rane izolovan *Staphylococcus epidermidis*, lečen antibiotskom terapijom po antibiogramu. Nakon 4 meseca i sa suprotne strane u predelu aksilarne regije dolazi do pojave apscesa koji vlaži. Iz brisa rane izolovana *Klebsiela sp.*, lečena antibiotikom. Osim opadanja kose, negira druge tegobe. Iz porodične anamneze saznajemo da su svi muški članovi imali apscese inginalno, a da su otac i brat operisali perianalni apces. Inicijalna laboratorijska obrada je ukazala na postojanje povišenih parametara inflamacije (SE 92 CRP 47.7), deficit gvožđa (Fe5.7), hiperproteinemiju (90) i anemiju (Er 3.92 Hgb 94 Hct 0.288). Ostali biohemijski parametri uredni. U perifernom razmazu prisutna neutrofilija i mikrocitna hipohromna anemija. Imunološke analize ukazuje na postojanje hipergamaglobulinemije (IgG 16.6 IgA 2.79 IgM 0.95), zbog čega je učinjena elektroforeza proteina koja je ukazala na postojanje hipoalbuminemije, povećanje alfa 1 i gama frakcije nakon čega hematolog isključuje hematološkog oboljenje. Ostala antitela negativna (ANA, antidsDNK, ANCA, ASCA). Dopunska dijagnostika isključila je mogućnost postojanja hronične granulomatozne bolesti (NBT test uredan), sarkoidoze (ACE enzim uredan), inflamatorne bolesti creva (fekalni kalprotektin negativan) i tuberkuloze (negativan Quantiferon test). Funkcija i eho štitaste žlezde, eho abdomena i radiološki pregled srca i pluća uredni. Kako tegobe i dalje perzistiraju učinjena je biopsija i patohistološki nalaz je potvrdio dijagnozu uznapređovalog tipa gnojnog hidradenitisa. Lečenje je započeto po protokolu dvojnog antibiotskom terapijom Clindamycinom i Rimfapicinom koju pacijentkinja nije uspela da dovrši u trajanju od 10 nedelja, zbog mučnine. Zbog toga je terapija nastavljena Dapsonom, ali sa lošom komplikacijom i samim tim neznatnim kliničkim poboljšanjem. Doneta je odluka da lečenje nastavi biološkim lekom Adalimumabom, sa kliničkim i laboratorijskim poboljšanjem nakon 3 meseca.

**Zaključak:** HS kao hronična inflamatorna bolest može znatno uticati na kvalitet života pacijenta. Stoga su pravovremena dijagnoza, adekvatno sprovedeno lečenje i saradnja pacijenta ključni da bi se postigli maksimalni rezultati i omogućilo normalno funkcionisanje obolelih.

**Ključne reči:** *Hydradenitis suppurativa*, apsces, apokrine žlezde, inflamacija.



P 06

## EOZINOFILNI FASCITIS – REDAK UZROK TVRDE KOŽE

*Dragana Petrović*

*Institut za reumatologiju, Beograd*

**Uvod:** Eozinofilni fasciitis (EF) je retka bolest koju karakteriše otok i crvenilo kože ekstremiteta ili trupa, kasnije kolageno zadebljanje kože, potkože i mišićnih fascija, hipergamaglobulinemija, eozinofilija i histopatološki difuzni fasciitis.

**Cilj rada:** Prikaz toka eozinofilnog fascitisa kod bolesnika.

**Materijal i metode:** 41-godišnji muškarac se razboleo iz punog zdravlja šest meseci pre prijema u Institut za reumatologiju (IR). Bolest je počela bolovima u podlakticama i potkolenicama. Tri meseca kasnije, iznenada, javili su se otoci šaka, potkolenica i stopala. Učinjeni pregledi (EHO srca i abdomena, CDS donjih ekstremiteta, RTG vratne kičme i šaka, urinokultura, bris guše i nosa, hormoni i antitela štitne žlezde, antitela na CMV i EBV, ANA, ANCA, antiCCP, RF, C3 i C4) su bili bez značajnih odstupanja dok su IgG i IgE bili blago povišeni. Pacijent se javio u IR pod sumnjom na difuznu sistemsku sklerozu (SSc). Inicijalno je navodio subfebrilne temperature do 37.5C unazad 2 meseca, lupanje srca, otoke podlaktica i potkolenica, nemogućnost formiranja pesnica, pojačan umor, gubitak u telesnoj težini, otežano gutanje, suvoću očiju i negirao Raynaud fenomen (RP). Pacijent je na prijemu bio afebrilan i urednog nalaza na srcu i plućima. Koža ekstremiteta je bila tvrda, sa poštedom distalnih delova, a na unutrašnoj strani nadlaktica i natkolenica izmenjena po tipu “pomorandžine kore”. Laktovi i prsti šaka su bili u fleksionim kontrakturama, pokreti u ručnim i skočnim zglobovima ograničeni dok je Tinellov znak bio negativan. U analizama su bili prisutni povišeni pokazatelji upale, leukocitoza  $10.9 \times 10^9$  sa eozinofilijom  $0.93 \times 10^9$ , poliklonska gamaglobulinemija dok su proširene imunološke analize, uključujući i panel za miozitis, tumorski markeri, imunoserološke analize za HIV, hepatitis B i C, Toxoplasma gondii, Toxocara i Echinococcus bile negativne. UZ pregledom ručja i podlaktica su bile uočene gruba hipohogena struktura potkože i zadebljale hiperheogene fascije, bez kompresije medijalnog živca. MR pregledom desne podlaktice je bio detektovan viši intenzitet signala fascija volarne grupe mišića podlaktice- fasciitis. Kapilaroskopski nalaz je bio normalan.

**Rezultati:** Iako nije učinjena biopsija fascije mišića, naš bolesnik je imao dovoljno kriterijuma za definitivnu dijagnozu eozinofilnog fascitisa: major kriterijum- simetrično otvrdnuće kože na svim ekstremitetima, odsustvo RP i isključenje SSc i jedan minor kriterijum: MR potvrda zadebljanih fascija. Prema težini kliničke slike dobijen je skor 5, čime je bolest svrstana u tešku. Ne postoje randomizovane kliničke studije koje bi izrodile smernice za lečenje EF. Iskustveno, primena 0.5-2 mg /kg prednisona se pokazala kao vrlo uspešna. Alternativno, mogu se koristiti metotreksat, hidroksilorokin, azatioprin, mikofenolat-mofetil, ciklosporin A. Naš bolesnik je lečen prednisonom 0.5mg/kg tt u opadajućim dozama, metotreksatom u dozi 15 mg/sedmično i fizikalnim procedurama sa ciljem da se isprave kontrakture i poveća obim pokreta.

**Zaključak:** Na EF treba misliti kada postoji zadebljanje kože uz poštedu šaka, stopala i lica, posebno ukoliko postoji i eozinofilija. Nalazi tipični za SSc: RP, sklerodaktilija, sklerodermni profil autoantitela i patološki kapilaroskopski nalaz, odsutni su u ovoj bolesti. Iako je EF retka bolest, samo otkrivanje bolesti ali i lečenje su izazov u kliničkoj praksi. Objavljivanje novih prikaza bolesnika i početak kliničkih ispitivanja može biti korak napred ka novom terapijskom pristupu i definisanju algoritma lečenja.

### Literatura

Jinnin M., Yamamoto T., Asano Y., Ishikawa O., Sato S., Takehara K., Hasegawa M., Fujimoto M., Ihn H. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of eosinophilic fasciitis. *J. Dermatol.* 2018;45:881–890. doi: 10.1111/1346-8138.14160.

P 07

## PRIMENA RITUKSIMABA U LEČENJU KRIOGLOBULINEMIJSKOG VASKULITISA – PRIKAZ PACIJENTA

Gorica Kostić<sup>1</sup>, Olivera Radmanović<sup>1</sup>, Aleksandra Tomić Lučić<sup>1,2</sup>, Mirjana Veselinović<sup>1,2</sup>, Željko Mijailović<sup>1,2</sup>, Suzana Đorđević Gajić<sup>1</sup>, Danijela Bazić Sretenović<sup>1,2</sup>, Anja Milojević<sup>1,2</sup>, Uroš Đorđević<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Univerziteti Klinički Centar Kragujevac

<sup>2</sup>Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

**Uvod:** Krioglobulinemijski vaskulitis predstavlja vaskulitis malih i srednjih krvnih sudova uzrokovan cirkulišućim krioglobulinima u serumu. Krioglobulini predstavljaju imunoglobuline koji se talože na temperaturi ispod 37°C, a pri ponovnom porastu temperature dolazi do otapanja precipitata. Krioglobulinemija se svrstava u 3 tipa, a postoje i mešane krioglobulinemije koje se najčešće povezuju sa infekcijama, naročito hepatitisom C (HCV), ali se mogu javiti i u sklopu autoimunih i limfoproliferativnih bolesti. Krioprecipitati u sklopu HCV infekcije obično sadrže velike količine HCV antigena ili anti-HCV antitela.

**Cilj rada:** prikaz pacijenta sa krioglobulinemijskim vaskulitisom kao ekstrahepatičnom manifestacijom HCV.

**Materijal i metode:** Pacijent starosti 49 godina ce javlja lekaru zbog promena po koži, gubitka u TM 20kg za 3,5meseca, bolova u zglobovima – tegobe prisutne 4 meseca. Prethodno postavljena dijagnoza HCV infekcije. Ranije je koristio narkotike intravenski, aktuelno na buprenorfinskom supstitucionom programu.

Kliničkim pregledom prisutna multifokalna polimorfna hemoragijska ospa sa infiltracijama i tamnim nekrotičnim opnama uz diseminovane krustulizacije po telu. Raynoud fenomen pozitivan- pri likom izlaganja hladnoći dolazi do akrocijanoze sa novim atacima nekroze mekih tkiva ruku i nogu.

Sprovedeno je ispitivanje kojim je dokazana HCV infekcija bez afekcije unutrašnjih organa: SE 4mm/h, CRP 9.63mg/L, PCT 0.07ng/mL, KKS I hemostaza uredni, porast proteina na račun globulina, uredan hepatogram, očuvan klirens kreatinina, bez proteinurije, urednih tumor makera, mikrobiologije I imunologije sem lako snižene vrednosti C4 komponente komplementa 0.08 (ref 0.1–0.4), pozitivna HCV At uz kvantitativni PCR HCV 3330000IU/L; na MSCT-u grudnog koša i abdomena jetra KK dijametra 205mm, steatozna, bez fokalnih promena I bez dilatacije žučnih puteva, slezina uvećana, dijametra 155x70mm, na CDS-u suficijentan protok magistralnih arterija ruku i nogu, očuvanih palmarnih I plantarnih lukova. Učinjena je biopsija kožne promene – histopatološki nalaz ide u prilog leukocitokastičnog vaskulitisa. Naknadno pristigli krioglobulini pozitivni.

Zbog multidisciplinarnog pristupa u lečenje su uključeni reumatolog, infektolog i vaskularni hirurg. Najpre su primenjene tri pulsne doze kortikosteroida uz nastavak oralnim kortikopreparatima i antimalarikom. Pri narednom kontrolnom pregledu uveden azatioprin. Od strane vaskularnog hirurga postavljena apsolutna indikacija za sprovođenje hiperbarične oksigene terapije. Od strane RFZO odobren DAA (drug-active antiviral agent). Zbog održavanja kožnih promena započeto je lečenje pulsni dozama ciklofosfamida. Nakon 6 ciklusa (kumulativna doza 5g) nije postignut zadovoljavajući klinički odgovor, te je pacijent prezentovan Konzilijumu reumatologije i Etičkom odboru UKC Kragujevac nakon čega je odobren nastavak lečenja Rituksimabom u dozi od 2g/ 6 meseci.

**Rezultati:** Na osnovu dostupnih podataka iz kliničke prakse rituksimab se pokazao podjednako efikasan kod infektivnog i neinfektivnog krioglobulinemijskog vaskulitisa. Sprovedene opservacione studije potvrđuju bezbednost, sigurnost i efikasnost rituksimaba kod pacijenata sa HCV i krioglobulinemijskim vaskulitisom. DAA imaju pozitivan klinički i imunološki efekat na krioglobulinemiju.

**Zaključak:** Krioglobulinemijski vaskulitis kao ekstrahepatičnu manifestaciju HCV infekcije je moguće lečiti anti- CD20 At konkomitantno sa antivirusnom terapijom.

P 08

## INTESTINALNA PERFORACIJA I AKUTNI NSTEMI U SISTEMSKOM ERITEMSKOM LUPUSU – PRIKAZ BOLESNIKA

Jasmina Jocić<sup>1</sup>, Bojana Stamenković<sup>1,2</sup>, Sonja Stojanović<sup>1,2</sup>, Ivana Aleksić<sup>1</sup>, Novica Dimić<sup>1</sup>,  
Miljana Šarac<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

**Uvod:** Intestinalna perforacija (IP) je retka komplikacija sistemskog eritemskog lupusa (SLE), a pravovremena dijagnoza i promptno lečenje su od presudnog značaja za sprečavanje smrtnosti. Najčešći gastrointestinalni simptomi uključuju mučninu, povraćanje i gubitak apetita, kao i abdominalni bol, dijareju i abdominalno nadimanje. NSTEMI je česta vaskularna manifestacija SLE. Iako specifični terapijski pristupi za prevenciju kardiovaskularnih događaja kod sistemskog eritemskog lupusa još nisu jasno definisani, aktuelne strategije se fokusiraju na smanjenje tradicionalnih faktora rizika za srčane bolesti i što bolju kontrolu aktivnosti SLE.

**Cilj rada:** prikaz bolesnice sa intestinalnom perforacijom i akutnim NSTEMI u dugogodišnjem SLE.

**Prikaz bolesnika:** Dijagnoza SLE je postavljena 1988. godine, bolest je pored zglobne zahvaćenosti i febrilnosti prezentovana i zahvatanjem visceralnih organa pleuritisom i lupus nefritisom. Lečena je Ciklofosfamidom i Micofenolat Mofetilom u početku bolesti. Od 2012. godine je bila na kombinovanoj terapiji azatioprinom uz antimalarik (koji je ukinut po nalogu oftalmologa 2018.) i niskim dozama glukokortikoida. Bolest je godinama bila u mirnoj fazi. Iznenada nastaje naglo pogoršanje praćeno febrilnošću, kašljem, mialgijama i artralgijama. U inicijalnim analizama krvi viđena je pancitopenija, teška neutropenija uz visok porast markera inflamacije. Uvedene su visoke doze glukokortikoida, antibiotik i filgrastim ali bez efekta. Istog dana bolesnica razvija NSTEMI-lečena je enoksaparin-natrijumom, klopidogrel nije primila zbog eventualne posledične hemoragije. Nakon date terapije prisutan je tišteći bol u epigastrijumu praćen febrilnošću i hipotenzijom. CT je ukazao na perforaciju descedentnog kolona. Bolesnica je hitno operativno zbrinuta, verifikovan difuzni peritonitis uzrokovan perforacijom kolona na nivou lijenalne fleksure. Postoperativno je sve vreme na mehaničkoj ventilaciji, zbog hipotenzije i na kontinuiranoj vazopresornoj potpori. I pored sve terapije dan nakon operacije dolazi do srčanog zastoja i letalnog ishoda.

**Zaključak:** Intestinalna perforacija kod imunokompromitovanih bolesnika sa SLE je retka ali najčešće letalna komplikacija. Rano i pravovremeno prepoznavanje znakova i simptoma IP su neophodni radi promptne hirurške intervencije. Istovremeni razvoj NSTEMI i intestinalne perforacije je izuzetno retka pojava. Multidisciplinarni pristup je od najvećeg značaja radi pravovremenog lečenja i sprečavanja mortaliteta.

P 09

## NIVO FIZIČKE AKTIVNOSTI KOD ŽENA U POSTMENOPAZI U ODNOSU NA PRELOME I PADOVE

Jelena Aleksić

Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika "Železnice Srbije", Beograd

**Uvod:** Fizička aktivnost, sem mehaničkog pozitivnog podražaja na kost, ima i važnu ulogu u prevenciji pada. Redovna fizička aktivnost, bar umerenog intenziteta, je preduslov za održavanje zdravlja kostiju i funkcije mišića. Funkcija mišića je bitna u prevenciji padova.

**Cilj rada:** Ispitati da li postoje razlike u nivou fizičke aktivnosti kod postmenopauzalnih žena u odnosu na starosnu dob, postojanje preloma i padova.

**Materijal i metode:** Upitnikom je ispitivano postojanje preloma i nivo fizičke aktivnosti 12 meseci pre nastanka preloma, kod žena koje su upućene na DXA pregled. Nivo fizičke aktivnosti je procenjen na osnovu važećih preporuka Svetske zdravstvene organizacije, kao: niska, umerena, intenzivna. Korišćene su metode deskriptivne statistike a razlike su procenjivane na osnovu Hi kvadrat testa.

**Rezultati:** U ispitivanju je učestvovalo 515 postmenopauzalnih žena 45-86 godina (Med=64, IQR=12) sa teritorije Beograda i okoline. Ispitanice sa prelomom imaju nalaz osteoporoze na DXA u 59.9% slučajeva, a bez preloma 36.6%, narušenu mikroarhitekturu 83.3% vs 39%. Najveći broj ispitanica ima nivo fizičke aktivnosti koji je ispod preporučenog (70%). Ispitanice koje su doživele prelom na malu traumu su bile fizički manje aktivne, 85% je imalo laganu fizičku aktivnost, 14% umerenu, dok u podgrupi ispitanica koje nisu imale prelom 30% je imalo umerenu i 12% intenzivnu fizičku aktivnost. Čak 96% ispitanica koje su imale prelom kuka, prijavljuje da je obavljalo laganu fizičku aktivnost, a preko 80% u podgrupama preloma podlaktice, nadlaktice i ostalih preloma. Nijedna ispitanica sa prelomom na kičmi, kuku, nadlaktici i drugim prelomima nije imala intenzivnu fizičku aktivnost ( $\chi^2=47,285$ ;  $df=2$ ;  $p=0,000$ ). Samo ispitanice sa prelomom podlaktice su upražnjavale umerenu i intenzivnu fizičku aktivnost. Među ispitanicama koje su doživele prelom na malu traumu, nije bilo razlike da li su imale vertebralni ili nevertebralni prelom ili i jedan i drugi u odnosu na intenzitet fizičke aktivnosti koji su upražnjavali poslednjih 12 meseci, 98% je imalo laganu ili umerenu fizičku aktivnost ( $\chi^2=7,722$ ;  $df=4$ ;  $p=0,102$ ). Kod starijih od 64. godine koje nisu imale prelom nivo fizičke aktivnosti: lagana 86(48,3%), umerena 62(34,8%) i intenzivna 30(16,9%), dok su proporcije kod ispitanica sa prelomom iznosile: 63(79,7%), 13(16,5%) i 3(3,8%) ( $\chi^2=51,524$ ;  $df=4$ ;  $p=0,000$ ). Na kraju je procenjivano kako se nivo fizičke aktivnosti razlikovao među ispitanicama koje su u različitim dobnim grupama i u odnosu na postojanje padova. Daleko veći broj starijih ispitanica (39.3% vs 19.4%) je doživeo pad i podgrupi starijih najveći broj ispitanica upražnjava laganu fizičku aktivnost (92,1%) u odnosu na grupu mlađih (78,6%). Najveći broj ispitanica koje upražnjavaju intenzivnu fizičku aktivnost je u podgrupi mlađih, i one nisu imale pad u istom nivou (14.8%) ( $\chi^2=33,377$ ;  $df=2$ ;  $p\leq 0,001$ ).

**Zaključak:** Postmenopauzalne žene na teritoriji Beograda i okoline imaju niži nivo fizičke aktivnosti od preporučenog. Niži nivo fizičke aktivnosti je povezan sa starijim godinama života, postojanjem preloma na malu traumu i padovima. U tom kontekstu je potrebno, u svakodnevnom radu, procenjivati i nivo fizičke aktivnosti kao faktora rizika za pad i prelom ali ga i savetovati u prevenciji.

P 10

## EFEKTIVNOST I BEZBEDNOST SEKUKINUMABA KOD BOLESNIKA SA PSORIJAZNIM ARTRITISOM (MULTICENTRIČNA ANALIZA PODATAKA IZ STVARNOG ŽIVOTA)

Jovana Cvetković<sup>1</sup>, Marko Perović<sup>2</sup>, Marina Vujović<sup>2</sup>, Tijana Kojić<sup>2</sup>, Marina Maksimović Simović<sup>3</sup>,  
Gorica Kostić<sup>4</sup>, Sonja Stojanović<sup>1,5</sup>, Ksenija Bošković<sup>3,6</sup>, Aleksandra Tomić Lučić<sup>4,7</sup>, Predrag Ostojić<sup>2,8</sup>

<sup>1</sup>Institut „Niška Banja“, Klinika za reumatologiju,

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

<sup>3</sup>Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad

<sup>4</sup>Klinički centar Kragujevac, Klinika za internu medicinu

<sup>5</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

<sup>6</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

<sup>7</sup>Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu

<sup>8</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

**Uvod:** Psorijani artritis (PsA) je hronična inflamatorna bolest sa širokim spektrom kliničkih manifestacija, koja potencijalno narušava funkcijsku sposobnost i kvalitet života bolesnika. Bolesnici sa PsA se u Srbiji leče prema važećim EULAR preporukama. Pored sintetskih lekova koji menjaju tok bolesti (sLMTB), u terapiji se korsite i biološki LMTB, među kojima i nova terapijska opcija-primena inhibitora IL17.

**Cilj:** da se proceni efektivnost i bezbednost primene sekukinumaba kod bolesnika sa PsA u Srbiji tokom tri godine praćenja.

**Bolesnici i metode:** u multicentrično retrospektivno istraživanje je uključeno 88 bolesnika sa PsA, lečenih u periodu od 2019–2023. godine u četiri referentne zdravstvene ustanove u Srbiji. Od početka primene leka i na svakih šest meseci, tokom tri godine praćenja, procenjivani su sledeći parametri: broj bolnih i otečenih zglobova, prisustvo daktilitisa, aktivnost bolesti merena kompozitnim indeksima (DAS44, DAPSA) i indeks funkcijske sposobnosti-HAQ. Statistička značajnost promene navedenih parametara između dve tačke praćenja ispitivana je pomoću Wilcoxonovog testa sume rangova. Analizirani su i razlozi koji su doveli do prekida terapije sekukinumabom.

**Rezultati:** u istraživanje je uključeno 50 žena i 38 muškaraca, prosečnog trajanja bolesti pre započinjanja terapije sekukinumabom 8.3 godine (0.2–34 godine). Kod 47 (53.4%) bolesnika sekukinumab je bio prvi bLMTB, dok je kod 41 (46.6%) primenjen nakon neuspeha jednog ili više bLMTB. Kod 71 (80.7%) bolesnika sekukinumab je primenjen u kombinaciji sa nekim sLMTB, dok je njih 17 (19.3%) lečeno monoterapijom sekukinumabom. Kod 49 (55.7%) bolesnika je primenjena doza sekukinumaba od 150mg, dok je 39 (44.3%) lečeno dozom od 300mg prema protokolu. Prosečna vrednost DAS44 na početku lečenja je bila  $3.49 \pm 0.88$  i DAPSA  $29.93 \pm 13.15$ . Od početka lečenja do šest meseci, odnosno godinu dana praćenja, značajno se smanjio broj otečenih zglobova (4.8 vs 1.4 vs 0.6,  $p < 0.001$ ), dok se broj bolih zglobova smanjio u prvih šest meseci od početka lečenja (10.3 vs 3.4,  $p < 0.001$ ) i nije bilo statistički značajne promene u daljem praćenju. Zabeleženo je smanjenje DAS44 indeksa od uvođenja leka do šestog meseca, odnosno do prvih godinu dana lečenja (3.5 vs 2.1 vs 1.8,  $p < 0.001$ ) i nije bilo dalje značajne promene tokom praćenja. Registrovano je sniženje DAPSA indexa već u prvih šest meseci i od 6. do 12. meseca lečenja (30.2 vs. 12.6,  $p < 0.001$ ) a efekat se održavao tokom praćenja. Zabeleženo je značajno smanjenje vrednosti HAQ indeksa od početka terapije do prvih godinu dana (1.1 vs 0.8 vs 0.6;  $p < 0.001$ ) i u daljem praćenju nije bilo promene. Na početku lečenja bilo je 37 (42%) bolesnika sa daktilitisom, od kojih je njih 24 (64.8%) postiglo regresiju daktilitisa nakon prvih šest meseci, a njih 33 (89.2%) nakon godinu dana lečenja. Remisiju ili nisku aktivnost bolesti prema DAPSA indeksu dostiglo je nakon 6 meseci lečenja 63.1%, a nakon 12 meseci 69.5% bolesnika. Kod 5(5.6%) bolesnika je tokom praćenja

obustavljena terapija sekukinumabom zbog neefikasnosti, a kod dvoje (2.2%) zbog neželjenog događaja (pojava Ca dojke i B-ćelijskog limfoma).

**Zaključak:** zabeleženo je značajno poboljšanje svih praćenih parametara aktivnosti bolesti i funkcijske sposobnosti kod bolesnika sa PsA već nakon prih šest meseci lečenja sekukinumabom, koje se održavalo sve vreme praćenja. Bezbednosni profil sekukinumaba je bio dobar uz retke zabeležene neželjene događaje koji su doveli do prekida terapije.

P 11

## SUBAKUTNI KOŽNI ERITEMSKI LUPUS I-LILI DERMATOMIOZITIS KAO PARANEOPLASTIČNI SINDROM – PRIKAZ SLUČAJA

*Marija Mandić*

*Opšta bolnica, Subotica*

**Uvod:** Sa manje od 20 slučajeva prijavljenih u literaturi, paraneoplastični subakutni kožni eritemski lupus (SCLE) je izuzetna retkost. Iako je povezan sa različitim malignitetima, najčešće je povezan sa karcinom orozofagusa i pluća, a pojava paraneoplastičnog SCLE može predstavljati manifestaciju u kasnoj fazi bolesti. Dermatomiozitis (DM) ili polimiozitis (PM) udruženi sa malignim bolestima nalaze se kod oko 10% bolesnika sa idiopatskim zapaljenskim mioopatijama (IZM). Znaci PM ili DM mogu prethoditi dijagnozi maligne bolesti do dve godine te je zbog toga veoma važno svaku osobu sa PM/DM stariju od 40 godina pažljivo ispitati pod sumnjom na malignitet. Različiti maligniteti mogu biti udruženi sa miozitisom, a nešto češće su to karcinom želuca i jajnika. Tipična klinička slika IZM je slabost mišića koji je najčešći i najvažniji znak bolesti. Kožne promene u toku DM mogu da prethode, javle se istovremeno ili slede slabost mišića.

**Cilj rada:** Prikaz bolesnice sa najpre postavljenom dijagnozom SCLE, zatim potvrđenim dermatomiozitisom da bi na kraju bila postavljena dijagnoza karcinoma debelog creva.

**Materijal i metode:** Pacijentkinj 61 godinu javila se dermatologu januara 2023. godine zbog fotosenzitivnosti, mestimično slivenih eritematoznih promena i blage deskvamacije kože ruku i lica, te je dobila topikalnu terapiju i postavljena je dijagnoza L30.9 (Zapaljenje kože, neoznačeno). U laboratorijskim analizama KKS, biohemija, urin uredni, SE 10, C3, C4 uredni, RF, anti CCP neg, ANA 1:30. Zbog perzistiranja promena upućena imunologu koji postavlja dijagnozu L93.1 (SCLE) i uključuje terapiju antimalarikom, s tim da je u nastavku lečenja pacijentkinja povremeno dobijala antihistaminike i kortikosteroidnu terapiju ali bez poboljšanja lokalnog nalaza. Zbog prolivkastih stolica i tragova sveže krvi jednom u stolici, pregledana od strane gastroenterologa, UZ abdomena bez vidljivih patoloških pomena, tražen FOB i Fe ali se pacijentkinja nije javljala na kontrolni pregled gastroenterologa. Januara 2024. zbog progresije kožnih promena, uprkos terapiji, upućena u tercijarnu ustanovu pod dijagnozom SCLE radi dodatne dijagnostike. Svo vreme negira osećaj malaksalosti, slabosti u mišićima, tegobe sa disanjem i gutanjem, kao i druge opšte tegobe. Biopsijom kože leve nadlaktice dobijen PH nalaz dermatomiozitisa, EMNG-om registrovana primarno miogena lezija te je nastavljena obrada u pravcu paraneoplastičnog sindroma. U terapiju uključena KS terapija uz MTX kao kortikosteroid sparing terapija uz postepeno snižavanje doze kortikosteroida. Na CTu abdomena i male karlice opisana vegetativna promena/iregularno zadebljanje zida sigmoidnog kolona, u maju 2024. operisana, PH potvrđena dijagnoza adenokarcinoma invasivum mucosae intestini crassi, pT3N1b; CEA, Ca 19-9, Ca125 u referentnom opsegu. Nakon operacije pacijentkinja se dobro oseća, čeka se na kontrolu reumatologa.

**Zaključak:** Iako redak, paraneoplastični SCLE je nedovoljno cenjen i kliničari bi trebalo da imaju visok stepen sumnje na paraneoplastičnu etiologiju kod pacijenta sa atipičnim SCLE. Podjednako tako atipična IZM treba da probudi sumnju na maligni proces.

P 12

**GIHT KOD GLIKOGENOZE TIP I (VON-GIERKEOVA BOLEST) –  
PRIKAZ BOLESNIKA***Marina Vukčević, Lana Međedović, Nevena Bodiroga**Odjeljenje reumatologije-Klinika za unutrašnje bolesti,  
Univezitetski-klinički centar Republike Srpske, Banja Luka*

**Uvod:** Bolest skladištenja glikogena tip I (glikogenoza, GSD I) je rijedak nasljedni metabolički poremećaj uzrokovan nedostatkom aktivnosti glukoze-6-fosfataze (G6Paze). Bolest se nasljeđuje autosomno recesivno, prosječna incidencija je 1:100.000 rođene djece a najčešće mutacije su kod Aškenaza Jevreja, Kineza, Japanaca i Meksikanaca. Manifestuje se hipoglikemijom i sekundarnim metaboličkim poremećajima uključujući hiperurikemiju, hiperlaktacidemiju i hiperlipidemiju. Kod bolesnika hiperurikemija nastaje kao posljedica ubrzane sinteze purinskih nukleotida. Veća količina glukoze-6-fosfata koja se ne razlaže pod uticajem glukoze-6-fosfataze metaboliše se pentoznim putem u kome se stvara ribozo-5-fosfat koji služi za sintezu 5-fosforibozil-1-pirofosfata, polaznog jedinjenja na putu sinteze purinskih baza.

**Cilj rada:** je prikaz razvoja uričnog artritisa kao posljedica glikogenoze tip I.

**Materijal i metode:** U ovom radu prikazujemo slučaj 37-godišnje bolesnice koja je prije tri godine hospitalizovana u odjeljenje reumatologije UKC RS zbog bolova, otoka i crvenila palca lijevog stopala i otoka desne šake. Prije hospitalizacije je bila liječena cefalosporinskim antibioticima. Ranije je takođe imala slične tegobe. Iz medicinske dokumentacije se saznaje da je kod bolesnice u trećoj godini života postavljena dijagnoza glikogenoze tip I. Po prijemu su bili prisutni artritis desnog radiokarpalnog (RC) zgloba i I metatarzofalangealnog (MTP) zgloba lijevo. U nalazima krvi su utvrđeni visoki zapaljenski parametri, povišene vrijednosti mokraćne kiseline 830  $\mu\text{mol/L}$  (154-357), leukopenija, neutropenija, anemija, trombocitoza, hipoglikemija, hipertrigliceridemija i blaga hepatosplenomegalija. Nalazi imunoserologije (RF, ANA, anti-CCP) su bili uredni. Ultrazvučnim pregledom su opisani anehogeni izliv u desnom RC zglobu i anehogeni izliv sa kristalima mokraćne kiseline i sinovijalnom proliferacijom u I MTP zglobu lijevo. Na osnovu navedenih promjena postavljena je dijagnoza uričnog artritisa. Liječena je NSAIL, inhibitorima ksantin-oksidaze i kratkotrajno sa srednjim dozama GK. Nakon mjesec dana od hospitalizacije na kontrolnom pregledu bolesnica se dobro osjećala, u laboratorijskim nalazima su bile vrijednosti mokraćne kiseline 330  $\mu\text{mol/L}$ , CRP 15.8 mg/L (0-5). U terapiji je nastavljena doza Alopurinola 300 mg dnevno. Zatim se neredovno javljala na kontrolne preglede, zadnja kontrola je bila u junu 2024 godine kada je došlo do pogoršanja bolesti sa artritisima desnog talokruralnog (TC) zgloba, I i II MTP zglobova lijevo. Nije uradila laboratorijske nalaze. U terapiju kratkotrajno uključeni GK i povećana je doza Alopurinola na 400 mg dnevno.

Kod bolesnice perzistentna hiperurikemija zahtijeva liječenje da bi se spriječilo taloženje mokraćne kiseline u zglobovima i bubrezima. Takođe su prisutni hipoglikemija, hipertrigliceridemija i hepatosplenomegalija što ukazuje na metabolički poremećaj u sklopu glikogenoze.

**Zaključak:** Kod bolesnice je giht posljedica osnovnog oboljenja glikogenoze tip I. Kod mladih žena je veoma rijetka pojava gihta kao primarnog oboljenja. Rano otkrivanje i dugotrajna kontrola hiperurikemije je veoma važna kod bolesnika sa GSD I kako bi se održala dobra metabolička kontrola bolesti.



P 13

## EFEKTIVNOST I BEZBEDNOST SEKUKINUMABA KOD BOLESNIKA SA ANKILOZIRAJUĆIM SPONDILITISOM (MULTICENTRIČNA ANALIZA PODATAKA IZ STVARNOG ŽIVOTA)

Marko Perović<sup>1</sup>, Marina Vujović<sup>1</sup>, Tijana Kojić<sup>1</sup>, Marina Maksimović Simović<sup>2</sup>,  
Jovana Cvetković<sup>3</sup>, Gorica Kostić<sup>4</sup>, Ksenija Bošković<sup>2</sup>, Sonja Stojanović<sup>3</sup>,  
Aleksandra Tomić-Lučić<sup>4</sup>, Predrag Ostojić<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Medicinski fakultet Univerziteta Novi Sad

<sup>3</sup>Institut „Niška banja“, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

<sup>4</sup>Klinika za reumatologiju i alergologiju, Univerzitetski Klinički centar Kragujevac

**Cilj rada:** proceniti efektivnost i bezbednost sekukinumaba kod bolesnika sa ankilozirajućim spondilitisom (AS) tokom tri godine lečenja

**Bolesnici i metode:** Urađena je retrospektivna analiza, u koju su uključeni bolesnici sa dijagnozom AS iz više centara (Institut za reumatologiju, Institut Niška Banja, KC Vojvodine, Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad i KC Kragujevac), koji su započeli terapiju sekukinumabom i praćeni u periodu od 6–36 meseci lečenja. Podaci o bolesnicima su prikupljeni iz istorija bolesti: pol, starost, dužina trajanja bolesti, prethodna i pridružena terapija koja menja tok bolesti, indeksi aktivnosti bolesti – ASDAS, BASDAI i indeks funkcijske sposobnosti -BASFI (pre započinjanja terapije i na svakih 6 meseci). Za procenu statističke značajnosti promene aktivnosti bolesti i funkcijske sposobnosti tokom perioda praćenja korišćen je Wilcoxonov test sume rangova. Analizirani su neželjeni događaji koji su doveli do prekida terapije sekukinumabom.

**Rezultati:** U istraživanje je uključeno 99 bolesnika (70 muškarca i 29 žena) sa dijagnozom AS, prosečne starosti 43 godine. Medijana trajanja bolesti do uvođenja sekukinumaba je bila 7.3 (0.2-30) godine. Kod 50/99 (50.5%) bolesnika sekukinumab je bio prvi primenjeni biološki lek, dok je kod 49/99 (49.5%) bolesnika lek uključen nakon neuspeha nekog TNF-inhibitora. Glavni razlog promene drugog biološkog leka u sekukinumab bio je izostanak efekta. Sekukinumab je korišćen kao monoterapija kod 71/99 bolesnika (71.8%) sa AS. Statistički značajno smanjenje prosečne vrednosti BASDAI i ASDAS indeksa uočeno je već nakon 6 meseci primene sekukinumaba (BASDAI: 5.2 vs. 2.9,  $p < 0.001$ ; ASDAS: 3.7 vs. 2.2,  $p < 0.001$ ), a dostignut efekat se održavao tokom daljeg praćenja. Prosečna vrednost BASFI indeksa se takođe statistički značajno smanjila posle 6 meseci primene sekukinumaba (5.0 vs. 3.2,  $p < 0.001$ ), a u daljem toku lečenja se nije statistički značajno menjao. Nakon šest meseci lečenja 50.6% bolesnika dostiglo je ASDAS remisiju ili nisku aktivnost bolesti, a posle 12 meseci lečenja 64.3% bolesnika. Kod 17/99 (17.3%) bolesnika je tokom praćenja obustavljena terapija sekukinumaba zbog neefikasnosti, a kod četiri bolesnika (4%) zbog neželjenog događaja (oticanje grla; česte respiratorne infekcije; novodijagnostikovana IBD; porast transaminaza i prolivaste stolice).

**Zaključak:** Kod bolesnika sa AS zabeleženo je značajno smanjenje pokazatelja aktivnosti bolesti i poboljšanje funkcijske sposobnosti već nakon 6 meseci od započinjanja terapije sekukinumabom, a efekat se održavao tokom daljeg praćenja. Kod 21,3% je terapija prevremeno prekinuta uglavnom zbog neefikasnosti, a retko zbog neželjnih događaja.

## POVEZANOST AKTIVNE/NEDAVNE INFEKCIJE EPSTEIN-BARR VIRUSOM SA POJAVOM I EFIKASNOŠĆU LEČENJA REUMATOIDNOG ARTRITISA

Milica Basarić<sup>1</sup>, Ivica Jeremić<sup>1</sup>, Anđa Ćirković<sup>2</sup>, Ivana Lazarević<sup>3</sup>, Milka Grk<sup>4</sup>, Rada Mišković<sup>5</sup>, Ana Banko<sup>3</sup>, Danijela Miljanović<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Institut za statistiku i informatiku, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

<sup>3</sup>Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,

<sup>4</sup>Institut za humanu genetiku, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

<sup>5</sup>Klinika za alergologiju i imunologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd

**Uvod:** Epstein-Barr virus (EBV) je bitan faktor životne sredine povezan sa pojavom i razvojem RA. Pretpostavlja se da EBV može izazvati RA kroz nekoliko mehanizama. Veza između EBV-a i RA proučava se više od 40 godina, mnoga pitanja još uvek zahtevaju pojašnjenje i prave odgovore.

**Cilj:** Utvrditi ulogu EBV infekcije kod novodijagnostikovanih pacijenata sa RA i pacijenata lečenih metotreksatom, koji nisu postigli adekvatan odgovor. Povezanost između titra anti-EBV antitela, viremije EBV DNK i kliničkih parametara pacijenata sa RA.

**Metode:** Ova prospektivna kohortna studija obuhvatila je 133 pacijenta sa RA (RA-A grupa: 80 novodijagnostikovanih pacijenata sa RA, RA-B grupa je uključivala 53 RA lečena metotreksatom). Kontrolnu grupu činilo je 50 zdravih učesnika. Svakom ispitaniku su uzeta dva uzorka krvi za serološku i molekularnu analizu. Prisustvo anti-EBV antitela i titar su određeni korišćenjem komercijalnih ELISA testova u sakupljenim serumima. Prajmeri za detekciju i amplifikaciju C-terminalnih regiona EBNA1 gena korišćeni su za detekciju EBV DNK u uzorcima krvi. Aktivna/nedavna EBV infekcija je definisana prisustvom EBV DNK i/ili anti-EBV IgM i/ili anti-EA(D) IgG antitela. Sociodemografske, kliničke i laboratorijske karakteristike učesnika studije preuzete su iz istorije bolesti.

**Rezultati:** Pacijenti sa RA bili su značajno stariji od kontrolne grupe ( $58,86 \pm 11,78$  vs  $45,40 \pm 8,78$ ,  $p < 0,001$ ) sa dominantnim ženskim polom u obe grupe ( $88\%$  vs  $72\%$ ,  $p = 0,024$ ). U RA-A je bilo značajno više pušača sa dužim trajanjem pušenja nego u grupi RA-B ( $p = 0,002$  i  $p = 0,012$ , respektivno). EBV DNK je otkrivena kod 9/133 (7%) pacijenata sa RA i ni u jednoj od kontrola 0/50 (0%). U grupi RA-A, 7/80 (9%) pacijenata je bilo pozitivno na EBV DNK, dok je u RA-B samo 2/53 (4%) pacijenata ( $p = 0,263$ ). EBV virusno opterećenje u pozitivnim uzorcima kretalo se od 100 do 1800, sa prosečnim opterećenjem od 428,8 kopija/ml. Aktivna/nedavna EBV infekcija bila je češća kod pacijenata sa RA nego kod kontrolne grupe (42% prema 17%,  $p < 0,001$ ) i kod RA-A (53,65%) nego u podgrupi RA-B (28,73%) ( $p = 0,009$ ). Pacijenti sa RA imali su značajno veće titre anti-EBV-CA IgM i anti-EBV-EA(D) IgG antitela od kontrolne grupe ( $p = 0,003$  i  $p = 0,023$ , respektivno), dok su titri anti-EBV-EBNA1 IgG bili značajno veći kod kontrolne grupe nego kod pacijenata sa RA ( $p = 0,001$ ). Aktivna EBV infekcija faktor nezavisno povezan sa reumatoidnim artritismom (OR=4,645, 95%CI OR=1,33-16,19,  $p = 0,016$ ) i faktor je rizika za nastanak RA (RR=5.47, 95%CI RR=1.28-23.35,  $p = 0,022$ ). Karakteristika je dvostruko verovatnija kod novodijagnostikovanih nego kod slabo kontrolisanih pacijenata sa RA (OR=0,451, 95%CI OR=0,21-0,98,  $p = 0,045$ ), bez obzira na starost, pol, nivo obrazovanja, pušački status i porodičnu istoriju bolesti za RA.

**Zaključci:** Naša studija je utvrdila povišene titre anti-EBV-CA IgM i anti-EBV-EA(D) IgG antitela, kod pacijenata sa RA u odnosu na kontrolnu grupu. Pacijenti sa aktivnom/nedavnom EBV infekcijom imali su pet puta veće šanse da imaju RA i skoro šest puta više šanse da u budućnosti dobiju RA. Prisustvo EBV aktivne/nedavne infekcije je dvostruko verovatnija kod novodijagnostikovanih pacijenata sa RA nego kod slabo kontrolisanih pacijenata lečenih metotreksatom. Iako naši nalazi ukazuju na to da aktivna /nedavna EBV infekcija može doprineti nastanku RA, neohodne su dalja studijska ispitivanja sa većim brojem uzorka da bi se razjasnilo, ko je prvi došao u ovom odnosu EBV ili RA.

P 15

## UTICAJ BIOLOŠKE TERAPIJE NA AKTIVNOST BOLESTI, FUNKCIJSKU SPOSOBNOST I KVALITET ŽIVOTA KOD BOLESNIKA SA ANKILOZIRAJUĆIM SPONDILITISOM

Miljana Šarac<sup>1</sup>, Bojana Stamenković<sup>1,2</sup>, Dragan Đorđević<sup>1,2</sup>, Sonja Stojanović<sup>1,2</sup>, Jasmina Jocić<sup>1</sup>, Ivana Aleksić<sup>1</sup>, Novica Dimić<sup>1</sup>, Jovana Cvetković<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

**Uvod:** Ankilozirajući spondilitis (AS) je hronična inflamatorna bolest koja prvenstveno zahvata aksijalni skelet i manifestuje se nizom kliničkih simptoma i znakova. Prepoznatljive osobine ove bolesti su hronični bol u leđima i progresivna ukočesnost kičme. AS karakteriše zahvaćenost aksijalnog skeleta, sakroilijačnih zglobova (SI), perifernih zglobova i enteza. Bolesnici sa AS često imaju visoku aktivnost bolesti, loš funkcijski status, simptome u vidu zamora i malaksalosti i smanjen kvalitet života.

**Cilj rada:** Cilj istraživanja je da se utvrdi efikasnost biološke terapije u smanjenju aktivnosti bolesti, poboljšanju funkcijske sposobnosti i kvaliteta života kod bolesnika sa AS.

**Materijal i metode:** Ukupno 52 pacijenta muškog pola lečenih na Klinici za reumatologiju, Instituta za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“, je uključeno u analizu. Sledeći podaci su analizirani u istraživanju: demografske karakteristike, trajanje bolesti, trajanje i vrsta biološke terapije, laboratorijski pokazatelji aktivnosti bolesti (SE, CRP), analiza prisustva humanog leukocitnog antigena (HLA-B27), kompozitni indeksi za aktivnost bolesti (BASDAI), funkcijska sposobnost (BASFI), parametri kvaliteta života (EQ-5D, SF-36) i zamor (FFS).

**Rezultati:** Istraživanje je uključilo ukupno 52 bolesnika sa AS, prosečne starosti  $51,34 \pm 12,22$  i prosečne dužine trajanja bolesti  $15,20 \pm 9,29$  godina. Utvrdili smo statistički značajan pad svih parametara aktivnosti bolesti nakon godinu dana od uvođenja biološke terapije (BASDAI  $5,13 \pm 7,43$  vs  $2,84 \pm 3,92$ ,  $p=0,000$ ; Se  $30,29 \pm 51,04$  vs  $15,57 \pm 28,38$ ,  $p=0,000$ ; CRP  $16,95 \pm 31,98$  vs  $2,82 \pm 8,26$ ,  $p=0,000$ ). Poboljšanje funkcijske sposobnosti (BASFI  $5,47 \pm 6,39$  vs  $3,38 \pm 4,22$ ,  $p=0,000$ ), i smanjenje zamora (FFS  $2,95 \pm 3,27$  vs  $1,98 \pm 2,25$ ,  $p=0,000$ ), kao i poboljšanje parametara za kvalitet života nakon godinu dana od primene biološke terapije (EQ-5D:  $2,52 \pm 2,67$  vs  $1,96 \pm 2,15$ ,  $p=0,000$ ; SF-36:  $1,44 \pm 1,57$  vs  $2,38 \pm 2,51$ ,  $p=0,000$ ).

**Zaključak:** Naše istraživanje je ukazalo na značaj primene biološke terapije u poboljšanju aktivnosti bolesti, funkcijske sposobnosti, smanjenju zamora i poboljšanju kvaliteta života pacijenata sa AS. Rana primena ove terapije sprečiće progresiju bolesti, a samim tim i komplikacije kao što su invalidnost i povećana smrtnost ovih bolesnika.

P 16

**NOVONASTALA ASTMA I ARTRALGIJA KAO RANI ZNACI EOZINOFILNE GRANULOMATOZE SA POLIANGITISOM – PRIKAZ BOLESNIKA**

*Hristina Petrović<sup>1</sup>, Stefan Đorđević<sup>1,3</sup>, Snežana Arandelović<sup>2,3</sup>, Aleksandra Plavšić<sup>2,3</sup>, Milica Terzić<sup>2</sup>, Gordana Sušić<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Univerzitetaska Dečja Klinika*

<sup>2</sup>*Klinika za alergologiju i imunologiju*

<sup>3</sup>*Medicinski fakultet u Beogradu*

**Uvod:** Eozinofilna granulomatoza sa poliangitisom (EGPA, sindrom Churg-Strauss) je redak vaskulitis malih i srednje velikih krvnih sudova sa formiranjem ekstravaskularnih granuloma. EGPA se najčešće dijagnostikuje kod pacijenata sa novonastalom astmom i eozinofilijom, rinitisom/sinusitisom, uz histološki nalaz eozinofilije u zahvaćenim organima. Svaki organ može biti zahvaćen, a najčešće koža, respiratorni, gastrointestinalni kao i urinarni trakt, kardiovaskularni sistem, centralni kao i periferni nervni sistem. Uzrast kada se najčešće dijagnostikuje je oko 50. godine života, dok je u pedijatrijskoj populaciji izuzetno redak.

**Cilj rada:** Prikaz slučaja eozinofilne granulomatoze sa poliangitisom kod pedijatrijskog bolesnika.

**Materijal i metode:** Adolescentkinja uzrasta 18 godina hospitalizovana je radi dijagnostike i lečenja artralgijskog otoka desnog stopala, leukocitoze, mikrocitne anemije i ubrzane sedimentacije eritrocita. Pored navedenih tegoba na prijemu, dobijen je podatak da se leči zbog astme i rinitisa/sinuzitisa unazad godinu dana, da nije ustanovljena alergija na inhalacione alergene i da ima perifernu eozinofiliju. Pri pregledu na prijemu su konstatovani znaci artritisa, edem desnog stopala, opstruktivan nalaz na plućima i rinitis. U laboratorijskim analizama u toku hospitalizacije evidentira se leukocitoza, periferna eozinofilija i mikrocitna anemija (Le 18,5, Eo 26%, Hb 112, MCV 63,5) uz povišenu vrednost CRP-a. U imunološkim analizama su evidentirana visoko pozitivna p-ANCA (anti-MPO ANCA) kao i povišene vrednosti potklasa imunoglobulina IgG1, IgG2 i IgG4. U toku hospitalizacije pacijentkinja razvija kožne promene u vidu palpabilne purpura, a u jednom navratu je bila i subfebrilna. S obzirom na navedene tegobe postavljena je sumnja na EGPA. U sklopu multidisciplinarnog dijagnostičkog pristupa: na CT grudnog koša evidentirane su obostrano manje nepravilne zone konsolidacije plućnog parenhima, spirometrija je ukazala na restriktivno-opstruktivski poremećaj ventilacije, uz pozitivan bronhodilatatorni test, a citologija sputuma je pokazala predominaciju eozinofila. ORL specijalista je pri pregledu evidentirao endonazalno granuliranu sluznicu. Urađena je i punkcija koštane srži, osim eozinofilije ostali nalaz je bio uredan. Urađena je biopsija kožnih promena. Ehokardiografski, neurološki nalaz kao i bubrežna funkcija bili su uredni. Započeto je lečenje sistemskim kortikosteroidima sa povoljnim efektom.

**Zaključak:** S obzirom na eozinofiliju, novonastalu astmu i rinitis, prisustvo artritisa/artralgijskog palpabilnog purpura, visoko pozitivna p-ANCA, leukocitozu i anemiju, zaključeno je da pacijentkinja boluje od eozinofilne granulomatoze sa poliangitisom (EGPA). Iako redak entitet u pedijatrijskoj populaciji, potrebno je misliti na njega pogotovu u slučaju novonastale astme sa eozinofilijom uz pridružene tegobe (rinitis, artralgijski/artritis, kutani vaskulitis).

P 17

## NAJČEŠĆI UZROCI LAŽNO POZITIVNIH NALAZA SAKROILIITISA NA MAGNETNOJ REZONANCI I KAKO IH PREPOZNATI

*Radovan Milenković*

*Institut za reumatologiju, Beograd*

**Uvod:** Dijagnostika magnetnom rezonancom je, bez sumnje, osnovna radiološka dijagnostička metoda za prikaz i dijagnostikovanje sakroiliitisa, jer je sposobna da zapaljenske promene prikaže i u najranijim fazama bolesti. Ovom metodom se mogu uočiti strukturne, hronične, promene na SI zglobovima po tipu erozija, subhondralne skleroze, masne metaplazije ili ankiloze, ali i aktivne koje se pre svega prikazuju subkortikalnim zonama edema koštane srži na zglobnim okrajcima, ali i znacima entezitisa, kapsulitisa, sinovitisa i dr. Nažalost, sve ove promene, a naročito nalaz edema koštane srži, nisu specifične i mogu se javiti u različitim situacijama i stanjima i biti izazvani različitim uzrocima - od traumatskih i degenerativnih, preko inflamatornih do infiltrativnih. Stoga, osim samog tipa promena uočenih na MR pregledu veoma je važno razmotriti i njihovu distribuciju i tip prostiranja, kao i kliničke i anamnestičke podatke o pacijentu. U ovom radu, na primerima i uz ilustracije iz naše prakse, predstavljamo tri najčešće diferencijalno dijagnostičke dileme koje su često razlog davanja lažno pozitivnog nalaza sakroiliitisa, koji može značajno da utiče na dalji tretman pacijenata.

### **Tipovi promena:**

**Mehaničko opterećenje i rani osteoartritis:** Zasigurno najčešći nalaz sličan sakroiliitisu predstavlja posledicu mehaničkog opterećenja, a uočava se na tipičnom mestu – u anteriornom aspektu srednje trećine SI zglobova. Nalaz je najčešće obostran, približno trouglastog oblika, uočljiv na 3 najanteriornija preseka u parakoronarnoj ravni, a može se prikazivati kao edem koštane srži, skleroza ili kombinacija ova dva nalaza. Tipična lokalizacija, oblik i odsustvo erozija i promena na drugim lokacijama nam najpre ukazuju na ovaj tip promena.

**Stres frakture:** Stres (insuficijentne) frakture sakruma su takođe čest, a neprepoznat, nalaz u regiji sakroilijačnih zglobova. Odlikuje ih široka zona edema koštane srži, u okviru koje bi se trebala izdvojiti linearna, obično vertikalna, zona hipointenziteta MR signala koja odgovara frakturnoj pukotini. Činjenica da je nalaz prisutan samo na sakrumu, a ne i na ilijačnoj kosti, koja bi u sakroiliitisu trebala prva biti zahvaćena, uz izdvajanje frakturne pukotine i izostanak strukturnih promena na zglobnim okrajcima nam najpre govori u prilog ovog nalaza i razrešava diferencijalno dijagnostičku dilemu.

**Postpartalne promene:** Edem koštane srži, a u nešto manjem obimu i skleroza, na okrajcima SI zglobova se javlja kod preko 60% porodilja u ranom postpartalnom periodu uz postepeno povlačenje sa protokom vremena – prisutan kod oko 12% porodilja nakon 12 meseci i oko 5% nakon 16 meseci (podaci iz literature). Ovakav nalaz po svemu liči na sakroiliitis u okviru SpA tako da je u ovim slučajevima ključan anamnestički podatak o nedavnoj trudnoći i porođaju i/ili prepoznavanje postpartalno izmenjenog uterusa, koji je uglavnom delimično prikazan prilikom MR pregleda SI zglobova, da bi se na njega posumnjalo.

**Zaključak:** Ovim kratkim osvrtom na tri najčešće diferencijalno dijagnostičke dileme u MR dijagnostici sakroiliitisa, iz naše prakse, smo želeli da skrenemo pažnju na njih, ukažemo na način njihovog prepoznavanje i podsetimo na važnost razmatranja šire diferencijalne dijagnoze i u ovoj vrsti pregleda, u cilju izbegavanja lažno pozitivnih nalaza i izbora najadekvatnijeg tretmana za pacijenta.

P 18

**PRIKAZ BOLESNICE SA OSTEOPOROZOM MANIFESTOVANOM U PREMENOPAUZALNOM PERIODU***Sanja Stošić<sup>1</sup>, Sonja Stojanović<sup>1,2</sup>, Valentnina Živković<sup>1,2</sup>, Bojana Stamenković<sup>1,2</sup>*<sup>1</sup>*Klinika za reumatologiju Institut Niška Banja*<sup>2</sup>*Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu*

**Uvod:** Osteoporoza je bolest nazvana „tihim ubicom 21. veka“, zbog svoje kliničke prezentacije koja se odlikuje minimalnim kliničkim znacima pre nego što pacijenti dožive prelom kostiju. Prevalenca osteoporoze kod žena u premenopauzi varira od 0,5% do 50% u zavisnosti od proučavane populacije, korišćene definicije osteoporoze.

**Prikaz slučaja:** Bolesnica M.P. 46 godina starosti, pušač. U menopauzi od 42. godine; u porodičnoj anamnezi navodi osteoporozu.

Pacijentkinja je u 27-oj godini života, pri manjem fizičkom opterećenju, zadobila prelom desne klavikule i skapule. Upućena je reumatologu zbog verifikovanih osteoporotičnih promena na rebrima. Prilikom denzitometrije, u nivou L2-L4 T skor iznosi -2.5 SD, a radiografski snimak torakalne kičme ukazuje na difuznu osteoporozu sa frakturom pršljenjskih tela Th8 i Th9. Iste godine je ispitivana u Institutu za endokrinologiju KCS, kada je njen BMI (*Body Mass Index*) bio 16.27 kg/cm<sup>2</sup>. Radiografski nalaz LS kičme je ukazivao na frakturu L1, uz očuvane vrednosti PTH (17.5..22.2 pmol/L), vitamina D (43 ng/ml) i kalcijuma u krvi i urinu. Nije ustanovljena endokrinološka etiologija kao razlog nastanka rane osteoporoze. Pacijentkinja je otpuštena kući sa preporukom terapije bisfosfonatom - alendronska kiselina, hormonskom supstitucionom terapijom-norgesterol, estradiovalvaret uz preparate kalcijuma i hoplekalciferola. Samoinicijativno je prestala da uzima hormonsku supstitucionu terapiju nakon šest meseci. Lečena je u kontinuitetu 5 godina alendronskom kiselinom, a potom narednih 11 godina ibandronskom kiselinom. Na denzitometriji 2017.g. na LS kičmi Z skor: -3.5 SD, a u nivou kuka: -2.5 SD, dok je 2019.g. u nivou LS kičme T skor: -3.6 SD, na kuku:-2.5 SD. Prvi pregled reumatologa Instituta “Niška Banja” je realizovan 2021.g. kada su verifikovane niže vrednosti vitamina D (14.4 ng/ml), uz očuvane vrednosti PTH (26 pmol/L). Predložena je terapija Denosumabom, uz hoplekalciferol i savet za prestanak pušenja. Prva doza Denosumaba je ordinirana marta 2022.g. Jula 2022.g. pacijentkinja je zadobila frakturu VIII rebra levostrano. Januara 2023.g. je zadobila frakture Th6 i Th7. Januara 2023.godine na radiografiji kičmenog stuba su utvrđene frakture Th6-Th10, L1. Aprila 2023.g. vrednosti PTH, ALP i vitamina D (110.4 nmol/L) su bile u granicama normale. Na denzitometriji juna 2024.g. i dalje se održava niska koštana gustina- u nivou L1-L4 T skor: -4.0 SD. Kako se radi o pacijentkinji koja je zadobila prelom klavikule, skapule i pršljenjskih tela, uključena je terapija bisfosfonatima koja je sprovedena u narednih 16 godina. Zbog održavanja niske koštane gustine u terapiju je ordiniran Denosumab, ali je pacijentkinja zadobila frakturu rebra i multiple frakture pršljena zbog čega se razmatra terapija Teriparatidom.

**Zaključak:** Osteoporoza kod žena u reproduktivnom periodu je veoma retka i teško se prepoznaje. Dijagnoza se postavlja uglavnom nakon kliničke manifestacije u vidu preloma kostiju pri maloju traumi. Utvrđivanje etiologije, postavljanje dijagnoze i samo lečenje zahteva multidisciplinarni pristup. Trenutni tretman osteoporoze kod mladih osoba se u velikoj meri oslanja na studije koje uključuju žene u postmenopauzi i starije muškarce. Potreban je snažniji istraživački fokus na optimizaciji dijagnoze i praćenju toka lečenja i osteoporoze u premenopauzalnom periodu.

P 19

## PRIMENA RITUKSIMABA U LEČENJU SJOGRENOVOG SINDROMA SA HRONIČNOM INFLAMATORNOM DEMIJELNIZIRAJUĆOM POLINEUROPATIJOM – PRIKAZ PACIJENTA

*Uroš Đorđević<sup>1</sup>, Olivera Radmanović<sup>1</sup>, Anja Azanjac<sup>1,2</sup>, Aleksandra Tomić Lučić<sup>1,2</sup>,  
Mirjana Veselinović<sup>1,2</sup>, Suzana Đorđević Gajić<sup>1</sup>, Danijela Bazić Sretenović<sup>1,2</sup>,  
Gorica Kostić<sup>1</sup>, Anja Milojević<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>*Univerzitetski klinički centar Kragujevac,*

*Klinika za reumatologiju i alergologiju, Klinika za neurologiju*

<sup>2</sup>*Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu*

**Uvod:** Hronična inflamatorna demijelinizirajuća polineuropatija (HIDP) je autoimunski neurološki poremećaj koji se odlikuje progresivnom slabošću i ispadima senzibiliteta ekstremiteta. Uslovljena je oštećenjem mijelinskih ovojnica perifernih živaca. Iako može nastati u bilo kom uzrastu i u oba pola, češće se sreće kod mladih muškaraca. Često se ispoljava malaksalošću, trnjenjem, parestezijama i slabošću ruku i nogu. HIDP se može javiti u sklopu Sjogrenovog sindroma. Za njihovo lečenje se primenjuju kortikosteroidi, ciklofosfamid, antimalarici i intravenski imunoglobulini a u slučaju refraktarnosti se može primeniti rituksimab, monoklonsko antitelo upravljeno protiv CD-20.

**Prikaz bolesnika:** U radu je prikazan bolesnik čija je bolest počela utrulošću šaka i potkolenica, te slabošću sva četiri ekstremiteta, dominantno muskulature noge. U daljem toku bolesti dolazi do intenziviranja tegoba koje su kulminirale nemogućnošću samostalnog hoda. Prilikom hospitalizacije je sprovedeno je opsežno neurološko ispitivanje, te na osnovu kliničke slike, toka bolesti, biohemijskog pregleda likvora koji ukazuje na hiperproteinorahiju i elektrofiziološkog nalaza zaključeno je da se radi o hroničnoj inflamatornoj demijelinizirajućoj polineuropatiji. Primenjena je pulsna kortikosteroidna terapija na koju dolazi do povlačenja senzorne simptomatologije i redukcije slabosti. Nakon mesec dana dolazi do recidiva bolesti. Uprkos primenjenoj kortikosteroidnoj terapiji održavanja nema neurološkog poboljšanja te su u terapiju uvedeni intravenski imunoglobulini. Na primenjenu terapiju bolesnik je povoljno odreagovao. Sprovedeno je serološko ispitivanje i po pristizanju pozitivnih vrednosti RF, ANA i anti-SSA, učinjeni su Širmerov test i biopsija pljuvačnih žlezda na osnovu kojih je postavljena dijagnoza Sjogrenov sindroma udruženog sa HIDP. Započeto je lečenje pulsним dozama ciklofosfamida, srednjim dozama kortikosteroida i antimalaricima. Uprkos primenjenoj imunomodulatornoj terapiji neurološka simptomatologija se održava te ja pacijent prikazan reumatoškom konzilijumu i etičkom odboru UKC Kragujevac koji su odobrili uvođenje rituksimaba u terapiju. Na primenjenu biološku terapiju dolazi do redukcije neuroloških tegoba.

**Zaključak:** Rituksimab se pokazao kao dragocena terapijska alternativa u lečenju Sjogrenovog sindroma sa HIDP refraktornog na konvencionalnu imunomodulatornu terapiju.

**Ključne reči:** HIDP, Sjogrenov sindrom, refraktarnost, rituksimab, biološka terapija

P 20

## PROCENA NARUŠENOSTI RAVNOTEŽE OBOLELIH OD PRIMARNE FIBROMIJALGIJE TOKOM IZVOĐENJA DVOSTRUKIH ZADATAKA POMOĆU SENZORA POKRETA I METODE AKCELEROMETRIJE: PILOT STUDIJA-PRESEKA

Zoran Veličković<sup>1</sup>, Marija Novičić<sup>2</sup>, Nikola Šuljagić<sup>2</sup>, Ivan Soldatović<sup>3,4</sup>, Milica Janković<sup>2</sup>, Slavica Pavlov Dolijanović<sup>1,4</sup>, Goran Radunović<sup>1,4</sup>

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

<sup>2</sup>Elektrotehnički fakultet, Beograd

<sup>3</sup>Institut za medicinsku statistiku i informatiku

<sup>4</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

**Uvod:** Narušenost motornih funkcija, hoda i ravnoteže, kod pacijenata sa fibromijalgijom ima ogroman negativan efekat na svakodnevno funkcionisanje povećavajući rizik za padove; zbog toga ona mora biti dijagnostifikovana rano, tačno i pouzdano kako bi se na vreme sprovela rehabilitacija. Međutim, većina testova za procenu ravnoteže promene detektuju u odmakloj fazi, dok je oprema za testiranje balansa skupa i zahteva laboratorijske uslove. Senzori pokreta, kao što su akcelerometri, se mogu koristiti za prikupljanje i analiziranje podataka tokom izvođenja različitih zadataka, a njihova prednost je to što su mali, jeftini, prenosivi, bežični, i mogu da ih koriste i sami ispitanici u svojim domovima. Primarnu fibromijalgiju karakteriše snižena kognicija koja je uslovljena drugim simptomima poput bola, zamora i depresije. Paradigma vršenja dvostrukih zadataka (engl. dual-task) predstavlja surogat za aktivnosti svakodnevnog života (engl. activities of daily living) i pomaže nam da razumemo kako motorne i kognitivne funkcije međusobno deluju.

**Cilj rada:** Ispitati sposobnost senzora pokreta i metoda akcelerometrije da prepoznaju narušenost statičke i dinamičke ravnoteže u uslovima izvođenja dvostrukih zadataka kod obolelih od primarne fibromijalgije

**Materijal i metode:** U ovu studiju preseka je uključeno 29 pacijenata sa nelečenom primarnom fibromijalgijom kao ispitivana grupa (3 M, 26 Ž, 48,8±7.75 g) i 31 po polu i godinama mečovani zdravi ispitanici. Svi ispitanici su nosili 2 tri-aksijalna akcelerometra: jedan na donjem delu leđa (L4-L5 spoj), a drugi preko desne prednje-gornje spine ilijake (kuk). Statička ravnoteža je ispitivana modifikovanom Rombergovim testom kroz četiri zadatka (otvorene/zatvorene oči i dodavanjem kognitivnog zadatka). Dinamička ravnoteža je testirana testom hodanja: bazični hod (niz koridor dug 20 m i nazad do početne linije), hod sa motornim zadatkom (nošenje pune čaše vode), sa kognitivnim zadatkom (serijsko oduzimanje od broja 100), i hod sa kombinovanim motorno-kognitivnim zadatkom. Neobrađeni podaci su sa senzora prebacivani na tablet preko Wi-Fi konekcije a onda na centralni server gde se vršila obrada i analiza dobijenih signala. Karakteristika signala koja se koristila za diskriminaciju “zdravih” i “obolelih” je bila SMA (engl. summed magnitude area) koja se izračunava:

$$SMA = \sum_{k=1}^N [|a_x[k]| + |a_y[k]| + |a_z[k]|]$$

gde N predstavlja ukupan broj uzoraka u podacima, a  $a_x$ ,  $a_y$  and  $a_z$  su tri ravni akcelerometra.

**Rezultati:** 31% pacijenata (9/29) su imali samo primarnu fibromialgiju, dok je 45% (13/29) imalo kao komorbiditet i nisku gustinu kostiju, osteopeniju ili osteoporozu. Tokom testiranja statičke ravnoteže, vrednosti SMA su bile značajno veće kod ispitivane grupe u odnosu na zdrave kontrole ( $p < 0.05$ ) koristeći podatke sa senzora na kuku, a razlika je bila još izraženija sa usložnjavanjem Rombergovog testa, posebno sa zatvorenim očima ( $p < 0.01$ ). Što se tiče hoda i



dinamične ravnoteže razlike su bile statističke značajne sa većim vrednostima SMA u ispitivanoj grupi i to u bazičnom hodu, kao i u uslovima dodavanja zadataka ( $p < 0.05$ ) koristeći podatke sa senzora na leđima. Međutim, sa uslozljavanjem hoda motornim, kognitivnim i kombinovanim zadatkom razlike u SMA nisu bile izraženije kao što je to bio slučaj sa statičkom ravnotežom ( $p > 0.05$ ).

**Zaključak:** U uslovima vršenja dvostrukih zadataka veća je verovatnoća da će biti narušena statička ravnoteža u poređenju sa dinamičkom. Ovo se objašnjava time da se ravnoteža održava vizuelnim sistemom i ukazuje na narušenu propriocepciju kod pacijenata sa fibromijalgijom što treba dalje istražiti. Senzori pokreta i akcelerometrija se potencijalno mogu koristiti za evaluaciju različitih rehabilitacionih protokola za poboljšanje ravnoteže i smanjenje padova i potencijalnih preloma. Pacijenti sa fibromijalgijom u našoj studiju nisu imali terapiju i buduća istraživanja trebaju biti usmerena na efekte antiepileptika i antidepresiva na kognitivni status, koordinaciju pokreta i rizik od padova s obzirom da obe grupe lekova imaju opisane kognitivne i motorne neželjne efekte.

P 21

**POJAVA NEŽELJENIH EFEKATA METOTREKSATA KOD PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM – PRIKAZ REZULTATA JEDNOG CENTRA***Nevena Dinić<sup>1</sup>, Nikola Krstić<sup>2</sup>, Jovana Cvetković<sup>1</sup>, Sonja Stojanović<sup>1,2</sup>*<sup>1</sup>*Klinika za reumatologiju, Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“*<sup>2</sup>*Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu*

**Uvod:** Metotreksat (MTX) je zlatni standard i prvi terapijski izbor u lečenju reumatoidnog artritisa (RA). Međutim, terapija MTX-om se prekida najčešće zbog neželjenih efekata. U svakodnevnoj praksi je neophodan redovan klinički i laboratorijski monitoring potencijalnih neželjenih efekata ovog leka.

**Cilj rada:** je utvrđivanje učestalosti neželjenih efekata MTX-a kod starijih i mlađih pacijenata sa RA i njihov uticaj na dalji nastavak terapije MTX-om.

**Materijal i metode:** U istraživanje je uključeno 140 pacijenata sa RA koji su imali zabeležen jedan ili više neželjenih efekata prilikom primene terapijskih doza MTX-a i koji su bili hospitalizovani na Klinici za reumatologiju Instituta “Niška Banja” u periodu od juna 2023. do februara 2024. godine. Podeljeni su u dve starosne grupe u odnosu na vreme postavljanja dijagnoze RA: prva, starija grupa je obuhvatila pacijente koji imaju  $\geq 60$  godina, a druga, mlađa, one koji imaju  $< 60$ . Statistička obrada podataka izvršena je primenom SPSS 20.0 programskog paketa, uz primenu Studentovog t-testa i Pirsonovog hi-kvadrat testa za utvrđivanje razlika među grupama.

**Rezultati:** U prvoj grupi je bilo 34 pacijenata prosečne starosti  $65,53 \pm 4,96$ , a u drugoj grupi 106 pacijenata prosečne starosti  $46,77 \pm 10,43$  godina. Slična je distribucija polova u prvoj i drugoj grupi (redom 11,8% i 11,3% muškaraca; 88,2% i 88,7% žena). Kod mlađih pacijenata prosečno prođe 6 godina dok se ne ispolji prvi neželjeni efekat MTX-a, dok je kod starijih period do ispoljavanja prvog neželjenog događaja na MTX značajno kraći i iznosi 2.9 godine ( $p < 0,05$ ). U starijoj grupi je bilo više pacijenata koji su imali pojavu prvog neželjenog efekta u prvom mesecu i u prvoj godini od uvođenja MTX u terapiju u odnosu na mlađu grupu (redom 10,3% i 35,9% kod starijih, 8,9% i 19,8% kod mlađih) ( $p > 0,05$ ). U obe grupe najčešći neželjeni efekti MTX-a su hepatotoksičnost i gastrična intolerancija (kod starijih redom 38,2% i 32,4%, dok kod mlađih 48,1% i 52,8%). Pojava nefrotoksičnosti, hematotoksičnosti, lokalnih reakcija, mukokutanih reakcija i infekcija je bila ređa. Zastupljenost gastrične intolerancije je statistički značajno veća kod mlađe grupe u odnosu na stariju ( $p < 0,05$ ). Metotreksat je u većem procentu bio isključen zbog neželjenih efekata kod starije grupe pacijenata (43,6%) u odnosu na mlađu grupu (29,7%) ( $p > 0,05$ ). Najčešći razlozi za prekid terapije MTX-om u starijoj grupi bili su hepatotoksičnost (43,75%) i nefrotoksičnost (31,25%), a u mlađoj grupi gastrična intolerancija (50%) i hepatotoksičnost (34,37%). Rane neželjene efekte su češće imale mlađe žene ( $p = 0,058$ ), ali pol nije uticao na isključivanje MTX-a ni kod starijih ni kod mlađih pacijenata.

**Zaključak:** Ukupan broj neželjenih događaja na MTX je češći kod starijih u odnosu na mlađe pacijente sa RA. Prvi neželjeni efekti ovog leka se nešto brže javljaju kod starijih pacijenata sa RA. Kod mlađih pacijenata sa RA se značajno češće javlja gastrična intolerancija na MTX.

P 22

## SLIČNOSTI I RAZLIKE IZMEĐU GIHTA I REUMATOIDNOG ARTRITISA – PRIKAZ BOLESNIKA

Ksenija Bošković<sup>1,2</sup>, Jelena Zvekić-Svorcan<sup>1,2</sup>, Saša Deležan<sup>2</sup>, Ljubica Dražić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu

<sup>2</sup>Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad

**Uvod:** Urični artritis (Giht) se karakteriše nakupljanjem kristala mokraćne kiseline oko i u sinovijalnim zglobovima i formiranja tofusa na različitim lokalizacijama u organizmu. Najčešće asimetrično zahvata sitne zglobove prstiju stopala i šaka uzrokujući deformacije istih. Reumatoidni artritis (RA) zahvata sinoviju sitnih zglobova prstiju šaka i stopala simetrično, praćeno jutarnjom ukočenošću i njihovom deformacijom. Dugo se smatralo da jedno oboljenje isključuje drugo, međutim sve je više dokaza koji demantuju ovu tvrdnju.

**Cilj rada:** Prikaz slučaja pacijenta sa akutizacijom hroničnog oblika gihta, kao i sličnosti i razlike između gihta i RA.

**Materija i metode rada:** Pacijent (71 god.) upućen radi dijagnostičke evaluacije RA, zbog bola i otoka u perifernim zglobovima, posebno šaka i stopala. Bol je izražen na drugom prstu i dorzumu levog stopala i u desnoj šaci. U kliničkom nalazu, dominira lokalni mekotkivni otok sa hiperemijom okolne kože na PIP5 i MCP5 zgloba desne šake, kao i na drugom prstu levog stopala koje je praćeno perutanjem kože dorzuma sa sekvelom od secernacije. Prve tegobe su nastale pre oko 40 godina, u vidu otoka i bola MTP1 zgloba oba stopala. Od komorbiditeta, koji govore u prilog metaboličkom sindromu prisutan je visok krvni pritisak i hiperlipoproteinemija uz povećan obim struka i centralni tip gojaznosti. Ishrana je bogata životinjskim proteinima uz svakodnevnu konzumaciju alkohola. U inicijalnim laboratorijskim nalazima povišene su vrednosti reaktanata akutne faze upale (SE 95; CRP 34.8), blago povišene vrednosti mokraćne kiseline, RF negativan, Waaler Rose test negativan. Načinjeni su radiografski i UZ snimci obe šake i oba stopala, uz kontrolnu laboratorijsku analizu i UZ abdomena. Na RTG snimcima šaka i stopala opisane su degenerativne promene sa artrozom, uz senke intraosalnih i mekotkivnih tofusa. Na UZ dijagnostici oba stopala i obe šake opisane su artroitične promene sa intraartikularnim izlivima uz mekotkivne tofuse formirane u subkutisu. Na nalazu UZ abdomena verifikovana je lako steatozna jetra, žučna kesa bez znakova inflamacije i kalkuloze, znaci mikrokalkuloze u desnom bubregu. Započeta je kortikosteroidna terapija u opadajućim dozama uz nastavak dosadašnje terapije. Došlo je do kliničkog poboljšanja, smanjenja bola i zapaljenja. Na kontrolnom pregledu, pacijent se oseća bolje uz regresiju promena na zahvaćenim zglobovima. U kontrolnim laboratorijskim nalazima uočava se trend pada vrednosti reaktanata akutne faze upale i mokraćne kiseline nakon korigovane terapije.

**Rezultati:** Kod ovog pacijenta se na osnovu anamnestičkih podataka i pregleda mogla postaviti radna dijagnoza gihta. Međutim, kako hronični oblik gihta i RA imaju sličnosti u ispoljavanju tegoba, dodatnim dijagnostičkim procedurama su se morali isključiti preklapanje ova dva oboljenja i započeti adekvatno lečenje.

**Zaključak:** U metaboličkim i autoimunim zapaljenskim reumatskim bolestima značajna je supresija zapaljenskog odgovora. Sa tim ciljem u terapiju je dodata kortikosteroidna terapija, postavljena je dosadašnja urikozurična terapija uz savet za higijensko dijetetski režim načina života, što je dovelo do remisije bolesti.

P 23

**UTICAJ RANE MENOPAUZE I ALKAPTONURIJE NA RAZVOJ TEŠKE OSTEOPOROZE – PRIKAZ BOLESNICE***Nataša Bastaja<sup>1</sup>, Biljana Erdeljan<sup>1</sup>, Ksenija Bošković<sup>1,2</sup>, Jelena Zvekić-Svorcan<sup>1,2</sup>*<sup>1</sup>*Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad*<sup>2</sup>*Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu  
Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad*

**Uvod:** Osteoporoza predstavlja rasprostranjenu, tiho napredujuću bolest koštanog tkiva koja se karakteriše smanjenom koštanom gustinom i poremećenom mikroarhitektonikom, što uzrokuje veću predispoziciju koštanih preloma. Za razliku od osteoporoze, alkaptonurija se smatra retkom, naslednom bolesti koja nastaje usled nedostatka enzima oksidaze što posledično dovodi do nakupljanja homogentizinske kiseline u pojedinim tkivima, između ostalog i u tkivu kostiju, dovodeći do njihovog oštećenja, povećavajući rizik za osteoporozu i prelome kostiju.

**Cilj rada:** Prikazati slučaj bolesnice koja boluje od osteoporoze i retke enzimske bolesti.

**Prikaz slučaja:** Kod bolesnice, starosti 58.godina, prema važećim kriterijumima koštane densitometrije postavljena je dijagnoza osteoporoze u njenoj 45. godini života. Rana menopauza nastupila je u 38. godini života. Terapija osteoporoze sprovedena je bisfosfonatima, odgovarajućom suplementacijom vitamina D i kalcijuma i fizikalnom terapijom. Ni pored adekvatne terapije, vrednosti DEXA nalaza i koštanih markera nisu bili zadovoljavajući. Prilikom pada u nivou pacijentkinja je zadobila prelom levog ručnog zgloba i trouglaste kosti ručja leve šake. Uočeno je blag lividitet ušne školjke te je naknadnom dijagnostikom utvrđeno je prisustvo retke enzimopatije – alkaptonurije za koju se, prema nalazima iz literature, smatra da odlaganjem polimerizovanih depozita hemogentizinske kiseline i benzohinon sirćetne kiseline u koštano tkivo kompromitujući proces mineraizacije, oštećujući unakrsne veze kolegena, te stimulišući koštanu razgradnju što sve ukupno dovodi do povećanog gubitka koštane mase tj. pogoršanja već postojeće osteoporoze. Obzirom na rezistentnost na terapiju bisfosfonatima i suplementima vitamina D i kalcijuma nameće se potreba za lekom drugog mehanizma dejstva, humanim monoklonskim antitelom, denosumab. I pored adekvatnog lečenja prilikom narednih padova u nivou, zadobila je prelom desnog kuka, a potom VII i VIII rebra sa leve strane.

**Zaključak:** Slučaj teške osteoporoze može se objasniti hereditarnom enzimopatijom i ranom menopauzom, a cilj prikaza je ne samo lečenje osteoporoze već i pokušaj podsticaja na razmišljanje o retkim bolestima u situacijama napredujuće, na lekove nereaktivne osteoporoze.

P 24

## NEŽELJENA DEJSTVA KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM LEČENIH BIOLOŠKOM TERAPIJOM

Jelena Đukić<sup>1</sup>, Tamara Tasić<sup>2</sup>, Ksenija Bošković<sup>1,2</sup>, Tanja Janković<sup>1,2</sup>, Jelena Zvekić-Svorcan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu

<sup>2</sup>Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad

**Uvod:** Nesumnjivo je da je biološka terapija dovela do revolucije u lečenju zapaljenskih reumatskih bolesti, ali je naša dužnost da pratimo nuspojave koje se mogu javljati. Najčešće prijavljivi neželjeni efekti lečenja biološkom terapijom kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA) su hematološki poremećaji, infekcije, alergijske reakcije, gastrointestinalni poremećaji, ali se mogu javiti neurološke i akcidentne major i minor kardiovaskularne manifestacije, maligniteti...

**Cilj rada:** Procena učestalosti javljanja neželjenih efekata kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom lečenih biološkom terapijom.

**Materijal i metode:** U ovoj retrospektivnoj studiji sačinjen je presek neželjenih efekata kod 226 bolesnika sa RA, lečenih biološkim lekovima u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti u Novom Sadu tokom 2024. godine. Statistička obrada podataka je sprovedena u programu SPSS 24.

**Rezultati:** Studija je obuhvatila 85,4% bolesnika ženskog pola i 16,6% muškog pola, prosečno 66,16±11,609 godina starosti. Dužina trajanja bolesti RA kod oko polovine bolesnika je između 5 i 10 godina. Adalimumab je bio terapija izbora u 26,1% slučajeva, tocilizumabom je lečeno 23%, dok je na terapiji etanerceptom bilo 17,3% bolesnika. 35,2% bolesnika lečenih etanerceptom iskusilo je neželjena dejstva, dok je kod tocilizumaba procenat bio 17,7%. Uočena je učestalija pojava neželjenih efekata u ženskoj (16,6%), u odnosu na mušku populaciju (6%). Veći procenat bolesnika čija je dijagnoza RA postavljena pre manje od godinu dana (17,6%) prijavio je neželjene događaje lečenja biološkom terapijom, u odnosu na 10% bolesnika kojima je dijagnoza postavljena pre više od 10 godina. Neželjena dejstva iz grupe klasifikovanih u kategoriju „drugo“ prijavilo je 3,9% bolesnika, dok je 2,3% imalo opštu alergijsku reakciju i lokalnu reakciju na mestu primene leka. Pored neželjenih efekata, 17,2% bolesnika navelo je neefikasnost terapije kao jedan od problema lečenja. Ukupno 34 ispitanika (15%) izjasnilo se da je doživelo neki od neželjenih efekata terapije, od čega je najveći procenat (26,4%) klasifikovan u kategoriju „drugo“, zatim opšte alergijske reakcije i lokalne reakcije na mestu primene leka navodi 14,7% bolesnika, dok je 11,7% bolesnika imalo infekcije i kožne promene.

**Zaključak:** Iz našeg istraživanja možemo zaključiti da efikasnost i benefiti lečenja biološkom terapijom kod bolesnika sa RA višestruko prevazilaze mogućnost ispoljavanja neželjenih dejstava.

## **IZ PROGRAMA ORS-A**



## PRIKAZ VODIČA ZA BOLESNIKE SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

*Predrag Ostojić*

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

Sistemska skleroza je hronična sistemska bolest vezivnog tkiva, koja se karakteriše povećanim stvaranjem i nagomilavanjem vlakana vanćelijskog veziva (pre svega kolagena) u zidove krvnih sudova, kožu i unutrašnje organe. Žene obolevaju oko 10 puta češće od muškaraca. Smatra se da u našoj zemlji ima između 1000–1500 obolelih. Radi se o progresivnoj bolesti, koja vremenom dovodi do poremećaja funkcije brojnih organa i sistema, ograničenja funkcijske i radne sposobnosti, teškog narušavanja kvaliteta života i skraćenja životnog veka.

Vodič je namenjen bolesnicima sa sistemskom sklerozom, da im pomogne da bolje shvate prirodu bolesti i pruži savete kako da se što bolje nose sa svojom bolešću. Rečnikom prilagođenim čitaocu, koji nije medicinski obrazovan, opisuju se uzroci nastanka bolesti, mehanizmi oštećenja tkiva i organa, prve tegobe koje mogu da ukažu bolesniku da je potrebno da se javi lekaru. Detaljno su opisane neophodne dijagnostičke procedure za postavljanje dijagnoze sistemske skleroze. Najveći deo vodiča posvećen je različitim kliničkim manifestacijama bolesti (oštećenju krvnih sudova, kože, pluća, srca, bubrega, organa za varenje i koštano-zglobnog sistema). Opisane su moguće tegobe i komplikacije zahvatanja tih organa. Dat je pregled nefarmakoloških mera, koje mogu da pomognu bolesniku u smanjenju subjektivnih tegoba. Detaljno je opisana savremena medikamentozna terapija i mogući neželjeni efekti lekova koji se koriste u lečenje sistemske skleroze.

Nadam se da će vodič biti od koristi osobama, koje su obobile od sistemske skleroze da bolje razumeju uzroke i prirodu svoje bolesti, da na vreme prepoznaju simptome zahvatanja pojedinih organa i sistema, da shvate neophodnost i značaj pojedinih dijagnostičkih i terapijskih procedura. Edukacija bolesnika o svojoj bolesti neminovno će dovesti do boljeg razumevanja i odnosa između reumatologa i osobe obobile od sistemske skleroze, bolje privrženosti bolesnika dobijenim preporukama, stvoriće mogućnost da bolesnik sam sebi pomogne u lečenju, što sve na koncu treba da rezultuje boljim ishodom lečenja, usporavanjem bolesti, smanjenjem subjektivnih tegoba i očuvanjem kvaliteta života i funkcionalnosti bolesnika.



*Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija  
Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Bosna i Hercegovina*

## PREPORUKE ZA LEČENJE PSORIJAZNOG ARTRITISA

*Mirjana Zlatković-Švenda*

**KRATAK SADRŽAJ:** *EULAR je prvi put objavio smernice za farmakološko lečenje psorijaznog artritisa 2012. godine, a potom ih ažurirao 2015, 2019. i 2023. godine.*

*Prema poslednjim preporukama EULAR-a, pre uključivanja terapije za PsA neophodno je utvrđivanje kliničkih manifestacija bolesti: 1. poliartritis (više od 4 otečena zglobova) sa ili bez daktilitisa 2. mono/oligoartritis 3. entezitis 4 pretežno aksijalna bolest. U slučaju pretežnog zahvata kože i noktiju savetuje se konsultacija dermatologa.*

*Kod bolesnika sa perifernim artritismom (monoartikularna/oligoartikularna ili poliartikularna forma) i neadekvatnim odgovorom na najmanje jedan csDMARD treba započeti lečenje bDMARD. Međutim, tamo gde je periferna bolest ograničena i bez loših prognostičkih faktora, razumno je primeniti još jedan (dodatni) kurs csDMARD pre uvođenja bDMARD/tsDMARD. U ciljanoj terapiji prve linije, mnogobrojni komorbiditeti pacijenata sa PsA favorizuju primenu bDMARD-a, a pošto nijedan bDMARD nije pokazao superiornost u odnosu na ostale, redosled u prioritetima nije dat. Treba naglasiti da se inhibicija CTLA4 ne smatra dobrom opcijom zbog ograničene efikasnosti u kliničkim ispitivanjima. JAKi se ovde obično predlažu kao ciljana terapija druge linije. Kod bolesnika kod kojih bDMARD nije prikladan, JAKi mogu biti relevantna opcija prve linije- nakon csDMARD, ali obavezno pri svakom uvođenju treba proceniti JAKi u odnosu na date potencijalne rizike. Kod pacijenata sa neadekvatnim odgovorom ili netolerancijom na bDMARD ili JAKi, treba razmotriti prelazak na drugi bDMARD ili JAKi, uključujući i jedno prebacivanje u okviru iste grupe. Kod bolesnika sa blagom bolešću i neadekvatnim odgovorom na bar jedan csDMARD, kod kojih ni bDMARD ni JAKi nisu odgovarajući, može se razmotriti inhibitor PDE4. Međutim, treba naglasiti da nedostaju podaci o efikasnosti ovog leka na strukturne promene.*

*Kod bolesnika sa klinički relevantnom aksijalnom bolešću i nedovoljnim odgovorom na NSAIL, inhibicija IL-17A je na prvom mestu, a zatim slede TNF inhibitor, IL-17A/F ili JAK inhibitor. Kod pacijenata sa nedvosmislenim entezitisom i nedovoljnim odgovorom na NSAIL i lokalne injekcije glukokortikoida, treba razmotriti terapiju bDMARD.*

*Za ne-mišićnoskeletne manifestacije psorijaznog artritisa kod zahvaćenosti kože preporučuje se inhibitor IL-17A, IL-17A/F, IL-23 ili IL-12/23, kod uveitisa anti-TNF monoklonsko antitelo, kod IBD inhibitor TNF, IL-23, IL-12/23 ili JAKi.*

*Infekcije su glavni neželjeni događaj kod primene svih DMARD. Kandidijaza (obično mukokutana) je češća kod inhibicije IL-17A, a naročito kod upotrebe IL-17A/F inhibitora.*

*Kod pacijenata u trajnoj remisiji, može se razmotriti smanjenje doze DMARD-a.*

**Ključne reči:** *psorijazni artritis, preporuke za lečenje, aksijalni psorijazni artritis, bolest modifikujući lekovi, biološka terapija, inhibitori TNF, IL-17A inhibitori, IL-17A/F inhibitori, IL-12/23 inhibitori, JAK inhibitori*

## UVOD

Termin „seronegativne varijante reumatoidnog artritisa“, kako je u početku nazivan psorijazni artritis, zauvek je napušten davnih 1960-tih godina, kada je Verna Wright primetila da je povezanost između psorijaze i artritisa više zakonita nego slučajna, te da se pacijenti sa ovom kombinacijom značajno razlikuju od klasičnog reumatoidnog artritisa (RA) (1,2,3).

Tokom vremena utvrđeno je da promene na zglobovima kod bolesnika sa psorijazom mogu imati različite kliničke prezentacije u odnosu na RA, te je vremenom predlagano više različitih klasifikacionih kriterijuma za psorijazni artritis (PsA) kako bi se obuhvatilo što više kliničkih manifestacija ove bolesti: Bennett 1979, Vasey Espinosa 1984, Gladman 1987, Mc Gonagle 1999, Fournie 1999 (3,4,5).

Danas je koncept definicije psorijaznog artritisa značajno evoluirao, te se uvođenjem novih imaging tehnika pojavljuje termin pre-PsA, odnosno rani PsA (sa veoma ranom dijagnozom), što zahteva i novo definisanje ciljeva lečenja i primenu holističkog pristupa u slučaju komorbiditeta (6,7,8,9).

Preporuke za lečenje psorijaznog artritisa do sada su objavljene u Americi, Evropi, Velikoj Britaniji i drugim zemljama od strane različitih udruženja: Američki koledž za reumatologiju/Nacionalna fondacija za psorijazu (ACR/NPF) – 2018. godine (10); Evropska liga za borbu protiv reumatizma (EULAR) – 2012. godine, koje su ažurirane 2015, 2019. i 2023. godine (11,12); Britansko društvo za reumatologiju (BSR) - 2022. godine (13); internacionalna Grupa za istraživanje i procenu psorijaze i psorijatičnog artritisa (GRAPPA), koja je prošle godine proslavila 20 godina postojanja – 2022. godine (14).

Smernice za lečenje psorijaznog artritisa sadrže preporuke zasnovane na dokazima i sistematskom pregledu literature zajedno sa mišljenjem stručnjaka. Za ocenjivanje se najčešće koristi GRADE (Grading for Recommendation Assessment, Development and Evaluation) metodologija. U praksi je veoma bitna procena svakog bolesnika pojedinačno, kao i aktivno uključivanje svakog pacijenta u donošenje odluka, kako bi se procenile njegove potrebe i izabrala optimalna terapija (10).

## PSORIJAZNI ARTRITIS KAO POSEBNA BOLEST

Iako Evropska Studijska Grupa za Spondiloartritise (ESSG) u koncept seronegativnih spondiloartritisa (SpA) iz 1991. godine svrstava i psorijazni arthritis (15), a ASAS grupa 2009. godine vrši podelu svih spondiloartritisa na aksijalne i periferne u zavisnosti od prisustva predominantnih kliničkih karakteristika u vreme pregleda (16), psorijazni artritis je ipak i danas izdvojen kao poseban klinički entitet (17), te se u skladu sa tim za ovu bolest koriste i posebni klasifikacioni kriterijumi iz 2008. godine – CASPAR (4), kao i specifične smernice za dijagnozu, indekse za procenu aktivnosti bolesti i lečenje.

## LEČENJE PSORIJAZNOG ARTRITISA

Lečenje psorijaznog artritisa (PsA) obuhvata farmakološke i nefarmakološke mere. U farmakološkoj terapiji koriste se lekovi za simptomatsko lečenje: nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), glukokortikoidi i lokalne inekcije glukokortikoida. U lekove koji modifikuju tok bolesti-bolest modifikujuće lekove (BML), odnosno disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), koji su do danas licencirani za PsA spadaju: (1) konvencionalni sintetski (CS) lekovi, kao što su metotreksat (MTX), sulfasalazin i leflunomid; (2) biološki lekovi koji ciljaju faktor nekroze tumora (TNF), put interleukina (IL)-12/23 ili IL-23 ili put IL-17A i IL-17A/F i (3) ciljani sintetski- targeted synthetic (TS) DMARD koji inhibiraju Janus kinaze (JAK) ili fosfodiesterazu 4 (PDE4) (Tabela 1).

Tabela 1. Lekovi koji su aktuelno odobreni za lečenje psorijaznog artritisa (decembar 2023)

Tip DMARD (BML)*	Ciljani molekul	Naziv leka
csDMARD (BML) †		Methotrexate
		Leflunomide
		Sulfasalazine
bDMARD (BML) ††	TNF- $\alpha$	Adalimumab
		Certolizumab
		Etanercept
		Infliximab
		Golimumab
	IL-12/23	Ustekinumab
	IL-23-p19	Guselkumab
		Risankizumab
	IL-17A	Ixekizumab
		Secukinumab
IL-17A/F	Bimekizumab	
CTLA4	Abatacept	
tsDMARD (BML) †††	PDE4	Apremilast
	JAK	Tofacitinib
		Upadacitinib

\* **DMARD (BML)**, disease-modifying antirheumatic drug (bolest-modifikujući lek); †csDMARD (csBML), conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug (konvencionalni sintetski bolest-modifikujući lek); ††b DMARD (bBML), biological disease-modifying antirheumatic drug (biološki bolest-modifikujući lek); †††ts DMARD (tsBML), targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug (ciljani sintetski bolest-modifikujući lek); IL, interleukin; JAK, Janus kinaza; PDE4, fosfodiesteraza 4; TNF, faktor nekroze tumora

Od poslednje objavljenih EULAR preporuka za farmakološko lečenje PsA 2019. godine došlo je do značajnih promena u modalitetima lečenja, ažuriranjem podataka o efikasnosti i bezbednosti postojećih lekova, kao i uvođenjem novih lekova sa drugačijim mehanizmom delovanja (14,18,19). Ovde se posebno ističu novi podaci o bezbednosti JAK inhibitora kod inflamatornog artritisa, naročito nakon većih randomizovanih kontrolisanih studija (RCT) ispitivanja tofacitiniba kod reumatoidnog artritisa (RA) (20,21).

Stoga je sada upravo pravo vreme za ažurirane EULAR preporuke za farmakološko lečenje PsA, koje se bave netopikalnim, farmakološkim lečenjem PsA sa posebnim osvrtom na mišićno-skeletne (MSK) manifestacije kao i uticajem komorbiditeta, psorijaze kože, ekstra-MSK manifestacija i sl, na izbor lečenja.

## EULAR PREPORUKE ZA LEČENJE PSORIJAZNOG ARTRITISA

EULAR je prvi put objavio smernice za farmakološko lečenje psorijaznog artritisa 2012. godine, a potom ih ažurirao 2015, 2019 i 2023. godine. U preporukama iz 2023. godine radnu grupu čini upravljačka grupa, 23 stručnjaka i 37 članova iz 19 različitih zemalja (od kojih 15 EULAR-ovih), koje čine 27 reumatologa, 2 dermatologa, 1 specijalista infektivnih bolesti, 2 osobe obolele od PsA, 2 HPR-a i 3 reumatološka/epidemiološka pripravnika (12).

Aktuelne smernice obuhvataju 7 sveobuhvatnih principa (Tabela 2), 11 specifičnih preporuka (Tabela 3) i algoritam lečenja (Grafikon 1).

Tabela 2. Sveobuhvatni principi EULAR-ovih preporuka za lečenje psorijaznog artritisa (2023)\*

Sveobuhvatni principi	Stepen slaganja Mean (SD)
A Psorijazni artritis je heterogena i potencijalno teška bolest, koja može zahtevati multidisciplinarno lečenje	10 (0.1)
B Lečenje bolesnika sa psorijaznim artritisom ima za cilj najbolju negu i mora se zasnivati na zajedničkoj odluci pacijenta i reumatologa, uzimajući u obzir efikasnost, bezbednost, preferencije pacijenata i troškove lečenja	9.7 (0.6)
C Reumatolozi su specijalisti koji prvenstveno treba da brinu o muskuloskeletalnim manifestacijama pacijenata sa psorijaznim artritisom; u prisustvu klinički relevantnog zahvata kože, reumatolog i dermatolog treba da saraduju u dijagnostici i lečenju	9.7 (0.5)
D Primarni cilj lečenja pacijenata sa psorijaznim artritisom je poboljšanje kvaliteta života vezanog za zdravlje, kroz kontrolu simptoma, prevenciju strukturalnih oštećenja, normalizaciju funkcije i uključivanje u društvene aktivnosti; kontrola inflamacije je važna komponenta za postizanje ovih ciljeva	9.9 (0.3)
E U lečenju pacijenata sa psorijaznim artritisom treba uzeti u obzir svaku mišićno-skeletnu manifestaciju i doneti odluke o lečenju u skladu sa tim	9.8 (0.4)
F Prilikom lečenja pacijenata sa psorijaznim artritisom, treba uzeti u obzir ne-mišićnoskeletne manifestacije (koža, oči i gastrointestinalni trakt) i komorbiditete (gojaznost, metabolički sindrom, kardiovaskularne bolesti, depresija)	9.7 (0.7)
G Izbor lečenja treba da uzme u obzir bezbednosna razmatranja u vezi sa pojedinačnim načinima delovanja leka radi optimizacije koristi i rizika	9.9 (0.4)

\*Preuzeto od: Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, *et al.* EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024;83:706-719

Specifične preporuke za lečenje su navedene za periferni artritis, aksijalnu bolest, daktilitis i entezitis, zajedno sa razmatranjem komorbiditeta u pristupu lečenju (Tabela 3). Tabela pokazuje nivo dokaza, stepen preporuke i nivo slaganja među članovima radne grupe (skala 0–10).

**Kod bolesnika sa perifernim artritisom i neadekvatnim odgovorom na najmanje jedan csDMARD treba započeti lečenje bDMARD.** Ova preporuka obuhvata kako pacijente sa monoartikularnom/oligoartikularnom formom tako i one sa poliartikularnom formom bolesti. Međutim, tamo gde je periferna bolest ograničena i bez loših prognostičkih faktora, razumno je primeniti drugi (dodatni) kurs csDMARD pre nego što se uvede bDMARD/ tsDMARD, ukoliko je odluka doneta usaglašavanjem ordinirajućeg lekara i pacijenta. Nakon neuspeha najmanje jednog csDMARD-a, radna grupa kao sledeći korak predlaže jedan od mnogih dostupnih bDMARD-ova (tabela 1).

Tabela 3. Specifične preporuke EULAR-a za lečenje psorijaznog artritisa (2023)\*

Specifične preporuke	Nivo dokaza	Stepen preporuka	Nivo slaganja mean (SD)
1 Lečenje je usmereno na postizanje remisije ili, alternativno, niske aktivnosti bolesti, redovnom procenom aktivnosti bolesti i odgovarajućim prilagođavanjem terapije.	1b	A	9.5 (1.0)
2 Nesteroidni antiinflamatorni lekovi se mogu koristiti za ublažavanje mišićno-skeletnih znakova i simptoma <sup>a</sup> ; lokalne injekcije glukokortikoida su dodatna terapija <sup>b</sup> .	1b <sup>a</sup> , 3b <sup>b</sup>	A, C	9.5 (0.7)
3 Kod pacijenata sa poliartritisom ili sa monoartritisom/ oligoartritisom i lošim prognostičkim faktorima <sup>a</sup> (npr. strukturno oštećenje, povišeni reaktanti akutne faze, daktilitis ili zahvaćenost noktiju), csDMARD treba započeti odmah, sa metotreksatom koji je u prednosti kod onih sa klinički relevantnom zahvaćenošću kože.	1b, 4 <sup>a</sup>	B, C <sup>a</sup>	9.3 (0.8)
4 Kod pacijenata sa perifernim artritisom i neadekvatnim odgovorom na najmanje jedan csDMARD treba započeti terapiju bDMARD	1a	A	9.5 (1.3)
5 Kod pacijenata sa perifernim artritisom i neadekvatnim odgovorom na najmanje jedan bDMARD, ili kada bDMARD nije odgovarajući <sup>a</sup> , može se razmotriti JAKi, uzimajući u obzir bezbednosne podatke*.	1b, 4 <sup>a</sup>	B, D <sup>a</sup>	9.1 (1.5)
6 Kod pacijenata sa blagom bolešću i neadekvatnim odgovorom na najmanje jedan csDMARD, kod kojih ni bDMARD ni JAKi* nisu odgovarajući, može se razmotriti inhibitor PDE4.	1b	B	8.7 (1.1)
7 Kod pacijenata sa nedvosmislenim entezitisom i nedovoljnim odgovorom na NSAIL i lokalne injekcije glukokortikoida, treba razmotriti terapiju bDMARD.	1b	B	9.5 (0.9)
8 Kod pacijenata sa klinički relevantnom aksijalnom bolešću sa nedovoljnim odgovorom na NSAIL, razmotriti terapiju IL-17A inhibitorom, TNF inhibitorom, IL-17 A/F inhibitorom ili JAKi*.	1b	B	9.4 (1.3)
9 Izbor načina delovanja je u odnosu na ne-mišićnoskeletne manifestacije psorijaznog artritisa: kod zahvaćenosti kože prednost ima inhibitor IL-17A ili IL-17A/F, IL-23, IL-12/23; sa uvećanjem anti-TNF monoklonskom antitelu; sa IBD anti-TNF ili inhibitoru IL-23 ili IL-12/23 ili JAKi*.	1b	B	9.6 (0.7)
10 Kod pacijenata sa neadekvatnim odgovorom ili netolerancijom na bDMARD ili JAKi, treba razmotriti prelazak na drugi bDMARD ili JAKi* <sup>a</sup> , uključujući i jedno prebacivanje u okviru iste klase <sup>b</sup> .	1b <sup>a</sup> , 4 <sup>b</sup>	C	9.5 (0.7)
11 Kod pacijenata u trajnoj remisiji, može se razmotriti smanjenje DMARD-a.	2b	B	9.4 (1.2)

\*Preuzeto od: Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, *et al.* EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024;83:706-719

'Blaga bolest' se definiše kao oligoartikularna ili entezitisna forma bez loših prognostičkih faktora uz ograničeno zahvatanje kože; csDMARD (konvencionalni sintetski DMARD): metotreksat, sulfasalazin i leflunomid;

bDMARDs (biološki DMARD): TNF inhibitori (originalni i biosimilari), lekovi koji ciljaju na IL-17, IL-12–23, IL-23-p19 i u kontekstu preporuke broj 10 CTLA4 (citotoksični T-limfocit-povezan antigen 4) inhibitor; inhibitori fosfodiesteraze 4 (PDE4): Apremilast, inhibitori Januse kinaze (JAK): tofacitinib i upadacitinib.

\*KOD KORIŠĆENJA JAK INHIBITORA, potreban je OPREZ kod pacijenata starijih od 65 godina, onih koji su sadašnji ili bivši dugogodišnji pušači, sa istorijom aterosklerotičnih kardiovaskularnih bolesti ili drugih kardiovaskularnih faktora rizika ili sa faktorima rizika za malignitet, sa poznatim faktorima rizika za vensku tromboemboliju; bDMARD, biological disease-modifying antirheumatic drug (biološki bolest-modifikujući lek); csDMARD, konvencionalni sintetski bolest-modifikujući lek; CTLA4, antigen 4 povezan sa citotoksičnim T-limfocitom; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drug (bolest-modifikujući lek); IBD, inflamatorna bolest creva; IL, interleukin; JAKi, inhibitor Janus kinaze; NSAID, nesteroidni antiinflamatorni lek; PDE4, fosfodiesteraza 4; TNF, faktor nekroze tumora.

„a“ i „b“ se koriste za povezivanje dela preporuke sa nivoom dokaza

*JAKi su efikasni u lečenju PsA, ali je radna grupa odlučila da ravnoteža između efikasnosti i sigurnosti, troškova i dugoročnog iskustva trenutno jasno favorizuje preporuku lečenja bDMARD-ovima u odnosu na JAKi. JAKi se stoga obično predlažu kao ciljane terapije druge linije (odnosno u ovom slučaju DMARD treće linije). Treba napomenuti da za neke pacijente JAKi mogu biti relevantna opcija nakon csDMARD, ukoliko bDMARD nije prikladan. Ova 'neprikladnost' uključuje kontraindikacije za primenu bDMARD, praktična pitanja kao što su opredeljenje pacijenta za oralnu primenu, nemogućnost čuvanja leka na regulisanim temperaturama, rizik od loše adherencije kod parenteralne primene leka. Odluka se donosi zajednički, ali pacijenti ipak treba da procene svoje opredeljenje u odnosu na potencijalne rizike.*

*Relevantni komorbiditeti kod mnogih pacijenata sa PsA takođe favorizuju primenu bDMARD-a, pri čemu redosled u prioritetima nije dat, pošto nijedan bDMARD nije pokazao superiornost u odnosu na druge bDMARD, te su u tabeli oni navedeni po numeričkom redosledu ciljanog citokina, a ne prema prioritetu (Tabela 1) (22,23,24). Međutim, treba naglasiti da se inhibicija CTLA4 (antigena 4 povezanog sa citotoksičnim T-limfocitom) ne smatra dobrom opcijom zbog ograničene efikasnosti u kliničkim ispitivanjima (25).*

**Kod bolesnika sa blagom bolešću i neadekvatnim odgovorom na bar jedan csDMARD, kod kojih ni bDMARD ni JAKi nisu odgovarajući,** može se razmotriti inhibitor PDE4. 'Blaga bolest' je definisana kao oligoartikularna ili entezalna forma bez loših prognostičkih faktora uz ograničenu zahvaćenost kože (11,26). FOREMOST istraživanje je kod oligoartikularnog PsA nedavno potvrdilo efikasnost apremilasta u poređenju sa placebo (26). Ipak, razlog da se apremilast kao DMARD predloži tek u 4. liniji, nakon bDMARD i drugih tsDMARDs, zasniva se ne samo na relativno niskoj efikasnosti, već i na nedostatku podataka o strukturnoj efikasnosti (čime se termin 'DMARD' ovde dovodi u nedoumicu, pošto nema dostupnih podataka o inhibiciji progresije oštećenja).

**Kod bolesnika sa klinički relevantnom aksijalnom bolešću i nedovoljnim odgovorom na NSAIL** redosled lekova navedenih u Tabeli 3 je relevantan, što znači da je inhibicija IL-17A na prvom mestu imajući u vidu samo jedno aktuelno dostupno istraživanje lečenja aksijalnog PsA bDMARD, sa Sekukinumab-om (MAXIMIZE studija). Stoga je ovde nivo dokaza jači za inhibiciju IL-17A nego za druge lekove, za čiju su efikasnost podaci izvedeni iz aksijalnog SpA. Na sledećem mestu su inhibitori TNF i to najpre zbog postojećih dugoročnih bezbednosnih podataka, zatim inhibitori IL-17 A/F koji je nedavno odobren za aksijalni SpA i JAK inhibitori koji su opcija obavezno imajući u vidu njihovu bezbednost. JAK-ovi su ovde predloženi u istoj preporuci kao i bDMARD-ovi, jer se komorbiditeti bolesnika sa aksijalnim PsA (dominantnim ili izolovanim) mogu porediti sa bolesnicima sa aksijalnim SpA, te stoga JAK inhibitori mogu ovde imati povoljniji bezbednosni profil u pogledu kardiovaskularnih rizika i rizika od karcinoma. Obzirom na negativna iskustva za inhibitore IL-12/23 u axSpA, inhibitori IL-23 se takođe ne preporučuju ni kod axPsA (27,28,29,30). Treba naglasiti da je aksijalni PsA i dalje izolovan oblik PsA, ali koji se razlikuje u odnosu na aksijalni SpA, što će biti tema istraživanja u budućnosti.

**Ne-muskuloskeletne (ne-MSK) za razliku od muskuloskeletnih (MSK) manifestacija PsA dozvoljavaju razliku u redosledu prednosti preporučenih bDMARD** (Tabela 3- vidi preporuku 9) (26).

Dva istraživanja primene bDMARD u PsA, koja su upoređivala inhibitor IL-17A i anti TNF adalimumab, pokazala su sličnu efikasnost u pogledu zglobova, dok se za kožne promene IL-17A pokazao boljim (22,23). Takođe napominjemo da postoje dokazi o boljoj efikasnosti bDMARD u poređenju sa MTX kod psorijaze kože (i dokazi o razlikama između različitih bDMARD- vidi preporuku 9) (31,32).

Svi bDMARD i JAKi pokazali su efikasnost u pogledu inhibicije radiografske progresije, međutim ovi podaci nedostaju za Apremilast.

Svi bDMARD povećavaju rizik od infekcija (26,33). Rizici TNF inhibitora (TNFi) su dobro poznati. Kandidijaza (obično mukokutana) je češća kod inhibicije IL-17A, a naročito kod IL-17A/F (34,35). Iako su IL-23-p19 inhibitori novija grupa lekova, njihova bezbednost se čini zadovoljavajućom, u skladu sa ustekinumabom, koji takođe targetira IL-23 (p40 lanac) čiji je profil neželjenih događaja dobro poznat i čini se zadovoljavajućim.

Kao opšte pravilo, bezbednost i komorbiditete treba uzeti u obzir kada se donosi odluka o započinjanju terapije biološkim lekom. Potpunije informacije u vezi sa bezbednosnim aspektima bDMARD-a date su u informacijama o proizvodu pojedinačnog leka. Troškove takođe treba uzeti u obzir, ali oni mogu varirati od zemlje do zemlje; uštede troškova se u mnogim zemljama postižu zbog dostupnosti biosimilarnih TNF blokatora i desiće se potencijalno i kod drugih biosimilara u dogledno vreme. Personalizovana medicina je trenutno teško izvodljiva zbog nedostatka individualizovanih prediktora odgovora na lečenje, mada bi ona omogućila optimalan izbor prvog bDMARD (36). Kao što je ranije rečeno, od ključnog je značaja uzeti u obzir fenotip pacijenta i potencijalne ekstra-MSK karakteristike i komorbiditete (37,38).

### **Kombinacija bDMARD-a sa csDMARD-om prve linije**

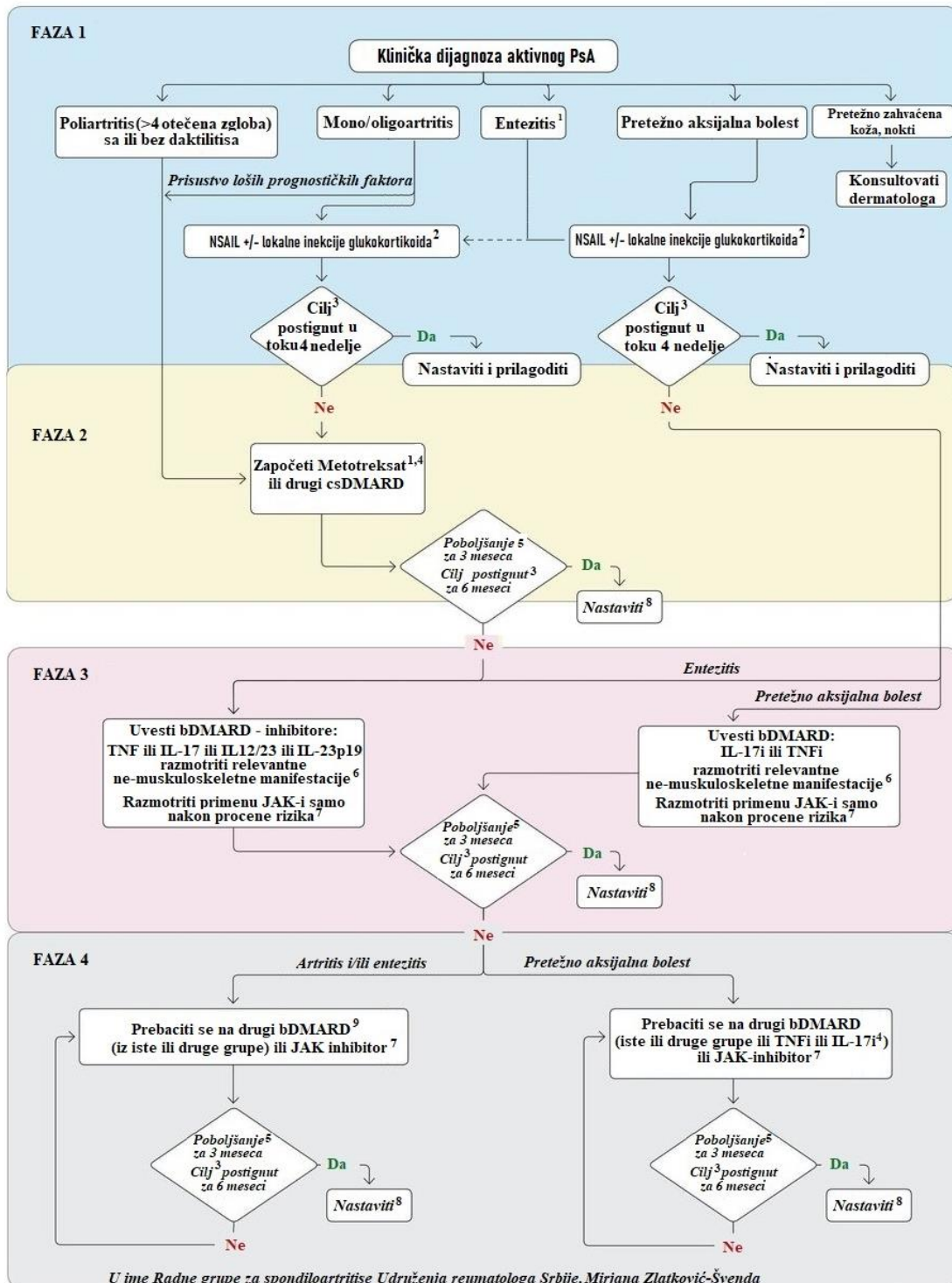
bDMARD-ovi se često daju u kombinaciji sa csDMARD-ovima, kao što je MTX (39,40). Međutim, podaci koji se odnose na prednosti istovremene primene MTX sa ciljanim DMARD oprečni su kod pacijenata sa perifernom bolešću, a takođe nema dokaza o koristi MTX kod pacijenata sa aksijalnim simptomima (27,41,42). Kombinacija MTX sa bDMARDs je istraživana uglavnom kod TNFi, a studije su generalno pokazale sličnu efikasnost sa i bez istovremene primene MTX, mada su neka istraživanja dokazala povećano preživljavanje biološkog leka kada se koristi MTX (43,44,45). Nedavno je velika studija pokazala povećane stope remisije kod kombinovane terapije TNFi i MTX (44). Što se tiče DMARD lekova sa drugim modalitetima delovanja, podaci koji bi podržali komedikaciju sa MTX nedostaju. Sve u svemu, radna grupa je predložila da se prvi bDMARD kombinuje sa prethodno propisanim csDMARD u svim slučajevima kada je pacijent već dobro podnosio takav tretman, a posebno kada je prvi bDMARD TNFi. Obzirom na nedostatak podataka za druge mehanizme delovanja, ne možemo preporučiti komedikaciju, iako bi uobičajena praksa bila da se nastavi sa csDMARD kada se započne bDMARD (pri čemu se doze csDMARD mogu smanjiti po potrebi).

### **ALGORITAM LEČENJA**

Lečenje se započinje nakon postavljanja dijagnoze aktivnog psorijaznog artritisa. Od ključnog značaja za sprovođenje i održavanje terapije PsA kako konvencionalnim tako i biološkim i drugim lekovima je utvrđivanje kliničkih manifestacija bolesti, na osnovu kojih je bolesnika moguće svrstati u jednu od 4 kliničke kategorije:

1. poliartritis (više od 4 otečena zglobova) sa ili bez daktilitisa
2. mono/oligoartritis
3. entezitis
4. pretežno aksijalna bolest

Lečenje konvencionalnim sintetskim bolest modifikujućim lekovima (csBML)-Metotreksat, Leflunomid, Sulfasalazin sprovodi se u slučaju 1. poliartritisa i 2. mono/oligoartritisa sa lošim prognostičkim faktorima. U loše prognostičke faktore spadaju: 5 ili više bolnih ili otečenih zglobova, radiografsko oštećenje zglobova, povišen nivo reaktanata akutne faze (iznad normalnih vrednosti), daktilitis, zahvaćenost noktiju. Za razliku od toga, kod mono/oligoartritisa bez loših prognostičkih faktora lečenje csBML se pokušava nakon neuspeha lečenja nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL) i lokalnih inekcija glikokortikoida (Grafikon 1).



1. Neke studije sugerišu da entezitis može odgovoriti na Methotrexate, ali je nivo dokaza nizak

2. Bez glikokortikoida za aksijalnu bolest

3. Cilj je remisija ili niska aktivnost bolesti (naročito kod dugotrajne bolesti) u skladu sa preporukama treat-to-target

4. Prednost u prisustvu relevantne zahvaćenosti kože, ipak u slučaju pridružene inflamatorne bolesti creva ili uveitisa, preporučuje se TNF monoklonsko antitelo (za IBD), IL-23i ili IL-12/23i ili JAKi

5. Poboljšanje znači smanjenje aktivnosti bolesti najmanje 50%

6. Artritis/entezitis: TNFi ili IL-17i ili IL-12/23i ili IL-23p19i; Koža: IL-17i ili IL-12/23i ili IL-23p19i; JAKi

Uveitis: anti-TNF monoklonsko antitelo; IBD: anti-TNF ili IL-12/23i ili IL-23p19i ili JAKi

PDE4i razmotriti u slučaju blage bolesti ukoliko nisu pogodni bDMARD i JAKi

7. JAK-inhibitori: oprez: stariji od 65 godina, aktuelni ili bivši pušači dugogodišnji, sa aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću u anamnezi ili sa drugim faktorima rizika za KV, za malignitet ili vensku tromboemboliju

8. Razmotriti smanjenje doze kod stabilne remisije

9. Uključujući Abatacept

### Grafikon 1. EULAR-ove preporuke za lečenje psorijaznog artritisa (2023)\*

\*Preuzeto od: Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024;83:706-719



Za buduća istraživanja ostale su mnoge nedoumice u raznim aspektima PsA, kao što su: da li je moguća prevencija progresije od psorijaze do PsA i mogu li se DMARD koristiti u tu svrhu, kriterijumi za dijagnozu ranog PsA i uloga imaging metoda, biomarkeri za identifikaciju pre-PsA, uloga ultrazvuka u donošenju odluke o lečenju, da li je potrebno raditi skrining na PsA kod svih bolesnika sa psorijazom i šta bi taj skrining obuhvatao, identifikacija novih terapijskih targeta, identifikacija biomarkera i genoma za predikciju odgovora na terapiju, razvoj i validacija kompozitivnih skorova za određivanje aktivnosti bolesti kod PsA, istraživanja uvođenja biosimilara u lekove prvog izbora, zajedno sa MTX.

## ZAKLJUČAK

EULAR-ove preporuke za lečenje psorijaznog artritisa iz 2023. godine donose nekoliko novina:

U Sveobuhvatnim principima dodat je novi princip: Izbor leka treba da uzme u obzir bezbednosna razmatranja u vezi sa pojedinačnim načinima delovanja leka kod svakog bolesnika, kako bi se optimizovao odnos koristi i rizika.

U Specifičnim preporukama ima nekoliko izmena. Dodata je nova preporuka: Izbor leka treba da uzme u obzir ne-muskuloskeletne manifestacije povezane sa psorijaznim artritismom; kod bolesnika sa klinički relevantnim zahvaćenošću kože prednost treba dati inhibitoru IL-17A ili IL-17A/F ili IL-23 ili IL-12/23; sa uveitisom na anti-TNF monoklonskom antitelu i sa IBD anti-TNF monoklonskom antitelu ili inhibitoru IL-23 ili IL-12/23 ili JAK inhibitoru.

Izmenjena je Specifična preporuka broj 3, koja sada glasi: u slučaju loših prognostičkih faktora (npr. strukturno oštećenje, povišeni reaktanti akutne faze, daktilitis ili zahvaćenost noktiju), csDMARD treba započeti brzo, pri čemu se prednost daje MTX kod onih sa klinički relevantnim zahvaćenošću kože.

Izmenjena je Specifična preporuka broj 8, koja sada glasi: Kod pacijenata sa klinički relevantnom aksijalnom bolešću sa nedovoljnim odgovorom na NSAIL, treba razmotriti terapiju inhibitorima IL-17A, TNF, IL-17 A/F ili JAK inhibitorima, pri čemu je naveden redosled uvođenja navedenih lekova relevantan (RANIJE je ova preporuka glasila: Kod pacijenata sa klinički relevantnom aksijalnom bolešću sa nedovoljnim odgovorom na NSAIL, treba razmotriti terapiju DMARD, koji je prema trenutnoj praksi inhibitor TNF; a kada postoji relevantna zahvaćenost kože, inhibitor IL-17 može biti poželjniji).

**NAPOMENA:** prevod EULAR preporuka za lečenje psorijaznog artritisa mogu se naći na sajtu Udruženja reumatologa Srbije, [www.ures.org.rs](http://www.ures.org.rs)

### Skraćenice:

PsA, psorijazni artritis

SpA, spondiloartritis

RA, reumatoidni artritis

MSK, muskulo-skeletni

MTX, Metotreksat

DMARD (BML), disease-modifying antirheumatic drug (bolest-modifikujući lek)

csDMARD (csBML), conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug (konvencionalni sintetski bolest-modifikujući lek)- tradicionalni lekovi: Methotrexate, Sulfasalazine, Leflunomide, Hydroxychloroquine, Chloroquine

bDMARD (bBML), biological disease-modifying antirheumatic drug (biološki bolest-modifikujući lekovi): inhibitori TNF, IL-17A, IL-23-p19, IL12/23, IL-17A/F, CTLA4

ts DMARD (tsBML), targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug (ciljani sintetski bolest-modifikujući lekovi): JAK inhibitori, PDE4 inhibitori

IL, interleukin;

JAK, Janus kinaza;

PDE4, fosfodiesteraza 4;

TNF, faktor nekroze tumora

## Literatura

1. Wright V. Psoriatic arthritis: a comparative study of rheumatoid arthritis and arthritis associated with psoriasis. *Annals of the Rheumatic Diseases* **1961**; 20,123.
2. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* **1973**;3:55-78.
3. Zlatkovic-Svenda M, et al. Psoriatic arthritis classification criteria: Moll and Wright, ESSG and CASPAR - a comparative study. *Acta Reumatol Port* **2013**;38(3):172-178.
4. Zlatkovic-Svenda M, Kerimovic-Morina D, Stojanovic R. Psoriatic arthritis criteria evaluation: CASPAR and Modified CASPAR. *Clin Exp Rheumatol* **2011**;29(5):899-900.
5. Zlatkovic-Svenda M, Kerimovic-Morina Dj, Stojanovic R. Clinical evaluation and comparison of the general ESSG and separate Moll and Wright criteria for psoriatic arthritis. *Acta rheum Belgrad* **2008**;38(1-2):5-11.
6. Zabotti A, De Marco G, Gossec L, et al. EULAR points to consider for the definition of clinical and imaging features suspicious for progression from psoriasis to psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* **2023**;82:1162–70.
7. Alharbi S, Ye JY, Lee K-A, et al. Remission in psoriatic arthritis: definition and predictors. *Semin Arthritis Rheum* **2020**;50:1494–9.
8. Ferguson LD, Siebert S, McInnes IB, et al. Cardiometabolic comorbidities in RA and PSA: lessons learned and future directions. *Nat Rev Rheumatol* **2019**;15:461–74.
9. Lubrano E, Scriffignano S, de Vlam K, et al. Triple jump for the optimal management of psoriatic arthritis: diet, sleep and exercise - a review. *RMD Open* **2023**;9:e003339.
10. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* **2019**; 71 (1):5-32.
11. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* **2020**;79 (6):700-712.
12. Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update *Ann Rheum Dis* **2024**;83:706-719.
13. Tucker L, Allen A, Chandler D, Ciurtin C, Dick A, Foulkes A, et al. The 2022 British Society for Rheumatology guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologic and targeted synthetic DMARDs. *Rheumatology (Oxford)* **2022**;61(9):e255-e266.
14. Coates LC, et al; GRAPPA Treatment Recommendations domain subcommittees. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol.* **2022**;18 (8):465-479.
15. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A et al, and the European Spondylarthropathy Study Group. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* **1991**;34:1218-1227.
16. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis: validation and final selection. *Ann Rheum Dis* **2009**;68:777-783.
17. Helliwell PS, Porter G, Taylor WJ, for The CASPAR Study Group. Polyarticular psoriatic arthritis is more like oligoarticular psoriatic arthritis, than rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **2007**; 66(1): 113-117.
18. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al.. EULAR recommendations for the management of Psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* **2020**;79:700–12.
19. Coates L, Gossec L. The updated GRAPPA and EULAR recommendations for the management of Psoriatic arthritis: similarities and differences. *Joint Bone Spine* **2023**;90:105469.

20. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al.. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* **2022**;386:316–26.
21. US food and Drug Administration. Available: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/janus-kinase-jak-inhibitors-drug-safety-communication-fda-requires-warnings-about-increased-risk> [Accessed 12 Aug 2024].
22. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al. SPIRIT H2H study group. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of Ixekizumab and Adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis* **2020**;79:123–31.
23. McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3B trial. *Lancet* **2020**;395:1496–505.
24. Gossec L, Siebert S, Bergmans P, et al.. Persistence and effectiveness of the IL-12/23 pathway inhibitor ustekinumab or tumour necrosis factor inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: 1-year results from the real-world Psabio study. *Ann Rheum Dis* **2022**;81:823–30.
25. Mease PJ, Gottlieb AB, van der Heijde D, et al.. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* **2017**;76:1550–8.
26. Mease P, Gladman D, Coates L, et al. 16-week results from FOREMOST, a placebocontrolled study involving oligoarticular psoriatic arthritis treated with apremilast. *Arthritis Rheumatol* **2023**;75-6.
27. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* **2023**;82:19–34.
28. Helliwell PS, Gladman DD, Chakravarty SD, et al. Effects of ustekinumab on spondylitis-associated endpoints in Tnfi-naïve active psoriatic arthritis patients with physician-reported spondylitis: pooled results from two phase 3, randomised, controlled trials. *RMD Open* **2020**;6:e001149.
29. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* **2019**;71:258–70.
30. Mease PJ, Helliwell PS, Gladman DD, et al. Efficacy of guselkumab on axial involvement in patients with active psoriatic arthritis and sacroiliitis: a posthoc analysis of the phase 3 DISCOVER-1 and DISCOVER-2 studies. *The Lancet Rheumatology* **2021**;3:e715–23.
31. Kerschbaumer A, Smolen JS, Ferreira RJO, et al. Efficacy and safety of pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research informing the 2023 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* **2024**;83:760-774.
32. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, et al.. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* **2022**;5:CD011535.
33. Sbidian E, Chaimani A, Guelimi R, et al.. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* **2023**;7:CD011535.
34. McInnes IB, Asahina A, Coates LC, et al. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). *Lancet* **2023**;401:25–37.
35. Merola JF, Landewé R, McInnes IB, et al.. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor-A inhibitors: a randomised. *The Lancet* **2023**;401:38–48.

36. Miyagawa I, Nakayamada S, Nakano K, et al.. Precision medicine using different biological Dmards based on characteristic phenotypes of peripheral T helper cells in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* **2019**;58:336–44.
37. Leung YY, Eder L, Orbai A-M, et al.. Association between obesity and likelihood of remission or low disease activity status in psoriatic arthritis applying index-based and patient-based definitions of remission: a cross-sectional study. *RMD Open* **2023**;9:e003157.
38. Drosos GC, Vedder D, Houben E, et al.. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* **2022**;81:768–79.
39. Lindström U, di Giuseppe D, Exarchou S, et al. Methotrexate treatment in early Psoriatic arthritis in comparison to rheumatoid arthritis: an observational nationwide study. *RMD Open* **2023**;9:e002883.
40. Lindström U, Di Giuseppe D, Delcoigne B, et al. Effectiveness and treatment retention of TNF inhibitors when used as monotherapy versus comedication with csDMARDs in 15 332 patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* **2021**;80:1410–8.
41. Behrens F, Cañete JD, Olivieri I, et al. Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PSA: a systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* **2015**;54:915–26.
42. Koehm M, Rossmann T, Foldenauer AC, et al. Methotrexate plus ustekinumab versus ustekinumab monotherapy in patients with active psoriatic arthritis (MUST): a randomised, Multicentre, placebo-controlled, phase 3B, non-inferiority trial. *Lancet Rheumatol* **2023**;5:e14–23.
43. Lindström U, di Giuseppe D, Exarchou S, et al. Methotrexate treatment in early Psoriatic arthritis in comparison to rheumatoid arthritis: an observational nationwide study. *RMD Open* **2023**;9:e002883.
44. Lindström U, Di Giuseppe D, Delcoigne B, et al. Effectiveness and treatment retention of TNF inhibitors when used as monotherapy versus comedication with csDMARDs in 15 332 patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* **2021**;80:1410–8.
45. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* **2014**;73:132–7

---

## S U M M A R Y

*Institute of Rheumatology, Faculty of Medicine, University of Belgrade  
Faculty of Medicine Foca, University of East Sarajevo*

## RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS ARTHRITIS

**Mirjana Zlatković-Švenda**

Guidelines for the pharmacological treatment of psoriatic arthritis were first published by EULAR in 2012. They were later revised in 2015, 2019 and 2023. As per the most recent guidelines provided by EULAR, it is essential to identify the clinical presentation of PsA prior to initiating therapy: 1. polyarthritis (more than 4 swollen joints) with or without dactylitis 2. mono/oligoarthritis 3. enthesitis

4. predominantly axial disease. If the affected area mainly focuses on the skin or nails, a dermatologist consultation is advised.

Treatment with bDMARDs should be initiated in patients with peripheral arthritis (monoarticular/oligoarticular or polyarticular form) who do not respond sufficiently to at least one csDMARD. However, it makes sense to start a second (extra) course of csDMARDs before starting bDMARDs or tsDMARDs in cases when peripheral disease is mild and does not have poor prognostic features.

In first-line targeted therapy, the numerous comorbidities of patients with PsA favor the use of bDMARDs, and since no bDMARD has demonstrated superiority over the others, the sequence of priorities is not specified. It is important to note that CTLA4 inhibition is not regarded as a promising alternative because of its poor clinical trial efficacy. JAKs are usually suggested here as second-line targeted therapy. After csDMARD, JAKi may be a relevant first-line option for patients in whom bDMARD is not appropriate; nevertheless, JAKi must be evaluated in relation to the given potential risks at each introduction. In patients with an inadequate response or intolerance to bDMARDs or JAKi, switching to another bDMARD or JAKi should be considered, including one switch within the same group. PDE4 inhibitors may be recommended for patients with mild disease who have not responded well to at least one csDMARD and who do not respond well to bDMARD or JAKi and in whom neither bDMARD nor JAKi are suitable. It should be noted, nonetheless, that information regarding this medication's structural efficacy is scarce.

In patients with clinically relevant axial disease and insufficient response to NSAIDs, inhibition of IL-17A is recommended first, followed by TNF inhibitor, IL-17 A/F or JAK inhibitor. In patients with unequivocal enthesitis and who do not respond well to NSAIDs and local glucocorticoid injections, bDMARD therapy should be considered.

For non-musculoskeletal manifestations of psoriatic arthritis when the skin is involved, an inhibitor of IL-17A, IL-17A/F, IL-23 or IL-12/23 is recommended, for uveitis an anti-TNF monoclonal antibody is preferred, for IBD an inhibitor of TNF or IL-23, IL-12/23 or JAKi.

The most common side effect of all DMARDs is infection. Candidiasis (usually mucocutaneous) is more common with IL-17A inhibition, and especially with the use of IL-17A/F inhibitors.

In patients in sustained remission, DMARD dose reduction may be considered.

Keywords: psoriatic arthritis, treatment recommendations, axial psoriatic arthritis, disease modifying drugs, biological therapy, TNF inhibitors, IL-17A inhibitors, IL-17A/F inhibitors, IL-12/23 inhibitors, JAK inhibitors

## TERAPIJA HRONIČNOG BOLA KOD REUMATSKIH BOLESNIKA

Katarina Vagić

Institut za reumatologiju, Beograd

### Sažetak:

Bol je neprijatan senzorni i emotivni doživljaj, koji je povezan ili deluje da je povezan sa postojećim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. (1) U odnosu na trajanje bol se deli na akutan i hroničan. Hroničan bol je udružen sa pratećom simptomatologijom, kao što su promene raspoloženja, nesanica, fizička nesposobnost. (2) Zbog toga se smatra bolešću za sebe, značajno smanjuje radnu sposobnost, životne aktivnosti i narušava kvalitet života. Predstavlja veliki socijalni i ekonomski problem, ali i veliki izazov za lečenje. (3)

Nijedan bolesnik sa hroničnim bolom ne sme da živi ili da umre sa nelečenim bolom. Neotklonjeni bol ne izaiva samo patnju bolesnika, već i njegove porodice i prijatelja. Prema najnovijoj klasifikaciji, hronični bol se može podeliti na hronični primarni i sekundarni bol. Prema mehanizmu nastanka bol se može podeliti na nociceptivan, neuropatski i mešoviti. (1) Idealno lečenje hroničnog reumatskog bola podrazumeva multimodalni pristup, integrišući farmakološku i nefarmakološku terapiju. Pri izboru farmakološke terapije treba se voditi preporučenim smernicama baziranim na intenzitetu bola, ali treba uzeti u obzir i kvalitet bola. Insistira se na individualnom pristupu, u smislu sagledavanja prisutnih komorbiditeta, konkomitantne terapije i psihičkog statusa pacijenta. Nefarmakološka terapija hroničnog bolnog sindroma uključuje fizikalnu terapiju, psihoterapiju (kognitivno bihevioralna terapija, tehnike relaksacije i meditacija), akupunkturu i fizičku aktivnost (aerobne vežbe, vežbe istezanja, hidrokineziterapija). (4) Edukacija pacijenta o prirodi hroničnog bola i terapijskim mogućnostima je veoma značajna i osnovni je preduslov za dobru komplijansu.

Multidisciplinarni programi efikasniji, isplativiji i superiorniji u odnosu na jednodisciplinarnu tretmane ili ambulantnu rehabilitaciju. (5)

**Ključne reči:** hroničan bol, analgezija, reumatske bolesti.

### Literatura

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep 1;161(9):1976-1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939. PMID: 32694387; PMCID: PMC7680716.
2. Yoo YM, Kim KH. Current understanding of nociplastic pain. *Korean J Pain*. 2024 Apr 1;37(2):107-118. doi: 10.3344/kjp.23326. Epub 2024 Mar 20. PMID: 38504389; PMCID: PMC10985487.
3. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2082-2097. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7. PMID: 34062143.
4. Flynn DM. Chronic Musculoskeletal Pain: Nonpharmacologic, Noninvasive Treatments. *Am Fam Physician*. 2020 Oct 15;102(8):465-477. PMID: 33064421.
5. Staudt MD. The Multidisciplinary Team in Pain Management. *Neurosurg Clin N Am*. 2022 Jul;33(3):241-249. doi: 10.1016/j.nec.2022.02.002. Epub 2022 May 25. PMID: 35718393.

## MULTIMODALNI PRISTUP LEČENJU HRONIČNOG BOLA U REUMATSKIM BOLESTIMA

*Aleksandra Karadžov Nikolić*

*Institut za reumatologiju, Beograd*

### **Sažetak:**

U ambulanti za lečenje reumatskog bola Instituta za reumatologiju, primenjujemo individualan pristup u lečenju, u zavisnosti od vrste bola, osnovne dijagnoze i potreba pacijenata.

Pored ordiniranja peroralne analgetske terapije, u saradnji sa Dnevnom bolnicom, dobili smo mogućnost primene minimalno invazivnih tehnika – infiltracija „trigger“ tačka, paravertebralne infiltracije (fasetni sindrom i bol u donjem delu leđa), tetivne (tendinitisi i tendinopatije) i trohantarične infiltracije, infiltracije iliotibijalnog trakta i kokcigodinije, a od nedavno i supraskapularne blokade kod bolnog ramena. Pored toga, imamo mogućnost primene polivitaminske parenteralne terapije uz opservaciju pacijenata i praćenje efekata terapije.

Trigger tačka je mesto najjačeg mišićnog bola - okidač - odakle se bol neravnomerno širi u druge delove zahvaćenog mišića ili susedne mišiće. Infiltracija se vrši kombinacijom lokalnog anestetika i kortikosteroida. Blokada supraskapularnog nerva kortikosteroidima pokazuje odlične rezultate već nakon 3 dana, u smislu povećanja obima pokreta i smanjenja intenziteta bola.

Fibromijalgija je stanje koje karakteriše stalan difuzno rasprostranjen muskuloskeletni bol, praćen lošim snom, kognitivnim oštećenjem i umorom. Lečenje antidepresivima i koanalgeticima je često bez značajnog pozitivnog efekta. U poslednje vreme se u lečenju fibromijalgije sve više primenjuje vitaminski i nutritivni tretman, uz preporuku za redovno vežbanje i promenu načina života.

Pod vitaminskim i nutritivnim tretmanom se podrazumeva primena vitamina B grupe, vitamina C, alfalipoijske kiseline i drugih antioksidanasa i minerala. Vitamini B1, B6 i B12 različitim mehanizmima regulišu nekoliko inflamatornih i neuronskih medijatora kod nociceptivnog i neuropatskog bola. Deluju sinergistički sa analgeticima. Vitamin B12 smanjuje ektopično ispucavanje nerva, te tako ublažava bol. Istraživanja pokazuju povezanost između bolova u vratu i donjem delu leđa sa suboptimalnom dozom vitamina C i povlačenje bola nakon 2 nedelje suplementacije, kada se dostigne zasićenje plazme. Vitamin C značajno smanjuje upotrebu opioida. Mehanizam analgetskog dejstva magnezijuma se objašnjava inhibitornim dejstvom na NMDA receptore koji su odgovorni za pokretanje i održavanje centralne senzitivacije. Alfalipoijska kiselina pokazuje analgetičko dejstvo blokadom voltažno-zavisnih kalcijumskih kanala na perifeiji i smanjenjem neuralne hiperaktivnosti, spinalno.

Uspešno lečenje hroničnog reumatskog bola zahteva multimodalni pristup koji, pored farmakološke i nefarmakološke terapije, podrazumeva i saradnju sa kolegama drugih specijalnosti.

### **Literatura:**

1. Hammi C, Schroeder JD, Yeung B. Trigger Point Injection. 2023 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 31194353.
2. Julian T, Syeed R, Glasgow N, Angelopoulou E, Zis P. B12 as a Treatment for Peripheral Neuropathic Pain: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(8):2221.
3. Tonga F, Bahadir S. The Factors Associated with Carpal Tunnel Syndrome Severity. *Turk Neurosurg*. 2022;32(3):392-97.
4. Shin HJ, Na HS, Do SH. Magnesium and Pain. *Nutrients*. 2020;12(8):2184
5. Joy SS, George TP, Siddiqui K. Low magnesium level as an indicator of poor glycemic control in type 2 diabetic patient with complications. *Diabetes Metab. Syndr*. 2019;13:1303-7.

## PREZENTACIJA VODIČA: „HRONIČNI ARTRITISI“

*Ivica Jeremić<sup>1,2</sup>, Nina Tomonjić<sup>1</sup>, Marija Grujić<sup>1</sup>, Jovana Mihailović<sup>1</sup>*

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

<sup>2</sup>*Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija*

Priručnik „Hronični artritis“ predstavlja sveobuhvatan vodič namenjen pacijentima obolelim od različitih oblika hroničnog artritisa, sa fokusom na reumatoidni artritis, ankilozirajući spondilitis i psorijazni artritis. Priručnik ima za cilj da pacijentima pruži sve neophodne informacije koje su potrebne da bolje razumeju bolest, da znaju kako pravilno da učestvuju u lečenju svoje bolesti i da na najbolji način sebi pomognu. Priručnik obuhvata sledeće ključne tematske celine:

- **Dijagnostika hroničnog artritisa:** Ovaj deo pruža informacije o postavljanju dijagnoze, potrebnim pretragama i razlikovanju različitih tipova artritisa.
- **Lečenje hroničnog artritisa:** Prikazan je pregled najsavremenijih terapijskih opcija, uključujući medikamentnu terapiju, fizioterapiju, alternativne metode i hirurške intervencije.
- **Samopomoć i život sa artritismom:** Deo priručnika posvećen praktičnim savetima za svakodnevni život, kao što su prilagođavanje ishrane, vežbanje i mentalno zdravlje.
- **Upotreba lekova:** Detaljne informacije o lekovima koji se koriste u terapiji artritisa, uključujući moguće neželjene efekte i interakcije.
- **Posebne situacije:** Ovaj deo obrađuje specifične okolnosti kao što su planiranje trudnoće, upravljanje artritismom kod maligne bolesti ili priprema za operaciju.

Svi delovi priručnika temelje se na najnovijim istraživanjima i stručnim preporukama, sa ciljem da pruže pouzdane i praktične informacije koje pacijenti mogu primeniti u svakodnevnom životu. Priručnik je osmišljen tako da olakša pacijentima upravljanje bolešću i poboljšanje kvaliteta života.



## UTICAJ REUMATOIDNOG ARTRITISA I SISTEMSKIH BOLESTI VEZIVNOG TKIVA NA POJAVU PLUĆNE FIBROZE

*Predrag Ostojić*

*Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu*

Plućna fibroza (PF), odnosno intersticijska bolest pluća je jedna od najčešćih vanzglobnih (sistemskih) manifestacija, kako reumatoidnog artritisa, tako i sistemskih bolesti vezivnog tkiva. Istraživanja pokazuju da se tokom trajanja bolesti PF javlja kod 25% bolesnika sa ograničenom (limitiranom) sistemskom sklerozom i 50% bolesnika sa difuznim oblikom bolesti. Prisutna je kod 20% bolesnika sa primarnim Sjegrenovim sindromom i 30% bolesnika sa inflamatornim miopatijama (polimiozitisom/dermatomiozitisom). Naročito često se PF javlja u određenim podtipovima inflamatornih miopatija, i to u antisintetaznom sindromu (80% bolesnika) i MDA-5 pozitivnom dermatomiozitisu (90% bolesnika). I u reumatoidnom artritisu PF je česta manifestacija, koja se može otkriti kod 40% bolesnika, mada je kod samo 10% bolesnika ona progresivnog toka. Intersticijska bolest pluća ima više histoloških podtipova, sa različitom prognozom. Najlošiju prognozu, u smislu progresije i skraćanja životnog veka bolesnika, ima takozvana Uobičajena Intersticijska Pneumonija (UIP), sa kojom se susrećemo kod značajnog broja (40%) bolesnika sa reumatoidnim artritisom i PF, zatim sa primarnim Sjegrenovim sindromom i PF (30%), ređe kod bolesnika sa sistemskom sklerozom (12.5%). Bolju prognozu imaju bolesnici sa Nespecifičnom Intersticijskom Pneumonijom (NSIP), koja je prisutna kod većine (80%) bolesnika sa sistemskom sklerozom i PF, Sjegrenovim i antisintetaznim sindromom (70%), kao i reumatoidnim artritisom (50%). Glavni simptomi PF su nespecifični (osećaj nedostatka vazduha i suv kašalj) i javljaju se kasno, kod već uznapredovalih promena. Zbog toga je potrebno da se aktivno traga za PF kod bolesnika, naročito onih sa faktorima rizika. Skrining se radi jednom u 6–12 meseci i podrazumeva ispitivanje plućne funkcije sa difuzijom. Kod bolesnika kod kojih na osnovu nalaza plućne funkcije postoji sumnja na PF radiće se visokorezolutivni skener (HRCT) grudnog koša. Lečenje PF uključuje primenu sintetskih imunosupresivnih lekova (ciklofosamid, mikofenolat-mofetil, azatioprin), bioloških imunosupresivnih lekova (tocilizumab, rituksimab) i antifibrotičkih lekova (nintedanib). Ovi lekovi mogu da se primenjuju u monoterapiji ili u kombinaciji, o čemu odlučuje lekar na osnovu karakteristika intersticijske bolesti pluća.

## ŽIVOT SA SKLERODERMOM

Mirjana Lapčević, Tijana Bojanić

Uduženje obolelih od reumatskih bolesti Srbije - ORS

**Uvod:** Pacijentkinja sa sistemskom sklerozom koja boluje od svoje 23. godine života, rođena i živi u Beogradu, helper i aktivista Udruženja ORS predstaviće ukratko svoj život – misli, osećanja, borbe i izazove sa kojima se suočava kroz godine od postavljanja dijagnoze do danas.

**Cilj rada:** Upoznavanje šire javnosti sa životom pacijentkinje koja boluje od sistemske skleroze i procesom lečenja kroz lično iskustvo:

- 1) Ukazivanje na značaj dobre komunikacije lekara sa pacijentom koji se obraća za pomoć navodeći u anamnezi simptome koji mogu pobuditi sumnju da se radi o ozbiljnom poremećaju zdravlja.
- 2) U procesu postavljanja dijagnoze i terapije, s obzirom da se radi o sistemskoj bolesti vezivnog tkiva, neophodan je multidisciplinarni pristup.
- 3) Upoznavanje pacijenta sa tokom bolesti, kako da prepozna simptome pogoršanja bolesti, upoznavanje sa mogućim komplikacijama, značaju samokontrole i partnerskog odnosa tokom lečenja.
- 4) Naglašavanje značaja zdravog načina života, kojim čovek u velikoj meri može da utiče na pozitivan tok lečenja.
- 5) Osveščivanje zdravstvenih profesionalaca i opšte javnosti da osobe sa autoimunim bolestima vezivnog tkiva imaju iste želje i potrebe kao i zdravi ljudi, sa malo većim poteškoćama da ih ostvare.
- 6) Prenosenje poruke pacijentima da smo zajedno jači.

**Materijal i metode:** Dugogodišnje iskustvo kao pacijenta i višegodišnja edukacija kroz aktivizam u Udruženju obolelih od reumatskih bolesti Srbije – ORS.

Edukacija kroz prisustvo predavanjima, webinarima i kongresima iz oblasti reumatologije kao i iskustvo kroz rad helpera u ordinaciji za klinička merenja na *Institutu za reumatologiju u Beogradu*. Stečeno znanje doprinosi boljoj kontroli moje bolesti i pruža mogućnost da pomognem obolelim od reumatskih i koštanozglobnih bolesti koji mi se, kao helperu, obrate za pomoć.

**Zaključak:** U lečenju obolelih od sistemske skleroze veoma je važan multidisciplinarni pristup, dobra komunikacija sa lekarima i drugim zdravstvenim profesionalcima uz poštovanje predložene medikamentozne terapije i samokontrolu bolesti, negovanje zdravih životnih navika, podršku porodice, prijatelja i poslodavaca. Potrebno je da državne institucije omoguće pristup inovativnoj terapiji o trošku *RFZO* kako za osnovnu bolest, tako i za prateće komplikacije. Sve prethodno navedeno omogućilo bi obolelima od sistemske skleroze bolji i kvalitetniji život. La vie est belle!

## **VOLONTIRANJE MLADIH U RADNOJ GRUPI EULAR YOUNG PARE-A**

*Sladana Rimpl Tunjić*

*Udruženje Remisija, EULAR PARE radna grupa*

**Uvod:** Evropski savez udruženja za reumatologiju (EULAR) ima za cilj da ublaži uticaj reumatskih i mišićno-skeletnih bolesti (RMD) na pojedince i društvo u celini. U okviru evropske mreže nacionalnih udruženja ljudi sa artritisom/reumatizmom (PARE)<sup>1</sup>, koji je jedan od odbora EULAR-a, između ostalih postoji i funkcioniše i Young PARE radna grupa, koja okuplja mlade širom Evrope.

**Cilj rada:** Cilj je da se aktivistima ORS-a daju informacije o radu Young PARE-a i razlozima formiranja ove radne grupe, kao i da se ukaže na značaj koji volontiranje mladih aktivista ima.

**Materijal i metode:** U sažetku će biti prikazani počeci rada i ciljevi osnivanja Young PARE-a, kao i gde se Young PARE danas nalazi.

**Rezultati:** 2015 i 2016. godine je Young PARE<sup>2</sup> radna grupa počela s implementacijom PARE strategije za decu i mlade. Fokus je bio na tome da Young PARE radna grupa bude međunarodno prepoznata i da mladi aktivisti budu integrisani i aktivni članovi u svim PARE po dručjim rada.

Primarni cilj formiranja ove radne grupe je poboljšanje kvaliteta života dece i mladih s dijagnostikovanim RMDs.

Young PARE radna grupa ima za cilj da uspostavi i ojača nacionalna udruženja u području veće aktivacije mladih grupa širom Evrope; stvori i podrži evropsku mrežu omladinskih grupa za razmenu najboljih praksi, osnaži omladinske lidere i obezbedi da se glas mladih ljudi sa RMDs čuje na svim nivoima društva.

**Zaključak:** Danas Young PARE grupa okuplja mrežu mladih aktivista iz cele Evrope i aktivno deluje u području interesa dece i mladih.

Radna grupa Young PARE je u potpunosti integrisana u PARE aktivnosti i mladi se čuju u svim PARE projektima. Članovi Young PARE radne grupe se aktivno bave temama unapređenja obrazovanja, rada, društvenog života, porodičnog života, intimnosti i zdravstvene zaštite. Kampanja za značaj psiho-socijalnog aspekta u zdravstvu, pored medicinskog, postala je sastavni deo agende Young PARE radne grupe.

---

<sup>1</sup> <https://www.eular.org/the-eular-pare-community>

<sup>2</sup> <https://www.eular.org/pare-young-pare>

## VOLONTIRANJE AKTIVISTA ORS-A U RADNIM GRUPAMA EULAR PARE-A

*Sunčica Đorđević*

*Udruženje obolelih od reumatskih bolesti Srbije ORS*

**Uvod:** Jedan od 4 reprezentativna odbora Evropskog saveza udruženja za reumatologiju (EULAR) je evropska mreža nacionalnih udruženja ljudi sa artritism/reumatizmom (PARE)<sup>1</sup>. U okviru PARE-a postoji više pododбора sa više radnih grupa. U maju prošle godine, dve aktivistkinje ORS-a su konkurisale i izabrane su PARE-ove radne grupe.

**Cilj rada:** Cilj je da se aktivistima ORS-a približi PARE i da se ukaže na značaj koji volontiranje aktivista ORS-a u PARE-u<sup>2</sup> ima.

**Materijal i metode:** U sažetku će osim načina i dinamike rada PARE-ovih radnih grupa, biti pobrojane teme koje su obrađivane i obuke koje su održane, a pažnja će biti posvećena i intervjuima koji su realizovani.

**Rezultati:** Aktivnosti u radnim grupama PARE-a se odvija u dva paralelna pravca:

Prvi – Rad u konkretnim radnim grupama koji se odvija kroz online sastanke koji su posvećeni unapređenju rada PARE-a, zajedničkom osmišljavanju upitnika i anketa, odabiru uzorka za slanje istih, tumačenju rezultata i preduzimanju koraka na osnovu dobijenih rezultata, organizovanju intervjuja i podcastova za poboljšanje i prevazilaženje prepreka na koje se nailazi u radu PARE-a. Sastanci se održavaju online jednom mesečno ili češće, a između sastanaka se sprovode aktivnosti dogovorene na sastancima.

Drugi – Obuka volontera<sup>3</sup>. Do sada su organizovane tri obuke: „kako biti dobar organizator rada među volonterima – pomiriti različitosti ljudi i njihovih karaktera”, „korišćenje veštačke inteligencije u radu udruženja” i „svesno suočavanje sa bolom i depresijom”.

Nakon prve godine učesća aktivistkinja ORS-a u radu PARE-a, može se konstatovati da je volontiranje u PARE-u sveobuhvatno i zahtevno, ali izuzetno korisno. Istovremeno potrebno je istaći da ORS nije bio samo “pasivan slušalac” sastanaka i obuka. Rad ORS-a se godinama unazad jako ceni, o čemu između ostalog svedoči i činjenica da je između mnogih realizovanih PARE projekata, KT projekat između Švedske i Srbije iz 2018.<sup>4</sup> izabran kao dobar primer i Marija Kosanović je intervjuisana tim povodom. Drugi projekat koji je izabran za intervju je bio između Malte i Kipra iz 2022. godine i Sunčica Đorđević je bila voditelj intervjuja. Obe činjenice govore u prilog koliko se rad aktivista ORS-a ceni u različitim segmentima.

**Zaključak:** ORS je visoko pozicioniran među udruženjima pacijenata u Srbiji i među zdravstvenim radnicima koji se bave reumatološkim oboljenjima, kao i u PARE-u čiji je član od 2009. godine. ORS se pokazao kao udruženje koje redovno prati aktivnosti PARE-a<sup>5</sup> i uspešno realizuje njihove projekte. Izbor 2 članice ORS-a u radne grupe PARE-a, njihova obuka i aktivan rad će još više doprineti održanju ovakvog imidža ORS-a, a naučeno će doprineti “držanju koraka” sa svim izazovima savremenog doba od veštačke inteligencije do socijalnih veština. Istovremeno čast je biti deo tako velike, značajne i dobro organizovane evropske mreže udruženja. Sva do sada stečena iskustva i sva buduća koja će se steći volontiranjem u PARE-u su korisna i primenjiva ne samo za ORS, već i za zdravstveni sistem Srbije, jer se stečena iskustva i saznanja mogu uporediti sa onima u Srbiji i u direktnom kontaktu sa zdravstvenim radnicima i nadležnim telima, može se pokušati implementacija istih.

<sup>1</sup><https://www.eular.org/the-eular-pare-community>

<sup>2</sup><https://www.eular.org/volunteering-with-eular-pare>

<sup>3</sup><https://pare.eular.org/enrol/index.php?id=54>

<sup>4</sup><https://www.eular.org/pare-knowledge-transfer-programme>

<sup>5</sup><https://www.ors.rs/kategorija/10/eular-pare>

## **ZNAČAJ EDUKACIJE AKTIVISTA-EDUKATORA NA KONGRESU URES/ORS 2023 ZA UNAPREĐENJE KVALITETA LEČENJA OBOLELIH OD ARTRITISA**

*Mirjana Lapčević*

*Udruženje obolelih od reumatskih bolesti (ORS)*

**Uvod:** Edukacija aktivista-edukatora na Kongresu UreS/ORS je značajna radi prenošenja stečenog znanja i veština na članove ORS-a u sredini u kojoj aktivisti žive.

**Cilj** je povećati nivo znanja aktivista-edukatora za unapređenje kvaliteta lečenja i postizanje remisije ili niska aktivnost bolesti kroz samokontrolu, partnerski odnosu sa lekarom, očuvanje radne i reproduktivne sposobnosti i povećanja kvaliteta života u vezi sa zdravljem.

**Metod:** Sprovedena je anketa među učesnicima Godišnjeg kongresa UReS/ORS održanog 29–30.09.2023. godine u Vrnjačkoj Banji. Upitnik je obuhvatio pitanja o ispunjenosti ciljeva kongresa (1. Jačanje saradnje između reumatologa, zdravstvenih profesionalaca i pacijenata, 2. Edukacija edukatora, 3. Razmena iskustva među učesnicima Kongresa), kao i ocenu organizacije kongresa (od 1–5), ocena izbora predavanja (od 1–5). Takođe za devet održanih predavanja, potrebno je bilo oceniti razumljivost i značaj, kao i izjasniti se o količini dobijenih informacija. Bilo je potrebno i dati mišljenje o korisnosti organizovanja online vežbi PILATES u okviru ORS-a. Prikupljeni podaci su analizirani korišćenjem statističkog paketa za društvene nauke (SPSS, verzija 29.0). Kategorijalne varijable su predstavljene kao frekvencije (učestalosti) i izražene su u procentima. Podaci su analizirani deskriptivnom statistikom i grafički su obrađeni.

**Rezultati:** Ukupno je bilo 37 učesnika iz Beograda, Kragujevca, Niša, Novog Sada, Užica. Tri učesnika su bila nepotpisana. Anketu je popunilo 34 učesnika. Da su u potpunosti ispunjeni ciljevi kongresa smatra 31 ispitanik (91,2 %), dok 3 ispitanika (8,8 %) smatra suprotno. Prosečna ocena (1–5) organizacije Kongresa iznosi 4,91, dok je prosečna ocena izbora predavanja 4,94. Za predavanje GIHT prosečna ocena za razumljivosti iznosi 4,94, dok je prosečna ocena značaja ovog predavanja 4,82. Svi ispitanici smatraju da su dobili dovoljno informacija kroz ovo predavanje. Za predavanje SAMOKONTROLA RA ocena za razumljivosti iznosi 5,00, dok je prosečna ocena značaja ovog predavanja 4,94. Svi ispitanici smatraju da su dobili dovoljno informacija kroz ovo predavanje. Za predavanje IZAZOVI TRANZICIJE – NA PUTU DA DETE POSTANE ČOVEK prosečna ocena za razumljivosti iznosi 4,91, dok je prosečna ocena značaja ovog predavanja 4,91. Ukupno 33 ispitanika smatraju da su dobili dovoljno informacija kroz ovo predavanje, dok 1 ispitanik (2.9%) smatra da je trebalo da dobije više informacija. Za predavanje UČESTALOST KARDIOVASKULARNIH BOLESTI U OBOLELIH OD HRONIČNOG ARTRITISA prosečna ocena za razumljivosti iznosi 4,97, dok je prosečna ocena značaja ovog predavanja iznosi 4,91. Ukupno 32 ispitanika smatraju da su dobili dovoljno informacija kroz ovo predavanje, dok 1 ispitanik (2.9%) smatra da je trebalo da dobije više informacija, a 1 ispitanik (2.9%) smatra da je trebalo da dobije manje informacija. Za predavanje KAKO PRISUSTVO NA EULAR KONGRESU DOPRINOSI UNAPREĐENJU RADA ORS-a prosečna ocena za razumljivosti iznosi 4,94, dok je prosečna ocena značaja ovog predavanja iznosi 4,97. Ukupno 33 ispitanika smatraju da su dobili dovoljno informacija kroz ovo predavanje, dok 1 ispitanik (2.9%) smatra da je trebalo da dobije više informacija. Za predavanje RIZIČNE TRUDNOĆE U OBOLELIH OD ARTRITISA prosečna ocena za razumljivosti iznosi 4,15, dok je prosečna ocena značaja ovog predavanja 4,56. Ukupno 23 ispitanika smatraju da su dobili dovoljno informacija kroz ovo predavanje, dok 7 ispitanika (20.6%) smatra da je trebalo da dobije više informacija, a 4 ispitanika (11.8%) smatra da je trebalo da dobije manje informacija. Za predavanje KAKO SMO POČELI SA PROGRAMOM PREVENCIJE SEKUNDARNIH FAKTORA U SRBIJI prosečna ocena za razumljivosti iznosi 4,71, dok je prosečna ocena značaja ovog predavanja 4,76. Ukupno 29 ispitanika smatraju da su dobili dovoljno informacija kroz ovo predavanje, dok 5 ispita-

nika (14.7%) smatra da je trebalo da dobije više informacija. Za predavanje OD ČEGA ZAVISI PRIVRŽENOST TERAPIJI prosečna ocena za razumljivosti iznosi 5,00, dok prosečna ocena značaja ovog predavanja iznosi 5,00. Svi ispitanici smatraju da su dobili dovoljno informacija kroz ovo predavanje. Za predavanje ULOGA MTX U MONOTERAPIJI HRONIČNIH ARTRITISA I U KOMBINACIJI SA ADALIMUMABOM prosečna ocena za razumljivosti iznosi 5,00, dok je prosečna ocena značaja ovog predavanja iznosi 5,00. Ukupno 33 ispitanika smatraju da su dobili dovoljno informacija kroz ovo predavanje, dok 1 ispitanik (2.9%) smatra da je trebalo da dobije više informacija. Ukupno 97.1% ispitanik je mišljenja da je korisno organizovati online vežbe PILATES u okviru ORSa, dok se 1 ispitanik (2.9%) ne slaže sa navedenim.

**Zaključak:** Analizom rezultata ankete, nameće se nedvosmislen zaključak da su ciljevi kongresa ispunjeni i da je organizacioni i naučni kvalitet kongresa bio na visoko zadovoljavajućem nivou. Odabir predavača znatno je doprineo stručnom kvalitetu kongresa što ga svrstava u značajan naučni skup vezan za aktuelnosti iz oblasti reumatologije. Predavanja su bila izvrsno koncipirana, tako da su slušaoci dobili dovoljno razumljivih informacija vezanih za značajne teme. Tematska celokupnost, posvećena i preventivnim i kurativnim metodama, takođe je doprinela kvalitetu i uspehu ovog skupa. Značajna pažnja posvećena je aktivnom učestvovanju svih prisutnih u diskusijama. Učešće aktivista ORS-a imalo je važnu ulogu, jer će unapređeno znanje i stečene veštine biti u prilici da koriste u daljim stručnim aktivnostima u svojstvu edukatora. Zainteresovanost i motivisanost učesnika skupa potvrđena je predlozima za aktuelne teme koje bi trebalo obraditi na sledećem Kongresu. Svih devet predavanja smo snimili i postavili na [www.ors.rs](http://www.ors.rs) kako bi bila dostupna široj javnosti.

#### **Literatura:**

1. Josef S Smolen, Ferdinand C Breedveld, Gerd R Burmester et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force, *Ann Rheum Dis* 2016;75:3–15.
2. Disveld IJM, Zoakman S, Jansen TLTA et al (2019) Crystal-proven gout patients have an increased mortality due to cardiovascular diseases, cancer, and infectious diseases especially when having tophi and/or high serum uric acid levels: a prospective cohort study. *Clin Rheumatol* 38(5):1385–1391
3. Lapčević M, Vuković M, Gvozdenović BS, Mioljević V, Marjanović S. Socioeconomic and therapy factor influence on self-reported fatigue, anxiety and depression in rheumatoid arthritis patients. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017 Nov - Dec;57(6):545-556. doi: 10.1016/j.rbre.2017.02.004. Epub 2017 Mar 11.
4. Jiang I, Major G, Singh-Grewal D, et al. Patient and parent perspectives on transition from paediatric to adult healthcare in rheumatic diseases: an interview study. *BMJ open* 2021;11:e039670. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039670
5. Arese, V., Murabito, P., Ribero, S., Panzone, M., Tonella, L., Fierro, M. T., et al. (2019). Autoimmune Connective Tissue Diseases and Pregnancy. *G Ital. Dermatol. Venereol.* 154, 263–276. doi:10.23736/S0392-0488.18.06252-1

## **MOJ POSAO I MOJ RA – PRIKAZ SA AKSPEKTA BEZBEDNOSTI I ZDRAVLJA NA RADU I PRAVNOG ASPEKTA**

*Danijela Janković, Marijana Mihajlović*

*Udruženje obolelih od reumatskih bolesti (ORS)*

Oni kojima je dijagnoza postavljena rano u vreme studiranja u mnogome utiče na dalji tok školovanja ili na dalja usavršavanja i izbor zanimanja.

Koliko su oboleli od reumatskih bolesti ograničeni u izboru zanimanja? Koji su to poslovi koji se nikako ne preporučuju za obolele od reumatskih bolesti i koji znatno mogu da utiču na progresivan tok bolesti? Koji su to poslovi koji se preporučuju? Kako da oboleli primene svoja znanja o samoj bolesti u izboru zanimanja? Zakonska regulativa iz bezbednosti i zdravlja na radu, jasno definiše koje su temperature, vlažnost i brzina strujanja vazduha u zoni konfora za lak, srednji i težak fizički rad. Takođe, jasno je definisana dozvoljena masa tereta za različitu starosnu dob zaposlenih, pri ručnom prenošenju tereta. Sve ovo navedeno odnosi se na zdrave zaposlene, da li ova regulativa važi i za zaposlene sa smanjenom radnom sposobnošću? Da li je često odsustvo podrške poslodavca i podrška kolega? Treba li reći za zdravstveni problem? Mnoga su pitanja vezana i sa pravnog aspekta: koja su prava obolelih? Kako doći do kategorizacije invalidnosti, radi ostvarivanja beneficija prilikom zapošljavanja? Koja su prava i kakva je procedura dobijanja novčane pomoći i uvećani dodatak za pomoć i negu drugog lica?

Ovo su samo neka od pitanja, na koja svi koji bolujemo od neke reumatske bolesti, želimo da znamo odgovre i da samim tim pomognemo sebi da funkcionišemo i obavljamo poslove ili ostvarimo neka prava koja nam mogu biti od pomći.

### **Literatura**

1. [www.ors.rs](http://www.ors.rs)
2. Enciklopedija zaštite na radu medicine i higijene rada  
Institut za dokumentaciju zaštite na radu „Edvard Kardelj“ Niš
3. Zakon o socijalnoj zaštiti ("Sl. glasnik RS", br. 24/2011 i 117/2022)
4. Pravilnik o preventivnim merama za bezbedan i zdrav rad na radnom mestu ("Sl. glasnik RS", br. 21/2009 i 1/2019)
5. Pravilnik o preventivnim merama za bezbedan i zdrav rad pri ručnom prenošenju tereta ("Sl. glasnik RS", br. 106/2009)
6. Poseban kolektivni ugovor za socijalnu zaštitu (Sl.gl. RS br.29/2019, 60/2020 i 88/2023)



taltž<sup>®</sup> ▼  
(iksekizumab)

Za pacijente s PsA i axSpA<sup>1</sup>

1. Sažetak karakteristika leka Taltz, mart 2023.

PP-IX-RS-0099 | AVGUST 2024. | SAMO ZA STRUČNU JAVNOST

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

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

*Lilly*





## Naše obećanje ljudima koji žive sa reumatoidnim bolestima

### 140 godina.

Toliko dugo smo neumorno radili kako bismo otkrili lekove koji zadovoljavaju stvarne potrebe. Tražeći način da napravimo nešto što ima suštinski značaj. Bez obzira na šanse. Od insulina do otkrića terapije za depresiju i kancer, predvodili smo u dostignućima koja su pomogla u borbi protiv nekih od najupornijih i najtežih bolesti na svetu. Naša filozofija? Slušaj i razumi. Naša obaveza? Kreirati inovativne lekove i praktična rešenja. Naš cilj? Pomoći ljudima kako bi živeli duže, zdravije i aktivnije živote. Reumatološke bolesti su beskompromisno kompleksne. Mogu imati značajan uticaj na živote ljudi, zbog čega smo odlučni u borbi protiv njih. Naše nasleđe i stručnost podstiču tu borbu.

PP-LILLY-RS-0020 | AVGUST 2022 | SAMO ZA STRUČNU JAVNOST

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

*Lilly*







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

abbvie

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





 **Cosentyx**<sup>®</sup>  
sekukinumab

 **NOVARTIS**

Samo za stručnu javnost  
COS\_BA\_No1\_09.23. R S  
SM2309118951

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

# Welcome to the future of medicine



 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine

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

Samo za stručnu javnost  
COS\_BA\_No2\_09.23.RS  
SM2309098555





# Saphnelo<sup>®</sup>

## (anifrolumab)

koncentrat za rastvor za infuziju, 300 mg/2 ml



AstraZeneca 

Predstavništvo AstraZeneca UK Ltd  
Milutina Milankovića 1i, Beograd - Novi Beograd  
Tel: 011 3336 900 • Fax: 011 3336 901

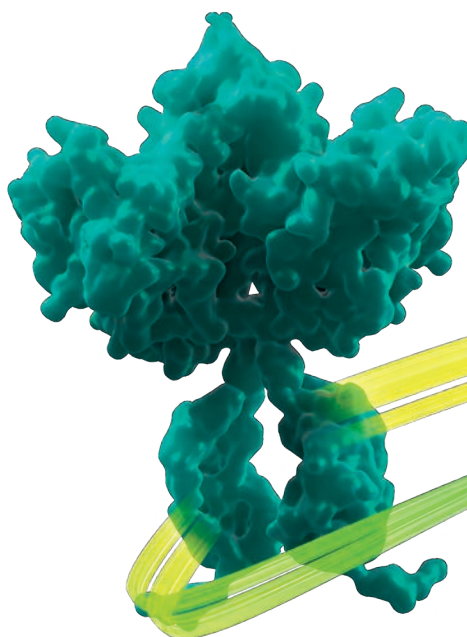
Pre propisivanja leka Saphnelo, molimo pročitajte poslednji  
odobreni Sažetak karakteristika leka, Saphnelo, decembar 2023.

SAMO ZA STRUČNU JAVNOST • RS-5858, Septembar 2024.



# Strensiq®

asfotaza alfa | 40  
rastvor za injekciju | mg/ml



AstraZeneca 

Predstavništvo AstraZeneca UK Ltd  
Milutina Milankovića 1i, Beograd - Novi Beograd  
Tel: 011 3336 900 • Fax: 011 3336 901

Pre propisivanja leka Strensiq®, molimo pročitajte  
poslednji odobreni sažetak karakteristika leka.

SAMO ZA STRUČNU JAVNOST • RS-5862, avgust 2024





 **Tremfya**<sup>®</sup>  
(guselkumab)



Predstavništvo Janssen-Cilag Kft. Beograd  
Omladinskih brigada 88b  
11070 Beograd–Novi Beograd  
Srbija  
[www.janssen.com/serbia](http://www.janssen.com/serbia)

CP-473703; 09/24  
Samo za stručnu javnost

**Johnson&Johnson**





Predstavništvo Janssen-Cilag Kft. Beograd  
Omladinskih brigada 88b  
11070 Beograd-Novi Beograd  
Srbija  
[www.janssen.com/serbia](http://www.janssen.com/serbia)

CP-473705; 09/24  
Samo za stručnu javnost

**ACTEMRA®**  
tocilizumab



**MABTHERA®**  
RITUXIMAB





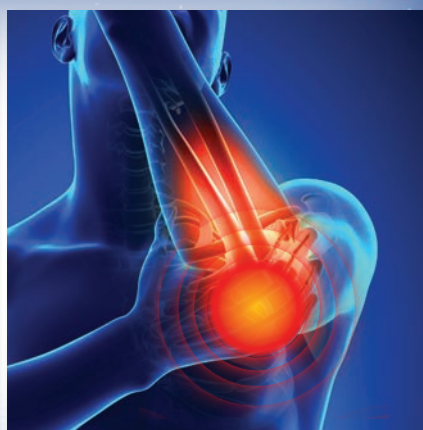
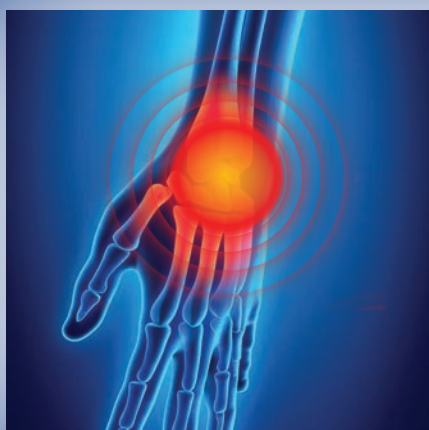
Enbrel<sup>®</sup>  
etanercept





# Diclofenac Duo 4 % Spray Gel

- Za ublažavanje bola i zapaljenja
- Za dermalnu primenu



Oduvajte **BOL**



Lek se izdaje bez lekarskog recepta.

**Pre upotrebe detaljno proučiti uputstvo.  
O indikacijama, merama opreza i neželjenim reakcijama  
na lek posavetujte se sa lekarom ili farmaceutom.**



