

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Slavica Ž. Prodanović

**PROGNOSTIČKI ZNAČAJ ULTRAZVUČNOG
NALAZA U PROCENI STRUKTURNOG OŠTEĆENJA
ZGLOBOVA ŠAKA I STOPALA KOD BOLESNIKA
SA POČETNIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM**

doktorska disertacija

Beograd, 2018

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Slavica Ž. Prodanović

**PROGNOSTIC VALUE OF ULTRASONOGRAPHIC
FINDINGS OF HANDS AND FEET JOINTS IN
STRUCTURAL DAMAGE PROGRESSION IN
PATIENTS WITH EARLY REUMATOID ARTHRITIS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018

MENTOR: Prof.dr Nemanja Damjanov, internista-reumatolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

- 1. Prof. dr Nada Vujasinović-Stupar**, internista-reumatolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu
- 2. Prof. dr Mirjana Šefik-Bukilica**, internista-reumatolog, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu
- 3. Prof. dr Vitomir Konstatinović**, maksilofacijalni hirurg, redovni profesor na Stomatološkom fakultetu, Univerziteta u Beogradu

Osnov stvaranja je ljubav.

A ljubavi nema bez podrške i razumevanja.

Zato se zahvaljujem ISKRENO:

*Mom mentoru, **profesoru Nemanji Damjanov** na pruženoj velikoj podržci i nesebično prenesenom znanju. Učiti od njega je zaista velika privilegija i stalna inspiracija.*

*Izuzetno, **profesorki Nadi Pilipović** na stalnom podsticaju, veri i ohrabrivanju kao i iskreno bezrezervnoj stručnoj pomoći, što je u mnogome, poboljšalo kvalitet ove teze.*

***Profesorki Nadi Vujasinović-Stupar i profesorki Mirjani Šefik-Bukilici** na vrlo korisnim stručnim i praktičnim savetima koji su olakšali pisanje ovog rada.*

***Docentu Goranu Radunoviću i doktorki Jeleni Čolić** na velikoj i dragocenoj pomoći prilikom statističke obrade podataka.*

Veliko razumevanje i strpljenje pokazali su osoblje i moje kolege sa bol. II i IV b odeljenja Instituta za reumatologiju i zato sam im izuzetno zahvalna.

*Koleginici **dr Vesni Vuković** iz Instituta za onkologiju i radiologiju KC Srbije koja mi je pružila izvanrednu pomoć i obavila preglede magnetnom rezonancom.*

*Doktorki **Maji Zlatanović, Katarini Simić-Pašalić i doktoru Srđanu Šeriću** kao i sestri **Dragani Janačković**.*

*Poštovanim **ispitanicima** koji su uzeli učešće u ispitivanju.*

***Rodbini i prijateljima** na stalnom ohrabrivanju.*

Posvećeno mojim divnim roditeljima zbog neizmerne ljubavi i vere u mene.

**Prognostički značaj ultrazvučnog nalaza u proceni strukturnog oštećenja
zglobova šaka i stopala kod bolesnika sa početnim reumatoidnim
artritisom**

REZIME

Uvod. Dosadašnja istraživanja ukazuju na pouzdanost primene muskuloskeletnog ultrazvuka (MSUZ) u oceni nalaza inflamacije kao i strukturnog oštećenja na perifernim zglobovima. Cilj ovog rada je bio da se proceni strukturno oštećenje na zglobovima šaka i stopala kod bolesnika sa dijagnozom ranog reumatoidnog artritisa (RA) i trajanjem simptoma bolesti ≤ 12 meseci, primenom MSUZ i utvrditi prognostički značaj bazalnog ultrazvučnog (UZ) nalaza nakon 6 meseci lečenja bolesnika.

Metod. U studiju praćenja uključeno je 65 bolesnika, sa dijagnozom ranog RA (EULAR/ACR kriterijumi iz 2010 godine), trajanja ≤ 12 meseci postavljenom u ambulantnim/bolničkim uslovima Instituta za reumatologiju u Beogradu, u periodu 2012-2014. god. Uključujući kriterijumi za istraživanje bili su: 1. odsustvo predhodne primene glikokortikoidne/DMARD terapije 2. odsustvo nalaza strukturnih promena na urađenoj radiografiji šaka i stopala 3. odsustvo drugih inflamacijskih ili degenerativnog oboljenja zglobova težeg stepena. Kontrolnu grupu je činilo 30 zdravih. Na početku/ nakon 6 meseci praćenja, urađeni su: pregled sistema za kretanje; UZ pregled zglobova šaka i stopala, prema preporukama OMERACT grupe experata. Pregled je obavljen lineranom sondom, 8-16 MHz, aparata Esaote My Lab-70. Nalaz inflamacije na zglobovima ocenjivan je semikvantitativno (Sckudlarek-ov metod) a UZ nalaz erozije kvalitativno uz ocenu veličine i zapremine iste; laboratorijski nalazi: brzina sedimentacije eritrocita (SE), C reaktivni protein (CRP), nalaz i koncentracija reumatoidnog faktora (RF), antitela na ciklični citrulisani peptid (ACPA) i matrixmetaloproteinaze 3 (MMP-3); radiografsko snimanje šaka i stopala; ispitivanje funkcijskog statusa (HAQ upitnik); posle 6 meseci MR šaka. Podaci su obrađeni u SPSS 16 sistemu

Rezultati. Kompletni rezultati posle 6 meseci dobijeni su od 63 uključena bolesnika. Na početku ispitivanja/posle 6 mes., prosečne vrednosti SE iznosile su 47 naspram 13.7; CRP 29.6 g/l naspram 7.16 g/l; RF: 88.8 naspram 46.8; ACPA: 438.2 IU naspram 346.4 IU; MMP-3: 183 ng/ml naspram 90.2 ng/ml. DAS28 indexa: 5.6 naspram 4.9 i HAQ indexa: 1.2 naspram 0.5. Pozitivan RF bio je prisutan kod 63.1% bolesnika, ACPA imalo je 70.8% a MMP-3 87.3% bolesnika. Posle 6 meseci lečenja, 5 bolesnika (7.9%) imalo je nalaz erozije na radiografiji šaka/stopala.

Na početku ispitivanja/6 meseci “minimalno ispoljen” UZ nalaz izliva u zglobnom prostoru nađen je kod 21.5%/53.9% bolesnika, “umereno ispoljen” 36.9%/28.6% a 41.5%/17.5% imalo je “visoko ispoljen“ UZ nalaz. Smanjenje ukupnog broja zglobova/bolesniku sa UZ nalazom zglobnog izliva nakon 6 meseci bilo je visoko statistički značajno. Na početku ispitivanja/6 meseci “minimalno ispoljen” nalaz hipertrofije sinovijske membrane imalo je 16.9%/52.3%; 46.1%/36.5% “umereno ispoljen” nalaz, a “visoko ispoljen” 36.9%/11.1% bolesnika. Smanjenje vrednosti ukupnog skora hipertrofije/bolesniku nakon 6 meseci praćenja bilo je visoko statistički značajno. Na početku/6 meseci ispitivanja “minimalno ispoljen” nalaz pozitivnog PD signala imalo je 23%/49.2%, “umereno ispoljen” 23%/30.1%, a “visoko ispoljen” 54%/20.6% bolesnika. Dobijene razlike bile su visoko statistički značajne. Na početku ispitivanja UZ nalaz erozije nađen je kod 90.8% a nakon 6 meseci kod 98.5 % bolesnika, najčešće u regionu MTP5 zglobova (35.8%). Zabeležen je visoko statistički značajan porast ukupnog broja erozija pri UZ pregledu nakon 6 meseci. Nije bilo značajne razlike između grupa bolesnika sa i bez porasta UZ erozija u nalazima SE, CRP, MMP3 i DAS28; koncentracije ACPA, RF, PD. Zabeležen je značajan porast u prosečnoj vrednosti dijametra i volumena erozije pri UZ. Na početku ispitivanja utvrđena je visoko značajna pozitivna statistička povezanost za vrednosti: SE sa DAS28 i HAQ indexom, CRP i MMP-3 sa DAS28 SE sa UZ nalazom izliva u zglobnom prostoru, hipertrofije sinovijske membrane i PD signala DAS28 sa nalazima izliva u zglobnom prostoru, hipertrofije sinovijske membrane i PD signala pri UZ pregledu; DAS28 i UZ erozije. Koncentracija RF je bila slabije povezana sa UZ nalazom veličine erozija. Nakon 6 meseci, utvrđena je visoka,

pozitivna, statistička povezanost vrednosti SE i CRP sa vrednostima DAS28. Vrednost koncentracije MMP-3 značajno je statistički korelirala sa DAS28. Utvrđena je visoka, pozitivna, povezanost vrednosti SE i CRP sa prisustvom PD signala posle 6 meseci praćenja bolesnika. Vrednosti DAS28 bile su visoko statistički pozitivno povezane sa prisustvom nalaza: izliva u zglobnom prostoru pri UZ pregledu, hipertrofije i PD signalom. Utvrđena je statistički značajna prediktivna vrednost UZ nalaza ukupnog broja erozija u progresiji strukturnog oštećenja na zglobovima šaka/stopala nakon 6 meseci praćenja. Analiza ROC krive pokazala je visoku senzitivnost i nisku specifičnost za bazalni UZ nalaz *sinovitisa* i *PD signala* u nalazu erozija za region **RC** zglobova a visoku senzitivnost i zadovoljavajuće visoku specifičnost u nalazu erozija za region **MCP** zglobova pri UZ pregledu nakon 6 meseci. Utvrđena je niska senzitivnost i visoka specifičnost bazalnog UZ nalaza *erozija za region RC zglobova (os lunatum i stiloidni nastavak)* pri UZ pregledu nakon 6 meseci.

Zaključak. pouzdana ultrazvučna procena nalaza inflamacije i strukturnog oštećenja na zglobovima šaka i stopala kod nelečenih bolesnika sa ranim RA bez vidljivih strukturnih radiografskih promena, kao i značajna prediktivna vrednost broja erozija u progresiji strukturnog oštećenja nakon 6 meseci lečenja, jasno ističe neophodnost primene MSUZ u početnom stadijumu RA.

Ključne reči: ultrazvuk, zglobovi šaka, zglobovi stopala, erozija, rani reumatoidni artritis, prognoza, strukturno oštećenje, Power Doppler signal, antitela na ciklični, citrulisani peptid, matriks metalproteinaza-3.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Reumatologija

Prognostic value of ultrasonographic findings of hands and feet joints in structural damage progression in patients with early rheumatoid arthritis

Abstract

Introduction. Musculoskeletal ultrasound (MSU) is been proven clinical method in reliable both joints inflammation and structural damage assessing. The aims of this study were to evaluate structural damage progression of the hands and feet joints assessed by ultrasonography (US), in patients (pts) with early, treatment naïve rheumatoid arthritis (RA), without X-ray visible erosions, and to estimate the prognostic value of basal ultrasound (UZ) findings after 6 months of treatment.

Method. Sixty-five pts with symptoms duration of ≤ 12 months and diagnosis of early RA, according to the 2010 (ACR/EULAR) classification criteria, in Institute of rheumatology in Belgrade, were included in a prospective clinical study during the 2012-2014 yrs.. The following including criteria had to be fulfilled 1. absence of prior use of glyocorticoid / DMARD therapy; 2. absence of finding of structural damage on X-ray of the hands and foot 3. absence of the others inflammatory or severe degenerative joint's disorders. The 30 healthy control, were recruited among the staff of the Institute. At the study entry and after 6 months of treatment, all pts. were underwent on: clinical examination; laboratory testing (ESE, CRP, RF, ACPA, MMP-3); radiographic and US examination which was performing by 16 MHz linear probe of Esaote My Lab 70 high resolution machine. OMERACT US group definition was used to detect the presence of synovial fluid and hypertrophy, PD signal, as well as bony erosion presence, at the level of hands and feet joints. US findings was assessed by Sckudlarek semiquantitative method. The size and volume of erosions were rated. After 6 months MR of hand was performed. The data were processing in SPSS package.

Results: Complete results were obtained from 63 included pts. At the study entry/after 6 months the average values of: SE 47 vs. 21; CRP 29.6 vs. 7.16 g/l; RF concentrations of 88.8 vs.46.8; ACPA 438.2 vs. 346.4 IU; MMP-3 183 ng/ml vs.90.2

ng/ml; DAS28 5.6 vs.4.95 and HAQ 1.2 vs.0.5 were present. Positive RF had 63.1%, ACPA 70.8% and MMP-3 87.3% pts. Bone erosion visible on X-ray, after 6 months, was found in 5 (7.9 %) pts. At the study entry/after 6 months, US examination showed presence of: **a)** joint fluid rated as: "small present" in 21.5% vs. 53.9%, "moderate present" in 36.9% vs. 28.6%, and "highly present" in 41.5% vs. 17.5% pts. The significant decrease in the total number of joints/pts with fluid after 6 months was found. **b)** synovial hypertrophy rated as: "small present" in 16.9% vs. 52.3% pts.; "moderate present" in 46.1% vs. 36.5% and "highly present" in 36.9% vs.11.1% of pts. The significant decrease of the total hypertrophy score/pts was found after 6 months **c)** PD rated as: "small present" in 23% vs. 49.2%; "moderate present" in 23% vs. 30.1% and "highly present" in 54% vs. 20.6. The significant decrease of the total PD score/pts was found after 6 months. US detected erosion in 90.8% at the study entry and in 98.5% after follow-up, most often of MTP5 joints (35.8%). The significant increase in total number of bone erosion was found after 6 months as well as increase in diameter and volume of bone erosion. There was no significant difference between the groups of patients with and without new US erosion concerning values of SE, CRP, MMP3, DAS28, ACPA, RF, PD. A significant positive correlation was found at the study entry between values of: SE and both DAS28 and HAQ index; CRP and MMP-3 with DAS28; both SE and DAS28 with US findings of joint fluid, synovial hypertrophy and PD signal; DAS28 and US erosion. RF was weakly correlated with size of erosion. After 6 months, a significant positive correlation was found between SE and CRP values with DAS28. A significant positive correlation was present after 6 months between the values of: SE and CRP with PD signal); DAS28 and joint fluid, synovial hypertrophy as well as PD signal. The significant predictive value of total number of US erosions in structural damage progression after 6 months was found. The ROC curve showed the high sensitivity and low specificity for baseline US finding of *synovitis and PD signal* of in presence of erosion at the RC joints as well as high sensitivity and moderate specificity in erosion presence at the level of MCP joints. The low sensitivity and high specificity of *baseline US erosion* of RC joints (os lunatum and styloid) were

found after 6 months of treatment.

Conclusion. Reliable estimation both of level of joints inflammation and structural changes as well as significant predictive value of baseline joint erosions in structural damage progression were shown in our study with treatment naïve RA patients who had no X ray visible initial changes. This results highlight utilization of US method in early stage of RA.

Key words: ultrasound, hands joints, feet, early RA, prognostic value, structural damage, Power Doppler signal, Anti-citrullinated protein antibody, matrix metalloproteinases-3

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: Rheumatology

SADRŽAJ:

1.UVOD	1
1.1. Reumatoidni artritis.....	1
1.1.1. Istorijat reumatoidnog artritisa	1
1.1.2. Epidemiologija RA	2
1.1.3. Etiologija RA.....	2
1.1.4. Patogeneza RA.....	8
1.1.4.1. Patogeneza RA-novi pristup	16
1.1.5. Klinička slika RA	18
1.1.5.1. Promene na zglobovima i okolozglobnim strukturama	19
1.1.5.2. Vanzglobne–ekstraartikularne manifestacije RA	22
1.1.6. Dijagnoza RA	25
1.1.7. “Rani“ Reumatoidni artritis	29
1.1.7.1. Dijagnostički postupci u ranom otkrivanju i predviđanju razvoja strukturnih promena u RA.....	31
1.1.7.2. Korist primene muskuloskeletnog ultrazvuka u ranom artritisu.....	33
1.1.7.2.1. Ultrazvučni nalaz tenosinovitisa u ranom RA.....	34
1.1.7.2.2. Ultrazvučni nalaz sinovitisa u ranom RA.....	35
1.1.7.2.3. Ultrazvučni nalaz zglobne erozije u ranom RA	36
1.1.8. Lečenje RA-novi pristup	38
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	39
3. MATERIJAL I METOD.....	40
3.1. Bolesnici i kontrolna grupa	40
3.2. Klinička procena aktivnosti RA	42
3.3. Ultrazvučni pregled zglobova	42
3.4. Laboratorijski nalazi.....	47
3.5. Radiografsko snimanje.....	48
3.6. Pregled magnetnom rezonancom (MR)	48

3.7. Statistička obrada rezultata	49
4.REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	50
4.1. Opšte karakteristike ispitivane grupe bolesnika i kontrolne grupe zdravih.....	50
4.2. Vrednosti laboratorijskih parametara na početku ispitivanja i posle 6 meseci praćenja	50
4.3. Vrednosti kliničkih i radiografskih parametara na početku ispitivanja i posle 6 meseci praćenja.....	52
4.4. Analiza UZ nalaza na početku ispitivanja i posle 6 meseci praćenja	53
4.4.1. Analiza UZ nalaza izliva u zglobnom prostoru	53
4.4.2. Analiza UZ nalaza hipertrofije sinovijske membrane	55
4.4.3. Analiza UZ nalaza Power Doppler signala.....	56
4.4.4. Analiza UZ nalaza zglobne erozije.....	57
4.4.5. Analiza UZ nalaza kod kontrolne grupe ispitanika	66
4.5. Povezanost (korelacija) laboratorijskih i kliničkih nalaza kod 68bolesnika sa ranim RA na početku ispitivanja	68
4.6. Povezanost (korelacija) laboratorijskih nalaza i DAS28 indeksa aktivnosti bolesti sa UZ nalazom kod bolesnika sa ranim RA na početku ispitivanja	69
4.7. Povezanost (korelacija) laboratorijskih i kliničkih nalaza kod bolesnika sa ranim RA posle 6 meseci.....	72
4.8. Povezanost (korelacija) laboratorijskih nalaza i DAS28 indexa aktivnosti bolesti sa UZ nalazom kod bolesnika sa ranim RA posle 6 meseci praćenja	73
4.9. Povezanost (korelacija) radiografskog nalaza sa UZ nalazom kod bolesnika sa ranim RA posle 6 meseci praćenja	75
4.10. Prognostički značaj bazalnog UZ nalaza erozija na analiziranim zglobovima i nalaza aktivnog sinovitisa (PD signala) u progresiji strukturnog oštećenja nakon 6 meseci trajanja bolesti procenjen UZ pregledom	76

4.11. Senzitivnost i specifičnost UZ nalaza sinovitisa (zglobni izliv+hipertrofija sinovijske membrane) i PD signala na početku ispitivanja u nalazu UZ erozija na šakama kod bolesnika sa ranim RA posle 6 meseci praćenja.....	79
4.12. Senzitivnost i specifičnost UZ nalaza sinovitisa i prisustva PD signala zglobova šaka na početku ispitivanja u nalazu zglobnih erozija pri pregledu MR posle 6 meseci praćenja	80
4.13. Senzitivnost i specifičnost UZ nalaza erozije za region MCP i RC zglobova na početku ispitivanja i posle 6 meseci za nalaz erozije pri pregledu MR kod bolesnika sa ranim RA.....	82
4.14. Senzitivnost i specifičnost bazalnih vrednosti biomarkera RA: MMP3, ACPA i RF koncentracije u nalazu erozija na zglobovima šaka i stopala pri UZ pregledu posle 6 meseci	84
5. DISKUSIJA	86
6. ZAKLJUČCI	102
7. LITERATURA:	104

1.Uvod

1.1. Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis (RA) je hronično, inflamacijsko, autoimunsko oboljenje, sistemskog karaktera koje se karakteriše progresivnim oštećenjem zglobne hrskavice i ivične kosti zglobnih okrajaka. U osnovi inflamacijskog procesa je proliferativni, hipervaskulni sinovitis koji u svom toku dovodi do stvaranja zglobnih erozija i uzrokuje definitivno oštećenje zahvaćenog zgloba i nepovratni gubitak funkcije (1).

1.1.1. Istorijat reumatoidnog artritisa

Prvi opis reumatoidnog artritisa u modernoj medicinskoj literaturi pronadjen je u doktorskoj disertaciji dvadeset osmogodišnjeg Augustin Jacob Landre-Beuvisa 1800. godine u Parizu. U toku pregleda nekoliko svojih pacijenata sa bolno otečenim zglobovima, (uglavnom žena), ovaj francuski lekar pretpostavio je da se radi o novom oboljenju, različitom od do tada poznatih reumatskih bolesti, koje je on najpre nazvao “primarni astenični giht”.

U toku kasnijih godina 19. veka engleski lekar Alfred Garrod prvi je napravio razliku između gihta i drugih artritisa i nazvao RA “reumatski giht” a njegov sin Archibald Garrod je definitivno 1859. godine uveo novi termin i nazvao ovo oboljenje reumatoidni artritis (2).

Nasuprot ovim istorijski dokumentovanim činjenicama, prvi slikoviti prikaz reumatoidnog artritisa nalazimo u remek delu velikog flamanskog slikara Peter Paul Rubens-a “Tri gracije” naslikanom 1638. godine gde se jasno mogu raspoznati karakteristične anatomske deformacije zglobova šaka u okviru reumatoidnog artritisa (3).

Pored toga, izvesni autori ukazuju na činjenicu da je ipak prvi opis RA dat od strane Hipokrata u doba drevne Grčke koji je u potpunosti definisao kliničke karakteristike ove bolesti kroz simetrično ispoljavanja artritisa, najpre na stopalima sa brzim zahvatanjem i zglobova šaka, uglavnom kod osoba ženskog pola (2).

1.1.2. Epidemiologija RA

Oboljevanje od reumatoidnog artritisa u zemljama Severne Evrope i Severne Amerike je relativno konstantna pojava sa prevalencom koja se kreće od 0.5-1.0%. Veća stopa oboljevanja zabeležena je kod nekih starosedelaca Američkog kontinenta. Kod plemena Pima Indijanaca iznosi 5.5% dok je najčešća oboljevanje zabeleženo među pripadnicima Chippewa Indijanaca sa prevalencom RA od 6-8% (4). Nasuprot ovim podacima, ima geografskih lokaliteta gde i pored sveobuhvatno sprovedenih brojnih naučnih studija, nije zabeleženo oboljevanje od RA (Nigerija i Južna Afrika). Stanovnici Južne Azije, uključujući Kinu i Japan, takođe imaju nisku učestalost oboljevanja, (prevalenca 0.2-0.3%), (4, 5). Slično ovim rezultatima, populaciona studija kod stanovnika Beograda, krajem prošlog veka, pokazala je prevalencu RA od oko 0.2% uz visoku učestalost nedefinisanih artritisa (6). Oboljenje je najčešće u uzrastu između 45. do 65. godine a osobe ženskog pola, kao i u većini drugih autoimunskih bolesti, oboljevaju 2 do 3 puta češće od muškaraca (4).

1.1.3. Etiologija RA

Uprkos velikom napretku medicinske nauke koji je uslovio neverovatan pomak pre svega u novom terapijskom pristupu ovom oboljenju, etiologija RA još uvek je nedovoljno razjašnjena ali jasno je da je razvoj bolesti uslovljen udruženim delovanjem genetskih i faktora spoljne sredine.

Veruje se da poseban set genskih alela MHC lokusa (HLA-DR), naročito pri izloženosti organizma različitim bakterijskim ili virusnim infekcijama, koji imaju ulogu pokretača, može opredeliti razvoj RA.

Prisustvo klase II MHC molekula na antigen prezentujućim ćelijama prvi put je opisano sedamdesetih godina prošlog veka. Pokazano je da 70% bolesnika sa RA ima nalaz HLADR4 alela u poređenju sa 30% kontrolnih ispitanika što ukazuje na činjenicu da je relativni rizik za oboljevanje od ove bolesti prosečno 4-5 puta veći kod osoba sa ovim genskim nalazom (7).

Posebno je razmatrano prisustvo amino sekvence DR β lanca na mestu od 70-74 aminokiselinskog ostatka odnosno epitopa glutamin-leucin-arginin-alanin-alanin (OKRAA). Istraživanja su pokazala da nalaz ovog epitopa povećava osetljivost za nastanak RA a u nekim slučajevima sa ispoljenom bolesti može odrediti težu, erozivnu formu kao i razvoj ekstraartikularnih manifestacija. U tom smislu posebno je istaknuta udruženost DR β lanca i sledećih alela: DRB*0401, DRB*0404, DRB*0101 i DRB*1402. Ovde treba naglasiti da veći rizik za nastanak RA imaju osobe koje su heterozigoti, tj istovremeni nosioci 2 genska alela DRB*0401/ DRB*0404 od osoba koji su nosioci samo jednog npr. DRB*0101 genetskog allelela (4). Ipak, pored dokazanog prisustva ovih genskih modaliteta kod obolelih sa RA može se reći da je njihov definitivni uticaj na razvoj ove bolesti još uvek nedovoljno procenjen (7).

U prilog ovome govori činjenica da mnoge zdrave osobe sa nalazom OKRAA epitopa ipak ne oboljevaju od RA što nalazimo u grčkoj, pakistanskoj i afroameričkoj populaciji. Moguće je da ovaj genski epitop doprinosi hiperreaktivnosti imunskog sistema naročito u reakcijama stvaranja antitela na ciklični citrulisani peptid (ACPA). Naime, istraživanja iz poslednjih godina, pokazala su odsustvo ovog genskog lokusa kod obolelih od RA koji u serumu nemaju prisutna ACPA (8).

Imajući u vidu značaj ključnih citokina u patogenezi RA, brojna istraživanja razmatrala su i ulogu njihovih genskih polimorfizama u nastanku, odnosno toku ove bolesti.

Ima podataka da polimorfizam genskog lokusa na šestom hromozomu (kodiran za produkciju faktora nekroze tumora-TNF) može imati uticaja na radiografsku progresiju u toku RA kao i na razliku u terapijskom odgovoru obolelih. Slični podaci postoje i za interleukin (IL) 1 ali nema dokaza za genski polimorfizam drugih citokina, pre svega za IL6 i IL12. Ipak, veruje se da je njihov pojedinačni uticaj na tok bolesti zanemarljivo mali ali da svakako dobija na važnosti u kombinaciji sa drugim genskim faktorima rizika. Novija otkrića iz oblasti genetike, ukazuju na udruženost RA sa protein tirozin fosfataza-22 (PTN22) citogenetskim

polimorfizmom. Predpostavlja se da je njegov značaj u promeni procesa fosforilacije brojnih kinaza koje su uključene u procese aktivacije T limfocita.

Pored predhodno navedenog, treba imati u vidu da svakako i populaciono specifični geni imaju uticaja na patogenetske mehanizme bolesti jer opredelju jasnu razliku u geografskoj učestalosti ovog oboljenja (7).

Češće ispoljavanje kod osoba ženskog pola daje mogući značaj specifičnim hormonima u etiologiju RA. Dosadašnji podaci su neusaglašeni u tom smislu.

Predpostavlja se da autoreaktivne B ćelije imaju mogućnost "izbegavanja" imunske tolerancije jer njihova izloženost estradiolu povećava otpornost ovih ćelija na procese apoptoze. Ovo bi moglo objasniti povećanu aktivnost B limfocita u produkciji antitela pre svega reumatoidnog faktora (RF). U studijama in vitro pokazano je da estrogeni mogu dovesti do pojačane produkcije TNF α od strane makrofaga. Prisustvo estrogenskih receptora u većem broju na površini fibroblasta, koji su slični sinovijocitima, takođe daje važnost estrogenima u etiologiji RA. Ove ćelije u uslovima pojačane stimulacije produkuju brojne metalproteineze direktno odgovorne za destruktivne procese u zahvaćenom zglobo.

I pored dokazane uloge hormonskog faktora, specifični mehanizmi upleteni u složene patogenetske reakcije u toku RA još uvek su nedovoljno razjašnjeni.

Dosadašnje studije nisu potvrdile uticaj kontraceptivnih sredstava na razvoj bolesti iako postoje dokazi da njihova kontinuirana upotreba smanjuje rizik u nastajanju RA. Ima i pojedinačnih opisa da sterilitet može biti faktor rizika za nastanak ove bolesti ali za to još uvek nema definitivno usaglašenih stavova (5).

Moguća uloga hormonskog faktora na tok bolesti najbolje se ogleda u uslovima nastale trudnoće kod žena obolelih od ove bolesti. Naime, dobro je poznato da najveći procenat trudnica sa RA ima jasne kliničke znake remisije bolest. Smatra se da na ovakav tok bolesti ima uticaj povećana produkcija citokina kao što su IL10 i alfa fetoprotein koji deluju supresivno na inflamacijske procese. Takođe, izmenjen ćelijski imunitet u toku trudnoće doprinosi smirivanju evolutivnosti RA. Međutim, u toku poslednjih meseci trudnoće dolazi do pojačanog stvaranja RF što najavljuje neizbežno pogoršanje bolesti neposredno nakon porođaja. Ovaj dramatični preokret

“zaštitne“ uloge trudnoće u nosioca pojačane aktivnosti RA nije do kraja razjašnjen.

Brojni faktori spoljne sredine razmatrani su kao faktori rizika za nastanak RA. Među njima jasno se izdvaja korišćenje duvanskog dima tj. pušenje. Uticaj ovog faktora potvrđen je nalazom citrulisanoj peptida u uzorku bronhoalveolarnog lavaža pušača obolelih od RA. Smatra se da ponavljana aktivacija imunskog sistema, (pre svega u tkivu pluća) naročito kod genski predisponiranih osoba, koja dovodi do prekomerne produkcije ACPA, svakako može potencirati nastanak RA kod pušača (9).

Publikovane meta analize novijeg datuma ukazuju da je verovatnoća razvoja RA 40% veća kod osoba koje su ikada bile pušači nego kod osoba koje nikada nisu konzumirale duvanski dim (10).

Ali još uvek nema usaglašenih stavova oko uticaja broja popušanih cigareta na verovatnoću nastanka bolesti. Ranije epidemiološke studije pokazale su da je rizik nastanka RA proporcionalan broju popušanih cigareta što je povećavalo verovatnoću oboljevanja strastvenih pušača od ove bolesti (11). Međutim, studije publikovane poslednjih godina naglašavaju da postoji povećan rizik oboljevanja i kod osoba koji su tzv. laki pušači (12).

Ima predpostavki da je sam početak u pojavljivanju RA bio u vezi sa uvozom i masovnom upotrebom šećera u ljudskoj ishrani. Naročito posle 1879. godine kada je tadašnji engleski premijer ukinuo porez na korošćenje ove namirnice što je omogućilo njenu široku primenu. Naime, upotreba šećera dovodi se u vezu sa epidemijom periodontitisa izazvanog bakterijom *Porphyromonas gingivalis* koja oslobađanjem peptidil arginin deaminaze dovodi do citrulinacije proteina kao vodećeg antigena za stvaranje ACPA izazivajući neposredni razvoj RA. U prilog ovome je i činjenica da RA i periodontalno oboljenje imaju zajednički patogenetski mehanizam kao i imunopatološke nalaze. Za obe bolesti karakterističan je i nalaz HLA DR4 genskog lokusa. Pokazano je da antitela prema humanoj citrulisanoj alfa enolazi i antitela prema *Porphyromonas gingivalis* enolazi pokazuju ukrštenu molekularnu mimikriju važnu u patogenezi oba oboljenja. Pa tako bolesnici sa RA kao i njihovi bliski rođaci, imaju mnogo češće antitela na *Porphyromonas gingivalis* od kontrolne grupe

ispitanika (2, 13, 14, 15).

Navedene činjenice bi i mogle da objasne nastanak epidemije RA u XVIII. veku nakon masovnije upotrebe šećera u domaćinstvima. Ali imajući u vidu poznatu činjenicu da se RA najčešće razvija u životnoj dobi između 35-60. godine kao i činjenicu da je životni vek pre 1800. godine prosečno bio manji od 30 godina, moguće je ovo oboljenje pre tog perioda i bilo retko jer su ljudi ranije umirali (2).

Posebnu pažnju brojnih naučnih studija zaokupili su infektivni agensi kao mogući etiološki faktori spoljne sredine u nastanku RA. Postoje brojni indirektni dokazi gde bi izloženost infektivnom uzročniku mogao biti "okidač" u nastanku RA.

Pokretački mehanizmi bolesti mogli bi biti ispoljeni na različite načine kao što su: direktna infekcija sinovije, aktivacija imunskog sistema po tipu prezentacije "stranog tela" ili kroz molekularnu mimikriju koja ima za posledicu aktivaciju autoreaktivnog imunskog odgovora u cilju adaptacije na nastalu situaciju.

Neposredni početak inflamacije najverovatnije se odvija kroz veoma složene kaskadne reakcije koje su ipak samo dobro proučene na animalnim modelima.

Aktivaciju nespecifičnog (urođenog) imunskog odgovora u humanom organizmu mogao bi da pokrene signal nastao nakon vezivanje nekog od sačuvanih strukturnih ostataka infektivnog agensa kao antigena sa tzv. toll like receptorom (TLRs) prisutnim na površini ćelija koje sačinjavaju prvu liniju imunološke odbrane. U ljudskom organizmu ima najmanje 11 TLRs receptora koji su konfiguracijski sposobni da se specifično vezuju za različite produkte infektivnih agenasa (bakterijski peptidoglikani, nekrotični debris). Ponavljana aktivacija ovog sistema receptora mogla bi da olakša nastanak inflamacije u sinovijalnom tkivu. Ovakva pretpostavka može donekle i objasniti činjenicu da se direktni infektivni uzročnik praktično ne može detektovati u samom zglobu u trenutku klinički ispoljene inflamacije u okviru RA (7).

Složena proteinska struktura nazvana "inflamazom", opisana u novijim istraživanjima, takođe bi mogla da doprinese započinjanju i održavanju inflamacije u uslovima izloženosti infektivnom agensu. Inflamazom čini kompleks od nekoliko proteina koji su sposobni da prepoznaju "signal opasnosti". Centralna komponenta

ovog kompleksa je protein kriopirin koji je još nazvan NALP3. Ovaj protein je preko “adapter” proteina povezan sa kaspazom 1 (enzimom koji ima ulogu IL1 konvertaze). U uslovima aktivacije inflamacije koja se dešava u trenutku prepoznavanja “opasnog signala” dolazi do aktivacije kaspaze 1 i produkcije IL1. Prema tome, iako prava uloga inflamazoma u etopatogenezi imunskog odgovora u trenutku prisustva infektivnog agensa nije potpuno rasvetljena, sposobnost da utiče na produkciju različitih citokina koji regulišu stvaranje pre svega IL1 i IL18 ukazuje na njihov mogući značaj i u razvoju RA (2, 7).

I pored toga što se bakterijski uzročnici s pravom razmatraju kao mogući etiološki činiooci RA, smatra se da aktivna infekcija piogenim bakterijama malo verovatno dovodi do neposrednog razvoja bolesti. Povremeni nalaz bakterijskih partikula u sinovijalnom tkivu može da ukaže na činjenicu da sinovija “pomaže” retikuloendotelijalnom sistemu u razvoju artritisa omogućujući lokalnim makrofagima akumulaciju cirkulišućih bakterijskih produkata. Dok bi se povremeni nalaz povišenih koncentracija antitela na neke od specifičnih piogenih bakterija u krvi obolelih od RA mogao objasniti kao epifenomen i odraz nespecifične aktivacije B ćelija.

Brojne studije razmatrale su i moguću ulogu virusnih organizama u nastanku RA. Pre svih analizirani su Epstein Barr-ov virus (EBV), parvovirus B19, HTLV1 virus, humani virus 6 i 8 kao i humani retrovirusi. Najčešći mehanizmi koji bi mogli pokrenuti infamaciju u ovom oboljenju pri izloženosti virusnim organizmima odnose se pre svega na prekomernu, poliklonsku aktivaciju B ćelijskih linija. Pored toga, neki od virusa imaju i svoje specifičnosti u delovanju. Tako EBV virus pokazuje multiple uticaje na imunski sistem domaćina. Naime, vezivanjem EBV specifičnog glikoproteina gp 350 za komplement 2 receptor, ushodnim regulatornim mehanizmima, virusni organizam stimuliše produkciju $IL\beta$, $TNF\alpha$ i IL6. Ovaj virus, takođe ima i sposobnost da putem kodiranja imunosupresivnog virusnog IL10 citokina kao i citokinskog receptora za stimulišući faktor rasta kolonija “izbegne” otkrivanje od strane imunski sistema inficiranog organizma .

Mehanizam molekularne mimikrije, važan u imunskom odgovoru, dodatno

daje mogućnost EBV da otpočne inflamaciju u okviru RA. U prilog ovome mogli bi da govore i podaci da oboleli od RA imaju veću koncentraciju antitela protiv nekoliko EBV kodiranih proteina od kontrolne grupe zdravih. Nekoliko studija ukazuju da je nivo EBV DNA kao i mRNA značajno veći u sinoviji obolelih od RA od zdravih kontrola. Međutim, povišen nivo antitela na EBV može biti prisutan nalaz godinama pre razvoja i drugih imunskih bolesti, pre svega sistemskog eritemskog lupusa, multiple skleroze ili Sjögrenovog sindroma. S toga njihova uloga u neposrednom razvoju RA i pored predhodno navedenih činjenica ipak ostaje nerazjašnjena (16).

Jasno je da kod genski predisponiranih osoba virusni činioci mogu imati doprinos u razvoju RA ali treba naglasiti da dosadšnji podaci koji idu u prilog ovoj hipotezi nisu do kraja potvrđeni (7, 16).

1.1.4. Patogeneza RA

Do sada je još uvek važeći patogenetski koncept gde je perzistentni, proliferativni sinovitis osnov inflamacijskog procesa u sklopu RA. On opredeljuje i glavnu kliničku karakteristiku bolesti. Ali RA ima i sistemski karakter, odnosno teža forma uključuje i razvoj sistemskih manifestacija koje mogu biti ispoljene kroz oboljevanje bilo kog organa ili tkiva. Iako je uzrok nastanka RA nedovoljno jasan, patogeneza bolesti danas ima mnogo manje nedoumica. Ipak nekoliko značajnih pitanja ostaje i dalje izazov za buduća istraživanja patogenetskih mehanizama: zašto interakcija genetskih i faktora spoljne sredine ima za posledicu pokretanje najpre lokalne inflamacije baš u samom zglobu? Zašto dolazi do perzistiranja inflamacijskog procesa u sinovijском tkivu i šta dovodi do razvoja sistemskih manifestacija u okviru RA (17)?

Moguće je da je početak RA u perifernim zglobovima uslovljen lokalnim mikrovaskularnim i neuroendokrinim činiocima ali i biomehaničkim i mikrotraumatskim mehanizmima (7).

Do pojave sinovitisa dolazi neposredno nakon lokalne infiltracije leukocita. Veruje se da je akumulacija leukocita posledica njihove migracije iz krvi a ne rezultat

lokane proliferacije. Migracija leukocita omogućena je aktivacijom endotelijalnih ćelija malih krvnih sudova sinovijskog tkiva koja dovodi do ekspresije adhezivnih molekula (integrina, selektina i različitih imunoglobulina) kao i produkcije hemokina.

U ranoj fazi sinovitisa dominiraju procesi neoangiogeneze stimulirani lokalnom hipoksijom i delovanjem brojnih citokina kao i nedovoljna limfangiogeneza koja ograničava "odlaženje" ćelija. Dodatna aktivacija fibroblasta u remodelovanoj sinoviji omogućava dalji rast inflamacijskog tkiva. Kroz složene interaktivne mehanizme koji doprinose stvaranju različitih inflamacijskih produkata, a u koje su uključeni pre svega T i B limfociti, dendritske ćelije, hondrociti i osteoklasti, zapaljenski proces ulazi u hroničnu fazu. Nosioци upalnog procesa su ćelijski i humoralni imunitet.

Iako je proliferirano sinovijsko tkivo preplavljeno T ćelijama njihova prava uloga u pokrenutom upalnom procesu nije sasvim određena. Svakako da su T ćelije neophodne u procesu antigenske prezentacije. Ostvarenje te funkcije olakšavaju nakupljene ćelije iz kostne srži kao i plazmocitne dendritske ćelije (produkcijom interleukina 12, 15, 18 i 23). U tome im dodatno pomažu molekuli HLA II klase kao i brojni ko-stimulirajući molekuli. Pokazano je da je primena biološkog leka Abatacepta, u cilju onemogućavanja ove funkcije T ćelija, efikasna u kontroli RA. Postoje pretpostavke da su T ćelije uključene i u pomažuće mehanizme B ćelijama u procesu stvaranja ACPA (7, 17).

Posebnu pažnju brojnih naučnih istraživanja poslednjih godina zaokupljaju T17 helper ćelije. Ove ćelijske linije odgovorne su za produkciju važnih interleukina pre svega IL17A, 17E, 21 i 22 kao i TNF α . Nakupljeni makrofagi kao i dendritske ćelije, β factor rasta, IL13, 6, 21 i 23 istovremeno olakšavaju diferencijaciju T17 ćelija ali i inhibiraju diferencijaciju T regulatornih ćelija. Ova aktivnost je ključna u narušavanju homeostaze ćelijskog imunskog odgovora (17).

Oslobođeni IL17A u sinergičnom delovanju sa TNF α dovodi do aktivacije lokalnih fibroblasta i hondrocita što dalje razbuktava inflamaciju zgloba. S toga je ovaj citokin u fokusu novijih istraživanja kao potencijalna terapijska meta (18).

Humoralni imunitet je takođe važan integralni deo RA. Sinovijalne B ćelije su lokalizovane u germinativnim centrima limfoidnih folikula odakle bivaju mobilisane brojnim stimulišućim faktorima kao što su: ligandi koji indukuju proliferaciju B ćelija (APIL), B limfocitni stimulator (BLyS), brojni hemokini (CXC4 i CC). Jasno učešće D20+ B limfocita u patogenezi RA potvrđeno je efikasnošću Rituximaba u lečenju ove bolesti.

Doprinos u daljem pojačavanju inflamacije daju i plazma ćelije koje naseljavaju sinovijsko tkivo ali migriraju i iz okolne kostne srži. One proizvode brojne citokine ali najveći značaj imaju IL6, TNF α i limfotoksini.

Nakon aktivacije nespecifičnog imuniteta različite efektorne ćelije (makrofagi, mast ćelije, natural kiler ćelije) ostvaruju svoje kompleksne uloge u održavanju upale. Većina efektornih ćelija pripada tkivu sinovije dok neutrofil uglavnom borave u sinovijskoj tečnosti. Naročitu ulogu u održavanju sinovitisa imaju makrofagi jer nakon stimulacije oslobađaju važne citokine: TNF α , IL1, 6, 12, 15, 18 i 23, nitritne radikale, prostanoide kao i matriks degradacione enzime. Ove ćelije su nosioci procesa fagocitoze i antigen prezentacije. Neki od faktora stimulacije efektornih ćelija dopiru iz kostne srži (faktor stimulacije kolonije makrofaga i granulocita) dok se makrofagi dodatno aktiviraju i putem toll receptora, imunskim kompleksima ili lipoproteinskim partikulama. Takođe u započetom procesu inflamacije dalji doprinos imaju i lokalni neutrofil i mastociti produkcijom brojnih cito i hemokina, (prostaglandini, proteaze, vazoaktivni amini) (17).

Iz svega pomenutog, jasno je da je za započinjanje upalnog procesa neophodna aktivacija brojnih ćelijskih linija sa različitim ulogama. Ali neposredno oštećenje lokalnog tkiva posledica je direktnog delovanja oslobođenih citokina. U inicijalnoj fazi RA predominantno se oslobađaju IL4, 13 i 15 što određuje specifičan citokinski profil ovog stadijuma upale. Nasuprot tome, hronična faza RA karakteriše se prekomernim stvaranjem TNF α koji doprinosi pojačanom oslobađanju drugih citokina i hemokina koji zatim promovišu proces angiogeneze, aktiviraju fibroblaste ili vrše dodatnu supresiju T regulatornih ćelija. Njihove brojne međusobne reakcije dovode do kliničke pojave bola u artritisu.

Važno mesto u patogenezi RA ima i IL6 koji stimuliše lokalnu aktivaciju leukocita i produkciju autoantitela ali je pre svega odgovoran za pojavu sistemskih manifestacija ove bolesti (pojava anemije, stvaranje reaktanata akutne faze, disregulacija metabolizma lipida, kognitivna disfunkcija). Da su TNF α i IL6 vodeći citokini u patogenezi RA potvrđuje i dokazano efikasna primena bioloških lekova koji deluju inhibitory na ove faktore (7, 17).

Izgleda da nema tako ohrabrujućih potvrda u primeni bioloških lekova u inhibiciji familije IL1. Ovi citokini se takođe prekomerno luče u pokrenutom upalnom procesu i imaju važnu ulogu u dodatnoj aktivaciji leukocita, endotelijalnih ćelija, hondrocita i osteoklasta. Ali terapija gde su IL1 bili ciljani citokini dovela je samo do umerenog kliničkog poboljšanja što nije dovoljno objašnjeno.

Saznanja da različite intraćelijske kinaze mogu specifično regulisati funkciju brojnih citokina svakako povećavaju njihov značaj u terapijskom pristupu ovom oboljenju. Primena inhibitora janus kinaze (JAK), tofacitiniba, imala je dobar terapijski odgovor. Kao potencijalne terapijske mete izdvajaju se još i tirozin kinaze i fosfatidilinositol 3-kinaza (17).

Hroničnu fazu RA, pored produkcije obilja citokina karakteriše i ekstremna proliferacija sinovijske membrane koja je posledica pre svega prekomerne stimulacije tj. umnožavanja sinovijocita sličnim fibroblastima. Ove ćelije dodatnim stvaranjem različitih citokina i hemokona, adhezivnih molekula a pre svega matriks metaloproteinaza (MMPs) uzrokuju direktnu destrukciju okolne hrskavice i dalje održavanje upalnog procesa u RA. Treba napomenuti da trajanju inflamacijskog procesa doprinosi i izmenjena otpornost ovih ćelija na proces apoptoze. Novija naučna saznanja ukazuju da je za ovo odgovorna mutacija tumor supresorskog gena p53 što može biti kritičan faktor u prekomernoj aktivaciji ovih ćelija, odnosno u hiperplaziji sinovije.

U novonastalim uslovima pripadajuća hrskavica inflamiranog zgloba gubi raniju "zaštitu" okolne sinovije jer se smanjuje normalna fiziološka količina sinovijske tečnosti. Sa druge strane biva "napadnuta" agresivnim MMPs (pre svega MMP1, 3, 8, 13, 14 i 16) što sve ima za posledicu degradaciju kolagena tipa II koji je

ključna supstanca u održavanju normalne strukture hrskavice. Na taj način otpočinju procesi nepovratne biomehaničke disfunkcije ovog tkiva. Nemogućnost endogenih inhibitornih enzima da zaustave ove procese kao i prirodno ograničena regenerativna sposobnost hrskavice svakako doprinose nastalom oštećenju. Progresivni gubitak hondrocita kroz aktivirane procese apoptoze radiološki se ogleda kroz suženje zglobnog prostora. Nastalom destrukcijom hrskavičnog tkiva oslobođen je put za napredovanje upalnog procesa u dublje strukture zgloba. Brojni citokini tako nesmetano razaraju pripadajuću kost aktivirajući lokalne osteoklaste što dovodi do stvaranja karakterističnih zglobnih erozija.

Erozivne promene prisutne su kod skoro 80% obolelih već u prvoj godini od postavljanja dijagnoze RA. U početnoj aktivaciji osteoklasta naročit značaj imaju faktor stimulacije kolonije makrofaga i faktor aktivacije receptora NF κ B liganda (RANKL). Dalju stimulaciju ovih ćelija pojačavaju TNF α , IL1, 6 i potencijalno 17. Stimulisani osteoklasti proizvode brojne osteolitične enzime koji vrše demineralizaciju kosti. Ona je dodatno olakšana delovanjem spoljašnjih mehaničkih faktora. Time bi se mogla objasniti pojava erozivnih promena na stopalima i u delu metakarpofalangealnih zglobova (MCP) drugog i trećeg prsta ranije od drugih lokalizacija. Nakon oštećenja kortikalne kosti inflamatorna sinovija prodire u kostnu srž i dovodi do pojave osteitisa koji se može dijagnostikovati pregledom magnetne resonance (MR) (17, 18).

Novija naučna saznanja ukazala su na ulogu antitela na citrulisani vimentin (anti-Sa antitela) u patogenetskom mehanizmu destrukcije kosti u toku RA, naročito kod bolesnika sa negativnim ACPA u serumu (19). Zbog visoke specifičnosti antitela na citrulisani vimentin (98-99%) ovaj protein se smatra važnim autoantigenom u patogenezi RA.

Prvobitno je vimentin kao vlaknasta formacija u citrulisanoj formi, otkriven u većem prisustvu u sinovijskoj tečnosti kod bolesnika sa RA. Predpostavlja se da se ovaj protein oslobađa iz apoptotičnih makrofaga koji su predhodno bili aktivisani u procesima inflamacije i tako dospeva u sinovijsku tečnost (20).

Poslednjih godina otkriveno je postojanje nekoliko epitopa vimentina koji mogu biti novi autoantigeni u pokretanju autoimuniteta u sklopu RA (21). Veruje se da vimentin nastaje kao posledica mutacije DNK u uslovima izloženosti oksidativnom stresu. Naime, oksidativni stres dovodi do direktne lezije guaninske baze DNK i nastanka tipičnog 8-oxo-7, 8-dihydro-guanina što ima za posledicu mutaciju glicina u arginin. Nastala mutacija je direktno odgovorna za stvaranje novih autoantitela (antitela usmerena na mutirani citrulisani vimentin MCV-ACPAs antitela tj. anti-Sa antitela) koja se smatraju visoko specifičnim za RA i mogu biti novi dijagnostički marker ovog oboljenja (21, 22, 23).

Najnovija naučna istraživanja ukazuju na prisustvo vimentina na površini monocitnih ćelijskih linija kao i na površini prekursora osteoklasta u kostnoj srži (24, 25). Prema ovim saznanjima ključni događaj u započinjanju resorpcije kosti je citrulinizacija prisutnog vimentina. Ona se događa u aktivisanim prekursorima osteoklasta u kostnoj srži. Aktivaciju podstiču RANK ligandi koji se nalaze na njihovoj površini a preko dvostrukog signala: predhodno oslobođenog TNF α i aktivisanih Th17 limfocita. Nakon aktiviranog signala preko RANK liganda dolazi do otvaranja kalcijumskih (Ca) kanala na površini prekursora osteoklasta i do ulaska Ca jona u ćeliju. Njihovo prisustvo je neophodno za započinjanje aktivnosti enzima za citrulinizaciju vimentina: peptid arginin deaminaza (PAD). Smatra se da postoje nekoliko izo formi ovih enziima ali ključna uloga pripada PAD4 i PAD2 enzimima. Citrulisani vimentin pojačano vezuje ACPAs što je neposredni signal za konačnu diferencijaciju prekursora osteoklasta u osteoklaste (24). Jednom aktivisani osteoklasti, kroz ranije opisane procese, neposredno doprinose destrukciji koštanog tkiva u RA (17).

Poput ACPA i anti-Sa antitela se mogu otkriti rano u toku RA i mogu predskazati težu formu bolesti. Naime, pokazano je da nivo ovih antitela bolje koreliše sa već utvđenim prametrima težine kliničke slike RA (vrednost CRP, broj otečenih zglobova, radiografska progresija) od RF, ACPA ili brzine sedimentacije eritrocita (SE) (26). S toga se smatra da anti-Sa antitela, a ne ACPA, imaju najveću prognostičku vrednost i da bi mogla biti nezavisni marker u proceni težine ranog RA

(27). Prisustvo ovih antitela u serumu bolesnika sa RA predskazuje brzu radiografsku pogresiju (19).

Pokazano je da anti-Sa antitela i ACPA dele isti genskii epitop (Q ili DK-RAA i Q ili RA-AA) (18). Zanimljiva je studija Ioan-Fascinary i saradnika sprovedena na populaciji Severno Američkih urođenika u kojoj je vršeno poređenje titra ACPA i anti-Sa antitela kod obolelih od RA i njihovih bliskih rođaka (28). Pozitivna ACPA nađena su kod 91.4% obolelih od RA i kod 19% njihovih bliskih rođaka. Kod 61% ACPA pozitivnih bolesnika nađena su i pozitivna anti-Sa antitela koja nisu bila prisutna kod zdravih rođaka. Prema nalazu ovih antitela bolesnici sa RA bi mogli biti podeljeni u dve grupe: na one koje u serumu nemaju nalaz antitela na citrulisani vimentin i one sa pozitivnim nalazom. Bolesnici bez prisutnih anti-Sa antitela najverovatnije će imati blago evolutivnu formu RA dok oni sa nalazom ovih antitela imaju izrazito visok rizik za razvoj teške, destruktivne forme RA (29). Uprkos visokoj specifičnosti, antitela na citrulisani vimentin imaju nisku senzitivnost (22-43%) što im je svakako najveći nedostatak (19).

Na osnovu predhodno iznetih dokumentovanih činjenica i važnosti anti-Sa antitela u patogenezi RA moglo bi se donekle objasniti osustvo razvoja bolesti kod ACPA pozitivnih osoba.

Zanimljiva su novija naučna saznanja o mogućnostima reparacije nastalih erozija u toku RA koja nije opisana kod drugih inflamatornih bolesti zglobova. Na ovu mogućnost ukazuje nalaz brojnih mezenhimalnih stem ćelija u sinovijskom tkivu oštećenog zgloba koje imaju veliki potencijal da se diferenciraju u hondrocite i osteoblaste (7, 17). Iako se ona zaista retko viđa kod obolelih od RA, rezultati na animalnim modelima u studijama posledjih godina, ukazuju da nakon potpunog zaustavljanja sinovitisa u inflamiranom zglobu, dolazi do pojačane aktivnosti lokalnih osteoblasta koji u potpunosti popunjavaju nastali strukturni defekt kosti. Izostanak reparacije zglobnih erozija bi prema ovom nalazu, mogao biti posledica perzistiranja sinovitisa u subkliničkoj formi (30, 31)

Pored ključne uloge TNF α i IL6 u lokalnoj inflamaciji zgloba dokazano je da ovi citokini imaju presudno delovanje i za nastanak sistemskih manifestacija RA.

Naime u brojnim studijama potvrđen je povećan rizik od pojave oboljevanja kardiovaskularnog sistema u toku ove bolesti (32, 33) Ova pojava se ne može objasniti poznatim faktorima kardiovaskularnog rizika niti primenom nesteroidnih antiinflamacijskih lekova kao ni efektom glikokortikoidne terapije. Pokazano je da je najveći faktor rizika za pojavu miokardijalnog infarkta ili srčane insuficijencije kao i cerebrovaskularnog insulta u sklopu RA, ubrzan proces ateroskleroze koji je potenciran pre svega inflamacijskim citokinima. Najveći udeo u tom procesu ima IL6 ali i reaktanti akutne faze (C reaktivni protein–CRP) i N terminal prohormon B tip natriuretski peptid (NT pro BNP) (33).

Takođe poremećaj metabolizma lipida svakako ima doprinosa u razvoju ovih manifestacija. Zanimljivi su i podaci da lipidni disbalans može predhoditi godinama pojavi RA (32, 33).

Cirkulišući citokini povećavaju aktivnost endotelijalnih ćelija krvnih sudova u stvaranju ateromatoznog plaka. Pored toga uzrokuju i povećanu rezistenciju mišićnog i masnog tkiva na insulin što svakako dalje ubrzava oštećenje kardiovaskularnog sistema (19, 20).

Pored oboljevanja kardiovaskularnog sistema, u toku RA, usled pojačanog delovanja brojnih citokina, može doći do oštećenja i bilo kog od drugih organa. Češće se javljaju Sjogrenov sindrom (oboljenje egzokrinih žlezda), sarkopenija (oboljenje mišićnog tkiva) i osteoporoza, manifestacije od strane oštećenja moždanog tkiva koje rezultiraju gubitkom kognitivne funkcije ili umorom kao i plućna fibroza (17).

1.1.4.1. Patogeneza RA-novi pristup

Iako proliferisano sinovijsko tkivo predstavlja izvorno mesto za sintezu proinflamacijskih citokina koji posledično kroz brojne, složene, ranije opisane biohemijske procese, olakšavaju aktivaciju osteoklasta i pojačavaju najpre destrukciju zglobne hrskavice a potom i resorpciju pripadajuće kosti zahvaćenog zgloba, rezultati novijih naučnih istraživanja ozbiljno narušavaju ovakav pristup patogenezi RA.

Naime, sve je više ubedljivih dokaza da je gubitak koštanog tkiva prisutan veoma rano u razvoju RA i pre jasnog ispoljavanja kliničke slike ove bolesti (34). U prilog ovome govore podaci iz naučnih studija gde je 20% bolesnika sa trajanjem RA ≤ 3 meseca imalo nalaz zglobne erozije na analiziranim zglobovima (35, 36). Takođe, brojne randomizovane kliničke studije gde su radiografija, (RTG), muskuloskeletni ultrazvuk, (MSUZ) kao i magnetna rezonanca korišćeni kao metodi otkrivanja zglobne erozije ukazuju na destrukciju kosti u ranom stadijumu RA (37).

Osteodenzitometrijski pregled kod bolesnika sa trajanjem RA od samo nekoliko nedelja, a koji predhodno nikada nisu primali glikokortikoidnu terapiju, pokazuje čest nalaz osteopenije što je takođe dokaz ranog zahvatanja koštanog tkiva. Ovakvi nalazi zaista povećavaju sumnju da je proliferativni sinovitis jedini odgovoran za oštećenje kosti u okviru RA (38).

Sve je više pristalica hipoteze da autoimunski procesi traju godinama pre jasnog ispoljavanja RA. Novija istraživanja pokazuju da su ACPA i IgM RF bili prisutni u serumu bolesnika mnogo godina pre postavljanja dijagnoze RA (39).

Naime, više od 50% ispitivanih donora imalo je u svojim serumima pozitivan nalaz, bar jednog od praćenih ACPA, 6 godina pre postavljanja dijagnoze RA dok je 30% imalo pozitivan nalaz sva tri praćena antitela najmanje 4 godine pre potvrđene dijagnoze ovog oboljenja. S obzirom na ovakve nalaze jasno je da je njihova patogenetska uloga velika. Moguće je da upravo ova antitela indukuju proces osteoklastogeneze, dodatno i putem aktivacije sistema komplementa a i direktnom stimulacijom makrofaga, što rezultira pojačanom produkcijom TNF α citokina. Pretpostavlja se da deluju sinergično i sa drugim faktorima rizika za nastanak RA kao

što su genski faktori (PTPN22 epitopi) ili pušenje (40).

Ovakvi rezultati s pravom otvaraju dilemu: da li se ACPA pozitivne osobe bez ikakvih znakova inflamacije mogu smatrati zdravim? Analiza sinovijske membrane kod ovih osoba, urađena u novijim studijama u tom smislu, pokazala je odsustvo inflamacije koja se ipak javlja nekoliko nedelja pre jasnog kliničkog ispoljavanja bolesti. Ipak, kod eksperimentalnih miševa je dokazano da ACPA olakšavaju prelaz ka inflamaciji uzrokujući “slom” autoimuniteta (41, 42).

U studiji iz 2013. godine pokazano je da su zdrave osobe, bez objektivnih znakova inflamacije ali sa pozitivnim ACPA, prilikom mikro CT pregleda MCP zglobova imale značajno izmenjenu arhitekturu kortikalne kosti (38). Ovi rezultati su svakako potvrda pretpostavke da gubitak kosti u okviru RA nije jedino uslovljen aktivnom inflamacijom.

S obzirom na iznete činjenice da oštećenje i gubitak kosti u okviru RA mogu nastati mnogo godina pre pojave kliničkih simptoma bolesti, u upotrebi je i novi termin “pre RA” koji je pokrenut radom eksperata u sklopu Evropske Lige u borbi protiv reumatizma (EULAR) (43)

Brojne studije ukazuju da češće inflamacijski proces u sklopu RA najpre biva ispoljen u kostnoj srži nego u samoj zglobnoj pukotini (44). Sve ovo ide u prilog novoj (ali još uvek neusvojenoj) koncepciji o nastanku RA i inflamaciji zahvaćenih zglobova.

Naime, moguće je da u uslovima narušene imunske tolerancije, nakupljene plazma ćelije kostne srži proizvode ACPA koji indirektno (aktivirajući kaskadu inflamacijskih reakcija) doprinose stvaranju koštanih kanalića kroz koje brojne inflamacijske ćelije i citokini dospevaju u zglobnu pukotinu gde zatim stimulišu proliferaciju lokalne sinovijske membrane (38).

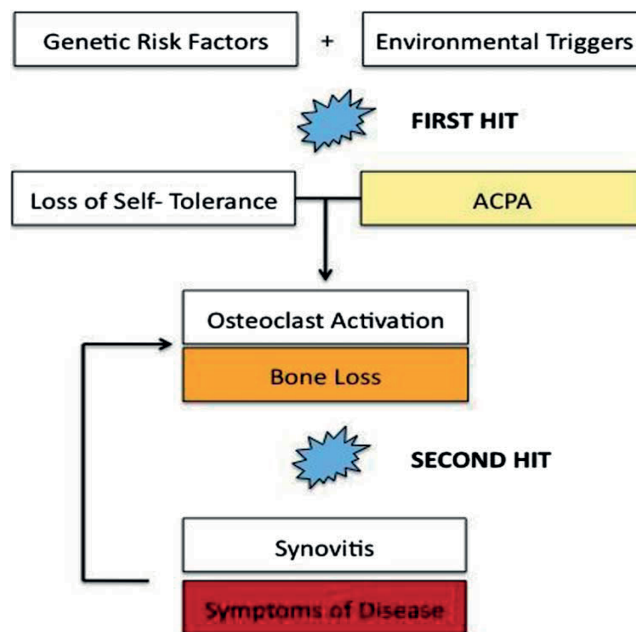


Figure 5 Pathogenic concept of rheumatoid arthritis with bone loss preceding inflammatory disease. Dual hit hypothesis of rheumatoid arthritis, with the first hit representing the break of immune tolerance by a combination of genetic and environmental factors, leading to formation of anticitrullinated protein antibodies (ACPA). Bone loss starts during this autoimmune phase due to activation of osteoclastogenesis by ACPA. A second hit (such as an infectious event or other factors) then translates the autoimmune phase into a clinical disease, which is characterised by synovitis and symptoms following synovitis, such as pain, swelling and stiffness. Cytokines produced by synovitis further enhance bone loss.

(preuzeto iz Arnd Kleyer, Stephanie Finzel, Jürgen Rech, et al. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies Ann Rheum Dis 2013;0:1–7).

1.1.5. Klinička slika RA

Kod oko 2/3 obolelih RA se ispoljava simetričnim poliartritisom koji se jasno uspostavlja kroz nekoliko nedelja do meseci od početka prvih simptoma. U početku, bolest mogu pratiti i nespecifični, opšti simptomi poput zamora i malaksalosti. Iako se u razvijenoj formi RA javlja inflamacija bilo kog zgloba, bolest najčešće počinje zahvatanjem zglobova šaka (ručni–RC i metakarpofalangealni-MCP zglobovi) i stopala, za šta nema dovoljnog objašnjenja ali se smatra da mehanički faktor svakako

može biti od značaja (45).

Akutni početak bolesti javlja se kod manje od 10% bolesnika sa RA, i prati ga izražen poliartritis, visoka febrilnost i prostracija organizma. Ovakav početak češće se javlja kod osoba muškog pola u starijoj životnoj dobi (46).

Jednom ispoljena inflamacija zgloba praćena je osećajem jutarnje ukočenosti, svakodnevno prisutna, sa trajanjem dužim od jednog sata. Ona je važan sastavni deo ovog procesa i deo je dijagnostičkih kriterijum RA iz 1987. i najčešće se gubi u uslovima povoljnog terapijskog odgovora. U nekim radovima je pokazano da stepen jutarnje ukočenosti bolje odražava prisutnu evolutivnost bolesti u ranom stadijumu od tradicionalnih pokazatelja aktivnosti RA kao što su brzina sedimentacije eritrocita (SE) i pregled zglobova (47). Novija saznanja ukazuju na umerenu povezanost dužine trajanja jutarnje ukočenosti i stepena aktivnosti RA (48).

Pored ispoljenog zamora, oboleli mogu imati i druge simptome poremećaja opšteg stanja: gubitak apetita i povremeno subfebrilne temperature.

1.1.5.1. Promene na zglobovima i okolozglobnim strukturama

Prateći klinički simptomi početne inflamacije zgloba su: bol, otok, lokalno povišena temperatura i crvenilo kože koje je ipak ređe prisutno. U hroničnoj fazi dominira bolno uvećanje zgloba. Pojava bola uzrokovana je pre svega prekomernim širenjem fibrilarnih struktura zglobne kapsule usled hipertrofije sinovijske membrane. Dodatno u ovome ima udela i prekomerno stvaranje inflamirane sinovijske tečnosti što nekada može prouzrokovati i enormno uvećanje zgloba sa gubitkom normalnog anatomskeg izgleda.

Svaki od sinovijskih zglobova može biti inflamiran u toku RA. Izuzetak su zglobovi kičmenog stuba, sakroilijačni i kostohondralni zglobova što karakteristično razlikuje ovo oboljenje od drugih inflamacijskih oboljenja zglobova (45, 46).

Zapaljenski proces može biti lokalizovan i u delu okolozglobnih struktura koje u svojoj građi imaju sinovijski omotač (tetine i burze). Pa tako, perzistentna upala tetiva ekstenzora na šakama, u kasnijem toku RA uzrokuje tipične deformitete

koji su osnov funkcijskog deficita kod ovih bolesnika. Narušenoj stabilnosti zgloba dodatno doprinosi i moguća inflamacija tj. oštećenje, pripadajućih ligamenta. Treba napomenuti da se rupture tetiva, iako su često inflamirane, ipak ređe ispoljavaju u toku RA. Izuzetak je ruptura tetiva ekstenzora RC zgloba kod postojanja izraženih erozivnih promena na zglobnim okrajcima. Najčešća je ruptura tetiva ekstenzora malog prsta poznata kao Vaughan Jackson ruptura, po autoru koji je prvi opisao. Nastaje direktnim kontaktom tetive i glavice ulne kod inflamacijom izazvanog oštećenja zglobne kapsule distalnog radiolulnarnog zgloba (49).

Kao posledica dužeg trajanja upalnog procesa, može doći i do uvećanja pripadajućih burzi zgloba. Naročito značaj ima uvećenje burzi lakatnog zgloba, gde zbog dejstva mehaničkog faktora, u uslovima već smanjene imunske odbrane organizma, može doći do razvoja sekundarne infekcije često izazvane i piogenim bakterijama. Ova komplikacija svakako doprinosi razvoju teže kliničke slike RA (50).

Takođe je, sa kliničkog stanovišta, važna i inflamacija burze kolena, pre svega burze gastroknemijus semimembranosus semitendinosus mišića, tzv Baker cista. Prekomerno uvećenje ove ciste vodi u rupturu sadržaja ciste u mišićne slojeve podkolenice praćeno difuznim otokom i crvenilom kože. Postojeća ruptura otežava diferencijalnu dijagnozu prema akutnom tromboflebitisu dubokih vena podkolenice. U tako nastalim kliničkim okolnostima pregled MSUZ je od neprocenjive koristi jer se na jednostavan način dolazi do prave dijagnoze (51).

U uslovima nemogućnosti zaustavljanja upalnog procesa u zglobu (nelečene osobe ili odustvo terapijskog odgovora), kao posledica oštećenja zgloba i okolnih struktura, dolazi do razvoja “ukočenosti” tj kontraktura zgloba. Najčešće se kontrakura javlja na zglobovima lakta, ne retko i na koksofemoralnim zglobovima, dovodeći do teškog funkcijskog disbalansa kod ovih bolesnika.

Teže funkcijsko oštećenje obolelih od RA može biti izazvano i inflamacijom ramenog zgloba, koja se po nekim rezultatima, javlja često u ranoj fazi bolesti. Čak 90% bolesnika tokom trajanja ove bolesti razvije zapaljenski proces na nekoj od anatomskih struktura ramenog zgloba (52, 53, 54).

Na donjim ekstremitetima najčešće su inflamacijom pogođeni kolenski zglobovi. Ipak, ne više od 30% bolesnika sa RA ima teži stepen oštećenja. Inflamacijski proces je od početka praćen i atrofijom m. kvadricepsa kao i oštećenjem hrskavičnog tkiva meniskusa kolena što vodi do smanjenja stabilnosti zgloba i ozbiljnog narušavanja normalne funkcije kretanja (53, 54).

Svakako da u poremećaju normalne funkcije kretanja može imati, u velikoj meri, lokalizacija upalnog procesa na koksofemoralnim (KF) zglobovima koja se ipak ređe javlja u RA (do 20% obolelih). Ranije mišljenje da se upala ovih zglobova isključivo javlja u odmakloj fazi RA promenjeno je rezultatima brojnih kliničkih studija. Primena MSUZ otkriva često znakove asimptomatske inflamacije pa je sagledavanje nalaza na KF zglobovima, ovom dijagnostičkom metodom, od velikog značaja (54, 55, 56).

Inflamacija skočnih zglobova i okolozglobnih tetivnih struktura česta je manifestacija RA i takođe važna u proceni ukupnog funkcijskog stanja ovih bolesnika. Ireverzibilna oštećenja struktura zgloba vode do ograničenja plantarne i dorzalne funkcije stopala važne u procesu kretanja. Od naročitog značaja je ruptura inflamirane tetive m. tibialis posterior koja dovodi do everzije skočnog zgloba i stopala. Nastala deformacija zahteva ne retko operativno lečenje i upotrebu korektivnog pomagala (54).

Lokalizacija inflamacije u sinovijskom tkivu atlantoaksijalnog zgloba je važna zbog mogućih komplikacija opasnih po život obolelih od RA. Smatra se ipak ređom kliničkom manifestacijom ove bolesti. Razvoj erozivnih promena posledično dovode do oštećenja transferzalnog ligamenta i subluksacije zgloba. Nastala nestabilnost ovog zgloba može dovesti do kompresije produžene moždine i neposrednog ugrožavanja vitalno važnog respiratornog centra. Važno je napomenuti da kod većeg procenta bolesnika ove promene mogu imati asimptomatski tok. Prema tome, pojava bola u vratnom delu kičmenog stuba kod bolesnika sa RA uvek zahteva neodložnu radiografsku analizu ovog segmenta i procenu širine atlanto aksijalnog zgloba (normalno ≤ 3 mm). Naročito ovo treba imati u vidu kod planiranja bilo koje vrste operativnog lečenja bolesnika sa RA koje zahteva uvođenje u opštu anesteziju kako bi

se izbegla teža oštećenja produžene moždine.

U toku RA može se razviti zapaljenski proces i krikoaritenoidnog zgloba, koji učestvuje u funkciji prozvodnje glasa u procesu govora. Klinički se ova upala ispoljava kroz bolove u grlu, problemima pri gutanju ili govoru. U težim slučajevima može progredirati u respiratorni stridor i akutnu respiratornu insuficijenciju što zahteva promptnu terapiju većim dozama glikokortikoida ili čak trahejalnu intubaciju kako bi se zaustavio mogući razvoj respiratornog distres sindroma (45, 46).

1.1.5.2. Vanzglobne–ekstraartikularne manifestacije RA

U težoj formi bolesti, ili usled dužeg trajanja RA, naročito kod prekomernog stvaranja RF u serumu obolelih, dolazi do razvoja vanzglobnih manifestacija. Pojedine forme imaju češće ispoljavanje poput reumatoidnih čvorića ili nodula (RN) Njihovo ispoljavaje ne zahteva posebno lečenje. Nasuprot tome, pojava vaskulitisa ili Feltijevog sindroma je ređa i zahteva poseban terapijski pristup (57).

Reumatoidni čvorići su, obično podkožne, nodularne formacije, čvršće konzistenzije, jasno ograničene, pokretne i bezbolne prilikom palpacije. Javljaju se kod oko 35% bolesnika obolelih od RA i obično su lokalizovani na mestima koja su tipično više izložena mehničkom opterećenju, (olekranon, proksimalna ulna, prsti na šakama, Achil tetiva, okcipitalni region i neposredno iznad sakruma). Ređa je njihova lokalizacija u nekom od unutrašnjih organa (strukture oka, pleura, plućno tkivo, perikard, centralni nervni sistem). Za razliku od nodularnih formacija koje se javljaju u drugim reumatskim bolestima, pre svega u uričnom artritisu, RN retko egzulcerišu. Utvrđeno je da postoji naglašena povezanost RN i visokog titra RF. Kod nalaza ovih struktura i negativnog RF, ipak treba razmotriti prisustvo gihta (57, 58).

Klinički pregled je, najčeše dovoljan za dijagnostikovanje RN, retko je potrebno uraditi biopsiju. Ona je od pomoći kod lokalizacije promena u unutrašnjim organima jer ovakva prezentacija zahteva diferencijalnu dijagnozu pre svega prema solidnim tumorima. Sa smanjenjem aktivnosti RA može nastupiti i regresija RN ali, u nekim slučajevima, mogu perzistirati i pored smirivanja bolesti. Zabeleženo je

njihovo paradoksalno umnožavanje i uvećenje kod primene terapije metotrexata (“MTX noduli”). Hirurško lečenje nije efikasno jer brzo dolazi do ponovnog recidiva (45, 46).

Najteža vanzglobna manifestacija RA je vaskulitis koji se ipak ređe ispoljava u toku RA (prevalenca od 1-5% u nekim studijama dok obdukcione studije sugerišu češće prisustvo ovog patološkog nalaza) i ima tendenciju opadanja (58). Obično se javlja uporedo sa drugim vanzglobnim manifestacijama i prati težu formu bolesti. Skoro podjednako je zastupljena kod osoba oba pola. Kao nešto veći faktori rizika za razvoj ove forme RA opisuju se: nalaz DRB1*04 genskog alela kod homozigotnih nosioca, pušenje, visok titar RF i antinuklearnih antitela (ANA) (57).

Etiopatološki osnov ovih promena je pojačano stvaranje i taloženje imunskih kompleksa u zidovima krvnih sudova u uslovima prekomerne produkcije RF. Kod lokalizacije procesa u zidu krvnih sudova manjih dimenzija dolazi do razvoja forme leukocitoklastičnog vaskulitisa dok je ispoljenost procesa na krvnim sudovima srednjih i većih dimenzija u osnovi teške forme nekrotizirajućeg vaskulitisa (57, 58).

U zavisnosti od patohistološke forme, klinički se vaskulitis ispoljava kroz palpabilnu purpuru kože (leukocitoklastični tip promena) ili kroz tešku nekrotizirajuću ulceraciju kože obično lokalizovanu na donjnim ekstremitetima. Nekrotizujući vaskulitis je praćen i opštim simptomima: visoka febrilnost, gubitak apetita i na telesnoj težini. U toku razvoja ove forme vaskulitisa može doći i do oštećenja perifernih nerava sa razvojem multiplog mononeuritisa. U najtežim slučajevima opisana je pojava infarkta miokarda ili plućnog tkiva.

Na razvoj vaskulitisa u toku RA upućuju i karakteristični laboratorijski nalazi: leukocitoza, anemija, visok titar RF, smanjena koncentracija C3 i C4 komponenti komplementa, (nekada i prisustvo kriglobulinemije), koji potvrđuju klinički pregled. Nekada se dijagnoza dodatno potvrđuje i biopsijom kože (57).

Uvećanje slezine, uz pojavu neutropenije, kod bolesnika sa višegodišnjim trajanjem seropozitivnog RA ukazuje na razvoj Feltijevog sindroma. Ova potencijalno životno ugrožavajuća vanzglobna manifestacija, češće se javlja kod osoba ženskog pola, (životne dobi između 50-70 godina), kod oko 1% bolesnika sa RA.

Zanimljiva je činjenica da je stepen destrukcije perifernih zglobova u okviru Feltijevog sindroma, znatno veći nego kod najvećeg broja bolesnika sa RA pa se u literature može naći i opis “super reumatska bolest” (59). Međutim, može se ispoljiti i u stadijumu RA bez aktivnih artritisa što u pojedinačnim slučajevima, može predstavljati diferencijalno dijagnostički problem. Ređe, dominiraju: teško opšte stanje, limfadenopatija, kožne depigmentacije i pojava dubokih ulceracija, obično na donjim ekstremitetima uz hepatomegaliju. Teži stepen neutropenije u okviru ove manifestacije RA, predstavlja povećani rizik za nastanak brojnih, ponavljanih infekcija koje dodatno otežavaju krajnji ishod bolesti. Najbolji terapijski pristup, koji svakako i sprečava razvoj ove vanzglobne manifestacije RA, je adekvatna terapijska kontrola osnovne bolesti što se postiže primenom MTX ili nekog drugog leka iz grupe lekova koji menjaju tok RA (DMARD terapija). Puechal i saradnici postigli su dramatičan porast broja neutrofila nakon 4 dana primene MTX intravenskim putem (60). Ukoliko postoje znaci prisutne infekcije ili se planira hirurška intervencija na zglobovima, apsolutno treba primentiti neki od lekova iz grupe “stimulatora rasta kolonija leukocita” (Neupogen- Filgrastim ili lenograstim) uz maksimalni oprez. Kod težeg stepena neutropenije sprovodi se splenomegalija. Zbog potencijalnog pogoršavanja neutropenije, kao neželjenog efekta na primenu nesteroidnih antiinflamacijskih lekova, iste treba izbegavati (61).

1.1.6. Dijagnoza RA

Prema do sada važećim klasifikacionim kriterijumima iz 1987. godine *American College of Rheumatology* (ACR), potom naslednik *American Rheumatism Association* Američko Reumatološko Udruženje), (ARA), dijagnoza bolesti postavlja se na osnovu karakterističnih kliničkih, laboratorijskih i radiografskih pokazatelja (62).

Dizajniranje ovih kriterijuma pre svega je imalo za cilj potvrđen RA kod pacijenata koji su bili analizirani u kliničkim studijama. S toga su ovi kriterijumu bili od esencijalna važnosti za kasnije sprovedena naučna istraživanja (63).

Tipična strukturna oštećenja u toku RA-erozije kosti zglobnih okrajaka, jasno se uočavaju na radiografiji i karakteristično razlikuju ovo oboljenje od drugih inflamacijskih artropatija. Erozivne promene prisutne na zglobovima šaka ili stopala, iako relativno kasno ispoljene na radiografskom pregledu, važan su dijagnostički ACR kriterijum.

Dijagnoza RA se postavlja kada obolela osoba zadovolji najmanje 4 od 7 prikazanih kriterijuma u tabeli bez obzira da li su prisutni i znaci drugog reumatskog oboljenja. Pored toga, da bi dijagnoza RA bila definitivna, neophodno je da bilo koji od prvih 4 kriterijuma ima vremensko trajanje najmanje 6 nedelja. (Tabela 1.)

Tabela 1.
ACR kriterijumi za dijagnozu RA iz 1987. godine

Kriterijum	Definicija
Jutarnja ukočenost	Jutarnja ukočenost zglobova i/ili okolnih mekih tkiva koja traje najmanje 1 sat pre maksimalnog popuštanja
Prisustvo artritisa u najmanje 3 zglobne oblasti	Istovremeno prisustvo otoka i/ili izliva (ne i kostne hipertrofije zglobnih okrajaka) u najmanje 3 zglobne oblasti od mogućih 14 (7 parova): PIP šaka, MCP, RC, laktovi, kolena, skočni i MTP zglobovi
Artritis zglobova šaka	Otok zgloba u najmanje jednoj oblasti od mogućih 6: PIP šaka, MCP i RC
Simetrični artritis	Istovremeno zahvatanje zglobova obe polovine tela u predhodno definisanih 14 zglobnih oblasti (bilateralno zahvatanje PIP šaka, MCP i RC se prihvata i bez apsolutne simetrije)
Reumatoidni čvoriči	Podkožni čvoriči koje uočava leka prilikom pregleda iznad kostnih površina na ekstenzornim stranama eksteremiteta ili u blizini zglobova
Reumatoidni faktori u serumu	Prisustvo pozitivnog nalaza reumatoidnog faktora u serumu bilo kojom metodom koja ne daje pozitivne rezultate kod više od 5% zdravih osoba u populaciji
Radiografske promene	Promene na posteroanteriornim radiografijama šaka i ručnih zglobova koje su tipične za RA i koje obuhvataju erozije ili lokalizovane demineralizacije zglobnih okrajaka kostiju u samim zglobovima ili njihovoj neposrednoj blizini. Promene koje su potpuno tipične za artrozu se ne prihvataju.

Postojeći kriterijumi iz 1987. godine u suštini nisu primarno ustanovljeni da bi prevashodno bili korišćeni u dijagnozi RA. Mnoge studije su pokazale da imaju nedovoljnu senzitivnost i da su više korisni u primeni kod pacijenata sa već utvđenim artritism nego sa artritism vrlo kratkog trajanja (62, 64). Pored toga, perzistiranje ovih kriterijuma ograničavalo je efikasnu proveru novih terapijskih modaliteta u ranom stadijumu inflamacije, primenjenih u cilju sprečavanja razvoja erozivnih strukturnih oštećenja. Postojali su i jasni nedostaci koji su onemogućavali definisanje

grupe bolesnika u početnom stadijumu upalnog procesa. S toga je radna grupa eksperata lige EULAR i ACR u toku 2010. godine ustanovila nove klasifikacione kriterijume (Tabela 2) analizirajući relativnu dijagnostičku važnost glavnih kliničkih karakteristika ranog ispoljavanja RA. Izdvojena su 4 obeležja koja najspecifičnije karakterišu početni RA a njihovim karakteristikama je dodeljen uravnotežen broj poena (65).

Tabela 2.
EULAR/ACR klasifikacioni kriterijumu za RA iz 2010.godine

Kriterijum	Vrsta	Broj poena
Obrazac raspodele zahvatanja zglobova	1 veliki zglob	0
	2-10 velikih zglobova	1
	1-3 mala zgloba	2
	4-10 malih zglobova	3
	više od 10 malih zglobova	5
Serološki testovi (neophodno je najmanje jedno testiranje)	negativni RF i negativna ACPA At	0
	slabo pozitivni RF ili slabo pozitivna ACPA At	2
	visoko pozitivni RF ili visoko pozitivna ACPA At	3
Reaktanti akutne faze (neophodan je najmanje jedan rezultat)	normalne vrednosti SE i normalne vrednosti CRP	0
	povišene vrednosti SE ili povišene vrednosti CRP	1
Trajanje simptoma upale zglobova	manje od 6 nedelja	0
	više od 6 nedelja	1

Neophodan uslov za primenu novih klasifikacionih kriterijuma je postojanje bar jednog inflamiranog zgloba čija se inflamacija ne može objasniti prisustvom drugog oboljenja. Smatra se da obolela osoba definitivno ima RA ukoliko je ukupan zbir

ocenjenih karakteristika iz predhodne tabele 6 ili više.

Kriterijum *obrazac raspodele zahvatanja zglobova* uključuje bilo koji otečen ili bolan zglob otkriven kliničkim pregledom. Kriterijum isključuje: distalni interfalanegalni zglob (DIP), prvi karpometakarpalni zglob i prvi metatarsofalangealni (MTP) zglob. Kategorija “veliki zglob” se odnosi na rameni i lakatni zglob, koksofemoralni, zglob kolena i skočni zglob. Kategorija “mali zglob” uključuje: MCP, RC, proksimalni interfalangealni zglob (PIP), interfalangealni zglob palca (IF) i 2-5 MTP zglob. Kategorija “više od 10 zglobova” zahteva prisustvo bar jednog malog inflamiranog zgloba.

Kriterijum *serološki testovi* uključuje nalaz RF i ACPA procenjen standardizovanim metodama koje ne daju više od 5% lažno pozitivnih vrednosti. Rezultati se smatraju *slabo pozitivnim* ukoliko su dobijene vrednost koncentracije u intervalu od gornje granice normalnih vrednosti do njenog trostrukog iznosa. Vrednosti koncentracije RF i ACPA veće od trostrukih vrednosti gornje granice normalnih ocenjuju se kao *visoko pozitivni nalazi*. Ukoliko serološki testovi pružaju jedinu mogućnost da se nalaz RF oceni kao pozitivan ili negativan, dobijen pozitivan rezultat uvek se ocenjuje kao slabo pozitivan.

Kriterijum *trajanje simptoma upale zglobova* procenjuje se na osnovu izjave pacijenta o maksimalnoj dužini trajanja bola, otoka ili osetljivosti inflamiranog zgloba koji se otkriva u toku kliničkog pregleda. Podatak o ranije ispoljenim tegobama na nekom od zglobova koji nije inflamiran u vreme kliničkog pregleda ne može se ocenjivati (65, 64).

Potrebno je naglasiti da se novi klasifikacioni kriterijumi pre svega koriste kao standardizovani postupak u lakšem prepoznavanju grupe obolelih sa nedijagnostikovanim artritismom relativno kratkog trajanja a koji imaju visok rizik perzistiranja upalnog procesa i razvoj erozivnih destruktivnih promena. Raniji kriterijumi iz 1987. nisu pružali takvu mogućnost pa je dužina trajanja početnih simptoma tj.upalnog procesa značajno uticala na razvoj funkcijskog deficita kod ovih bolesnika jer je odlagana primena agresivnijeg lečenja. S toga je najveći doprinos novih kriterijuma što se upravo kod ovako definsane grupe bolesnika može rano

započeti (već posle 6 nedelja) primena bolest modifikujuće terapije (DMARD). Na taj način se sprečava ili odlaže ireverzibilno oštećenje zgloba (65).

1.1.7. “Rani“ Reumatoidni artritis

Pojam “rani reumatoidni artritis“ je novo ustanovljeni termin koji se poslednjih godina široko koristi u naučnoj literaturi a sve češće i u svakodnevnoj reumatološkoj praksi. Može se uslovno definisati kao kritičan period bolesti u toku koga primenjena terapija može imati produženi efekat i time značajno promeniti prirodan tok RA (66).

Široko je prihvaćeno da je period rane dijagnoze, (neposredno nakon ispoljavanja simptoma bolesti), optimalni vremenski “prozor” gde primena efikasne terapije zaista i može biti od koristi u zaustavljanju progresije bolesti i ireverzibilnog oštećenja zglobova. Ovo je od esencijalnog značaja u sprečavanju nastanka funkcijskog deficita tj invalidnosti kod obolelih od RA (67, 68).

Naročito je ovaj termin u češćoj upotrebi nakon pojave novih EULAR/ACR klasifikacionih kriterijuma iz 2010. u cilju boljeg definisanja faze ranog ispoljavanja inflamacije u toku RA. Naime, ispoljavanje RA u inicijalnoj fazi praktično se teško razlikuje od drugih inflamacijskih artropatija pa je ova faza često označavana kao nediferentovani artritis. Imajući u vidu višegodišnje trajanje RA, u početku se pojam rani RA odnosio na vremensko trajanje simptoma ≤ 2 godine. Ovakav pristup ograničavao je primenu DMARD terapije ubrzo nakon ispoljavanja prvih simptoma što je vodilo u neminovno napredovanje bolesti. Ovo saznanje dovelo je do promene ranijeg stava pa je ovaj period skraćen na vremensko trajanje do 12 meseci od pojave prvih simptoma (69).

Međutim, brojnim naučnim studijama, objavljenih poslednjih godina, pokazano je jasno rano ispoljavanje destruktivnog procesa na kostima što je svakako doprinelo i boljem sagledavanju prirode rane inflamacije u toku RA (38, 70). S toga je nezvanično usvojen stav da se termin rani RA definiše kao period sa trajanjem simptoma i znakova upale ≤ 3 meseca. Ovo je doprinelo i ranom prepoznavanju

faktora loše prognoze RA ali zahteva i dodatni oprez u diferencijalnoj dijagnozi.

Naime, pokazano je da značajan procenat bolesnika (32-55%) sa nediferentovanim artritismom razvija RA nakon jedne godine od trajanja simptoma (71). U tom slučaju je opravdana primena adekvatne terapije u inicijalnoj fazi bolesti. Ali, treba imati u vidu da oko 10% bolesnika (u nekim studijama i do 55%) sa ranim ispoljavanjem simptoma sličnim RA uđe u spontanu remisiju. Primena agresivnog lečenja kod ove grupe bolesnika imala bi svakako neke od štetnih posledica (69, 72, 73). S toga je veoma važan izazov u ranijem, a i sadašnjem naučnom radu, predviđanje razvoja RA kod bolesnika sa perzistentnim artritismom. Velike kohortne studije sa ranim RA pokazale su da je najveću tačnost u definitivnoj dijagnozi RA, imao nalaz ACPA i RF (specifičnost 91% i senzitivnost 83% za ACPA a za RF specifičnost 97%, senzitivnost 62%) (74).

Od naročite je važnosti predvideti i razvoj progresivno erozivne forme bolesti. U tom cilju otkrivanje faktora loše prognoze u toku RA, koji mogu ukazati na neposredni razvoj erozivnih destruktivnih promena, od krucijalnog je značaja. Predviđanje razvoja progresivnog erozivnog oštećenja kosti u pojedinačnim slučajevima nije jednostavno jer do napredovanja bolesti dolazi i uprkos dobroj kliničkoj kontroli (75, 76). Ipak, uočavanje i procena prisustva nekih od dobro poznatih markera strukturnog oštećenja je od velike pomoći u sprečavanju invaliditeta kod bolesnika sa RA. U tom cilju, veliku pažnju treba obratiti na adekvatnu procenu otoka i bola u delu zahvaćenog zgloba, vremensko trajanje tegoba, vrednost indexa aktivnosti bolesti-Disease Activity Score 28 (DAS28), prisustvo i vrednost titra RF i ACPA antitela (77, 78).

Medju najznačajnijim faktorima loše prognoze RA izdvaja se ipak nalaz zglobnih erozija u ranom stadijumu (79).

1.1.7.1. Dijagnostički postupci u ranom otkrivanju i predviđanju razvoja strukturnih promena u RA

Kao rezultat postojanja dugotrajnog proliferativnog sinovitisa u zahvaćenom zglobu dolazi do razvoja erozija kosti u delu zglobnih okrajaka. S obzirom da su merilo destruktivnog oštećenja RA i glavni opredeljujući faktor loše prognoze, može se reći da erozije danas imaju centralno mesto u ovom oboljenju pa je rano otkrivanje i predviđanje razvoja istih od izuzetnog značaja u svakodnevnoj kliničkoj praksi (80, 81).

U studiji praćenja bolesnika sa trajanjem ranog RA ≤ 3 meseca pokazano je da je veliki procenat bolesnika razvilo erozivne promene nakon 3 godine. Najveći procenat erozija (74.3%) ispoljio se krajem prve godine a najveću prediktivnu važnost u ovoj studiji imao je nalaz ACPA i RF (82). Ipak, najveći broj kliničkih studija je pokazao da je senzitivnost reumatoidnog faktora u ranom otkrivanju destrukcije kosti veoma loša. Takođe, i senzitivnost antitela na citrulisane peptide je prilično niska (67%) uprkost njihovoj visokoj specifičnosti (83, 84).

Značajnu vrednost u predviđanju erozivnih promena imaju i reaktanti akutne faze: CRP, ESR i serum amiloid A protein, dok je za druge biomarkere (MMP3, RANK ligand) ona još uvek nedovoljno potvrđena. Pokazano je takođe da smanjenje bazalne vrednosti indexa aktivnosti bolesti DAS28 može da ukaže na bolji ishod RA pa je ovaj klinički marker takođe koristan u predviđanju oštećenja zglobova (85). Pored seroloških i kliničkih markera, brojnim kliničkim ispitivanjima razmatrana je i korist tzv. "imaging" dijagnostičkih procedura u ranom otkrivanju strukturnih oštećenja u okviru RA. Konvencionalna radiografija je najčešće "zlatni standard" u svakodnevnoj reumatološkoj praksi i ima važnu ulogu kako u dijagnozi RA tako i u praćenju napredovanja strukturnog oštećenja kosti u okviru ove bolesti.

Brojne naučne studije su pokazale da radiografski pregled ima nisku senzitivnost u otkrivanju ranog oštećenja kosti na opisanim mestima u inicijalnom stadijumu RA (79, 86). Naime, u različitim studijama kod 8-40% bolesnika u ranom stadijumu RA moguće je otkriti početna strukturna oštećenja putem radiografskog

pregleda (87). Nasuprot njima, pregled MR i MSUZ imaju naučno dokazan, visok kapacitet u otkrivanju rane destrukcije kosti u početnom stadijumu RA.

Pregled MR još uvek je “zlatni standard“ u pogledu specifičnosti procene nalaza na zglobovima. Međutim, cena opreme, dužina trajanja pregleda kao i potreba za visoko obučanim kadrom ograničava širu primenu ovog dijagnostičkog metoda naročito u ekonomski nisko razvijenim zemljama. Pored toga ovaj metod ima svoja tehnička ograničenja kod procene patološkog nalaza na malim zglobovima koji su i najčešće zahvaćeni u okviru RA u početnom stadijumu. Nekoliko naučnih studija pokazalo je da je MR najmanje dva puta senzitivniji metod od pregleda konvencionalnom radiografijom u otkrivanju erozija na zglobovima (88, 89).

Sa druge strane, brojne studije, naročito u poslednjih 10 godina ukazuju na veliki potencijal primene MSUZ u proceni nalaza na perifernim zglobovima (78, 79, 83, 90, 91, 92). Primena tehnike gray-skale snimanja u okviru inflamacijskih artritisa, omogućuje lako otkrivanje erozija kao i prisustvo zglobnog izliva ili sinovijske hipertrofije, dok primena Power Doppler tehnike obezbedjuje procenu stepena sinovijske vaskularizacije koja je merilo inflamacije zahvaćenog zgloba (93). Takodje, ovaj metod daje više podataka o strukturnom oštećenju kosti od konvencionalne radiografije (79). Senzitivnost UZ metoda u otkrivanju erozija na zglobovima se približava senzitivnosti MR. Manja senzitivnost se može objasniti i realnim ograničenjem ovog metoda uzrokovanom nemogućnošću adekvatnog pozicioniranja UZ sonde (90, 91, 94).

Ultrazvučni metod je takodje senzitivniji metod od radiografije u otkrivanju zglobnih erozija u ranoj fazi ove bolesti. Mogao bi biti veoma koristan dijagnostički metod u ranoj dijagnozi RA pre svega zbog češćeg nalaza prisutnih erozija u delu MTP 5 koje se ne otkrivaju na radiografiji, a i mnogo češćeg nalaza sinovitisa u odnosu na klinički nalaz. Pokazano je da je ultrazvučnim pregledom u ranoj fazi RA, moguće otkriti više erozija nego pregledom MR a da MR ima veći kapacitet u otkrivanju strukturnog oštećenja u odmakloj fazi RA. Međutim, i pored navedene prednosti, specifičnost UZ nalaza erozija u ranoj fazi RA i njihova klinička značajnost u prognostičkom smislu, još uvek su nedovoljno procenjeni (86, 95, 96).

1.1.7.2. Korist primene muskuloskeletnog ultrazvuka u ranom artritisu

Prvi publikovani zapis o upotrebi MSUZ u RA objavljen je 1975.godine na kalifornijskom Univerzitetu u Los Angelesu. Međutim, pravi potencijal ove dijagnostičke metode u proceni promena u okviru RA prepoznat je u periodu između 1980-90. a neposredno nakon toga dolazi i do široke upotrebe ovog metoda u svakodnevnoj reumatološkoj praksi (97).

Upotrebom MSUZ se relativno lako obezbeđuju potrebne informacije u realnom vremenu. Značajno niža cena, konformnost u izvodjenju i odsustvo dejstva jonizujućeg zračenja uz mogućnost neograničenog broja ponavljanih pregleda, svakako opredeljuju nesumnjivu prednost primene MSUZ u odnosu na pregled MR. Smatra se "operator" zavisnom dijagnostičkom metodom što je nekada bilo značajno ograničenje u pouzdanom tumačenju dobijenih nalaza. Međutim, brojnim naučnim studijama koje su publikovane poslednjih godina, potvrđeno je da ukoliko ovaj metod primenjuje dobro obučeni kadar, MSUZ nema manju pouzdanost od drugih dijagnostičkih procedura ili samog kliničkog pregleda (97).

Primenom Power/Collor Doppler tehnike, ultrazvučnim nalazom pouzdanije se prikazuje aktivna inflamacija sinovije od pregleda MR. Studije su pokazale da se male količine tečnog sadržaja u zglobnom prostoru kao i u omotaču tetive lakše otkrivaju MSUZ nego pregledom MR. Ovo je od značaja za procenu prisutne inflamacije kako u početnom stadijumu bolesti tako i u uslovima klinički utvrdene remisije RA. Ultrazvučni nalaz hipertrofije sinovijske membrane, praćen i znacima pojačane vaskularizacije, potvrđen je histopatološkim pregledom nakon biopsije što svakako opredeljuje tačnost ovog metoda u prikazu trenutnog patološkog nalaza (98). Upotrebom MSUZ se na veoma jednostavan način može otkriti prisustvo tenosinovitisa, sinovitisa ili erozivnih promena u ranom RA. Pokazano je da pozitivan nalaz Power Doppler (PD) signala u inflamiranom zglobovima najbolje predskazuje njegovo strukturno oštećenje (99). Najnovija istraživanja su pokazala da verovatnoća postavljanja dijagnoze ranog RA kod pacijenata sa nedefinisanim inflamacijom zglobova kratkog trajanja, postaje visoko izvesna kada, pored kliničkog

i laboratorijskih nalaza ovi bolesnici imaju i tipične ehosonografske promene na zglobovima šaka i/ili stopala (100).

1.1.7.2.1. Ultrazvučni nalaz tenosinovitisa u ranom RA

Kliničkim pregledom je nekada veoma teško razlikovati inflamaciju tetive od inflamacije okolnog zgloba. S toga je pregled MSUZ preporučen kao “zlatni standard“ u realnoj proceni nalaza kod oboljenja tetiva (101).

Po nekim procenama tenosinovitis se javlja veoma rano u okviru RA (102). Nekada tenosinovitis može i predhoditi nalazu proliferacije sinovije u zglobu. Međutim tačna prevalencija tenosinovitisa u ranom RA još uvek nije utvđena. Najčešće su početnom inflamacijom zahvaćene tetivne strukture RC zgloba (t. exstensor carpi ulnaris i t. exstensor digiti minimi) (97). Pored tetiva exstensora pokazano je da se u ranom stadijumu RA često razvija i tenosinovitis fleksora prstiju šaka (103). Na značaj procene nalaza tenosinovitisa (posebno exstensor carpi ulnarisa) u ranom RA ukazuju i noviji podaci iz literature. Naime, aktivna inflamacija ove tetive korelisala je sa progresijom erozivnih promena u ranom RA (104) .

Inflamaciju tetive karakteriše pojačana produkcija tečnog sadržaja unutar tetivne ovojnice i obično je praćena i proliferacijom sinovijaskog zida. Prisutna kolekcija tečnosti lako se uočava pri pregledu MSUZ i prikazuje kao sadržaj *anehogenog* (crne boje) ehosonografskog izgleda. Sadržaj se potpuno komprimuje i pomera na pritisak linearnom sondom. Proliferisana sinovijalna membrana se pri ultrazvučnom pregledu prikazuje kao *hipoehogeni* (sive boje) do *hiperehogeni* (bele boje) sadržaj. Ovaj sadržaj se ne komprimuje pri pritisku linerane sonde što ga diferencira od ostalih patoloških nalaza pri ultrazvučnom pregledu. Kod aktivne inflamacije prisutan je i PD signal različitog stepena. Izražena inflamacija tetive u toku trajanja RA može dovesti do njene rupture i razvoja funkcijskog deficita kod obolelih, nekada i težeg stepena. Nastala ruptura se lako dijagnostikuje pregledom MSUZ

1.1.7.2.2. Ultrazvučni nalaz sinovitisa u ranom RA

Dokazano je da pregled MSUZ otkriva više abnormalnosti sinovijske membrane inflamiranog zgloba od samog kliničkog pregleda u ranoj fazi RA pa bi ovaj metod bio od velike koristi u otkrivanju subkliničkih formi inflamacije (105). Da je MSUZ važan u proceni sinovitisa pokazuju i rezultati sprovedenog ultrazvučnog ispitivanja kod grupe bolesnika sa nediferentovanim artritismom kratkog trajanja a koji je bio procenjen samo kliničkim pregledom. Naime, ultrazvučni nalaz sinovitisa kod 10% ispitanika uticao je da se dijagnoza kod ovih bolesnika preinači u rani RA (106). Sa druge strane, u velikoj kohortnoj studiji na 813 bolesnika sa ranim RA, klinički nalaz sinovitisa potvrđen je ultrazvučnim pregledom kod samo 52% analiziranih bolesnika. Pored toga, kod 26% bolesnika sa ranim RA ultrazvučno dijagnostikovan sinovitis nije bio prisutan pri kliničkom pregledu (70). Ovakvi podaci svakako daju značajno mesto ovom kliničkom metodu u objektivnoj proceni nalaza na zglobovima u toku RA.

Nalaz sinovijske tečnosti u zglobnom prostoru lako se otkriva primenom MSUZ. Ehosonografski prikaz ima iste karakteristike kao i prikaz tečne kolekcije u bilo kom drugom delu tela. U ranoj fazi RA sinovijska tečnost se najčešće nakuplja u proksimalnim odeljcima zglobova šaka i stopala. Proliferisana sinovijska membrana, kao struktura hipoehogenih ehosonografskih karakteristika, lako se razlikuje od ostalih okolnih struktura zgloba pri ultrazvučnom pregledu.

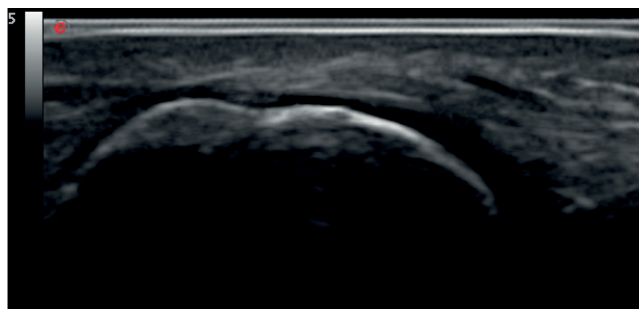
Rezultati najnovijih istraživanja ukazuju na veliki značaj primene MSUZ u proceni aktivnosti RA u ranoj fazi kao i u postupku praćenja terapijskog odgovora. Naime kod $\frac{1}{4}$ analiziranih bolesnika sa niskom aktivnošću ili remisijom bolesti, procenjenom prema vrednostima DAS28 indexa, nađeni su ultrazvučni znaci prisutne inflamacije. Ovaj nalaz je uticao da se u skoro 30% terapijskih odluka promeni pristup u daljem lečenju (107).

1.1.7.2.3. Ultrazvučni nalaz zglobne erozije u ranom RA

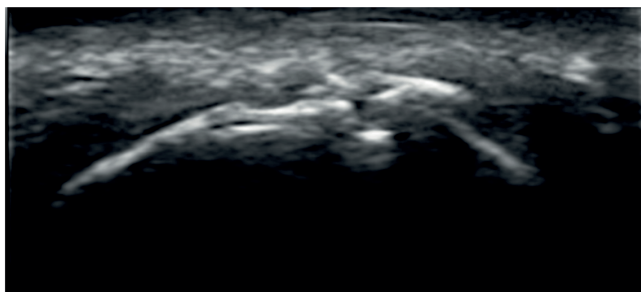
Najnovija istraživanja su potvrdila da se ultrazvučni nalaz erozije na karakterističnim anatomskim lokacijama (MCP2, MCP5, MTP5 i distalni okrajak ulne) može smatrati visoko specifičnim i prediktivnim nalazom za RA (slika 2) (108). S toga, nalaz erozije kortikalne kosti na tipičnom mestu ranog početka RA može olakšati dijagnozu bolesti i ohrabriti primenu DMARD terapije.

Nešto je teže otkrivanje erozija primenom MSUZ na zglobovima koji su dublje anatomske postavljene ili im je pristup pregledu otežan (kosti karpusa).

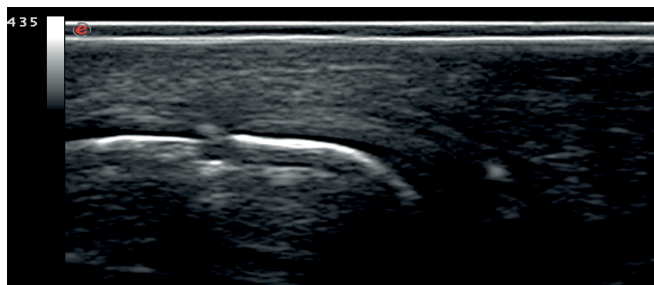
Pokazano je da se ultrazvučnim pregledom, (visoko rezolutivni aparati), mogu dijagnostikovati i erozije vrlo male veličine (manje od 1 mm) (slika 3). Od posebne važnosti je nalaz Doppler signala u delu erozije koji ukazuje na lokalno prisustvo hipervaskularnog panusa i izraženu aktivnost postojeće inflamacije zgloba (slika 4 i 5). Ovak nalaz bi mogao da bude od posebnog značaja za praćenje napredovanja destruktivnih promena kod obolelih od RA.



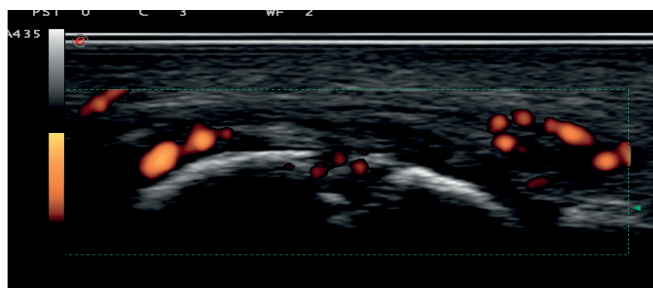
Slika 1. Normalan UZ nalaz linije kortikalne površine kosti glavice MTP5 zgloba (transverzalni presek)



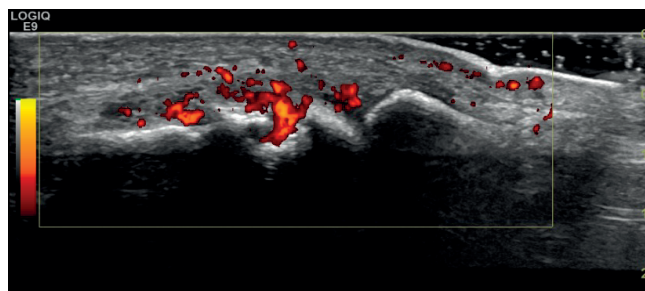
*Slika 2. Uz nalaz erozije glavice MTP 5 zgloba
(transferzalni presek)*



*Slika 3. UZ nalaz erozije prečnika manjegod 1 mm
(glavica MTP5 zgloba-transferzalni presek)*



*Slika 4 i 5. UZ nalaz aktivnog PD signala unutar
erozije (glavica MTP5 zgloba-longitudinalni presek
“vruća erozija”)*



Slika 5.

1.1.8. Lečenje RA-novi pristup

S obzirom na sada već poznate činjenice o ranom zahvatanju kosti, a ceneći progresivno nepredvidljiv klinički tok RA, terapijski koncept je dramatično promenjen u poslednjoj dekadi, a ogleda se u ranoj intenzivnoj primeni DMARD i/ili biološke terapije. Naime, studije su pokazale da su bolesnici kod kojih je bolest modifikujuća terapija ili biološka terapija primenjena u ranoj fazi bolesti, imali značajno manje napredovanje RA od pacijenata kod kojih je ova terapija primenjena u kasnijoj fazi (8). Široko je prihvaćeno da je period rane dijagnoze, (neposredno nakon ispoljavanja simptoma bolesti), optimalni vremenski “prozor” gde primena efikasne terapije zaista i može biti od koristi u zaustavljanju progresije i ireverzibilnog oštećenja zglobova.

S tim u vezi sprovodi se tzv “treat to target“ strategija lečenja (lečenje do postizanja cilja) koja podrazumeva prilagođavanje doznog režima DMARD ili biološke terapije do postizanja niske aktivnosti bolesti ili remisije za definisani vremenski period (109, 110). Sprečavanje napredovanja bolesti svakako se postiže uvođenjem zapaljenskog procesa u stadijum remisije u ranoj fazi bolesti. Iako su brojne kliničke studije pokazale da stabilna klinička remisija nije značajno povezana sa strukturnim oštećenjem kosti, u nekim slučajevima postoji jasna disocijacija između stepena aktivnosti RA i oštećenja zglobova. Imajući ovo u vidu, od ključne je važnosti pronaći objektivne pokazatelje koji mogu predvideti i proceniti istinsku remisiju RA u toku lečenja a koja će podrazumevati trajno odustvo minimalne inflamacije u zglobu.

2. Ciljevi istraživanja

1. Proceniti strukturno oštećenje na zglobovima šaka i stopala kod bolesnika sa trajanjem simptoma bolesti do 12 meseci i postavljenom dijagnozom ranog RA (EULAR/ACR klasifikacionim kriterijumima iz 2010.), primenom MSUZ.
2. Utvrdi prognostički značaj bazalnog UZ nalaza u periodu od 6 meseci lečenja bolesnika.

Iz navedenog cilja postavljeni su sledeći zadaci:

1. Ispitati nalaz inflamacije i strukturnog oštećenja na zglobovima šaka i stopala kod bolesnika sa ranim RA u vreme postavljanja dijagnoze i nakon 6 meseci praćenja bolesnika primenom MSUZ.
2. Proceniti stepen progresije strukturnog oštećenja na analiziranim zglobovima, ultrazvučnim i radiografskim pregledom, posle 6 meseci lečenja bolesnika.
3. Utvrditi senzitivnost i specifičnost ultrazvučnog nalaza u vreme postavljanja dijagnoze ranog RA i posle 6 meseci u odnosu na nalaz zglobnih erozija pri MR pregledu šaka kao “zlatnog” standarda koji je urađen nakon 6 meseci lečenja bolesnika.
4. Proceniti nalaze faktora loše prognoze RA i utvrditi njihov značaj, analizom kliničkih, laboratorijskih i UZ pokazatelja strukturog oštećenja nakon 6 meseci lečenja bolesnika

3. Materijal i metod

3.1. Bolesnici i kontrolna grupa

U prospektivnu kliničku studiju uključeno je 65 bolesnika sa dijagnozom ranog RA prema novim EULAR/ACR klasifikacionim kriterijuma iz 2010 godine, trajanja simptoma bolesti do 12 meseci (65). Kod svih bolesnika dijagnoza ranog RA bila je postavljena u ambulantnim ili bolničkim uslovima Instituta za reumatologiju u Beogradu, u periodu 2012-2014. godine. Niko od njih nije primao glikokortikoidnu, kao ni terapiju iz grupe DMARD lekova do vremena postavljanja dijagnoze i prvog pregleda MSUZ. Bolesnici su potom praćeni narednih 6 meseci od vremena prvog ultrazvučnog pregleda.

Kontrolnu grupu je činilo 30 zdravih osoba (zaposleni u Institutu za reumatologiju), sličnih demografskih karakteristika (starost i pol).

Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom. Odobreno je od strane dva etička odbora: Etičkog odbora Instituta za reumatologiju i Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Svi bolesnici i zdrave osobe kontrolne grupe potpisali su pisanu saglasnost pre uključivanja u istraživanje. Podaci predviđeni protokolom istraživanja prikupljeni su od svih 65 bolesnika prilikom uključivanja i 63 bolesnika nakon 6 meseci.

Kriterijumi za *uključivanje* bolesnika u istraživanje bili su:

- 1). Dijagnoza ranog RA prema EULAR/ACR klasifikacionim kriterijumima iz 2010 g.
- 2). Trajanje simptoma i znakova bolesti ≤ 12 meseci.
- 3). Starost bolesnika ≥ 18 godina.
- 4). Sposobnost bolesnika da saraduje u ispitivanju, da čita i piše i razume ciljeve istraživanja.
- 5). Predhodno pročitano obaveštenje za bolesnike i potpisana pisana saglasnost za učestvovanje.

Nalaz nekog od sledećeh navedenih kriterijuma blo je *isključujući faktor* za dalje istraživanje:

- 1). Primena glikokortikoidne i/ili terapije iz grupe bolest modifikujućih lekova do

vremena postavljanja dijagnoze RA i prvog pregleda MSUZ.

2). Nalaz strukturnih promena (erozije i/ili ciste) na urađenoj radiografiji šaka i stopala u vreme postavljanja dijagnoze ranog RA.

3). Prisustvo aktuelne infekcije izazvane infektivnim činiocem u momentu uključivanja u istraživanje.

4). Prisutan komorbiditet sa drugim zapaljenskim reumatskim bolestima, sistemskim bolestima vezivnog tkiva ili prisustvo degenerativnog ili metaboličkog reumatskog oboljenja težeg stepena.

5). Prisustvo klinički značajnog oboljenja drugih organa ili organskih sistema koja bi mogla uticati na pokazatelje aktivnosti, prognoze ili ishoda RA (akutna ili hronična insuficijencija kardiovaskularnog ili respiratornog sistema, maligne bolesti, endokrina autoimunska oboljenja, oboljenja jetre ili bubrega hroničnog toka).

Prilikom uključivanja i posle 6 meseci ispitanicima su uradjene sledeći pregledi i ispitivanja:

- pregled sistema za kretanje ;
- ultrazvučni pregled zglobova šaka i stopala ;
- laboratorijski nalazi (rađeni u Institutu za reumatologiju);
- radiografsko snimanje šaka i stopala u Institutu za reumatologiju u Beogradu
- posle 6 meseci praćenja bolesnici su upućivani na pregled MR šaka u Institutu za radiologiju i onkologiju u Beogradu.
- bolesnici su na početku ispitivanja kao i posle 6 meseci, samostalno popunjavali upitnike o proceni stepena bola uz pomoć vizuelne analogne skale (VAS), upitnik aktivnosti bolesti i upitnik opšteg stanja (HAQ=Health Assessment Questionnaire index), a ispitivači su nezavisno ocenjivali aktivnost bolesti uz pomoć VAS skale pre bolesnikove procene.

3.2. Klinička procena aktivnosti RA

Pregled sistema za kretanje obavljen je od strane 2 nezavisna ispitivača u cilju dobijanja podataka o broju osetljivih i broju otečenih zglobova. Ispitivači nisu bili upoznati sa podacima bolesnika iz istorije bolesti kao ni sa ultrazvučnim nalazima. Dobijene informacije o broju otečenih i broju osetljivih zglobova korišćene su za izračunavanje vrednosti DAS28. Vrednost ovog indeksa aktivnosti RA dobijena je iz standardne formule sa 4 varijable u kojoj je jedna od varijabli i vrednost SE.

3.3. Ultrazvučni pregled zglobova

Svim bolesnicima urađen je pregled MSUZ u ultrazvučnom kabinetu Instituta za reumatologiju od strane istog, visoko obučenog ispitivača (iskustvo u obavljanju ultrazvučnog pregleda-UZ, preko 10 godina). Pregled je obavljen visoko frekventnom linearnom sondom od 8-18 MHz primenom B-mode i Power Doppler (PD) ultrazvučne tehnike snimanja aparata visoke klase Esaote My Lab-70. Analizirani su obostrano zglobovi šaka: RC, MCP1-5, IF, PIP2-5 kao i zglobovi stopala: MTP1-5.

Ultrazvučni (UZ) pregled urađen je istog dana kada su urađeni i ostali istraživanjem predviđeni pregledi, pri sobnoj temperaturi od 22-24° C, a prema preporukama OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials*) ekspertske grupe za muskuloskeletni ultrazvuk u sastavu EULAR-a (113, 114) Ova interesna grupa za ultrazvučna merenja je tokom 2005. preporučila standardizovane, u ovom istraživanju korišćene, ehosonografske definicije najčešćih patoloških nalaza kako bi se obezbedila njihova ponovljivost kroz klinička istraživanja u reumatologiji:

- **Zglobni izliv** ehosonografski predstavlja sadržaj hipo ili anehogenog izgleda (u odnosu na podkožno masno tkivo, iako ponekad može biti izoehogen ili hiperehogen) prisutan u zglobnom prostoru a koji se na pritisak ultrazvučnom sondom pomera i potpuno komprimuje (deformiše) ali nikada ne proizvodi PD signal.

- **Sinovijska proliferacija** ehosonografski se prikazuje kao intraartikularno tkivo najčešće hipoehogenog izgleda (u odnosu na podkožno masno tkivo, iako ponekad može biti izoehogeno ili hiperehogeno) koje se na pritisak ultrazvučnom sondom ne pomera i nepotpuno komprimuje (deformiše) ali koje može da proizvede nalaz PD signala.
- **Tenosinovitis** ehosonografski predstavlja proliferisano tkivo hipoehogenog ili anehogenog izgleda prisutno unutar tetivne ovojnice, sa ili bez pratećeg nalaza tečnog sadržaja, koje je istovremeno vidljivo u dve ravni međusobno položene pod uglom od 90° a koje može da proizvede nalaz PD signala.
- **Zglobna erozija** ehosonografski predstavlja intraartikularni prekid kontinuiteta kortikalne površine kosti koji je istovremeno vidljiv u dve ravni međusobno položene pod uglom od 90° .

Na pregledanim zglobovima šaka i stopala bolesnika sa ranim RA, prilikom uključivanja u ispitivanje i nakon 6 meseci izvršena je ultrazvučna analiza:

1. nalaza zglobnog izliva
2. nalaza sinovijske hipertrofije
3. nalaza PD signala
4. nalaza zglobnih erozija

Procena nalaza na zglobovima vršena je prema OMERACT definicijama pri standardno određenim položajima UZ sonde.

Ultrazvučne nalaze moguće je ocenjivati binarno-kvalitativno (prisusvo ili odustvo patloškog nalaza) što se rutinski sprovodi u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U naučnim istraživanjima u proceni nalaza zglobnog izliva, sinovijske hipertrofije, PD signala i zglobne erozije najčešće se koristi semikvantitativni Skudlarek-ov metod koji je i korišćen pri UZ pregledu bolesnika sa ranim RA (115).

Ultrazvučni nalaz zglobnog izliva u ovom istraživanju ocenjivan je kvalitativno (prisutan/odsutan). Dobijeni rezultati (ukupan broj zglobova sa UZ nalazom zglobnog izliva/bolesniku) uslovno su ocenjenivani na sledeći način:

“Minimalno ispoljen” UZ nalaz zglobnog izliva: (0-5 zglobova);

“*Umereno ispoljen*” UZ nalaz zglobnog izliva: (5-10 zglobova);

“*Visoko ispoljen*” UZ nalaz zglobnog izliva: (≥ 10 zglobova)

Nalaz hipertrofije sinovijske membrane, prisustvo PD signala kao i veličina zglobne erozije, ocenjivani su semikvantitativnim metodom (Sckudlarek-ov metod).

Prema semikvantitativnom metodu nalaz *sinovitisa* (moguće koristiti i termin sinovijska proliferacija) definiše se kao hipoehogena, nekompresibilna, intrakapsularna zona i ocenjuje se sa:

- **0-** bez nalaza proliferacije sinovije
- **1-** minimalna proliferacija sinovije koja ispunjava truglasti prostor između zglobnih okrajaka (zglobna pukotina) ali ne prelazi zamišljenu liniju koja je u nivou kostnih okrajaka
- **2-** proliferacija sinovije koja ispunjava toruglasti prostor između zglobnih okrajaka (zglobna pukotina) i prelazi zamišljenu liniju koja je u nivou zglobnih okrajaka ali nije u nivou dijafize kosti
- **3-** proliferacija sinovije koja ispunjava trouglasti prostor između zglobnih okrajaka (zglobna pukotina) prelazi zamišljenu liniju koja je u nivou zglobnih okrajaka i doseže do dijafize bar jednog od kostnih okrajaka.

Dobijeni rezultati (ukupan skor hipertrofije na analiziranim zglobovima/bolesniku) uslovno su ocenjenivani su na sledeći način:

“*Minimalno ispoljen*” UZ nalaz hipertrofije sinovijske membran
vrednost skora 0-5;

“*Umereno ispoljen*” UZ nalaz hipertrofije sinovijske membrane:
vrednost skora 5-10;

“*Visoko ispoljen*” UZ nalaz hipertrofije sinovijske membrane:
vrednost skora ≥ 10 ;

Aktivnost prisutne inflamacije u zglobu ocenjivana je stepenovanjem PD signala kao merila stepena vaskularizacije u proliferisanoj sinoviji. U oceni nalaza korišćen je takođe metod Sckudlareka i saradnika po kome postoje 4 gradacije (od 0-3):

- **0** bez kolor signala u sinovijskom tkivu zglobne pukotine (slika 6)

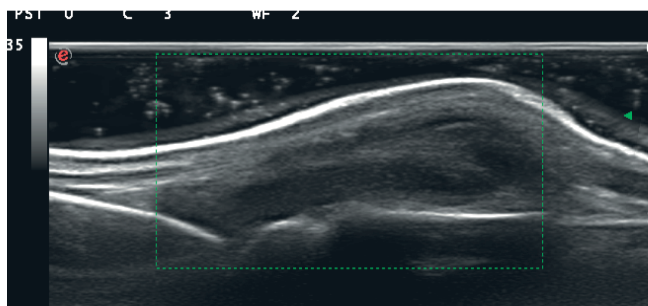
- 1° prisutan 1 do 3 pojedinačna tečkasta signala u sinovijalnom tkivu zglobne pukotine (slika 7)
- 2° prisutan konfluentni vaskularizacioni signal ali u manje od 50% površine sinovijski tkiva zglobne pukotine (slika 8)
- 3° prisutni konfluentni vaskularizacioni signali koji obuhvataju $\geq 50\%$ površine sinovijalnog tkiva zglobne pukotine (slika 9)

Dobijeni rezultati (ukupan skor PD signala na analiziranim zglobovima/bolesniku) uslovno su ocenjenivani su na sledeći način:

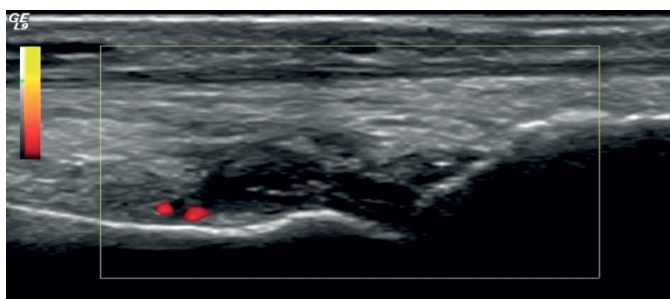
“Minimalno ispoljen“UZ nalaz pozitivnog PD signala: vrednost skora 0-5;

“Umereno ispoljen” UZ nalaz pozitivnog PD signala : vrednost skora 5-10;

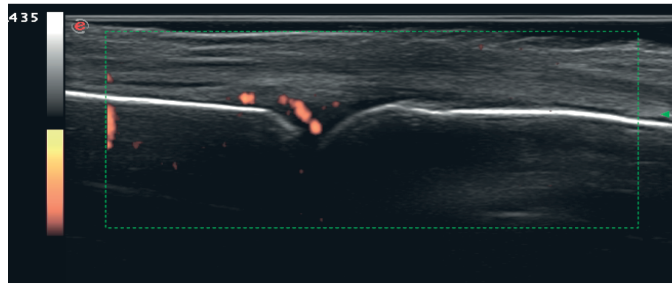
“Visoko ispoljen” UZ nalaz pozitivnog PD signala:: vrednost skora ≥ 10 ;



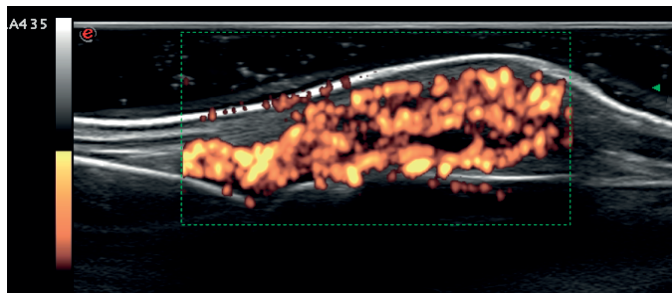
Slika 6. Odsutan PD signal



Slika 7. PD signal I stepena



Slika 8. PD signal II stepena



Slika 9. PD signal III stepena

Prilikom procene PD signala ultrazvučni aparat je podešen na optimalne vrednosti osnovnih parametara za korišćenje ove funkcije: “low flow“ (niska vrednost protoka) i niske do srednje vrednosti “wal filter“ (filtriranje signala iz zida krvnog suda) a u cilju izbegavanja nastanka artefakata prouzrokovanim “blic“ efektom. Obezbeđivanje maksimalne osetljivosti za prikazivanje signala (protoka) iz malih krvnih sudova za svaki pojedinačni zglob, postignuto je podešavanjem PRF parametra (frekvencija obnavljanja talasa- Pulse Repetition Frequency) na vrednosti u rasponu 500-750 Hz. Jačina PD signala bila je podešena na nivo odmah ispod nivoa (praga) kada se javljaju vidljivi artefakti ispod površine kosti.

Nalaz zglobne erozije je najpre ocenjivan kvalitativno (prisutna ili odsutna), dok je veličina gradirana prema vrednostima prečnika (mm) erozije pri longitudinalnom položaju UZ sonde od 0-4:

- 0–bez nalaza zglobne erozija
- 1–dimenzija longitudinalnog prečnika zglobne erozije < 1 mm
- 2–dimenzija longitudinalnog prečnika zglobne erozije 1 mm - 2mm

- 3- dimenzija longitudinalnog prečnika zglobne erozije 2 mm - 3mm
- 4-dimenzija longitudinalnog prečnika zglobne erozije > 3 mm

Prilikom analize UZ nalaza zglobne erozije (RC, MCP2, MCP5 i MTP5 zglobovi), a u cilju procene zapremine postojećeg strukturnog oštećenja kosti, merene su:

- dimenzije *dužine* vidljive zglobne pukotine= prečnik **a** (određivan pri longitudinalnom položaju UZ sonde);
- dimenzije *širine* vidljive pukotine= prečnik **b** (određivan pri trasferzalnom položaju UZ sonde)
- kao i dimenzije *dubine* zglobne pukotine= prečnik **c** (određivan pri longitudinalnom položaju UZ sonde).

Ukupna veličina strukturnog oštećenja kosti (UZ volumen zglobne erozija= TV-mm³) procenjena je matematičkim množenjem opisanih prečnika (a X b X c). Analiza promene volumena zglobne erozije prisutne na početku istraživanja, bila je od značaja za ocenu napredovanja destrukcije zahvaćenog zgloba u periodu praćenja lečenih bolesnika sa RA. Ovo merenje je izvršeno za nalaz zglobnih erozija u delu RC, MCP2 i 5 zglobova šaka kao i u delu MTP5 zglobova stopala. Merenje zapremine zglobne erozija nije rađeno na ostalim zglobovima zbog ograničenja pristupa u pregledu UZ sondom.

Posebno je registrovano prisustvo PD signala unutar zglobne erozije što je označavano kao “vruća“ erozija. Nalaz PD signala unutar zglobne erozije ukazivao je prisustvo aktivnog hipervaskularnog “panusa“ i izraženu aktivnost prisutne inflamacije u analiziranom zglobu.

3.4. Laboratorijski nalazi

Laboratorijski nalazi rađeni su u Institutu za reumatologiju u Beogradu, a praćeni su: vrednost vrednost brzine sedimentacije eritrocita (SE), C reaktivni protein (CRP), koncentracije RF(normalna koncentracija<16 U/ml, anti CCP antitela

(normalna koncentracija < 20 IU/ml) i matrixmetaloproteinaze 3 (preporučene normalne vrednosti za žene 18-60 ng/ml, a za muškarce 24-120 ng/ml). Na osnovu navedenih vrednosti, RA bolesnici su sa nivoima MMP-3 iznad/ispod referentnih uslovno podeljeni na MMP-3 pozitivne i MMP-3 negativne.

3.5. Radiografsko snimanje

Radiografsko snimanje obavljeno je od strane 2 nezavisna ispitivača koji nisu imali uvid u klinički ni ultrazvučni nalaz. Snimanje je obavljeno istog dana kada je vršena kliničko-laboratorijska obrada bolesnika kao i ultrazvučni pregled. Rađeno je postero anteriorno snimanje šaka i antero posteriorno snimanja stopala, a strukturno oštećenje zgloba ocenjeno je prema Van der Heijde-modified Sharp skoru (116). Na analiziranim zglobovima ocenjen je skor zglobne erozije i skor suženja zglobnog prostora čiji je zbir izražen kroz modifikovani totalni Sharpov skor (TSS). TSS je kasnije analiziran pri obradi rezultata.

3.6. Pregled magnetnom rezonancom (MR)

Posle 6 meseci lečenja, 47 bolesnika je obavilo i pregled MR šaka, u istom danu kada su obavljani UZ i klinički pregled kao i laboratorijsko i radiografsko ispitivanje. Pregled je obavljen u Institutu za onkologiju u Beogradu na aparatu Magnetom Siemens Avanto tim (76x118) sa jačinom magnetnog polja od 1.5 Tesla (T) (proizvodnja 2007. Nemačka). Korišćen je multiplanarni pristup sa T1W/T2W tirm sekvencijama i dodatno sa T1W/vibe 3D isovoxe/sekvencijom, pre i posle intravenske primene kontrastnog sredstva sa gadolinijumom.

Procena nalaza strukturnog oštećenja izvršena je na RC i MCP zglobovima u skladu sa OMERACTovim preporukama (117, 118) uz korišćenje EULAR-OMERACT ovog atlasa referentnih snimaka (119). Kao pokazatelj strukturnog oštećenja upotrebljena je ukupna semikvantitativna ocena erozija na opisanim

zglobovima.

3.7. Statistička obrada rezultata

Pri obradi podataka korišćene su sledeće statističke metode

1. ispitivanje razlika između ispitivane i kontrolne grupe pomoću Studentovog T testa, χ^2 Fisherovog testa tačne verovatnoće nulte hipoteze i Mann-Whitney testa.

2. izračunavanje senzitivnosti, specifičnosti ultrazvučnog pregleda zglobova šaka i stopala, upoređivanjem sa nalazim MR kao “zlatnog” standarda.

3. regresiona analiza i izračunavanja koeficijenta linearne korelacije i korelacije ranga pokazatelja aktivnosti RA u kojima su sadržani ultrazvučni nalazi sa već postojećim pokazateljima.

Podaci su obrađeni u SPSS16 kompjuterskom program.

4. Rezultati istraživanja

4.1. Opšte karakteristike ispitivane grupe bolesnika i kontrolne grupe zdravih

Posle 6 meseci praćenja, kompletni podaci dobijeni su od 63 bolesnika sa ranima RA od ukupno 65 koji su uključeni u ispitivanje. Ukupno je bilo 56 (86.2%) osoba ženskog pola i 9 (13.8%) muškaraca, prosečne životne dobi 53.8 ± 14.1 (21-81) godine.

U kontrolnoj grupi zdravih osoba bilo je 26 (86.6%) žena i 4 (13.4%) muškaraca prosečne životne dobi 51 ± 11.4 (20-79) godine. Nije bilo statistički značajne razlike između ispitivane grupe bolesnika i kontrolne grupe zdrave populacije u odnosu na pol ($p=0.315$) i starost ($p=0.348$ -Chi-SquareTests).

Prosečno trajanje ranog RA iznosilo je 3.6 ± 2.6 (1.5-12) meseci. Od 65 bolesnika, 33 (50.6%) su bili nepušači, 14 (21.5%) bivši pušači, a aktivnih pušača je bilo 16 (27.7%). Nakon završene inicijalne vizite 45 (69.2%) bolesnika započelo je lečenje metotrexatiom (15 mg/nedeljno), 3 (4.5%) sulfasalazinom, jedan bolesnik je lečen samo glikokortikoidnom terapijom, dok je kombinaciju nekog od DMARDs i glikokortikoida primalo 13 (20%). Dva bolesnika je odbilo lečenje nekim od navedinih lekova i nastavilo da uzima samo simptomatsku terapiju.

4.2. Vrednosti laboratorijskih parametara na početku ispitivanja i posle 6 meseci praćenja

Prosečne vrednosti SE u vreme uključivanja u ispitivanje iznosile su 47 ± 33.7 (5-140) a posle 6 meseci: 21 ± 13.7 (2-65); vrednosti CRP su prosečno iznosile 29.6 ± 34.7 g/l (0-152) na početku, a posle 6 meseci: 7.16 ± 10.8 g/l (0-60.6); nalaz pozitivnog RF bio je prisutan kod 41 (63.1%) bolesnika, sa prosečnim vrednostima (koncentracije RF) na početku ispitivanja 88.8 ± 108.2 (0-640), a nakon 6 meseci 46.8 ± 62.6 (0-219). Povišene vrednosti ACPA (+) na početku ispitivanja imalo je 46

(70.8%) bolesnika sa prosečnim vrednostima koncentracije: 438.2 ± 454.3 IU/l (0-1334.3), a nakon 6 meseci 346.4 ± 412.3 IU/l (0-1366.7). Kod 63 bolesnika urađena je analiza MMP-3 na početku ispitivanja. Vrednosti MMP-3 iznad referentnih (MMP-3 pozitivni) imalo je 55 (87.3%) bolesnika sa prosečnim vrednostima: 183 ± 254.5 ng/ml (0-1322.5). Posle 6 meseci ova analiza je urađena kod 55 bolesnika kod kojih je prosečna vrednost iznosila 90.23 ± 94.6 ng/ml (0-467) (Tabela 3).

Tabela 3.
Laboratorijski nalazi u grupi bolesnika sa ranim RA na početku ispitivanja i posle 6 meseci

Parametri	Visita 0 (srednja vrednost \pm SD)	Posle 6 meseci (srednja vrednost \pm SD)
SE	47.2 ± 33.7 (5-140)	21.1 ± 13.7 (2-65)
CRP	29.6 ± 34.7 (0-152)	7.2 ± 10.8 (0-60)
RF (K)	88.8 ± 108.2 (0-640)	46.8 ± 62.6 (0-219)
RF + (N bol.)	41 (63.1%)	
ACPA (K)	438.0 ± 454.4 (0-334.3)	346.4 ± 412.3 (0.1-1366.7)
ACPA + (N bol.)	46 (70.8%)	
MMP-3 (K)	183 ± 254.4 (0-1322.5)	90.2 ± 94.6 (0-467)
MMP-3 + (N bol)	55 (87.3%)	

Vrednosti su izražene kao srednja vrednost \pm SD (opseg): SE=vrednost brzine sedimentacije eritrocita; CRP=C-reaktivni protein; RF (K)=reumatoidni faktor koncentracija; RF (+)=reumatoidni faktor pozitivnost-broj bolesnika, ACPA (K)=antitela na citrulisani peptid koncentracija; ACPA (+)=antitela na citrulisani peptid pozitivnost-broj bolesnika, MMP-3 (K)=matrix metalloproteinasa-3 koncentracija (ng/ml); MMP-3 (+)=matrix metalloproteinasa-3 iznad referentnih vrednosti

4.3. Vrednosti kliničkih i radiografskih parametara na početku ispitivanja i posle 6 meseci praćenja

Bolesnici su na početku ispitivanja imali prosečno otečenih zglobova: ispitivač "a": 8.1 ± 5.1 (1-24) a posle 6 meseci lečenja prosečno 5.9 ± 4.4 (0-18); ispitivač "b": 8.7 ± 5.8 (1-27) a posle 6 meseci praćenja prosečno 4.6 ± 3.8 (0-17). Prosečne vrednosti DAS28 indexa: ispitivač "a": na početku ispitivanja 5.6 ± 1.2 (2.3-8.1) a posle 6 meseci 4.9 ± 1.5 (1.3-5.5); ispitivač "b": na početku ispitivanja 5.7 ± 1.3 (3.2-8.7), a posle 6 meseci 4.2 ± 1.5 (1.8-8.2).

Prosečna vrednost HAQ indexa kod analiziranih bolesnika na početku ispitivanja iznosila je 1.2 ± 1.3 (0-9.2) a posle 6 meseci 0.5 ± 0.7 (0-2.8).

Bolesnici su na početku ispitivanja imali prosečne vrednosti modifikovanog TSS skora: ispitivač "a": 1.8 ± 2.2 (0-6) a posle 6 meseci 2.1 ± 2.4 (0-6); ispitivač "b": 1.8 ± 2.3 (0-6) a posle 6 meseci 2.1 ± 2.5 (0-6) (Tabela.4). Niko od bolesnika na početku ispitivanja nije imao radiografski nalaz erozije ili ciste na nekom od analiziranih zglobova (uključujući kriterijum). Vrednosti modifikovanog TSS skora su se stoga odnosile na nalaz suženja zglobnog prostora. Posle 6 meseci lečenja, 5 bolesnika (7.9%) imalo je nalaz zglobne erozije na načinjenoj radiografiji šaka/stopala.

Tabela 4.

Klinički i radiografski nalazi u grupi bolesnika sa ranim RA na početku ispitivanja i posle 6 meseci

Parametri	Visita 0 (srednja vrednost \pm SD)	Posle 6 meseci (srednja vrednost \pm SD)
N OZ a	8.1 \pm 5.1 (1-24)	5.9 \pm 4.4 (0-18)
N BZ a	11.8 \pm 7.0 (1-25)	5.7 \pm 5.6 (0-21)
N OZ b	8.7 \pm 5.8 (1-27)	4.6 \pm 3.8 (0-17)
N BZ b	12.2 \pm 7.4 (1-31)	7.5 \pm 6.4 (0 -26)
DAS28 a	5.6 \pm 1.2 (2.3-8.1)	4.9 \pm 1.5 (1.3-5.5)
DAS28 b	5.7 \pm 1.3 (3.2-8.7)	4.2 \pm 1.5 (1.8-8.2)
HAQ index	1.2 \pm 1.3 (0-9.2)	0.5 \pm 0.7 (0-2.8)
TSS skor a	1.8 \pm 2.2 (0-6)	2.1 \pm 2.4 (0-6)
TSS skor b	1.8 \pm 2.3 (0-6)	2.1 \pm 2.5 (0-6)

Podaci su izraženi kroz srednje vrednosti \pm SD (opseg): Visit 0= početak istraživanja; N BZ a= broj bolnih zglobova ispitivač a, N OZ a= broj otečenih zglobova ispitivač a; N BZ b= broj bolnih zglobova ispitivač b, N OZ b= broj otečenih zglobova ispitivač b; DAS-28= Disease Activity Index scor; HAQ index= Health Assessment Questionnaire; TSS skor= modifikovani Totalni Sharp Skor

4.4. Analiza UZ nalaza na početku ispitivanja i posle 6 meseci praćenja

Kod svakog bolesnika, pojedinačno, urađena je UZ analiza na ukupno trideset dva zgloba u toku svake vizite. Ukupno je pregledano 2080 zglobova na bazalnoj viziti a posle 6 meseci praćenja 2016 zglobova.

4.4.1. Analiza UZ nalaza izliva u zglobnom prostoru

Nalaz *izliva u zglobnom prostoru* procenjivan je kvalitativno

(prisutan/odustan). Dobijeni rezultati (ukupan broj zglobova sa UZ nalazom zglobnog izliva/bolesniku) ocenjenii su kao: “*Minimalno* ispoljen” UZ nalaz, “*Umereno* ispoljen” i “*Visoko* ispoljen” UZ nalaz.

Od ukupno 65 analiziranih bolesnika u vreme uključivanja u istraživanje “minimalno ispoljen” UZ nalaz nađen je kod 14 (21.5%) bolesnika, “umereno ispoljen” UZ nalaz kod 24 (36.9%) bolesnika, dok je 27 (41.5%) imalo nalaz na 10 i više zglobova (“visoko ispoljen“ UZ nalaz zglobnog izliva). Posle 6 meseci praćenja od ukupno 63 bolesnika “minimalno ispoljen” nalaz imalo je 34 (53.9%) bolesnika, “umereno ispoljen” nalaz nađen je kod 18 (28.6%) a nalaz izliva u zglobnoj pukotini na 10 i više analiziranih zglobova (“visoko ispoljen” UZ nalaz) imalo je 11 (17.5%) bolesnika. Smanjenje ukupnog broja zglobova/bolesniku sa UZ nalazom zglobnog izliva nakon 6 meseci praćenja bilo je visoko statistički značajno ($p=0.002$, Studentov T test; Wilcoxonov test: $p<0.01$) (Tabela 5).

Tabela 5.

Uz nalaz zglobnog izliva u grupi bolesnika sa ranim RA na početku ispitivanja i posle 6 meseci

Nalaz zglobnog izliva (broj zglobova/bolesniku)	Vizita 0 (N bolesnika)	Posle 6 meseci (N bolesnika)
0-5 zglobova	14 (21.5%)	34 (53.9%)
5-10 zglobova	24 (36.9%)	18 (28.6%)
≥10 zglobova	27 (41.6%)	11 (17.5%)
Ukupno bolesnika	65	63

Vizita 0 = početak ispitivanja; 0-5 zglobova= “minimalno ispoljen” UZ nalaz na analiziranim zglobovima; 5-10 zglobova= “umereno ispoljen” UZ nalaz; ≥10 zglobova= “visoko ispoljen” UZ nalaz (studentov T test; Wilcoxonov test: $p<0.01$)

4.4.2. Analiza UZ nalaza hipertrofije sinovijske membrane

Nalaz *hipertrofije sinovijske* membrane pri UZ pregledu procenjivan je semikvantitativno (0-3). Dobijeni rezultati (ukupan skor hipertrofije na analiziranim zglobovima/bolesniku) ocenjeni su kao: “*Minimalno ispoljen*” UZ nalaz hipertrofije sinovijske membrane, “*Umereno ispoljen*” i “*Visoko ispoljen*” UZ nalaz hipertrofije sinovijske membrane.

Na početku ispitivanja, od ukupno 65 bolesnika sa ranim RA, “minimalno ispoljen” nalaz hipertrofije sinovijske membrane imalo je 11 (16.9%) bolesnika. Najveći broj bolesnika, 30 (46.1%) imalo je “umereno ispoljen” nalaz. “Visoko ispoljen” nalaz imalo je 24 (36.9%) bolesnika (Tabela 6). Nakon 6 meseci praćenja najveći broj bolesnika, 33 (52.3%) imalo je “minimalno ispoljen” nalaz hipertrofije sinovijske membrane, “umereno ispoljen” nalaz imalo je 23 (36.5%) bolesnika a “visoko ispoljen” nalaz hipertrofije sinovijske membrane nađen je kod 7 (11.1%) bolesnika (Tabela 6). Smanjenje vrednosti ukupnog skora hipertrofije sinovijske membrane/bolesniku nakon 6 meseci praćenja bilo je visoko statistički značajno ($p=0.008$, Studentov T-test; $p=0.000$ Wilcoxonov test: $p<0.01$).

Tabela 6.

Uz nalaz hipertrofije sinovijske membrane u grupi bolesnika sa ranim RA na početku ispitivanja i posle 6 meseci

Ukupan skor hipertrofije sinovijske membrane/bol.	Vizita 0 (N bolesnika)	Posle 6 meseci (N bolesnika)
skor 0-5	11 (16.9%)	33 (52.3%)
skor 5-10	30 (46.1%)	23 (36.5%)
skor ≥ 10	24 (36.9%)	7 (11.1%)
Ukupno bolesnika	65	63

Visita 0= početak ispitivanja; skor 0-5= UZ nalaz "minimalno ispoljene" hipertrofije sinovijske membrane na analiziranim zglobovima; skor 5-10= UZ nalaz "umereno ispoljene" hipertrofije sinovijske membrane na analiziranim zglobovima; skor ≥ 10 = UZ nalaz "visoko ispoljene" hipertrofije sinovijske membrane na analiziranim zglobovima.
($p=0.008$, Studentov T-Ttest; $p=0.000$ Wilcoxonov test: **$p<0.01$**)

4.4.3. Analiza UZ nalaza Power Doppler signala

UZ nalaz *Power Doppler signala* procenjivan je semikvantitativno (0-3) na svakom analiziranom zglobu. Dobijeni rezultati (ukupan skor PD signala na analiziranim zglobovima/bolesniku) ocenjeni su kao: "Minimalno ispoljen" UZ nalaz pozitivnog PD signala, "Umereno ispoljen" i "Visoko ispoljen" UZ nalaz pozitivnog PD signala.

Od ukupno 65 bolesnika sa ranim RA, u vreme uključivanja u ispitivanje, "minimalno ispoljen" nalaz pozitivnog PD signala imalo je 15 (23%) bolesnika, "umereno ispoljen" nalaz 15 (23%) bolesnika, a "visoko ispoljen" nalaz pozitivnog PD signala na analiziranim zglobovima 35 (54%) bolesnika (Tabela 7). Nakon 6 meseci praćenja najveći broj bolesnika, 31/63 (49.2%) imalo je "minimalno ispoljen" UZ nalaz pozitivnog PD signala, "umereno ispoljen" nalaz nađen je kod 19 (30.1%), a 13 (20.6%) bolesnika imalo je "visoko ispoljen" nalaz pozitivnog PD signala (Tabela 5). Dobijene razlike nakon 6 meseci praćenja bile su visoko statistički

značajne, (Studentov T test: $p=0.001$; Wilcoxonov test: $p<0.01$)

Tabela 7.

Uz nalaz PD signala u grupi bolesnika sa ranim RA na početku ispitivanja i posle nakon 6 meseci

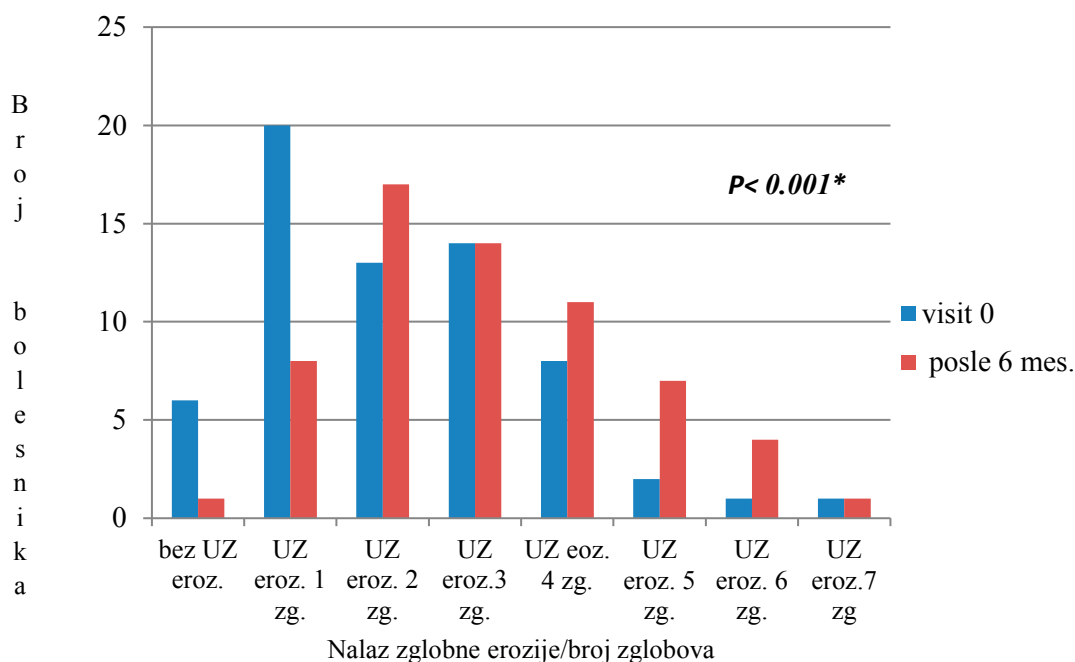
Ukupan skor PD signala/bol.	Vizita 0 (N bolesnika)	Posle 6 meseci (N bolesnika)
skor 0-5	15 (23.0%)	31 (49.2%)
skor 5-10	15 (23.0%)	19 (30.1%)
skor ≥ 10	35 (54.0%)	19 (30.1%)
Ukupno bolesnika	65	63

Vizita 0= početak ispitivanja; skor 0-5= "inimalno ispoljen" UZ nalaz pozitivnog PD signala na analiziranim zglobovima; skor 5-10= "umereno ispoljen" UZ nalaz; skor ≥ 10 = "visoko ispoljen" UZ nalaz pozitivnog PD signala na analiziranim zglobovima.

(Studentov T test: $p=0.001$; Wilcoxonov test: $p<0.01$)

4.4.4. Analiza UZ nalaza zglobne erozije

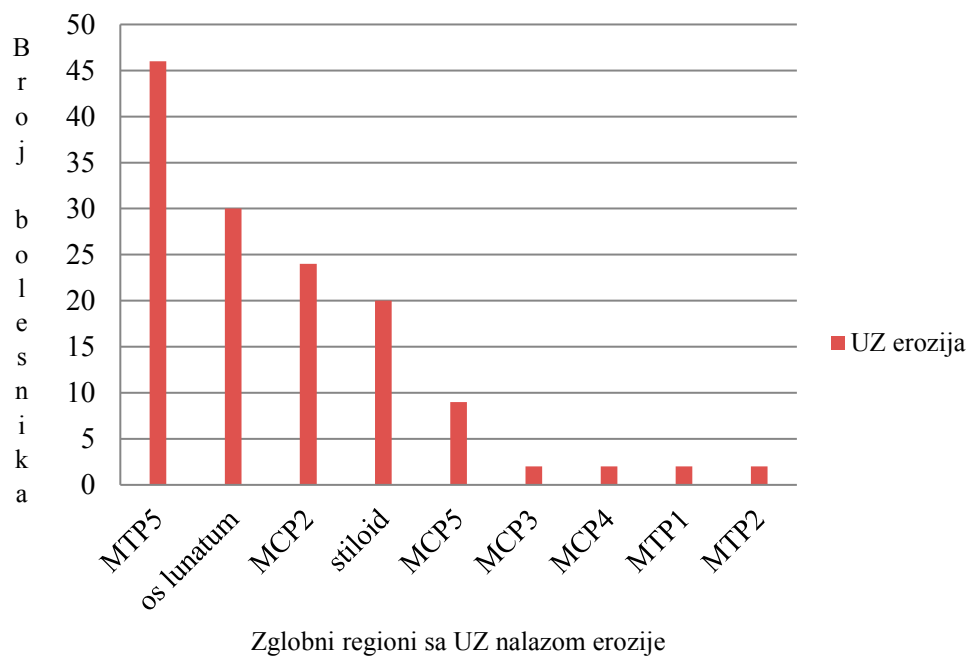
UZ nalaz *erozije* na analiziranim zglobovima procenjivan je kvalitativno (prisutna/odsutna). Merena je veličina, ukupna zapremina nađene erozije kao i "aktivnost" destruktivnog procesa kroz analizu prisutnog PD signala u samoj eroziji. Na početku ispitivanja UZ pregled pokazao je prisustvo nalaza erozije kod 59 (90.8%) bolesnika a 6 bolesnika (9.2%) nije imalo nalaz erozije na bilo kom od analiziranih zglobova pri UZ pregledu. Kod 20 (30.8%) bolesnika nalaz erozije bio je prisutan na jednom zglobu. 13 (20.0%) je imalo nalaz erozije na 2 zgloba, 14 (21.5%) na 3 zgloba, 8 (12.3%) na 4 zgloba a 2 (3.1%) bolesnika na 5 zglobova. Po jedan bolesnik (1.5%) imao je nalaz erozije na 6 ili 7 analiziranih zglobova pri UZ pregledu, (Grafikon 1).



$P < 0.001^*$ (* Wilcoxon; Student T-Test)

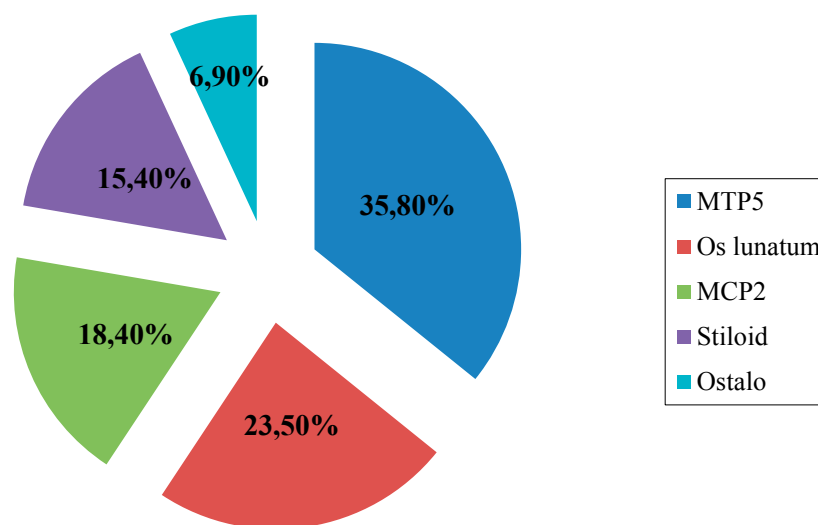
Grafikon 1. UZ nalaz erozije na analiziranim zglobovima na početku ispitivanja i posle 6 meseci (broj bolesnika/broj zglobova sa erozijom)

Nalaz erozije u delu RC zglobova (leve ili desne šake) nađen je kod 50 bolesnika (30 bolesnika imalo je nalaz u delu lunatne kosti a 20 u delu stiloidnog nastavka ulne); na nivou MCP2 zglobova (leve ili desne šake) 24 a u delu MCP5, 9 bolesnika. Kod po 2 bolesnika nađene su erozije u delu MCP3 i MCP4 (leve ili desne šake) na početku ispitivanja. Na analiziranim zglobovima stopala, 46 bolesnika imalo je početni nalaz erozije u delu MTP5 zglobova (levog ili desnog stopala) a po 2 bolesnika u delu MTP1 i MTP2 zglobova (Grafikon 2).



Grafikon 2. Distribucija UZ nalaza erozija na analiziranim zglobovima na početku ispitivanja (broj bolesnika sa erozijom)

Kod bolesnika sa ranim RA u vreme postavljanja dijagnoze najčešće su UZ erozije bile prisutne u regionu MTP5 zglobova (35.8%), u delu RC zglobova (os lunatum) kod 23.5% bolesnika, u delu MCP2 zglobova kod 18.4 %; 15.4% bolesnika imalo je UZ nalaz erozije u delu stiloidnog nastavka ulne, 6.9% u regionu MCP5 zglobova, a 1.5% bolesnika imalo je UZ nalaz erozije u delu MCP3 i 4 na šakama kao i u delu MTP1 i 2 zglobova na stopalima (Grafikon 3).

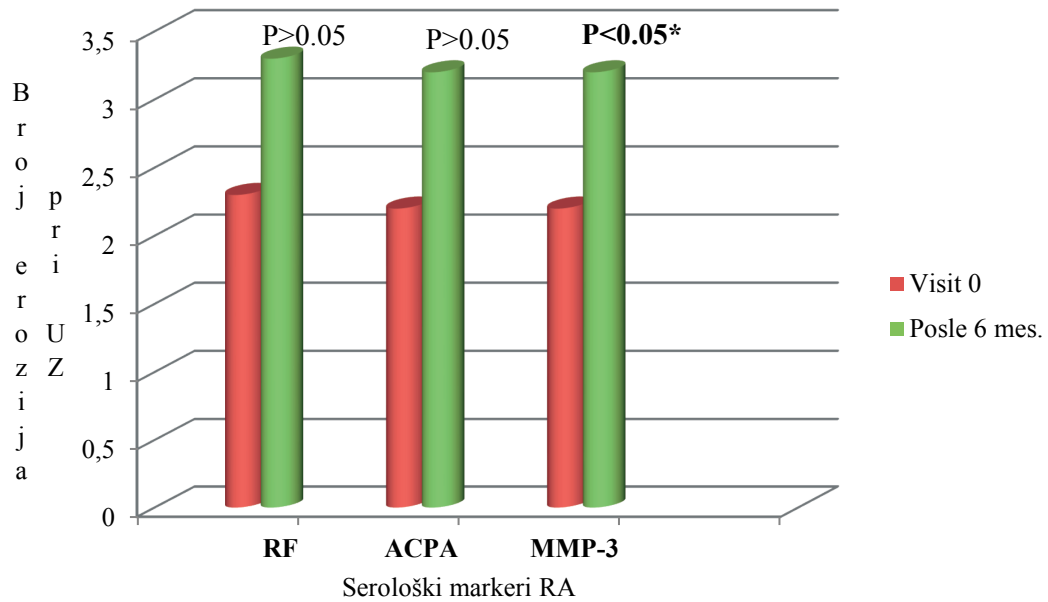


Grafikon 3 . Učestalost nalaza UZ erozije na analiziranim zglobovima na početku ispitivanja

Posle 6 meseci praćenja od 63 analizirana bolesnika samo jedan (1.5%) bolesnik nije imao nalaz erozije ni na jednom od analiziranih zglobova pri UZ pregledu; 8 (12.3%) bolesnika imalo je UZ nalaz erozije na jednom zglobo, 17 (26.2%) na 2 zgloba, 14 (21.5%) na 3 zgloba, 11 (16.9%) na 4 zgloba, 7 (10.8%) na 5 zglobova, 4 (6.2%) bolesnika na 6 zglobova a 1 bolesnik na 7 zglobova (Grafikon 1).

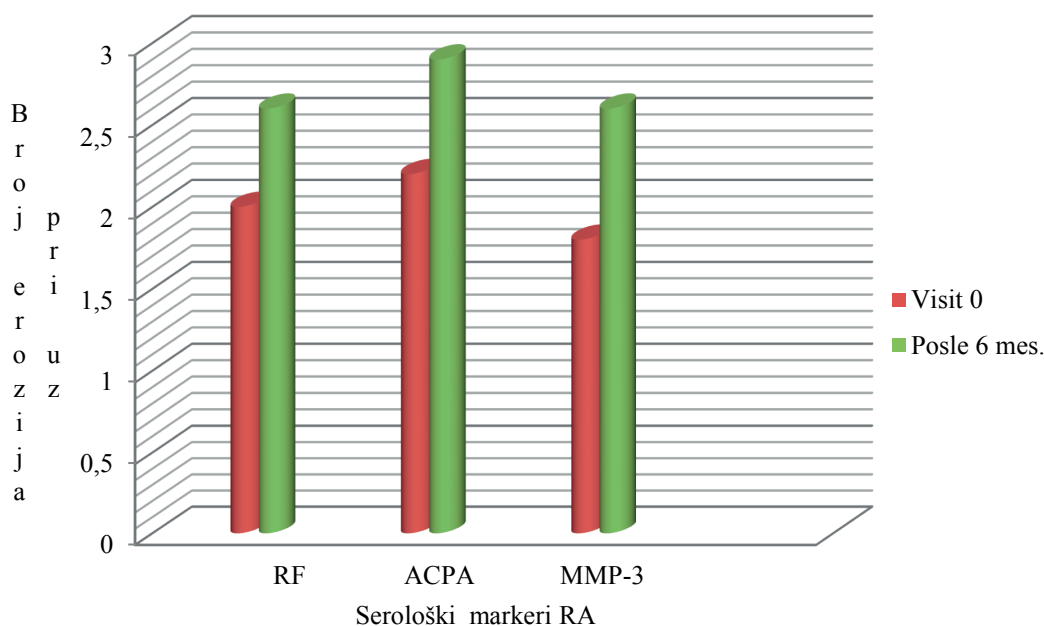
Na početku ispitivanja RF pozitivni bolesnici imali su prosečno 2.3 ± 1.5 erozija pri UZ pregledu a RF negativni prosečno 2.0 ± 1.5 . Posle 6 meseci lečenja zabeležen je porast broja erozija kod RF pozitivnih ali i RF negativnih bolesnika (3.3 vs.2.6) ali razlika nije bila statistički značajna ($p=0.057$, $P>0.05$). Bolesnici sa pozitivnim vrednostima ACPA su imali prosečno 2.2 ± 1.5 erozija na početku ispitivanja a ACPA negativni 2.2 ± 1.4 . Posle 6 meseci zabeležen je porast broja erozija u obe analizirane grupe ali bez statističke značajnosti (3.2 vs. 2.9. $p=0.597$, $P>0.05$). Grupa bolesnika sa povišenim vrednostima MMP3 iznad normalnih (MMP3 pozitivni), imali su prosečno 2.2 ± 1.5 erozija dok su bolesnici sa normalnim

vrednostima imali prosečno 1.8 ± 1.8 . Nakon 6 meseci praćenja MMP-3 pozitivni bolesnici imali su statistički značajno veći broj erozija nego MMP-3 negativni (3.2 vs. 2.6, $p=0.035$, $P<0.05$, Student T- Test) (Grafikon 4 i 5).



*Student T-test

Grafikon 4. Prosečan broj erozija kod MMP3, RF i ACPA pozitivnih bolesnika na početku ispitivanja i posle 6 meseci



Grafikon 5. Prosečan broj erozija kod MMP3, RF i ACPA negativnih bolesnika na početku ispitivanja i posle 6 meseci

U analiziranoj grupi bolesnika sa ranim RA zabeležen je porast ukupnog broja erozija nakon 6 meseci (srednja vrednost broja erozija na početku 2.2 ± 1.5 a posle 6 meseci 3.1 ± 1.5). Dobijena razlika bila je visoko statistički značajna (Student T-test $p=0.000$; Wicoxonov test $p=0.000$, $P < 0.001$).

Porast broja erozija (≥ 1) na nekom od analiziranih zglobova pri UZ pregledu zabeležen je 42 bolesnika sa ranim RA. Grupa bolesnika sa porastom broja erozija bila je nešto starije životne dobi, sa prosečno većim vrednostima SE, CRP, MMP3 i DAS28 indexa aktivnosti bolesti ali bez statistički značajne razlike (54.83 ± 13.43 vs. 51.87 ± 15.54 , $p=0.473$ -Studentov T test; $41(8-140)$ v.s. $39.50 (6-90)$, $p=0.973$ - X^2 test; $18 (0-152)$ v.s, $11.3 (0-92.69)$, $p=0.255$ - X^2 test; $110.6 (2.1-1322.1)$ vs. $83.23 (0-941.87)$, $p=0,245$ - X^2 test, respektivno). Srednja vrednost broja erozija na početku ispitivanja je bila ista u obe grupe ($2 (0-5)$ vs. $2 (0-7)$). Grupa bolesnika sa porastom ukupnog broja erozija nakon 6 meseci je češće imala UZ nalaz broja erozija ≥ 2 na početku bolesti ali razlika nije imala statističku značajnost (22 vs. 17 , $P=0.09$ -Mann

Whitneu U test). Grupa bolesnika sa porastom broja erozija je imala niže bazalne vrednosti koncentracije ACPA, RF faktora kao i vrednosti ukupnog PD signala ali razlika nije bila statistički značajna (184 (0-941.87) vs. 319.5 (0-1280), $p=0,874$ - X^2 test; 82.5 (0-640) v.s. 114 (0-356), $p=0,652$ - X^2 test; 10 (1-33) vs. 12 (0-57), $p=0.831$ - X^2 test respektivno) (Tabela 8)

Tabela 8.

Demografske karakteristike bolesnika sa i bez porasta UZ nalaza erozije (≥ 1) nakon 6 meseci

Obeležje		Grupa I	Grupa II	P
Starost		51.8 \pm 15.5	54.8 \pm 13.4	0.473 ¹
Trajanje		3 (1.5-12)	3 (1-12)	0.256 ²
Pol	Muski	1	8	0,101 ³
	Ženski	22	34	
SE		39.5 (6-90)	41 (8-140)	0.973 ²
CRP		11.3 (0-92.60)	18 (0-152)	0.255 ²
ACPA (K)		319.5 (0-1280)	184 (0-941.87)	0.874 ²
RF (K)		114 (0-356)	82.50 (0-640)	0.652 ²
MMP3 (K)		83.2 (0-941.87)	110.60 (2.1-1322.1)	0.245 ²
DAS28		5.39 \pm 1.39	5.72 \pm 1.17	0.269 ¹
N erozijaWo		2 (0-7)	2 (0-5)	0.062 ²
N erozija Wo <2 ≥ 2		6 17	20 22	0.090 ³
TPD s/bol. Wo		12 (0-57)	10 (1-33)	0.831 ²

Grupa I (bolesnici bez nove erozije); Grupa II (bolesnici sa ≥ 1 nove erozije) posle 6 meseci
 Vrednosti su izražene kao srednja vrednost \pm SD (obseg): SE= vrednost brzine sedimentacije eritrocita; CRP= C-reaktivni protein; RF (K)= reumatoidni faktor koncentracija; ACPA (K)= anticyclicitruinated peptide antibody koncentracija; MMP-3 (K)= matrix metalloproteinasa-3 koncentracija (ng/ml); DAS28= Disease Activity Index scor; N erozija Wo= ukupan broj erozija na početku bolesti; TPDs/bol.= ukupan Power Doppler skor na analiziranim zglobovima/bolesniku na početku bolesti

¹ Studentov T test²; Mann Whitneu U³; X² test posle 6 meseci

Veličina erozija pri UZ pregledu gradirana je prema vrednostima prečnika erozije pri longitudinalnom položaju UZ sonde (prečnik a-mm) od 0-4.

Na početku ispitivanja bolesnici sa ranim RA prosečno su imali 3.2 ± 2.7 mm vrednost prečnika erozije pri longitudinalnom položaju UZ sonde (veličina erozije 4), a posle 6 meseci praćenja 5.1 ± 3.0 mm (veličina erozije 4). Porast vrednosti prečnika erozija pri longitudinalnom položaju UZ sonde nakon 6 meseci praćenja bio je visoko statistički značajan ($p=0.000$ -Student T test, Wilcoxonov test $p=0.000$; $p<0.001$) (Tabela 9).

Ukupna zapremina (mm^3) prisutnog strukturnog oštećenja kosti (volumen erozije) pri UZ pregledu procenjena je matematičkim množenjem ranije opisanih prečnika zglobne erozije ($a \times b \times c$). Bolesnici sa ranim RA na početku ispitivanja imali su prosečno vrednost zapremine erozije 7.6 ± 20 mm^3 a posle 6 meseci praćenja 13.3 ± 20.5 mm^3 . Porast volumena analizirane erozije posle 6 meseci praćenja bio je visoko statistički značajan ($p=0.000$, Student T- test; $p=0.000$ Wilcoxonov test; $p<0.001$) (Tabela 9).

Prisutvo PD signala unutar erozije nije se razlikovalo kod bolesnika sa ranim RA na početku ispitivanja i posle 6 meseci praćenja ($p=0.486$, Student T-test; $p=0.534$ Wilcoxonov test; $p>0.05$).

Tabela 9.

Uz nalaz dimenzije i volumena erozije u grupi bolesnika sa ranim RA na početku ispitivanja i posle 6 meseci

Paremetri	Vizita 0 (srednja vrednost \pm SD)	Posle 6 meseci (srednja vrednost \pm SD)	P
Dimenzije erozije (mm)	3.2 \pm 2.7	5.1 \pm 3.0	**
Veličina erozije	4	4	
Volumen erozije (mm ³)	7.6 \pm 20.0	13.3 \pm 20.5	**

Vizita 0= početak ispitivanja; P ** Wicoxonov test; p<0.001

4.4.5. Analiza UZ nalaza kod kontrolne grupe ispitanika

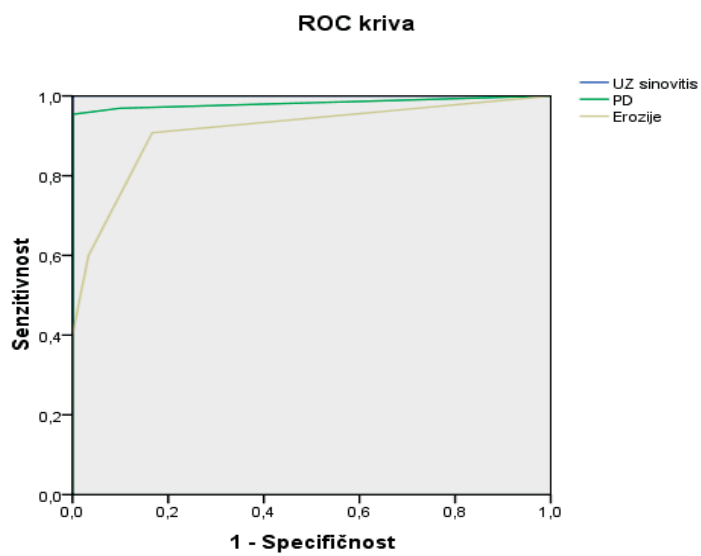
Kod kontrolne grupe ispitanika UZ pregled istih zglobova obavljen je samo na početku ispitivanja.

Pri UZ pregledu, izliv u zglobnom prostoru bio je prisutan kod 2 (8.7%) ispitanika a kod 28 (93.3%) je bio odustan. Kod 3 (10%) ispitanika nađen je pozitivan PD signal na nekom od analiziranih zglobova. Kod 4 (13.3%) ispitanika nađena je zglobna erozija na jednom zglobu, jedan je imao UZ nalaz erozija na dva od analiziranih zglobova.

Senzitivnost i specifičnost ultrazvučnog nalaza kod dijagnoze reumatoidnog artritisa u ranoj fazi kroz otkrivanja elementa inflamacije zahvaćenog zgloba iznosila je za

- 1). nalaz sinovitisa: 100% senzitivnost, 93% specifičnost;
- 2). nalaz Doppler signala: senzitivnost 96.9%, specifičnost 90%;
- 3). nalaz zglobne erozija: 90.8 senzitivnost, 83.3% specifičnost.

Dobijene vrednosti ocenjene su za "cut off"=1 (Grafikon 6, ROC kriva)



Grafikon 6.: Senzitivnost i specifičnost UZ nalaza za dijagnozu RA u ranoj fazi

4.5. Povezanost (korelacija) laboratorijskih i kliničkih nalaza kod bolesnika sa ranim RA na početku ispitivanja

Primenom Pearson korelacije ranga utvrđena je visoko značajna pozitivna statistička povezanost vrednosti SE sa vrednostima DAS28 indexa aktivnosti bolesti ($r=0.645$, $P=0.000$; $P<0.001$) kao i sa vrednostima HAQ indexa, ($r=0.365$, $p=0.003$; $P<0.01$) na početku ispitivanja. Nije utvrđena statistički značajna povezanost između bazalnih vrednosti SE sa trajanjem RA i starošću pacijenata ($r=-0.202$, $p=0.105$; $r=0.108$, $p=0.708$; $P>0.05$ respektivno). Bazalne vrednosti CRP su visoko statistički bile povezane sa vrednostima DAS28 indexa ($r=0.481$, $p=0.000$; $P<0.001$). Nije utvrđena statistički značajna povezanost između vrednosti CRP na bazalnoj viziti sa vrednošću HAQ indexa, trajanjem RA i starošću bolesnika ($r=0.194$, $P>0.05$; $r=-0.298$, $P>0.05$; $r=-0.131$, $P>0.05$ respektivno). Bazalne vrednosti koncentracije CCP nisu statistički značajno korelisale sa vrednostima DAS28 indexa aktivnosti bolesti, HAQ indexom kao ni sa trajanjem RA niti starošću bolesnika ($r=0.070$, $P>0.05$; $r=0.217$, $P>0.05$; $r=-0.075$, $P>0.05$; $r=0.047$, $P>0.05$ respektivno) (Tabela 10). Utvrđena je visoko pozitivna statistička povezanost između bazalnih vrednosti koncentracije MMP-3 i vrednosti DAS28 indexa ($r=0.00$, $p=0.000$; $P<0.001$) ali ne i sa vrednošću HAQ indexa ($r=0.241$, $P>0.05$), trajanjem RA ($r=-0.193$, $P>0.05$) kao ni životnom dobi bolesnika ($r=-0.635$, $P>0.05$). Nije utvrđena statistički značajna povezanost između bazalne vrednosti koncentracije RF i DAS28 indexa ($r=-0.44$, $P>0.05$), vrednostima HAQ indexa ($r=0.029$, $P>0.05$), trajanjem RA ($r=-0.089$, $P>0.05$), kao ni sa životnom dobi bolesnika ($r=0.014$, $P>0.05$) (Tabela 10).

Tabela 10.

Korelacija laboratorijskih sa kliničkim parametrima aktivnosti kod bolesnika sa ranim RA na početku ispitivanja

Parametri	DAS28	HAQ	Trajanje RA	Životna dob
SE P	.816 .000	.365 .003**	-.202 .105	-.108 .708
CRP P	.481 .000**	.194 .121	-.298 .016	-.131 .300
ACPA (K) P	.070 .578	.217 .082	-.075 .551	.047 .708
MMP3 (K) P	.494 .000**	.241 .074	-.193 .155	-.635 .633
RF (K) P	-.044 .725	.029 .816	-.089 .478	.014 .911

SE= vrednost sedimentacije eritrocita; CRP= C reaktivni protein g/l, CCPk= antitela na citrulisani peptid koncentracija IU/l, MMP-3 (K)= matrix metalloproteinases-3 koncentracija (ng/ml), RF (K)= reumatoidni factor koncentracija; DAS28= index aktivnosti bolesti; HAQ=Health Assessment Questionarie index, trajanje RA= vremenski period od početka bolesti u bolesti u mesecima, životna dob= starost bolesnika (godine)

P ** = nivo statističke značajnost korelacije ranga (Pearson) < 0.01

4.6. Povezanost (korelacija) laboratorijskih nalaza i DAS28 indeksa aktivnosti bolesti sa UZ nalazom kod bolesnika sa ranim RA na početku ispitivanja

Primenom Pearson korelacije ranga utvrđena je značajna, pozitivna statistička povezanost vrednosti SE sa prisustvom nalaza zglobnog izliva, (r=0.333, p=0.007;

P<0.01), hipertrofije sinovijske membrane ($r=0.328$, $p=0.008$; $P<0.01$) kao i sa prisustvom PD signala ($r=0.278$, $p=0.025$; $P<0.05$).

Bazalne vrednosti koncentracije RF statistički su slabije bile povezane sa UZ nalazom veličine erozije ($r=0.259$, $p=0.037$; $P<0.05$).

Bazalne vrednosti DAS28 indexa bile su značajno statistički povezane sa prisustvom nalaza zglobnog izliva, hipertrofije sinovijske membrane kao i sa prisustvom PD signala pri UZ pregledu ($r=0.475$, $P=0.000$; $r=0.455$, $p=0.000$; $r=0.421$, $p=0.000$; $P<0.001$, respektivno). Utvrđena je statistički značajna, pozitivna korelacija između DAS28 indexa i nalaza erozije ($r=0.303$, $p=0.014$; $P<0.05$). Nije utvrđena statistički značajna povezanost između bazalnih vrednosti DAS28 indexa sa nalazom veličine ili dimenzija erozije kao ni sa nalazom PD signala u eroziji ($r=0.110$, $p=0.385$; $r=-0.041$, $p=0.234$; $r=0.146$, $p=0.246$; $P>0.05$ respektivno) (Tabela 11).

Nije utvrđena statistički značajna povezanost između bazalnih vrednosti CRP, ACPA ili koncentracije MMP-3, HAQ indexa, trajanja RA ili starosti bolesnika sa bilo kojim od praćenih UZ nalaza (zglobni izliv, hipertrofija sinovijske membrane, prisustvo PD signala, nalaz erozije, veličina i dimenzije erozije ili prisustvom PD signala unutar erozije ($P>0.05$, Tabela 11).

Tabela 11.

Korelacija laboratorijskih i kliničkih parametrima aktivnosti bolesti kod bolesnika sa ranim RA sa nalazom na UZ pregledu na početku ispitivanja

Parametri	Uzi	Uhiper	UDop	Uer	UerV	UerD	UerDop
SE P	.333 .007*	.328 .008**	.278 .025*	.168 .182	.075 .553	.028 .723	.888 .405
CRP P	.237 .058	.172 .171	.134 .288	.137 .278	-.187 .489	-.111 .324	-.104 .409
ACPA(K) P	.125 .121	-.053 .677	-.099 .433	-.104 .410	.025 .843	.036 .798	.058 .643
MMP3 (K) P	.119 .384	.080 .557	.207 .125	.142 .295	-.165 .636	-.103 .448	-.066 .626
RF (K) P	.054 .671	.000 .996	-.106 .399	.034 .791	.259 .037*	-.041 .234	.127 .314
DAS28 P	.475 .000**	.455 .000**	.421 .000*	.303 * .014	.110 .385	-.041 .234	.146 .246
HAQ P	.098 .436	.077 .541	.088 .488	.019 -.099	.007 .956	.083 .480	.074 .560
Trajanje RA P	-.088 .486	-.057 .654	-.197 .116	-.099 .431	.001 .994	.031 .789	-.049 .669

SE= vrednost sedimentacije eritrocita; CRP= C reaktivni protein g/l, ACPA (K)= antitela na citrulisani peptid koncentracija IU/l; RF (K)= reumatoidni faktor koncentracija, MMP-3 (K)= matrix metalloproteinases-3 koncentracija (ng/ml), DAS28= index aktivnosti bolesti; HAQ=Health Assessment Questionarie index, trajanje RA= vremenski period od početka bolesti u mesecima, životna dob= starost bolesnika (godine); Uzi= uz nalaz zgl.izliva; Uhiper= UZ nalaz hipertrofije sinovijske membrane; UDop= UZ prisustvo Power Doppler signala; Uer= UZ nalaz erozije; UerV= UZ veličina erozije; UerD= UZ dimenzija erozije; UerDop= uz nalaz Power Doppler signala unutar erozije

P **= nivo statističke značajnost korelacijej ranga (Pearson) < **0.01**

P * = nivo statističke značajnost korelacijej ranga (Pearson) < **0.05**

4.7. Povezanost (korelacija) laboratorijskih i kliničkih nalaza kod bolesnika sa ranim RA posle 6 meseci

Nakon 6 meseci praćenja bolesnika, primenom Pearson korelacije ranga, utvrđena je visoka pozitivna statistička povezanost vrednosti SE i CRP sa vrednostima DAS28 indexa ($r=0.563$, $p=0.000$, $P<0.001$; $r=0.344$, $p=0.006$, $P<0.001$). Vrednost koncentracije MMP-3 značajno je statistički korelisala sa DAS28 indexom ($r=0.276$, $p=0.041$, $P<0.05$). Nije utvrđena statistički značajna povezanost između vrednosti SE, CRP, koncentracija: ACPA, RF i MMP-3 sa vrednostima HAQ indexa kod ispitivanih bolesnika ($r=0.123$, $p=0.337$; $r=0.025$, $P=0.845$; $r=-0.149$, $p=0.243$; $r=-1.28$, $p=0.316$; $r=208$, $p=1.27$; $P>0.05$ respektivno). Vrednosti ACPA koncentracije nisu bile statistički značajno povezane sa vrednostima DAS28 indexa posle 6 meseci lečenja bolesnika ($r=0.022$, $p=0.862$; $P>0.05$) (Tabela 12).

Tabela 12.
Korelacija laboratorijskih sa kliničkim parametrima aktivnosti kod bolesnika sa ranim RA nakon 6 meseci

Parametri	SE	CRP	ACPA (K)	RF (K)	MMP3 (K)
DAS28	.563	.344	.022	.085	.276
P	.000**	.006**	.862	.510	.041*
HAQ	.123	.025	-.149	-.128	.208
P	.337	.845	.243	.316	.127

SE= vrednost sedimentacije eritrocita; CRP= C reaktivni protein g/l, ACPA (K)= anti-tela na citrulisani peptid koncentracija IU/l; RF (K)= reumatoidni faktor koncentracija; DAS28= index aktivnosti bolesti; HAQ= Health Assessment Questionnaire index, MMP-3 (K)= matrix metaloproteinaza-3 koncentracija (ng/ml)

P **= nivo statističke značajnosti korelacije ranga (Pearson) < **0.01**

P * = nivo statističke značajnosti korelacije ranga (Pearson) < **0.05**

4.8. Povezanost (korelacija) laboratorijskih nalaza i DAS28 indexa aktivnosti bolesti sa UZ nalazom kod bolesnika sa ranim RA posle 6 meseci praćenja

Primenom Pearson korelacije ranga utvrđena je visoka, pozitivna statistička povezanost vrednosti SE i CRP sa prisustvom PD signala pri UZ pregledu, ($r=0.346$, $P<0.01$, $r=0.263$, $P<0.01$) posle 6 meseci praćenja bolesnika sa ranim RA.

Vrednosti DAS28 indexa bile su visoko statistički pozitivno povezane sa prisustvom nalaza zglobnog izliva pri UZ pregledu, hipertrofije sinovijske membrane kao i sa prisustvom PD signala ($r=0.354$, $p=0.004$; $P<0.01$, $r=0.343$, $p=0.000$; $r=0.478$, $p=0.000$; $P<0.001$ respektivno). Nije utvrđena je statistički značajna, povezanost između DAS28 indexa i UZ nalaza erozije, veličine i dimenzija erozije kao ni prisustva PD signala unutar erozije ($r=0.110$, $P>0.05$; $r=-0.041$, $P>0.05$; $r=0.146$, $P>0.05$ respektivno) (Tabela 13).

Nije utvrđena statistički značajna povezanost između vrednosti SE i CRP sa UZ nalazom zglobnog izliva, hipertrofije sinovijske membrane, nalazom erozije, veličine i dimenzije erozije kao ni sa prisustvom PD signala unutar erozije posle 6 meseci praćenja bolesnika ($P>0.05$) (Tabela 13).

Vrednosti koncentracije ACPA i MMP-3 kao ni HAQ indexa nisu bile značajno statistički povezane sa bilo kojim od praćenih UZ nalaza (zglobni izliv, hipertrofija sinovijske membrane, prisustvo PD signala, nalaz erozije, veličina i dimenzije erozije ili prisustvom PD signala u eroziji ($P>0.05$) (Tabela 13).

Tabela 13.

Korelacija laboratorijskih i kliničkih parametrima aktivnosti kod bolesnika sa ranim RA sa nalazom na UZ pregledu posle 6 meseci

Parametri	Uzi	Uhiper	UDop	Uer	UerV	UerD	UerDop
SE P	.169 .185	.160 .242	.346 .006**	.088 495	.157 .220	.092 .092	.092 .476
CRP P	.072 .573	.047 .714	.263 .039*	-.043 .739	-.034 .788	.001 996	.001 .996
ACPA (K) P	.027 .823	-.053 .677	.024 .851	-.131 .304	-.010 941	.035 .602	-.067 .602
MMP3k P	.063 .649	.021 .879	-.002 .989	.029 .831	.025 .855	.041 .867	-.041 .867
DAS28 P	.354 .004**	.478 .000**	.478 .000**	.176 .169	172 .179	.128 .345	.121 .345
HAQ P	.146 .253	.082 .524	.088 .488	.049 .701	.041 .750	.041 .750	-.041 .750

SE= vrednost sedimentacije eritrocita; CRP= C reaktivni protein g/l, ACPA (K)= antitela na citrulinisani peptid koncentracija IU/l; DAS28= index aktivnosti bolesti; HAQ=Health Assessment Questionarie index; MMP3k= matrix metalproteinaza koncentracija; Uzi= UZ nalaz zgl.izliv; Uhiper= UZ nalaz hipertrofije sinovijske membrane; UDop= UZ prisustvo Power Doppler signala; Uer= UZ nalaz erozije; UerV= UZ veličina erozija; UerD= UZ dimenzije erozije; UerDop= UZ nalaz Power Doppler signala unutar erozije

P ** = nivo statističke značajnost korelacije ranga (Pearson) < **0.01**

P * = nivo statističke značajnost korelacije ranga (Pearson) < **0.05**

4.9. Povezanost (korelacija) radiografskog nalaza sa UZ nalazom kod bolesnika sa ranim RA posle 6 meseci praćenja

Bolesnici sa ranim RA prilikom uključivanja u istraživanje nisu imali radiografski nalaz destruktivnih promena (erozija ili subkortikalna cista) na zglobovima šaka i stopala što je bio i uključujući uslov.

Posle 6 meseci praćenja radiografski nalaz erozije imalo je 5 (7.9%) bolesnika koje su bile potvrđene i UZ pregledom kod ovih bolesnika. Prosečne vrednosti modifikovanog TSS skora za ispitivača "a" iznosile su 1.8 ± 2.2 na početku ispitivanja a 2.1 ± 2.4 posle 6 meseci. Prosečne vrednosti ukupnog modifikovanog TSS skora za ispitivača "b" iznosile su na početku 1.8 ± 2.3 , a posle 6 meseci 2.1 ± 2.5 .

Porast TSS posle 6 meseci praćenja bolesnika bio je statistički značajan za oba ispitivača (za ispitivača "a" $p=0.023$, a za ispitivača "b" $p=0.012$; Student T-test).

Primenom Pearsonove korelacije ranga utvrđena je visoko značajna statistička povezanost modifikovanog TSS skora ispitivača "a" i "b" sa UZ nalazom hipertofije sinovijske membrane ($r=0.347$, $p=0.005$; $r=0.329$, $p=0.009$; $P<0.01$ respektivno) kao i značajna povezanost modifikovanog TSS oba ispitivača sa UZ nalazom zglobnog izliva ($r=0.315$, $p=0.012$; $r=0.299$, $p=0.017$; $P<0.05$ respektivno). Nije utvrđena statistički značajna povezanost ovih skorova ispitivača a ili b sa nalazom PD signala, UZ nalazom erozije, veličine ili dimenzije erozije ili nalazom PD signala unutar erozije pri UZ pregledu ($P>0.05$) (Tabela.14).

Tabela 14.
Korelacija radiografskog nalaza kod bolesnika sa ranim RA sa nalazom
na UZ pregledu posle 6 meseci

Parametri	Uzi	Uhiper	UDop	Uer	UerV	UerD	UerD
TSS a	.315	.347	.196	.489	.075	.085	.888
P	.012*	.005**	.127	.542	.553	.506	.405
TSS b	.299	.329	.127	.072	-.187	.063	-.104
P	.017*	.009**	.184	.573	.489	.626	.409

TSS a= modifikovani Total Sharpov skor ispitivač a; TSS b= modifikovani Total Sharpov skor ispitivač b; Uzi= UZ nalaz zglobnog izliva; Uhiper= UZ nalaz hipertrofije sinovijske membrane; UDop= UZ prisustvo Powe Doppler signala; Uer= UZ nalaz erozije; UerV= UZ veličina erozije; UerD= UZ dimenzije erozije; UerDop= UZ nalaz Power Doppler signala unutar erozije

P ** = nivo statističke značajnost korelacije ranga (Pearson) <0.01

P * = nivo statističke značajnost korelacije ranga (Pearson) <0.05

4.10. Prognošički značaj bazalnog UZ nalaza erozija na analiziranim zglobovima i nalaza aktivnog sinovitisa (PD signala) u progresiji strukturnog oštećenja nakon 6 meseci trajanja bolesti procenjen UZ pregledom

Nakon 6 meseci lečenja bolesnika sa ranim RA, kod 42 se registruje porast broja erozija (≥ 1) na nekom od analiziranih zglobova pri UZ pregledu.

Primenom univarijantne logističke regresije ispitana je prediktivna vrednost parametara kliničke i laboratorijske aktivnosti ranog RA (DAS28 index, SE, koncentracija: CRP, RF, ACPA i MMP3), kao i parametara UZ aktivnosti (početnog nalaza erozije i ukupnog PD skora-TPDs/bolesniku) u progresiji strukturnog oštećenja zglobova nakon prvih 6 meseci trajanja RA. Takođe ispitana je i predikivna

vrednost mogućih “kofaunder” faktora na ovakav ishod (starost, pol i trajanje simptoma bolesti). Utvrđena je statistički značajna prediktivna vrednost UZ nalaza ukupnog broja erozija u progresiji strukturnog oštećenja na zglobovima šaka/ stopala nakon 6 meseci praćenja (OR 0.68 (0.48-0.98), p=0.04). Vrednosti DAS28 indexa, SE, koncentracije CRP, RF, ACPA, MMP3 kao i vrednost TPDs/bolesniku nisu imali statističku značajnost u progresiji strukturnog oštećenja na analiziranim zglobovima (OR 1.23 (0.82-1.86), p=0.311; OR 1.43 (0.19-1.52), p=0.241; OR 2.75 (0.95-7.93), p=0.06; OR 0.83 (0.49-0.20), p=0.726; OR 0.96 (0.33-2.78), p=0.904; OR 1.28 (0.42-3.89), p=0.656; OR 0.98 (0.93-1.02), p=0.344 respektivno), Nije utvrđena statistička značajnost za parametre: starost, pol i trajanje RA u progresijii strukturnog oštećenja na analizarinim zglobovima (OR 1.05 (0.97-1.05), p=0.418; 0.19 (0.02-1.65), p=0.133; 1.43 (0.18-1.52), p=0.241 respektivno) (Tabela 15).

Tabela 15.

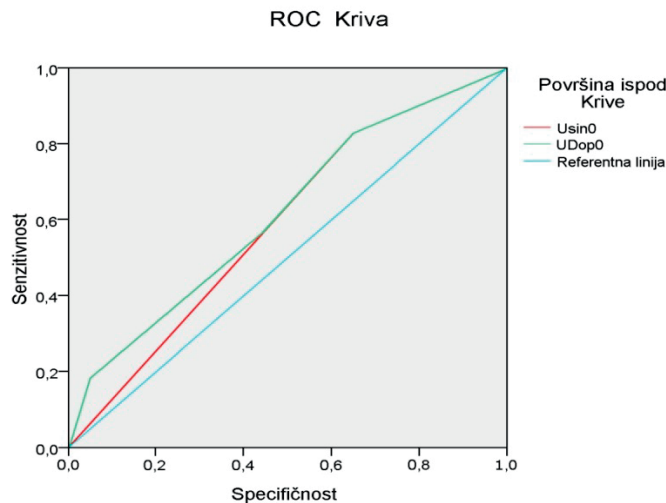
Univarijantna logistička regresija-prediktivna vrednost u progresiji strukturnog oštećenja zglobova posle 6 meseci

Parametri	Distribucija	Unakrsni odnos (OR)	95% interval poverenja	p
Starost	53.78 ± 14.16	1.05	0.979-1.052	0.418
Pol Muški Ženski	9 56	0.193	0.023-1.65	0.133
Trajanje RA < 3 meseca ≥ 3 meseca	29 (44.6%) 36 (55.4%)	1.433	0.187-1.524	0.241
SE <47 ≥47	37 (56.9%) 28 (43.1%)	1.285	0.457-3.616	0.635
CRP <13 ≥13	32 (49.2%) 33 (50.8)	2.75	0.959-7.930	0.060
RF <82 ≥82	32 (49.2%) 33 (50.8%)	0.833	0.301-2.306	0.726
ACPA Negativni Pozitivni	23 (35.4%) 42(64.6%)	0.960	0.331-2.785	0.940
MMP3 Negativni Pozitivni	23 (41.1%) 33 (58.9%)	1.286	0.425-3.889	0.656
DAS28	5.6 ±1.2	1.23	0.820-1.866	0.311
N erozijaWo	2 (0-7)	0.684	0.476-0.983	0.040*
TPDs/bol Wo	10(0-57)	0.976	0.929-1.026	0.344

*p<0.05

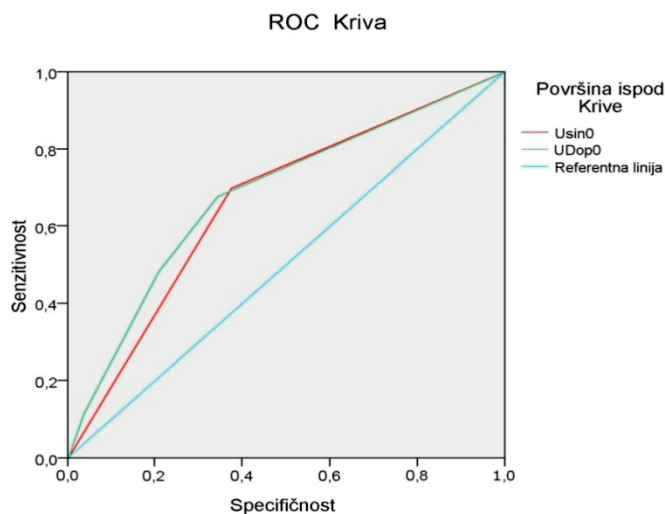
4.11. Senzitivnost i specifičnost UZ nalaza sinovitisa (zglobni izliv+hipertrofija sinovijske membrane) i PD signala na početku ispitivanja u nalazu UZ erozija na šakama kod bolesnika sa ranim RA posle 6 meseci praćenja

Udruženo prisutvo UZ nalaza zglobnog izliva i hipertrofije sinovijske membrane unutar zglobnog prostora, ocenjeno je kao UZ nalaz sinovitisa. Analiza ROC krive pokazala je senzitivnost od 83% i specifičnost 35% bazalnog UZ nalaza sinovitisa kao i senzitivnost od 83% a specifičnost od 35% UZ nalaza prisutnog PD signala u nalazu erozija u regionu RC zglobova pri UZ pregledu nakon 6 meseci (Grafikon 7, ROC kriva)).



Grafikon 7. Senzitivnost i specifičnost bazalnog UZ nalaza sinovitisa i PD u UZ nalazu erozija za region RC zgloba

UZ nalaz sinovitisa na bazalnoj viziti bolesnika sa ranim RA, pokazao je senzitivnost od 70% i specifičnost od 67% a nalaz PD signala senzitivnost od 68% i specifičnost od 67% u nalazu erozija MCP zglobova pri UZ pregledu, nakon 6 meseci praćenja bolesnika (Grafikon 8, ROC kriva).



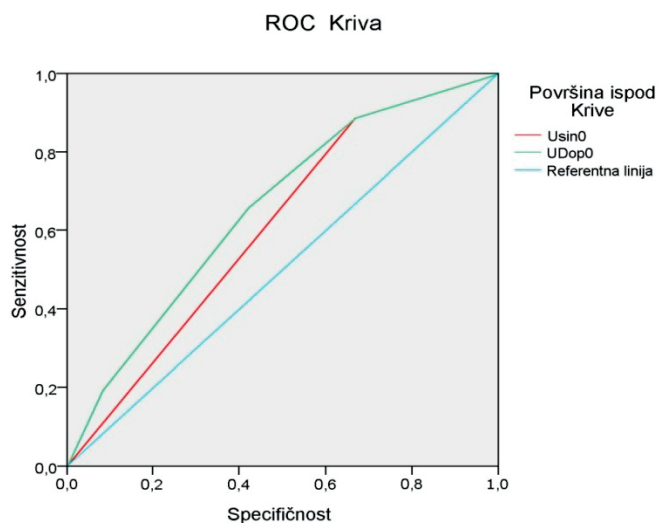
Grafikon 8. Senzitivnost i specifičnost bazalnog UZ nalaza sinovitisa i PD u nastanku erozija za region MCP zglobova

4.12. Senzitivnost i specifičnost UZ nalaza sinovitisa i prisustva PD signala zglobova šaka na početku ispitivanja u nalazu zglobnih erozija pri pregledu MR posle 6 meseci praćenja

Posle 6 meseci lečenja kod 47/63 bolesnika sa ranim RA urađjen je pregled MR (“zlatni standard”) šaka nakon čega je utvrđena senzitivnost i specifičnost dobijenog UZ nalaza.

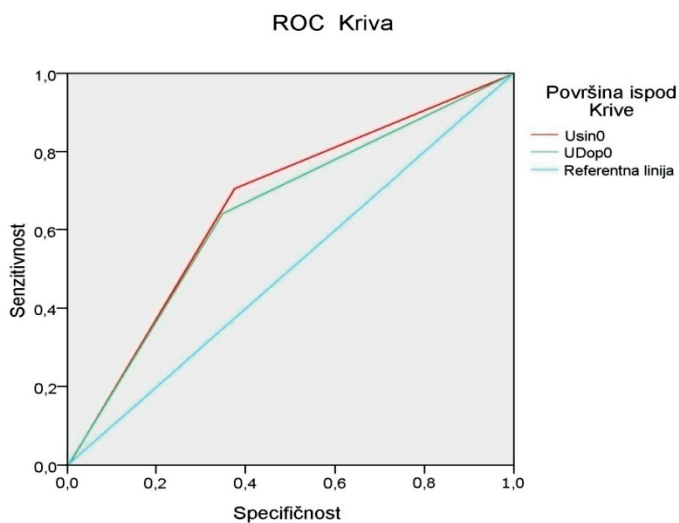
Ocenjena je senzitivnost i specifičnost bazalnog UZ nalaza sinovitisa i PD signala u regionu zglobova šaka za nalaz erozije pri pregledu MR.

Analiza ROC krive pokazala je senzitivnost od 89% i specifičnost 33% bazalnog UZ nalaza sinovitisa kao i senzitivnost od 89%, specifičnost od 33% nalaza prisutnog PD signala za nalaz erozija u regionu RC zglobova dijagnostikovanih pri pregledu MR (Grafikon 9, ROC kriva).



Grafikon 9. Senzitivnost i specifičnost bazalnog UZ nalaza sinovitisa i PD za nalaz erozija za region RC zgloba (MR “zlatni standard”)

UZ nalaz sinovitisa zglobova na bazalnoj viziti bolesnika sa ranim RA posle 6 meseci praćenja, pokazao je senzitivnost od 70.8% i specifičnost od 63% a UZ nalaz prisutnog PD signala senzitivnost od 64% i specifičnost od 65% za nalaz erozija MCP zglobova pri pregledu MR (Grafikon 10).

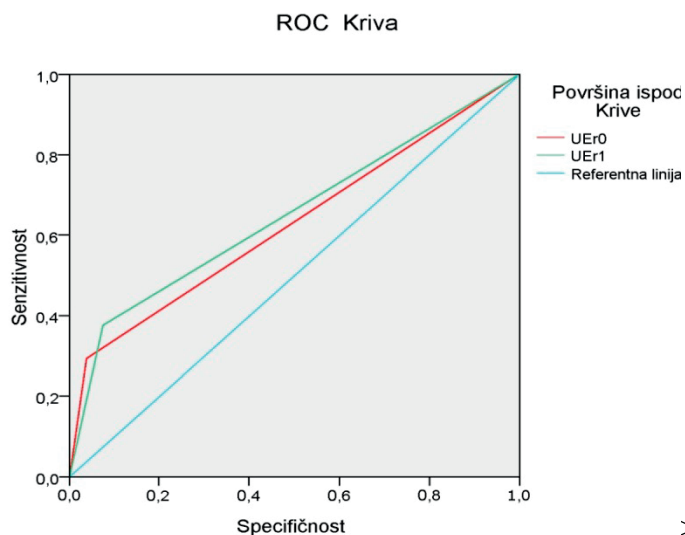


Grafikon 10. Senzitivnost i specifičnost bazalnog UZ nalaza sinovitisa i PD signala za nalaz erozija u regionu MCP zglobova (MR “zlatni standard”)

4.13. Senzitivnost i specifičnost UZ nalaza erozije za region MCP i RC zglobova na početku ispitivanja i posle 6 meseci za nalaz erozije pri pregledu MR kod bolesnika sa ranim RA

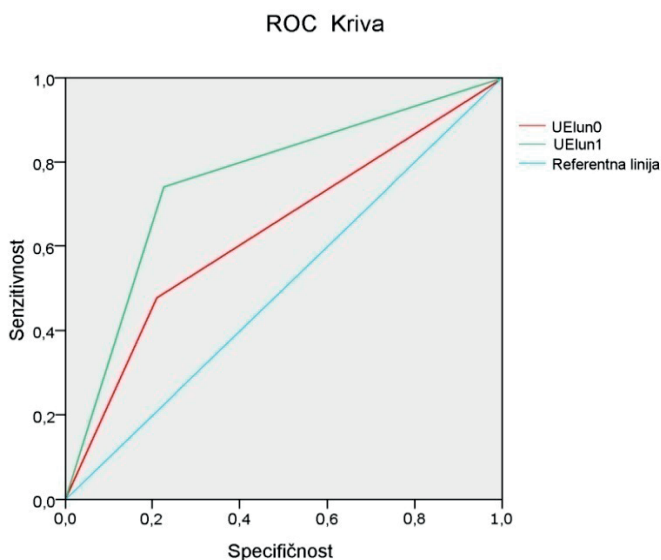
Posle 6 meseci praćenja bolesnika ocenjena je senzitivnost i specifičnost prisustva UZ nalaza erozije za region MCP i RC zglobova sa bazalne i vizite nakon 6 meseci praćenja za nalaz erozije pri pregledu MR (“zlatni standard”) urađenom posle 6 meseci lečenja bolesnika .

Senzitivnost bazalnog UZ nalaza erozija MCP zglobova u nalazu erozivnih promena otkrivenih pri pregledu MR iznosila je 29%, a specifičnost 96%, a nakon 6 meseci (u momentu pregleda MR) UZ nalaz erozija imao je vrednost senzitivnosti 37.5% i specifičnost 93% (Grafikon 11, ROC kriva).



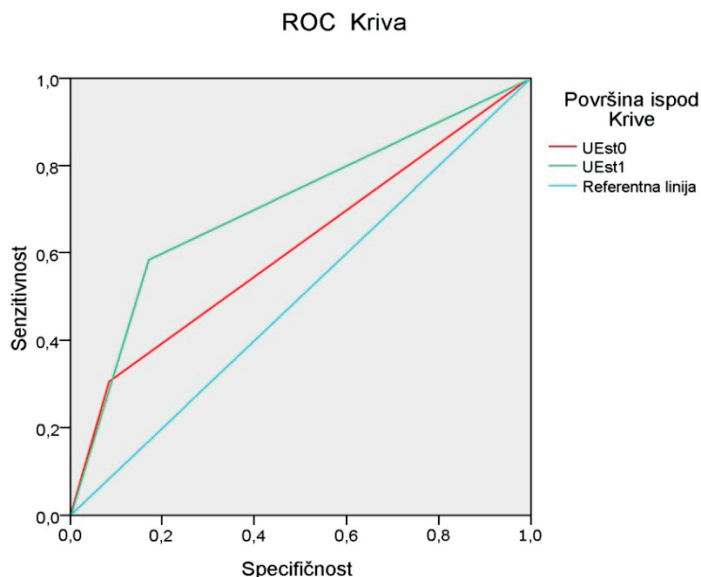
Grafikon 11. Senzitivnost i specifičnost bazalnog UZ nalaza MCP erozija i UZ nalaza MCP erozija posle 6 meseci (MR “zlatni standard”)

U pogledu nalaza zglobne erozije za region RC zglobova (os lunatum), senzitivnost bazalnog UZ nalaza erozije iznosila je 47.8% a specifičnost 79%, dok je UZ nalaz erozije u delu lunatne kosti nakon 6 meseci imao senzitivnost 73.9% a specifičnost 79% (Grafikon 12, ROC kriva).



Grafikon 12. Senzitivnost i specifičnost bazalnog UZ nalaza erozija za region RC (os lunatum) i UZ nalaza posle 6 meseci (MR “zlatni standard”)

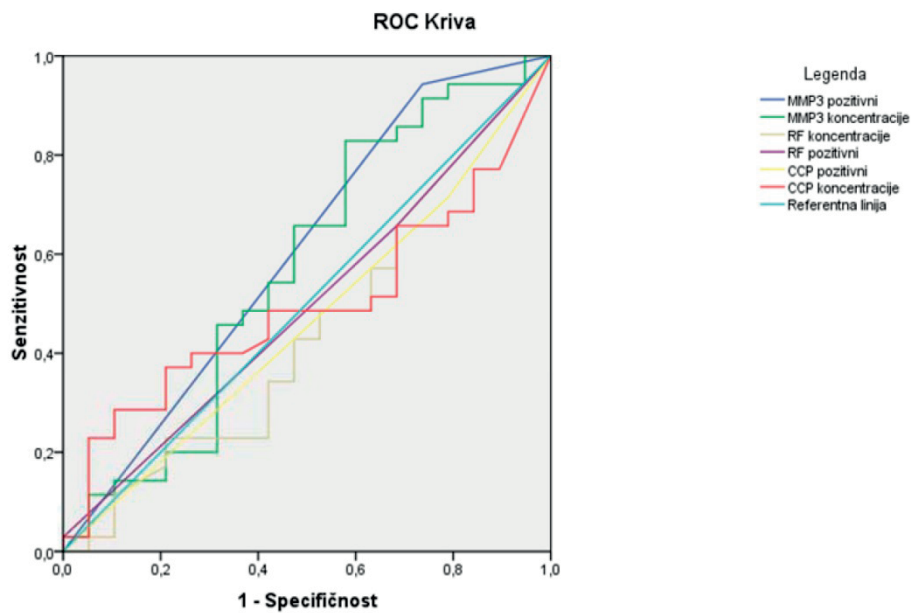
Na nivou stiloidnog nastavka, senzitivnost bazalnog nalaza erozije pri UZ pregledu iznosila je 30.6% a specifičnost 92% za nalaz erozije istog regiona pri pregledu MR. Posle 6 meseci UZ nalaz erozije u delu stiloidnog nastavka ulne imao je senzitivnost 58.3%, a specifičnost 83% u nalazu erozija na MR (Grafikon 13, ROC kriva)).



Grafikon 13. Senzitivnost i specifičnost bazalnog UZ nalaza erozija za region RC (stiloidni nastavak) i UZ nalaza posle 6 meseci (MR “zlatni standard”)

4.14. Senzitivnost i specifičnost bazalnih vrednosti biomarkera RA: MMP3, ACPA i RF koncentracije u nalazu erozija na zglobovima šaka i stopala pri UZ pregledu posle 6 meseci

Analiza ROC krive pokazala je 75.4% senzitivnost i 67% specifičnost (cut of 99.2 ng/ml) za MMP3, 71.9% senzitivnost i 50% specifičnost (cut of 232 IU/ml) za ACPA i 66.7% senzitivnost (cut of 79.5 U/ml) za RF uz 67% specifičnosti za nalaz erozija pri UZ pregledu (Grafikon 14, ROC kriva)



Grafikon 14. Senzitivnost i specifičnost MMP3, ACPA i RF u otkrivanju erozija na šakama i stopalima UZ pregledom posle 6 meseci praćenja

5. Diskusija

Dijagnoza RA u ranom stadijumu i predviđajne progresije zapaljenskog procesa, imperativ je svakodnevne reumatološke prakse (120, 121). Najveći broj kliničkih studija fokusiran je na bolesnike sa aktivnom formom RA u ranom stadijumu jer je primena savremene, biološke terapije, najefikasnija u toj fazi i dramatično menja tok bolesti (122, 123)

Razvoj *erozivnih promena* na zglobovima u sklopu RA jedan je od najznačajnijih faktora loše prognoze. Procena ovog nalaza i predviđanje njihovog nastanka je ključni cilj brojnih naučnih studija.

Prema podacima iz literature 60-90% bolesnika sa RA ima progresivno destruktivni tok bolesti (124). Dokazano je da se erozivne promene u sklopu RA javljaju rano, u prvih 6 meseci od pojave prvih simptoma i da skoro 70% bolesnika ima normalan nalaz na radiografiji šaka i stopala u početnom stadijumu (112).

MSUZ je kao dijagnostička vizuelizaciona metoda poslednjih decenija doživeo pravu ekspanziju u savremenoj kliničkoj praksi i pokazao korisnost kako u otkrivanju različitih patoloških stanja tako i u praćenju terapijskog efekta u različitim reumatološkim bolestima (125, 126). Ovaj metod ima dokazano veću senzitivnost od radiografskog pregleda u otkrivanju destruktivnih promena na zglobovima u sklopu RA naročito u prve 2 godine trajanja bolesti (127). S toga bi MSUZ mogao biti od velike koristi u proceni stuktornog oštećenja kod bolesnika u ranom stadijumu RA bez vidljivog struktornog oštećenja na radiografiji.

Pregled dostupne literature, pokazuje mali broj publikovanih radova koji analizira prognostički značaj MSUZ kod predhodno nelečenih bolesnika sa ranim RA trajanja do godinu dana, a koji nisu imali nalaz erozivnih promena na inicijalnoj radiografiji, što je bio cilj ovog istraživanja.

Erozivne promene na šakama otkrivene UZ pregledom zglobova, prvi put je opisao De Flaviis et al. u toku 1988. na svojih 20 pacijenata sa RA. (128). Nekoliko godina kasnije, Grassi i saradnici (129) ukazali su na veliku korist primene UZ metoda u otkrivanju erozija vrlo malih dimenzija na ovim zglobovima.

Ultrazvučnim pregledom otkriva se 6.5 puta više erozija na zglobovima, kod 7.5 više pacijenata, od radiografskog pregleda u ranom RA (97). Naučna saznanja koja

potvrđuju rano zahvatanje kosti u ovom oboljenju značajno su skrenula pažnju na korist MSUZ u otkrivanju ovih promena. Pokazano je da je primenom MSUZ moguće dijagnostikovati nalaz erozija na zglobovima u visokom procentu (66.7%) u ranom stadijumu ove bolesti, (130). Najčešće se erozije u ranom RA ultrazvučnim pregledom otkrivaju u delu MTP5 zglobova (42%) (37, 11, 131)

U oko 26% pacijenata sa RA erozije se ispoljavaju već u prva 3 meseca trajanja bolesti. Neke studije su pokazale da čak 10% bolesnika razvija erozije u toku osmonedeljnog trajanja simptoma upale zglobova. U toku druge godine trajanja 75% pacijenata ima erozivne promene na zahvaćenim zglobovima (81). Nasuprot njima, pacijenti koji nemaju nalaz erozija u toku prve 2 godine trajanja RA najverovatnije će imati manje destruktivni oblik bolesti u kasnijem toku. (132-6).

U našoj grupi bolesnika sa ranim RA, (prosečnog trajanja 3.6 meseci), UZ nalaz erozije na nekom od analiziranih zglobova šaka i stopala, u vreme postavljanja dijagnoze, nađen je kod 59 (90.8%) ispitanika, najčešće na jednom zglobovima (30.8%). Bolesnici su najčešće imali nalaz erozije na MTP5 zglobovima (35.8%). Posle 6 meseci praćenja UZ nalaz erozije bio je prisutan kod 62/63 od analiziranih bolesnika, najčešće na dva od analizirana zglobova. Porast ukupnog broja, veličine i volumena erozija pri UZ pregledu bio je statistički značajan ($p < 0.01$). Nalaz PD signala unutar erozije, kao odraz visoke evolutivnosti destruktivnog procesa, nije se značajno razlikovao kod bolesnika sa ranim RA na početku ispitivanja i posle 6 meseci praćenja ($P > 0.05$). Utvrđena je statistička povezanost UZ nalaza erozije i vrednosti DAS28 indexa na početku ispitivanja ($p < 0.05$) što potvrđuje činjenicu da agresivnija forma RA rano uzrokuje strukturne promene na zglobovima i pored odsustva destruktivnog nalaza na radiografiji. Nalaz erozivnih promena na zglobovima u ranoj fazi, svakako može da ukaže i na progresivniju formu bolesti (137). Značajan porast ukupnog broja, veličine i dimenzije erozija pri UZ pregledu u ovom istraživanju u period praćenja bolesnika, idu u prilog tome.

Većina ranijih kliničkih studija sa ranim RA analizirala je pacijente kod kojih je bolest trajala 1-3 godine. Iako je ovaj period relativno kratak uzimajući u obzir da RA traje desetinama godina, treba imati u vidu da se erozivne promene na

inflamiranim zglobovima u visokom procentu razvijaju u prvoj godini (i do 80%), procenjeni vremenski period u ovim studijama bio je njihov veliki nedostak

Novija istraživanja ukazuju na različito procentualno ispoljavanje erozija kod bolesnika sa ranim početkom RA ali većina se slaže u tome da je peti MTP zglob “target” zglob za rano ispoljavanje destruktivnih promena u sklopu RA.

Tamas M. i saradnici (138) su u svojoj studiji analizirali 30 bolesnika sa ranim RA trajanja do 12 meseci (prosečno trajanje 5 meseci) kao i 80 bolesnika sa hroničnim trajanjem RA (prosečno 8 godina). U studiju je uključeno i 30 bolesnika sa psorijaznim artritismom, 15 bolesnika sa primarnom osteoartrozom kao i 20 zdravih koji su bili kontrolna grupa. UZ metodom kod bolesnika sa ranim RA dijagnostikovali su nalaz erozije kod 66.7% ispitanika, najčešće u delu lateralnog segmenta MTP5 zglobova. Bolesnici i zdravi (više od 50%) iz kontrolne grupe, najčešće su imali UZ nalaz erozije u delu prvog MTP zgloba. 33% bolesnika imalo je UZ nalaz erozija bar na jednom zglobovima. Bolesnici sa hroničnim trajanjem upalnog procesa načešće su imali nalaz erozije u delu MCP2 zgloba.

Ovi rezultati su vrlo slični rezultatima u našoj studiji. Naša grupa bolesnika imala je značajno veće prosečne vrednosti DAS28 u odnosu na ispitanike iz pomenute studije (5.7 vs. 3.3) gde je većina i predhodno primala terapiju koja menja tok bolesti (23/30 bolesnika) što je bila još jedna razlika. Sve navedeno može objasniti veći procenat ukupnog broja bolesnika sa ranim RA koji su imali nalaz erozije na nekom od analiziranih zglobova u našoj grupi u odnosu na bolesnike u pomenutoj studiji.

Meta analiza Baileta i saradnika (139) ukazala je na veliki kapacitet MSUZ u otkrivanju erozija na zglobovima i njihovo vrlo često rano ispoljavanje u delu MTP5 zglobova. Sheane BJ i saradnici (140) su u studiji bolesnika sa ranom inflamacijom zglobova (17/22 bolesnika imalo je dijagnozu RA) primenom UZ metoda otkrili nalaz erozije najčešće u regionu MTP5 (56% bolesnika sa RA). Veći procenat ispoljavanja erozija u delu MTP5 u ovoj studiji u odnosu na našu, može se objasniti značajno manjim brojem bolesnika sa dijagnozom ranog RA u pomenutoj studiji.

Hammer i saradnici (141) su kod svojih bolesnika sa ranim RA putem UZ dijagnostikovali erozije u delu stiloidnog nastavka ulne kod 11% ispitanika. U našoj grupi bolesnika 15,4% imalo je UZ nalaz erozije u istom regionu.

“Zlatni” standard u otkrivanju erozija još uvek je CT. Međutim, visoka izloženost dejstvu jonizujućeg zračenja, osećaj nekonformnosti pacijenata pri obavljanju ovog pregleda kao i cena koštanja razlog su postojanja malog broja kliničkih studija gde bi se ocenio i poredio kapacitet MSUZ i MR u tom smislu. Dosadašnji podaci iz literature ukazuju na još uvek prisutnu neusaglašenost. Ima nagoveštaja da MSUZ ima veći kapacitet u otkrivanju erozija u ranoj fazi, a MRI pri dužem trajanju RA (142).

Podaci iz brojnih kliničkih istraživanja ukazuju da se senzitivnost MSUZ u otkrivanju erozivnih promena približava senzitivnosti pregleda MR.

Senzitivnost bazalnog UZ nalaza erozija naše grupe bolesnika sa ranim RA, u odnosu na nalaz erozivnih promena pri pregledu MR na nivou MCP zglobova bila je niska nasuprot visokoj specifičnosti. Niska senzitivnost MSUZ u odnosu na pregled MR se može objasniti dokazano većim kapacitetom MR u pregledu ovih zglobova.

U pogledu nalaza zglobne erozije u delu RC zglobova (os lunatum), senzitivnost bazalnog UZ nalaza zglobne erozija bila je veća od regiona MCP zglobova a može se objasniti boljom dostupnošću u vizuelizaciji kostnih struktura ovog regiona putem MSUZ.

Nakon 6 meseci senzitivnost UZ nalaza erozije na nivou stiloidnog nastavka, imao je nešto veću senzitivnost uz visoku specifičnost.

Rahmani i saradnici (79) poredili su ehosonografski nalaz zglobova šaka sa nalazom na radiografiji i MRI kod 12 bolesnika sa ranim RA \leq 6 meseci (prosečnog trajanja 3.2 meseca). Utvrđena je nešto veća sensitivnost (63%) i približna specifičnost (98%) UZ nalaza u otkrivanju zglobnih erozija u odnosu na pregled MRI., u poređenju na dobijene rezultate u ovom istraživanju Kod pacijenata sa aktivnijom formom bolesti senzitivnost UZ nalaza bila je nešto veća (67%). Autori su zaključili da bi UZ metod mogao biti pouzdan metod u ranoj detekciji erozija u sklopu RA.

Szkudlarek M. i saradnici (143) poredili su UZ nalaz na MCP i PIP zglobovima kod 40 bolesnika sa RA prosečnog trajanja 5 godina, sa nalazom na MRI i CR. Senzitivnost UZ nalaza u otkrivanju erozija na ovim zglobovima iznosila je 59% a specifičnost 96%. Veći nalaz senzitivnosti u ovom radu, u odnosu na naše rezultate, mogao bi se objasniti značajno dužim trajanjem RA kod ovih bolesnika u odnosu na našu grupu i moguće većim brojem jasno ispoljenih erozivnih promena na zglobovima.

Dohn i saradnici (144) poredili su UZ i MRI nalaz erozija kod 17 svojih bolesnika sa RA i kod 4 zdrave osobe sa nalazom na CT. Senzitivnost UZ nalaza u delu MCP2-5 zglobova, bila je 42% a specifičnost 91% u odnosu na 68% senzitivnost i 96% specifičnost nalaza MRI., što je bilo slično našim rezultatima.

Hoving i saradnici (145) ukazali su na veći kapacitet MRI u otkrivanju erozija u delu RC zglobova u odnosu na UZ pregled..

Velika pažnja naučnika usmerena je na procenu udela *sinovitisa* na razvoj erozivnih promena u toku RA. Treba istaći da su za sada mišljena još uvek neusaglašena bilo da je sinovitis procenjivan kliničkim ili UZ pregledom.

U brojnim naučnim studijama koje analiziraju evolutivnost RA, publikovanih poslednjih godina, nezaobilazna je upotreba kako grey-skale tako i PD modaliteta UZ pregleda, kako bi se što bolje procenio stepen sinovijske inflamacije, a samim tim i aktivnost RA, u odnosu na prisutne kliničke i laboratorijske parametre aktivnosti bolesti. Ovakav pristup ima za cilj kako primenu što efikasnijeg terapijskog modela tako i bolje praćenje toka i ishoda bolesti (146-53). Naime, perzistentna inflamacija zgloba dovodi do proliferacije sinovijske membrane koju prati neoangioneogeneza, tj formiranje novih krvnih sudova in situ. Sa porastom vaskularizacije, povećava se dodatno i prilikom medijatora upalnog procesa, a sve to je osnov formiranja hipervaskulnog panusa kao glavne patogenetske podloge RA. S toga je jasna povezanost sinovijske vaskularizacije i stepena inflamacije zahvaćenog zgloba. UZ metodom, korišćenjem color Doppler ili PD moda, pouzdano se detektuje i prati protok u malim, novonastalim krvnim sudovima unutar sinovijske membrane koji je odraz porasta sinovijske vaskularizacije što je potvrđeno i histološkim nalazima (154-

8). S toga je primenom ovih ultrazvučnih modaliteta moguće lako i pouzdano razlikovati aktivnu inlamaciju (sinovitis) od hronične proliferacije sinovije (159-62).

Ultrazvučni pregled na početku ovog istraživanja pokazao je prisustvo zglobnog izliva kod svih bolesnika sa ranim RA na nekom od analiziranih zglobova. Najveći broj bolesnika (41%) imalo je “visoko ispoljen” UZ nalaz izliva u zglobnoj pukotini. Utvrđena je značajna, pozitivna povezanost UZ nalaza zglobnog izliva sa vrednostima SE i DAS28 indexa aktivnosti RA ($p < 0.01$) prilikom uključivanja u ispitivanje. Nije bilo značajne povezanosti ovog nalaza sa vrednošću CRP, ACPA ili HAQ indexa ($P > 0.05$). Posle 6 meseci praćenja, uočen je značajan pad broja zglobova/bolesniku ($p < 0.001$) sa UZ nalazom izliva u zglobu što se može objasniti efektom primenjenog lečenja. Utvrđena je značajna povezanost UZ nalaza zglobnog izliva sa vrednostima DAS28 indexa aktivnosti bolesti ($p < 0.01$) posle 6 meseci lečenja bolesnika. Nije bilo značajne povezanosti ovog nalaza sa vrednošću SE, CRP, koncentracije ACPA, koncentracije MMP3 ili HAQ indexa ($P > 0.05$) u ovom periodu.

U pogledu UZ nalaza hipertrofije sinovijske membrane, najveći broj bolesnika (46%) imalo je “umereno ispoljen” UZ nalaz hipertrofije sinovijske membrane na početnoj viziti. UZ nalaz hipertrofije sinovijske membrane bio je značajno povezan sa vrednostima SE i DAS28 indexom ($p < 0.01$). Posle 6 meseci praćenja uočen je značajan pad ukupnog skora hipertrofije sinovijske membrane/bolesniku ($p < 0.001$). Utvrđena je značajna povezanost UZ nalaza hipertrofije sinovijske membrane sa vrednostima DAS28 indexa ($p < 0.01$) posle 6 meseci lečenja bolesnika. Analiza PD signala na bazalnoj vizitii pokazala je prisutvo “visoko ispoljenog” UZ nalaza pozitivnog PD signala kod najvećeg broja analiziranih bolesnika (54%). Ovaj nalaz bio je povezan sa parametrima kliničke aktivnosti RA (SE i DAS28, $p < 0.01$). Posle 6 meseci praćenja utvrđen je značajan pad ukupnog scora PD ($p < 0.001$). Nalaz PD signala je bio značajno povezan sa vrednošću SE i DAS28 ($p < 0.01$) i slabije povezan sa vrednošću CRP ($p < 0.05$).

Iz navedenog se uočava da su svi UZ parametri procene inflamacije zglobova značajno korelisali sa parametrima kliničke aktivnosti RA. Utvrđena povezanost potvrđuje činjenicu da je UZ nalaz pouzdan, objektivni marker stepena inflamacije u

ovoj bolesti. Naime, utvrđena korelacija na početku ispitivanja realno odslikava aktivnu formu bolesti kod naših nelečenih bolesnika sa ranim ispoljavanjem RA, a posle 6 meseci je odraz i dalje prisutne evolutivnosti, tj. rezidualne inflamacije (prosečne vrednosti DAS28 i SE su bile iznad vrednosti za umerenu ili nisku aktivnosti RA).

Statistički značajno sniženje svih UZ parametara inflamacije posle 6 meseci lečenja svakako se objašnjava efektom primenjene terapije. Međutim, najveći broj bolesnika je i pored toga imao i dalje prisutne minimalne znake UZ inflamacije RA što ukazuje na prisutvo subklinički aktivne forme bolesti i daje značaj primeni ovog kliničkog metoda u postupku ocene daljeg lečenja ovih bolesnika.

Pokazano je da i do 52% ispitanih bolesnika sa dostignutom kliničkom remisijom prema vrednostima DAS28 indeksa, ima egzacerbaciju bolesti u narednih 24 meseca što ide u prilog postojanju rezidualne inflamacije. Imajući ovo u vidu, od krucijalne je važnosti pronaći objektivne pokazatelje koji mogu predvideti istinsku remisiju RA u toku lečenja a koja će podrazumevati trajno odustvo minimalne inflamacije u zglobu. Naši rezultati svakako ukazuju na veliki potencijal MSUZ u tom smislu.

Takođe, i pored statistički značajnog pada nalaza praćenih UZ parametara inflamacije, u ovom istraživanju zabeležen je značajan porast kako broja tako i veličine erozije pri UZ pregledu posle 6 meseci. Pored toga, porast radiografskog skora strukturnog oštećenja zglobova, značajno je statistički korelisao sa nalazom sinovijske hipertrofije. Ovi nalazi skreću pažnju na napredovanje strukturnog oštećenja u okviru RA, uprkos primenjenoj terapiji i ozbiljno sugerišu izmenu terapijskog režima kod ovih bolesnika.

Brojnim kliničkim studijama, dokazana je superiornost UZ metoda u odnosu na klinički pregled u otkrivanju inflamacije perifernih zglobova (149, 163-65).

U prospektivnoj studiji Scire CA i saradnici (166), 106 bolesnika sa ranim RA, (prosečnog trajanja 3.6 meseci, period praćenja 2 godine), utvrđena je značajna statistička povezanost između nalaza skora sinovitisa i skora PD signala sa vrednošću SE i CRP ($p < 0.01$) na bazalnoj viziti. Nalaz PD skora bio je nisko statistički povezan

sa vrednošću CRP u fazi remisije bolesti ($p < 0.05$) ali ne i sa vrednošću SE. Naša grupa bolesnika praćena je 6 meseci i u ovoj fazi bolesti prosečne vrednosti SE su bile još uvek povišene što je razlika u odnosu na ovo istraživanje.

Mitran C i saradnici (167) su u studiji 29 bolesnika sa ranim RA trajanja do 12 meseci, našli prisutne UZ znakove inflamacije kod svih analiziranih bolesnika i utvrdili značajnu statističku povezanost nalaza skora sinovitisa i PD signala sa vrednošću SE i CRP.

Naredo i saradnici (149) su u studiji dvanaestomesečnog praćenja bolesnika sa ranim RA (42 bolesnika, prosečno trajanje bolesti 6.8 meseci) utvrdili visoko značajnu statističku povezanost ukupnog UZ skora sinovitisa kao i PD scora sa vrednošću DAS28 i CRP kako na bazalnoj viziti tako i u periodu praćenja ($p < 0.01$).

Isti autor (168) i sar., u studiji 94 bolesnika sa RA prosečnog trajanja 5 godina, našli su značajnu statističku povezanost skora sinovitisa i PD skora sa vrednošću SE i CRP ($p < 0.01$). UZ metod pokazao je svoju pouzdanost u proceni aktivnosti RA sa značajnom senzitivnošću promene nakon primene efikasne terapije i u drugim brojnim studijama (169-71).

Fokus najvećeg broja istraživanja poslednjih decenija usmeren je na predviđanje ishoda RA, tj. rano otkrivanje faktora loše prognoze koji bi mogli da predvide posledične destruktivne promene na zglobovima. Studije pokazuju da 60-90% bolesnika sa RA ima progresivan tok bolesti (123).

Međutim, i pored navedenog saznanja, svi se slažu da je još uvek teško predvideti rizik za nastanak destruktivnih promena u pojedinačnim slučajevima, naročito u ranom stadijumu. Brojni su pokušaji da se proceni predikciona vrednost različitih biomarkera (analizirani su genski markeri, autoantitela, markeri inflamacije, markeri hrskavičnog tkiva i kosti) u razvoju strukturnog oštećenja zglobova. (172). Iako većina njih ima visoku specifičnost za razvoj RA, senzitivnost u otkrivanju erozivnih promena još uvek nije zadovoljavajuća. Pokazano je da je prisustvo genskog subtipa HLA-DR4, koji dokazano značajno povećava prevalenciju RA, predstavlja loš prognostički marker za razvoj erozivnih promena u ovij bolesti. Postoje pretpostavke da u razvoju rapidno progresivne forme veću ulogu imaju drugi

genotipovi, moguće PTPN22, ali su neophodna dodatna istraživanja da to i potvrde (123).

Dobro poznati inflamacijski biomarkeri RA (SE i CRP) nisu uvek pouzdani u proceni radiografske progresije, jer je utvrđeno da do progresije iste dolazi i u uslovima normalnih vrednosti ovih markera evolutivnosti (146, 173-79). Takođe, pokazano je da i klinički markeri aktivnosti RA imaju lošu senzitivnost u tom smislu (136, 174) jer do napredovanja bolesti dolazi i u fazi kliničke remisije (34, 107,180).

U brojnim publikovanim radovima razmatrana je predikciona uloga RF i ACPA kao visoko specifičnih dijagnostičkih biomarkera RA (132, 172, 175). Nekoliko studija pokazuje da RF i ACPA mogu biti nezavisni markeri predikcije erozivnih promena u RA (181, 182). Pokazano je da RF, čije je prisustvo dokazano i u drugim, različitim bolestima i stanjima, može biti važan prediktor destruktivnih promena na zglobovima, sa različitom incidencijom, zavisno od stadijuma RA. Naime, u ranoj fazi, može da sugeriše evolutivniju formu bolesti i razvoj erozija ali sa još nedovoljnom senzitivnošću. U kasnijem stadijumu manje se uočava ova povezanost (183).

Mnogo veću prediktivnu moć od RF u predviđanju destrukcije zglobova u toku RA imaju ACPA (184-87). U studiji Ronnelid J. i sar. (187) praćenja 279 pacijenata sa ranim RA analizirana je povezanost serumskog nivoa anti-CCP antitela i toka bolesti. Iako su anti-CCP-pozitivni i anti CCP negativni pacijenti imali sličnu aktivnost bolesti na bazalnoj viziti, anti-CCP pozitivni pacijenti su imali lošiji tok i veće radiografsko napredovanje i pored primene agresivnog lečenja.

Procenjena senzitivnost ACPA u predikciji novonastalih erozivnih promena u RA je različita u do sada sprovedenim istraživanjima i kreće se od 34-77%. Moguće razlike u dobijenim rezultatima treba tražiti u različitoj dužini praćenja pacijenta kroz različito dizajnirane studije (132).

Machold KP i sar. (188) kod 55 bolesnika sa višegodišnjim trajanjem RA utvrdili su značajnu povezanost bazalnog nalaza ACPA sa razvojem progresivnog oštećenja zglobova na načinjenoj radiografiji nakon 3 godine praćenja (senzitivnost ACPA iznosila 65%). Isti procenat senzitivnosti bazalnog nalaza ACPA utvrdili su

Kaltenhauser S i sar. (189) kod svojih 126 bolesnika nakon 6 godina praćenja. Nešto veću senzitivnost ACPA utvrdili su Bukhari M i sar. (190) kod 254 bolesnika sa RA, u predikciji nastalih erozivnih promena posle 5 godina praćenja. Utvrđena senzitivnost bazalnog nalaza ACPA iznosila je 79%.

U studiji Meyer O i sar. (191) nakon petogodišnjeg praćenja 181 bolesnika sa ranim RA, (prosečno trajanje bolesti 3.6 meseci), autori su zaključili da bazalni nalaz ACPA može biti dobar prediktor strukturne radiografske progresije u ovom oboljenju. Naime, utvrđena je 67% senzitivnost i 57% specifičnost za bazalni nalaz ACPA a za bazalne vrednosti RF 69% senzitivnost i 24% specifičnost kada je analiziran totalni Sharp skor. Kad je analiziran radiografski skor erozija, senzitivnost ACPA je bila nešto veća (74%) a specifičnost neznatno niža (54%).

U našem istraživanju bolesnika sa ranim RA utvrđena je 71.9% senzitivnost i 50% specifičnost (cut of 232 IU/ml) za bazalne vrednosti koncentracije ACPA i 66.7% senzitivnost (cut of 79.5 U/ml) za bazalne koncentracije RF uz 67% specifičnosti u otkrivanju zglobnih erozija UZ pregledom, slično rezultatima navedenih studija, ali je u našem ocenjivana progresija strukturnog oštećenja pri UZ pregledu za razliku od navedenih studija koje su procenjivale radiografsku progresiju kod bolesnika sa RA.

S obzirom na nešto nižu senzitivnost u otkrivanju erozija u periodu praćenja bolesnika sa RA, poslednjih godina, fokus naučnih istraživanja usmeren je na iznalaženje potencijalno novih biomarkera RA koji bi imali bolju senzitivnost u tom smislu. Najviše se ispituje značaj matrix metalloproteinaza, pre svega MMP-3. Naime, ima podataka da serumski nivo MMP-3 bolje koreliše sa radiografskom progresijom RA nakon 2 godine praćenja od vrednosti SE ili CRPa i da može biti nezavisni marker predikcije strukturnog oštećenja u RA i posle višegodišnjeg praćenja (192).

U jednogodišnjoj studiji praćenja predhodno nelečenih bolesnika sa ranim RA, Green MJ i sar. (193) utvrdili su značajnu statističku povezanost bazalnog nivoa MMP-3 i porasta radiografskog skora (Larsen).

Za sada nema studija koje su pratile povezanost bazalnih vrednosti MMP3 i progresije strukturnih promena procenjene UZ pregledom. U ovom istraživanju nije

nađena statistički značajna povezanost bazalnih vrednosti MMP-3 i TSS na radiografiji posle 6 meseci ali je kod bolesnika sa ranim RA ovaj biomarker imao najveću senzitivnost u razvoju budućih erozivnih promena pri UZ pregledu u odnosu na senzitivnost ACPA i RF u tom smislu (194).

Prisustvo sinovitisa izdvaja se kao jedan od najznačajnijih faktora predikcije strukturnog oštećenja zglobova tokom trajanja RA. Sa porastom upotrebe MSUZ, značaj ovog parametra upale je naglašen u brojnim naučno istraživačkim radovima (152, 195-201).

Takođe, u najnovijim EULAR preporukama o praćenju ishoda RA navodi se kao veoma značajano procenjivanje bazalnog UZ nalaza sinovitisa jer ovaj nalaz ima studijama potvrđen kapacitet u predikciji budućeg oštećenja zglobova u sklopu RA (202).

U ovom istraživanju, nakon 6 meseci praćenja bolesnika sa ranim RA u nalazu erozija otkrivenih MSUZ, u delu RC zglobova utvrđena senzitivnost bazalnog UZ nalaza sinovitisa iznosila je 83% a i specifičnost 35%, dok je UZ nalaz prisutnog PD signala imao senzitivnost od 83% a specifičnost od 35%. U delu MCP zglobova, UZ nalaz sinovitisa na bazalnoj viziti pokazao je senzitivnost od 70% i specifičnost od 67% a za nalaz prisutnog PD signala utvrđena je senzitivnost od 68% i specifičnost od 67%.

Većina studija do sada, koja je analizirala povezanost UZ nalaza u tom smislu, fokusirana je na radiografsku procenu napredovanja RA oslanjajući se na modifikovan Sharp skor (152, 180, 201). Do sada su vrlo retko objavljene studije koje su procenjivale bazalni UZ nalaz i progresiju ranog RA ehosonografskim putem.

U objavljenoj kohortnoj studiji Brentano T. i sar. (203) sa do sada najvećim brojem bolesnika sa ranim RA (ukupno uključeno 813 pacijenata sa prosečnim trajanjem simptoma 3.5 meseci sa tipičnim erozivnim promenama na radiografiji kod 27% bolesnika) praćena je predikciona vrednost UZ nalaza (MCP2-5 i MTP5 zglobovi) u nastanku radiografske progresije nakon jedne i 2 godine. PD signal se pokazao kao nezavisni faktor predikcije rapidnog napredovanja strukturnih promena u ranom RA u toku prve godine trajanja (senzitivnost 80%, a specifičnost 60%).

Nalaz sinovitisa u tom smislu imao je senzitivnost od 80%. Ovo svakako sugerise rano zapocinjanie agresivne, pre svega bioloske terapije kod bolesnika sa visokim PD skorom na bazalnoj viziti. U ovoj studiji je takođe prvi put pokazano da bazalni UZ nalaz erozija može da predvidi iste na radiografiji nakon jedne godine. Ovi rezultati mogli bi biti od posebnog interesa za mesto UZ u novim klasifikacionim kriterijumima EULAR/ACR iz 2010. za rani RA. Međutim, u ovoj studiji nije utvrđena predikciona vrednost bazalnog UZ nalaza erozije na razvoj destruktivnih radiografskih promena posle 2 godine u grupi bolesnika koji nisu, u vreme uključivanja u ispitivanje, imali predhodno vidljive erozije na radiografiji što je bitna razlika u odnosu na naše istraživanje.

U našoj grupi bolesnika sa ranim RA, bez inicijalno prisutnih erozivnih radiografskih strukturnih promena, posle 6 meseci praćenja TSS skor takođe nije korelisao sa UZ nalazom erozije ali značajno je korelisao sa UZ nalazom hipertrofije sinovijske membrane, slabije sa nalazom sinovitisa. Povezanost TSS skora sa UZ nalazom hipertrofije sinovijske membrane možda u daljem praćenju ovih bolesnika rezultuje posledičnom pojavom erozivnih promena na radiografiji.

U prospektivno studiji Bajaj S i sar. (204) 6 meseci je praćeno 21 bolesnika sa ranim RA (prosećnog trajanja 9 meseci). 43% bolesnika je primalo neke od lekova DMARDs terapije a 24% je uzimalo glikokortikoidne lekove. UZ pregledom analizirani su MCP2 i 5, klinički otećeni PIP zglobovi kao i MTP5 obostrano. UZ nalaz erozija na bazalnoj viziti imalo je 10/21 a UZ nalaz sinovitisa 64% bolesnika. Nakon perioda praćenja zabeležen je porast broja erozija pri UZ pregledu i pad u procentualnom ispoljavanju UZ nalaza sinovitisa na analiziranim zglobovima. Na radiografskom pregledu nalaz erozije bio je prisutan kod 0.6% bolesnika na bazalnoj viziti, a kod 14.8% posle perioda praćenja. Otkrivanje zglobnih erozija bilo je veće pri UZ pregledu nego putem radiografije. Naime, pacijenti su, pored kontinuiranog lećenja razvijali erozije pri UZ pregledu iako su one bile odsutne na naćinjenoj radiografiji. Takođe, UZ pregledom, zabeležen je i porast dimenzija ranije dijagnostikovanih erozija na analiziranim zglobovima. Zakljućeno je da UZ nalaz može determinisati strukturnu progresiju u ranom RA.

U našem istraživanju, UZ pregledom na bazalnoj viziti otkriven je značajno veći broj bolesnika sa prisutnim nalazom erozija nego u predhodno navedenoj studiji. Naši bolesnici nisu predhodno primali niti glikokortikoidnu, a ni neki od lekova koji menjaju tok bolesti pa su imali i evolutivniji početak u odnosu na studiju Bajaj S i saradnika. Pored toga, cut-off vrednost za veličinu zglobne erozija pri UZ u ovoj studiji je bila veća od naše (2 mm) pa erozija manje veličine nisu dijagnostikovane. Svakako i razlike u korišćenoj UZ mašini (manja rezolutivna moć od korišćene u našem istraživanju) mogu donekle objasniti prisutnu razliku u procentu otkrivenih erozija. Pored toga, ovi autori nisu analizirali nalaz na RC gde je značajan procenat naših bolesnika imao UZ nalaz erozije (os lunatum ili stiloidni nastavak ulne).

Filer A i sar. (205) su prospektivno pratili 58 bolesnika sa trajanjem simptoma artritisa ≤ 3 meseca i analizirali značaj UZ nalaza u predikciji razvoja RA. Posle 18 meseci 29 bolesnika imalo je sigurne dijagnostičke kriterijuma za RA. U tom smislu, senzitivnost ukupnog skora sinovitisa u delu najmanje 8 MCP zglobova iznosila je 45% a specifičnost 100%, a PD signala senzitivnost 83%, specifičnost 83%. Nalaz sinovitisa na ≥ 2 RC zglobova imao je senzitivnost 52%, a specifičnost 93%. Nalaz PD signala na ovim zglobovima imao je 66% senzitivnost i 76% specifičnost.

Značajnu povezanost bazalnog PD signala sa totalnim Sharpovim scorom u periodu praćenja pokazali su Naredo i Taylor (168,170) u svojim prospektivnim studijama bolesnika sa ranim RA.

Među prvim prospektivnim studijama koje su pokazale značajnu povezanost bazalnog UZ nalaza sinovitisa sa progresijom strukturnih promena kod bolesnika sa ranim RA bila je studija Naredo i sar. (149) iz 2007. U ovoj studiji prospektivno je praćeno 42 bolesnika sa ranim RA (prosečnog trajanja bolesti 6.8 meseci) u toku godinu dana. UZ metodom analizirani su zglobovi uključeni u DAS28 index aktivnosti RA. Na bazalnoj viziti 41 bolesnik je primao DMARDs terapiju a 27 bolesnika glikokortikoidnu terapiju. 45.2% bolesnika imalo je nalaz erozije na inicijalnoj viziti, a 59% bolesnika nakon godinu dana praćenja kada je 43.6% bolesnika imalo i znakove radiografske progresije-porast skora erozija, a 69.2% porasti skora međuzglobnog prostora. UZ nalaz, (skor sinovitisa i skor PD signala),

pokazao je značajnu statističku povezanost sa praćenim parametrima radiografske progresije nakon godinu dana praćenja. Ovaj nalaz značajno je korelisao i sa parametrom kliničke aktivnosti RA (DAS28). Nije utvrđena statistička povezanost između bazalnog UZ ili kliničkog nalaza sa radiografskim skorom nakon godinu dana praćenja ovih bolesnika.

U našem istraživanju praćeni su predhodno nelečeni bolesnici sa ranim RA bez inicijalnog nalaza erozije na radiografiji šaka i stopala što je bila osnovna razlika u odnosu na predhodno navedenu studiju. I pored odsustva nalaza erozije na radiografiji, 59/65 naših bolesnika (90.8%) imalo je nalaz iste na UZ pregledu. Posle 6 meseci praćenja zabeležen je značajan statistički porast broja, dimenzije i veličine erozije pri pregledu UZ. Porast TSS radiografskog skora nakon 6 meseci u našoj studiji bio je manji, ali statistički značajan, u odnosu na bazalne vrednosti, nego porast radiografskog skora u studiji. Naredo i saradnika koji su analizirali isti nakon godinu dana. UZ nalaz sinovitisa i hipertrofije sinovijske membrane korelisao je sa nalazom TSS nakon 6 meseci. Takođe, u našem istraživanju bazalni UZ nalaz sinovitisa kao i nalaz PD signala imali su visoku senzitivnost u predikciji nastanka erozivnih promena procenjih UZ i pregledom MR što potvrđuje značaj njihove procene kod bolesnika sa ranim RA koji su pokazali i autori u navedenoj studiji. Utvrđena je značajna statistička povezanost UZ nalaza sinovitisa i PD signala sa DAS28 indexom nakon perioda praćenja u obe studije.

U ehosonografskoj studiji Reynolds i sar. (206), praćen je nalaz na jednom PIP i MCP zglobu kod 25 bolesnika sa dijagnozom RA (prosečnog trajanja 6 godina). UZ metodom analiziran je i skorovan UZ nalaz na odabranim zglobovima (prisustvo/odsustvo nalaza erozija na zglobovima, sinovijske hipertrofije ili PD signala) u cilju mogućeg prepoznavanja faktora loše prognoze u napredovanju destrukcije analiziranog zgloba. Prisutne razlike u bazalnom UZ nalazu nisu mogle predvideti progresivno oštećenje zgloba. Nakon 2 godine, utvrdili su da je bazalni skor erozija bio značajno niži na onim zglobovima na kojima je zabeležena UZ progresija strukturnog oštećenja u odnosu na one zglobove na kojima nije zabeležena

UZ progresija. Dobijene razlike u rezultatima u odnosu na druge studije, objasnili su pre svega odsustvom UZ standarda u proceni napredovanja strukturnog oštećenja.

Dougados i sar. (148) prospektivno su pratili 77 bolesnika sa dijagnozom RA prema kriterijumima iz 1987. Kod 59 bolesnika nakon 2 godine pokazali su da su bolesnici sa bazalnim nalazom sinovitisa češće imali nalaz radiografske progresije ali ovaj nalaz nije bio superiorniji od kliničkog nalaza sinovitisa koji je takođe pokazao značajnu povezanost sa strukturnom progresijom RA na radiografskom pregledu.

Zayat AS i sar. (108) analizirali su specifičnost UZ nalaza erozije kod 310 osoba (70 sa dijagnozom RA, 60 sa dijagnozom uričnog artritisa, 60 sa dijagnozom psorijaznog artritisa i 60 sa dijagnozom osteoartritisa kao i 60 zdravih osoba). Analizirani su RC zglobovi (stiloidni nastavak ulne), MCP2, 3 i 5, PIP3 i 5, kao i MTP5 zglobovi obostrano. Nalaz erozije skorovan je prema rasprostranjenosti na "virtuelnim kvadrantima" zahvaćenom zglobu od 0-3. Bolesnici sa RA imali su značajno češći nalaz erozije pri UZ pregledu od drugih analiziranih subjekata, koje su bile i značajno većih dimenzija u odnosu na prisutne u drugim praćenim bolestima. Takođe bolesnici sa RA su češće su imali i ekstenzivniji nalaz istih. Prisutan UZ nalaz zglobne erozije nije bio specifičan za RA (specifičnost 32.9%) ali je imao visoku senzitivnost (91.4%). Sa porastom veličine erozije (skor ≥ 2) rasla je i specifičnost za RA (do 89.2%) ali je opadala senzitivnost nalaza (50%). Erozijske veličine ≥ 2.5 mm na bilo kom zglobu imale su vrednost senzitivnosti 68.6% a specifičnosti 68.3% u prediktivnom smislu za pojavu RA. U pogledu lokalizacije, erozija prisutne u delu stiloidnog nastavka ulne, MCP2 i 3 bile su visoko specifične za RA ali sa niskom senzitivnošću. Nasuprot njima, erozije u delu distalnog radijusa i MTP1 imaju zadovoljavajuću senzitivnot ali nedovoljnu secifičnost za RA. Prisustvo zglobne erozije u delu MTP5 zgloba ima visoku specifičnost (85.4%) ali nedovoljnu senzitivnost za RA (68%). Zaključeno je da nalaz erozije veličine ≥ 2.5 mm na bilo kom od anliziranih zglobova visoko sugerše za razvoj RA.

Rezultati ove studije donekle mogu da objasne nalaz relativno niske senzitivnosti bazalnog UZ nalaza erozije na zglobovima šaka (pre svega u delu MCP2 zglobova) nakon 6 meseci praćenja u našem istraživanju gde je pokazana slična

specifičnost. Naime, prosečna veličina erozije pri UZ pregledu imala je skor 4 na obe vizite (prosečno veličina erozija 3,2 mm na bazalnoj a prosečno 5.1 mm posle 6 meseci) uz zabeleženi značajni porast dimenzija nakon 6 meseci što bi prema nalazima u pomenutoj studiji, značajno smanjilo senzitivnost nalaza.

Prisutna neusaglašenost navedenih rezultata u pogledu procene senzitivnosti do sada ispitivanih pokazatelja u predviđnju strukturnog oštećenja i napredovanja istog u sklopu RA, svakako zahteva nastavak naučnog istraživanja u tom smislu. Naročito su neophodne nove kliničke studije sa većim brojem bolesnika u kojima će se pratiti progresija destruktivnog nalaza u ranom RA putem MSUZ radi potvrde nalaza dobijenih u ovom istraživanju.

6. Závěry

U sprovedenoj ultrasonografskoj studiji praćenja predhodno nelečenih bolesnika sa ranim RA, a bez strukturnih promena na inicijalnoj radiografiji, pokazano je sledeće:

1. U vreme postavljanja dijagnoze ranog RA najveći broj bolesnika (91.8%) imao je UZ nalaz erozije na nekom od tipičnih lokalizacija veznih za početak RA i pored odsustva istih na radiografskom pregledu. Ovakav nalaz značajno ukazuje na važnost primene ovog kliničkog metoda u proceni postojećeg strukturnog oštećenja zglobova u početnom stadijumu bolesti.

2. Najčešće su erozivne promene otkrivene na MTP5 zglobovima što može da ukaže na specifičnost UZ pregleda u ranom RA. Primena ovog kliničkog metoda svakako ohrabruje potvrdu dijagnoze u ranom stadijumu ove bolesti i rano započinjanje agresivne terapije.

3. Na početku ispitivanja, najveći broj bolesnika imao je izražene ehosonografske pokazatelje inflamacije na analiziranim zglobovima, ("visoko ispoljen" nalaz izliva u zglobnoj pukotini, "umereno ispoljen" nalaz sinovijske hipertrofije i "visoko ispoljen" nalaz PD signala). Značajna statistička povezanost ovih nalaza sa kliničkim pokazateljima aktivnosti RA potvrđuje da je UZ procena nalaza na ciljnim zglobovima objektivni pokazatelj aktuelne inflamacije.

4. Posle 6 meseci praćenja, najveći broj bolesnika imao je "minimalno ispoljen" nalaz zglobnog izliva, sinovijske hipertrofije kao i PD signala na analiziranim zglobovima. Statistički značajno smanjenje vrednosti ovih UZ parametara inflamacije ukazuje na njihovu pouzdanost u praćenju terapijskog odgovora kod ovih bolesnika ali njihovo prisustvo kod lečenih bolesnika u period praćenja, skreće pažnju na postojanje subkliničke forme bolesti.

5. Najvažniji faktor u predviđanju progresije strukturnog oštećenja bio je UZ nalaz ukupnog broja erozija na početku bolesti.
6. Posle 6 meseci praćenja lečenih bolesnika sa ranim RA, zabeležen je statistički značajan porast ukupnog broja erozija i većine (zapremine) kostnog defekta što uz nalaz subkliničke forme ostalih UZ parametara inflamacije ukazuje na prisutne faktore loše prognoze ove bolesti i zahteva promenu terapijskog režima.
7. Utvrđena je visoka senzitivnost UZ nalaza sinovitisa u nalazu erozija na analiziranim zglobovima u periodu praćenja lečenih bolesnika. Statistički značajna povezanost ovog nalaza sa porastom radiografskog skora strukturnog oštećenja, ukazuje na prognostički značaj ovog nalaza.
8. Posle 6 meseci praćenja bolesnika sa ranim RA bazalni UZ nalaz sinovitisa i/ili pozitivnog PD signala imao je veću senzitivnost u nalazu erozija viđenih UZ pregledom od vrednosti laboratorijskih markera strukturnog oštećenja (MMP3, ACPA ili RF).
9. Dobijeni rezultati u ovom kliničkom ispitivanju potvrda su izuzetne važnosti primene ovog neinvazivnog, vizuelizacionog dijagnostičkog metoda u periodu terapijskog praćenja bolesnika sa ranim RA, posebno u odsustvu radiografski vidljivog strukturnog oštećenja.
10. Pouzdana ehosonografska procena progresije nalaza strukturnog oštećenja na zglobovima šaka i stopala u ranom stadijumu ove bolesti, ističe mesto primene MSUZ u prevenciji rane invalidnosti kod bolesnika sa RA.

7. Literatura

1. Boutry N, Morel M, Flipo RM et al. A. Early Rheumatoid Arthritis: A Review of MRI and Sonographic Findings. *AJR* 2007; 189: 1502–1509
2. Panush R.S. Why Did Rheumatoid Arthritis Begin in 1800? *The Rheumatologist*, 2012; R.
3. Appelboom T. Hypothesis: Rubens—one of the first victims of an epidemic of rheumatoid arthritis that started in the 16th–17th century? *Rheumatology* 2005; 44: 681–683.
4. Silman AJ, Pearson J.E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4 (suppl 3): S265-S272.
5. Gibofsky A. Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis of Rheumatoid Arthritis *Am J Manag Care* 2012; 18: S295-S302.
6. Stojanovic R, Vlajinac H, Palić-bradović D et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Belgrade, Yugoslavia. *Br J Rheumatol* 1998; 37:729-732.
7. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of Rheumatoid Arthritis in Firestein GS, Budede RC, Harris ED Jr McInnes IB, Rudy S, Sergent JS (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 8th ed. Elsevier inc. Philadelphia 2008; 1035-1086.
8. Ohmura K, Terao C, Maruya E et al. Anti-citrullinated peptide antibody-negative RA is a genetically distinct subset: a definitive study using only bone-erosive ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2010; 49: 2298–2304
9. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K et al. Smoking May Trigger HLA–DR (Shared Epitope)–Restricted Immune Reaction to Autoantigens Modified by Citrullination, *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54 (1): 38–46.
10. Di Giuseppe D, Discacciati A, Orsini N and Wolk A. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy* 2014; 16: R61.
11. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population-based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 835–841.

12. Di Giuseppe D, Orsini N, Alfredsson L, Askling J, Wolk A: Cigarette smoking and smoking cessation in relation to risk of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R56.
13. Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: The humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation* 2004; 28: 311-318.
14. Weissmann G. Is sugar the missing link in RA? *Internal Medicine News* 2006; 39 (16): 11.
15. Rosenstein ED, Weissmann G, Greenwald RA. *Porphyromonas gingivalis*, periodontitis and rheumatoid arthritis. *Med Hypotheses* 2009; 73: 457-458.
16. Costenbader KH and Karlson EW. Review Epstein–Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link? *Arthritis Research & Therapy* 2006; 8: 204.
17. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis . *N Engl J Med* 2011; 365: 2205-19.
18. Genovese MC, Van den Bosch F, Roberson SA. et al. LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 929-39.
19. Zahran EW, Mahmoud MI, Shalaby KA, Abbas MH. Unique Correlation Between Mutated Citrullinated Vimentine IgG Autoantibodies and Markers of Systemic Inflammation in Rheumatoid Arthritis Patients. *Ind J Clin Biochem* 2013; 28 (3): 272–276.
20. Luime JJ, Colin EM, Hazes JM, Lubberts E. Does anti-mutated citrullinated vimentin have additional value as a serological marker in the diagnostic and prognostic investigation of patients with rheumatoid arthritis? A systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 337–44.
21. Bang H, Egerer K, Gaultier A et al. Mutation and Citrullination Modifies Vimentin to a Novel Autoantigen for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 56 (8): 2503–2511.

22. Yang X, Wang J, Liu C, Grizzle WE et al. Cleavage of p53-vimentin complex enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Am J Pathol* 2005; 167: 705–19.
23. Boire G, Cossette P, de Brum-Fernandes AJ et al. Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R 592–603.
24. Harre U, Georgess D, Bang H et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest* 2012; 122 (5): 1791–1802.
25. Raza K, Mathsson L, Buckley CD, Filer A, Rönnelid J. Anti-modified citrullinated vimentin (MCV) antibodies in patients with very early synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (3): 627–628.
26. Vossenaar ER, Despres N, Lapointe E et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: R142-50.
27. Carrier N, Cossette P, Daniel C et al. The DERA HLA-DR alleles in patients with early polyarthritis: protection against severe disease and lack of association with rheumatoid arthritis autoantibodies. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 698-707.
28. Ioan-Facsinay A, Willemze A, Robinson DB et al. Marked differences in fine specificity and isotype usage of the anti-citrullinated protein antibody in health and disease. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3000-8.
29. Menard HA. Anti-cyclic citrullinated peptide in preclinical rheumatoid arthritis. Food for thought. *J Rheumatol* 2009; 36: 663-4.
30. Matzelle MM, Maxime A, Gallant MA et al. Resolution of inflammation induces osteoblast function and regulates the Wnt signaling pathway. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 1540–1550.
31. Schett G and Gravallesse E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8 (11): 656–664.
32. Kelt I. and Uren N. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Br J Cardiol* 2009; 16: 113–15.

33. Nurmohamed MT and Kitas G. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis and diabetes: how does it compare and when does it start? *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 881-3.
34. Bugatti S, Manzo A, Caporali R, Montecucco C. Assessment of synovitis to predict bone erosions in rheumatoid arthritis *Ther Adv Musculoskel Dis* 2012; 4 (4): 235–244.
35. Nell V, Machold K, Eberl G, Stamm T, Uffmann M and Smolen J. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004; 43: 906–914.
36. Visser K, Goekoop-Ruiterman Y, de Vries-Bouwstra J et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1333–1337.
37. Funck-Brentano T, Etchepare F, Joulin SJ et al. Benefits of ultrasonography in the management of early arthritis: a cross-sectional study of baseline data from the ESPOIR cohort. *Rheumatology* 2009; 48: 1515–1519.
38. Kleyer A, Finzel S, Rech J, Manger B, Krieter M et al. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis* 2013; 0: 1–7.
39. Van der Woude D et al. Epitope spreading of the anti-citrullinated protein antibody response occurs before disease onset and is associated with the disease course of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (8): 1554–1561.
40. Shi J, Van de Stadt LA, Levarht EWN et al. Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 0: 1–4.
41. Trouw LA, Haisma EM, Levarht EW et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies from rheumatoid arthritis patients activate complement via both the classical and alternative pathways. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1923–31.
42. Shi J, Willemze A, Janssen GMC et al. Recognition of citrullinated and carbamylated proteins by human antibodies: specificity, cross-reactivity and the “AMC-Senshu” method. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 148–50.

43. Kraan MC, Versendaal H, Jonker M et al. Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1481–8
44. Smolen JS, van der Heijde DM, Aletaha D, et al. Progression of radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: independence of erosions and joint space narrowing. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1535–40.
45. Huizinga TWJ. and Breedveld FC. The onset of Rheumatoid Arthritis. In Hochberg MC., Silman AJ, Molen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatoid Arthritis 1st ed.* Mosby Inc, Philadelphia 2009: 41-48.
46. Harris ED Jr, Firestein GS. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In Firestein GS., Budd RC, Harris ED Jr, McInnes IB, Ruddy S, Sergent JS (eds). *Kelly's Textbook of Rheumatology, 8th ed.* Elsevier Inc, Philadelphia 2008; 1087-1116.
47. Yazici Y, Pincus T, Kautiainen H, Sokka T. Morning stiffness in patients with early rheumatoid arthritis is associated more strongly with functional disability than with joint swelling and erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol* 2004; 31 (9): 1723-1726.
48. Khan NA, Yazici Y, Calvo-Alen J. et al. Reevaluation of the role of duration of morning stiffness in the assessment of rheumatoid arthritis activity. *J Rheumatol.* 2009; 36 (11): 2435-42.
49. Williamson L, Mowat A, Burge P. Screening for extensor tendon rupture in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40 (4): 420-423.
50. Wasserman AR, Melville LD, Birkhahn RH. Septic bursitis: a case report and primer for the emergency clinician. *J Emerg Med.* 2009; 37 (3): 269-72.
51. Kane D, Balint P and Sturrock RD. Ultrasonography is superior to clinical examination in the detection and localization of knee joint effusion in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30 (5): 966-971.
52. Olofsson Y, Book C, Jacobsson LT. Shoulder joint involvement in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. Prevalence and associations *Scand J Rheumatol* 2003; 32 (1): 25-32.

53. Hartung V, Kellner H, Strunk J.S et al . Development and Evaluation of a Novel Ultrasound Score for Large Joints in Rheumatoid Arthritis: One Year of Experience in Daily Clinical Practice Arthritis. Care & Research 2012; 64 (5): 675–682.
54. Drossaers-Bakker KW, Kroon HM, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Radiographic damage of large joints in long-term rheumatoid arthritis and its relation to function. Rheumatology (Oxford) 2000; 39: 998–1003.
55. Lachiewicz PF. Rheumatoid Arthritis of the Hip. J Am Acad Orthop Surg 1997; 5: 332-338.
56. Di Geso L, Filippucci E, Riente L et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist XL. Sonographic assessment of the hip in rheumatoid arthritis patients. Clin Exp Rheumatol 2012; 30 (4): 464-8.
57. Turesson C, Fallon WMO, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. Ann Rheum Dis 2003; 62: 722–727.
58. Bartels C, Bell C, Rosenthal A. et al. Decline in Rheumatoid Vasculitis Prevalence among US Veterans: A retrospective cross-sectional study. Arthritis Rheum. 2009; 60 (9): 2553–2557.
59. Sienknecht CW, Urowitz MB, Pruzanski W & Stein HB. Felty's syndrome. Clinical and serological analysis of 34 cases. Annals of the Rheumatic Diseases 1977; 36: 500–507..
60. Puechal X, Loussadis S & Menkes CJ. Treatment of Felty's syndrome with intravenous methotrexate (letter). Journal of Rheumatology 1993; 20: 599–601.
61. Balint GP, Balint PV. Felty syndrome. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2004; 18:631-45.
62. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch D et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31 (3): 315-24.
63. Mjaavatten MD, Uhlig T, Haugen AJ, Nygaard H, Sidenval GI, Helgetveit K, Kvien TK. Positive anti-citrullinated protein antibody status and small joint arthritis

are consistent predictors of chronic disease in patients with very early arthritis: results from the NOR-VEAC cohort. *Arthritis Research & Therapy* 2009; 11: R 146.

64. Lunt M, Symmons DP, Silman AJ. An evaluation of the decision tree format of the American College of Rheumatology 1987 classification criteria for rheumatoid arthritis: performance over five years in a primary care-based prospective study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2277-2283.

65. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatism* 2010; 62 (9): 2569–2581.

66. Finckh A. Early inflammatory arthritis versus rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009; 21 (2): 118-23.

67. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, Kincaid W, Porter D: Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 263-269.

68. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, de Wit M, Dougados M, Emery P, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Haraoui B, Kalden J, Keystone EC, Kvien TK, McInnes I, Martin-Mola E, Montecucco C, Schoels M, van der Heijde D. Committee TTE: Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631-637.

69. Heidari B. Rheumatoid Arthritis: Early diagnosis and treatment outcomes. *Caspian J Intern Med* 2011; 2 (1): 161-170

70. Combe B. Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 27–42.

71. Verpoort KN, van Dongen H, Allaart CF, Toes RE, Breedveld FC, Huizinga TW. Undifferentiated arthritis--disease course assessed in several inception cohorts. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (5): S12-7.

72. Demoruelle MK and D. Deane KD Treatment Strategies in Early Rheumatoid Arthritis and Prevention of Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012 October ; 14(5): 472–480.
73. Huizinga TWJ, Van der Helm-van Mil A. A quantitative approach to early RA. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2011; 69 (2): 116-21
74. Raza K, Breese M, Nightingale P et al. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with very early inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 237-8.
75. Brentano TF, Gandjbakhch F, Etchepare F et al. Prediction of Radiographic Damage in Early Arthritis by Sonographic Erosions and Power Doppler Signal: A Longitudinal Observational Study. *Arthritis Care & Research* 2013; 65 (6): 896–902.
76. Combe B. Progression in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 59–69.
77. Chen YC, Cheng T, Hsu SW. Ultrasound in rheumatoid arthritis. *Formosan Journal of Rheumatology* 2009; 23: 1-7.
78. Brentano TF, Etchepare F, Joulin SJ. Benefits of ultrasonography in the management of early arthritis:a cross-sectional study of baseline data from the ESPOIR cohort. *Rheumatology* 2009; 48: 1515–1519.
79. Rahmani M, Chegini H, Najafizadeh SR et al. Detection of bone erosion in early rheumatoid arthritis: ultrasonography and conventional radiography versus non-contrast magnetic resonance imaging. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 883–891.
80. Schet G and Gravallesse E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8 (11): 656–664.
81. Soubrier M., Dougados M. How to assess early rheumatoid arthritis in daily clinical practice. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2005; (19): 73–89.
82. Machold KP, Stamm TA, Nell VPK et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology* 2007; 46: 342–349.
83. Mjaavatten MD, Uhlig T, Haugen AJ et al. Positive anti-citrullinated protein antibody status and small joint arthritis are consistent predictors of chronic disease in

patients with very early arthritis: results from the NOR-VEAC cohort. *Arthritis Research & Therapy* 2009; 11: 1-8.

84. Van Beers JBC, Willemze A, Jansen JJ et al. ACPA fine-specificity profiles in early rheumatoid arthritis patients do not correlate with clinical features at baseline nor with disease progression. *Arthritis Research & Therapy* 2013; 15: R 140.

85. Smolen JS, Aletaha D, Grisar J et al. The need for prognostic factators in rheumatoid arthritis. Biological and clinical markers: where are we now? *Arthritis Research & Therapy* 2008; 10: R 208.

86. Baillet A, Viala CG, Mouterde G at al. Comparison of the efficacy of sonography, magnetic resonance imaging and convencional radiography for detection of bone erosions in rheumatoid arthritis patients: a systemic review and meta-analysis. *Rheumatology* 2011; 1-11.

87. Narváez García JA. Evaluation through imaging of early rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin* 2010; 6 (2): 111–114)

88. American College of Rheumatology Rheumatoid Arthritis Clinical Trials Task Force Imaging Group and Outcome Measures in Rheumatology Magnetic Resonance Imaging Inflammatory Arthritis Working Group. The Utility of Magnetic Resonance Imaging for Assessing Structural Damage in Randomized Controlled Trials in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2013; 65 (10); 2513–2523.

89. Navalho M, Resende C, Rodrigues AM et al. Bilateral Evaluation of the Hand and Wrist in Untreated Early Inflammatory Arthritis: A Comparative Study of Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging. *J Rheumatol* 2013; 40; 1282-1292.

90. Rowbotham EL, Grainger AJ. Rheumatoid Arthritis: Ultrasound Versus MRI. *AJR* 2011; 197: 541–546.

91. Chen YC, Cheng T, Hsu SW. Ultrasound in rheumatoid arthritis. *Formosan Journal of Rheumatology* 2009; 23: 1-7.

92. Alexandra N, Colebatch AN, Edwards CJ et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 0: 1–11.

93. Reynolds PPM, Heroin C, Pilcher J, Kiely PDW. Prediction of erosion progression using ultrasound in established rheumatoid arthritis: a 2-year follow-up study. *Skeletal Radiol* 2009; 38: 473–478.
94. Visser H, Le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model league Agenst Rheumatism colaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580-87.
95. Filer A, Pablo PP, Allen G et al. Utility of ultrasound joint counts in the prediction of rheumatoid arthritis in patients with very early synovitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 500–507.
96. Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil A. A quantitative approach to early RA. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2011; 69 (2): 116-21.
97. Thiele RG. Ultrasonography Applications in Diagnosis and Management of Early Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2012; (38): 259–275.
98. Takase K, Ohno S, Takeno M et al. Simultaneous evaluation of long-lasting knee synovitis in patients undergoing arthroplasty by power Doppler ultrasonography and contrast-enhanced MRI in comparison with histopathology. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (1): 85–92.
99. Filippucci E, Iagnocco AM, Salaffi F, Cerioni A, Valesini G, Grassi W. Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wrist joints in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1433–7.
100. Rezaei H, Torp-Pedersen S, af Klint E et al. Diagnostic utility of musculoskeletal ultrasound in patients with suspected arthritis—a probabilistic approach. *Arthritis Research & Therapy* 2014; 16: 448.
101. Grassi W, Filippucci E, Farina A, Cervini C. Current comment sonographic imaging of tendons. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 969–976.
102. Navalho M, Resende C, Rodrigues AM et al. Bilateral MR Imaging of the Hand and Wrist in Early and Very Early Inflammatory Arthritis: Tenosynovitis Is Associated with Progression to Rheumatoid Arthritis. *Radiology* 20112; 264 (3): 823-33.

103. Wakefield RJ, O'Connor PJ, Conaghan PG, McGonagle D, Hensor EMA, Gibbon WW, Brown C, Emery P. Finger Tendon Disease in Untreated Early Rheumatoid Arthritis: A Comparison of Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 57 (7): 1158–1164.
104. Patil P, Dasgupta B. Role of diagnostic ultrasound in the assessment of musculoskeletal diseases. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2012; 4 (5): 341–355.
105. Rees JD, Pilcher J, Heron C, Kiely PDW. A comparison of clinical vs ultrasound determined synovitis in rheumatoid arthritis utilizing gray-scale, power Doppler and the intravenous microbubble contrast agent 'Sono-Vue'. *Rheumatology* 2007; 46: 454–459.
106. Cate DFT, Luime JJ, Swen N, Gerards AH, De Jager MH, Basosk NM, Hazes JMW, Haagsma CJ, Jacobs JWG. Role of ultrasonography in diagnosing early rheumatoid arthritis and remission of rheumatoid arthritis-a systematic review of the literature. *Arthritis Research & Therapy* 2013; 15: R 4.
107. Dale J, Purves D, Mcconnachie A, Mcinnes I, Porter D. Tightening Up? Impact of Musculoskeletal Ultrasound Disease Activity Assessment on Early Rheumatoid Arthritis Patients Treated Using a Treat to Target Strategy. *Arthritis Care & Research* 2014; 66 (1): 19–26.
108. Zayat AS, Ellegaard K, Conaghan PG, Terslev L, Hensor EM, Freeston JE, Emery P, Wakefield RJ. The specificity of ultrasound-detected bone erosions for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 30 (10): 2013-2048.
109. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ et. al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631–637.
110. Smolen JS. Treat-to-target: rationale and strategies. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (Suppl. 73): S2-S6.,
111. Boja AR, Mircea PA, Rednic S, Rednic N. Will sonography change the therapeutic algorithm in rheumatoid arthritis? *Medical Ultrasonography* 2008; 10 (2): 89-92.
112. Farrant JM, Grainger AJ, O'Connor PJ. Advanced imaging in rheumatoid

arthritis: Part 2: Erosions. *Skeletal Radiol* 2007; 36: 381–389.

113. Wakefield RJ, Balint PV, Sckudlarek M et al. OMERACT 7 Special Interest Group Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasound pathology. *Rheumatol* 2005; 32 (12): 2485-2487.

114. Sckudlarek M, Klarlund M, Narvestad E et al. Ultrasonography of the . metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventionaal radiography and clinical examination. *Arthritis Research & Therapy* 2006; 8: 1-11.

115. Sckudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S et.al. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 955-962.

116. van der Heijde DM. Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996; 10: 435-53.

117. Conagan P, Edmonds J, Emery P et al. Magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis. Summary of OMERACT activites, current status and plans. *J Rheumatol* 2001; 28:1158-1162,

118. Ostergard M, Peterrty C, Conaghan P et al. Core set of MRI acquisitions joint pathology definitions and scoring system (OMERACT 2002 RAMRIS). *J Rheumatol* 2003; 30: 1385-6.

119. Ostergard M, Edmons J, Mc Queen F et.al. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(Supp 1):i2-i55.

120. Van Nies JAB, de Jong Z, van der Helm van Mil AHM et al. Improved treatment strategies reduce the increased mortality risk in early RA patients. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 2210-2216.

121. Puolakka K, Kautiainen H, Pohjolainen T, Virta L. No increased mortality in incident cases of rheumatoid arthritis during the new millennium. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (11): 2057-8.

122. Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res*

Ther 2008; 10: R106.

123. Emery P, McInnes IB, R. van Vollenhoven R, Kraan MC. Clinical identification and treatment of a rapidly progressing disease state in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008; 47: 392–398.

124. Emery P, McInnes IB, R. van Vollenhoven R, Kraan MC. Clinical identification and treatment of a rapidly progressing disease state in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008; 47: 392–398.

125. Damjanov N, Radunovic G, Prodanovic S et al. Construct validity and reliability of ultrasound disease activity score in assessing joint inflammation in RA: comparison with DAS-28. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51 (1): 120-8.

126. Zuffereya P, Tamborrinib G, Gabayc C et al. Recommendations for the use of ultrasound in rheumatoid arthritis: literature review and SONAR score experience. *Swiss Med Wkly* 2013; 143: w13861.

127. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005; 32 (12): 2485-7.

128. De Flaviis L, Scaglione P, Nessi R, Ventura R, Calori G. Ultrasonography of the hand in rheumatoid arthritis. *Acta Radiol* 1988; 29 (4): 457-60.

129. Grassi W, Filippucci E, Farina A, Salaffi F, Cervini C. Ultrasonography in the evaluation of bone erosions. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 98–103.

130. Tămaş MM, Filippucci E, Becciolini A, Gutierrez M, Di Geso L, Bonfiglioli K, Voulgari PV, Salaffi F, Grassi W. Bone erosions in rheumatoid arthritis: ultrasound findings in the early stage of the disease. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53 (6): 1100-7.

131. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model league Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580-87.

132. Jilani AA and C. G.Mackworth-Young CG.The Role of Citrullinated Protein Antibodies in Predicting Erosive Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic

Literature Review and Meta-Analysis. *International Journal of Rheumatology* 2015; 1-8.

133. Hetland ML, Ejlertsen B, Hørslev-Petersen K, et al. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 384–90.

134. Haavardsholm EA, Bøyesen P, Østergaard M, et al. Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 794–80.

135. Bøyesen P, Haavardsholm EA, van der Heijde D, et al. Prediction of MRI erosive progression: a comparison of modern imaging modalities in early rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 176–9.

136. McQueen FM, Benton N, Crabbe J, et al. What is the fate of erosions in early rheumatoid arthritis? Tracking individual lesions using x rays and magnetic resonance imaging over the first two years of disease. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:859–68.

137. Combe B, Dougados M, Goupille P et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1736-43.

138. Tamas M, Filippucci E, Becciolini A et al. Bone erosions in rheumatoid arthritis: ultrasound findings in the early stage of the disease. *Rheumatology* 2014; 53-61.

139. Baillet A, Gaujoux-Viala C, Mouterde G et al. Comparison of the efficacy of sonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography for the detection of bone erosions in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 2011; 50: 1137-47.

140. Sheane BJ, Beddy P, O'Connor M et al. Targeted ultrasound of the fifth metatarsophalangeal joint in an early inflammatory arthritis cohort. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1004-8.

141. Hammer HB, Haavardsholm EA, Bøyesen P et al. Bone erosions at the distal ulna detected by ultrasonography are associated with structural damage assessed by

conventional radiography and MRI: a study of patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009; 48: 1530-2.

142. Baillet A, Ce'cile Gaujoux-Viala C, Mouterde GI et al. Comparison of the efficacy of sonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography for the detection of bone erosions in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 2011; 50: 1137-1147.

143. Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E et al. Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Research & Therapy* 2006; 8: R52.

144. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Court-Payen M et al. Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R110.

145. Hoving JL, Buchbinder R, Hall S et al. A comparison of magnetic resonance imaging, sonography, and radiography of the hand in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 663-75.

146. Ramírez J, Ruíz-Esquide V, Pomés I et al. Patients with rheumatoid arthritis in clinical remission and ultrasound-defined active synovitis exhibit higher disease activity and increased serum levels of angiogenic biomarkers *Arthritis Research & Therapy* 2014, 16: R5.

147. Bugatti S, Manzo A, Caporali R, Montecucco C. Assessment of synovitis to predict bone erosions in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskel Dis* (2012); 4 (4): 235–244.

148. Dougados M, Devauchelle-Pensec V, Jean françois Ferlet F et. The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: a comparative study between clinical examination and ultrasound. *Ann Rheum Dis* (2012); 201469.

149. Naredo E, Collado P, Cruz A et al. Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint infl ammatory activity in early rheumatoid

arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 116–24.

150. Naredo E, Bonilla G, Gamero F et al. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 375–381.

151. Mendonça R, Mendonça J, Viegas Brenol C et al. Assessing rheumatoid arthritis disease activity with ultrasound. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 1249–1254 .

152. Farrant JM, O'Connor PJ, Grainger A.J. Advanced imaging in rheumatoid arthritis. Part 1: synovitis. *Skeletal Radiol* 2007; 36: 269-279

153. Naredo E, Wakefield RJ, Iagnocco A et al. The OMERACT ultrasound task force--status and perspectives. *J Rheumatol*. 2011; 38 (9): 2063-7.

154. Murphy KJ, Rubin JM. Power Doppler: it's a good thing. *Semin Ultrasound CT MR* 1997; 18:13–21.

155. Schmidt WA. Value of sonography in diagnosis of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 357: 1056–7.

156. Newman JS, Laing TJ, McCarthy CJ, Adler RS. Power Doppler sonography of synovitis: assessment of therapeutic response: preliminary observations. *Radiology* 1996; 198: 582–4.

157. Strunk J, Heinemann E, Neeck G, Schmidt KL, Lange U. Anew approach to studying angiogenesis in rheumatoid arthritis by means of power Doppler ultrasonography and measurement of serum vascular endothelial growth factor. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1480–3.

158. Walther M, Harms H, Krenn V et al. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 331–8.

159. Terslev L, Torp-Pedersen S, Savnik A et al. Doppler Ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis: a comparative study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2434–41.

160. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C et al. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of

patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2018–23.

161. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, Klarlund M, Klausen T, Ostergaard M. Contrast-enhanced power Doppler ultrasonography of the metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis. *Eur Radiol* 2003; 13: 163–8.

162. Schmidt WA, Volker L, Zacher J et al. Colour Doppler ultrasonography to detect pannus in knee joint synovitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 439–44.

163. Cheung PP, Ruysse-Witrand A, Gossec L et al. Reliability of patient self-evaluation of swollen and tender joints in rheumatoid arthritis: A comparison study with ultrasonography, physician, and nurse assessments. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1112–9.

164. Kane D, Balint PV, Sturrock RD. Ultrasonography is superior to clinical examination in the detection and localization of knee joint effusion in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 966–71.

165. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 382–5.

166. Scire CA, Montecucco C, Codullo V et al. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology* 2009; 48: 1092–1097.

167. Mitran C, Barbulescu A, Vreju FA. Musculoskeletal Ultrasound in Early Rheumatoid Arthritis - Correlations with Disease Activity Score. *Current Health Sciences Journal* 2015; 41(3): 213-18.

168. Naredo E, Rodriguez M, Campos C et al. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 515–22.

169. Taylor PC, Steuer A, Gruber J et al. Ultrasonographic and radiographic results from a two-year controlled trial of immediate or one-year-delayed addition of

infliximab to ongoing methotrexate therapy in patients with erosive early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 47–53.

170. Taylor PC, Steuer A, Gruber J et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1107–16.

171. van Leeuwen MA, van der Heijde DM, van Rijswijk MH et al. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants. *J Rheumatol* 1994; 21: 425–9.

172. Garnero P, Geusens P, Landewe' R. Biochemical markers of joint tissue turnover in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (5 Suppl 31): S54–8.

173. Tchetverikov I, Lard LR, DeGroot J et al. Matrix metalloproteinases as markers of disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1094–1099.

174. Soubrier M, Dougados M. How to assess early rheumatoid arthritis in daily clinical practice. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2005; (19): 73–89.

175. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, et al. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 212–17 .

176. Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 137–46 .

177. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2958–7.

178. Cheung PP, Mari K, Devauchelle-Pensec V et al. Predictive value of tender joints compared to synovitis for structural damage in rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2016;2

179. Hetland ML, K. Stengaard-Pedersen K, Junker P et al. Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis—MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double blind randomize CIMESTRA trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010; 69 (10): 1789–1795.
180. Rau R. Is remission in rheumatoid arthritis associated with radiographic healing? *Clin Esp Rheum* 2006; 24: S41–4.
181. De Rycke L, Peene I, Hoffman IE, Kruithof E, Union A, Meheus L, et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extraarticular manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1587–93.
182. Berglin E, Johansson T, Sundin U, Jidell E, Wadell G, Hallmans G, et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:453–8.
183. Nakamura RM. Progress in the use of biochemical and biological markers for evaluation of rheumatoid arthritis. *J Clin Lab Anal* 2000;14:305–13.
184. Berglin E, Johansson T, Sundin U et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 453-8.
185. Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K, Hafstrom I, Svensson B. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1090-5.
186. Y.W. Song And E.H. Kang. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. *Q J Med* 2010; 103: 139–146.
187. Ronnelid J, Wick MC, Lampa J et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis:anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression.*Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1744–9.

188. Machold KP, Stamm TA, Nell VPK et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology* 2007; 46 (2): 342–349.
189. Kaltenh user S, Pierer M, Arnold S et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with the DRB1 shared epitope and predict joint erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007; 46 (1): 100–104
190. Bukhari M, Thomson W, Naseem H et al. The performance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in predicting the severity of radiologic damage in inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis and Rheumatism* 2007; 56 (9): 2929–2935.
191. Meyer O, Labarre C, Dougados M et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 120–126.
192. Houseman M, Potter C, Marshall N, Lakey R et al. Baseline serum MMP-3 levels in patients with Rheumatoid Arthritis are still independently predictive of radiographic progression in a longitudinal observational cohort at 8 years follow up. *Arthritis Research & Therapy* 2012; 14: R30.
193. Green MJ, Gough AK, Devlin J, Smith J, Astin P, Taylor D, Emery P: Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 83-88.
194. Zhou L, Wang G, Liu X et al: Matrix metalloproteinase-3 and the 7-joint ultrasound score in the assessment of disease activity and therapeutic efficacy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017; 19:250.
195. Gartner M, Mandl P, Radner H et al. Sonographic Joint Assessment in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2013; 65 (8): 2005–2014.
196. Aletaha D, Nell VP, Stamm T et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R796–806.

197. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 702–10.
198. Szkudlarek M, Wakefield RJ, Backhaus M and Tersle L. The discriminatory capacity of ultrasound in rheumatoid arthritis: active vs inactive, early vs advanced, and more. *Rheumatology* 2012; 51: 6-9
199. Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ et al. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 36–42.
200. Rau R. Is remission in rheumatoid arthritis associated with radiographic healing? *Clin Exp Rheum* 2006; 24: S41–4.
201. Dougados M, Jousse-Joulin S, Mistretta F et al. Evaluation of several ultrasonography scoring systems for synovitis and comparison to clinical examination: results from a prospective multicentre study of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 828–33.
202. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 804–814.
203. Funck-Brentano T, De'Rique Gandjbakhch F, Etchepare F et al. Prediction of Radiographic Damage in Early Arthritis by Sonographic Erosions and Power Doppler Signal: A Longitudinal Observational Study. *Arthritis Care & Research* 2013; 65 (6): 896–902.
204. Bajaj S, Lopez-Ben R, Oster R, Alarcon G. Ultrasound detects rapid progression of erosive disease in early rheumatoid arthritis: a prospective longitudinal study. *Skeletal Radiol* 2007; 36: 123–8.
205. Filer A, de Pablo P, Allen G et al. Utility of ultrasound joint counts in the prediction of rheumatoid arthritis in patients with very early synovitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 500–507.

206. Reynolds PPM, Heron C, Pilcher J, Kiely PDW. Prediction of erosion progression using ultrasound in established rheumatoid arthritis: a 2-year follow-up study. *Skeletal Radiol* 2009; 38: 473-478.

Spisak skraćenica

ANA- antinuklearna antitela
ACPA- antitela na ciklični citrulisani peptid
APRIL- A proliferacija indukujući ligand B ćelija
ACR- *American College of Rheumatology*
ARA- *American Rheumatism Association* -Američko Reumatološko Udruženje
BLyS- stimulator B limfocita
CRP- C reaktivni protein
Ca kanal– kanal kalcijumskih jona
CXC4 i CC– hemokini upalnog procesa aktivne faze
DMARDs– disease modifying antihreumatic drugs -lekovi koji menjaju tok bolesti
DNA– dezoksiribonukleinska kiselina
DAS 28- Disease Activity Score 28 - indexa aktivnosti bolesti
EBV- Ebstein Barr-ov virus
EULAR- Evropska Liga u borbi protiv reumatizma
HAQ- Health Assessment Questionnaire index- upitnik u proceni opšteg stanja
HTLV1– humani T limfotropni virus 1
HLA-DR– humani leukocitni antigen genskih alela MHC lokusa
H_z– herc
IF zglob- interfalangealni zglob
IL- interleukin
JAK- janus kinaza
MMPs- matriks metaloproteinaza
mRNA– informaciona ribonukleinska kiselina
MCP- metakarpofalangealni zglobovi
MR- magnetna rezonanca
MCV-ACPAs antitela–antitela na mutirani citrulisani vimentin
MSUZ- muskuloskeletni ultrazvuk
MTX– metotrexat
MTP- metatarzofalangealni zglob

NT pro BNP- N terminal prohormon B tip natriuretski peptid
OKRAA- glutamin-leucin-arginin-alanin-alanin sekvenca
OMERACT- *Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials*
PTN22- protein tirozin fosfataza-22
PAD- peptid arginin deaminaza
RA- Reumatoidni artritis
PIP- Proximalni interfalangealni zglob
PD- power Doppler signal
“pre RA”– rani reumatoidni artritis
PRF- Pulse Repetition Frequency - parametar frekvencije obnavljanja talasa
RA– reumatoidni artritis
RC- ručni zglob
RN nodul– reumatoidni čvorić
RF- reumatoidni faktor
RTG – radiografija
RANKL- RANKL ligand
SE- brzina sedimentacije eritrocita
TNF - faktora nekroze tumora
TLRs - toll like receptor
UZ-ultrazvuk
TSS- .modifikovani totalni Sharpov scor
TPDs/bolesniku-ukupni (totalni) Power Doppler skor/bolesniku

Biografija autora

Rodjena 18 08 1964 godine u Foči. Osnovnu i srednju školu završila u Beogradu. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala školske 1983/ 84 godine a isti završila u roku 1989, sa prosečnom ocenom 9.89. Za postignuti uspeh tokom studija dobijala pohvalnice Medicinskog fakulteta u više navrata a bila i nosilac stipendije Republičke fondacije za razvoj naučnog i umetničkog podmlatka, kao student a kasnije i kao poslediplomac. U toku studiranja obavljala dužnost demonstratora na katedri Patološka Anatomija. Opšti lekarski staž obavila na Medicinskom fakultetu a stručni ispit položila u Beogradu 1990 godine. Od jula meseca 1991 godine i dalje, stalno zaposlena u Institutu za reumatologiju u Beogradu.

Specijalizaciju iz interne medicine započela 1992 godine a specijalistički ispit položila februara meseca 1996 god. Poslediplomske studije završila na katedri Medicinskog fakulteta u Beogradu a magistarsku tezu pod nazivom "*Plućne promene u reumatoidnom artritisu*" odbranila oktobra 1996. Subspecijalistički rad iz reumatologije pod nazivom "Backer-ova cita u reumatoidnom artritisu-ultrazvučna studija" odbranila januara 2005 god.

Posebno polje od interesovanja joj je muskuloskeletni ultrazvuk u reumatologiju.

Dobitnik je EULAR višemesečne stipendije za mlade reumatologe u svrhu studijskog boravka u Univerzitetnoj klinici u Jessiju-Anconi-Italija za obuku iz muskuloskeletnog ultrazvuka u reumatologiji u toku 2005. Od 2007-11 učestvovala na EULAR (Evropska liga reumatologa) kursevima iz muskuloskeletnog ultrazvuka, (bazični i 4 napredna).

Od početka rada u Institutu za reumatologiju aktivno je uključena u naučno istraživački rad, autor ili koautor u 70 , (u 37 kao prvi nosilac). Autor je 2 poglavlja u knjizi Reumatologija, izdatoj 2000. Od 2009. učestvuje na edukativnim kursevima iz muskuloskeletnog ultrazvuka pod pokroviteljstvom EULARA kao predavač ili pozvani demonstrator a koji se održavaju u Beogradu i zemljama regiona. Bila je sekretar reumatološke sekcije SLD u 2 mandata (1996-2000 godine). Aktivno učestvovala kao predavač u programima kontinuirane medicinske edukacije u organizaciji Instituta za reumatologiju i Udruženja reumatologa Srbije kao i u edukativno projektu Ministarstva Republike Srbije: rano otkrivanje reumatoidnog artritisa.

Januara 2014. upisala doktorske studije na Medicinskom fakultetu u Beogradu a tema pod nazivom: "**Prognostički značaj ultrazvučnog nalaza u proceni strukturnog oštećenja zglobova šaka i stopala kod bolesnika sa početnim reumatoidnim artritisom**" (mentor prof. Nemanja Damjanov) je odobrena od strane nastavno naučnog veća Medicinskog fakulteta jula 2014 e godine.

U toku jula 2016 godine izabrana je u zvanje kliničkog asistenta Medicinskog fakulteta u Beogradu, za užu naučnu oblast **INTERNA MEDICINA (reumatologija)**,

Trenutno obavlja funkciju šefa ultrazvučnog kabineta.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Slavica Prodanović

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

“Prognostički značaj ultrazvučnog nalaza u proceni strukturnog oštećenja zglobova šaka i stopala kod bolesnika sa početnim reumatoidnim artritismom”

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 10.07.2018

Slavica Prodanović

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Slavica Prodanović

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada "**Prognostički značaj ultrazvučnog nalaza u proceni strukturnog oštećenja zglobova šaka i stopala kod bolesnika sa početnim reumatoidnim artritismom**"

Mentor Prof.dr Nemanja Damjanov

Potpisani Slavica Prodanović

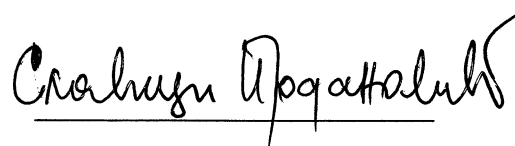
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 10.07.2018



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

“Prognoštički značaj ultrazvučnog nalaza u proceni strukturnog oštećenja zglobova šaka i stopala kod bolesnika sa početnim reumatoidnim artritismom”

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 10.07.2018



