



**UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET**



Valentina Živković

**ZNAČAJ KLINIČKIH I BIOHEMIJSKIH
PARAMETARA ZA TOK, PROGNOZU I KVALITET
ŽIVOTA BOLESNIKA SA SISTEMSKIM
ERITEMSKIM LUPUSOM**

-doktorska disertacija -

Niš, 2013. god.



**UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET**



Valentina Živković

**ZNAČAJ KLINIČKIH I BIOHEMIJSKIH
PARAMETARA ZA TOK, PROGNOZU I KVALITET
ŽIVOTA BOLESNIKA SA SISTEMSKIM
ERITEMSKIM LUPUSOM**

-doktorska disertacija -

Mentor: Prof. dr Aleksandra Stanković

Niš, 2013. god.

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije

1. Prof. dr Tatjana Cvetković, predsednik komisije
2. Prof. dr Aleksandra Stanković, mentor i član
3. Prof. dr Nada Vujasinović-Stupar, član sa Medicinskog fakulteta u Beogradu

Datum odbrane: _____

**Ovaj rad je posvećen
mom sinu Milutinu i
njegovoj ljubavi i sklonosti
prema naučnoj misli od malih nogu
(fizici, astronomiji, matematici, istoriji...)**

Za izradu ove doktorske disertacije zahvalnost dugujem:

Institutu za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja"-Niš u kome sam za protekle dve decenije naučila, pored ostalog, da se ponosim tradicijom koju ta kuća ima i kojom obavezuje.

*Zahvaljujem mom mentoru, **Prof. dr Aleksandri Stanković** na velikoj podršci, pomoći i savetima tokom izrade ove doktorske disertacije, ali i na svemu onome čemu me je kroz naš zajednički rad protekle dve decenije naučila u reumatologiji.*

***Prof. dr Nadi Vujasinović-Stupar** zahvaljujem na stručnoj podršci, pomoći i razumevanju, na njenim korisnim savetima i sugestijama uz potrebu da izrazim i divljenje njenoj energiji i optimizmu koji zrači, a koji su uvek, pa i u struci i nauci neophodni.*

***Prof. dr Tatjani Cvetković**, zahvaljujem na velikoj stručnoj podršci i pomoći tokom svih etapa izrade ovog istraživanja. Takodje zahvaljujem njenom kolektivu Klinike za nefrologiju Kliničkog centra u Nišu, kao i Naučno-istraživačkom centru za biomedicinu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu.*

Posebnu zahvalnost dugujem Prof. dr Stevanu Iliću na svemu.

Zahvaljujem i mom Milutinu, Ljubiši, mojoj mami i tati na ljubavi, razumevanju i podršci.

I Autor

Ime i prezime: Valentina Živković

Datum i mesto rođenja: 29.08.1965. god., Niš

Sadašnje zaposlenje: Asistent za UNO Interna medicina na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu, specijalista interne medicine u Institutu za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja"

II Doktorska disertacija

Naslov: Značaj kliničkih i biohemijskih parametara za tok, prognozu i kvalitet života bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom

Broj stranica: 152

Broj tabela: 26

Broj grafikona: 21

Broj slika: 3

Broj priloga: 8

Broj bibliografskih podataka: 276

III Ocena i odbrana

Datum odobrenja teme doktorske disertacije: 10.06.2011. god.

Komisija za ocenu podobnosti teme i kandidata:

Prof. dr Svetislav Kostić, predsednik

Prof. dr Aleksandra Stanković, mentor i član

Prof. dr Radmila Petrović, član sa Medicinskog fakulteta u Beogradu

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije:

Prof. dr Tatjana Cvetković, predsednik

Prof. dr Aleksandra Stanković, mentor i član

Prof. dr Nada Vujasinović-Stupar, član sa Medicinskog fakulteta u Beogradu

Datum odbrane doktorske disertacije:

IV Naučni doprinos

Živković V., Stanković A., Cvetković T., Mitić B., Nedović J., Stamenković B. Anti-dsDNA, Anti-Nucleosome, and Anti-C1q Antibodies as Disease Activity Markers in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Srp Arh Celok Lek* 2013; in press.

Spisak skraćenica

ANA- antinukleusna antitela
ACR- antigen ćelijski receptor
anti-dsDNK- antitela protiv dvostruko-spiralizovane dezoksiribonukleinske kiseline
anti-RNP - anti-ribonukleoprotein
anti-Sm- antitela protiv Smitovog antigena
APC - antigen prezentujuća ćelija
APTT- aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme
BILAG- *British Isles Lupus Assessment Group*
C- komplement
CNS-centralni nervni sistem
CT- kompjuterizovana tomografija
ECLAM- *European Consensus Lupus Activity Measurement*
EEG- elektroencefalografija
EKG- elektrokardiografija
ELISA- *enzyme-linked immunosorbent assay*, kvantitativni imunoenzimski metod
EMNG- elektromioneurografija
FSS- *Fatigue Severity Scale*, Skala zamora
GBM- glomerulska bazalna membrana
GFR- glomerulska filtracija
GK-glikokortikoidi
HRQOL- *Health Related Quality of Life*
ICAM- intracelularni adhezioni molekul
Ig- imunoglobulin
IK- imunski kompleks
IL- interleukin
ISN/RPS- *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*, Medjunarodno društvo za nefrologiju i bubrežnu patologiju
kDa- kilo dalton
KVS- kardiovaskularni sistem
LAC-lupus antikoagulans
LAI- *Lupus Activity Index*
MCP-1- monocitni hemoatraktant protein-1
MDRD- *Modification of Diet Renal disease formule*
MHC- *Major Hystocompatibility Complex*, glavni kompleks histokompatibilnosti
SF 36- *The Medical Outcome Survey Short Form 36*, Kratka forma upitnika za procenu kvaliteta života
MR- magnetna rezonanca
NGAL- urinarni lipokalin povezan sa gelatinozom neutrofila
ROC- *Receiver operating characteristic curve*- ROC kriva
ROS- *reactive oxigene species*
SDI- *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*, indeks oštećenja
SIS- *National Institutes of Health SLE Index Score*
SLAM- *Systemic Lupus Activity Measure*
SLE- sistemski eritemski lupus
SLEDAI- *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*

SLICC/ACR- *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*

TCR- T ćelijski receptor

TWEAK- *TNF like weak inducer of apoptosis*, slabi izazivač apoptoze nalik na faktor tumorske nekroze

VAS- *visual analog scale*, vizuelna analogna skala

VCAM- vaskularni ćelijski adhezioni molekul

WHO- *World Health Organization*, Svetska zdravstvena organizacija

β 2-GP1 - beta2 glikoprotein 1

Sadržaj

I	Uvod	1
II	Pregled literature	4
II 1.	Sistemski eritemski lupus	5
II 1.1.	Definicija i osnovne karakteristike SLE	5
II 1.2.	Etiologija SLE	7
II 1.3.	Patogeneza SLE	8
II 1.4.	Antitela u SLE	10
II 1.4.1.	Anti-dsDNK antitela	12
II 1.4.2.	Anti-nukleozomska antitela	13
II 1.4.3.	Anti-C1q antitela	15
II 1.5.	Biološki markeri lupusnog nefritisa	17
II 1.5.1.	Tradicionalni biološki markeri lupusnog nefritisa	19
II 1.5.2.	Monocitni hemoatraktant protein-1 kao marker lupusnog nefritisa	20
II 1.6.	Kliničke manifestacije kod bolesnika sa SLE	21
II 1.6.1.	Lupusni nefritis	23
II 1.7.	Procena aktivnosti bolesti	26
II 1.8.	Procena oštećenja organa kod bolesnika sa SLE	30
II 1.9.	Kvalitet života bolesnika sa SLE	31
II 1.10.	Procena intenziteta zamora kod bolesnika sa SLE	33
III	Radna hipoteza	35
IV	Cilj istraživanja	37
V	Ispitanici i metode	39
V 1.	Ispitanici	40
V 2.	Metode	41
V 2.1.	Klinička obrada bolesnika	41
V 2.2.	Laboratorijska dijagnostika	42
V 2.2.1.	Standardne laboratorijske analize	42
V 2.2.2.	Odredjivanje anti-nukleozomskih i anti-C1q antitela	42
V 2.2.3.	Odredjivanje MCP-1 u serumu i urinu	43
V 2.3.	Procena aktivnosti bolesti	43
V 2.4.	Procena oštećenja organa kod bolesnika sa SLE	44
V 2.5.	Procena kvaliteta života bolesnika sa SLE	45
V 2.6.	Procena intenziteta zamora kod bolesnika sa SLE	45
V 3.	Statistička obrada podataka	45
VI	Rezultati	47
VI 1.	Deskriptivna analiza kliničkih i seroloških nalaza kod bolesnika sa SLE	48
VI 1.1.	Demografska obeležja ispitanika	48

VI 1.2. Zastupljenost dijagnostičkih kriterijuma kod bolesnika sa SLE.....	49
VI 1.3. Kliničke karakteristike bolesnika sa SLE.....	50
VI 1.4. Prethodno lečenje bolesnika.....	52
VI 1.5. Parametri bubrežne funkcije kod bolesnika sa sa SLE i kontrolne grupe.....	53
VI 1.6. Imunološki parametri i njihova učestalost kod bolesnika sa SLE.....	54
VI 2. Rezultati ispitivanja anti-nukleozomskih i anti-C1q antitela.....	55
VI 3. Rezultati ispitivanja MCP-1 u serumu i urinu.....	63
VI 4. Procena aktivnosti bolesti.....	69
VI 4.1. Procena aktivnosti bolesti korišćenjem indeksa aktivnosti.....	69
VI 4.2. Procena aktivnosti bolesti korišćenjem globalne ocene lekara.....	72
VI 4.3. Medjuzavisnost indeksa aktivnosti, sedimentacije eritrocita, CRP-a, C3 komponente komplementa i primenjene srednje doze prednizona.....	72
VI 5. Procena oštećenja organa kod bolesnika sa SLE.....	74
VI 6. Procena kvaliteta života bolesnika sa SLE.....	75
VI 7. Procena intenziteta zamora kod bolesnika sa SLE.....	79
VII Diskusija.....	80
VII 1. Demografske karakteristike, klinički i serološki profil bolesnika sa SLE.....	84
VII 1.1. Analiza demografskih karakteristika obolelih od SLE.....	84
VII 1.2. Analiza kliničkih karakteristika obolelih od SLE.....	85
VII 1.3. Serološki profil bolesnika sa SLE.....	88
VII 2. Značaj anti-nukleozomskih i anti-C1q antitela u SLE.....	91
VII 2.1. Prevalencija, specifičnost i senzitivnost anti-nukleozomskih i anti-C1q antitela u SLE.....	92
VII 2.2. Anti-nukleozomska i anti-C1q antitela kao marker aktivnosti SLE i lupusnog nefritisa.....	94
VII 3. MCP-1 kao marker aktivnosti SLE i lupusnog nefritisa.....	100
VII 4. Procena aktivnosti bolesti.....	105
VII 5. Procena oštećenja organa kod bolesnika sa SLE.....	108
VII 6. Procena kvaliteta života bolesnika sa SLE.....	110
VII 7. Procena intenziteta zamora kod bolesnika sa SLE.....	113
VIII Zaključak.....	116
IX Literatura.....	119
X Prilozi.....	134
Sažetak.....	151
Summary.....	152

BIOGRAFIJA

Osnovni podaci

Ime i prezime: Valentina Živković
Datum i mesto rođenja: 29.08.1965. god.
Naučna oblast i uža specijalnost: Medicina, Interna medicina-reumatologija

Obrazovanje

Naziv specijalizacije: Interna medicina
Godina i mesto polaganja: 1999, Medicinski fakultet Niš

Naziv magistarske teze: Koštana gustina u osteoartrozi
Naučna oblast: Medicina - reumatologija
Godina i mesto odbrane: 2005, Medicinski fakultet Niš

Osnovne akademske studije: Medicinski fakultet, Niš, odsek medicina
Godina završetka i prosečna ocena: 1990. god; prosečna ocena: 9,22

Asistent na predmetu interna medicina od 2008. god.

Predavač i učesnik na domaćim kongresima reumatologa i učesnik na inostranim kongresima.

Član Udruženja reumatologa Srbije.

Član reumatološke sekcije SLD.

Dobitnik Zahvalnice SLD.

I UVOD

Sistemska eritematski lupus (SLE) je kompleksna multisistemska autoimunska bolest, različitog kliničkog i imunoserološkog ispoljavanja. Etiologija bolesti je nepoznata, a bitnu ulogu u patogenezi ima poremećaj regulacije imunskog odgovora sa razvojem fenomena autoimunosti. Prekid normalne tolerancije autoantigena nastaje pod dejstvom genetskih i hormonskih činilaca i etioloških faktora spoljne sredine. Bolest pogađa najčešće žensku populaciju u generativnom periodu (D'Cruz i sar., 2007). Istovremeno ili sukcesivno bolest pogađa više organskih sistema, naročito zglobove, kožu, seroze, hematopoetski sistem, bubrege i centralni nervni sistem (CNS). Zbog mogućnosti različitih kombinacija u zahvatanju organa i zahvatanja različitih struktura i ćelija unutar jednog sistema, kao i zbog nalaza autoantitela različite specifičnosti, prisutna je velika heterogenost kliničkog ispoljavanja i imunoseroloških nalaza.

Smatra se da su nukleozomi dominantni antigeni kod bolesnika sa SLE, a da su imunski kompleksi koji uključuju nukleozome glavni uzrok oštećenja tkiva. Takođe se smatra da su anti-nukleozomska antitela direktno odgovorna za organska oštećenja (Simon i sar., 2004; Kanapathipillai i sar., 2013). Ima mišljenja da bi praćenje anti-C1q antitela bilo važno za kliničko praćenje bolesnika sa SLE kao neinvazivni biološki marker zahvatanja bubrega, kako za rano otkrivanje nefritisa, tako i za predviđanje egzacerbacija (Seelen i sar., 2003; Marto i sar., 2005; Tsirogianni i sar., 2009; Chen i sar., 2012; Yin i sar., 2012; Yang i sar., 2012). Noviji radovi ukazuju na značaj udruženog delovanja antitela na dvostruko spiralizovanu dezoksiribonukleinsku kiselinu (anti-dsDNK), anti-nukleozomskih i anti-C1q antitela i njihove povezanosti sa bolešću bubrega (O'Flynn i sar., 2011; Pradhan i sar., 2012).

Tok bolesti u SLE je nepredvidljiv, a najčešće se smenjuju periodi aktivne bolesti i periodi remisije. Aktivna bolest može da dovede do ireverzibilnog oštećenja pojedinih organa, pa čak i do smrtnog ishoda. Zbog toga je za uspešno lečenje i kontrolu SLE neophodna precizna procena aktivnosti bolesti i pravovremeno uvođenje ili promena terapije, što može da dovede do remisije bolesti i sprečavanja ili odlaganja oštećenja zahvaćenih organa i komplikacija lečenja.

Danas još uvek ne postoji univerzalno prihvaćen metod za procenu globalne i organ-specifične aktivnosti bolesti. Razvijeno je više od 60 različitih indeksa za procenu aktivnosti SLE, ali su najšire prihvaćeni: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI), *European Consensus Lupus Activity Measure* (ECLAM), *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG), *Systemic Lupus Activity Measure* (SLAM) i *Lupus Activity Index* (LAI). Pokazano je da ovi indeksi aktivnosti mogu biti validna mera aktivnosti bolesti i da dobro korelišu sa globalnom ocenom lekara (Ward i sar., 2000; Gladman i sar., 2002; ACR, 2004.;

Isenberg i sar., 2005; Mosca i sar., 2010). Oštećenje tkiva i organa se definiše kao ireverzibilna promena koja nije uslovljena aktivnim zapaljenjem i prisutna je bar 6 meseci. Za procenu oštećenja u SLE koristi se standardizovani indeks oštećenja- *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for SLE-SLICC/ACR Damage Index* (SDI). On procenjuje oštećenje u 9 sistema organa i 3 komplikacije bolesti (Gladman i Urowitz, 1999).

U cilju adekvatne procene uspešnosti lečenja neophodna je i percepcija bolesnika o njihovom fizičkom i psihičkom zdravlju i stepenu integrisanosti u društvenu zajednicu. Najčešće korišćeni standardizovani upitnik za procenu kvaliteta života preko procene fizičkog, psihičkog, mentalnog i socijalnog domena je *Medical Outcome Survey Short Form 36* (SF-36), mada se razvijaju i SLE-specifični upitnici za procenu kvaliteta života (Ware i Sherbourne, 1992; Mc Elhone i sar., 2006; Sule i Petri, 2006; Demas i Costenbader, 2009; Jolly i sar., 2010; Tamayo i sar., 2010). Potrebna su dodatna istraživanja radi utvrđivanja strategije koja može poboljšati kvalitet života kod obolelih od SLE (Thumboo i Strand, 2007). Dosadašnji rezultati su kontradiktorni o korelaciji između indeksa aktivnosti, oštećenja organa i kvaliteta života obolelih od SLE (Hanly, 1997; Strand i sar., 1999; Wang i sar., 2001; Stoll i sar., 2004; Mocc i sar., 2009).

Zahvatanje bubrega u velikoj meri određuje tok i prognozu SLE (Appenzeler i sar., 2009; Yung i Chan, 2012). Pokazano je da konvencionalni klinički parametri kao što su anti-dsDNK antitela, nivo komplementa, proteinurija, klirens kreatinina i sediment urina, nisu dovoljno specifični za otkrivanje aktivnosti bolesti u zahvatanju bubrega i pojave relapsa nefritisa. Iako je biopsija bubrega "zlatni standard" za utvrđivanje patohistološke klase lupusnog nefritisa, relativnog stepena aktivnosti i hroniciteta u glomerulima, ona je skupa, invazivna metoda, koja nosi rizik. Serijske biopsije su nepraktične u praćenju lupusnog nefritisa. Poslednjih godina se intenzivno istražuju potencijalni novi biološki markeri, koji bi ukazivali na zahvatanje bubrega i pre pojave kliničkih znakova, odnosno za otkrivanje subkliničkih formi bolesti, kako bi se poboljšala prognoza i praćenje terapijskog odgovora (Mok, 2010a; Herbst i sar., 2012; Ahearn i sar., 2012). Smatra se da su urinarni biološki markeri u prednosti u odnosu na serumske, verovatno zato što su direktni proizvodi i posledica upale ili oštećenja bubrega. Uprkos brojnim istraživanjima, za sada još uvek nema definitivnih odgovora. Veći broj studija poslednjih godina izdvaja monocitni-hemoatraktant protein-1 (MCP-1) kao važan biološki marker aktivnosti lupusnog nefritisa i naglašava njegovu ulogu u patogenezi lupusnog nefritisa (Kiani i sar., 2009; Mok, 2010; El-Shehaby i sar., 2011; Herbst i sar., 2012; Singh i sar., 2012).

II PREGLED LITERATURE

II 1. SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS

II 1. 1. Definicija i osnovne karakteristike SLE

SLE je hronična inflamatorna autoimunska bolest koja se odlikuje multisistemskim kliničkim ispoljavanjem i serološkim nalazom mnogobrojnih autoantitela. SLE može zahvatiti svako tkivo ili organ, ali su najčešće pogodjeni koža, zglobovi, serozne membrane, hematopoetsko tkivo, bubrezi i CNS. Bolest deset puta češće pogađa žene i to u generativnom periodu. Povećan rizik kod žena u reproduktivnom periodu jasno se vidi kod Afroamerikanaca u SAD-u. Međutim, u drugim populacijama, najveća incidencija je kod žena nakon 40. godine života (Pons-Estel i sar., 2010). Procena stope incidencije u Severnoj, Južnoj Americi i Evropi se kreće od 2-8 na 100000 godišnje, a prevalencija 51 na 100000 u SAD-u (Lawrence i sar., 1998). Prema novijim saopštenjima prevalencija varira od 20-150 na 100000 stanovnika, a najveća je saopštena u Brazilu (Tsokos, 2011). Od ove bolesti, koja predstavlja prototip autoimunske bolesti, boluje u SAD-u oko 300000 ljudi i milioni širom sveta (Helmick i sar., 2008). Iako ranije smatran za retku bolest, SLE se danas relativno često javlja u određenim populacijama. Uzrok može biti stvarni porast obolevanja, ali verovatniji razlog je bolje prepoznavanje ranije neprepoznatih (blagih ili neuobičajenih) oblika bolesti, uvodjenjem niza imunoseroloških testova, savremenih dijagnostičkih metoda, bolje edukacije, ali i uvodjenjem senzitivnijih kriterijuma za klasifikaciju SLE. Bolest je 2-4 puta češća i sa težim formama kod pripadnika crne i žute rase. Takodje ima tendenciju da ima teže forme kod muškaraca i dece. Petogodišnja stopa preživljavanja je više od 90%. Ima mišljenja da je nepovoljnije preživljavanje kod određenih etničkih manjina posledica lošeg socijalno-ekonomskog statusa a ne nacionalne pripadnosti same po sebi. Postoje saopštenja da se odgovarajuća socijalna podrška pokazala kao značajan zaštitni faktor u SLE (Pons-Estel i sar., 2010).

Važna osobina bolesti je heterogenost, kako u pogledu zahvaćenosti organa, kliničkih manifestacija, nalaza brojnih autoantitela, tako i u pogledu različite težine kliničke slike, toka i prognoze bolesti. SLE nema jedinstvenu kliničku sliku, pa se za sigurnu dijagnozu bolesti zahteva prisustvo četiri od mogućih jedanaest kliničko-laboratorijskih znakova, koji su definisani revidiranim kriterijumima Američkog reumatološkog društva (*American College of Rheumatology- ACR*) (Tan i sar., 1982; Hochberg, 1997) (Prilog 1).

Poslednjih godina se ulažu naponi da se izvrši revizija postojećih kriterijuma, kako bi se poboljšao klinički značaj, zadovoljili strogi kriterijumi metodologije i ugradila nova

znanja. Internacionalna grupa *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) koja se bavi kliničkim istraživanjima u SLE je revidirala klasifikacione kriterijume iz 1982. god. Osnovne zamerke u vezi ACR kriterijuma se odnose na moguće dupliranje visoko korelišućih kožnih promena (malarni raš) i fotosenzitivnosti, pri čemu kriterijumi ne uključuju mnoge druge kožne lopusne promene; na propuste vezane za mnoge neurološke manifestacije, kao i na potrebe za novim standardima u merenju proteinurije. U tom smislu je Petri sa sar. (2012a) nedavno objavila rezultate o izvodljivosti i validnosti *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) klasifikacionih kriterijuma za SLE, pri čemu je identifikovano 17 kriterijuma, 11 kliničkih i 6 imunoloških (Prilog 2). SLICC klasifikacioni kriterijumi zahtevaju sledeće:

- 1) ispunjavanje najmanje 4 kriterijuma, sa najmanje jednim kliničkim i najmanje jednim imunološkim kriterijumom, ili
- 2) lopusni nefritis kao jedini klinički kriterijum u prisutnosti anti-nukleusnih antitela (ANA) ili anti-dsDNK antitela.

Najvažniji aspekt ovih SLICC klasifikacionih kriterijuma za SLE je da je biopsijom dokazan lopusni nefritis u prisustvu ANA ili anti-dsDNK dovoljan za klasifikaciju SLE. Drugi važan aspekt novih klasifikacionih kriterijuma za SLE je nophodnost prisustva i kliničkog i serološkog kriterijuma, tako da se pacijenti bez autoantitela ili bez niskog nivoa komplementa ne mogu klasifikovati kao SLE. Zaključak SLICC grupe je da su novi kriterijumi zadržali cilj da su jednostavni za korišćenje i da predstavljaju odraz trenutnog znanja iz oblasti SLE sticanog poslednjih 29 godina.

Zahvatanje bubrega je jedna od najozbiljnijih manifestacija u SLE i glavni je prediktor loše prognoze (Yung i Chan, 2012). Ostali prediktori lošeg ishoda su starost u vreme pojave bolesti, pol, nacionalnost, aktivnost bolesti, bolest CNS-a, anemija, trombocitopenija i dr. Neophodno je bolje poznavanje etiopatogeneze bolesti, rano otkrivanje i lečenje, te kontinuirani razvoj novih strategija za bolje praćenje i efikasnije lečenje.

Konvencionalna imunosupresivna terapija je radikalno promenila preživljavanje pacijenata sa SLE, ali je njihova upotreba povezana sa značajnom toksičnošću, a određeni procenat bolesnika ostaje rezistentan na terapiju. Sveobuhvatno razumevanje složenosti etiopatogeneze SLE je evoluiralo tokom poslednjih deset godina, te je dovelo do testiranja nekoliko bioloških agenasa u kliničkim ispitivanjima. Postoji jasna potreba za novim lekovima koji će prevazići postojeće probleme, a upravo biološki lekovi imaju dobre izgleda da predstavljaju buduću terapiju SLE (Chugh, 2012; van Vollenhoven i sar., 2012; Stohl i Hilbert, 2012; Jordan i sar., 2013).

II 1.2. Etiologija SLE

Intenzivna istraživanja nisu otkrila uzrok SLE, a brojni podaci podržavaju koncept multifaktorske etiologije ove bolesti. Genetski, hormonski, imunološki i faktori sredine igraju ulogu u razvoju SLE (Tsokos, 2011).

Studije sa naglaskom na potencijalne veze između genetike i SLE su pokazale familijarnu genetsku predispoziciju za pojavu bolesti. Srodnici prvog stepena obolelih od SLE imaju značajno veću verovatnoću da obole u poredjenju sa ostatkom populacije. Deca majki obolelih od SLE su u 27% imala pozitivna ANA (Murashima i sar., 2004). Porodične studije su pokazale da jednojajčani blizanci imaju 14-57%, odnosno 24-58% verovatnoće da obole od istog oboljenja. Kod dvojajčanih blizanaca procenat je značajno niži i iznosi 3-10% (Pedriger i sar., 2003; Maidhof i Hilas, 2012). Istraživanja o genetskom uticaju na SLE dovela su do otkrića niza genskih varijanti u ekspresiji bolesti. Poznato je da kod zdravih osoba C1q komponenta komplemента uklanja nekrotični ćelijski materijal nastao u procesu apoptoze. Kod bolesnika sa SLE, mogući manjak C1q komponente komplemента može dovesti do pojave bolesti (Tsokos, 2011).

Ova zapažanja snažno podržavaju genetski uticaj na ekspresiju bolesti, mada nekompletna penetracija SLE u porodicama, pa i kod blizanaca, dokazuje da bolest ne nastaje samo kao posledica malog broja fiksiranih genetskih faktora, već da faktori sredine moraju učestvovati čak i kod postojanja genetske predispozicije.

Uticaj hormona na pojavu i ozbiljnost SLE potvrđuje činjenica da se bolest prevalentno javlja kod žena u generativnom periodu (10 puta češće nego kod muškaraca), kao i da se početak bolesti i egzacerbacija javljaju često u toku graviditeta ili neposredno posle njega. Mehanizam kojim hormoni utiču na učestalost SLE ostaje nepoznat. Estrogen je povezan sa stimulacijom T i B ćelija, makrofaga i citokina. Estradiol kod miševa ima inhibitorni učinak na apoptozu, čime se povećava opstanak B ćelija koje stvaraju anti-DNK antitela. Nivoi dehidroepiandrosterona, prekursora testosterona, koji ima imunosupresivna svojstva, kod obolelih su često suboptimalna. Progesteron utiče na produkciju autoantitela, a povišeni nivoi prolaktina su povezani sa epizodama egzacerbacije (Maidhof i Hilas, 2012).

Faktori okoline uključuju dejstvo određenih virusa i ultravioletnih zraka. Ultravioletni zraci stimulišu keratinocyte, što dovodi do stimulacije B ćelija i stvaranja antitela, kao i do stimulacije T ćelija, što dovodi do dodatne produkcije autoantitela. Serološkim ispitivanjem mogu se otkriti povišeni nivoi antivirusnih antitela, često usmerenih na više virusa, koji se

inače, javljaju udruženo (npr. virus morbila, rubeole, parainfluence, parotitisa, Epstein-Barrov virus), pa ovakav nalaz sugerira da su ova antitela pre rezultat nespecifične aktivacije B limfocita, a ne posledica izlaganja određenim virusnim antigenima. Kod dece i odraslih SLE se dovodi u vezu sa povišenim titrovima antitela na Epstein-Barrov virus (James i sar., 1997; Tsokos, 2011).

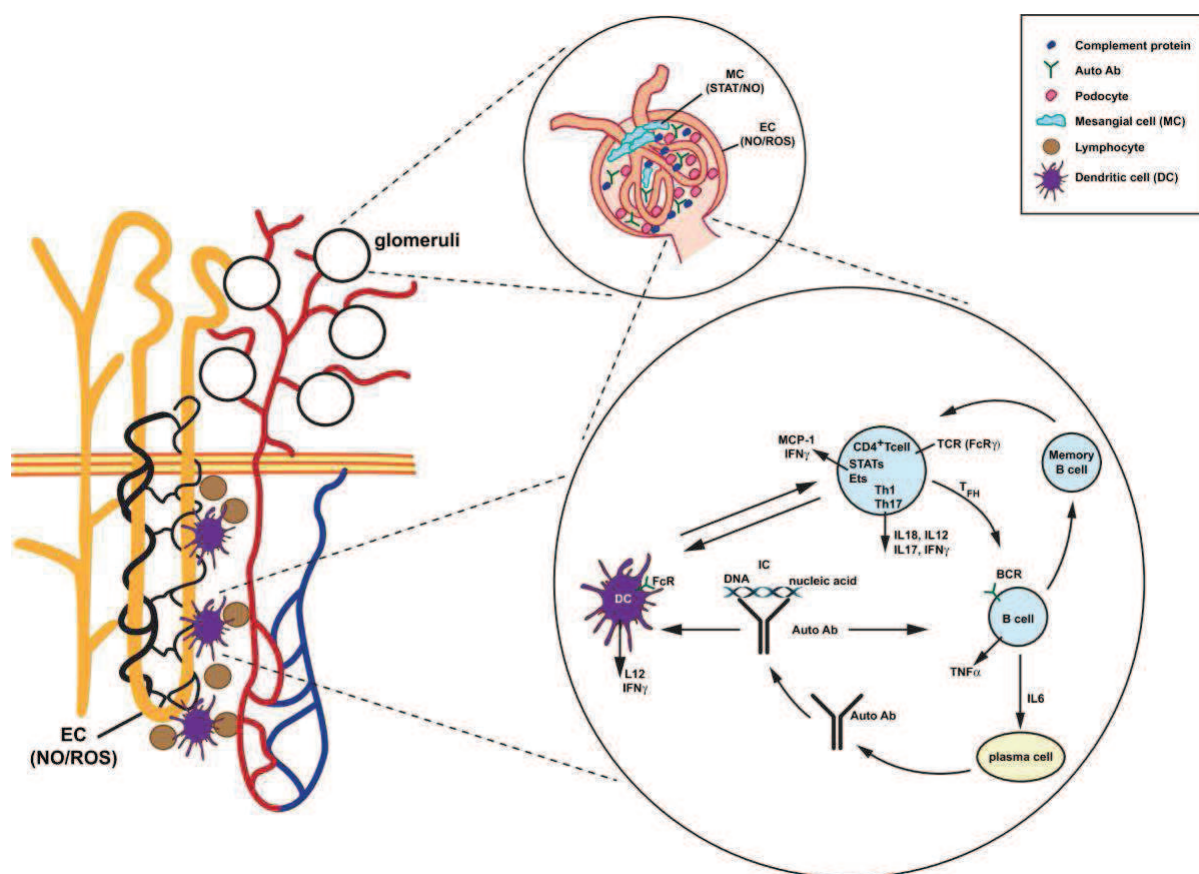
II 1.3. Patogeneza SLE

Prema sadašnjim saznanjima, uloga egzogenih i endogenih etioloških činilaca SLE dovodi do sloma autotolerancije i indukcije autoimunosti koji čine osnovu patogeneze ove bolesti (Petrović, 2008). Među brojnim mogućim mehanizmima koji su u stanju da podstaknu patogenu sistemsku autoimunost karakterističnu za SLE, čini se da centralnu ulogu ima poliklonska aktivacija i proliferacija B limfocita sa posledičnom produkcijom širokog spektra autoantitela, posebno antitela usmerenih na nukleusne antigene (Sherer i sar., 2004). Produkovana autoantitela mogu uzrokovati manifestacije bolesti na dva načina: 1) formiranjem imunskih kompleksa sa antigenom koji se deponuju u tkivima, sa posledičnom aktivacijom komplementa što pokreće inflamatorni proces u zahvaćenim organima, i 2) direktnim dejstvom autoantitela na odgovarajuće autoantigene membrana ćelija (npr. eritrocita ili trombocita) i eliminacijom ovih ćelija.

Iako ima dokaza da je hiperaktivnost B ćelija primarni poremećaj u SLE, opisan je niz defekata imunoregulatornih T ćelija, pa se čini verovatnim da u indukciji sistemske autoimunosti značajnu ulogu igraju i poremećaji imunske regulacije (smanjena supresorska, povećana "helper" funkcija T ćelija), promene u interakciji T i B limfocita, poremećena funkcija antigen-prezentujućih ćelija (APC), uključujući poremećenu ekspresiju gena II klase glavnog kompleksa histokompatibilnosti (*Major Hystocompatibility Complex- MHC*) i funkciju prepoznavanja antigena u kompleksu sa MHC molekulima od strane T ćelijskog receptora (TCR).

Disregulacija apoptoze igra važnu ulogu u patogenezi SLE. Poremećeno čišćenje apoptotičnih ćelija ili veoma visoki stepen apoptoze mogu dovesti do patološkog nakupljanja abnormalnog ćelijskog materijala sa sekundarnim autoimunskim odgovorom. Često je prisutan u SLE urođen deficit ranih komponenti komplementa, kao što su C1q, C2 i C4. Ove komponente komplementa su važne za klirens imunskih kompleksa, ali takodje igraju ulogu u klirensu apoptotičnih ćelija. Naročito je C1q komponenta komplementa od velike važnosti za uklanjanje apoptotičnog materijala (Bukilica, 2004).

Lupusni nefritis je glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa SLE. Patološke manifestacije u lupusnom nefritisu su različite, a pokrenute su taloženjem imunoglobulina i formiranjem imunskih kompleksa u glomerulima i tubulo-intersticijskim delovima bubrega. Ima dokaza da interakcija između anti-dsDNK antitela i bubrežnih ćelija, posebno mezangijumskih ćelija, epitelnih ćelija proksimalnih bubrežnih tubula, glomerulskih endotelnih ćelija, a možda i podocita, igra značajnu ulogu u patogenezi bolesti. Preko ćelijske površine dolazi do translokacije antitela ka citoplazmi i/ili jezgru što prethodi indukciji proupalnih i profibrotičkih puteva. Različiti mehanizmi mogu se primeniti na različite podskupove antitela i u različitim fazama bolesti. Ne samo da objašnjenje tih procesa pruža istraživačima bolje razumevanje uloge antitela u patogenezi, već nudi potencijalne nove pristupe za terapijske protokole (Yung i Chan, 2012).



Slika 1. Patogenetski mehanizam oštećenja tkiva u lupusnom nefritisu (Nowling TK et Gilkeson GS, Arthritis Res Ther. 2011)

Smatra se da je početak lupusnog nefritisa pokrenut taloženjem anti-dsDNK antitela u bubrežnom parenhimu. Tačan mehanizam preko koga su anti-dsDNK antitela deponovana u

bubregu i na koji način posreduju u oštećenju bubrega, nije u potpunosti razjašnjen. Moguća su 3 mehanizma: 1) depozicija cirkulišućih DNK/anti-dsDNK imunskih kompleksa u bubreg, 2) vezivanje antitela za antigen smeštenog unutar bubrega i 3) direktno vezivanje antitela za unakrsno reaktivne antigene bilo na površini bubrežnih ćelija ili u ekstracelularnom prostoru (Yung i Chan, 2012; de Zubiria Salgado i Herrera-Diaz, 2012).

Na slici 1. je dat pojednostavljen mehanizam patogenetskih zbivanja u lupusnom nefritisu. Prvi korak koji vodi nastanku nefritisa je produkcija autoantitela na sopstvene antigene koja vodi formiranju imunskih kompleksa u glomerulima. Depozicija imunskih kompleksa dovodi do aktivacije sistema komplementa i aktivacije renalnih ćelija (mezangijumskih i endotelnih ćelija), što vodi ka lokalnoj produkciji hemokina i citokina. Ekspresija hemokina vodi ka influksu inflamatornih ćelija, kao što su limfociti i makrofagi, što izaziva intersticijumsku, kao i dalju glomerulsku inflamaciju i aktivaciju endotelnih ćelija. Aktivirane bubrežne ćelije (mezangijumske ćelije i podociti) uz ćelije inflamatornog infiltrata (makrofagi, dendritične ćelije), produkuju reaktivni azot-oksidi i reaktivne kiseoničke molekule (engl. *reactive oxigen species*- ROS). Kombinovana ekspresija citokina i ROS rezultuje u daljoj inflamaciji i fibrozi, kako glomerula, tako i tubula (Nowling i Gilkeson, 2011).

Jasno je da je za klinički razvoj SLE potrebno prisustvo antitela, kao i da su ona prisutna u serumu obolelih i pre same manifestacije bolesti. Takođe je pokazano da autoantitela na dsDNK/nukleozome znače verovatan razvoj nefritisa, a ako postoje i anti-C1q antitela onda je razvoj lupusnog nefritisa akceleriran (Trouw i sar., 2004a; Sinico i sar., 2009).

Patogeneza lupusnog nefritisa i mehanizmi posledičnog renalnog oštećenja još uvek predstavljaju aktivno polje istraživanja sa mnogo neodgovorenih pitanja. Kompleksnost procesa i brojnost faktora koji su uključeni u razvoj bolesti čine patogenetski mehanizam teškim za objašnjenje. Ova brojnost medijatora čini bolest zanimljivom na području terapijskog delovanja. Znajući da samo 50% bolesnika odgovara na standardnu terapiju lupusnog nefritisa, cilj budućeg delovanja bi bio da se individualizuje pristup svakom bolesniku u pogledu ključnog patogenetskog mehanizma koji je doveo do bolesti i time izabere bezbedan terapijski agens, koji će delovati na dati mehanizam.

II 1.4. Antitela u SLE

Glavna serološka odlika SLE je prisustvo cirkulišućih autoantitela na mnoštvo nukleusnih, citoplazmatskih i membranskih antigena. Iako postoji najmanje 2000 potencijalnih intracelularnih antigena-meta, autoimuni odgovor je sužen na njih svega 30-40,

pri čemu su autoantitela pretežno usmerena na delove nukleoproteina (98% bolesnika imaju ANA). 70% bolesnika ima autoantitela imunoglobulina (Ig) G izotipa protiv dsDNK, a 10-30% anti-Smith (anti-Sm) antitela i ova dva antitela su jedinstvena za bolesnike sa SLE i uključena su u kriterijume za dijagnozu SLE (Hochberg, 1997). Smith antigen je mali nukleusni ribonukleoprotein (snRNP) koji je sastavljen od jedinstvenog seta molekula ribonukleinske kiseline (RNK) bogatih uridinom vezanih za druge proteine jedra. Titar anti-Sm antitela ostaje konstantan tokom vremena, dok titar anti-dsDNK varira i u zavisnosti je od stepena aktivnosti bolesti.

SLE je autoimunska bolest sa najvećim brojem merljivih autoantitela. Do sada je opisano više od sto različitih autoantitela. To uključuje autoantitela koja su usmerena na nukleusne antigene, citoplazmatske antigene, antigene ćelijske membrane, fosfolipidne antigene, krvne ćelije, endotelne ćelije, antigene nervnog sistema, plazma proteine, matriks proteine i brojne druge antigene. Iako svaki pacijent oboleo od SLE može imati istovremeno relativno veliki broj autoantitela, većina autoantitela se ne nalazi kod svih bolesnika. ANA se nalaze kod gotovo svih SLE bolesnika, druga su otkrivena kod većine (anti-dsDNK antitela), a većina od 116 opisanih autoantitela se nalazi samo kod manjeg broja pacijenata (Sherer i sar., 2004). Učestalost nekih antitela u SLE i njihova klinička udrženost prikazana je u tabeli 1.

Tabela 1. Autoantitela u SLE

Autoantitela	Učestalost (%)	Klinički efekti
anti-dsDNK	40-80	Lupus nefritis, kožne manifestacije
anti-nukleozomska	60-90	Lupus nefritis, kožne manifestacije
anti-Ro (ribonukleoprotein kompleks)	35-60	Lupus nefritis, kožne manifestacije, kongenitalni srčani poremećaji
anti-La (RNK-vezujući protein)	15-20	Kongenitalni srčani poremećaji
anti-Sm (Smith)	10-30	Lupus nefritis
anti-NMDA receptor (N-metil-D-aspartaza)	33-50	Moždani poremećaji
anti-fosfolipidna	20-30	Tromboza, spontani abortus
anti- α aktinin	20	Lupus nefritis
anti-C1q	40-50	Lupus nefritis

Osim različite prevalencije antitela, postoji i velika varijabilnost u pogledu korelacije sa aktivnošću bolesti i udruženosti sa različitim kliničkim manifestacijama. Poznato je da porast anti-dsDNK antitela prethodi egzacerbaciji bolesti; poznata je udruženost anti-Ro

antitela sa kongenitalnim srčanim blokom, kao i povezanost anti-RNP antitela sa prisustvom nefritisa i zahvatanjem CNS-a. Nasuprot tome, brojna druga autoantitela nemaju korelaciju sa aktivnošću bolesti, niti su povezana sa određenim kliničkim manifestacijama. Drugo važno pitanje je specifičnost različitih autoantitela. Dok se anti-Sm antitela javljaju samo u SLE, druga antitela, kao što su antifosfolipidna, anti-kalpastatin i dr., bolji su marker za druge autoimunske bolesti.

Još uvek je nepoznato da li, i na koji način, autoantitela doprinose patogenezi SLE. Ima dokaza da su patogena autoantitela ona koja su usmerena prema nukleozomu, DNK, Ro, gangliozidima, fosfolipidima, β 2-glikoproteinu 1 (β 2-GP1), trombocitnom glikoproteinu, endotelskim ćelijama, eritrocitima (Sherer i sar., 2004; Tsokos, 2011).

Smatra se da većinu autoantitela nije korisno serijski određivati, ali ima dokaza da nivo određenih autoantitela treba pratiti. Nivo anti-dsDNK antitela se povećava pre pogoršanja bolesti, a anti-nukleozomska antitela su povezana sa lupusnim nefritisom i egzacerbacijama SLE. Prisutnost lupusnog antikoagulansa i anti-kardiolipinskih antitela je snažno povezana sa trombozama, a neki izveštaji pokazuju njihov pad nakon korišćenja intravenskih imunoglobulina (Sherer i sar., 2004).

II 1.4.1. Anti-dsDNK antitela

Produkcija autoantitela je od kardinalnog značaja u SLE. Proizvodnja antitela prema hromatinu, posebno prema dvostruko spiralizovanoj DNK (dsDNK), snažno je klinički povezana sa lupusnim nefritisom. Anti-DNK antitela čine podskup ANA koja se vežu, bilo za jednostruko ili dvostruko spiralizovanu DNK. Ta antitela sastavni su deo normalnog spektra prirodnih antitela kod zdravih pojedinaca, pretežno su klase IgM i slabo reaguju sa autoantigenima. Kod pacijenata sa lupusom, ova "prirodna" antitela prelaze u klasu IgG i povećavaju patogeni potencijal. Somatske mutacije u genima koji kodiraju imunoglobuline takodje mogu dovesti do sekrecije visoko afinitetnih IgG anti-dsDNK antitela (Hahn i sar., 1998). To je podskup anti-dsDNK antitela koja su umešana u patogenezu SLE i glomerulonefritisa. Anti-dsDNK antitela IgG klase, posebno IgG1 i IgG3 subklase, koja mogu fiksirati komplement, važna su u patogenezi i kao biološki markeri bolesti (Yung i Chan, 2012).

Anti-dsDNK antitela otkrivena su u serumu bolesnika pre početka kliničke bolesti, a prevalencija anti-dsDNK antitela kod bolesnika sa lupusnim nefritisom je 70-96% u odnosu na 0,5% bolesnika sa drugim autoimunskim bolestima ili kod zdravih ispitanika (Grootscholten i sar., 2007; Rahman i Isenberg, 2008). Ostali faktori koji određuju nefritogenost anti-dsDNK

antitela su avidnost vezujućeg antigena, naelektrisanje, kao i aminokiselinska sekvenca u komplementarnoj regiji. Anti-DNK antitela uperena protiv dvolančane DNK (engl. anti-dsDNA) karakteristična su za SLE i smatra se da korelišu sa prisustvom i stepenom aktivnosti bubrežne bolesti, ali ima mišljenja da još uvek nije dokazana njihova patogenost. Naime, DNK nije imunogen sam po sebi. Tek kada se veže za proteine (histoni/virusni proteini) može izazvati anti-nukleozom ili anti-DNK odgovor. Stoga je predloženo da su DNK-histon kompleksi (nukleozomi) glavni antigeni (Simon i sar., 2004).

Anti-dsDNK antitela se smatraju glavnim dijagnostičkim alatom za SLE i korisnim markerom aktivnosti bolesti, međutim ona se nalaze samo kod oko 50% bolesnika i nisu uvek u korelaciji sa aktivnošću bolesti. S druge strane, ANA koja su preovladavajuća antitela, imaju nisku specifičnost za dijagnozu SLE, jer se nalaze kod većine sistemskih autoimunskih bolesti, a u manjem procentu i kod zdravih osoba. Zato je važno tražiti druga autoantitela koja bi bila korisna u dijagnostici i proceni aktivnosti bolesti.

II 1.4.2. Anti-nukleozomska antitela

Poslednjih godina ima mišljenja da je nukleozom glavni antigen u patofiziologiji SLE i da su anti-nukleozomska antitela povezana sa organskim oštećenjem. (Amoura i sar., 1999; 2000). Nukleozomi čine osnovnu strukturu hromatina i važni su za kompaktnost DNK u nukleusu ćelije. Nukleozom se sastoji od dve subjedinice sastavljene od 4 histona (H2A, H2B, H3 i H4) koji čine oktamer oko koga je dva puta obmotana DNK. Subjedinice su međusobno povezane vezujućom DNK za koju je vezan histon 1 (Smeenk, 2000). ANA uperena prema hromatinu mogu biti podeljena u tri grupe: 1) antitela koja reaguju sa dvostruko spiralizovanom DNK (dsDNK), 2) antitela koja reaguju sa histonima i 3) antitela koja imaju mnogo veći afinitet za intaktni nukleozom i prepoznaju konformacioni epitop koji se formira vezivanjem DNK za histone (specifična anti-nukleozomska antitela) (Dieker i sar., 2002). Prema tome, anti-dsDNK i anti-histonska antitela zajedno sa specifičnim anti-nukleozomskim antitelima, pripadaju porodici nukleozoma (Amoura i Piette, 2003; Pradhan i sar., 2010). Postoje dokazi in vitro da autoreaktivni T limfociti kod obolelih od SLE prepoznaju nukleozome pre nego samu DNK ili histone. Formiranje nukleozom-specifičnih antitela može predhoditi stvaranju anti-dsDNK i anti-histonskih antitela. Ako je to tačno, onda je gubitak tolerancije prema nukleozomima primarni događaj koji vodi autoimunskom odgovoru u SLE (van Bruggen i sar., 1997).

Anti-nukleozomska antitela su u visokoj korelaciji sa anti-dsDNK antitelima, smatraju se senzitivnijim markerom za SLE, ali su kontradiktorni rezultati o njihovoj korelaciji sa aktivnošću bolesti i zahvatanjem bubrega. Neki autori su mišljenja da nivo anti-nukleozomskih antitela ostaje konstantan tokom bolesti, da ne prate aktivnost bolesti i da nisu vezana za neku određenu kliničku manifestaciju (Ghirardello i sar., 2004). Poslednjih godina nekoliko istraživanja su pokazala da je povećanje cirkulišućih nukleozoma u pozitivnoj korelaciji sa aktivnom bolešću, da se nukleozomi nalaze u glomerulskim depozitima i bazalnoj membrani neoštećene kože kod SLE pacijenata, kao i usku povezanost između nefritisa i prisutnosti anti-nukleozomskih antitela (Bukilica, 2004; Muller i sar., 2008).

Ima saopštenja koja govore o njihovoj glavnoj ulozi u patogenezi lupusnog nefritisa (Kanapathippillai i sar., 2013). Smatra se da su nukleozomi dominantni antigeni kod bolesnika sa SLE, a da su imunski kompleksi koji uključuju nukleozome glavni uzrok oštećenja tkiva. Takodje se smatra da su anti-nukleozomska antitela direktno odgovorna za organska oštećenja (Simon i sar., 2004). Utvrđeno je da je aktivnost enzima dezoksiribonukleaze I, koji je odgovoran za razgradnju nukleozoma, smanjena kod bolesnika sa SLE (Sallai i sar., 2005).

Učestalost anti-nukleozomskih antitela u SLE varira od 50-100%. Prisutnost tih antitela može se koristiti u kombinaciji sa kliničkim nalazima i drugim laboratorijskim ispitivanjima u dijagnostici SLE. Anti-nukleozomska antitela su takodje pronadjena, ali u manjem procentu, kod nekih drugih autoimunskih bolesti, kao što su primarni Sjögrenov sindrom, primarni antifosfolipidni sindrom, skleroderma i mešovita bolest vezivnog tkiva (Amoura i sar., 2000; Gomez-Puerta i sar., 2008).

Neka istraživanja su pokazala da su anti-nukleozomska antitela bolji pokazatelj od anti-dsDNK antitela za aktivnost SLE i aktivan nefritis i da mogu biti koristan marker u dijagnostici i proceni aktivnosti bolesti (Gutiérrez-Adrianzén i sar., 2006). Razumevanje ključnih uloga nukleozoma može omogućiti nove terapijske metode, kao što je indukcija tolerancije subnukleozomske čestice (Amoura i sar., 2000).

2012. god. je objavljena meta analiza koja je pokazala pregled literature o određivanju anti-nukleozomskih antitela, koja su pokazala dobru osetljivost i visoku specifičnost u dijagnostikovanju SLE (Bizzaro i sar., 2012). Takodje su isti autori izvestili da je verovatnoća da osobe sa pozitivnim anti-nukleozomskim antitelima obole od SLE 41 puta veća od osoba sa negativnim anti-nukleozomskim antitelima, dok je za anti-dsDNK verovatnoća 28 puta veća. Te su brojke još impresivnije kod dece, gde anti-nukleozomska antitela imaju odnos izgleda za dijagnozu SLE 146 u odnosu na 51 za anti-dsDNK antitela.

Podaci iz meta analize pokazala su da anti-nukleozomska antitela imaju jednaku specifičnost, ali veću osetljivost i prognostičku vrednost od anti-dsDNK antitela u dijagnozi SLE. Uprkos određenim heterogenostima medju različitim istraživanjima, korišćenje anti-nukleozomskih antitela je, izgleda, merodavnije od anti-dsDNK antitela.

Nove metode za otkrivanje anti-nukleozomskih antitela pokazale su visoku specifičnost i senzitivnost kod bolesnika sa SLE. Pretpostavlja se da bi anti-nukleozomska antitela mogla biti koristan marker pre svega kod pacijenata kod kojih su odsutna anti-dsDNK antitela, prognostički marker za predstojeću egzacerbaciju bolesti i dijagnostički marker lupusnog nefritisa (Koutouzov i sar., 2004; Simon i sar., 2004; Ng i sar., 2006; Hung i sar., 2011; Yung i Chan, 2012).

U tom pravcu su potrebna dodatna istraživanja, kako bi se dobili definitivni odgovori i utvrdio klinički značaj ovih antitela.

II 1.4.3. Anti-C1q antitela

C1q komponenta komplementa je prvi sastojak klasičnog puta aktivacije komplementa i njegova glavna funkcija je da uklanja imunske komplekse iz tkiva i autoantigene stvorene tokom apoptoze. Osim ove uloge, pretpostavlja se da C1q komponenta komplementa ima ulogu u negativnoj selekciji autoreaktivnih B ćelija, te u slučaju njegovog deficita može doći do ekspanzije ovih autoreaktivnih ćelija koje sekretuju patološka autoantitela. C1q komponenta komplementa je glikoprotein koji pripada kolektin familiji sa molekulskom masom od 460 kDa. On ima jedinstvenu sposobnost da se veže za Fc fragment subklase IgG i IgM antitela (Daha i sar., 2011; Mahler i sar., 2013). Nasledni nedostatak ove komponente je poznat faktor rizika za razvoj SLE. Ključni mehanizam u patogenezi SLE je poremećen bubrežni klirens imunskih kompleksa. Medju imunološkim parametrima potrošnja ranih komponenti klasičnog puta aktivacije komplementa, kao što su C1q i C4, snažno je povezana sa razvojem aktivnog SLE. Nizak nivo C1q komponente komplementa, iako povremeno prouzrokovan retkom genetskom abnormalnošću, obično je u vezi sa stvaranjem imunskih kompleksa dsDNK-anti-dsDNK i nukleozom-antinukleozom. Drugi uzrok niskog nivoa C1q komponente komplementa je prisutnost anti-C1q antitela i stvaranje imunskih kompleksa C1q-anti-C1q. (Meyer i sar., 2009).

Od svih antitela koja su usmerena protiv proteina komplementa najpoznatija su anti-C1q antitela (Trouw i sar., 2001a; Norsworthy i Davies, 2003; Mahler i sar., 2013). Antitela usmerena na C1q komponentu komplementa (anti-C1q) su otkrivena 1984. god. u serumu bolesnika sa

SLE. Anti-C1q antitela su monomerična IgG antitela (dominantno IgG1 i IgG2 subklase). Smatra se da su odgovorna za patogenetska zbivanja u lupusnom nefritisu na više načina, pri čemu treba naznačiti ključnu činjenicu da se ova antitela mogu vezati za C1q komponentu komplementa tek kada je ova komponenta komplementa vezana za imunski kompleks ili tkivnu stukturu. Anti-C1q antitela mogu doprineti imunokompleksnoj bolesti tako što učestvuju u formiranju cirkulišućih imunskih kompleksa, koji se potom talože u bubrezima ili u lokalnom formiranju imunskih kompleksa na glomerulskoj bazalnoj membrani (GBM). Naime, C1q komponenta komplementa kao visoko katjonski protein ima izrazitu sklonost da se vezuje za negativno naelektrisanu GBM. Još jedna moguća uloga anti-C1q antitela u patogenezi lupusnog nefritisa bi bila vezana za njegovu ulogu u procesu čišćenja sopstvenih antigena tokom apoptoze. U slučaju poremećaja u procesima otklanjanja apoptotičnog materijala, moguće je da C1q komponenta komplementa, vezujući se za površinu ćelija u apoptozi postaje autoantigen sam po sebi, nalik ostalim antigenima jedra ćelija, koji se normalno ne ispoljavaju na površini i ne izlažu imunom sistemu. Njihova prevalencija u SLE iznosi od 34-47%, a kod bolesnika sa hipokomplementemijom i urtikarijskim vaskulitisom prevalencija je 100% (Martó i sar., 2005). Prevalencija ovih antitela u SLE prema drugim podacima iz literature varira od 30-60% (Potlukova i Kralikova, 2008; Sinico i sar., 2009).

U zdravoj populaciji prevalencija anti-C1q antitela se kreće između 2 i 8% (Wener i sar., 1989; Trendelenburg i sar., 1999; Horvath i sar., 2001; Potlukova i Kralikova, 2008; Mahler i sar., 2013), a raste sa godinama (Siegert i sar., 1993). Poslednjih godina anti-C1q antitela istraživana su u raznim autoimunskim i bubrežnim bolestima, kao i u infektivnim bolestima (Trendelenburg, 2005; Mahler i sar., 2013). Takođe se u visokom procentu ova antitela mogu naći i u mešovitoj bolesti vezivnog tkiva i Felty-jevom sindromu. Prisustvo anti-C1q antitela je čak opisano i u infektivnim bolestima, na primer u hepatitisu C kod 26% bolesnika u odnosu na 10% zdravih ispitanika (Saadoun i sar., 2006), kao i kod 13% HIV inficiranih osoba u odnosu na 5% zdravih osoba (Prohaszka i sar., 1999).

Pojava autoantitela protiv C1q komponente komplementa ima familijarnu povezanost, što znači da postoji genetski faktor rizika, koji zajedno sa faktorima okoline može podstaknuti proizvodnju tih antitela (Hunnangkul i sar., 2008).

Posebnu pažnju je dobila povezanost između anti-C1q antitela i bubrežnog zahvatanja kod bolesnika sa SLE (Seelen i sar., 2003; Mahler i sar., 2013). Tačna i pravovremena dijagnoza lupusnog nefritisa i dalje predstavlja značajan izazov. Serološka identifikacija pogoršanja bubrežne bolesti se preferira u odnosu na ponavljane bubrežne biopsije. Iako je nekoliko ANA povezano sa bubrežnom zahvaćenošću i aktivnošću bolesti (Heidenreich i sar., 2009),

prisutnost anti-C1q antitela, bilo pojedinačno ili u kombinaciji sa drugim serološkim markerima, superiorna je kao prediktor i u korelaciji je sa aktivnim lupusnim nefritisom (Trendelenburg, 2005; Sinico i sar., 2009; Mok i sar., 2010b).

Iako su anti-C1q antitela poznata već više decenija, ona su i dalje predmet naučnog istraživanja. I dalje je veoma aktuelna i nedovoljno ispitana njihova udruženost sa kliničkim manifestacijama i funkcionalnim posledicama. Navodi se da je malo verovatno će se dogoditi relaps lupusnog nefritisa u odsustvu anti-C1q antitela (Mahler i sar., 2013).

Meyer i sar. (2009) su pokazali da anti-C1q antitela mogu biti dobar serološki marker za kasniji razvoj aktivnog proliferativnog glomerulonefritisa kod bolesnika sa SLE. Pacijenti bez anti-C1q antitela su na vrlo niskom riziku za teške proliferativne oblike glomerulonefritisa. Pacijenti sa anti-C1q antitelima imaju oko 50% rizika za lupusni nefritis u sledećoj deceniji, pa stoga zahtevaju redovno praćenje bubrežne funkcije. Istraživanja su pokazala prisustvo anti-C1q antitela kod 20-44% bolesnika sa SLE (Mok, 2010a). Takođe, neke studije su pokazale da je prisutnost anti-C1q antitela nužan uslov za razvoj lupusnog nefritisa. Ima mišljenja da bi praćenje anti-C1q antitela bilo važno za kliničko praćenje SLE bolesnika kao neinvazivni biološki marker zahvatanja bubrega, kako za rano otkrivanje nefritisa, tako i za predviđanje egzacerbacija (Seelen i sar., 2003; Marto i sar., 2005; Tsirogianni i sar., 2009; Chen i sar., 2012; Yin i sar., 2012; Yang i sar., 2012).

Smatra se da su anti-C1q antitela potrebna, ali ne i dovoljna za razvoj egzacerbacije lupusnog nefritisa, kao i da su anti-dsDNA antitela i anti-nukleozomska antitela uz povišene nivoe anti-C1q antitela povezana sa bolešću bubrega (O'Flynn i sar., 2011; Pradhan i sar., 2012).

Uprkos većem broju saopštenja o značaju anti-C1q antitela, i danas testiranje ovih antitela nema značajno mesto u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

II 1.5. Biološki markeri lupusnog nefritisa

Rana dijagnoza i pravovremeni početak lečenja lupusnog nefritisa su ključni za poboljšanje preživljavanja SLE bolesnika. Prognostički značaj lupusnog nefritisa ukazuje na potrebu za utvrđivanje ranih bioloških markera koji mogu predvideti lupusni nefritis. Lečenje lupusnog nefritisa često podrazumeva primenu agresivne terapije, koja sama po sebi nosi rizike za pojavu komplikacija i povezana je sa značajnim morbiditetom (infekcija, malignitet, metabolički poremećaji, sterilitet) i mortalitetom (Rovin i sar., 2007). Ove nuspojave se mogu ublažiti ukoliko se egzacerbacija bubrežne bolesti može predvideti i terapija izmeni u skladu sa tim. Potrebno je razviti specifičnije i manje toksične imunosupresivne lekove, koji bi bili efikasniji i sa manje neželjenih efekata. Takođe je potrebno prepoznati i definisati biološke

markere koji bi mogli da predvide egzacerbaciju bolesti, njenu težinu i odgovor na lečenje (Herbst i sar., 2012). Ovo bi omogućilo lekaru sledeće:

- 1) da započne terapiju rano, sa postizanjem brže remisije i smanjenjem trajanja lečenja;
- 2) da identifikuje bolesnike koji će imati manje ozbiljne epizode pogoršanja i time zahtevati manje agresivno lečenje;
- 3) da skрати trajanje lečenja kod bolesnika koji su predodređeni da brzo reaguju i održavaju trajnu remisiju;
- 4) da produži i intenzivira lečenje kod bolesnika koji neće reagovati brzo i adekvatno.

Odredjivanje terapije na osnovu ovih prediktora treba da pruži opipljivu korist za pacijente (Fiehn i sar., 2003; Houssiau i sar., 2004; Rovin i sar., 2007). Ovakav pristup predstavlja temeljnu promenu u načinu tretmana lupusnog nefritisa i zahteva razvoj prediktivnih modela relapsa bubrežnog oboljenja. Takvi modeli zavise od identifikovanja bioloških markera koji prate aktivnost bubrežnog oboljenja.

Biološki markeri se mogu definisati kao genetski, biološki, biohemijski ili molekularni substrat, čije promene korelišu sa patogeneom bolesti i/ili manifestacijama i mogu se vrednovati kvalitativno i /ili kvantitativno u laboratoriji. Nekoliko metodoloških kriterijuma su potrebni da laboratorijske mere mogu da služe kao pouzdan pokazatelj bolesti: 1) moraju biti biološki i patofiziološki relevantne, 2) moraju biti jednostavne za rutinsku praksu i 3) moraju tačno i osetljivo da reguju na promenu aktivnosti bolesti (Illei i sar., 2004a; Liu i sar., 2009).

S obzirom na kompleksnost etiopatogeneze, heterogenost kliničkih manifestacija i različite stepene progresije bolesti medju obolelima od SLE, normalno je očekivati da određeni biološki marker SLE bude povezan samo sa jednim određenim aspektom bolesti. Na primer, neki biološki markeri mogu da se koriste u ranoj i tačnoj dijagnozi, neki mogu pomoći u identifikovanju pojedinaca koji su skloni razvoju bolesti ili pacijenata koji su na riziku za razvoj teških formi SLE sa lošom prognozom, a neki mogu biti korisni u odredjivanju težine bolesti ili praćenju progresije bolesti; drugi biološki markeri bi mogli biti specifični za zahvatanje pojedinih organa ili sistema organa, a neki se mogu koristiti za procenu terapijskog odgovora. Ova "individualnost" bioloških markera podržava zapažanje da do današnjih dana, ni jedan marker nije prihvaćen kao "lupusni biološki marker." Konačno, dijagnoza, procena aktivnosti i razumevanje patogeneze SLE verovatno zahtevaju čitav "panel" bioloških markera koji obuhvataju različita laboratorijska i klinička obeležja (Illei i sar., 2004b; Liu i sar., 2009).

Uprkos brojnim istraživanjima još uvek nema potvrđenih bioloških markera koji tačno odražavaju status relapsa bolesti. Otkriće novih markera lupusnog nefritisa ili potvrda o

već poznatim i primenjivanim koje će doneti buduće vreme, u značajnoj meri će rešiti problem adekvatnog lečenja i bržeg uvođenja u stabilnu i potpunu remisiju bolesti (Rovin i sar., 2007; Rovin i Zhang, 2009).

II 1.5.1 Tradicionalni biološki markeri lupusnog nefritisa

Najčešći tradicionalni serološki testovi za procenu egzacerbacije lupusnog nefritisa su treća i četvrta komponenta komplemента (C3, C4) i anti ds-DNK antitela. Literatura o komplementu i anti-DNK antitelima kao biološkim markerima istovremenog ili budućeg relapsa SLE je u najboljem slučaju nekonzistentna.

Istraživanje Rovina sa sar. (2005) je pokazalo da serijsko praćenje C3 i C4 komponente komplemента ne može biti pokazatelj budućeg relapsa nefritisa. Dijagnoza i ozbiljnost bubrežnog zahvatanja su procenjeni na osnovu proteinurije, serumskog kreatinina i sedimenta urina (Birmingham i sar., 2006; Rovin i sar., 2007). Petri sa sar. (1991) je pokazala da hipokomplementemija i anti-DNK antitela prate recidiv SLE u samo 54%, odnosno 27% bolesnika. U prospektivnom istraživanju kod 202 bolesnika koji su imali 27 bubrežnih relapsa, senzitivnost i specifičnost za predviđanje pogoršanja lupusnog nefritisa je bila 56% i 74% za prethodni pad C3 komponente komplemента, 53% i 65% za prethodni pad C4 komponente komplemента, a 53% i 69% za prethodno povećanje anti-DNK antitela (Esdaile i sar., 1996; Rovin i sar., 2007). Ho sa sar. (2001a,b) je pokazao da prethodni padovi u nivou C3 i C4 komponente komplemента, kao i prethodna povećanja anti-DNK antitela ne predviđaju buduće bubrežne relapse.

Nasuprot tome, drugi istraživači su saopštili rezultate koji govore o značaju anti-DNK antitela u predikciji egzacerbacije bubrežne bolesti sa senzitivnošću i specifičnošću između 90 i 100%. Pri tome je pad nivoa C3 i C4 komponente komplemента bio manje osetljiv prediktor pogoršanja lupusnog nefritisa. Potencijalni razlozi za odstupanje u rezultatima tih studija uključuju nedostatak jedinstvene definicije relapsa, različite testove za ocenu relapsa i različite tehnike određivanja parametara.

U kliničkoj praksi se redje od drugih markera koriste anti-C1q antitela, ali ima saopštenja koja govore da ova antitela mogu biti značajan biološki marker lupusnog nefritisa (Trendelenburg i sar., 1999; Oelzner i sar., 2003; Marto i sar., 2005; Mahler i sar., 2013). Istraživanja su pokazala da učestalost, osetljivost, specifičnost i pozitivna i negativna prediktivna vrednost za anti-C1q antitela iznose respektivno 50% do 71%, 71% do 100%, 58% do 92%, 27% do 87% i 81% do 100%. Tri studije su pokazale negativnu prediktivnu vrednost za anti-C1q antitela

97% do 100%, sugerišući da se aktivni lupus ne javlja u odsustvu anti-C1q antitela (Rovin i sar., 2007).

II 1.5.2. Monocitni hemoatraktant protein-1 kao biološki marker lupusnog nefritisa

U patogenezi lupusnog nefritisa i oštećenja bubrežnog parenhima ključni imunološki posrednici su citokini i hemokini (Kiani i sar., 2009). Hemokin monocitni hemoatraktant protein-1 (MCP-1) je snažan hemotaktički faktor monocita u glomerulima tokom bubrežnog oštećenja (Barbado i sar., 2010). MCP-1 podstiče povećanje intacelularnog kalcijuma, koji utiče na oslobađanje superoksidnog anjona i lizozomskih enzima. Takođe stimuliše proizvodnju adherentnih molekula i citokina. Mnogi citokini i proinflamatorni medijatori mogu uzrokovati proizvodnju MCP-1 u mezangijumskim ćelijama glomerula, endotelnim ćelijama, tubulo-intersticijskim, ali i glatko-mišićnim ćelijama (Marks i sar., 2008). Dokazano je da je povećanje tubulske MCP-1 ekspresije snažno udruženo sa infiltracijom monocita i fibrozom intersticijuma kod pacijenata sa lupusnim nefritisom. To sugerise da MCP-1 učestvuje u patogenezi tubulsko-intersticijskog oštećenja, nakupljanju monocita i fibrozi intersticijuma (Barbado i sar., 2010).

Uzimajući u obzir da je u inflamatornoj bolesti bubrega leukocitna infiltracija posredovana proinflamatornim hemokinima, hemokin MCP-1 je dokazano patogen za bubrežna oštećenja u mišjem lupusnom nefritisu i značajno povezan sa humanim lupusnim nefritisom (Zoja i sar., 1998; Nelson i sar., 1998; Rovin i Phan, 1998; Rovin, 2000; Kim i sar., 2002; Kelley i Rovin, 2003; Kiani i sar., 2009). MCP-1 se smatra jednim od markera bubrežne inflamacije, ali nije specifičan samo za lupusni nefritis. Prisutan je u visokom nivou kod bolesnika sa dijabetesom, Ig A nefritisom, kod određenih vrsta vaskulitisa, kao i kod drugih glomerulopatija (Rovin i Zhang, 2009; Barbado i sar., 2010). Jedan od načina za otkrivanje ekspresije MCP-1 u oštećenjima glomerula je merenje nivoa MCP-1 u urinu, koji je povišen kod bolesnika sa glomerulonefritisom (Tucci i sar., 2008; Li i sar., 2008). Rezultati Barbada i sar. (2010) su pojačali ulogu MCP-1 u urinu kao biomarkera aktivnosti lupusnog nefritisa. Takođe su pokazali da je proizvodnja MCP-1 minimalna ili nemerljiva kod pacijenata bez bubrežnog zahvatanja.

U longitudinalnoj studiji na manjem broju bolesnika praćen je nivo urinarnog MCP-1. Njegovo povećanje pojavilo se 2-4 meseca pre relapsa lupusnog nefritisa. Nakon primenjenog odgovarajućeg tretmana za lupusni nefritis, urinarni MCP-1 ostao je visok najmanje 4 meseca,

a pokazana su 3 obrasca odgovora. Kod kliničkog poboljšanja (50%) urinarni MCP-1 je pao na nivo kontrole, dok je kod bolesnika koji su pokazali da nema poboljšanja (25%) urinarni MCP-1 ostao povišen. U preostalih 25% urinarni MCP-1 uporno je povišen iako je došlo do kliničkog poboljšanja, što otvara mogućnost da urinarni MCP-1 pokazuje subkliničku upalu u ovoj grupi (Rovin i sar., 2007).

Urin je potencijalni izvor novih bioloških markera lupusnog nefritisa. Prednost urina za tu svrhu su njegova pristupačnost i činjenica da je urin komponenta koja direktno odražava patološka zbivanja unutar bubrega (Li i sar., 2006). Iako je ponekad teško razlikovati da li je sastojak u urinu filtriran ili lokalno proizveden, njegovo poreklo neće biti važno ukoliko se potvrdi kao biološki marker. Za ispravno tumačenje bioloških markera iz urina, mora se uzeti u obzir i činjenica da je moguća kontaminacija iz donjeg dela urinarnog trakta.

Iako se u literaturi govori o brojnim kandidatima za biološke markere lupusnog nefritisa, uključujući ne samo MCP-1, već i druge hemokine, citokine, proinflamatorne faktore i faktore rasta, još uvek niko od njih nije sa sigurnošću potvrdio validnost. Očigledno je da ne mogu ni svi citokini koji imaju patogenu ulogu u lupusnom nefritisu biti markeri bolesti. Dobar primer za to je interleukin-8 (IL-8), čiji nivo u urinu nije pokazatelj aktivnosti lupusnog nefritisa (Rovin i sar., 2007). Pored ostalih, kao potencijalni biološki markeri pominju se i urinarni lipokalin povezan sa gelatinozom neutrofila (NGAL), transferin, α 1-kiseli glikoprotein, ceruloplazmin, lipokalin-tip prostaglandin D-sintetaza, hepcidin, slabi izazivač apoptoze nalik na faktor-tumorske nekroze (*TNF like weak inducer of apoptosis* -TWEAK) i dr. (Rubinstein i sar., 2010). Teško je odlučiti da li će veći potencijal imati markeri iz urina ili seruma, ali je sigurno da će morati biti testirani na velikoj, etnički raznolikoj populaciji. Takođe, oni mogu predstavljati ujedno i terapijske ciljeve specifične za lupusni nefritis. Malo je verovatno da bi jedan biološki marker bio dovoljan, već će biti potreban veći broj koji će činiti "panel" bioloških markera (Rovin i Zhang, 2009; Ahearn i sar., 2012). Dobijanje neinvazivnog prognostičkog markera je veoma važno, a u cilju poboljšanja kliničkog sagledavanja tih bolesnika (Morimoto i sar., 2009).

II 1.6. Kliničke manifestacije kod bolesnika sa SLE

Kliničke manifestacije su raznovrsne i složene, s obzirom na broj organskih sastava koji mogu biti pogodjeni bolešću. Pacijenti doživljavaju egzacerbacije u različitim stupnjevima, kao i razdobljima bolesti. Ekstenzivne varijacije u kliničkoj slici su prisutne među pacijentima, ali i kod istog pacijenta tokom vremena.

Opšti znakovi i simptomi bolesti kao što su groznica, umor i gubitak težine su česti. Koža, mišićno-koštani sistem i respiratorni sistem su prvenstveno pogodjeni (D'Cruz, 2006; Pons-Estel i sar., 2010; Maidhof i Hilas, 2012). Najčešće zahvatanje kože je u vidu leptirastog eritema na licu, koji ima osobinu fotosenzitivnosti.

Ostali simptomi na koži i sluzokoži su: alopecija, Raynaud-ov fenomen i oronazalne ulceracije (Slika 2). Muskuloskeletna zahvaćenost podrazumeva najčešće artralgijske i/ili artritise i mijalgije (Benseler i Siverman, 2005; Rahman i Isenberg, 2008). Pleuralni izliv i plućna hipertenzija se takodje opisuju.



Slika 2. Raynaud-ov sindrom na šakama kod bolesnice sa SLE

SLE takodje utiče na kardiovaskularni (KVS), gastrointestinalni, hematološki sistem, na bubrege i CNS. Zahvatanje KVS podrazumeva najčešće pojavu perikarditisa, ali se opisuje i miokarditis, endokarditis i koronaritis (Hall i sar., 2005; Sitia i sar., 2009). Kod pacijenata sa SLE se opisuje ubrzana i rana ateroskleroza zbog hronične inflamacije, ali i zbog efekata primenjene terapije glikokortikoidima i imunosupresivima (Petrović, 2004; D'Cruz, 2006; Maidhof i Hilas, 2012). Promene na krvnim sudovima su moguće i u sklopu sekundarnog vaskulitisa (Slika 3), koji može biti rezistentan na terapiju i završiti letalnim ishodom.



Slika 3. Sekundarni vaskulitis kod bolesnice sa SLE rezistentan na terapiju

Hematološke promene uključuju anemiju, leukopeniju i/ili trombocitopeniju. Prisutnost antifosfolipidnih antitela može dovesti do tromboza i spontanog gubitka ploda (Ercan i sar., 2009).

SLE bolesnici sa CNS manifestacijama mogu imati glavobolje, depresiju, anksioznost, kognitivne poremećaje ili moždani udar. Bubrežno zahvatanje u SLE obično rezultuje pojavom proteinurije i nefrotskog sindroma, smanjenom funkcijom bubrega, uz porast azotnih produkata. Bolesnici sa zahvatanjem bubrega imaju lošiju prognozu, sa verovatnim napredovanjem ka end-stage renalnoj bolesti, koja može biti opasna po život. Oko 50% pacijenata sa SLE razvije lupusni nefritis, koji je glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta (Bagavant i Fu., 2009; Nowling i Gilkeson, 2011).

1.6.1. Lupusni nefritis

Lupusni nefritis je jedna od najozbiljnijih manifestacija u SLE i važan prediktor lošeg ishoda (Mitić i sar., 1992; Petrović i sar., 2002; Saxena i sar., 2011). Javlja se u oko 40-70% bolesnika sa SLE. Zavisno od težine bolesti 10-30% tih pacijenata će napredovati do end-stage renalnog oštećenja. Mehanizmi koji dovode do upale bubrega nisu potpuno jasni, ali se čini da autoantitela igraju ključnu ulogu. Disregulacija apoptoze u SLE verovatno dovodi do stvaranja antitela. Glavni autoantigeni su nukleozomi i DNK. Dokazi koji govore u prilog višestepenog razvoja lupusnog nefritisa uključuju inicijalno vezivanje autoantitela za

hromatinske fragmente u mezangijumskom matriksu, koji nadalje indukuju mezangijumsku inflamaciju i dovode do stvaranja i depozicije sekundarnog nekrotičnog hromatina u glomerulskoj bazalnoj membrani. To favorizuje vezivanje antitela, aktivaciju komplementa i razvoj membranoproliferativnih glomerulskih lezija. Anti-DNK antitela IgG klase imaju veliki potencijal u pokretanju lupusnog glomerulonefritisa; ostali izotipovi (IgA i IgE), kao i autoantitela na druge ciljne molekule (npr. anti-C1q, anti-C reaktivni protein) mogu potencirati i "ovekovečiti" bubrežne lezije. Isto tako, zaštitna autoantitela su takodje verovatna u SLE (IgM anti-DNK, pentraksin 3). Dakle, lupus nefritogena-antinefritogena antitela "orkestriraju" balansom između oštećenja i odbrane bubrežnog tkiva (Doria i Gatto, 2012).

Vrsta i spektar bubrežnog oštećenja mogu ostati nedijagnostikovani do potpunog razvoja nefritičkog ili nefrotskog sindroma sa povećanim rizikom od pojave end-stage bolesti bubrega. Zahvatanje bubrega se obično javlja unutar prvih nekoliko godina od pojave SLE. Rana i pravovremena biopsija bubrega je korisna kod bolesnika sa patološkim nalazom urina i/ili smanjenom glomerulskom filtracijom. Patohistološki nalaz čini osnovu za određivanje terapijskog protokola. Biopsija pruža vitalne prognostičke informacije na temelju patohistološke klasifikacije o stepenu aktivnosti, hroničnosti i imunopatogenezi (Dimitrijević i sar., 2002; Ortega i sar., 2010). Renalna biopsija je "zlatni standard" za potvrdu dijagnoze i egzacerbacije lupusnog glomerulonefritisa. Patohistološka klasifikacija lupusnog nefritisa je definisana prema kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije (WHO), a modifikovana od strane Medjunarodnog društva za nefrologiju i bubrežnu patologiju (ISN/RPS) sa dodatkom nekoliko potklasa i klase VI, koja obuhvata sklerozirajuće promene (Weening i sar., 2004). Nalaz pozitivnog bojenja za imunoglobuline IgG, IgA i IgM sa C1q, C3 i C4 komponentama komplementa, predstavlja "*full house*" uzorak za lupusni nefritis. Biopsiju bubrega treba razmotriti kod SLE pacijenata sa proteinurijom većom od 1g/24h, sa i bez aktivnog urinarnog sedimenta, posebno kod prisutnog serološki aktivnog lupusa ili kod oštećenja bubrežne funkcije. Neki stručnjaci preporučuju biopsiju bubrega na nižem pragu proteinurije (npr ≥ 500 mg/24 h).

Ponavljjanje bubrežne biopsije treba razmotriti kod bolesnika sa uporno serološki aktivnom bolešću, jer pruža informacije o sledećem: 1) histološka transformacija razreda lupusnog nefritisa, 2) stepen preostale aktivnosti u bubrezima, i 3) opseg hroničnih ireverzibilnih promena i njihova progresija od početka imunosupresivnog lečenja. Ti podaci mogu pomoći u donošenju odluke o nastavku tretmana (Mok, 2012). Iako je biopsija bubrega "zlatni standard" za utvrđivanje patohistološke klase lupusnog nefritisa, relativnog stepena

aktivnosti i hroniciteta u glomerulima, ona je skupa, invazivna metoda, koja nosi rizik. Serijske biopsije su nepraktične u praćenju lupusnog nefritisa. Zbog toga se poslednjih godina intenzivno istražuju potencijalni novi biološki markeri, koji bi ukazivali na zahvatanje bubrega i pre pojave kliničkih znakova, odnosno za otkrivanje subkliničkih formi bolesti, kako bi se poboljšala prognoza i praćenje terapijskog odgovora (Mok, 2010a).

Lupusni nefritis je karakterističan po proizvodnji anti-dsDNK antitela i imunološki posredovanih lezija na nivou glomerulskih, vaskularnih i tubulo-intersticijumskih prostora u bubregu (Chan i sar., 2002; Rekvig i sar., 2004; Yung i sar., 2005; Lewis i sar., 2005; Yung i Chan, 2012). Ako se ne leči dolazi do propadanja normalnog bubrežnog parenhima i njegove zamene vezivnim tkivom. U lupusnom nefritisu se smenjuju epizode relapsa i remisije u kojima se frekvencija egzacerbacija razlikuje između pojedinih pacijenata. Kliničke manifestacije aktivnog lupusnog nefritisa su proteinurija, aktivan urinarni sediment i progresivna renalna disfunkcija.

Tradicionalno se mislilo da je lupusni nefritis rezultat glomerulskog taloženja DNK/anti-dsDNK kompleksa. Neki noviji radovi takodje govore da primarno mesto u patogenezi lupusnog nefritisa ima taloženje imunskih kompleksa DNK-antiDNK, što ima za posledicu glomerulsko oštećenje. Terapijski protokoli koji se danas primenjuju u lupusnom nefritisu nisu posebno i ciljano usmereni na smanjenje DNK-antiDNK imunskih kompleksa. Medjutim, smanjenje nivoa antitela i time nivoa imunskih kompleksa se javlja nakon primene imunosupresivne terapije, a pad u nivou anti-dsDNK u serumu prati klinički napredak u većini studija (Toong i sar., 2011).

Suprotno ovim shvatanjima, drugi autori daju primat nukleozomu i identifikuju ga kao jedan od glavnih autoantigena. Specifična anti-nukleozomska antitela pronađena su u većini SLE bolesnika. Poslednjih godina primećeno je da su nukleozomi zajedno sa drugim lupusnim autoantigenima u apoptotičnim telima na površini apoptotičnih ćelija. Sistemsko oslobađanje je normalno sprečeno brzim uklanjanjem apoptotičnih ćelija. Berden i sar. (2002) su saopštili da se ukoliko apoptoza prevazilazi kapacitet uklanjanja i/ili čišćenja oslobađaju nukleozomi. Nadalje, tokom apoptoze autoantigeni se mogu menjati što ih još više čini imunogenim. Nukleozomi takodje igraju ključnu ulogu u evoluciji tkivne lezije, posebno glomerulonefritisa. U lupusnom nefritisu nukleozomi, anti-nukleozomska antitela i nukleozom-Ig kompleksi su otkriveni u glomerulskim imunskim depozitima, što podržava ove rezultate (Pradhan i sar., 2010).

Uprkos poboljšanjima u dugoročnom opstanku bolesnika sa SLE, pacijenti koji razvijaju nefritis još uvek imaju lošu prognozu sa desetogodišnjim preživljavanjem 88% u

poredjenju sa 94% za bolesnike bez nefritisa. Uporište za lečenje lupusnog nefritisa su kortikosteroidi u kombinaciji sa ciklofosfamidom ili mikofenolat-mofetilom za indukcijske terapije i kortikosteroidi u kombinaciji sa azatioprinom ili mikofenolat-mofetilom za terapiju održavanja. Ovi lekovi imaju brojne neželjene efekte i bez obzira na njihovu primenu do 20% bolesnika sa nefritisom će i dalje napredovati do end-stage stadijuma bubrežne insuficijencije. Zato je potrebno razmotriti nove, sigurnije i efikasnije terapijske strategije (Djukanović i sar., 2002; Toong i sar., 2011). Glavni faktori rizika za razvoj hronične bubrežne insuficijencije kod pacijenata sa lupusnim nefritisom su uporna proteinurija i dislipidemija (Reich i sar., 2011). Druga saopštenja govore da su prediktori loše prognoze lupusnog nefritisa prisutnost hipertenzije, bubrežna insuficijencija, masivna proteinurija i visok indeks aktivnosti lupusnog nefritisa (Kammoun i sar., 2011).

Demografski faktori, kao što su starost i pol, prognostički su pokazatelji u nekim studijama, pri čemu se navodi da su osobe sa juvenilnim početkom bolesti i osobe muškog pola na riziku za teže forme lupusnog nefritisa (Andrade i sar., 2007; Sato i sar., 2012).

S obzirom da je lupusni nefritis jedan od glavnih prediktora morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata sa SLE, veoma je važno utvrditi biološke markere koji bi mogli da ga predvide i odrede njegovu aktivnost.

II 1.7. Procena aktivnosti bolesti

Procena aktivnosti bolesti kod bolesnika sa SLE je važna iz više razloga. Odluka o daljem načinu lečenja, koja podrazumeva povećanje ili smanjivanje dotadašnje doze leka ili uvođenje novog leka, uz zadržavanje starog ili njegovo obustavljanje, zavisiće od stepena aktivnosti SLE. Tokom perioda aktivne bolesti mogu se pojaviti reverzibilne ili ireverzibilne promene u različitim organima ili sistemima organa. Iz tog razloga je važno otkriti faze aktivnosti bolesti i reagovati odgovarajućom terapijskom merom pre nego što promene u organima postanu ireverzibilne (Petrović, 2010). Na osnovu različitog stepena aktivnosti bolesti, mogu se formirati odgovarajuće grupe bolesnika sa SLE, koje se zatim mogu porediti u multicentričnim kliničkim studijama. Primena indeksa aktivnosti u svakodnevnoj kliničkoj praksi može u krajnjem ishodu da poboljša prognozu obolelih od SLE.

Sagledavanje SLE sa kliničkog, terapijskog, prognostičkog i istraživačkog aspekta podrazumeva procenu 3 komponente bolesti:

- aktivnosti bolesti,

- oštećenja tkiva i organa koja nastaju u toku SLE kao posledica same bolesti, primenjene terapije, pridruženih stanja i komplikacija i
- kvaliteta života (Lam i Petri, 2005).

Precizna definicija aktivnosti bolesti još nije ustanovljena, ali se ona može približno definisati kao postojanje reverzibilnih manifestacija u osnovi inflamatornog procesa. Na terenu reverzibilnih dešavanja tokom aktivne bolesti, ukoliko izostane adekvatno lečenje, vremenom se javljaju ireverzibilna oštećenja koja uveliko doprinose krajnjem ishodu bolesti. Zbog toga se klasifikovanje bolesnika sa SLE prema aktivnosti njihove bolesti vrši radi:

- procene toka bolesti,
- procene odgovora na lečenje,
- prognoze ishoda bolesti,
- sprovodjenja studija.

Aktivnost bolesti se grubo može podeliti na kliničku i serološku komponentu. Pri tome, kod bolesnika može postojati klinički mirna, ali serološki aktivna bolest. To zahteva pažljivo praćenje bolesnika i eventualno započinjanje ili promenu dotadašnjeg načina lečenja da ne bi promakao prelaz u klinički aktivnu bolest. Procena aktivnosti bolesti u SLE može biti kvalitativna i kvantitativna.

U savremenom pristupu u proceni aktivnosti bolesti kod pacijenata sa SLE koriste se tri vrste instrumenata:

- 1) globalna ocena lekara (*Physician's global assessment*)
- 2) indeksi aktivnosti bolesti
- 3) procena bolesnika o njihovom zdravstvenom stanju (*Patient's global assessment*).

Osnova svake kvalitativne procene bolesti je anamneza i fizički pregled, uz dopunske dijagnostičke procedure.

Aktivnost bolesti odražava tip i izraženost zahvaćenosti organa u posmatranom vremenskom periodu. Da bi se kvantitativno izrazila aktivnost bolesti, neophodno je da postoji instrument kojim se ona može proceniti. Zbog toga su reumatolozi iz centara širom sveta pokušali da obrazuju takav instrument koji bi koristio kao pouzdano sredstvo za poredjenje iskustava iz domena SLE. Takav instrument treba da zadovolji određene kriterijume, a njihov minimum bi se mogao svesti na: validnost, pouzdanost i osetljivost da detektuju promenu. Danas još uvek ne postoji univerzalno prihvaćen metod za procenu globalne i organ-specifične aktivnosti bolesti. Razvijeno je više od 60 različitih indeksa za procenu aktivnosti SLE, ali su najšire prihvaćeni: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI), *European Consensus Lupus Activity Measurement* (ECLAM),

British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), *Systemic Lupus Activity Measure (SLAM)* i *Lupus Activity Index (LAI)*. Pokazano je da ovi indeksi aktivnosti mogu biti validna mera aktivnosti bolesti i da dobro korelišu sa globalnom ocenom lekara (Ward i sar., 2000; Gladman i sar., 2002; ACR, 2004.; Isenberg i sar., 2005; Mosca i sar., 2010). Definicija pogoršanja bolesti i odgovora na terapiju su predloženi na osnovu indeksa. Međutim, kriterijumi za remisiju bolesti nisu jasno definisani sem za SLEDAI (Mosca i Bombardieri, 2006).

Strand sa sar. (1999) je izvestio da se pokušava razviti konsenzus o primeni mera za kliničko ispitivanje kod SLE bolesnika. Izdvojio je 6 indeksa aktivnosti: BILAG, SLEDAI, ECLAM, LAI, SLAM i *National Institutes of Health SLE Index Score (SIS)*. Ovi indeksi su potvrđeni u kohortnim studijama da odražavaju promene aktivnosti bolesti, a saopšteno je da se njihovo korišćenje u randomizovanim kliničkim ispitivanjima još uvek istražuje.

SLEDAI je formiran u Torontu (Bombardier i sar. 1992. god.). Procenjuje aktivnost u 9 sistema organa na osnovu prisustva ili odsustva 24 varijable u toku pregleda i do 10 dana pre pregleda (Prilog 3). Opseg vrednosti je od 0 do 105. Bolest se klasifikuje na osnovu zbira na sledeći način: bez aktivnosti SLEDAI=0, niska aktivnost SLEDAI=1-5, umerena aktivnost SLEDAI=6-10, visoka aktivnost SLEDAI=11-19 i veoma visoka aktivnost SLEDAI ≥ 20 . Najviše bodova, ukupno 8 nosi nefritis, vaskultis i lupus CNS-a. U ovom indeksu postoji precizna definicija svakog obeležja. Porast zbira SLEDAI za 3 ili više indeksnih bodova u odnosu na prethodni pregled označeno je kao pogoršanje bolesti. Smanjenje zbira SLEDAI za 3 indeksna boda u odnosu na prethodnu procenu označava smanjenje aktivnosti, dok porast ili smanjenje zbira SLEDAI do 3 indeksna boda označava perzistentno aktivnu bolest (Fortin i sar., 2000; Gladman i sar., 2000a). Zbir jednak nuli znači da je bolest u remisiji. Za SLEDAI za potrebe longitudinalnih opservacijskih studija dizajnirane su revidirane verzije SLEDAI-2K i SELENA-SLEDAI koje se našle primenu i u kliničkoj praksi. (Mosca i Bombardieri, 2006). Od strane meksičkih reumatologa oformljen je i Mex-SLEDAI (Guzmán i sar., 1992). On predstavlja pojednostavljenu verziju SLEDAI indeksa jer ne razmatra laboratorijske imunološke rezultate. Opseg vrednosti zbrova za Mex-SLEDAI je od 0 do 32.

Ghaussy sa sar. (2004) je koristio SLEDAI za poredjenje aktivnosti bolesti između Latinoamerikanaca i kavkaske populacije i pokazao je da nema značajne razlike u SLEDAI, ali je grupa Latinoamerikanaca imala veću učestalost artritisa, niže vrednosti komplementa i veću upotrebu kortikosteroida.

ECLAM je razvijen 1992. god. od strane evropske grupe reumatologa koji su uključivali 29 centara iz 14 zemalja, a na osnovu analize simptoma i laboratorijskih pokazatelja u grupi od 704 pacijenta obolela od SLE (Vitali i sar., 1992). Tom prilikom su

odabrani klinički i laboratorijski poremećaji koji najbolje korelišu sa globalnom procenom aktivnosti bolesti od strane lekara iz svakog uključenog centra. Kombinacija 15 kliničkih i laboratorijskih varijabli se pokazala da je najbolji pokazatelj aktivnosti bolesti u SLE. Skorovanjem varijabli dobija se numerička vrednost od 0 do 10, koja služi za procenu aktivnosti SLE (Prilog 4). Dodatni bodovi se dodeljuju za aktivnu bubrežnu bolest, hemoliznu anemiju ili zahvaćenost CNS-a, ukoliko su jedino prisutni. Validnost, pouzdanost i senzitivnost ovog upitnika višestruko je potvrđena. Upitnik je pokazao visoku validnost i senzitivnost za procenu SLE u odraslih i dece. Pokazao je validnost i za retrospektivni proračun aktivnosti bolesti iz podataka u istorijama bolesti pacijenata, kao i za prospektivne studije (Ward i sar., 2000; Mosca i sar., 2000; Brunner i sar., 2003; ACR, 2004). On predstavlja praktično prvi indeks, čije se formiranje temeljilo na podacima vezanim za veliki broj bolesnika sa SLE iz velikog broja centara u različitim zemljama.

Pouzdanost i vrednost upitnika LAI je takodje dokazana (Petri i sar., 1992; Petrović, 1995). Originalni upitnik se popunjava za 1 minut, a sastoji se iz 5 delova koji procenjuju simptome i znake bolesti i odgovarajuće terapijske i laboratorijske varijable koje odražavaju aktivnost bolesti u periodu od prethodne dve sedmice (Prilog 5). Procenjuju se samo manifestacije koje su posledica aktivne bolesti. Pritom se ukupna ocena lekara (prvi deo), kao i procena četiri simptoma bolesti (drugi deo) i četiri zahvaćena organska sistema (treći deo) kvantifikuje ocenom od 0 do 3 prema skali koja odgovara vizuelnoj ("*visual analog scale*"- VAS). Pri tome 0 označava odsustvo, a 3 maksimalnu aktivnost bolesti. U četvrtom delu se procenjuje upotreba lekova: dnevna doza glikokortikoida (GK) preračunata prema ekvivalentnoj dozi prednizona vrednuje se od 0-3 poena zavisno od visine, a primena bilo kog imunosupresivnog leka donosi 3 poena. U petom delu se vrednuju, takodje sa 0-3 poena, laboratorijski pokazatelji: 1) proteinurija, 2) anti-dsDNK antitela i 3) ukupna hemolizna aktivnost komplementa ili C3 komponente komplementa. Zbirni rezultat (*LAI score*) se dobija računom kojom se obezbeđuje veće učešće ocene ozbiljnih manifestacija bolesti, naročito zahvat organskih sistema u konačnoj vrednosti LAI, koja može da varira u opsegu od 0-3 (Petrović, 1995).

Indeks aktivnosti BILAG je formiran 1984.god. od strane BILAG grupe i zasnovan je na principu "namere lekara za lečenjem" (Stoll i sar., 1996; Isenberg i Gordon, 2000). Meri aktivnost SLE u 8 kategorija (opšte manifestacije, mukokutane, neurološke, muskulo-skeletne, kardiovaskularno/respiratorne, vaskulitisne, bubrežne i hematološke). Ukupan zbir za BILAG indeks pokazuje dobru korelaciju sa globalnom procenom lekara, kao i sa procenom bolesnika o svom zdravstvenom stanju. Nešto slabija korelacija je nadjena izmedju pojedinačnih

komponenti ovog indeksa sa globalnom procenom lekara. To se naročito odnosi na korelaciju globalne procene lekara sa neurološkom, muskulo-skeletnom i vaskulitisnom komponentom. Zbog komplikovanog načina izračunavanja ovaj indeks nije u širokoj upotrebi, osim od strane Britanaca. Njegova prednost u odnosu na ostale indekse, koji mere samo globalnu aktivnost bolesti, je ta što BILAG daje uvid u aktivnost bolesti po sistemima (Stoll i sar., 1996; Brunner i sar., 1999; Isenberg i Gordon, 2000).

Globalna ocena lekara data je od strane istraživača na osnovu anamneze, fizičkog pregleda i učinjenog dopunskog ispitivanja. Ocena iznosi od 0 do 3, pri čemu je 0 bez aktivnosti, 1 odgovara blagoj aktivnosti, 2 umerenoj, a ocena 3 je dodeljena za izraženu aktivnost bolesti. Nedostatak globalne ocene lekara je što objektivnost procene zavisi od iskustva lekara. Medjutim, u nedostatku drugih referentnih instrumenata, globalna ocena lekara je ostala "zlatni standard" za medjusobno upoređivanje indeksa aktivnosti bolesti (Petri i sar., 1992).

Procena bolesnika o njihovom zdravstvenom stanju podrazumeva popunjavanje određenih upitnika od strane pacijenata, koji sadrže pitanja o njihovom zdravstvenom stanju. Analizom odgovora na postavljena pitanja, utvrđeno je da između procene lekara i procene od strane bolesnika uglavnom postoji neslaganje (Neville i sar., 2000). Preme ovom autoru, uzrok može ležati u činjenici da pacijenti procenu aktivnosti bolesti temelje na svom psihičkom statusu, a lekari se više oslanjaju na fizičke posledice bolesti. Uzrok tome je, delimično, i činjenica da bolesnik može preceniti ili potceniti svoje subjektivno stanje, dok lekar ima na raspolaganju i objektivne metode određivanja stepena aktivnosti bolesti.

Uprkos preporukama EULAR-a o obaveznoj proceni aktivnosti SLE, korišćenje indeksa aktivnosti još uvek nije zaživelo u kliničkoj praksi, bar ne na našim prostorima. Još uvek nema definitivnih preporuka koji indeks primenjivati u kliničkom radu, koji ima najveću pouzdanost i validnost, kao i koji indeks je najosetljiviji na promene tokom vremena.

II 1.8. Procena oštećenja organa kod bolesnika sa SLE

Promene koje nastaju u tkivima i organima obolelih od SLE u toku aktivne faze bolesti su u početku reverzibilne, ukoliko se preduzmu odgovarajuće terapijske mere. Ireverzibilne promene izazivaju trajna oštećenja organa. Oštećenja u SLE nastaju zbog same bolesti, primenjene terapije, prvenstveno kortikosteroidne i citostatske, kao i zbog pridruženih stanja i komplikacija (Hanly, 1997; Fortin i sar., 1998). Da bi se oštećenje procenilo, potreban je validan i pouzdan instrument. Od strane SLICC/ACR grupe je 1993. god. oformljen indeks oštećenja

za SLE- *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for SLE- SLICC/ACR Damage Index* (SDI) (Gladman i sar., 1996). Oštećenje tkiva i organa se definiše kao ireverzibilna promena koja nije uslovljena aktivnim zapaljenjem i prisutna je bar 6 meseci. SDI procenjuje oštećenje u 9 sistema organa i 3 komplikacije bolesti (Gladman i Urowitz, 1999). Svako obeležje je precizno definisano u rečniku za SLICC/ACR indeks oštećenja i nosi odgovarajući broj bodova. Ponovljena epizoda nosi 2 boda, ali se ista lezija ne može računati dva puta. Ukupan zbir za indeks oštećenja iznosi 47 (Prilog 6).

Poslednjih godina došlo je do razvoja i praktične primene indeksa za procenu aktivnosti, oštećenja organa i kvaliteta života (engl. QOL) kod bolesnika sa SLE. Ti indeksi se koriste u kliničkim istraživanjima i randomizovanim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, ali ne i u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Mnoge studije su pokazale slabe korelacije izmedju aktivnosti bolesti, oštećenja i percepcije samog bolesnika o njegovom zdravstvenom stanju, što upućuje da ove mere procenjuju drugačije aspekte stanja pacijenta i da ih sveukupno treba vrednovati (Neville i sar., 2000; Wang i sar., 2001; Stoll i sar., 2004; Mosca i Bombardieri, 2006).

Hanly (1997) je ispitivanjem, koje je obuhvatilo 96 bolesnika sa SLE, pokazao da nije bilo korelacije izmedju aktivnosti bolesti, merenom indeksom SLEDAI, oštećenja organa merenim indeksom SDI i kvaliteta života merenim upitnikom SF-20. I ovi rezultati pokazuju da postoje najmanje tri nezavisne dimenzije zdravstvenog statusa u SLE, i to- aktivnost bolesti, kumulativno oštećenje i kvalitet života. Nadalje, stepen aktivnosti bolesti i ireverzibilno oštećenje ciljnih organa nisu jedine odrednice kvaliteta života bolesnika sa SLE.

To ukazuje na potrebu stvaranja jednog složenog indeksa koji bi istovremeno procenjivao aktivnost, oštećenje i kvalitet života. Uprkos brojnim naporima, pronalaženje takvog indeksa je još uvek u povoju (Karassa i sar. 2003; Mosca i Bombardieri, 2006).

II 1.9. Kvalitet života bolesnika sa SLE

Od vremena kada je Svetska zdravstvena organizacija definisala pojam zdravlja počinje da raste interesovanje i za kvalitet života, koji danas ima značajno mesto u praksi zdravstvene zaštite i naučno-istraživačkog rada. Kvalitet života povezan sa zdravljem reflektuje procenu ispitanika i njegovo zadovoljstvo trenutnim stepenom funkcionisanja u poredjenju sa onim što smatra da je moguće ili idealno. Pojedini istraživači smatraju da je

kvalitet života širi pojam od zdravlja, jer obuhvata i parametre kao što su životni standard, uslovi stanovanja, zadovoljstvo na radu, harmoničan život u porodici, odnosi sa drugim ljudima i dr., te se on ne može precizno definisati.

Nedoumice su nastale i u ranim devedesetim godinama prošlog veka izdvajanjem "kvaliteta života u vezi sa zdravljem" prema opštem "kvalitetu života", koji su neispravno često korišćeni naizmenično. Kvalitet života u vezi sa zdravljem (*Health Related Quality of Life-HRQOL*) definiše se kao percepcija bolesnika o uticaju bolesti i odgovarajućeg lečenja na njihovu fizičku i radnu sposobnost, socijalnu komunikaciju, psihičko stanje i telesno zdravlje. On sadrži najmanje 4 osnovne dimenzije:

- fizičko funkcionisanje (samozbrinjavanje, fizičke aktivnosti, društvene aktivnosti),
- simptomi povezani sa bolešću i/ili lečenjem,
- psihičko funkcionisanje (emocionalno stanje i kognitivno funkcionisanje),
- društveno funkcionisanje (socijalna interakcija).

Često u praksi postoji neslaganje u proceni zdravstvenog stanja između procene lekara i procene od strane pacijenta. Uzrok tome je, delimično i činjenica da bolesnik može preceniti ili potceniti svoje subjektivno stanje, dok lekar ima na raspolaganju i objektivne metode određivanja stepena aktivnosti bolesti (fizički pregled, laboratorijske analize, dopunske dijagnostičke metode).

U cilju adekvatne procene uspešnosti lečenja neophodna je i percepcija bolesnika o njihovom fizičkom i psihičkom zdravlju i stepenu integrisanosti u društvenu zajednicu. Najčešće korišćeni standardizovani upitnik za procenu kvaliteta života preko procene fizičkog, psihološkog, mentalnog i socijalnog domena je Kratka forma upitnika za procenu kvaliteta života SF-36 (*The Medical Outcome Survey Short Form 36*), mada se razvijaju i SLE-specifični upitnici za procenu kvaliteta života (Gladman i sar., 1999; Mc Elhone i sar., 2006; Sule i Petri, 2006; Demas i Costenbader, 2009; Jolly i sar., 2010; Tamayo i sar., 2010). Kratka forma upitnika za procenu kvaliteta života SF-36 je formirana sa namerom da proceni kvalitet života u vezi sa zdravljem u opštoj populaciji. Autori Ware i Sherbourne (1992) su konstruisali upitnik kao rezultat dvogodišnje medicinske studije ishoda pacijenata sa hroničnim oboljenjima.

Upitnik SF-36 sadrži 36 pitanja grupisanih u 8 domena, kao i pitanje u vezi promene statusa. Pomenuti domeni su sledeći: fizičko funkcionisanje, ograničenje zbog fizičkih teškoća, ograničenje zbog emocionalnih teškoća, vitalnost i energija, emotivni status, socijalno funkcionisanje, bol i opšte zdravlje. Takođe sadrži i tri zbirna, opšta domena, a koja proističu iz prethodnih osam: fizičko zdravlje, mentalno zdravlje i ukupno zdravlje. Odgovori

se boduju od 0 do 100, prema raspoloživom ključu, pri čemu viši rezultati pokazuju bolji kvalitet života (Prilog 7).

Većina istraživanja koja ispituju kvalitet života se baziraju na korišćenju upitnika SF-36. Njihova prednost je ta što omogućavaju poredjenje kvaliteta života kod bolesnika sa SLE u odnosu na druge hronične bolesti (Kiani i sar., 2010; Yazdany, 2011). Osim toga, upitnici su već prošli opsežno testiranje i prilagodjeni su različitim kulturama i jezicima. Medjutim, nedostatak SF-36 je što nije dovoljno osetljiv na promene tokom vremena. Neke studije su pokazale da SF-36 nije dovoljno osetljiv u longitudinalnim studijama, a nedostaju i neki domeni koji su posebno relevantni za populaciju obolelu od SLE, kao što su umor ili san. (Yazdany, 2011). Upravo su tri specifična lupus instrumenta LupusQoL, SLEQoL i L-QoL napravljeni kako bi rešili neke od pomenutih ograničenja (Tolosa i sar., 2010; Yazdany, 2011). Ima saopštenja koja govore o postojanju korelacije izmedju SF-36 i specifičnih upitnika za lupus (Garsia-Carrasco i sar., 2012; Devilliers i sar., 2012).

Pitanja u SF-36 pokrivaju ili poslednju sedmicu pre procene (akutna verzija) ili su ograničena na poslednje četiri sedmice (hronična verzija).

Dosadašnji rezultati su kontradiktorni o korelaciji izmedju indeksa aktivnosti, stepena oštećenja kod obolelih od SLE i kvaliteta života (Hanly 1997; Strand i sar., 1999; Wang i sar., 2001; Stoll i sar., 2004; Mocc i sar., 2009). U odnosu na opštu polpulaciju SF-36 skor je za 30-40% lošiji kod pacijenata sa SLE.

Potrebna su dodatna istraživanja radi utvrđivanja strategije koja može poboljšati kvalitet života kod obolelih od SLE (Thumboo i Strand, 2007).

II 1.10. Procena intenziteta zamora kod bolesnika sa SLE

SLE često karakteriše umor sa značajnim uticajem na fizičko funkcionisanje. 53-80% bolesnika sa SLE identifikuje umor kao jedan od svojih glavnih simptoma. Ne postoji jasan konsenzus o definiciji umora. Piper je definisala umor kao "neobičan, nenormalan ili ekstreman osećaj kompletne telesne slabosti nesrazmeran ili nevezan za delatnost ili napor". Umor može biti težak, čak i kada je bolest u remisiji. Studije su pokazale da je umor kod bolesnika sa SLE bio sličan umoru obolelih od Lajmske bolesti ili multiple skleroze i značajno veći nego u opštoj populaciji (Ahn i Ramsey-Goldman, 2012). Smatra se da je jedan od glavnih uzroka morbiditeta kod SLE bolesnika hronični, progresivni umor, koji smanjuje kvalitet života, čime se povećava rizik od radne nesposobnosti sa posledničnim ogromnim

zdravstvenim troškovima (Wang i sar., 2001; Da Costa i sar., 2006; Panopalis i sar., 2008; Al Dhanhani i sar., 2009; Ramsey-Goldman i Rothrock, 2010; Ahn i Ramsey-Goldman, 2012).

Etiologija umora u SLE je multifaktorska i povezana je sa fizičkom aktivnošću, gojaznošću, kvalitetom spavanja, depresijom, anksioznošću, nedostatkom socijalne podrške, raspoloženjem, kognitivnom disfunkcijom, nedostatkom vitamina D, komorbiditetima kao što je fibromijalgija, sa aktivnošću bolesti i dr. Prethodne studije su pokazale uticaj aerobnog treninga ili vežbi za jačanje mišića na poboljšanje zdravstvenog ishoda uključujući umor i kvalitet života (Ramsey-Goldman i sar., 2000; Tench i sar., 2002.; Carvalho i sar., 2005; Ahn i Ramsey-Goldman, 2012). Ima više od 30 različitih mernih instrumenata za umor, ali se najčešće koristi Skala zamora (*Fatigue Severity Scale- FSS*). Skala zamora se sastoji od 9 izjava, sa mogućim ponudjenim odgovorima koji se gradiraju od 1 do 7, pri čemu 1 označava odgovor "uopšte se ne slažem", a 7 označava odgovor "slažem se u potpunosti". Pitanja u Skali intenziteta zamora se odnose na period od prethodna 14 dana. Izračunava se prosečna vrednost od ukupnog zbira dobijenih ocena za svako pitanje, odnosno izjavu, koja se odnosi na intenzitet zamora, kao i na stepen njegovog uticaja na fizičku aktivnost i motivisanost. Zamor se gradira kao ozbiljan ukoliko prosečna vrednost na Skali intenziteta zamora iznosi više od 4 (Prilog 8).

Ovaj instrument je posebno razvijen za pacijente sa SLE i ima valjane psihometrijske osobine uključujući unutrašnju konzistentnost i validnost. Predloženo je da se poboljšanje ili odgovor od 15% smanjenja u FSS smatra klinički važnim, ali se takodje naglašava da je potrebno da buduća istraživanja testiraju ovu preporuku (Ad Hoc Committee on SLE, 2007; Ahn i Ramsey-Goldman, 2012). S obzirom da je umor jedan od primarnih simptoma kod bolesnika sa SLE, potrebno je poboljšati merenje umora za upotrebu u kliničkim istraživanjima, što bi pomoglo pravljenju adekvatnijeg terapijskog vodiča.

III RADNA HIPOTEZA

Za uspešno lečenje i kontrolu SLE neophodna je precizna procena aktivnosti bolesti i pravovremeno uvođenje ili promena terapije, što može da dovede do remisije bolesti i sprečavanja ili odlaganja oštećenja zahvaćenih organa i komplikacija lečenja.

Klinički tok i prognoza SLE su različiti za svakog bolesnika pojedinačno. Otkrivanje novih bioloških markera koji će imati prediktivni karakter u odnosu na tok bolesti i efikasnost primenjene terapije, predstavlja značajan korak za optimalni način lečenja ovih bolesnika.

Lupusni nefritis je jedna od najozbiljnijih manifestacija u SLE i važan prediktor lošeg ishoda. Očekuje se da nivo bioloških markera bude u značajnoj korelaciji sa aktivnošću bolesti i lupusnog nefritisa, ali i od značaja za otkrivanje subkliničkih formi lupusnog nefritisa.

Realno je očekivati da bi primena novih serumskih i urinarnih markera u kombinaciji sa konvencionalnim kliničkim parametrima mogla da poboljša mogućnost za predviđanje egzacerbacije bolesti, poboljša tok i prognozu kod obolelih od SLE i poboljša terapijski pristup.

IV CILJ ISTRAŽIVANJA

1. Ispitati aktivnost bolesti kod pacijenata sa SLE korišćenjem više indeksa aktivnosti-SLEDAI, ECLAM i LAI i utvrditi njihove međusobne korelacije, kao i njihovu korelaciju sa globalnom ocenom lekara.
2. Ispitati stepen ireverzibilnih promena na organima korišćenjem indeksa oštećenja SDI kod obolelih od SLE.
3. Ispitati kvalitet života kod obolelih od SLE korišćenjem upitnika SF-36.
4. Ispitati međusobnu korelaciju kod bolesnika sa SLE izmedju ispitivanih indeksa aktivnosti, indeksa oštećenja (SDI) i kvaliteta života.
5. Odrediti prevalenciju anti-dsDNK, anti-nukleozomskih i anti C1q-antitela kod bolesnika sa SLE, kao i njihovu specifičnost i senzitivnost za dijagnozu SLE.
6. Odrediti moguću povezanost nivoa anti-dsDNK, anti-nukleozomskih i anti-C1q antitela sa kliničkom aktivnošću SLE i lupusnog nefritisa.
7. Utvrditi korelaciju izmedju hemokina MCP-1 u serumu i urinu sa aktivnošću SLE i lupusnog nefritisa i ispitati njegov značaj u proceni bubrežne funkcije.

V ISPITANICI I METODE

Istraživanje je obuhvatilo na prospektivan način 85 bolesnika sa SLE, hospitalizovanih u Klinici za reumatologiju Instituta "Niška Banja" tokom 2011. god., kod kojih je dijagnoza postavljena na osnovu revidiranih ACR kriterijuma iz 1997. god. Istraživanje je vršeno i u Naučno-istraživačkom centru za biomedicinu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu, kao i u Centru za medicinsku biohemiju Kliničkog centra u Nišu. Svi bolesnici su sagledani i obradjeni po jedinstvenoj metodologiji. Kontrolnu grupu je činilo 30 zdravih osoba. Svi ispitanici su pre uključivanja u istraživanje bili informisani o ciljevima istraživanja, a svoju saglasnost za učešće potvrdili su potpisivanjem informativnog pristanka za učešće u istraživanju. Etički komitet Medicinskog fakulteta u Nišu dao je saglasnost za sprovođenje ovog istraživanja (rešenje br. 01-244-5). Istraživanje je takodje odobreno od strane Etičkog komiteta Instituta za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja" (rešenje br. 03- 13661/1).

V 1. ISPITANICI

Od ukupnog broja ispitanika, 85 (73, 91%) je imalo SLE i činili su studijsku SLE grupu, a 30 (26,09%) ispitanika je bilo zdravo i oni su činili kontrolnu grupu.

Ispitivanu grupu činili su bolesnici sa SLE koji su ispunjavali sledeće kriterijume:

- starost veća od 18 godina,
- definitivna dijagnoza SLE postavljena prema revidiranim ACR kriterijumima iz 1997. god. uz prisustvo najmanje 4 od ukupno 11 kriterijuma (Prilog 1).

Kriterijumi isključenja iz studije obuhvatili su bolesnike na hroničnom programu dijalize.

Kontrolnu grupu činile su 30 klinički zdravih osoba, koje su bile bez opterećenja za imunološke, inflamatorne i bubrežne bolesti.

Svi pacijenti su klinički obradjeni u Institutu za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja" u Niškoj Banji tokom hospitalizacije u Klinici za reumatologiju Instituta.

Ispitanici studijske grupe bili su prosečne starosti $45,27 \pm 9,71$. Starost ispitanika se kretala od 22 do 64 godine. Prosečna starost kontrolne grupe bila je $44,7 \pm 9,55$.

U SLE grupi bilo je 78 (91,77%) žena i 7 (8,23%) muškaraca, a u kontrolnoj grupi 27 (90%) žena i 3 (10%) muškarca. Obe grupe su bile homogene u pogledu starosti i pola. Odnos obolevanja ženskog prema muškom polu u studijskoj grupi iznosi 11,4:1, a zastupljenost ženskog u odnosu na muški pol u kontrolnoj grupi iznosi 9:1.

V 2. METODE

V 2.1. Klinička obrada bolesnika

Nakon detaljno uzetih anamnestičkih podataka svim bolesnicima urađjen je fizički pregled. Dijagnostičke metode podrazumevale su pored laboratorijske dijagnostike i primenu elektrokardiografije (EKG), radiografije grudnog koša i koštano-zglobnog sistema, koštanu denzitometriju, ehosonografski pregled srca i trbušnih organa, 24 h holter monitoring, kolor dopler krvnih sudova vrata, patohistološku analizu materijala dobijenog biopsijom bubrega, elektroencefalografiju (EEG), elektomioneurografiju (EMNG), kao i pregled kompjuterizovanom tomografijom (CT) ili magnetnom rezonancom (MR).

Pored kliničkog pregleda i pomenutih dijagnostičkih metoda, svim bolesnicima je procenjen stepen aktivnosti bolesti korišćenjem indeksa aktivnosti SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*), ECLAM (*European Consensus Lupus Activity Measure*), i LAI (*Lupus Activity Index*), koji se zasnivaju na primeni standardizovanih upitnika (Prilozi 3-5). Procena aktivnosti bolesti vršena je i pomoću globalne ocene lekara-*Physician's global assessment*.

Stepen oštećenja je procenjen korišćenjem standardizovanog indeksa oštećenja *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for SLE (SLICC/ACR Damage Index - SDI)* (Prilog 6). Kvalitet života je procenjen na osnovu standardizovanog upitnika *Medical Outcome Survey Short Form 36 (SF-36)* (Prilog 7), a intenzitet zamora u grupi obolelih i u kontrolnoj grupi pomoću Skale zamora- *Fatigue Severity Scale (FSS)* (Prilog 8).

Zahvatanje različitih organa i sistema određivano je prema važećim kriterijumima. Za dijagnozu lupusnog nefritisa bilo je neophodno prisustvo perzistentne proteinurije 0,5 g/24 h ili nadjene tri puta i/ili nalaz patološkog sedimenta urina. S obzirom da ne postoji opšte prihvaćena klasifikacija i dijagnostički kriterijumi za lupus CNS-a, a da su mogući poremećaji raznovrsni u širokom rasponu od blagih kognitivnih poremećaja do teških manifestacija akutnog lupusnog cerebritisa ili cerebrovaskularnog inzulta koji ugrožavaju život bolesnika, za dijagnozu lupusa CNS-a je bila neophodna potvrda od strane neuropsihijatra uz nalaz MR mozga.

U isto vreme kada je vršen klinički pregled i procenjena aktivnost bolesti uzimani su i uzorci seruma i urina, koji su zatim centrifugirani i zamrznuti na -70°C do momenta određivanja laboratorijskih parametara.

V 2.2. Laboratorijska dijagnostika

V 2. 2. 1. Standardne laboratorijske analize

Svim bolesnicima pored standardne biohemijske dijagnostike uradjene su i imunološke analize: ANA, C3 komponenta komplemента, imunski kompleksi, anti-dsDNK antitela, anti-Sm antitela, anti-Ro antitela, anti-La antitela, lupusni antikoagulans, antikardiolipinska antitela, anti- β 2 GP1 antitela. Prisustvo specifičnih autoimunskih antitela u serumu je određivano kvantitativnom imunoenzimskom metodom (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*)- ELISA testom na automatskom ELISA čitaču Alegria firme Orgentec (Germany). Za otkrivanje antifosfolipidnih antitela u ovom radu su upotrebljeni sledeći testovi: ELISA za merenje koncentracije antikardiolipinskih antitela i anti- β 2 GP1 antitela, kao i modifikovani koagulacijski test - aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme (APTT) za otkrivanje lupusnog antikoagulansa.

Autoantitela su određivana na Alegria Test Stip-ovima, koji su obeleženi barkodom za svako antitelo, tehnikom indirektnе imunološke reakcije.

Ova istraživanja su vršena u Centru za medicinsku biohemiju Kliničkog centra u Nišu, a određivanje lupusnog antikoagulansa je vršeno u Zavodu za transfuziologiju u Nišu.

V 2.2.2. Određivanje anti-nukleozomskih i anti-C1q antitela

Pored standardnih analiza meren je i nivo anti-nukleozomskih antitela i anti-C1q antitela kod obolelih od SLE i kod kontrolne grupe. Prisustvo ovih antitela je određivano ELISA testom na automatskom ELISA čitaču Alegria firme Orgentec (Germany). Autoantitela su određivana na Alegria Test Stip-ovima, koji su obeleženi barkodom za svako antitelo, tehnikom indirektnе imunološke reakcije. Granične vrednosti za pozitivnost ispitivanih antitela su određene prema uputstvu proizvođača i iznose za anti-dsDNK ≥ 25 U/ml, za anti-nukleozomska ≥ 20 U/ml i za anti-C1q ≥ 10 U/ml. Maksimalne moguće vrednosti antitela su iznosile: za anti-dsDNK 200 U/ml, za anti-nukleozomska 200 U/ml i za anti-C1q 100 U/ml. I ova istraživanja su vršena u Centru za medicinsku biohemiju Kliničkog centra u Nišu.

V 2.2.3. Odredjivanje MCP-1 u serumu i urinu

Nivo MCP-1 u serumu i urinu meren je *sandwich enzyme immunosorbent assay* metodom prema uputstvu proizvođača R&D Systems, Inc. Minneapolis, Unated States of America. Proizvođač nije preporučio cut-off vrednosti serumskog i urinarnog MCP-1. Vrednosti su izražene u pg/ml.

Odredjivanje nivoa MCP-1 u urinu i serumu kod obolelih od SLE i kontrolne grupe je radjeno u Naučno-istraživačkom centru za biomedicinu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu.

V 2. 3. Procena aktivnosti bolesti

Na osnovu anamneze, fizičkog pregleda, laboratorijskih analiza i nalaza dopunskih dijagnostičkih metoda, vršena je procena aktivnosti bolesti na osnovu popunjavanja upitnika i odredjivanja vrednosti indeksa aktivnosti za svakog pacijenta, pri čemu su korišćeni upitnici za indekse SLEDAI, ECLAM i LAI. Takodje je vršena procena aktivnosti bolesti korišćenjem globalne ocene lekara.

SLEDAI procenjuje aktivnost u 9 sistema organa na osnovu prisustva ili odsustva 24 varijable u toku pregleda ili do 10 dana pre pregleda (Prilog 3). Opseg vrednosti je od 0-105. Bolest se klasifikuje na osnovu zbira na sledeći način:

- bez aktivnosti 0
- niska aktivnost 1-5
- umerena aktivnost 6-10
- visoka aktivnost 11-19
- veoma visoka aktivnost ≥ 20 .

Ispitanici su podeljeni u 2 grupe, pri čemu su prvu grupu činili pacijenti čija je bolest bila bez aktivnosti, sa niskom ili umerenom aktivnošću (SLEDAI <10), a drugu grupu ispitanici sa visokom i veoma visokom aktivnošću (SLEDAI ≥ 11).

ECLAM je sličan indeksu SLEDAI, ali se različito boduju pojedine zajedničke manifestacije bolesti (Prilog 4). Sastoji se iz 15 izabranih varijabli, čijim se skorovanjem dobija numerička vrednost od 0 do 10. Dodatni bodovi se dodeljuju za aktivnu bolest, hemoliznu anemiju ili zahvaćanost CNS-a, ukoliko su jedini prisutni.

LAI se sastoji od pet delova, koji procenjuju simptome i znake bolesti i odgovarajuće terapijske i laboratorijske varijable koje održavaju aktivnost bolesti u periodu od prethodne

dve sedmice (Prilog 5). Vrednost zbira za LAI se dobije kao aritmetička sredina ovih delova. Originalni upitnik se popunjava za 1 minut. Pritom se ukupna ocena lekara (prvi deo), kao i procena četiri simptoma bolesti (drugi deo) i četiri zahvaćena organska sistema (treći deo) kvantifikuje ocenom od 0 do 3 prema skali koja odgovara vizuelnoj ("visual analog scale"-VAS). Pri tome 0 označava odsustvo, a 3 maksimalnu aktivnost bolesti. U četvrtom delu se procenjuje upotreba lekova: dnevna doza glikokortikoida preračunata prema ekvivalentnoj dozi prednizona vrednuje se od 0 do 3 poena zavisno od visine, a primena bilo kog imunosupresivnog leka donosi 3 poena. U petom delu se vrednuju, takodje sa 0 do 3 poena, laboratorisjki pokazatelji: 1) proteinurija, 2) anti-dsDNA antitela i 3) ukupna hemolizna aktivnost komplementa ili C3 komponente komplementa. Zbirni rezultat (*LAI score*) se dobija računicom kojom se obezbedjuje veće učešće ocene ozbiljnih manifestacija bolesti, naročito zahvat organskih sistema u konačnoj vrednosti LAI, koja može da varira u opsegu od 0 do 3.

Globalna ocena lekara data je od strane istraživača na osnovu anamneze, fizičkog pregleda i učinjenog dopunskog ispitivanja. Ocena iznosi od 0 do 3, pri čemu je 0- bez aktivnosti, 1 odgovara blagoj aktivnosti, 2 umerenoj, a ocena 3 je dodeljena za izraženu aktivnost.

Ispitivana grupa je takodje bila podeljena prema zahvaćenosti bubrega na grupu sa lupusnim nefritisom i bez lupusnog nefritisa. Grupa sa lupusnim nefritisom je bila podeljena na aktivni i neaktivni lupusni nefritis. Grupu sa aktivnim lupusnim nefritisom su činili bolesnici sa perzistentnom proteinurijom 0,5 g/24 h i/ili nalazom patološkog sedimenta urina. Grupu sa neaktivnim lupusnim nefritisom su činili pacijenti koji su u nekoj fazi tokom bolesti imali lupusni nefritis, ali su u momentu pregleda bili u remisiji. Procena glomerulske filtracije kod svih ispitanika vršena je pomoću *Modification of Diet Renal disease* formule (MDRD).

V 2. 4. Procena oštećenja organa kod bolesnika sa SLE

Oštećenje je definisano kao ireverzibilna promena koja nije uslovljena aktivnim zapaljenjem, pojavljuje se posle ataka lupusa, utvrđena je kliničkim procenjivanjem i prisutna je bar 6 meseci. Procena oštećenja je vršena pomoću specijalnog upitnika SDI, koji procenjuje stanje u 9 sistema organa i 3 komplikacije bolesti (Prilog 6). Svako obeležje je precizno definisano u rečniku za SLICC/ACR indeks oštećenja i nosi odgovarajući broj bodova. Ponovljena epizoda nosi 2 boda, ali se ista lezija ne može računati dva puta. Ukupan zbir za indeks oštećenja iznosi 47.

V 2. 5. Procena kvaliteta života bolesnika sa SLE

Procena kvaliteta života kod svih ispitanika vršena je korišćenjem upitnika SF-36 (Prilog 7). Upitnik sadrži 36 pitanja grupisanih u 8 domena, kao i pitanje u vezi promene statusa. Pomenuti domeni su sledeći: fizičko funkcionisanje, ograničenje zbog fizičkih teškoća, ograničenje zbog emocionalnih teškoća, vitalnost i energija, emotivni status, socijalno funkcionisanje, bol i opšte zdravlje. Takodje sadrži i tri zbirna, opšta domena, a koja proističu iz prethodnih osam: fizičko zdravlje, mentalno zdravlje i ukupno zdravlje. Odgovori se boduju od 0-100, prema raspoloživom ključu, pri čemu viši rezultati pokazuju bolji kvalitet života.

V2.6. Procena intenziteta zamora kod bolesnika sa SLE

Za merenje zamora korišćena je Skala intenziteta zamora FSS, koja se sastoji od 9 izjava, sa mogućim ponudjenim odgovorima koji se gradiraju od 1 do 7, pri čemu 1 označava odgovor "uopšte se ne slažem", a 7 označava odgovor "slažem se u potpunosti" (Prilog 8). Pitanja u Skali intenziteta zamora se odnose na period od prethodnih 14 dana. Izračunava se prosečna vrednost od ukupnog zbira dobijenih ocena za svako pitanje, odnosno izjavu, koja se odnosi na intenzitet zamora, kao i na stepen njegovog uticaja na fizičku aktivnost i motivisanost. Zamor se gradira kao ozbiljan ukoliko prosečna vrednost na Skali intenziteta zamora iznosi više od 4.

V 3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Unos, tabelarno i grafičko prikazivanje podataka obavljeno je korišćenjem MS Office Exel programa. Rezultati statističke analize prikazani su tabelarno i grafički. Statistički proračuni su vršeni programom Sigmastat 3.5.

Atributivni parametri su predstavljeni učestalostima i procentima, a kontinualni (merljivi) parametri su predstavljeni srednjim vrednostima (X) i standardnim devijacijama (SD), medijanom (Md), koeficijentom varijacije (CV) i 95% intervalom pouzdanosti (95% CI). Koeficijent varijacije je određivan kao mera homogenosti ispitivanih uzoraka ispitanika u odnosu na ispitivane parametre. Pod homogenim uzorkom podrazumeva se onaj kod koga je CV maksimalno 30.

Hi kvadrat test ili Fišerov test egzaktne verovatnoće nulte hipoteze (kada je neka od očekivanih frekvencija obeležja bila niža od 5 korišćeni su kao neparametrijski testovi za poredjenje učestalosti pojedinih atributivnih numeričkih parametara.

Studentovim t-testom zavisnih (uparenih) uzoraka (pri normalnim raspodelama) i Mann-Whitney U testom (pri raspodelama parametara koji odstupaju od normale) vršeno je testiranje statističke značajnosti razlike vrednosti kontinualnih parametara između dveju grupa.

Povezanost kontinualnih veličina utvrđivana je Pearsonovim koeficijentom linearne korelacije (r).

Analiza *Receiver operating characteristic curve* (ROC krive) je korišćena da bi dobili vrednosti površine ispod krive (AUC), koja nam je omogućila da utvrdimo pouzdanost laboratorijskog testa, kao i optimalnu graničnu vrednost, odnosno cut-off.

Statistička značajnost je procenjivana na vrednostima $p < 0,05$.

VI REZULTATI

VI 1. DESKRIPTIVNA ANALIZA KLINIČKIH I SEROLOŠKIH NALAZA KOD BOLESNIKA SA SLE

VI 1.1. Demografska obeležja ispitanika

Ispitivanje je obuhvatilo 85 bolesnika sa SLE i 30 zdravih osoba kontrolne grupe. Ispitivane grupe su bile homogene po godinama starosti i polu. Prosečna starost obolelih od SLE u vreme ispitivanja je iznosila $45,27 \pm 9,71$ godina, najmladji bolesnik je imao 22, a najstariji 64 godine. Dva (2,35%) bolesnika (1 ženskog i 1 muškog pola) su imala juvenilni početak bolesti. Prosečna starost kontrolne grupe bila je $44,7 \pm 9,55$. U SLE grupi bilo je 78 (91,77%) žena i 7 (8,23%) muškaraca, a u kontrolnoj grupi 27 (90%) žena i 3 (10%) muškarca. Odnos obolevanja ženskog prema muškom polu je iznosio 11,1:1. Obe grupe su bile homogene u pogledu starosti i polnoj distribuciji (Tabela 2).

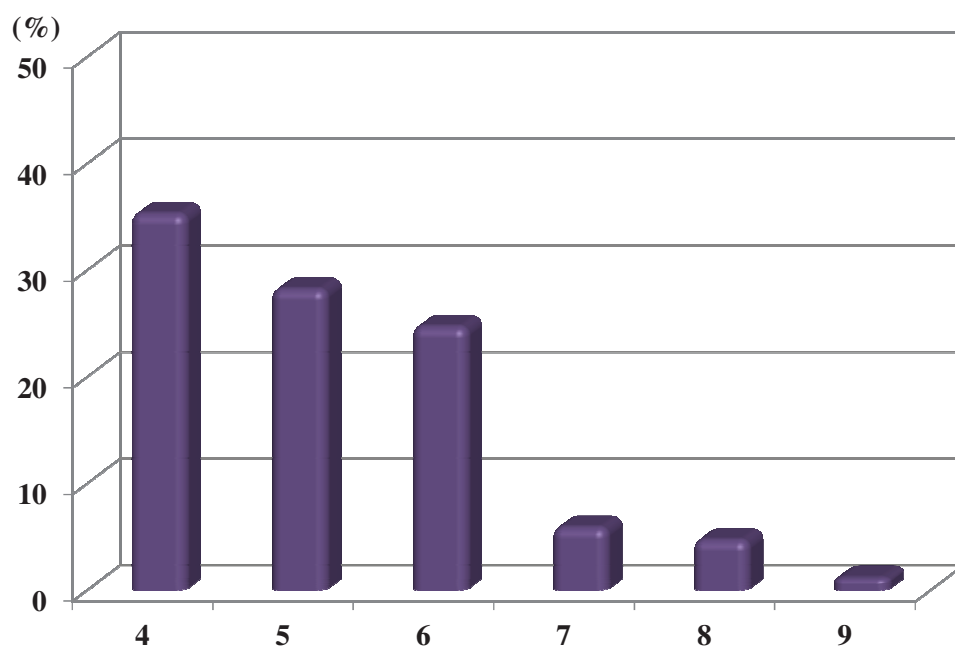
Tabela 2. Demografske karakteristike ispitanika.

	Kontrola (n=30)	SLE (n=85)
Pol (M/Ž)	3/27	7/78
Starost (god.)	$44,7 \pm 9,55$	$45,27 \pm 9,71$
Trajanje bolesti (god.)		$10,37 \pm 7,99$
Starost na početku bolesti (god)		$34,90 \pm 9,39$
Starost u vreme Dg (god.)		$35,88 \pm 9,66$
Vreme do Dg bolesti (mes.)		$13,05 \pm 15,32$

Prosečno trajanje bolesti ispitivane grupe je iznosilo $10,37 \pm 7,99$ god. (najkraće 1 mesec, najduže 29 godina), a prosečna starost u vreme početka bolesti je iznosila $34,90 \pm 9,39$ godina. Najmladji bolesnik u vreme početka bolesti je imao 10 godina, a najstariji 58 godina, medijana iznosi 34 godine. Prosečno vreme od pojave simptoma bolesti do postavljanja dijagnoze je iznosilo $13,05 \pm 15,32$ meseci (Tabela 2).

VI 1.2. Zastupljenost dijagnostičkih kriterijuma kod bolesnika sa SLE

Uslov za ulazak u studiju bila je sigurna dijagnoza SLE, što podrazumeva ispunjavanje najmanje četiri od 11 mogućih dijagnostičkih kriterijuma ACR iz 1997. god, kao i starost iznad 18 godina.

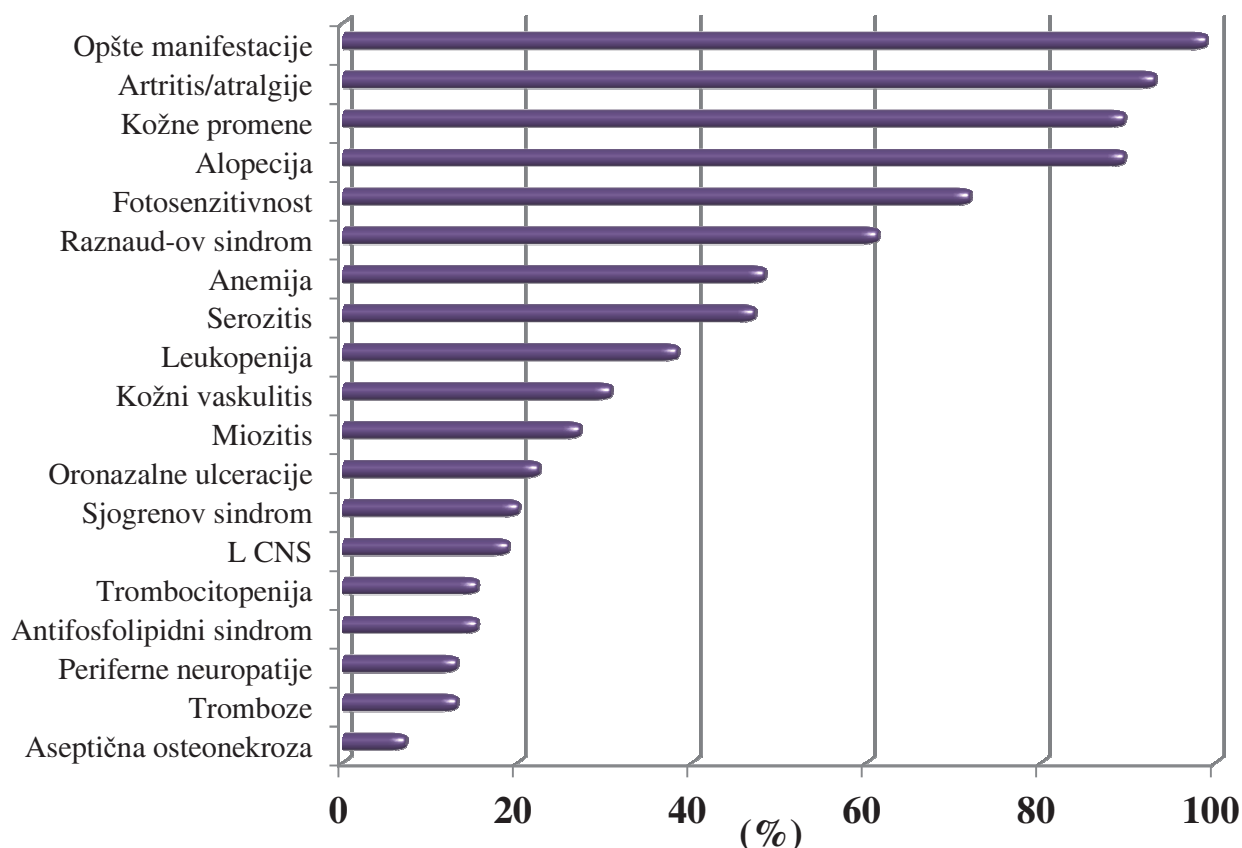


Grafikon 1. Broj kriterijuma prilikom postavljanja dijagnoze kod SLE bolesnika

Grafikon 1. prikazuje broj kriterijuma koje su bolesnici ispunili prilikom postavljanja dijagnoze. Najveći broj bolesnika je ispunjavao 4 i 5 kriterijuma, medijana je iznosila 5 (najmanje 4, najviše 9 kriterijuma). Srednja vrednost broja kriterijuma je iznosila $5,2 \pm 1,19$.

VI 1.3. Kliničke karakteristike bolesnika sa SLE

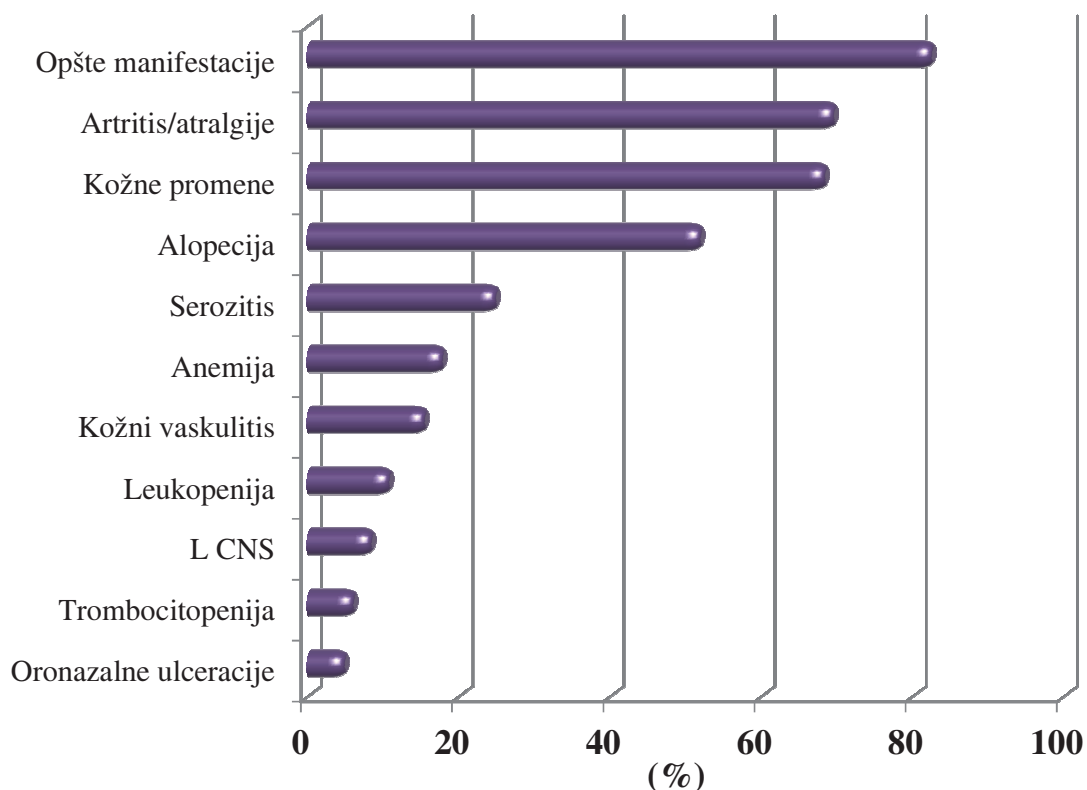
Učestalost kliničkih pojava kod bolesnika sa SLE tokom ukupnog trajanja bolesti prikazana je na grafikonu 2.



Grafikon 2. Kumulativna učestalost kliničkih pojava kod 85 bolesnika sa SLE

Najzastupljenija je pojava opštih manifestacija u smislu slabosti, malaksalosti i zamora i prisutna je kod 83 bolesnika (97,65%). Zastupljenost artritisa i artralgija je kod 80 (94,12%) bolesnika, kožnih promena kod 76 (89,41%), fotosenzitivnosti kod 61 (71,76%), serozitisa kod 40 (47,06%) i hematoloških manifestacija kod 50 (58,52%) bolesnika. Lupusni nefritis je bio prisutan kod 32 (37,64%) bolesnika, a neuropsihičke manifestacije su bile prisutne kod 16 (18,82%) bolesnika. Sjögrenov sindrom je bio zastupljen kod 18 (21,18%) bolesnika, a sekundarni antifosfolipidni sindrom kod 13 (15,2%) bolesnika. Valvularne promene na srcu

imala su 5 (5,88%) bolesnika, periferna neuropatija je bila prisutna kod 11 (12,94%) bolesnika.

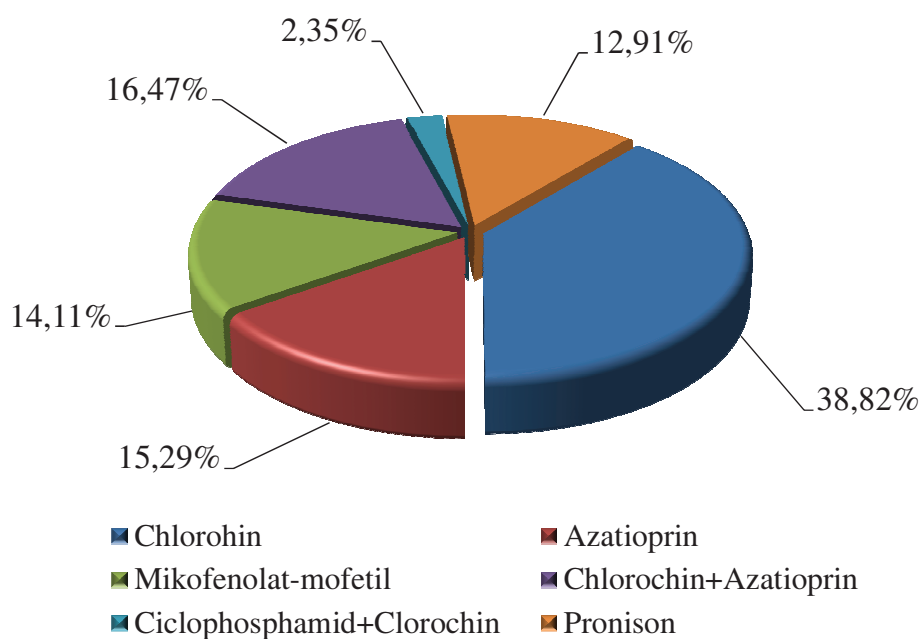


Grafikon 3. Učestalost pojedinih kliničkih manifestacija u vreme ispitivanja

Zastupljenost pojedinih kliničkih manifestacija u vreme pregleda, odnosno u vreme uzimanja uzoraka seruma i urina je iznosila za artritis/artralgije 59 (69,41%), za kožne promene 56 (65,88%), serozitis 21 (24,7%), hematološke manifestacije 21 (24,7%), lupusni nefritis 32 (37,64%), a za neuropsihičke manifestacije 16 (18,82%) (Grafikon 3). Od 32 pacijenta sa lupusnim nefritsom, 9 (28,12%) je imalo aktivni nefritis, a 23 (71,88%) neaktivni lupusni nefritis. Kožne promene su podrazumevale eritem obraza, fotosenzitivnu ospu i diskoidni lupus, a neuropsihijatrijske pored napada epilepsije i psihoze podrazumevale su i cerebrovaskularne inzulte, kranijalnu neuropatiju, psihoorganski sindrom, lupusnu glavobolju i transverznu mijelopatiju.

VI 1.4. Prethodno lečenje bolesnika

Ispitivanje je pokazalo da je u momentu pregleda 83 (97,64%) bolesnika lečeno glikokortikoidima, bilo kao monoterapijom 11 (12,94%) ili u kombinaciji sa bazičnim lekovima 72 (84,7%) bolesnika.



Grafikon 4. Prethodno lečenje 85 bolesnika sa SLE

14 (16,47%) bolesnika je lečeno kombinacijom 2 bazična leka- azatioprinom i hlorohinom, a ciklofosfamidom i hlorohinom 2 (2,35%) bolesnika. Azatioprinom je lečeno 13 (15,29%) bolesnika, hlorohinom 33 (38,83%), mikofenolat-mofetilom 12 (14,12%) bolesnika (Grafikon 4). Pulsnim dozama ciklofosfamida je lečeno u ranijem periodu 17 (20%) bolesnika.

VI 1.5. Parametri bubrežne funkcije kod bolesnika sa SLE i kontrolne grupe

Vrednosti kreatinina su bile značajno više u grupi bolesnika sa SLE u odnosu na kontrolnu grupu ($93,8 \pm 46,74 \mu\text{mol/l}$ prema $70,19 \pm 8,31 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,001$). Glomerulska filtracija procenjena pomoću MDRD formule bila je značajno niža u grupi SLE bolesnika u odnosu na kontrolnu grupu izražena u ml/min/1,73m^2 ($70,74 \pm 21,55$ prema $88,55 \pm 10,06$; $p < 0,001$) (Tabela 3).

Tabela 3. Vrednosti parametara bubrežne funkcije u ispitivanim grupama

Parametar	Kontrola (n=30)	SLE (n=85)
Glomerulska filtracija (ml/min/1,73m^2)	$88,55 \pm 10,06$	$70,74 \pm 21,55^*$
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	$70,19 \pm 8,31$	$93,80 \pm 46,74^*$

* - $p < 0,001$ vs. Kontrola

VI 1.6. Imunološki parametri i njihova učestalost kod bolesnika sa SLE

Učestalost pozitivnih nalaza različitih antitela, povišene vrednosti imunskih kompleksa i snižene vrednosti C3 komponente komplementa prikazane su u tabeli 4.

Tabela 4. Pozitivnost autoantitela kod SLE bolesnika

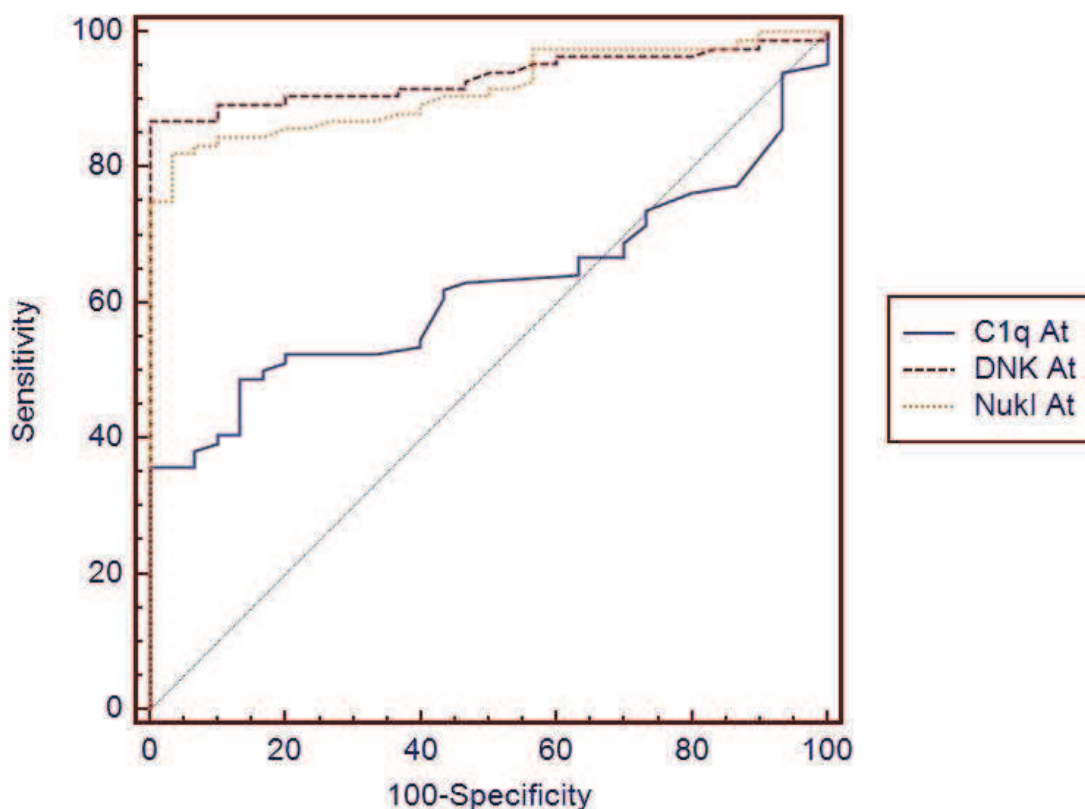
Parametar	Broj bolesnika	Broj pozitivnih bolesnika	%
Anti-nukleusna antitela	85	84	98,82
Anti-Sm antitela	62	5	8,06
Anti-Ro antitela	54	28	51,85
Anti-La antitela	54	15	27,77
Anti-kardiolipinska antitela	73	13	17,81
Lupusni antikoagulans	73	20	27,39
Anti-β2 GP1 antitela	73	9	12,3
Hipokomplementemija (<0,9 g/l)	81	19	22,35
Imunski kompleksi (>116mg%)	78	28	35,89

Kod manjeg broja bolesnika iz tehničkih razloga nisu ispitivani svi parametri, pa je u tabeli jasno naznačen broj bolesnika kod kojih je izvršeno ispitivanje.

VI 2. REZULTATI ISPITIVANJA ANTI-NUKLEOZOMSKIH I ANTI-C1q ANTITELA

Pozitivna anti-dsDNK antitela nadjena su kod 59 (69,41%) bolesnika, anti-nukleozomska antitela kod 64 (75,29%), a anti-C1q antitela kod 27 (31,76%) SLE bolesnika. Kod svih ispitanika kontrolne grupe antitela su bila negativna.

Specifičnost i senzitivnost ispitivanih antitela za dijagnozu SLE su iznosile za anti-dsDNK antitela 100% i 87,06% za cut-off >10,6 U/ml (95% CI 0,871 do 0,972; AUC 0,934), za anti-nukleozomska antitela, 96,67% i 82,35% za cut-off >9,7 U/ml (95% CI 0,849 do 0,960; AUC 0,916) i za anti-C1q antitela 100% i 35,71% za cut-off >9,4 U/ml (95%CI 0,526 do 0,710; AUC 0,621), što je prikazano tabelarno i grafički kao ROC krivulja (Grafikon 5 i Tabela 5).



Grafikon 5. ROC krivulja- Specifičnost i senzitivnost za dijagnozu SLE za anti-dsDNK iznosi 100% i 87,06% pri graničnoj vrednosti > 10,6 U/ml (AUC 0,934), za anti-nukleozomska 96,67% i 82,35% pri graničnoj vrednosti >9,7 U/ml (AUC 0,916) i za anti-C1q antitela 100% i 35,71% pri graničnoj vrednosti >9,4 U/ml (AUC 0,621).

Tabela 5. Specifičnost i senzitivnost anti-dsDNK, anti-nukleozomskih i anti-C1q antitela

Antitela	AUC	SE	95%CI	Specifičnost	Senzitivnost	Kriterijum (U/ml)
Anti-dsDNK	0,934*	0,022	0,871 do 0,972	100,00	87,06	>10,6
Anti-nukleozom.	0,916*	0,025	0,849 do 0,960	96,67	82,35	>9,7
Anti-C1q	0,621	0,057	0,526 do 0,710	100,00	35,71	>9,4

* - $p < 0,001$ vs. anti-C1q

Pozitivna i negativna prediktivna vrednost za dijagnozu SLE je iznosila za anti-dsDNK antitela 100% i 74,10%, za anti-nukleozomska antitela 98,59% i 65,92%, a za anti-C1q antitela 100% i 35,5% (Tabela 6).

Tabela 6. Pozitivna i negativna prediktivna vrednost antitela za dijagnozu SLE

Antitela	Pozitivna prediktivna vrednost (%)	Negativna prediktivna vrednost (%)
Anti-dsDNK	100	74,10
Anti-nukleozomska	98,59	65,92
Anti-C1q	100	35,5

Naši rezultati su pokazali da nije bilo značajne razlike u pozitivnosti ispitivanih antitela između grupa sa nefritisom i bez nefritisa. Takođe nije bilo razlike u istovremenoj pozitivnosti sva tri antitela, kao i istovremenoj pozitivnosti dva antitela između grupa sa nefritisom i bez nefritisa (Tabela 7).

Tabela 7. Učestalost pozitivnih nalaza anti-dsDNK, anti-nukleozomskih i anti-C1q antitela kod pacijenata sa SLE

Antitela	SLE (n=85; 100%)	Lupusni nefritis (n=32; 37,64%)	SLE bez nefritisa (n=53; 62,36%)
Anti-dsDNK	59 (69,41%)	26 (81,25%)	33 (62,26%)
Anti-nukleozomska	64 (75,29%)	26 (81,25%)	38 (71,70%)
Anti-C1q	27 (31,76%)	12 (37,50%)	15 (28,30%)
Anti-dsDNK, C1q, Nukl.	24 (28,23%)	12 (37,50%)	12 (22,64%)
Anti-dsDNK, Nukl.	25 (29,41%)	11 (34,37%)	14 (26,41%)
Anti-C1q, Nukl.	2 (2,35%)	-	2 (3,77%)

Kada smo poredili pozitivnost ispitivanih antitela izmedju grupe bolesnika sa aktivnim i neaktivnim lupusnim nefritisom, nadjena je značajna razlika u pozitivnosti anti-C1q antitela i istovremenoj pozitivnosti sva tri antitela, pri čemu su pozitivna anti-C1q antitela, kao i istovremeno pozitivna anti-dsDNK, anti-nukleozomska i anti-C1q antitela nadjena kod 5 od 23 (21,74%) bolesnika sa neaktivnim lupusnim nefritisom i kod 7 od 9 (77,77%) bolesnika sa aktivnim lupusnim nefritisom ($p < 0,01$). U grupi sa aktivnim lupusnim nefritisom 100% pacijenata je imalo pozitivna anti-nukleozomska antitela, ali nije bilo značajne razlike u odnosu na učestalost pozitivnih nalaza u grupi sa neaktivnim nefritisom (73,91%) (Tabela 8).

Tabela 8. Učestalost pozitivnih nalaza anti-dsDNK, anti-nukleozomskih i anti-C1q antitela u zavisnosti od aktivnosti lupusnog nefritisa

Antitela	Lupusni nefritis (n=32; 37,64%)		SLE bez nefritisa (n=53; 62,36%)
	Aktivan (n=9; 28,12%)	Neaktivan (n=23; 71,87%)	
Anti-dsDNK	8 (88,88%)	18 (78,26%)	33 (62,26%)
Anti-nukleozomska	9 (100%)	17 (73,91%)	38 (71,70%)
Anti-C1q	7 (77,77%)	5 (21,74%) ^a	15 (28,30%) ^b
Anti-DNK, C1q, Nukl.	7 (77,77%)	5 (21,74%) ^c	12 (22,64%) ^d
Anti-DNK, Nukl.	1 (11,11%)	10 (43,48%)	14 (26,41%)
Anti-C1q, Nukl.			2 (3,77%)

* - $p < 0,01$ vs. Aktivan (a- $\chi^2=8,67$; b- $\chi^2=7,46$; c- $\chi^2=8,67$; d- $\chi^2=9,04$)

Ispitivanjem učestalosti pozitivnih nalaza antitela u grupi sa aktivnom i veoma aktivnom bolešću (SLEDAI ≥ 11) u poredjenju sa grupom bolesnika sa SLEDAI od 0-10, bez obzira na prisustvo lupusnog nefritisa, nadjena je značajna razlika prilikom ispitivanja anti-nukleozomskih i anti-C1q antitela (Tabela 9).

Tabela 9. Učestalost pozitivnih nalaza anti-dsDNK, anti-nukleozomskih i anti-C1q antitela kod bolesnika sa SLE u zavisnosti od aktivnosti bolesti

Antitela	SLEDAI		SLEDAI
	0 - 10 (n=53; 62,35%)	≥ 11 (n=32; 37,64%)	11,38±7,55 (n=85; 100%)
Anti-DNK	36 (67,92%)	23 (71,87%)	59(69,41%)
Anti-nukleozomska	34 (64,15%)	30 (93,75%)*	64 (75,29%)**
Anti-C1q	12 (22,64%)	15 (46,87%***)	27 (31,76%)
Anti-DNK, C1q, Nukl.	12 (22,64%)	12 (37,50%)	24 (28,23%)
Anti-DNK, Nukl.	16 (30,18%)	9 (28,12%)	25 (29,41%)
Anti-C1q, Nukl.	1 (1,88%)	1(3,12%)	2 (2,35%)

* - $p < 0,01$ ($\chi^2=8,52$) vs. SLEDAI 0 - 10; ** - $p < 0,05$ ($\chi^2=5,01$) vs. SLEDAI ≥ 11; *** - $p < 0,05$ ($\chi^2=4,51$) vs. SLEDAI 0 - 10

U grupi sa SLEDAI ≥11 30 od 32 bolesnika (93,75%) je imalo pozitivna anti-nukleozomska antitela u odnosu na 34 od 53 (64,15%) u grupi sa SLEDAI od 0-10 ($p < 0,01$). Anti-C1q antitela su bila pozitivna kod 15 od 32 bolesnika (46,87%) u grupi sa SLEDAI ≥11 i kod 12 od 53 bolesnika (22,64%) u grupi sa SLEDAI od 0-10 ($p < 0,05$).

Srednji nivo anti-dsDNK antitela u SLE grupi je bio značajno viši i iznosio je 80,18±74,69 U/ml u odnosu na kontrolnu grupu gde je iznosio 5,97±3,02 U/ml ($p < 0,001$). U grupi sa SLE srednji nivo anti-nukleozomskih antitela iznosio je 74,38±74,16 U/ml i bio je značajno viši nego u kontrolnoj grupi gde je iznosio 6,37±3,01 U/ml ($p < 0,001$). Srednji nivo anti-C1q kod SLE bolesnika je iznosio 14,67±23,60 U/ml, a u kontrolnoj grupi 4,29±1,99 U/ml, ali nije bilo značajne razlike (Tabela 10).

Tabela 10. Srednji nivo antitela u grupi bolesnika sa SLE i kontrolnoj grupi

Antitela (U/ml)	Kontrola (n=30)	SLE (n=85)
Anti-dsDNK	5,97±3,02	80,18±74,69*
Anti-nukleozomska	6,37±3,01	74,38±74,16*
Anti-C1q	4,29±1,99	14,67±23,60

* - $p < 0,001$ vs. Kontrola

Ispitivanjem srednjih nivoa antitela u grupi sa lupusnim nefritisom i bez lupusnog nefritisa nije bilo značajne razlike ni kod jedne vrste ispitivanih antitela (Tabela 11).

Tabela 11. Srednji nivoi antitela kod bolesnika sa i bez lupusnog nefritisa

Antitela (U/ml)	SLE (n=85; 100%)	Lupusni nefritis (n=32; 37,64%)	SLE bez nefritisa (n=53; 62,35%)
Anti-dsDNK	80,18±74,69	84,78±72,37	77,40±76,61
Anti-nukleozomska	74,38±74,16	77,82±72,63	72,30±75,68
Anti-C1q	14,67±23,60	15,44±24,45	14,21±23,30

U grupi sa aktivnim lupusnim nefritisom srednji nivoi sva tri antitela su bili značajno viši u odnosu na grupu sa neaktivnim lupusnim nefritisom. Srednji nivo anti-dsDNK antitela u grupi sa aktivnim lupusnim nefritisom je iznosio 144,04±75,19 U/ml, što je značajno više u odnosu na srednji nivo u grupi sa neaktivnim, koji iznosi 61,59±57,66 U/ml ($p<0,05$). Srednji nivo anti-nukleozomskih antitela 176,59±44,44 U/ml u grupi sa aktivnim lupusnim nefritisom je značajno viši nego u grupi sa neaktivnim, gde iznosi 39,17±34,10 U/ml ($p<0,001$), kao i u odnosu na celokupnu grupu sa lupusnim nefritisom (srednji nivo 77,82±72,63 U/ml; $p<0,01$). U grupi sa aktivnim lupusnim nefritisom srednji nivo anti-C1q je iznosio 34,78±39,89 U/ml i bio je značajno viši nego u grupi sa neaktivnim (srednji nivo 7,87±7,13 U/ml; $p<0,05$). (Tabela 12).

Tabela 12. Srednji nivoi antitela kod bolesnika sa aktivnim i neaktivnim lupusnim nefritisom

Antitela (U/ml)	Lupusni nefritis (n=32; 37,64%)		Grupa bolesnika sa lupusnim nefritisom
	Aktivan (n=9; 28,12%)	Neaktivan (n=23; 71,87%)	
Anti-dsDNK	144,04±75,19	61,59±57,66*	84,78±72,37
Anti-nukleozomska	176,59±44,44	39,17±34,10***	77,82±72,63**
Anti-C1q	34,78±39,89	7,87±7,13*	15,44±24,45

* - $p<0,05$ vs. Aktivan; ** - $p<0,01$ vs. Aktivan; *** - $p<0,001$ vs. Aktivan

Srednji nivoi ispitivanih antitela bili su viši u grupi sa visokom i veoma visokom aktivnošću bolesti (SLEDAI ≥ 11) u odnosu na grupu bez aktivnosti, sa niskom i umerenom aktivnošću (SLEDAI od 0 do 10), ali je razlika bila značajna samo pri ispitivanju anti-

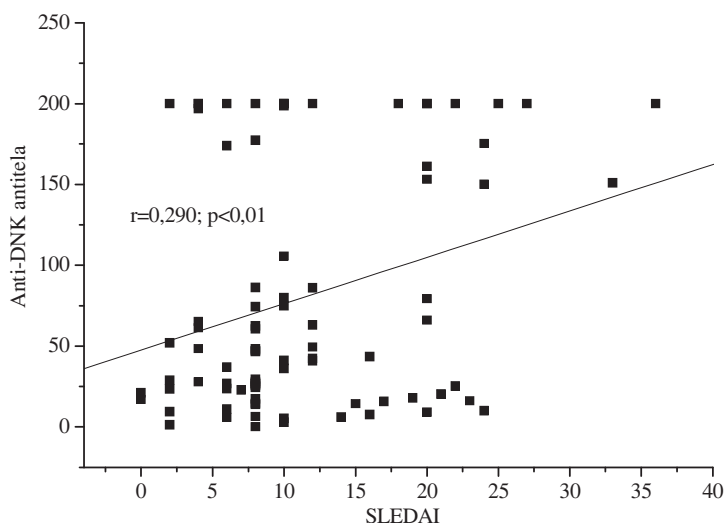
nukleozomskih antitela. U grupi sa SLEDAI ≥ 11 srednji nivo anti-nukleozomskih antitela iznosio je $107,79 \pm 83,46$ U/ml, što je značajno viši nivo u odnosu na $57,81 \pm 63,15$ U/ml u grupi sa SLEDAI od 0-10 ($p < 0,05$) (Tabela 13).

Tabela 13. Srednji nivoi antitela kod SLE bolesnika u zavisnosti od aktivnosti bolesti

Antitela (U/ml)	SLEDAI		SLE
	0 - 10 (n=53; 62,35%)	≥ 11 (n=32; 37,64%)	11,38 \pm 7,55 (n=85; 100%)
Anti-dsDNK	71,57 \pm 71,33	96,54 \pm 77,61	80,18 \pm 74,69
Anti-nukleozomska	57,81 \pm 63,15	107,79 \pm 83,46*	74,38 \pm 74,16
Anti-C1q	10,07 \pm 15,89	22,12 \pm 31,56	14,67 \pm 23,60

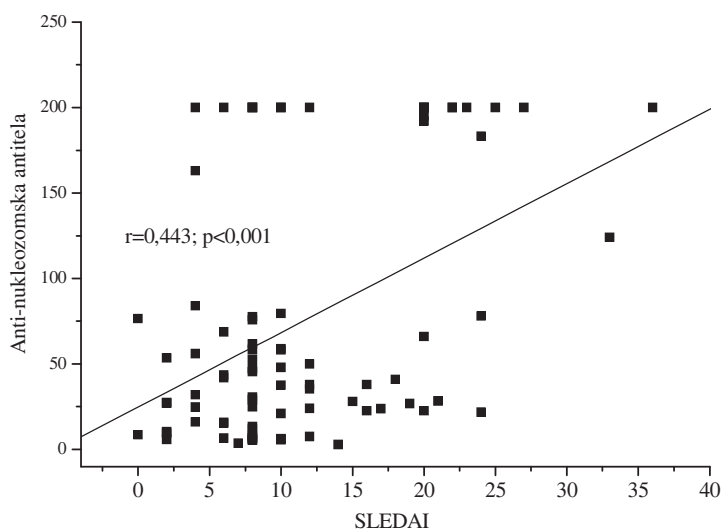
* - $p < 0,05$ vs. SLEDAI 0-10

Ispitivanjem korelacije izmedju antitela i aktivnosti bolesti procenjene indeksom SLEDAI, nadjena je pozitivna korelacija kod sve tri vrste antitela. Izmedju anti-dsDNK antitela i SLEDAI postoji pozitivna korelacija ($r=0,290$; $p < 0,01$) (Grafikon 6).

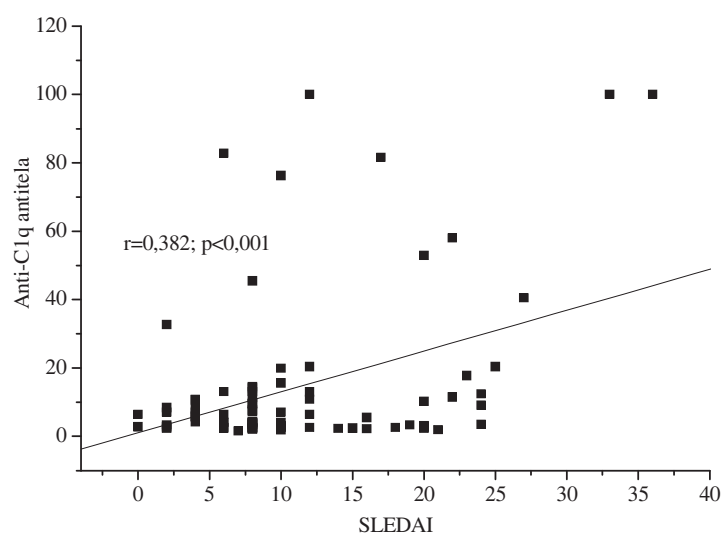


Grafikon 6. Pozitivna korelacija izmedju SLEDAI i anti-dsDNK antitela (U/ml)

Nadjena je pozitivna korelacija i izmedju anti-nukleozomskih antitela i SLEDAI ($r=0,443$; $p<0,001$) (Grafikon 7), kao i izmedju anti-C1q antitela i SLEDAI ($r=0,382$; $p<0,001$) (Grafikon 8).



Grafikon 7. Pozitivna korelacija izmedju SLEDAI i anti-nukleozomskih antitela (U/ml)



Grafikon 8. Pozitivna korelacija izmedju SLEDAI i anti-C1q antitela (U/ml)

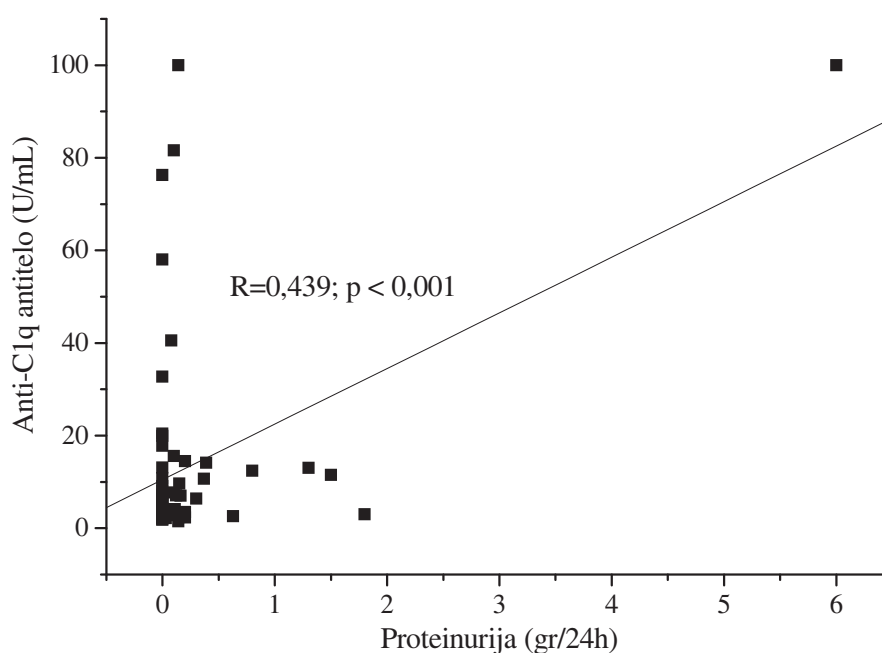
Ispitivanjem međusobne korelacije između ovih antitela nadjena je pozitivna korelacija, koja je iznosila između anti-dsDNK i anti-nukleozomskih antitela $r=0,561$ ($p<0,001$), između anti-dsDNK i anti-C1q $r=0,403$ ($p<0,001$) i između anti-nukleozomskih i anti-C1q antitela $r=0,436$ ($p<0,001$) (Tabela 14).

Tabela 14. Međusobna korelacija ispitivanih antitela

Antitela	Anti-nukleozomska antitela (n=85)	Anti-C1q antitela (n=85)
Anti-dsDNK	$r=0,561$ $p<0,001$	$r=0,403$ $p<0,001$
Anti-nukleozomska		$r=0,436$ $p<0,001$

Sva tri antitela su pokazala negativnu korelaciju sa vrednošću C3 komponente komplementa, koja je iznosila kod anti-dsDNK antitela $r=-0,345$ ($p<0,01$), kod anti-nukleozomskih antitela $r=-0,450$ ($p<0,001$) i kod anti-C1q antitela $r=-0,300$ ($p<0,05$).

Kada su ispitivani parametri bubrežnog oštećenja- proteinurija i bubrežne funkcije- glomerulska filtracija procenjena pomoću MDRD formule, od sva 3 ispitivana antitela jedino su anti-C1q antitela pokazala korelaciju sa proteinurijom $r=0,439$; $p<0,001$ (Grafikon 9). Nije bilo korelacije između ispitivanih antitela i glomerulske filtracije.



Grafikon 9. Korelacija između anti-C1q antitela (U/ml) i proteinurije (gr/24h)

VI 3. REZULTATI ISPITIVANJA MCP-1 U SERUMU I URINU

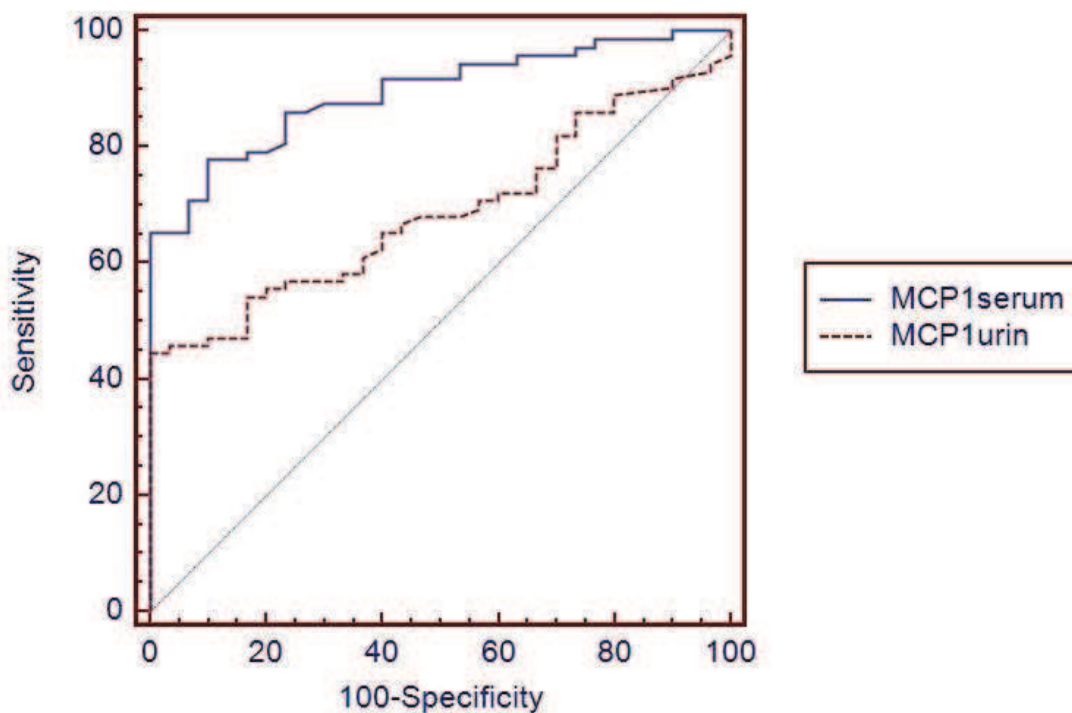
Naše istraživanje je pokazalo da je srednji nivo MCP-1 u serumu u grupi sa SLE značajno viši u odnosu na srednji nivo kontrolne grupe (728,74±879,67 pg/ml vs. 225,89±42,05 pg/ml; p<0,001). Srednji nivo MCP-1 u urinu je takodje značajno viši u grupi sa SLE nego u kontrolnoj grupi (179,20±181,54 pg/ml vs. 94,69±31,62 pg/ml; p<0,01) (Tabela 15).

Tabela 15. Srednji nivoi MCP-1 u serumu i urinu u grupi SLE bolesnika i kontrolnoj grupi

MCP-1	SLE (n=72)	Kontrola (n=30)
Serum (pg/ml)	728,74±879,67**	225,89±42,05
Urin (pg/ml)	179,2±181,54*	94,69±31,62

* - p<0,01 vs. Kontrola; ** - p<0,001 vs. Kontrola

Za cut-off >266,66 pg/ml specifičnost i senzitivnost MCP-1 u serumu za dijagnozu SLE iznosi 90% i 77,78% (95% CI 0,817 do 0,946; AUC 0,894), a specifičnost i senzitivnost MCP-1 u urinu za cut-off >166,00 pg/ml iznosi 100% i 44,44% (95% CI 0,588 do 0,776; AUC 0,688) (Tabela16). ROC krivulja za specifičnost i senzitivnost MCP-1 u serumu i urinu za dijagnozu SLE prikazana je na grafikonu 10.



Grafikon 10. ROC krivulja- specifičnost i senzitivnost MCP-1 u serumu za dijagnozu SLE iznosi 90% i 77,78% za cut-off >266 pg/ml (AUC 0,894), a za MCP-1 u urinu iznosi 100% i 44,44% za cut-off >166 pg/ml (AUC 0,688).

Tabela 16. Specifičnost i senzitivnost MCP-1 u serumu i urinu za dijagnozu SLE

Antitela	AUC	SE	95%CI	Specifičnost	Senzitivnost	Kriterijum (pg/ml)
MCP-1 serum	0,894	0,031	0,817 do 0,946	90,00	77,78	>266,66
MCP-1 urin	0,688*	0,054	0,588 do 0,776	100,00	44,44	>166,00

* - $p < 0,01$ vs. Serum

Naši rezultati su pokazali da nema značajne razlike u srednjim nivoima MCP-1 u serumu i urinu između grupe sa lupusnim nefritisom i bez lupusnog nefritisa. (Tabela 17).

Tabela 17. Srednji nivoi MCP-1 u serumu i urinu u grupi sa i bez lupusnog nefritisa

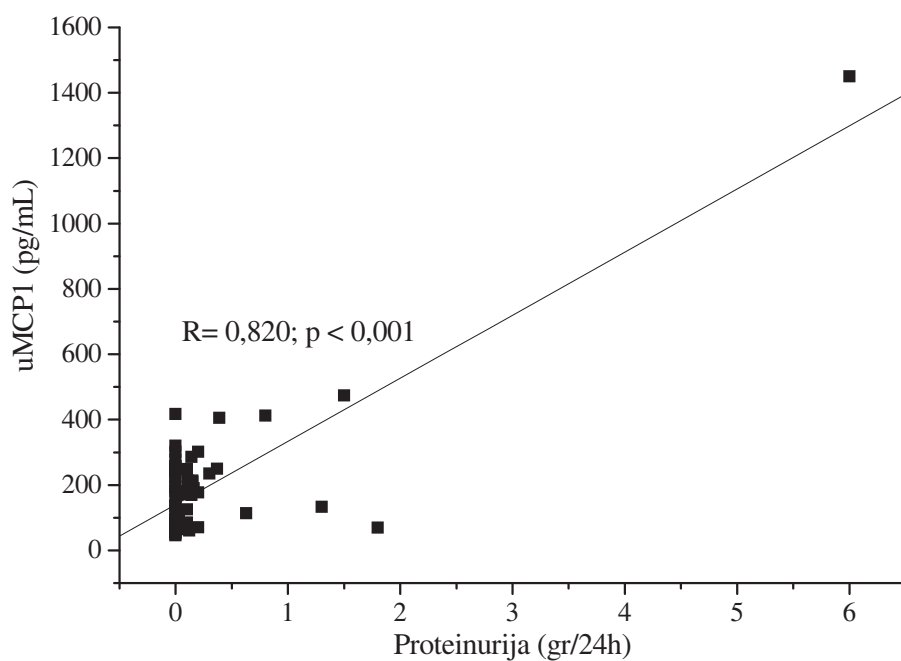
MCP-1	Lupusni nefritis (n=27; 37,5%)	SLE bez nefritisa (n=45; 62,5%)	SLE (n=72; 100%)
Serum (pg/ml)	736,82±922,19	723,89±863,75	728,74±879,67
Urin (pg/ml)	211,35±274,82	159,91±87,86	179,20±181,54

Kada je grupa sa lupusnim nefritisom podeljena na aktivan i neaktivan lupusni nefritis, srednji nivo MCP-1 u serumu u grupi sa aktivnim lupusnim nefritisom je bio viši u odnosu na neaktivan (1372,33±1433,65 pg/ml vs. 592,39±737,16 pg/ml), ali ta razlika nije bila značajna. Srednji nivo MCP-1 u urinu je bio viši u grupi sa aktivnim lupusnim nefritisom u odnosu na grupu sa neaktivnim lupusnim nefritisom (503,67±557,99 pg/ml vs. 144,92±96,10 pg/ml), ali ta razlika takodje nije bila značajna. (Tabela 18).

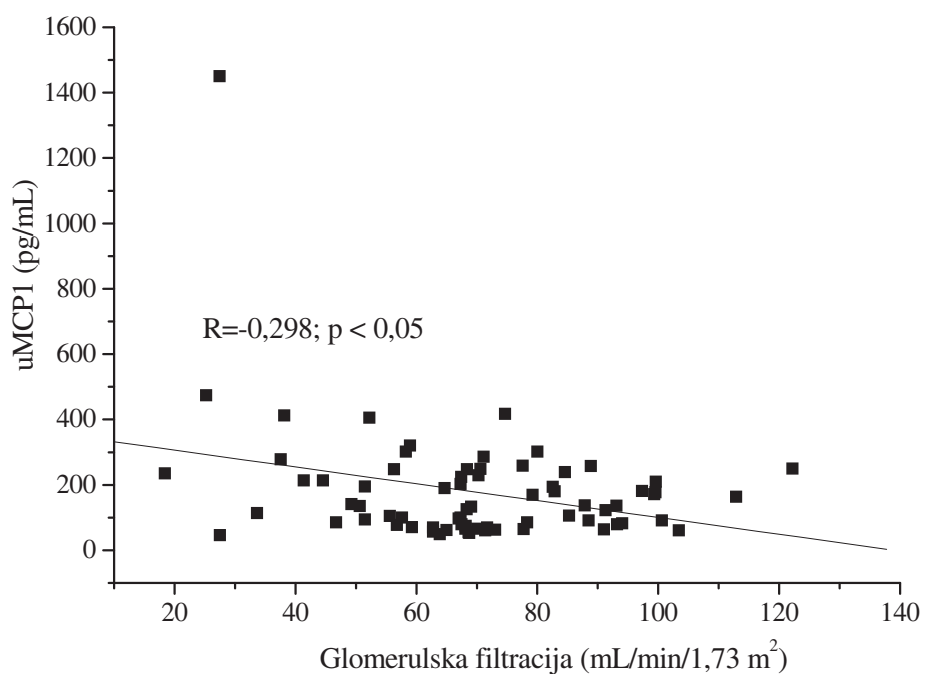
Tabela 18. Srednji nivoi MCP-1 u serumu i urinu sa aktivnim i neaktivnim lupusnim nefritisom

SLE (n=72)	Lupusni nefritis (n=27; 37,5%)	
	Aktivan (n=5; 18,52%)	Neaktivan (n=22; 81,48%)
MCP-1 serum (pg/ml)	1372,33±1433,65	592,39±737,16
MPC-1 urin (pg/ml)	503,67±557,99	144,92±96,1

Naši rezultati su pokazali visoku pozitivnu korelaciju MCP-1 u urinu sa parametrom bubrežnog oštećenja- proteinurijom ($r=0,820$; $p<0,001$) (Grafikon 11), kao i negativnu korelaciju sa glomerulskom filtracijom procenjenom pomoću MDRD formule ($r=-0,298$, $p<0,05$) (Grafikon 12). MCP-1 u serumu nije pokazao korelaciju sa parametrima bubrežne funkcije i oštećenja.

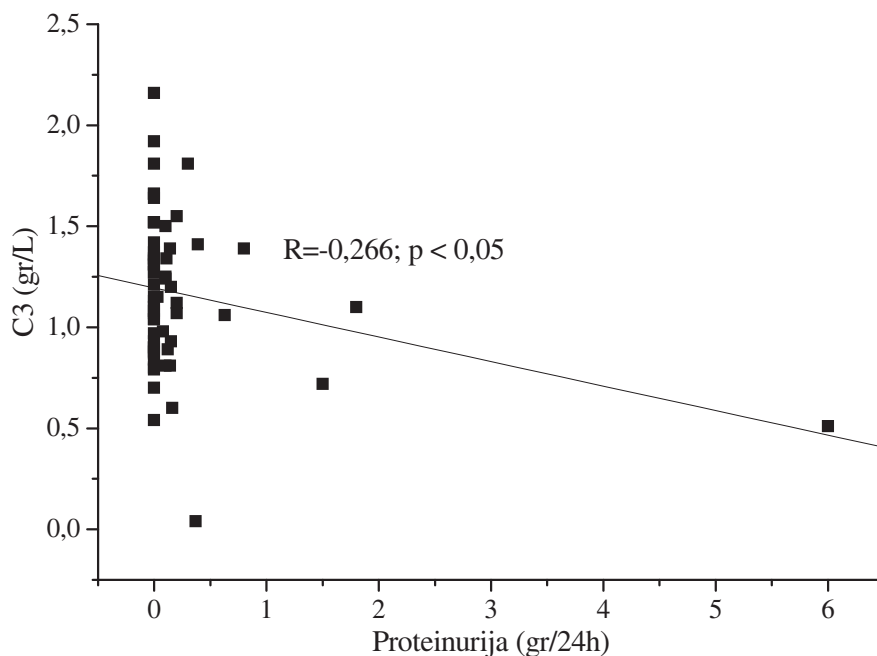


Grafikon 11. Korelacija izmedju MCP-1 u urinu (pg/ml) i proteinurije (gr/24h)



Grafikon 12. Korelacija izmedju MCP-1 u urinu (pg/ml) i glomerulske filtracije (ml/min/1,73m²)

Naši rezultati su pokazali negativnu korelaciju C3 komponente komplementa sa proteinurijom kod bolesnika sa SLE ($r=-0,266$, $p<0,05$) (Grafikon 13).



Grafikon 13. Korelacija izmedju C3 komponente komplementa (g/l) i proteinurije (g/24h)

Nije utvrđena značajna međusobna korelacija u srednjim vrednostima MCP-1 u serumu i urinu ($r=0,108$).

Ispitivanjem nije nadjena korelacija MCP-1 u serumu i urinu sa anti-dsDNK antitelima i sa vrednošću C3 komponente komplementa. Postoji pozitivna korelacija MCP1 u urinu sa anti-nukleozomskim antitelima ($r=0,266$; $p<0,05$) i sa anti-C1q antitelima ($r=0,480$; $p<0,001$), dok je MCP-1 u serumu u pozitivnoj korelaciji sa anti-nukleozomskim antitelima ($r=0,398$; $p<0,01$).

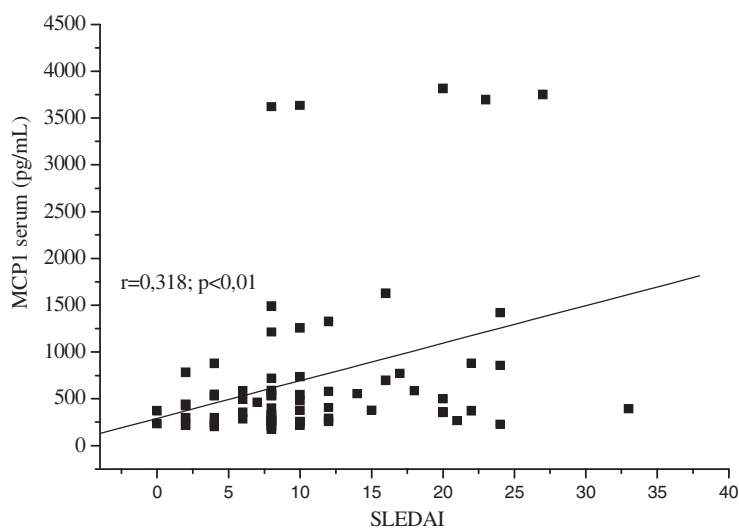
Nadjen je značajno viši srednji nivo MCP-1 u serumu u grupi SLE bolesnika sa visokom i veoma visokom aktivnošću (SLEDAI ≥ 11) u odnosu na grupu sa SLEDAI od 0-10 (SLE bez aktivnosti, niska i umerena aktivnost) ($984,72 \pm 1108,48$ vs. $592,58 \pm 706,21$; $p<0,05$). Srednji nivo MCP-1 u urinu bio je viši u grupi sa SLEDAI ≥ 11 nego u grupi sa SLEDAI od 0 do 10 ($225,18 \pm 282,46$ pg/ml vs. $154,75 \pm 87,51$), ali ta razlika nije bila značajna. (Tabela 19).

Tabela 19. Srednje vrednosti MCP-1 u serumu i urinu kod SLE bolesnika sa različitom aktivnošću bolesti

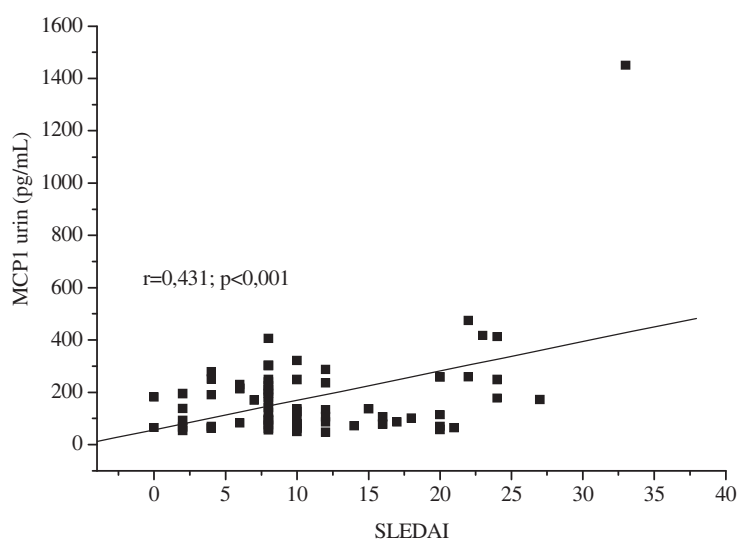
SLE (n=72)	SLEDAI	
	0 - 10 (n=47; 65,28%)	≥ 11 (n=25; 34,72%)
MCP1 serum (pg/ml)	592,58±706,21	984,72±1108,48*
MPC1 urin (pg/ml)	154,75±87,51	225,18±282,46

* - $p < 0,05$ vs. SLEDAI 0 - 10

Ispitivanjem korelacije izmedju SLEDAI i vrednosti MCP-1 u serumu i urinu nadjena je pozitivna korelacija u oba slučaja. Korelacija izmedju SLEDAI i MCP1 u serumu je iznosila $r=0,318$; $p<0,01$ (Grafikon 14). Korelacija izmedju SLEDAI i MCP-1 u urinu je iznosila $r=0,431$; $p<0,001$ (Grafikon 15).



Grafikon 14. Pozitivna korelacija izmedju SLEDAI i MCP-1 u serumu



Grafikon 15. Pozitivna korelacija izmedju SLEDAI i MCP-1 u urinu

VI 4. PROCENA AKTIVNOSTI BOLESTI

VI 4.1 Procena aktivnosti bolesti korišćenjem indeksa aktivnosti

Procena aktivnosti bolesti vršena je pomoću indeksa aktivnosti SLEDAI, ECLAM i LAI.

Srednja vrednost indeksa aktivnosti SLEDAI u ispitivanoj grupi je iznosila $11,38 \pm 7,55$, medijana 8, pri čemu je minimalna vrednost SLEDAI iznosila 0, a maksimalna 36 (Tabela 20).

Tabela 20. Srednje vrednosti indeksa aktivnosti

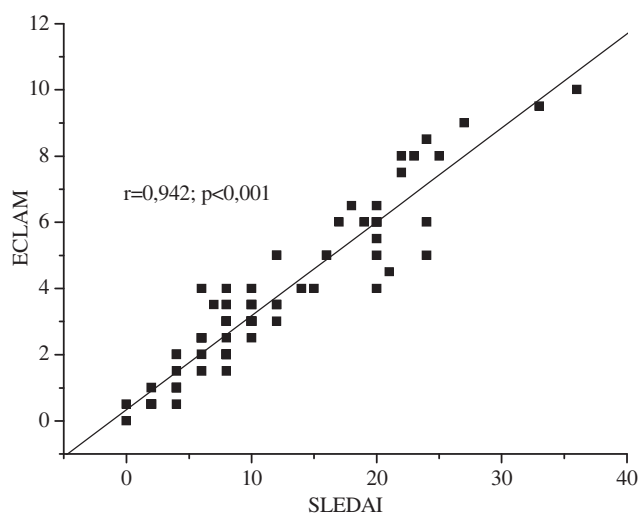
Parametar	N	$X \pm SD$
SLEDAI	85	$11,38 \pm 7,55$
ECLAM	85	$3,56 \pm 2,27$
LAI	85	$1,07 \pm 0,65$

Visoku i veoma visoku aktivnost imalo je 32 (37,65%) bolesnika, a bez aktivnosti, sa niskom i umerenom aktivnošću bilo je 53 (62,35%) bolesnika. Dva (2,35%) bolesnika je bilo bez aktivnosti, odnosno SLEDAI je iznosio kod 2 bolesnika 0. 13 (15,29%) bolesnika su imala nisku aktivnost (SLEDAI od 1 do 5). Skoro polovina bolesnika, odnosno 39 (45,89%) bolesnika je imalo prilikom pregleda umerenu aktivnost bolesti (SLEDAI od 6 do 10). Visoku aktivnost (SLEDAI 11-19) imalo je 13 (15,29%) bolesnika, a veoma visoku aktivnost (SLEDAI ≥ 20) imalo je 18 bolesnika (21,18%).

Srednja vrednost indeksa aktivnosti ECLAM je iznosila $3,56 \pm 2,27$, medijana 3, pri čemu je minimalna vrednost iznosila 0, a maksimalna 10. Srednja vrednost indeksa aktivnosti LAI je iznosila $1,07 \pm 0,65$, medijana 0,85, minimalna vrednost LAI 0,1, a maskimalna 3 (Tabela 20).

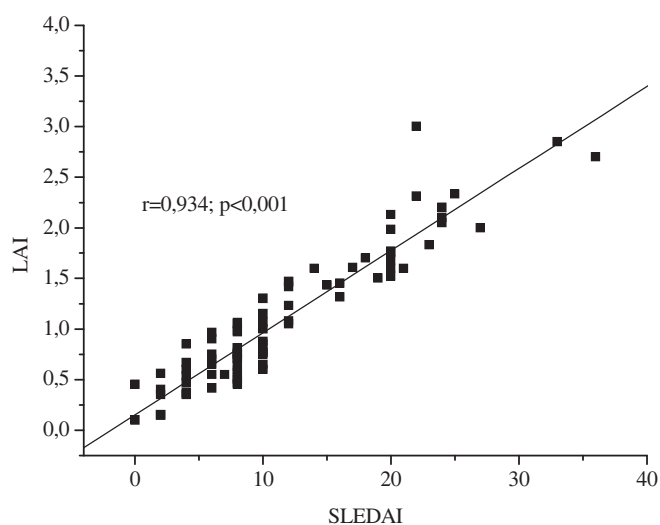
Ispitivanjem korelacije izmedju indeksa aktivnosti SLEDAI, ECLAM i LAI nadjena je visoka korelacija izmedju svih indeksa aktivnosti.

Ispitivanjem odnosa izmedju indeksa aktivnosti SLEDAI i ECLAM nadjena je visoka pozitivna korelacija ($r=0,942$; $p<0,001$) (Grafikon 16).



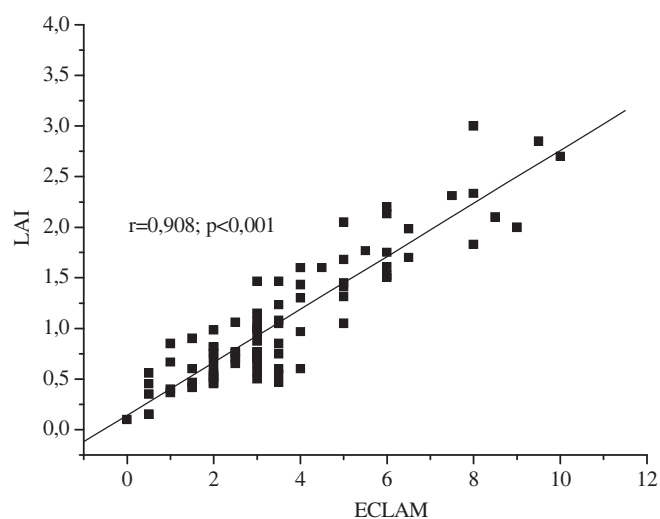
Grafikon 16. Pozitivna korelacija izmedju SLEDAI i ECLAM

Naši rezultati su pokazali i visoku pozitivnu korelaciju izmedju SLEDAI i LAI ($r=0,934$; $p<0,001$) (Grafikon 17).



Grafikon 17. Pozitivna korelacija izmedju SLEDAI i LAI

Takodje smo pokazali i visoku pozitivnu korelaciju izmedju indeksa aktivnosti ECLAM i LAI ($r=0,908; p<0,001$) (Grafikon 18). S obzirom na visoku pozitivnu korelaciju izmedju ovih indeksa, u daljem radu je uglavnom korišćen SLEDAI.

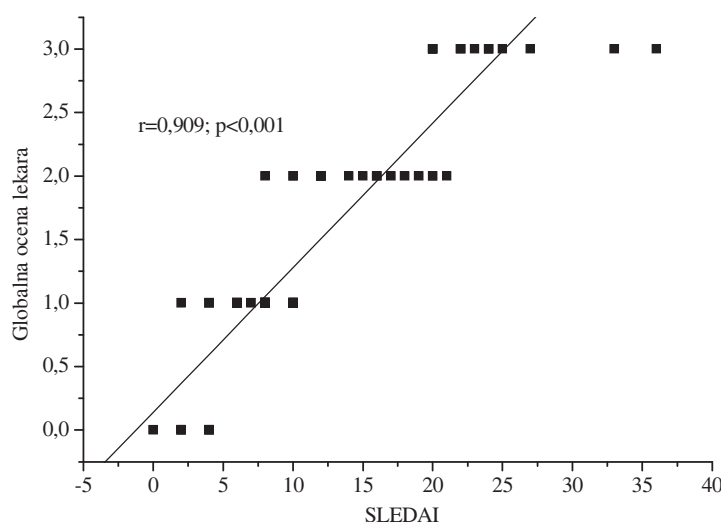


Grafikon 18. Pozitivna korelacija izmedju ECLAM i LAI

VI 4.2. Procena aktivnosti bolesti korišćenjem globalne ocene lekara

Procena aktivnosti bolesti pored korišćenja indeksa aktivnosti, vršena je i pomoću globalne ocene lekara. Srednja vrednost aktivnosti ispitivane grupe procenjena pomoću globalne ocene lekara iznosila je $1,43 \pm 0,94$, medijana je iznosila 1, minimalna vrednost 0, a maksimalna vrednost 3.

Naši rezultati su pokazali da izmedju SLEDAI i globalne ocene lekara postoji visoka pozitivna korelacija ($r=0,909$; $p<0,001$) (Grafikon 19), kao i izmedju indeksa aktivnosti ECLAM i globalne ocene lekara ($r=0,881$, $p<0,001$) i indeksa aktivnosti LAI i globalne ocene lekara ($r=0,900$, $p<0,001$).



Grafikon 19. Pozitivna korelacija izmedju SLEDAI i globalne ocene lekara

VI 4.3 Medjuzavisnost indeksa aktivnosti, sedimentacije eritrocita, C-reaktivnog proteina, C3 komponente komplementa i primenjene doze prednizona

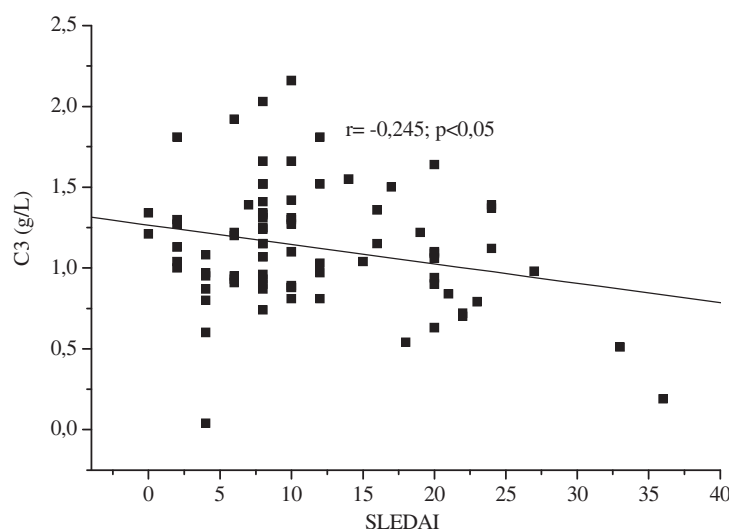
Naši rezultati su pokazali da postoji visoka korelacija izmedju indeksa aktivnosti SLEDAI, ECLAM i LAI sa jedne strane i sedimentacije eritrocita (SE) i primenjene aktuelne

doze prednizona, sa druge strane ($p < 0,001$) (Tabela 21). Indeksi aktivnosti ECLAM i LAI su takodje i u korelaciji sa vrednošću C-reaktivnog proteina (CRP) ($r = 0,234$; $p < 0,05$ i $r = 0,309$; $p < 0,01$), dok nije nadjena korelacija izmedju SLEDAI i CRP ($r = 0,213$). Postoji negativna korelacija izmedju indeksa aktivnosti SLEDAI i starosti bolesnika ($r = -0,243$, $p < 0,05$), što ukazuje da je manja aktivnost bolesti prisutna kod starijih pacijenata.

Tabela 21. Korelacija izmedju indeksa aktivnosti i SE, CRP i doze prednizona

	SE	CRP	prednizon
SLEDAI	$r = 0,537$ $p < 0,001$	$r = 0,213$	$r = 0,555$ $p < 0,001$
ECLAM	$r = 0,609$ $p < 0,001$	$r = 0,234$ $p < 0,05$	$r = 0,499$ $p < 0,001$
LAI	$r = 0,604$ $p < 0,001$	$r = 0,309$ $p < 0,01$	$r = 0,488$ $p < 0,001$

Naši rezultati su pokazali negativnu korelaciju indeksa aktivnosti SLEDAI sa C3 komponentom komplementa ($r = -0,245$, $p < 0,05$) (Grafikon 20). Izmedju indeksa aktivnosti ECLAM i LAI, sa jedne strane i C3 komponente komplementa sa druge strane, nije nadjena korelacija.



Grafikon 20. Negativna korelacija izmedju SLEDAI i C3 komponente komplementa

VI 5. PROCENA OŠTEĆENJA ORGANA KOD BOLESNIKA SA SLE

Za procenu ireverzibilnih promena na različitim organima i sistemima koje nisu uslovljene aktivnim zapaljenjem, a traju najmanje 6 meseci korišćen je SDI. Ukupan mogući zbir za SDI iznosi 47. Srednja vrednosti SDI u našoj ispitivanoj grupi obolelih od SLE je iznosila $1,81 \pm 1,98$; medijana je iznosila 1, minimalna vrednost 0, a maksimalna 9. 58 (68,23%) bolesnika je imalo indeks oštećenja $SDI \geq 1$, a 27 (31,77%) nije imalo oštećenje organa. 21 (24,7%) bolesnik je imao $SDI=1$, $SDI=2$ ili 3 je imalo 20 (23,53%) bolesnika, a $SDI \geq 4$ je imalo 17 (20%) bolesnika. Ipitivanjem korelacije između indeksa aktivnosti SLEDAI, ECLAM i LAI sa jedne strane i indeksa oštećenja SDI sa druge, nije nadjena korelacija. Indeks oštećenja je u pozitivnoj korelaciji sa dužinom trajanja bolesti ($r=0,428$; $p<0,001$), sa godinama starosti obolelih od SLE ($r=0,372$; $p<0,001$), kao i sa globalnom ocenom lekara ($r=0,305$; $p<0,01$), a u negativnoj je korelaciji sa brojem kriterijuma kod dijagnoze ($r=-0,245$; $p<0,05$) (Tabela 22). Starost u vreme dijagnoze i proteklo vreme od početka bolesti do postavljanja dijagnoze nisu u korelaciji sa indeksom oštećenja.

Tabela 22. Korelacija SDI sa trajanjem bolesti, globalnom ocenom lekara i brojem kriterijuma kod postavljanja dijagnoze

	Trajanje bolesti	Broj kriterijuma kod postavljanja dijagnoze	Globalna ocena lekara
SDI	$r=0,428$ $p<0,001$	$r=-0,245$ $p<0,05$	$r=0,305$ $p<0,01$

VI 6. PROCENA KVALITETA ŽIVOTA KOD BOLESNIKA SA SLE

Naši rezultati su pokazali da postoji značajno lošiji kvalitet života u svim domenima upitnika SF-36 u grupi obolelih od SLE u odnosu na kontrolnu grupu ($p<0,001$) (Tabela 23).

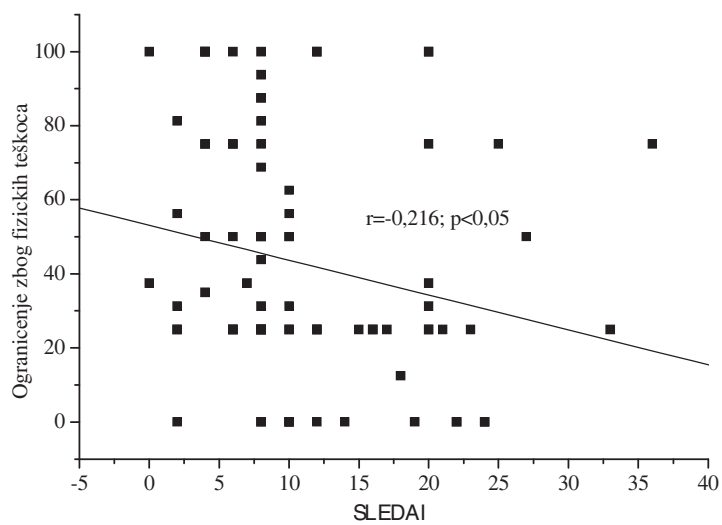
Tabela 23. Kvalitet života procenjen pomoću upitnika SF-36 u grupi sa SLE i kontrolnoj grupi

SF-36	Kontrola (n=30)	SLE (n=85)
Fizičko funkcionisanje	85,83±13,07	38,94±31,64*
Ograničenje zbog fizičkih teškoća	81,25±19,35	42,39±32,89*
Ograničenje zbog emocionalnih teškoća	75,55±16,07	51,37±29,57*
Vitalnost i energija	64,89±19,32	31,70±27,54*
Emotivni status	70,07±15,33	44,65±27,91*
Socijalno funkcionisanje	81,67±14,21	51,32±32,85*
Bol	77,42±17,11	40,76±29,97*
Opšte zdravlje	74,17±15,37	29,88±22,28*
Fizičko zdravlje	76,74±14,75	36,68±26,68*
Mentalno zdravlje	75,73±13,42	49,14±26,92*
Ukupno zdravlje	76,45±13,81	41,05±25,19*

* - $p<0,001$ vs. Kontrola

Domen fizičkih funkcija je pokazao niže rezultate u odnosu na mentalne funkcije (36,68 vs. 49,14). Prosečni rezultati su bili ispod 52% u svim domenima upitnika SF-36.

Naši rezultati su pokazali da kod obolelih od SLE nema korelacije između indeksa aktivnosti ECLAMA i LAI sa jedne strane i svih domena upitnika SF-36. Ispitivanjem korelacije između indeksa aktivnosti SLEDAI i kvaliteta života izraženim kroz upitnik SF-36 nadjena je jedino negativna korelacija između ograničenja zbog fizičkih teškoća i SLEDAI ($r=-0,216$; $p<0,05$) (Grafikon 21).



Grafikon 21. Negativna korelacija izmedju SLEDAI i ograničenja fizičkih aktivnosti kod obolelih od SLE

Naše istraživanje je pokazalo da postoji negativna korelacija između svih domena upitnika SF-36 i indeksa oštećenja SDI, izuzev između emotivnog statusa i SDI, gde nije nadjena korelacija (Tabela 24), što znači da je veće oštećenje organa udruženo sa lošijim kvalitetom života kod bolesnika sa SLE.

Tabela 24. Korelacija između svih domena upitnika SF-36 i SDI

SF36	SDI
Fizičko funkcionisanje	r=-0,418 p<0,001
Ograničenje zbog fizičkih teškoća	r=-0,411 p<0,001
Ograničenje zbog emocionalnih teškoća	r=-0,384 p<0,001
Vitalnost i energija	r=-0,313 p<0,01
Socijalno funkcionisanje	r=-0,341 p<0,01
Bol	r=-0,382 p<0,001
Opšte zdravlje	r=-0,352 p<0,001
Fizičko zdravlje	r=-0,410 p<0,001
Mentalno zdravlje	r=-0,336 p<0,01
Ukupno zdravlje	r=-0,407 p<0,001

Nije nadjena značajna razlika u vrednostima svih domena upitnika SF-36 izmedju grupe sa lupusnim nefritisom i bez lupusnog nefritisa, što znači da su naši rezultati pokazali da nema razlike u kvalitetu života izmedju pacijenata sa i bez lupusnog nefritisa (Tabela 25).

Tabela 25. Srednje vrednosti svih domena upitnika SF-36 kod bolesnika sa i bez lupusnog nefritisa

SF 36	Lupusni nefritis (n=32)	SLE bez nefritisa (n=53)
Fizičko funkcionisanje	41,25±34,92	37,55±29,75
Ograničenje zbog fizičkih teškoća	43,485±33,97	41,74±32,54
Ograničenje zbog emocionalnih teškoća	53,645±32,03	50,00±28,21
Vitalnost i energija	34,845±30,89	29,81±25,44
Emotivni status	45,755±30,25	43,98±26,68
Socijalno funkcionisanje	56,645±35,07	48,11±31,33
Bol	43,36±32,76	39,20±28,36
Opšte zdravlje	30,945±30,52	29,24±20,55
Fizičko zdravlje	38,685±29,40	35,48±25,11
Mentalno zdravlje	52,125±29,42	47,35±25,41
Ukupno zdravlje	42,895±27,43	39,93±23,96

VI 7. PROCENA INTENZITETA ZAMORA KOD BOLESNIKA SA SLE

Naši rezultati su pokazali da postoji značajna razlika u intenzitetu zamora između grupe obolele od SLE i kontrolne grupe koju je činilo 30 zdravih ispitanika. Srednja vrednost zamora izračunata pomoću skale FSS u grupi sa SLE je iznosila $5,76 \pm 1,57$ prema $3,08 \pm 0,83$ u kontrolnoj grupi ($p < 0,001$) (Tabela 26).

Tabela 26. Srednje vrednosti zamora kod bolesnika sa SLE i kontrolne grupe

FSS	Kontrola (n=30)	SLE (n=85)
FSS total skor	$27,80 \pm 7,44$	$51,80 \pm 14,32^*$
FSS srednja vrednost	$3,08 \pm 0,83$	$5,76 \pm 1,57^*$

* - $p < 0,001$ vs. Kontrola

Ozbiljan zamor izražen kao srednja vrednost skale zamora >4 je imalo 70 (82,35%) bolesnika sa SLE i samo 5 (16,67%) ispitanika kontrolne grupe. Zamor ≤ 4 je imalo 15 (17,65%) bolesnika sa SLE i 25 (83,33%) ispitanika kontrolne grupe. Naši rezultati su pokazali da nema korelacije indeksa aktivnosti SLEDAI, ECLAM i LAI sa intenzitetom zamora procenjenog na osnovu skale zamora FSS. Pokazali smo da postoji pozitivna korelacija između indeksa oštećenja SDI i skale zamora FSS ($r=0,324$; $p < 0,01$).

VII DISKUSIJA

SLE je autoimunska bolest koja se karakteriše kliničkim znacima zahvaćenosti više organskih sistema i serološkim nalazom mnogobrojnih autoantitela, od kojih bar neka učestvuju u imunološki posredovanom oštećenju tkiva. Skoro svaki organ može biti pogodjen ovom bolešću, a najčešće se zapažaju promene na koži, zglobovima, serozama, bubrežima, CNS-u i hematopoetskom tkivu. SLE je kompleksna bolest sa varijabilnim kliničkim manifestacijama, tokom i prognozom bolesti, koju karakterišu periodi remisije i egzacerbacije (Petrović, 2010). Teško je predvideti koji će pacijenti napredovati do teške multisistemske bolesti sa lošim ishodom. Uopšteno, morbiditet i mortalitet je veći kod pacijenata sa opsežnim multisistemskim zahvatanjem i više autoantitela. Konačna prognoza zavisi od stepena oštećenja organa tokom bolesti (trajne sekvele ili ireverzibilni gubitak funkcije). Lečenje ima za cilj u osnovi da eliminiše upalni proces i tromboze. Činjenica je da je danas ubrzana ateroskleroza priznata za glavnog "saučesnika" u preranoj smrti kroz infarkt miokarda i cerebrovaskularne bolesti (Petrović, 2004; D'Cruz, 2006).

Da bi se optimalizovalo praćenje bolesnika uspostavljen je integralni pristup koji se temelji na ošteprihvaćenim načelima i dokazima baziranim na preporukama EULAR-a (Bertsias i sar., 2008). Preporuke za bolje praćenje, između ostalog, podrazumevaju redovnu adekvatnu procenu aktivnosti bolesti, stepena oštećenja organa i kvaliteta života, kao i otklanjanje promenljivih faktora rizika za ranu aterosklerozu.

Renalna manifestacija SLE se javlja kod oko 40-70% bolesnika i predstavlja glavni uzrok morbiditeta i hospitalizacije ovih bolesnika. Podaci govore da najmanje 25% bolesnika sa lupusnim nefritisom progredira do terminalne bubrežne insuficijencije (Cameron, 1999). Uprkos agresivnoj imunosupresivnoj terapiji, koja je često udružena sa značajnim neželjenim efektima, 60-95% bolesnika sa III i IV histološkom klasom lupusnog nefritisa ne uspevaju da postignu remisiju unutar 6 meseci. Lečenje relapsa bubrežne bolesti predstavlja dodatni problem, jer uvek postoji mogućnost transformacije bubrežnih promena iz blažih u teže, prognostički i terapijski nepovoljnije oblike. U današnje vreme, biopsija bubrega predstavlja "zlatni standard" za postavljanje dijagnoze lupusnog nefritisa. Međutim, to je invazivna metoda koja sa sobom nosi opasnost od ozbiljnih komplikacija, te se ne može izvoditi serijski kako bi se pratio tok bolesti (Mitić, 2010).

S obzirom na napred izneto, od velike je važnosti da se pronadje precizan i lako dostupan biološki marker koji bi omogućio kliničarima da lakše steknu uvid u stepen bubrežne lezije i da eventualno predvide pogoršanje bolesti, kako bi se na vreme preduzele adekvatne terapijske mere. Potrebno je uvesti nove biloške markere, ili među poznatima odabrati adekvatne, koji će na neinvazivan način biti indikatori aktivnosti bolesti i zahvatanja

pojedinih organa i sistema, pre svega bubrežnog zahvatanja. Sve to ima za cilj postizanje dužeg preživljavanja obolelih i boljeg kaliteta života. Takođe je cilj prepoznati bolest rano, njene subkliničke forme i pravovremeno otkriti periode egzacerbacije, kako bi se primenila adekvatna terapija, sa manje neželjenih efekata i postigla što stabilnija i duža remisija bolesti. Ipak, bez obzira na izraženu potrebu za ovakvim biološkim markerom, još ni jedan nije u potpunosti zadovoljio zadate kriterijume.

Prisustvo dijagnostičkih markera kao što su anti-dsDNA antitela i nivo C3 i C4 komponente komplementa, kao tradicionalnih bioloških markera u SLE, često ne zadovoljava zahteve u rutinskom kliničkom radu u smislu praćenja aktivnosti bolesti, odgovora na primenjenu terapiju ili prisustva nefritisa. U mnogim studijama je pokazano da nivoi ovih markera ostaju patološki i nakon postizanja remisije bolesti, kao i da nisu u potpunosti pouzdani u najavi relapsa bolesti. Potraga za biološkim markerima u SLE je aktuelna tema decenijama unazad, ali se generalno može reći da potraga još uvek nije završena, iako su postignuti značajni pomaci u razumevanju patogenetskih mehanizama bolesti.

Savršen biološki marker bi trebalo da ispuni nekoliko očekivanja: da bude validan i pouzdan, da bude biološki relevantan, senzitivan i specifičan za bolest i lak za određivanje u rutinskoj praksi. Krajnji ciljevi koje bi trebalo da zadovolji savršen biološki marker bi bili sledeći: da sa sigurnošću predvidi pogoršanje bolesti, promptno pokaže odgovor na terapiju, da ukaže na pojavu prognostički lošijih klasa lupusnog nefritisa, odnosno da ukaže na verovatnu progresiju ka terminalnoj bubrežnoj slabosti. S obzirom na kompleksnu patogenezu bolesti, izvor potencijalnih bioloških markera je veoma razgranat, počevši od genetskih markera u cilju identifikacije onih sa najvišim rizikom za pojavu bolesti, potom niza citokina i citokinskih receptora, hemokina, markera endotelne aktivacije, solubilnih ćelijskih receptora, subpopulacija B i T limfocita itd. Paleta tkiva koja se koristi u proučavanju bioloških markera je takođe veoma široka, međutim akcenat je na tome da uzorkovanje bude što manje invazivno, kao i da može da se obavi u svim standardnim laboratorijama. Zbog toga su u prvom planu serumski i naročito urinarni biološki markeri. U ovoj studiji su ELISA metodom ispitani serumski nivoi antitela na nukleozome i C1q komponentu komplementa, kao i nivoi hemokina MCP-1 u serumu i urinu, a u cilju otkrivanja njihove povezanosti sa aktivnošću bolesti i prisustva, odnosno težine bubrežne manifestacije kod bolesnika sa SLE.

Ovim istraživanjem je obuhvaćena grupa od 85 bolesnika kojima je na osnovu ACR kriterijuma (1982., rev. 1997.) postavljena dijagnoza SLE, a koji su bili hospitalizovani u Klinici za reumatologiju Instituta za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja" tokom 2011. god. Kontrolnu grupu je činilo 30 klinički zdravih osoba, koje su bile bez opterećenja za

imunološke, inflamatorne i bubrežne bolesti. Kontrolna grupa se nije razlikovala po svojim demografskim karakteristikama od grupe ispitanika sa SLE.

Mada je primena indeksa procene aktivnosti bolesti u SLE povremeno kritikovana i u rutinskoj kliničkoj praksi ne tako često korišćena, ipak je ona od neprocenjive važnosti kada postoji potreba za kvantitativnim izražavanjem aktivnosti bolesti, što je slučaj u kontrolisanim kliničkim studijama i naučnim istraživanjima.

Mi smo u našem istraživanju za procenu aktivnosti bolesti koristili indekse SLEDAI, ECLAM i LAI, kao i globalnu procenu lekara. Aktivnost SLE je definisana na osnovu broja bodova dobijenih SLEDAI skorom: bez aktivnosti (SLEDAI = 0), blaga aktivnost (SLEDAI =1-5), umerena aktivnost (SLEDAI = 6-10), visoka aktivnost (SLEDAI = 11-19) i veoma visoka aktivnost (SLEDAI \geq 20). Na osnovu ove definicije ispitanici su bili podeljeni u 2 grupe, pri čemu su prvu grupu činili pacijenti čija je bolest bila bez aktivnosti, sa niskom ili umerenom aktivnošću (SLEDAI <10), a drugu grupu ispitanici sa visokom i veoma visokom aktivnošću (SLEDAI \geq 11).

Ispitivana grupa je bila podeljena i prema zahvaćenosti bubrega na grupu sa aktivnim lupusnim nefritisom, sa neaktivnim nefritisom i na grupu bolesnika bez lupusnog nefritisa. Grupu sa aktivnim lupusnim nefritisom su činili bolesnici sa perzistentnom proteinurijom 0,5 g/24 h i/ili nalazom patološkog sedimenta urina. Grupu sa neaktivnim lupusnim nefritisom su činili pacijenti koji su u nekoj fazi tokom bolesti imali lupusni nefritis, ali su u momentu pregleda bili u remisiji. Procena glomerulske filtracije kod svih ispitanika vršena je pomoću MDRD formule.

U našem ispitivanju vršili smo procenu oštećenja organa korišćenjem SLICC/ACR indeksa oštećenja (SDI). Takodje smo kod obolelih od SLE i ispitanika kontrolne grupe vršili i procenu kvaliteta života korišćenjem upitnika SF-36 i intenziteta zamora korišćenjem Skale zamora FSS.

Studija je sprovedena kao prospektivna transverzalna studija preseka.

Ovo istraživanje predstavlja pokušaj identifikacije i određivanja značajnosti bioloških markera aktivnosti SLE i lupusnog nefritisa, kao i doprinos boljem praćenju i lečenju obolelih od SLE.

VII 1. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE, KLINIČKI I SEROLOŠKI PROFIL BOLESNIKA SA SLE

VII 1.1. Analiza demografskih karakteristika obolelih od SLE

SLE nije retka bolest. Bolest pogađa češće žene u generativnom periodu, u uzrastu između 15. i 45. godine života. Prevalencija se kreće od 20-150 na 100000 stanovnika. Zapažene su razlike u prevalenciji između različitih rasa i etničkih grupa. Pripadnici žute i crne rase obolevaju češće od belaca. U SAD-u ljudi iz Afrike, Latinoamerike ili azijskog porekla imaju tendenciju veće prevalencije obolevanja i češće zahvaćenosti vitalnih organa u poredjenju sa drugim rasnim i etničkim grupama (Tsokos, 2011). Početak bolesti u mladjem životnom dobu i bolest kod muškaraca ispoljava se težom kliničkom slikom i progresivnijim tokom u odnosu na početak bolesti kod starijih osoba i osoba ženskog pola (Prasad i sar., 2006).

Najuočljivija demografska karakteristika SLE je predominacija žena u obolevanju (Mok, 2012). Ovaj procenat se kreće između 78 i 96% u većini studija u "korist žena", pri čemu su i naši rezultati u istim okvirima (91,76%). Isti procenat zastupljenosti ženskog pola (92%) bio je u velikoj multicentričnoj studiji čiji su rezultati nedavno saopšteni, a koja je obuhvatila 2054 osoba (Petri i sar., 2012b). Odnos obolelih žena i muškaraca u našoj ispitivanoj grupi iznosi 11,1:1, što je približno opšte prihvaćenom epidemiološkom podatku o odnosu obolevanja 10:1.

Prosečna starost bolesnika u početku bolesti u našoj grupi obolelih iznosi 34,9 godine, što je slično rezultatima pomenute multicentrične studije Petrijeve i sar. (2012b), gde je iznosila 33 godine. Prema podacima koje su objavili Vitali i sar. (1992) u grupi od 704 bolesnika sa SLE koji su ušli u veliku evropsku multicentričnu studiju (*Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research*), bolest je počela u uzrastu od 30,3 godine. Grupa od 114 obolelih od SLE na našim prostorima, čije je ispitivanje objavljeno u doktorskoj studiji Petrović R. (1995), imala je prosečnu starost 29,1 godina u vreme početka bolesti.

Prosečno trajanje bolesti od 10,4 godina (najkraće 1 mesec, najduže 29 godina) u našem ispitivanju, dovoljno je dugo za ispoljavanje svih značajnih kliničkih karakteristika bolesti, o čemu svedoči prevalencija glavnih kliničkih pojava koje su se razvile kumulativno kod bolesnika u toku trajanja bolesti do ulaska u studiju.

Grupa od 85 bolesnika sa SLE hospitalno lečenih tokom 2011. god. u Institutu "Niška Banja" kod kojih je izvršeno ispitivanje, predstavlja reprezentativan uzorak ispitanika, koji je po svojim demografskim karakteristikama sličan drugim kohortnim grupama, prema objavljenim izveštajima.

VII 1.2. Analiza kliničkih karakteristika obolelih od SLE

Kliničke manifestacije u SLE su raznovrsne i složene, s obzirom na broj organskih sastava koji mogu biti pogodjeni bolešću. Pacijenti doživljavaju egzacerbacije različitog intenziteta i u različitim razdobljima bolesti. Ekstenzivne varijacije u kliničkoj slici su prisutne među pacijentima, ali i kod istog pacijenta tokom vremena. Iako su neki simptomi i znaci bolesti česti u SLE, svaki pacijent predstavljen je jedinstvenom i posebnom kliničkom prezentacijom (Maidhof i Hilas, 2012). Težina kliničke slike je u rasponu od blagog artritisa pa sve do po život opasnog nefritisa ili neuropsihičkih manifestacija. Lupusni nefritis je jedna od najozbiljnijih manifestacija u SLE i važan prediktor lošeg ishoda (Saxena i sar., 2011). Javlja se u oko 40-70% bolesnika sa SLE. Zavisno od težine bolesti 10-30% tih pacijenata će napredovati do end-stage renalnog oštećenja.

U našoj ispitivanoj grupi prevalencija artikularnih manifestacija (94,12%), serozitisa (47,06%), anemije (48,23%), enantema (22,5%), kutanog vaskulitisa (30,59%) i lupusnog nefritisa (37,65%) bila je slična prevalenciji ovih pojava kod bolesnika u studiji Vitalija i sar. (1992) ili referentnoj grupi bolesnika koja je poslužila za definiciju ACR kriterijuma za dijagnozu SLE (Tan i sar., 1982). Studija Vitalija je obuhvatila 704 bolesnika sa SLE, koji su ušli u veliku evropsku multicentričnu studiju i u njoj je učestalost artritisa/artralgijska bila 94%, serozitisa 44%, anemije 50%, enantema 28%, kutanog vaskulitisa 31% i lupusnog nefritisa 38%. Takođe je prevalencija ovih manifestacija bila slična i u grupi od 114 bolesnika u istraživanju Petrović R. (1995) i to: artritis/artralgijska kod 92%, serozitis kod 42%, anemija 48%, enantem 20%, kutani vaskulitis 27% i lupusni nefritis kod 45% bolesnika. Različito od grupe od 114 bolesnika na teritoriji Srbije, ali slično evropskoj grupi Vitalija zabeležili smo učestalost lupus CNS-a (18,82%), Sjögrenovog sindroma (21,18%) i tromboza (12,94%). U evropskoj grupi od 704 bolesnika učestalost promena na CNS-u je iznosila 26%, Sjögrenovog sindroma 25% i tromboza 15%. Niža učestalost lezija CNS-a zabeležena je takođe i u islandskoj populaciji 14% (Gudmundson i Steinsson, 1990).

Nedavno su objavljeni rezultati trogodišnje prospektivne studije koja je uključila 370 pacijenata u Grčkoj, koja je pokazala veoma nisku prevalenciju zahvatanja CNS-a, svega 4,3% (Kampylafka i sar., 2013). Ovako nizak procenat može se tumačiti time što su CNS manifestacije uključivale samo glavne događaje, a manji su bili isključeni. Glavni događaji su bili: horeja, aseptički meningitis, psihoza, mijelopatija, demijelinizacioni sindrom, akutna konfuzna stanja i moždani udar.

Naši rezultati su pokazali prevalenciju leukopenije (38,82%) i periferne neuropatije (12,94%) slično studijskoj grupi Petrović R. (1995). U toj studiji učestalost leukopenije je iznosila 29% i periferne neuropatije 11%. Prevalencija periferne neuropatije u grupi od 1533 SLE bolesnika je iznosila 14%, nedavno je saopštena i približna je našem rezultatu (Florica i sar., 2011).

Zahvatanje bubrega je prema podacima u literaturi u zavisnosti od etničke pripadnosti. Komparativna studija SLE u 3 etničke grupe je izvestila da je bolest bubrega, definisana kao uporna dnevna proteinurija >500 mg ili biopsijom dokazana, prisutna kod 45% Afroamerikanaca, 42% kineskih i 30% kavkaskih pacijenata (Mok i sar., 2005). Druga multietnička studija je izvestila da je bolest bubrega prisutna kod 51% Afrikanaca, 43% Latinoamerikanaca i samo kod 14% belaca (Bastian i sar., 2002). U prospektivnoj studiji sa 216 kineskih pacijenata sa novonastalim SLE, 31% bolesnika je imao aktivnu bubrežnu bolest kao početnu prezentaciju (Mok i Tang, 2004). U istoj studiji nakon petogodišnjeg praćenja kumulativna učestalost bolesti bubrega bila je 60%. Nedavno su saopšeni podaci o zahvatanju bubrega u rumunskoj populaciji i iznose 26,66%, a u grčkoj populaciji medju 370 bolesnika sa SLE zahvatanje bubrega je imalo 44% bolesnika (Belibou i sar., 2012; Kampylafka i sar., 2013). Ove studije pokazuju da je bolest bubrega češća kod Afrikanaca, Latinoamerikanaca i Kineza nego kod belaca.

Učestalost venskih tromboza kod bolesnika sa SLE, prema raznim izveštajima kreće se od 10-15% (Byron, 1982). Kumulativna učestalost venskih i arterijskih tromboza u studiji Petrović R. (1995) iznosi 21,1%. Slično rezultatima evropske studijske grupe na 704 bolesnika, gde je procenat tromboza iznosio 15%, mi smo u našoj ispitivanoj grupi od 85 bolesnika našli tromboze kod 12,94% bolesnika (Vitali sar., 1992). Meksički autori su opisali arterijske i venske tromboze kod 20,4% bolesnika, a Love i Santoro (1990) u meta analizi na oko 1000 bolesnika su u 25% opisali pojavu tromboza. Najnoviji podaci govore o učestalosti arterijskih i/ili venskih tromboza kod više od 10% bolesnika sa SLE (Al-Homood, 2012). Učestalost tromboza može preći čak 50% kod visoko rizičnih pacijenata (Afeltra i sar., 2005). Prevalencija sekundarnog antifosfolipidnog sindroma u našoj grupi SLE bolesnika je iznosila

15,29% , dok je u grčkoj populaciji među SLE bolesnicima bio prisutan u sličnom procentu-13% (Kampylafka i sar., 2013).

Sjögrenov sindrom je dijagnostikovano kod 21,18% naših bolesnika, što je slično rezultatima u evropskoj studijskoj grupi, gde je prevalencija iznosila 22% (Vitali i sar., 1992). Mogući razlog za redju pojavu Sjögrenovog sindroma u studiji Petrović R. (6,1%) je izostanak rutinskog izvođenja testova za insuficijenciju sekrecije suznih i pljuvačnih žlezda kod svih bolesnika, već samo kod onih sa klinički suspektnim simptomima sicca sindroma, pa je moguće da izvestan broj bolesnika bez jasnih kliničkih znakova nije dijagnostikovano.

Zahvatanje kože kod naših pacijenata je bilo prisutno kod 89,41% bolesnika u svim fazama bolesti, što je nešto više od podataka iz literature, gde iznosi do 85% (Uva i sar., 2012). Prevalencija oralnih ulceracija u literaturi iznosi 7-52%, dok je naša studija pokazala prevalenciju od 22,5%. U nedavno objavljenoj studiji koja je uključila rumunsku populaciju učestalost kožnih promena je iznosila 43,33%, artralgiya 56,66%, zahvatanje bubrega 26,66% i CNS-a 6,66% (Belibou i sar., 2012). Kineska studija na blizu 2000 SLE bolesnika je pokazala da su hematološke manifestacije prisutne kod 70,0% bolesnika, mukokutane kod 68,2%, muskuloskeletne kod 57,9% i renalne kod 48,7% bolesnika (Feng i sar., 2011).

Cervera i sar. (2003) su na 1000 SLE bolesnika iz 7 evropskih zemalja saopštili nakon desetogodišnjeg praćenja pojavu artritisa kod 48,1%, malarnog raša kod 31,1%, kod 27,9% aktivnu nefropatiju, kod 19,4% zahvatanje CNS-a, groznicu kod 16,6%, serozitis kod 16%, a tromboze kod 9,2% bolesnika. Takodje su saopštili da je većina kliničkih manifestacija bila češća u prvom petogodišnjem periodu u odnosu na drugi.

U našoj studiji u vreme uzimanja uzoraka krvi i urina za biohemijska i imunološka ispitivanja neke kliničke manifestacije su bile slično zastupljene kao i u studijskoj grupi Petrović R. (1995) i multicentričnoj studiji Vitalija i sar. (1992), na primer: artritis kod 63% bolesnika (u odnosu na 57 i 57,2%), kožne promene kod 65% (u odnosu na 56,1 i 54,5%), lupusni nefritis 37,5% (u odnosu na 43,6 i 36,2%). Podaci iz naše studije predstavljaju dobru osnovu za uporedjenje rezultata ispitivanja prisustva autoantitela i hemokina MCP-1 u serumu i urinu i procenu njihovog kliničkog značaja, s obzirom da je klinički profil bolesnika ove studije sličan drugim kohortnim grupama SLE.

VII 1.3. Serološki profil bolesnika sa SLE

Do sada je opisano sto šesnaest autoantitela kod bolesnika sa SLE, pa se slobodno može reći za SLE da je bolest sa najvećim brojem merljivih autoantitela. To su antitela usmerena prema nukleusnom antigenu, citoplazmatskom, prema antigenu ćelijske membrane, antigenima udruženim sa fosfolipidima, krvnim i endotelnim ćelijama, prema antigenima nervnog sistema, plazma i matriks proteinima i različitim drugim autoantigenima (Sherer i sar., 2004).

Autoantitela imaju izraženu tendenciju da su prisutna u velikom broju kod istog pacijenta, ali dobar deo njih nije specifičan za SLE već za druge bolesti (reumatoidni faktor za reumatoidni artritis, anti-Ro antitela za Sjögrenov sindrom, anti-RNP antitela za mešovitu bolest vezivnog tkiva). Čak 62 od pomenutih 116 autoantitela se nalaze kod više od 20% bolesnika sa SLE. Među 62 autoantitela 43 autoantitela mogu biti otkrivena u prisutnosti drugih autoantitela. Neka autoantitela imaju osobinu da se pojavljuju istovremeno (anti-kardiolipinska i anti-dsDNK, kao i anti-Ro i anti-La antitela); razlog za istovremenu pojavu je obično nepoznat.

Još uvek nije utvrđeno da li su sva karakteristična autoantitela patogena u SLE i kako doprinose patogenezi, ako uopšte doprinose. Patogeni potencijal je izražen kao korelacija između titra autoantitela i aktivnosti bolesti (remisije i egzacerbacije). Patogeni potencijal se takođe ogleda u identifikaciji ovih autoantitela "na mestu zločina" (anti-dsDNK u bubrežima, anti-Ro u sprovodnom sistemu srca). U odnosu na moguću patogenu ulogu tih autoantitela ne postoji opšta saglasnost u literaturi, pa čak ima mišljenja da nisu patogena i da predstavljaju samo epifenomen. Moguće je da patogenu ulogu imaju anti-nukleozomska, anti-DNK, anti-Ro, anti-fosfolipidna, anti- β 2 GP1 antitela, zatim antitela usmerena prema gangliozidu, trombocitnom glikoproteinu, eritrocitima i endotelnim ćelijama (Sherer i sar., 2004).

Takođe se postavlja pitanje prevalencije antitela kod obolelih od SLE, njihove korelacije sa aktivnošću bolesti i njihove povezanosti sa kliničkim manifestacijama. Iako svaki pacijent sa SLE istovremeno može imati relativno veliki broj autoantitela, većina autoantitela se ne nalazi kod većine pacijenata sa SLE. Dok se ANA nalaze kod gotovo svih bolesnika, dotle su druga antitela, kao što su anti-dsDNK antitela, otkrivena kod većine pacijenata, a većina autoantitela se nalaze samo kod manjeg broja pacijenata (Tan i sar., 1982; Sherer i sar., 2004). Osim različite prevalencije autoantitela, postoji i velika varijabilnost u

pogledu korelacije sa aktivnošću bolesti i kliničke udruženosti. Neka autoantitela korelišu sa aktivnošću bolesti i kliničkim manifestacijama, na primer, povećan nivo anti-dsDNK antitela prethodi pogoršanju bolesti, anti-Ro antitela su udružena sa kongenitalnim srčanim blokom, a antifosfolipidna sa trombozama. Nasuprot tome, mnoga druga autoantitela ne pokazuju korelaciju sa aktivnošću bolesti niti sa kliničkim manifestacijama u SLE.

Zbog toga nije klinički korisno pratiti većinu antitela serijski, ali neki dokazi sugerišu da je potrebno pratiti nivoe određenih antitela, pre svega anti-dsDNK (čiji se nivoi povećavaju pre pogoršanja bolesti) i anti-nukleozomskih antitela (koja mogu biti povezana sa lupusnim nefritisom i egzacerbacijama SLE). Takodje je korisno pratiti nivoe anti-kardiolipinskih antitela i lupus antikoagulansa zbog njihove snažne udruženosti sa trombozama. Sherer sa sar. je preporučio da su klinički relevantna i da treba pratiti u SLE sledeća autoantitela: ANA, anti-dsDNK, anti-nukleozomska, anti-histonska, anti-Ro, anti-La, anti-RNP antitela, lupusni antikoagulansi, anti-kardiolipinska i anti-β2 GP1 antitela.

Što se tiče specifičnosti autoantitela, anti-dsDNK i anti-Sm antitela su specifična za SLE i zato njihovo prisustvo ulazi u dijagnostičke kriterijume za SLE, dok se brojna druga autoantitela mogu naći i u drugim autoimunskim bolestima.

Učestalost nalaza ANA u literaturi se kreće od 64-100%, što je u skladu sa našim rezultatima (98,82%). U studijskoj grupi Vitalija i sar. (1992) isti procenat bolesnika je bio ANA pozitivan (98%), a u studiji koja je uključila grčku populaciju pozitivna ANA su bila kod 96 % bolesnika (Kampylafka i sar., 2013). Pozitivnost anti-dsDNK antitela u literaturi se kreće od 50-92%, što je takodje u skladu sa našim rezultatom koji iznosi 69,41%. Isti procenat pozitivnih anti-dsDNK antitela kao u našoj studiji, nadjen je i u studiji grčkih autora i iznosi 70%. U studijskoj grupi Vitalija i sar. (1992) na 704 bolesnika procenat pozitivnosti anti-dsDNK antitela je iznosio 76%.

Iako nalaz anti-Sm antitela spada u dijagnostičke kriterijume za SLE, jer je isključivo karakterističan za SLE, naši rezultati su pokazali da je prevalencija ovih antitela jako niska (8,06%), što je u skladu sa rezultatima u literaturi. Rezultat Petrović R. (1995) je sličan (5,8%), kao i nalaz ovih antitela na slovenačkoj populaciji. Naime, Kveder sa sar. 1993. je pokazala da je prevalencija anti-Sm antitela 6%, dok su u švedskoj populaciji nadjeni kod 8% bolesnika sa SLE (Petrović, 1995). U mešovitoj populaciji evropske multicentrične studije anti-Sm antitela su nadjena kod 10,3% bolesnika (Vitali i sar., 1992). Rasne razlike su odgovorne za veću učestalost anti-Sm antitela medju američkim crncima obolelim od SLE koja iznosi 25%, u odnosu na 10% kod obolelih pripadnika bele rase (Reichlin, 1994).

Prisustvo anti-dsDNK antitela i anti-Sm antitela predstavlja dijagnostički kriterijum za SLE, ali je rad Prasada *sa sar.* (2006) pokazao na osnovu prospektivnog ispitivanja da prisustvo ovih antitela nije prediktor oštećenja u SLE, već da su to pol, starost pri dijagnozi SLE, trajanje bolesti, kao i primena kumulativnih doza kortikosteroida.

Nalaz anti-Ro antitela u SLE u literaturi se kreće od 30-50%. Takodje se opisuje veći procenat lažno pozitivnih rezultata ovih antitela zbog visoke senzitivnosti ELISA metode koja se primenjuje. Naši nalazi pozitivnosti anti-Ro antitela (51,85%) u skladu su sa nalazima Petrović R. (1995), koji su radjeni na našim prostorima (50,5%). Maddison *i sar.* (1988) su našli anti-Ro antitela kod 39% bolesnika sa SLE, a anti La kod 21%. U literaturi se uglavnom sreće znatno niži procenat pozitivnosti anti-La antitela u odnosu na anti-Ro antitela, što je u skladu sa našim rezultatima (27,77% u odnosu na 51,85%).

Prevalencija anti-kardiolipinskih antitela varira od 25-63%, prosečno iznosi 44%, što je više u odnosu na naš rezultat u ovom istraživanju gde iznosi 17,81%. Pozitivnost anti-kardiolipinskih antitela od 40% je bila zastupljena u grčkoj populaciji (Kampylafka *i sar.*, 2013). Učestalost lupusnog antikoagulansa (LAC), procenjena testom APTT u našem istraživanju iznosi 27,39% i u skladu je sa rezultatima u literaturi, gde se procenat pozitivnih nalaza kreće od 17-60%, prosečno 34%. Nalaz hipokomplementemije je niži od nalaza koji se sreće u literaturi i iznosi 22,35%, dok je nalaz povišenih vrednosti imunskih kompleksa u skladu sa podacima iz literature (35,89%) (Petrović, 1995).

Razlike u prevalenciji određenih antitela u literaturi mogu biti posledica primene različitih metoda detekcije, zbog razlika u senzitivnosti metoda, ili su uslovljene etničkim, ili rasnim razlikama upoređivanih populacija bolesnika i uticajem genetskih činilaca u sintezi autoantitela.

Značajan podatak je da nalaz određenih autoantitela prethodi pojavi bolesti i da se mogu otkriti nekoliko godina pre pojave simptoma i dijagnoze. Najosetljivija su ANA, anti-Ro i anti-dsDNK antitela, najveću prediktivnu vrednost imaju anti-dsDNK antitela, a pre svih se pojavljuju anti-Ro antitela (Eriksson *i sar.*, 2011).

VII 2. ZNAČAJ ANTI-NUKLEOZOMSKIH I ANTI-C1q ANTITELA U SLE

Anti-nukleozomska antitela zajedno sa anti-dsDNK i anti-histonskim antitelima pripadaju familiji nukleozoma (Amoura i Piette, 2003; Pradhan i sar., 2010). Anti-nukleozomska antitela su u visokoj korelaciji sa anti-dsDNK antitelima, smatraju se senzitivnijim markerom za SLE, ali su kontradiktorni rezultati o njihovoj korelaciji sa aktivnošću bolesti i zahvatanjem bubrega. Neki autori su mišljenja da nivo anti-nukleozomskih antitela ostaje konstantan tokom bolesti, da ne prate aktivnost bolesti i da nisu vezana za neku određenu kliničku manifestaciju (Ghirardello i sar., 2004). Poslednjih godina nekoliko istraživanja su pokazala da je povećanje cirkulišućih nukleozoma u pozitivnoj korelaciji sa aktivnom bolešću, da se nukleozomi nalaze u glomerulskim depozitima i bazalnoj membrani neoštećene kože kod SLE pacijenata, kao i usku povezanost između nefritisa i prisutnosti anti-nukleozomskih antitela (Bukilica, 2004; Muller i sar., 2008). Najnovija saopštenja takodje govore o glavnoj ulozi anti-nukleozomskih antitela u patogenezi lupusnog nefritisa (Kanapathipillai i sar., 2013).

Od svih antitela koja su usmerena protiv proteina komplemena najpoznatija su anti-C1q antitela (Trow i sar., 2001; Norsworthy i Davies, 2003; Mahler i sar., 2013). U kliničkoj praksi se redje od drugih markera koriste anti-C1q antitela, ali ima saopštenja koja govore da ova antitela mogu biti značajan biološki marker lupusnog nefritisa (Trendelenburg i sar., 1999; Oelzner i sar., 2003; Marto i sar., 2005; Mahler i sar., 2013). Iako je nekoliko ANA povezano sa bubrežnom zahvaćenošću i aktivnošću bolesti (Heidenreich i sar., 2009), ima mišljenja da je prisutnost anti-C1q antitela, bilo pojedinačno, ili u kombinaciji sa drugim serološkim markerima, superiorna kao prediktor i da je u korelaciji sa aktivnim lupusnim nefritisom (Trendelenburg, 2005; Sinico i sar., 2009).

Iako su anti-C1q antitela poznata već više decenija, ona su i dalje predmet naučnog istraživanja. I dalje je veoma aktuelna i nedovoljno ispitana njihova udruženost sa kliničkim manifestacijama i funkcionalnim posledicama. Navodi se da je malo verovatno će se dogoditi relaps lupusnog nefritisa u odsustvu anti-C1q antitela (Mahler i sar., 2013).

U literaturi nema mnogo radova koji su uporedo istraživali prisustvo i novo anti-nukleozomskih i anti-C1q antitela i njihov značaj kao markera aktivnosti SLE i lupusnog nefritisa.

VII 2.1. Prevalencija, specifičnost i senzitivnost anti-nukleozomskih i anti-C1q antitela u SLE

U našem istraživanju koje je obuhvatilo 85 bolesnika sa SLE, pozitivna anti-dsDNK antitela nadjena su kod 69,41% bolesnika, anti-nukleozomska antitela kod 75,29%, a anti-C1q antitela kod 31,76% SLE bolesnika. Kod svih ispitanika kontrolne grupe antitela su bila negativna.

Specifičnost i senzitivnost ispitivanih antitela za dijagnozu SLE u našoj grupi bolesnika sa SLE je iznosila za anti-dsDNK antitela 100% i 87,06% za cut-off >10,6 U/ml, za anti-nukleozomska antitela, 96,67% i 82,35% za cut-off >9,7 U/ml i za anti-C1q antitela 100% i 35,71% za cut-off >9,4 U/ml. Naše ispitivanje je pokazalo visoku specifičnost anti-nukleozomskih antitela (96,67%). Prema literaturnim podacima anti-nukleozomska antitela prisutna su kod 70-100% bolesnika sa SLE i imaju visoku specifičnost (do 97%), što je u skladu sa našim rezultatima (Simón i sar., 2004; Liu i Ahearn, 2009; Pradhan i sar., 2010). Prevalencija anti-nukleozomskih antitela u grupi SLE bolesnika u našoj studiji je iznosila 75,29%, a srednji nivo je iznosio 74,38 U/ml, što je slično rezultatima Sardeta i sar. (2012), koji su nedavno saopšteni. Oni su pokazali na 92 ispitanika sa SLE da je prevalencija anti-nukleozomskih antitela 61,9%, a srednja vrednost nivoa antitela 87,8 U/ml.

Nedavno su objavljeni rezultati meta analize iz 26 studija koje su poredile senzitivnost, specifičnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost anti-dsDNK i anti-nukleozomskih antitela (Bizzaro i sar. 2012). Komparativna analiza je pokazala da anti-nukleozomska antitela imaju veću dijagnostičku osetljivost (59,9% vs 52,4%), a specifičnost tek neznatno veću od anti-dsDNK antitela (94,9% vs 94,2%). Anti-nukleozomska antitela su bila značajno povezana sa aktivnošću bolesti ($p < 0,0001$), ali ne i anti-dsDNK antitela. U juvenilnom SLE u prethodnim istraživanjima specifičnost i pozitivna prediktivna vrednost za anti-nukleozomska antitela je iznosila 96-98%, a specifičnost za anti-C1q antitela 92-100% (Jesus i sar., 2012).

Naši rezultati su pokazali da anti-dsDNK i anti-nukleozomska antitela imaju visoku specifičnost i pozitivnu prediktivnu vrednost za dijagnozu SLE. Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima koji su objavljeni kod odraslih obolelih od SLE i u juvenilnom SLE (Simón i sar., 2004; Liu i Ahearn, 2009; Pradhan i sar., 2010; Mok, 2010).

U našoj studiji, iako je učestalost pozitivnih nalaza anti-nukleozomskih antitela bila veća u odnosu na anti-dsDNK antitela (75,29% vs. 69,41%), senzitivnost anti-nukleozomskih antitela za dijagnozu SLE je bila nešto manja u odnosu na senzitivnost anti-dsDNK antitela (82,35% vs. 87,06%). Ovo možemo tumačiti činjenicom da su granične vrednosti pozitivnosti antitela prilikom izračunavanja senzitivnosti i specifičnosti prema *Receiver operating characteristic* (ROC) krivulji u našoj studiji bile niže od propisanih od strane proizvođača ELISA testova. Granične vrednosti pozitivnosti antitela prema ROC krivulji su iznosile > 10,6 U/ml za anti-dsDNK antitela, a za anti-nukleozomska antitela cut-off je iznosio >9,7 U/ml.

Anti-C1q antitela nadjena su kod 30-60% bolesnika sa SLE, što je takodje u skladu sa našim rezultatima (31,76%) (Liu i Ahearn, 2009). Istraživanja su pokazala da prevalencija anti-C1q antitela, njihova senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost iznosi 50% do 71%, 71% do 100%, 58% do 92%, 27 do 87% i 81 do 100% respektivno (Rovin i sar., 2007). Pored saopštenja o visokoj specifičnosti anti-C1q antitela za dijagnozu SLE, koja su u skladu sa našim rezultatima, većina studija govore o tome da anti-C1q antitela nisu specifična za SLE i da se mogu naći i u drugim autoimunskim bolestima (Sjögrenov sindrom, hipokomplementemijski urtikarijski vaskulitis, mešovita bolest vezivnog tkiva, Felty-jev sindrom, sistemska skleroza), kao i u infektivnim bolestima (osobe inficirane HIV i HCV virusom) (Jesus i sar., 2012; Mahler i sar., 2013). U zdravoj populaciji prevalencija anti-C1q antitela se kreće izmedju 2 i 8%. Naš rezultat o visokoj specifičnosti anti-C1q antitela za dijagnozu SLE možemo tumačiti činjenicom da je kontrolnu grupu činio mali broj zdravih ispitanika (ukupno 30 ispitanika) i da su svi oni imali negativna anti-C1q antitela za cut-off >9,4 U/ml.

Naši rezultati su pokazali da anti-dsDNK, anti-nukleozomska i anti-C1q antitela imaju visoku specifičnost za dijagnozu SLE (100%, 96,67% i 100% respektivno), kao i visoku pozitivnu prediktivnu vrednost (100%, 98,59% i 100% respektivno). Anti-dsDNK i anti-nukleozomska antitela su pokazala i visoku senzitivnost za dijagnozu SLE (87,06% i 82,35% respektivno), dok je anti-C1q pokazao nisku senzitivnost (35,71%). Uprkos niskoj senzitivnosti anti-C1q antitela su pokazala jedina korelaciju sa proteinurijom ($p < 0,001$), što ukazuje da su ona dobar marker aktivnosti lupusnog nefritisa.

VII 2.2. Anti-nukleozomska i anti-C1q antitela kao markeri aktivnosti SLE i lupusnog nefritisa

Anti-nukleozomska i anti-C1q antitela su u većini radova opisana kao pokazatelji aktivnosti bolesti i aktivnosti lupusnog nefritisa kod odraslih pacijenata (Marto i sar., 2005; Gutiérrez-Adrianzén i sar., 2006; Tikly i sar., 2007; Gómez-Puerta i sar., 2008; Muller i sar., 2008; Suleiman i sar., 2009; Manson i sar., 2009; Meyer i sar., 2009; Hung i sar., 2011; Chen i sar., 2012). Ipak, u literaturi nema mnogo radova koji su istovremeno ispitivali značaj anti-nukleozomskih i anti-C1q antitela (Mok i sar., 2010b; O'Flynn i sar., 2011; Chen i sar., 2012; Tsanyan i sar., 2013). Među njima se izdvajaju rezultati istraživanja koji su *in vitro* pokazali direktno vezivanje C1q komponente komplementa i nukleozoma na glomerulske endotelne ćelije i da su anti-C1q i anti-nukleozomska antitela krajnji efekat patogeneze adultnog lupusnog nefritisa (O'Flynn i sar., 2011). Svakako da kontroverze i dalje postoje i da je potreban veći broj prospektivnih studija da bi se doneli definitivni zaključci.

Katsumata i sar. (2011) su pokazali povezanost anti-C1q antitela sa globalnom aktivnošću SLE, ali ne i sa aktivnim lupusnim nefritisom. Nedavno su Tan i sar. (2013) izvestili kod 218 SLE bolesnika sa lupusnim nefritisom da su anti-C1q antitela usko povezana sa koncentracijama C1q i glomerulskim taloženjem C1q i zaključili da je bubreg barem jedan od ciljnih organa za anti-C1q antitela. Takođe su isti autori pokazali da je prisutnost anti-C1q antitela udružena sa aktivnošću SLE i lupusnog nefritisa, što je u skladu sa našim rezultatima.

Nedavno je Mahler sa sar. (2013) izvestio da je mala verovatnoća da se dogodi lupusni nefritis u odsustvu anti-C1q antitela. Iako su anti-C1q antitela poznata već nekoliko decenija, očigledno je da su i dalje u fokusu istraživanja lupusnog nefritisa.

Nekoliko istraživanja pružaju dokaze da su anti-C1q antitela superiornija od drugih seroloških markera u identifikaciji egzacerbacije lupusnog nefritisa (Mok i sar., 2010b; Akther i sar., 2011). Posebno je upečatljiva jaka negativna prediktivna vrednost anti-C1q antitela za dijagnozu lupusnog nefritisa. U odsustvu anti-C1q antitela mala je verovatnoća da će bolesnik sa lupusnim nefritisom da razvije pogoršanje (Trendelenburg i sar., 2006; Meyer i sar., 2009; Mok i sar., 2010b; Matrat i sar., 2011; Moura i sar., 2011).

Medjutim, druge studije, posebno one novijeg datuma, pokazuju da je kombinacija anti-C1q antitela sa drugim serološkim markerima superiornija u odnosu na sama anti-C1q antitela, što je u skladu sa našim rezultatima (Matrat i sar., 2011; Julkunen i sar., 2012; Yang i sar., 2012).

U našem istraživanju nije bilo značajne razlike niti u prisustvu niti u srednjim nivoima anti-dsDNK, anti-nukleozomskih i anti-C1q antitela između grupe sa lupusnim nefritisom i bez lupusnog nefritisa. Međutim, naši rezultati su pokazali da je prisustvo anti-C1q antitela bilo značajno veće u grupi sa aktivnim (77,77%) u odnosu na grupu sa neaktivnim lupusnim nefritisom (21,74%) i grupu pacijenata bez lupusnog nefritisa (28,3%); ($p < 0,01$). Nije bilo razlike u prevalenciji anti-nukleozomskih i anti-dsDNK antitela između grupe pacijenata sa aktivnim, neaktivnim lupusnim nefritisom i bez nefritisa. Također smo pokazali da je istovremeno prisustvo sve 3 vrste antitela- anti-dsDNK, anti-nukleozomskih i anti-C1q antitela bilo značajno veće u grupi sa aktivnim lupusnim nefritisom (77,77%) u odnosu na grupu sa neaktivnim lupusnim nefritisom (21,74%) i grupu bez nefritisa (22,64%); ($p < 0,01$). Na osnovu ovoga možemo zaključiti da prisustvo anti-C1q antitela i simultana pozitivnost anti-dsDNK, anti-nukleozomskih i anti-C1q antitela mogu biti marker aktivnog lupusnog nefritisa.

U skladu sa prethodno iznetim rezultatima, Sui sa sar. (2013) je nedavno saopštio podatke o snažnoj udruženosti simultane pozitivnosti anti-dsDNK, anti-nukleozomskih i anti-histonskih antitela sa aktivnošću lupusnog nefritisa, posebno sa proliferativnim glomerulonefritisom. Simultana pozitivnost određenih antitela bi, izgleda, mogla da bude dobar prediktor renalnih pogoršanja i da značajno doprinese praćenju bolesnika sa lupusnim nefritisom (Yang i sar., 2012; Sui i sar., 2013).

Nedavno su prikazani rezultati istraživanja Milić B. (2013) na našim prostorima, čiji je cilj bio da se utvrdi povezanost serumskih nivoa anti-C1q antitela, IL-18, NGAL i TWEAK, kao i urinarnih nivoa NGAL i TWEAK sa kliničkim i serološkim parametrima u lupusnom nefritisu. Serumski i urinarni nivoi ispitivanih biomarkera kod 97 SLE bolesnika i kontrolne grupe, koju je činilo 30 zdravih ispitanika, određivani su ELISA metodom. Rezultati ove studije su pokazali da su anti-C1q antitela dobar pokazatelj postojanja lupusnog nefritisa i globalne aktivnosti bolesti, ali ne i aktivnog lupusnog nefritisa; da je IL-18 koristan marker globalne aktivnosti SLE ali ne i indikator bubrežne lezije. Također, isti autor je pokazao da postoji značajna povezanost između urinarnog nivoa TWEAK i aktivnog lupusnog nefritisa, ali ne i sa laboratorijskim pokazateljima bubrežne lezije. Serumski TWEAK se nije pokazao kao pouzdan biološki marker u lupusnom nefritisu. Korelaciju sa prisustvom i stepenom aktivnosti, kao i patohistološkim nalazom u lupusnom nefritisu u ovom istraživanju jedino je pokazao NGAL, pa je zaključak bio da se NGAL može smatrati dobrim kandidatom za biološkog markera u lupusnom nefritisu.

Rezultati nekih studija vezanih za prisustvo i značaj anti-C1q antitela se odnose na manji broj bolesnika i potiču sa različitih područja- iz Brazila, Kine, Indije, Egipta, pa postoje velike razlike u kojoj su meri anti-C1q antitela povezana i u kojoj su meri prediktor za egzacerbaciju lupusnog nefritisa (ElGendi i El-Sherif, 2009; Moura i sar., 2011; Zhang i sar., 2011; Pradhan i sar., 2012). Nekoliko većih studija iz Evrope i Hong Konga, kao i nedavna meta analiza Yina i sar. (2012), potvrdile su dijagnostičku vrednost anti-C1q antitela za lupusni nefritis (Moroni i sar., 2001; Mok i sar., 2010b; Julkunen i sar., 2012).

Uprkos svim rezultatima i saopštenjima, još uvek ne postoji konsenzus o povezanosti anti-C1q antitela sa aktivnošću lupusnog nefritisa (Horvath i sar., 2001; Grootsholten i sar., 2007; Julkunen i sar., 2012).

Naši rezultati su pokazali da je srednji nivo anti-dsDNK, anti-nukleozomskih i anti-C1q antitela bio značajno viši u grupi sa aktivnim lupusnim nefritisom u odnosu na grupu sa neaktivnim, pri čemu je razlika bila najveća kod anti-nukleozomskih antitela ($p < 0,001$).

Istraživanjem udruženosti ANA, anti-dsDNK, anti-CRP, anti-C1q, antikardiolipinskih i anti- β_2 GP1 antitela sa lupusnim nefritisom, pokazano je da bolesnici sa anti-dsDNK i anti-C1q antitelima imaju veću aktivnost i lošiji ishod bolesti bubrega u poredjenju sa onima koji su bez ovih antitela. Takodje je pokazano da kombinacija ova dva antitela predviđa bubrežnu bolest (Yang i sar., 2012).

Slično ovim, kao i slično našim rezultatima, poljski autori su pokazali da su prevalencija i srednji nivo anti-dsDNK i anti-C1q antitela bili značajno viši kod bolesnika sa aktivnim lupusnim nefritisom u odnosu na neaktivni ili kontrolu. Takodje su saopštili da istovremeno prisustvo hematurije i anti-C1q antitela može ukazivati na inflamatorni proces u glomerulima kod pacijenata sa SLE (Smykal- Jankowiak i sar., 2011).

Nedavno su saopšteni rezultati o pozitivnoj korelaciji anti-C1q antitela sa anti-nukleozomskim, anti-dsDNK antitelima, sa indeksom aktivnosti SLEDAI-2K, eritrociturijom i hematurijom, kao i o negativnoj korelaciji sa C3 i C4 komponentom komplementa, što je slično našim rezultatima (Tsanyan i sar., 2013). Isti autori su saopštili da su u grupi pacijenata sa lupusnim nefritisom bili značajno viši nivoi anti-C1q antitela nego u grupi bez lupusnog nefritisa i da je nivo anti-C1q antitela značajno smanjen nakon terapije Rituximabom, kao i da je ostao u granici normale tokom godine nakon terapije.

Ima saopštenja koja govore o anti-nukleozomskim antitelima kao senzitivnom markeru renalnog zahvatanja u odsustvu anti-dsDNK antitela (Koutouzov i sar., 2004; Suleiman i sar., 2009).

Pozitivnu korelaciju anti-nukleozomskih antitela sa anti-dsDNK su pokazali Düzgün i sar. (2007). Isti autori su takodje pokazali udruženost anti-nukleozomskih antitela sa aktivnošću bolesti, kao i da je veća pozitivnost ovih antitela kod bolesnika sa lupusnim nefritisom u odnosu na pacijente bez lupusnog nefritisa. Njihov zaključak je bio da anti-nukleozomska antitela mogu biti korisna za procenu aktivnosti SLE i bubrežne zahvaćenosti, što je u skladu sa našim rezultatima. Naime, mi smo našim ispitivanjem pokazali da je procenat pozitivnosti anti-nukleozomskih antitela kod bolesnika sa aktivnom formom lupusnog nefritisa 100% (u grupi sa neaktivnim lupusnim nefritisom iznosi 73,91%, a bez nefritisa 71,70%), što navodi na zaključak da odsustvo anti-nukleozomskih antitela isključuje aktivni lupusni nefritis.

Istraživanjem koje je obuhvatilo 290 bolesnika sa SLE je pokazano da je 9% bolesnika imalo klinički mirnu a serološki aktivnu bolest. Od toga je 81% bolesnika sa klinički mirnom i serološki aktivnom bolešću imalo egzacerbaciju u narednih 5 godina (ukupno 91 egzacerbacija) (Ng i sar., 2006). Njihov zaključak je bio da su anti-nukleozomska antitela bolji prediktor za pojavu relapsa od anti-dsDNK antitela.

Slično našim rezultatima, Hung sa sar. (2011) je saopštio da su anti-nukleozomska antitela u pozitivnoj korelaciji sa anti-dsDNK antitelima, kao i sa indeksom aktivnosti BILAG, a u negativnoj sa C3 komponentom komplementa. Takodje je pokazao da je srednji nivo anti-nukleozomskih antitela viši u grupi pacijenata sa lupusnim nefritisom, nego u grupi bez lupusnog nefritisa i kontrolnoj grupi. Nadjena je i pozitivna korelacija ovih antitela sa histološkim indeksom aktivnosti lupusnog nefritisa, ali ne i sa histološkim indeksom hroniciteta, što je navelo na zaključak da je serumski nivo anti-nukleozomskih antitela potencijalni biološki marker za rano prepoznavanje zahvaćenosti bubrega, marker procene aktivnosti SLE, pa čak i procene patološke aktivnosti lupusnog nefritisa.

Brazilski autori su takodje pokazali pozitivnu korelaciju anti-nukleozomskih antitela sa anti-dsDNK antitelima i sa indeksom aktivnosti SLEDAI, ali ne i sa anti-Sm, anti-Ro, anti-La i anti-RNP antitelima (Sardeto i sar., 2012).

U našem radu pokazali smo visoku senzitivnost i anti-dsDNK antitela i anti-nukleozomskih antitela. Iako anti-C1q antitela imaju nisku senzitivnost (35,71%), naši rezultati pokazuju da su ona dobar marker aktivnosti lupusnog nefritisa, jer su jedino ona u korelaciji sa proteinurijom ($p < 0,001$), što je u skladu sa rezultatom Akhtera i sar. (2011). Oni su poredili povezanost izmedju globalne aktivnosti SLE i aktivnosti lupusnog nefritisa, sa jedne strane i promena u vrednostima nekoliko antitela (anti-C1q, anti-hromatinska, anti-dsDNK, anti-ribozomska P), MCP-1, vaskularnog ćelijskog adhezionog molekula (VCAM),

intracelularnog adhezionog molekula (ICAM) i komplementa, sa druge strane. Njihovi rezultati su pokazali da su anti-C1q antitela imala najveću udruženost sa globalnom ocenom lekara, sa modifikovanim SELENA-SLEDAI skorom, kao i sa proteinurijom.

Naše istraživanje je pokazalo da je prisustvo anti-nukleozomskih značajno veće u grupi pacijenata sa visokom i veoma visokom aktivnošću bolesti (SLEDAI ≥ 11) u odnosu na grupu bolesnika bez aktivnosti, sa niskom i umerenom aktivnošću (SLEDAI od 0-10) (93,75% prema 64,15%; $p < 0,01$). Takodje su naši rezultati pokazali veću prevalenciju anti-C1q antitela u grupi sa visokom i veoma visokom aktivnošću (SLEDAI ≥ 11) u odnosu na grupu bolesnika bez aktivnosti, sa niskom i umerenom aktivnošću (SLEDAI od 0-10) (46,87% prema 22,64%; $p < 0,05$). Nije nadjena razlika u pozitivnosti anti-dsDNK antitela izmedju ovih ispitivanih grupa. Ovaj rezultat bi mogao da ukaže na činjenicu da anti-nukleozomska i anti-C1q antitela mogu biti markeri globalne aktivnosti SLE.

Srednji nivoi ispitivanih antitela- anti-dsDNK, anti-nukleozomskih i anti-C1q antitela, bili su viši u grupi bolesnika sa visokom i veoma visokom aktivnošću bolesti (SLEDAI ≥ 11) u odnosu na grupu bolesnika bez aktivnosti, sa niskom i umerenom aktivnošću (SLEDAI od 0-10), ali je razlika bila značajna samo kod anti-nukleozomskih antitela ($p < 0,05$).

Slično rezultatima nekih studija i naši rezultati su pokazali visoku korelaciju ispitivanih antitela sa indeksom aktivnosati SLEDAI, za anti-nukleozomska $r = 0,443$ ($p < 0,001$), za anti-C1q antitela $r = 0,382$ ($p < 0,001$), dok je nešto manja korelacija zabeležena kod anti-dsDNK antitela $r = 0,290$ ($p < 0,01$) (Simón i sar., 2004; Gutiérrez-Adrianzén i sar., 2006; Mok i sar., 2010b; Chen i sar., 2012).

Meyer i sar. (2009) su pokazali da anti-C1q antitela mogu biti dobar serološki marker za kasniji razvoj aktivnog proliferativnog glomerulonefritisa kod bolesnika sa SLE, a da su pacijenti bez anti-C1q na vrlo niskom riziku za teške proliferativne oblike glomerulonefritisa. Takodje su saopštili da pacijenti sa anti-C1q antitelima imaju oko 50% rizika za lupusni nefritis u sledećoj deceniji, pa zbog toga zahtevaju redovno praćenje bubrežne funkcije. Slične rezultate su izložili Chen i sar. (2012) i zaključili da su anti-C1q antitela neinvazivni biološki marker za predviđanje patohistološke forme lupusnog nefritisa i da niski titrovi ili odsustvo anti-C1q antitela mogu uticati na terapijske odluke u SLE. Isti autori su saopštili pozitivnu korelaciju izmedju anti-dsDNK, anti-nukleozomskih i anti-C1q antitela medjusobno, kao i njihovu negativnu korelaciju sa vrednošću C3 komponente komplementa, što je u skladu sa našim rezultatima.

Naime, naši rezultati su pokazali da su sva tri ispitivana antitela pokazala negativnu korelaciju sa nivoom C3 komponente komplementa, koja je iznosila kod anti-nukleozomskih

antitela $r=-0,450$ ($p<0,001$), kod anti-C1q antitela $r=-0,300$ ($p<0,05$) i kod anti-dsDNK antitela $r=-0,345$ ($p<0,01$). Naše istraživanje je pokazalo da postoji visoka međusobna korelacija između anti-nukleozomskih, anti-C1q i anti-dsDNK antitela ($p<0,001$). U aktivnom lupusnom nefritisu gore pomenutih poljskih autora, takodje je zabeležena pozitivna korelacija između anti-C1q i anti-dsDNK antitela (Smykal- Jankowiak i sar., 2011).

Neke studije su obratile posebnu pažnju na mehanizme kojima anti-C1q antitela mogu doprineti oštećenju tkiva, posebno u lupusnom nefritisu. Imunski kompleksi koji su dokazani u zahvaćenim glomerulima pacijenata sa SLE i eksperimentalnih životinja pokazali su da sadrže anti-C1q antitela (Uwatoko i sar., 1991; Hogarth i sar., 1996; Mannik i sar., 1997; Trow i sar., 2004a). Pored kliničkih studija prethodno navedenih, postoje studije in vitro i in vivo na eksperimentalnim životinjama (Hogarth i sar., 1996; Trow i sar., 2004a,b; Bigler i sar., 2011). Ove studije su pokazale korišćenjem različitih modela miševa da su anti-C1q antitela prisutna u težim formama lupusa i da je povećanje titra anti-C1q antitela povezano sa početkom nefritisa (Trow i sar., 2004b). Korišćenjem različitih modela sa blažim fenotipom lupusa zaključeno je da se glomerulonefritis može pojaviti u nedostatku anti-C1q antitela (Bigler i sar., 2011). Slično eksperimentalnom modelu, i u humanom modelu, prisustvo anti-C1q antitela se vezuje za teže forme lupusnog nefritisa. Sve ovo izneto, kao i sami naši rezultati vezani za prisustvo anti-C1q antitela, ukazuje na njihov poseban značaj u lupusnom nefritisu i kvalifikuje ga kao biološki marker aktivnosti lupusnog nefritisa.

Korišćenjem Multiplex tehnologije za detektovanje antitela i drugih seroloških markera, olakšana je dijagnostika SLE. Nedavne studije su pokazale da profili bioloških markera imaju potencijal za poboljšanje dijagnoze SLE (Kalunian i sar., 2012). Zašto ispitivanje anti-C1q antitela i anti-nukleozomskih antitela u multiplex profilu ima potencijal da doprinese poboljšanju praćenja bolesnika sa lupusnim nefritisom ostaje pitanje daljeg istraživanja.

To je važno i u svetlu novih mogućnosti za lečenje SLE (Kalunian i Joan, 2009; Stohl i Hilbert, 2012). Krajnji cilj je razviti panel seroloških markera koji su u mogućnosti da predvide pogoršanja SLE i da ih spreče primenom odgovarajućeg lečenja. Posebno je važno sprečiti komplikacije opasne po život poput bubrežne insuficijencije, kao i potrebu za transplantacijom. Saopšteno je da su anti-nukleozomska antitela obećavajući serološki marker koji može predvideti potrebu za transplantacijom bubrega (Stinton i sar., 2007).

Naši rezultati su potvrdili značaj određivanja anti-C1q i anti-nukleozomskih antitela za procenu globalne aktivnosti SLE i aktivnosti lupusnog nefritisa. Medjutim, određivanje ovih antitela još uvek nije zaživelo u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Iako se prema rezultatima dosadašnjih istraživanja mogu naći u određenom procentu u drugim bolestima i

kod zdravih osoba, njihovo određivanje ne bi bilo od značaja u cilju postavljanja dijagnoze SLE, već bi bilo značajno za praćenje aktivnosti ove bolesti i bubrežnog zahvatanja.

VII 3. MCP-1 KAO MARKER AKTIVNOSTI SLE I LUPUSNOG NEFRITISA

Rutinske metode procene aktivnosti bolesti u SLE su ograničene osetljivosti i specifičnosti. Trenutno važeća testiranja uključuju reaktante akutne faze zapaljenja-sedimentaciju eritrocita i C-reaktivni protein, kao i imunološke analize koje uključuju anti-dsDNK antitela, anti-C1q antitela i C3 i C4 komponentu komplemента. Iako su anti-dsDNK antitela ispitivana u nekoliko studija, u meta analizi je pokazano da imaju nisku ukupnu prediktivnu vrednost (Kavanaugh i Solomon, 2002). Praćenje serumskog kreatinina, albumina, urinarnih proteina, kao i određivanje odnosa urinarni protein/kreatinin je nedovoljno informativno i ne može uvek da tačno razlikuje aktivnu upalu od hroničnog oštećenja. Serumski nivoi citokina mogu biti korisni, a urin svakako može biti kao "prozor ka bubregu". Prilikom tumačenja rezultata mora se imati na umu da promene u urinu odražavaju u nekoj meri i stepen tubulske disfunkcije, a ne samo glomerulsku patologiju (Adhya i sar., 2011).

Prognostički značaj lupusnog nefritisa ukazuje na potrebu za utvrđivanje ranih i osetljivih bioloških markera koji mogu predvideti pojavu ili egzacerbaciju lupusnog nefritisa i efikasno proceniti terapijski odgovor (Herbst i sar., 2012).

Medju ozbiljnim kandidatima za biološke markere u SLE i lupusnom nefritisu svakako se nalazi hemokin MCP-1. Dokazano je da je patogen za bubrežna oštećenja u mišjem lupusnom nefritisu i značajno povezan sa humanim lupusnim nefritisom (Zoja i sar., 1998; Nelson i Krensky, 1998; Rovin i Phan, 1998; Rovin, 2000; Kim i sar., 2002; Kelley i Rovin, 2003, Kiani i sar., 2009). MCP-1 se smatra jednim od markera bubrežne inflamacije, ali nije specifičan samo za lupusni nefritis. Prisutan je u visokom nivou kod bolesnika sa dijabetesom, Ig A nefritisom, kod određenih vrsta vaskulitisa, kao i kod drugih glomerulopatija (Rovin i Zhang, 2009; Barbado i sar., 2010). Jedan od načina za otkrivanje ekspresije MCP-1 u oštećenjima glomerula je merenje nivoa MCP-1 u urinu, koji je povišen kod bolesnika sa glomerulonefritisom (Tucci i sar., 2008; Li i sar., 2008). Rezultati Barbada i sar. (2010) su pojačali ulogu MCP-1 u urinu kao biološkog markera aktivnosti lupusnog nefritisa. Takođe su pokazali da je proizvodnja MCP-1 minimalna ili nemerljiva kod pacijenata bez bubrežnog zahvatanja.

Veći broj studija poslednjih godina izdvaja MCP-1 kao važan biološki marker aktivnosti lupusnog nefritisa i naglašava njegovu ulogu u patogenezi lupusnog nefritisa (Mok, 2010a; El-Shehaby i sar., 2011; Herbst i sar., 2012; Singh i sar., 2012).

Naša studija je pokazala da MCP-1 u serumu i urinu ima visoku specifičnost za dijagnozu SLE; specifičnost određena prema ROC krivulji iznosi 90% za MCP-1 u serumu za cut-off > 266,66 pg/ml i 100% za MCP-1 u urinu za cut-off > 166,00 pg/ml.

Takodje smo pokazali da su srednji nivoi MCP-1 u serumu i urinu značajno viši kod bolesnika sa SLE, bez obzira na aktivnost bolesti, zahvatanje bubrega i primenjenu terapiju, u odnosu na kontrolnu grupu zdravih osoba. Slične rezultate su pokazali Vega i sar. (2010) prospektivnim ispitivanjem 18 imunskih medijatora kod 57 bolesnika sa SLE. Oni su zaključili da dugotrajno lečenje SLE sa standardnim režimom imunomodulatorskih lekova ne normalizuje nivo ključnih hemoatraktant proteina, medju kojima je i MCP-1, što može ići u prilog postojanja bazalnog proinflatarnog stanja kod pacijenata obolelih od SLE, čak i u odsustvu simptoma. To bi moglo da posluži kao substrat ili inicijator imunoloških događaja tokom egzacerbacije bolesti.

Barbado sa sar. (2012) je kod 48 bolesnika sa SLE pokazao da je medju 27 različitih citokina, hemokina i ćelijskih faktora rasta ispitivanih u urinu, jedino MCP-1 u korelaciji sa indeksom SLEDAI, u negativnoj korelaciji sa C3 komponentom komplementa, kao i da pokazuje više nivoe kod bolesnika sa težim formama bolesti u poredjenju sa inaktivnim formama i zdravim kontrolama, što je u skladu sa našim rezultatima. Njihov zaključak je da MCP-1 pokazuje superiornost u širokom rasponu citokina kao biološki marker aktivnosti SLE.

Najnoviji rezultati u literaturi su pokazali da su nivoi MCP-1 u serumu i urinu potencijalni biološki markeri aktivnosti SLE, a da je samo nivo MCP-1 u urinu indikator bubrežne aktivnosti, što je takodje u skladu sa našim rezultatima (Alzawawy i sar., 2009; Abujam i sar., 2013).

Naša studija je pokazala da su MCP-1 u serumu i urinu u korelaciji sa globalnom aktivnošću SLE, izraženom preko indeksa SLEDAI, pri čemu je za MCP-1 u serumu $r=0,318$; $p<0,01$, a za MCP-1 u urinu $r=0,431$; $p<0,001$. Kada smo uporedili srednje vrednosti MCP-1 u serumu i urinu u grupi sa visokom i veoma visokom aktivnošću (SLEDAI ≥ 11) u odnosu na grupu sa SLEDAI=0-10 (bez aktivnosti, niska i umerena aktivnost), pokazano je da značajna razlika u srednjim vrednostima postoji samo kod MCP-1 u serumu ($p<0,05$). Srednje vrednosti za MCP-1 u urinu u grupi sa SLEDAI ≥ 11 su bile veće u odnosu na grupu sa SLEDAI=0-10, ali razlika nije bile značajna.

Takodje smo pokazali da je samo MCP-1 u urinu dobar marker aktivnosti lupusnog nefritisa, jer je u korelaciji sa parametrom bubrežnog oštećenja, u visokoj pozitivnoj korelaciji sa proteinurijom ($r=0,820$; $p<0,001$), a u negativnoj sa glomerulskom filtracijom merenom

pomoću MDRD formule ($r=-0,298$; $p<0,05$). Korelacija MCP-1 u urinu sa proteinurijom može delimično da se tumači činjenicom da proteinurija stimuliše renalne tubulske epitelne ćelije za proizvodnju citokina, kao što je MCP-1, koji doprinosi hroničnoj bolesti bubrega i povećanju proteinurije kod osoba sa lupusnim nefritisom. Međutim, izgleda da centralna dešavanja u lupusnom nefritisu i povećanoj produkciji MCP-1 nisu u pokretanju i progresiji tubulo-intersticijskih lezija, već su na nivou glomerula.

Nedavno su saopšteni rezultati studije koja je uključila 67 bolesnika sa SLE sa skoro postavljenom dijagnozom, koji nisu bili na imunosupresivnoj terapiji. Pokazano je da su nivoi MCP-1 u urinu viši u grupi pacijenata sa lupusnim nefritisom, nego u grupi bez lupusnog nefritisa, ali nije bilo korelacije sa proteinurijom (Mirfeizi i sar., 2012). U prethodnim studijama zagovarana je ideja da je urinarni MCP-1 vrlo osetljiv i specifičan za identifikovanje lupusnog nefritisa. Međutim, isti autori su saopštili da je urinarni MCP-1 imao visoku senzitivnost, ali nisku specifičnost za predviđanje lupusnog nefritisa kod bolesnika sa SLE, određenu prema ROC krivulji. Moguće je da su kontroverzni rezultati posledica nespecifične prirode MCP-1, jer vrednosti urinarnog MCP-1 mogu rasti i kod raznih drugih oštećenja bubrega, uključujući toksične i ishemijske lezije.

Marks sa sar. (2008) je saopštio rezultate studije sa juvenilnim SLE o udruženosti urinarnog MCP-1 sa albuminurijom. Ima saopštenja da je nivo urinarnog MCP-1 viši u grupi sa lupusnim nefritisom (Kim i sar., 2002; Tucci i sar., 2004). Kim sa sar. (2002) je pokazao da su urinarni MCP-1 i 24 h proteinurija u pozitivnoj korelaciji, što je slično našim rezultatima. Suprotno ovim rezultatima, kineski autor Dai sa sar. (2001) nije mogao naći nikakvu korelaciju između MCP-1 i proteinurije.

Rovin sa sar. (2005) je izvestio da su vrednosti MCP-1 u urinu značajno veće u epizodama pogoršanja bubrežne bolesti, u odnosu na kontrolnu grupu zdravih, kao i u odnosu na pacijente koji imaju stabilnu bubrežnu bolest. Isti autor je saopštio da je MCP-1 osetljiv pokazatelj za pogoršanje bubrežne bolesti, da je njegov nivo viši kod III i IV klase WHO nego kod V, da se nivo MCP-1 poveća 2-4 meseca pre pogoršanja bubrežne bolesti, a pada nakon primenjene terapije i da održanje povišenog nivoa ukazuje na neadekvatan terapijski odgovor. Slične rezultate je izvestio Tian sa sar. (2007), koji je u istraživanju na 73 SLE bolesnika sa difuznim proliferativnim glomerulonefritisom praćenih tokom 2 godine pokazao više nivoa MCP-1 u uzorcima urina kod onih bolesnika koji su imali pogoršanje bubrežne bolesti. Takodje je pokazana udruženost MCP-1 u urinu sa egzacerbacijom lupusnog nefritisa i klasom IV patohistološkog nalaza, dok tu udruženost nije pokazao transformišući faktor rasta β (Torabinejad i sar., 2012). U radu Rosa i sar. (2012) MCP-1 u urinu je pokazao specifičnost 90%

i senzitivnost 50% za dijagnozu lupusnog nefritisa, a njegov nivo je bio viši u grupi sa aktivnim lupusnim nefritisom u odnosu na neaktivni nefritis i zdrave osobe.

U našem istraživanju srednje vrednosti MCP-1 u urinu su veće u grupi sa lupusnim nefritisom nego bez lupusnog nefritisa, ali razlika nije značajna. Srednje vrednosti MCP-1 u serumu i urinu su veće u grupi sa aktivnim lupusnim nefritisom u odnosu na grupu sa neaktivnim, ali razlika takodje nije značajna. Ovo može da se tumači malim brojem ispitanika sa aktivnim lupusnim nefritisom.

Singh sa sar. (2012) je sproveo prospektivnu studiju na grupi bolesnika sa lupusnim nefritisom u fazi egzacerbacije i kontrolnoj grupi koju su činili bolesnici sa stabilnom SLE i bolesnici sa pogoršanjem bez zahvatanja bubrega. Srednji nivo MCP-1 u urinu je bio značajno viši u grupi sa pogoršanjem lupusnog nefritisa u odnosu na kontrolnu grupu. Bazalni nivo urinarnog MCP-1 je bio u značajnoj korelaciji sa težinom patohistološke klase lupusnog nefritisa i težinom pogoršanja nefritisa. Ovi rezultati takodje navode na zaključak da je urinarni MCP-1 značajan neinvazivni biološki marker za procenu aktivnosti lupusnog nefritisa, koji još uvek nije široko dostupan u rutinskom laboratorijskom praćenju bolesnika sa SLE (Adhya i sar., 2011).

U literaturi ima radova o značaju određivanja MCP-1 i u drugim hroničnim inflamatornim bolestima. Rad naših autora Stanković A. i sar. (2009) je pokazao značajno više nivoe MCP-1 u serumu i sinovijskoj tečnosti kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom u odnosu na bolesnike sa osteoartritismom. Liu i Lin (2005) su sproveli istraživanje koje je obuhvatilo 112 bolesnika sa SLE, 30 bolesnika sa reumatoidnim artritismom, 11 bolesnika sa oštećenjem bubrega koje nije bilo lupusne etiologije i 40 zdravih osoba. Serumski nivo MCP-1 je bio značajno viši u grupi sa aktivnim lupusnim nefritisom u odnosu na sve druge grupe.

Kontroverzni rezultati vezani za značaj MCP-1 kao markera aktivnosti lupusnog nefritisa, mogu se opravdati ograničenjima sa kojima se istraživači sreću u radu, a koje treba da reši buduće vreme. To je, pre svega, mali broj uzoraka različitih patohistoloških klasa lupusnog nefritisa koji uzrokuju nepouzdanost nalaza vrednosti MCP-1 za različite klase nefritisa.

Istraživanja sa serijskim merenjem urinarnog MCP-1 i utvrđivanje njegovih korelacija sa aktivnošću bolesti i lečenjem, trebalo bi da budu predmet budućeg istraživanja. Takodje, komparativne studije između urinarnog MCP-1 i markera aktivnosti bolesti kakvi su anti-dsDNA i komplement će pomoći daljim istraživanjima (Mirfeizi i sar., 2012). U literaturi su malobrojni radovi koji kompariraju MCP-1 sa drugim parametrima aktivnosti SLE. Rosa sa sar. (2012) je pored ostalog u svom radu poredio MCP-1 sa drugim markerima aktivnosti

bolesti (urinarni sediment, proteinurija, C3 i C4 komponenta komplementa, anti-dsDNK, indeks aktivnosti bolesti, renalni indeks aktivnosti) i pokazao je visoku specifičnost urinarnog MCP-1 za otkrivanje aktivnosti lupusnog nefritisa.

U našem istraživanju ispitivanjem korelacije MCP-1 u serumu i urinu sa anti-dsDNK antitelima i sa vrednošću C3 komponente komplementa nije nadjena korelacija. Nadjena je pozitivna korelacija MCP-1 u urinu sa anti-nukleozomskim antitelima ($r=0,266$; $p<0,05$) i sa anti-C1q antitelima ($r=0,480$; $p<0,001$), dok je MCP-1 u serumu u pozitivnoj korelaciji sa anti-nukleozomskim antitelima ($r=0,398$; $p<0,01$). Medjusobna korelacija izmedju serumskog i urinarnog nivoa MCP-1 nije nadjena ($r=0,108$), što može da govori u prilog različitim mehanizmima i putevima njihove produkcije.

Rezultati našeg istraživanja bi mogli da nas navedu na zaključak da MCP-1 u serumu i urinu predstavlja marker globalne aktivnosti SLE, a da je pritom MCP-1 u urinu i dobar biološki marker aktivnosti lupusnog nefritisa.

Iako postoji potencijal za proučavanje urinarnih citokina kao pokazatelja bubrežne patologije, urinarno merenje ipak mora biti praćeno serumskim merenjem da bi dobijeni rezultat bolje tumačili. Potrebno je imati na umu da na urinarni nivo može da utiču ne samo glomerulska patologija, već i infekcije i tubulske disfunkcije.

Medjutim, kontroverze u vezi povezanosti citokina sa aktivnošću bolesti i zahvaćenošću različitih organa u SLE su i dalje prisutne, a posledica su korišćenja različitih testova, proučavanja različitih populacija sa SLE, a i različitih uzoraka koji su korišćeni - serum, urin, ili tkivna biopsija. U budućnosti, svakako bi bilo potrebno raditi prospektivnu studiju na većem broju ispitanika, u cilju donošenja definitivnih odgovora o pouzdanom biološkom markeru SLE i lupusnog nefritisa.

Velike prospektivne studije su neophodne za potvrdu vrednosti citokina u dijagnostici i praćenju obolelih od SLE, pre nego što takvi testovi dosegnu kliniku. Takođe je potrebno dokazati da je merenje citokina vrlo korisno u velikim potencijalnim studijama, jer bi troškovi tih testova bili mnogo manji nego što su troškovi invazivnih testova, kakva je bubrežna biopsija. Takozvani multipleks testovi mogu meriti do 100 različitih analiza u jednom uzorku, a takođe se koriste za otkrivanje citokina u krvi i urinu. Pretpostavlja se da je ova tehnologija idealna, jer će biti potrebno naći, najverovatnije, kombinaciju bioloških markera.

Trenutna istraživanja su usredsređena na traženje markera za rano otkrivanje egzacerbacija bubrežne bolesti u poznatom lupusnom nefritisu, markera za razlikovanje relapsa od hroničnog oštećenja, za otkrivanje bubrežnih remisija u lupusnom nefritisu, kao i

za procenu verovatnog trajanja imunosupresije i smanjenje potrebe za invazivnim bubrežnim biopsijama. Od citokina kao markera se očekuje da pomognu u otkrivanju subkliničke upale, koja nije identifikovana rutinskim metodama. To je važno zato što dugotrajna inflamacija doprinosi povećanom dugoročnom kardiovaskularnom riziku u SLE. Ima predloga da se nivo citokina utvrđuje upravo kod bolesnika u remisiji, kako bi se dobili dokazi o subkliničkoj upali. Takođe se predlaže primena kombinacije bioloških markera, jer je malo verovatno da jedan marker može biti dovoljan (Adhya i sar., 2011). Predlaže se istovremeno određivanje autoantitela, komplementa i citokina, što je upravo primenjeno u našem radu. Verovatnoću da može biti uspešan kandidat imaće onaj citokin koji pokazuje veliku razliku između neaktivnog i aktivnog SLE.

Bauer sa sar. (2009) je izvestio na osnovu ispitivanja 3 različita interferonom regulisana hemokina (MCP-1, MIP-3B i IP-10) da će pacijenti sa niskom aktivnošću bolesti i visokim nivoima serumskih hemokina mnogo verovatnije razviti relaps u roku od jedne godine u odnosu na bolesnike sa niskim i srednjim nivoima hemokina.

Nameće se zaključak da bi monitoring serumskih i urinarnih nivoa hemokina mogao poboljšati procenu aktivnosti bolesti, predviđanje budućih relapsa i donošenje kliničkih odluka.

VII 4. PROCENA AKTIVNOSTI BOLESTI

Zbog složene i multisistemske prezentacije samog oboljenja još uvek nedostaje pouzdan i osetljiv "zlatni standard" za merenje aktivnosti bolesti. Osim toga, ne postoji standardizovana metoda za definisanje odgovora na terapiju.

Procena aktivnosti bolesti kod SLE bolesnika je zadatak kliničara u svakodnevnoj kliničkoj praksi, ali je neophodna i u randomizovanim kliničkim ispitivanjima. Ona je ključna za razlikovanje aktivnosti bolesti od infekcija, hroničnih oštećenja i komorbiditeta. Procena aktivnosti bolesti u SLE može biti kvalitativna i kvantitativna. Aktivnost bolesti odražava tip i izraženost zahvaćenosti organa u posmatranom vremenskom periodu. Da bi se kvantitativno izrazila aktivnost bolesti, neophodno je da postoji instrument kojim se ona može proceniti. Zbog toga su reumatolozi iz centara širom sveta pokušali da obrazuju takav instrument koji bi koristio kao pouzdano sredstvo za poredjenje iskustava iz domena SLE. U savremenom pristupu u proceni aktivnosti bolesti kod pacijenata sa SLE koriste se 3 vrste instrumenata: globalna ocena lekara (*Physician's global assessment*), indeksi aktivnosti bolesti i procena bolesnika o njihovom zdravstvenom stanju (*Patient's global assessment*). Osnova svake

kvalitativne procene bolesti je anamneza i fizički pregled, uz dopunske dijagnostičke procedure.

Poslednjih godina razvijeni su brojni indeksi, svaki sa svojim pozitivnim i negativnim aspektima. Bolje poznavanje patogeneze SLE dovodi do uvođenja specifičnih ciljanih bioloških terapija, koje takodje zahtevaju primenu pouzdanih i validnih instrumenata za procenu aktivnosti bolesti. Najnovija saopštenja govore o primeni složenog indeksa koji je nastao kombinovanjem nekoliko indeksa- BILAG 2004, SELENA-SLEDAI i globalna procena lekara. Radi se o SLE Responder indexu (SRI) (Luijten i sar., 2012).

Medju potvrđenim indeksima svakako se nalaze SLEDAI, ECLAM i LAI. Imaju odličnu pouzdanost, valjanost i reaguju na promene, a njihova primena je jednostavna u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Takodje je preporuka da se u kliničkom istraživanju vrši procena oštećenja organa i kvaliteta života (Griffiths i sar., 2005).

U našem radu mi smo koristili istovremeno nekoliko indeksa aktivnosti: SLEDAI, ECLAM i LAI, kao i globalnu procenu lekara, sa ciljem da ih poredimo. Naši rezultati su pokazali visoku pozitivnu korelaciju indeksa aktivnosti SLEDAI, ECLAM i LAI, kako medjusobno, tako i sa globalnom ocenom lekara ($p < 0,001$), što govori o tome da su ovi indeksi validna mera procene aktivnosti, što je slično podacima iz literature. Takodje visoku korelaciju izmedju SLEDAI-2K i ECLAM-a u grupi pacijenata sa lupusnim nefritisom je opisao nedavno Shariati-Sarabi sa sar. (2013), koja je iznosila $r=0,827$, $p < 0,001$. Isti autor je saopštio i visoku korelaciju izmedju SDI i SLEDAI-2K ($r=0,742$, $p < 0,001$), kao i izmedju SDI i ECLAM-a ($r=0,699$, $p < 0,001$). Starost, pol i trajanje bolesti nisu imali značajan uticaj na SLEDAI-2K i ECLAM, dok je SDI bio značajno viši kod osoba sa dužim trajanjem bolesti, posebno kod onih gde je bolest trajala preko 3 godine. Pacijenti sa nižim obrazovanjem su u ovoj studiji pokazali nižu adherenciju za primenu medikamenata, kao i veću aktivnost bolesti i stepen oštećenja.

Naši rezultati su pokazali da je najveći broj bolesnika, skoro polovina (45,89%) bolesnika, prilikom pregleda imao umerenu aktivnost bolesti. Ipak, srednja vrednost SLEDAI je iznosila 11,38 i pripada visokoj aktivnosti, što ukazuje na održanje aktivnosti bolesti uprkos primenjene terapije. Ovako visoka prosečna aktivnost bolesti zabeležena je i u ispitivanoj grupi SLE bolesnika Gladmana i sar. (2003) u Kanadi, gde je prosečni SLEDAI iznosio 11,9 (najmanja vrednost 0, najveća 37). Noviji rezultati Urowitza i sar. (2012) saopšteni su nakon petogodišnjeg prospektivnog praćenja 298 bolesnika sa SLE u 27 centara iz 11 zemalja. Srednja vrednost indeksa aktivnosti SLEDAI-2K na početku studije iznosila je 5,9 a srednje trajanje bolesti 5,5 meseci. Srednji SLEDAI-2K je smanjen u prvoj godini, a zatim je ostao

nizak, dok se indeks oštećenja SDI postepeno povećavao. Kod naših bolesnika srednja vrednost ECLAM-a je iznosila 3,56, a medijana 3. Srednja vrednost LAI je iznosila 1,07, medijana 0,85.

Zen sa sar. (2012) je nedavno saopštio rezultate prospektivnog ispitivanja koje je obuhvatilo 165 pacijenata sa SLE. Njegovi rezultati su pokazali da su pozitivna anti-dsDNK antitela, niske C3 i C4 komponente komplementa, muški pol, duže vreme od početka simptoma do postavljanja dijagnoze, veći broj pogoršanja i korišćenje imunosupresivnih lekova nezavisno udruženi sa aktivnom bolešću.

Naši rezultati su pokazali da je indeks aktivnosti SLEDAI u korelaciji sa anti-dsDNK ($r=0,290$; $p<0,01$), anti-nukleozomskim ($r=0,443$; $p<0,001$), anti-C1q antitelima ($r=0,382$; $p<0,001$), nivoom MCP-1 u serumu ($r=0,318$; $p<0,01$) i urinu ($r=0,431$; $p<0,001$), kao i u negativnoj korelaciji sa C3 komponentom komplementa ($r=-0,245$; $p<0,05$). Takodje je indeks aktivnosti SLEDAI pokazao korelaciju sa sedimentacijom ($r=0,537$; $p<0,001$) i primenjenom dozom prednizona ($r=0,555$; $p<0,001$), ali ne i sa vrednošću CRP ($r=0,213$).

U velikoj prospektivnoj multicentričnoj studiji, koja je obuhvatila 1631 bolesnika sa SLE, procenjene su demografske karakteristike, globalna aktivnost bolesti pomoću indeksa SLEDAI 2000, kumulativno oštećenje organa pomoću indeksa SDI, laboratorijski parametri, kvalitet života korišćenjem upitnika SF-36, kao i učestalost, ishod i prediktori egzacerbacija bolesti. Veći indeks oštećenja SDI, rana pojava pogoršanja nakon dijagnoze, afrička populacija i niži obrazovni status su bili u vezi sa povećanim rizikom od pojave novih egzacerbacija. Ovaj rad je pokazao da antimalarici imaju protektivni uticaj (Hanly i sar., 2012).

Multicentrična studija u Velikoj Britaniji u koju je bilo uključeno 232 bolesnika sa juvenilnim SLE (najveća grupa bolesnika sa juvenilnim SLE do danas) pokazala je korišćenjem indeksa aktivnosti BILAG značajno visoku prevalenciju lokomotornog (82%), renalnog (80%), hematološkog (91%) i neurološkog (26%) zahvatanja medju bolesnicima tokom vremena. 93% je zahtevalo lečenje kortikosteroidima, a čak 24% ciklofosamidom. Ovi rezultati govore o težini juvenilnog SLE, ozbiljnom zahvatanju različitih organa i značajnoj aktivnosti bolesti (Watson i sar., 2012).

Prospektivnim praćenjem 350 bolesnika sa SLE Lopez sa sar. (2012) je pokazao da aktivnost bolesti merena indeksom BILAG predvidja rizik od naknadnog oštećenja organa i smrtnosti. U našem radu smo pokazali da postoji visoka korelacija izmedju indeksa aktivnosti SLEDAI, ECLAM i LAI medjusobno, kao i sa globalnom procenom lekara. Takodje smo pokazali pozitivnu korelaciju SLEDAI sa anti-dsDNK, anti-nukleozomskim, anti-C1q antitelima, serumskim i urinarnim nivoom MCP-1, sa vrednošću sedimentacije eritrocita i

srednjom primenjenom dozom prednizona, kao i negativnu korelaciju SLEDAI sa C3 komponentom komplementa. Naši rezultati su pokazali da indeks aktivnosti SLEDAI nije u korelaciji sa stepenom oštećenja SDI, kao ni sa kvalitetom života u većini domena (merenim upitnikom SF-36) i intenzitetom zamora (merenim pomoću Skale zamora FSS). Brojčano prikazivanje aktivnosti bolesti je neophodno u istraživačkom radu, ali svakako je potrebno da bude i deo svakodnevnog kliničkog rada, jer može doprineti boljem praćenju pacijenata, a samim tim i efikasnijem lečenju.

VII 5. PROCENA OŠTEĆENJA ORGANA KOD BOLESNIKA SA SLE

SLE je kompleksna i ozbiljna bolest, koja zahvata različite organe i sisteme u kojima će u početku bolesti promene biti reverzibilne. Vremenom, ukoliko se ne preduzmu odgovarajuće terapijske mere ili ukoliko je bolest rezistentna na primenjenu terapiju, dolazi do ireverzibilnih promena, koje izazivaju trajna oštećenja organa. Oštećenje tkiva i organa nastaje zbog same bolesti, primenjene terapije (prvenstveno kortikosteroidne i citostatske), kao i zbog pridruženih stanja i komplikacija (Hanly, 1997; Fortin i sar., 1998). Definiše se kao ireverzibilna promena koja nije uslovljena aktivnim zapaljenjem i prisutna je bar 6 meseci.

Od strane SLICC/ACR grupe je 1993. god. oformljen indeks oštećenja za SLE- *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for SLE- SLICC/ACR Damage Index* (SDI), koji procenjuje oštećenje u 9 sistema organa i 3 komplikacije bolesti sa ukupnim zbirom 47 (Gladman i sar., 1996; Gladman i Urowitz, 1999). Svako obeležje je precizno definisano u rečniku za SLICC/ACR indeks oštećenja i nosi odgovarajući broj bodova, pri čemu ponovljena epizoda nosi 2 boda, ali se ista lezija ne može računati dva puta.

Ima saopštenja koja govore o značaju i validnosti indeksa oštećenja SDI, kao i preporuka da se SDI koristi u longitudinalnim studijama za praćenje terapijskog efekta i kao mera stratifikacije u kliničkim ispitivanjima (Gladman i sar., 1996; Gladman i Urowitz, 1999; Nived i sar., 2002). Medjutim, kontroverzni su podaci o njegovoj korelaciji sa aktivnošću bolesti i kvalitetom života obolelih.

Naši rezultati su pokazali da ne postoji korelacija indeksa aktivnosti SLEDAI, ECLAM i LAI sa indeksom oštećenja SDI, ali je nadjena pozitivna korelacija izmedju globalne ocene lekara i SDI ($r=0,305$; $p<0,01$). Naši rezultati su takodje pokazali da je veći

indeks oštećenja povezan sa dužim trajanjem bolesti ($r=0,428$; $p<0,001$) i sa godinama starosti ($r=0,372$; $p<0,001$), što je u skladu sa podacima iz literature (Gladman i sar., 2000a, 2003; Urowitz i sar., 2012; Petri i sar., 2012b). Naši rezultati su pokazali da ne postoji korelacija indeksa oštećenja SDI sa vremenom od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze, kao i sa starošću u vreme pojave bolesti.

Bonakdar sa sar. (2011) je pokazao korišćenjem indeksa aktivnosti SLEDAI-2K i indeksa oštećenja SDI da izmedju njih postoji značajna povezanost, kao i izmedju SDI i učestalosti egzacerbacija i antifosfolipidnih antitela.

Gladman sa sar. (2003) je prospektivno pratio 15 godina 73 bolesnika sa SLE i utvrdio je da je njihov indeks oštećenja porastao od 0,33 na 1,90 nakon 15 godina i da je znatan udeo i ranog i kasnog oštećenja posledica primene kortikosteroida (prosečna maksimalna primenjena doza kortikosteroida je iznosila 37,7 mg/dan, a kumulativna doza 36,8 g). Isti autor je 3 godine ranije saopštio rezultate dobijene iz 8 centara na 1297 bolesnika prospektivno praćenih sa prosečnom starošću u početku bolesti 32 godine. Ovo ispitivanje je pokazalo da je SDI porastao tokom vremena. 7,63% bolesnika je umrlo, i kod njih je zabeležen veći indeks oštećenja, na osnovu čega je zaključeno da je SDI validna mera oštećenja kod SLE bolesnika (Gladman i sar., 2000b). Slične rezultate je objavila ista grupa kanadskih istraživača sa zaključkom da je rana pojava oštećenja povezana i sa većom stopom smrtnosti (Rahman i sar., 2001).

Strand sa sar. (1999) je saopštio da je SDI u nekoliko kohortnih studija pokazao osetljivost na promenu tokom vremena i da odražava kumulativnu aktivnost bolesti.

Nedavno su saopšteni rezultati meta analize koja je obuhvatila 7519 bolesnika i koja je imala za cilj da utvrdi da li ima razlike u prisustvu određenih antitela, indeksu aktivnosti i indeksu oštećenja izmedju dece i odraslih obolelih od SLE. Pokazano je da deca obolela od SLE imaju češće pozitivna anti-dsDNA i anti-kardioplipinska antitela, kao i veću aktivnost bolesti. Indeks oštećenja SDI je bio manji, ali razlika nije bila značajna (Livingston i sar., 2012). U studiji Watsona i sar. (2012), koja je uključila 232 bolesnika sa juvenilnim SLE, 28% bolesnika je imalo $SDI \geq 1$.

U našoj studiji od 85 bolesnika sa SLE 2 (2,35%) bolesnika su bila sa juvenilnim početkom bolesti. Prosečna vrednost SDI svih obolelih od SLE je iznosila 1,81, medijana 1, a prosečno trajanje bolesti 10,37 godina. Skoro jedna trećina naših pacijenata (31,76%) nije imala oštećenje organa ($SDI=0$). Jedna četvrtina obolelih (24,7%) je imala $SDI=1$, $SDI=2$ ili 3 je imala jedna četvrtina obolelih (23,53%), a jedna petina (20%) bolesnika je imalo $SDI \geq 4$. Prethodno pomenuta studija Petrijeve sa sar. (2012b), nedavno objavljena, koja je uključila

preko 2000 SLE bolesnika, pokazala je da je indeks oštećenja rastao po stopi od 0,13 godišnje. Veću stopu oštećenja imale su starije osobe, muški pol ili Afroamerikanci, kao i oni sa manjim prihodom i manjim nivoom obrazovanja. Takođe, veći stepen oštećenja su imale osobe sa hipertenzijom, sa pozitivnim lupus antikoagulansom ili sa proteinurijom. Tokom praćenja, rizik od oštećenja bio je veći kod starijih, kod veće aktivnosti bolesti, niskog komplementa, pozitivnih anti-dsDNK antitela, većeg broja kritrijuma prilikom postavljanja dijagnoze ili kod onih koji su primali kortikosteroide. Nizak rizik je zabeležen kod onih koji su bili na hidroksihlorohinu. Multivarijantna analiza je pokazala da su hipertenzija i kortikosteroidi glavni faktori rizika, što jasno ukazuje na potrebu za čvrstom kontrolom aktivnosti bolesti bez primene kortikosteroida.

Naši rezultati suprotno ovim podacima, pokazali su negativnu korelaciju između broja kriterijuma prilikom postavljanja dijagnoze i indeksa oštećenja, što može da se obrazloži agresivnijim načinom lečenja u prisustvu većeg broja kriterijuma, koje sprečava prelazak reverzibilnih promena u ireverzibilna oštećenja organa.

Nedavno saopšteni rezultati su pokazali vrlo značajnu udruženost visoke aktivnosti bolesti sa kumulativnim oštećenjem kod bolesnika sa lupusnim nefritisom. Njihov zaključak je da su prve godine bolesti kritično razdoblje kada mogu nastati teška oštećenja, što naglašava potrebu za agresivnim lečenjem, dobro organizovanim praćenjem i za boljom komplijansom (Shariati-Sarabi i sar., 2013).

Alarcon sa sar. (2001) je izvestio rezultate LUMINA studije nakon petogodišnjeg praćenja da je umrlo 11,8% pacijenata i da su aktivnost bolesti, oštećenje organa i siromaštvo bili najvažnije odrednice smrtnosti u ovoj američkoj multietničkoj studiji.

Sutton sa sar. (2013) je nedavno objavio rezultate meta analize na osnovu pregledanih 358 članaka u periodu od 1990. do 2012. god. da su demografski faktori koji utiču na porast oštećenja organa kod bolesnika sa SLE muški pol, starija dob, duže trajanje bolesti, afro-karipska i indo-azijska nacionalnost. Bolesnici sa većom aktivnošću bolesti će imati porast oštećenja, kao i oni bolesnici koji imaju zahvatanje bubrega i CNS-a. Od medikamenata kortikosteroidi, ciklofosamid i azatioprin pokazuju povezanost sa rastom indeksa oštećenja, dok hidroksihlorohin, izgleda ima zaštitni učinak. Njihov zaključak je da se oštećenje organa povećava sa vremenom i da je prediktor budućeg mortaliteta.

Naši rezultati su pokazali da je veći indeks oštećenja udružen sa lošijim kvalitetom života i većim intenzitetom zamora, ali da nije udružen sa aktivnošću bolesti merenom indeksom SLEDAI.

Mnoge studije su, takodje u skladu sa našim rezultatima, pokazale slabe korelacije između aktivnosti bolesti, oštećenja i percepcije samog bolesnika o njegovom zdravstvenom stanju, što upućuje da ove mere procenjuju drugačije aspekte stanja pacijenta i da ih sveukupno treba vrednovati (Neville i sar., 2000; Wang i sar., 2001; Stoll i sar., 2004; Mosca i sar., 2006).

VII 6. PROCENA KVALITETA ŽIVOTA KOD BOLESNIKA SA SLE

SLE je hronična bolest koja utiče na fizičke, socijalne i psihološke karakteristike pacijenata obolelih od SLE. Iako je stopa preživljavanja obolelih dramatično poboljšana tokom poslednjih 50 godina, kvalitet života i dalje je slab. Umor, fibromijalgija, depresija i kognitivne disfunkcije značajno doprinose lošem kvalitetu života. Zdravstveni kvalitet života izgleda da nije toliko povezan sa aktivnošću bolesti ili oštećenjem organa, o čemu još uvek postoje kontroverze u literaturi (Kiani i Petri, 2010). Trenutno postojeće mere aktivnosti bolesti i oštećenja u SLE ne obuhvataju detalje koji su vezani za perspektive i kvalitet života pacijenata. Većina studija koje se odnose na kvalitet života obolelih od SLE je iz razvijenih zapadnih društava, a samo nekoliko je iz drugih područja (Toloza i sar., 2010).

Za procenu kvaliteta života koriste se različiti upitnici, od kojih su neki specifični za SLE, ali najširu primenu, ne samo kod SLE bolesnika, već i kod ostalih oboljenja ima SF-36 (Kiani i Petri, 2010). Strand sa sar. (1999) je saopštio da je nedostatak upitnika SF-36 u tome što adekvatno ne odražava umor, koji je veoma često jedan od glavnih simptoma obolelih od SLE, ali smo mi u našem radu korišćenjem Skale zamora posebno merili intenzitet zamora kod bolesnika sa SLE i kontrolne grupe. Stoll sa sar. (1997) je saopštio da je upitnik SF-36 konzistentan i validan za procenu kvaliteta života u širokoj paleti bolesti, i da je u prednosti u odnosu na kraću formu SF-20. Touma sa sar. (2011) je saopštio rezultate koji govore u prilog tome da su upitnici SF-36 i LupusQol jednaki u proceni kvaliteta života tokom vremena kod SLE bolesnika i da predstavljaju osetljive mere kvaliteta života kod SLE bolesnika sa egzacerbacijama i napredovanjem bolesti.

Slične rezultate su objavili meksički autori koji su sproveli ispitivanje na 127 Meksikanki prosečne starosti 40,5 godina i srednjeg trajanja bolesti 8,2 godine. Srednji Mex-SLEDAI je iznosio 2,4, a srednja vrednost SDI 0,77. Kvalitet života su merili uporedo upitnikom SF-36 i LupusQol, pri čemu su pokazali visoku korelaciju između ova dva upitnika i zaključili su da su oba korisni instrumenti u proceni kvaliteta života meksičkih žena obolelih od SLE (Garcia-Carrasco i sar., 2012).

Naši rezultati su pokazali da postoji značajno lošiji kvalitet života u svim domenima upitnika SF-36 u grupi obolelih od SLE u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,001$). Takodje smo pokazali da nema korelacije izmedju indeksa aktivnosti ECLAM i LAI sa jedne strane i svih domena upitnika SF-36. Ispitivanjem korelacije izmedju indeksa aktivnosti SLEDAI i kvaliteta života izraženim kroz upitnik SF-36 nadjena je negativna korelacija jedino izmedju ograničenja zbog fizičkih aktivnosti i SLEDAI ($r = -0,216$; $p < 0,05$).

Stoll sa sar. (1997) je pokazao, slično našim rezultatima, da je kvalitet života kod SLE bolesnika značajno niži u odnosu na kontrolu. Takodje je pokazao da aktivnost bolesti ima veći uticaj na kvalitet života od starosti, kumulativnog oštećenja ili trajanja bolesti, što je u suprotnosti sa našim rezultatima.

Ispitivanjem odnosa izmedju indeksa aktivnosti SLEDAI, indeksa oštećenja SDI i kvaliteta života procenjenog pomoću SF-20 kod 96 bolesnika sa SLE u Kanadi, nije nadjena korelacija. Oni su zaključili da postoje najmanje 3 nezavisne dimenzije zdravstvenog stanja u SLE i to: aktivnost bolesti, kumulativna oštećenja i kvalitet života. Takodje su zaključili da inflamatorni proces u aktivnoj bolesti i ireverzibilno oštećenje organa nisu jedine odrednice za kvalitet života kod bolesnika sa SLE (Hanly i sar., 1997). To ukazuje na potrebu stvaranja jednog složenog indeksa koji bi istovremeno procenjivao aktivnost, oštećenje i kvalitet života. Uprkos brojnim naporima, pronalaženje takvog indeksa je još uvek u povelju (Karassa i sar., 2003; Mosca i Bombardieri, 2006).

Slični rezultati su objavljeni ne tako davno, pri čemu je saopšteno da nije bilo korelacije izmedju kliničke aktivnosti merene indeksom SLEDAI, kumulativnog oštećenja (SDI) i kvaliteta života merenog upitnikom SF-36. Takodje je ista grupa portugalskih autora na 133 pacijenta sa SLE u istom saopštenju objavila da je prosečni rezultat kvaliteta života merenog pomoću upitnika SF-36 bio ispod 70% u svih 8 domena i da su domeni sa fizičkim funkcijama pokazali slabije rezultate od domena sa mentalnim funkcijama, što je slično našim rezultatima. Kvalitet života bolesnika sa SLE u pomenutom saopštenju je bio značajno umanjen u odnosu na referentnu portugalsku populaciju (Duarte i sar., 2010).

Naše istraživanje je pokazalo da postoji negativna korelacija izmedju svih domena upitnika SF-36 i indeksa oštećenja (SDI), izuzev izmedju emotivnog statusa i SDI gde nije nadjena korelacija, što znači da je veći indeks oštećenja udružen sa lošijim kvalitetom života. Takodje smo pokazali da ne postoji značajna razlika u kvalitetu života u svih osam domena upitnika SF-36 izmedju grupa sa i bez lupusnog nefritisa.

Nedavno objavljeni rezultati su pokazali ispitivanjem povezanosti izmedju kvaliteta života, stepena aktivnosti, oštećenja, depresije i umora da postoji povezanost kvaliteta života,

depresije i umora, kao i dnevne doze glikokortikoida, a nije nadjena veza kvaliteta života sa stepenom aktivnosti i oštećenja. SLE pacijenti su pokazali veći stepen depresije, a slično našim rezultatima kvalitet života je bio značajno lošiji u odnosu na kontrolnu grupu zdravih (Choi i sar., 2012).

Najnoviji rezultati ispitivanja prevalencije i prediktora depresije kod 61 pacijenta sa SLE u studiji preseka su pokazali da su depresija i anksioznost uobičajeni kod pacijenata sa SLE. Osim toga, visok stepen anksioznosti i mlađi uzrast mogu povećati rizik od depresije (Maneeton i sar., 2013).

Kao naša studija, i studija Moldovana i sar. (2011) u Kaliforniji (PATROL studija) na 125 bolesnika je pokazala da indeks aktivnosti bolesti SLEDAI nije u korelaciji sa kvalitetom života merenim pomoću upitnika SF-36, ni među Latinoamerikancima, ni među belcima. Depresija je bila u značajnoj korelaciji sa većinom domena upitnika SF-36, osim opšteg zdravlja, a starost je imala značajnu korelaciju samo sa jednim domenom SF-36 - fizičkim funkcionisanjem. Njihov zaključak je bio da depresija, a ne aktivnost bolesti ima veliki uticaj na kvalitet života u obema grupama pacijenata sa SLE.

Postoje saopštenja koja govore o povećanom gubitku radne sposobnosti kod obolelih od SLE, što je u direktnoj vezi sa aktivnošću bolesti, starijom dobi, incidencom tromboza i mišićno-koštanih manifestacija, kao i većim brojem kliničkih manifestacija (Yellin i sar., 2012). Preporuke su da očuvanje fizičkog i mentalnog funkcionisanja obolelih od SLE ili poboljšanje kvaliteta života može pomoći u obnavljanju radne i opšte produktivnosti (Zhu i sar., 2012). Takođe, novija saopštenja govore o značaju povećanja fizičke aktivnosti i fizičkog treninga kod pacijenata obolelih od SLE (Eriksson i sar., 2012).

VII 7. PROCENA INTENZITETA ZAMORA KOD BOLESNIKA SA SLE

Sistemska eritemski lupus je hronična inflamatorna autoimunska bolest koju često karakteriše umor, sa značajnim uticajem na fizičko funkcionisanje. Faktori koji su udruženi sa umorom uključuju fizičku aktivnost, gojaznost, san, depresiju, anksioznost, raspoloženje, kognitivne disfunkcije, deficijenciju ili insuficijenciju vitamina D, bol, efekat lekova i komorbiditete (Ahn i Ramsey-Goldman, 2012). Smatra se da je jedan od glavnih uzroka morbiditeta kod SLE bolesnika hronični, iscrpljujući umor, koji smanjuje kvalitet života, čime se povećava radna nesposobnost i zdravstveni troškovi (Wang i sar., 2001; Da Costa i sar., 2006;

Panopalis i sar., 2008; Al Dhanhani i sar., 2009; Ramsey-Goldman i Rothrock, 2010; Ahn i Ramsey-Goldman, 2012).

Naši rezultati su pokazali da je intenzitet zamora procenjen pomoću Skale intenziteta zamora FSS značajno veći u grupi SLE bolesnika u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ($p < 0,001$). Ozbiljan zamor izražen kao srednja vrednost skale zamora > 4 je imalo 82,35% bolesnika sa SLE i samo 16,67% ispitanika kontrolne grupe. Takodje smo pokazali da postoji značajna korelacija izmedju indeksa oštećenja SDI i skale zamora ($r=0,324$; $p < 0,01$), a da ne postoji korelacija izmedju zamora i indeksa aktivnosti bolesti SLEDAI. Pokazali smo i da je zamor dominantan i najčešći simptom kod naših bolesnika i da je prisutan u čak 97,64% bolesnika.

Petterson i sar. (2012) su nedavno saopštili rezultate kakav je odnos izmedju dominantnih simptoma kod obolelih od SLE sa jedne strane, i kvaliteta života, anksioznosti/depresije, demografskih podataka i karakteristika bolesti (trajanje, aktivnost i oštećenje organa), sa druge strane. Korišćeni su SLEDAI i SLAM kao upitnici za aktivnost bolesti, SLICC/ACR DI kao indeks oštećenja, a SF-36 upitnik o kvalitetu života. U studiji preseka na 324 obolelih od SLE pokazano je da su umor, bol i koštano-mišićni distres dominantni simptomi kod oko polovine bolesnika. Samo pacijenti koji su naveli umor kao dominantan simptom su imali niže psihičke i fizičke aspekte kvaliteta života, što je navelo na zaključak o značaju terapijskog delovanja na pomenute simptome radi poboljšanja kvaliteta života. Takodje, isti autor je saopštio da su pacijenti bez pomenutih simptoma imali bolji kvalitet života, manji nivo depresije i anksioznosti i manju aktivnost bolesti.

Mancuso i sar. (2011) su uporedili nivo fizičke aktivnosti sa kliničkim i psihosocijalnim parametrima, uključujući umor, depresiju, socijalnu podršku i stres kod 50 bolesnika sa SLE. Pacijenti koji su pokazali veći stres i umor, takodje su pokazali i manju fizičku aktivnost.

Lista potencijalnih posledica niske telesne aktivnosti na zdravstvene ishode u SLE je nedavno proširena i na povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti, zbog povećanja proinflammatoryh biomarkera- proinflammatoryh lipoproteina visoke gustine (HDL) uz povećano prisustvo karotidnih plakova (Hahn i sar., 2008; Memahon i sar., 2009; Volkmann i sar., 2010; Mancuso i sar., 2011).

Umor je čest problem kod bolesnika sa SLE sa više negativnih posledica po bolesnike, ali do danas je saopšteno samo nekoliko kliničkih ispitivanja koja su se bavila farmakološkim i nefarmakološkim merama za smanjenje umora. Nedavno su saopšteni rezultati randomizovanog, dvostruko slepog kliničkog ispitivanja primene biloškog leka Belimumaba,

koji deluje na B limfocite, o povoljnom delovanju Belimumaba na smanjenje umora kao sekundarne krajnje tačke u odnosu na placebo (Navarra i sar., 2011).

Zbog varijabilnosti u pouzdanosti i validnosti različitih mera umora koje se koriste u kliničkim studijama, veliki je izazov interpretacija nalaza. Dalje istraživanje o odnosima između faktora rizika i same pojave umora, kao i pronalaženje adekvatnih mera umora, može dovesti do poboljšanja u praćenju ove hronične inflamatorne bolesti (Ahn i Ramsey-Goldman, 2012).

VIII ZAKLJUČAK

1. Indeksi aktivnosti SLEDAI, ECLAM, LAI, kao i globalna procena lekara su medjusobno u visokoj korelaciji, a svaki od ovih indeksa može biti adekvatna mera procene aktivnosti sistemskog eritemskog lupusa.
2. Veći indeks oštećenja organa SDI udružen je sa dužim trajanjem bolesti, starošću bolesnika, lošijom globalnom ocenom lekara, intenzivnijim zamorom i lošijim kvalitetom života, izuzev u domenu emotivnog statusa.
3. Kvalitet života bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom meren indeksom SF-36 je značajno lošiji u odnosu na zdrave osobe. Ne postoji razlika u kvalitetu života u svim domenima upitnika SF-36 između bolesnika sa i bez lupusnog nefritisa.
4. Aktivnost bolesti merena indeksom SLEDAI, ECLAM i LAI nije u korelaciji sa stepenom oštećenja organa merenim indeksom SDI, kao ni sa kvalitetom života merenim indeksom SF-36. Aktivnost bolesti izražena kao Globalna procena lekara je u korelaciji sa stepenom oštećenja organa. Lošiji kvalitet života meren upitnikom SF-36 udružen je sa većim indeksom oštećenja organa SDI, izuzev u domenu emotivnog statusa.
5. Prevalencija, specifičnost i senzitivnost za dijagnozu SLE iznose: za anti-dsDNK 69,41%, 100% i 87,06%, za anti-nukleozomska 75,29%, 96,67 % i 82,35% i za anti-C1q antitela 31,76%, 100% i 35,71% respektivno. Kod svih ispitanika kontrolne grupe ova antitela su bila negativna. Iako su anti-C1q antitela pokazala nisku senzitivnost, jedino su ona bila u visokoj korelaciji sa parametrom bubrežnog oštećenja-proteinurijom.
6. Simultana pozitivnost anti-dsDNK, anti-nukleozomskih i anti-C1q antitela je marker aktivnih formi lupusnog nefritisa. Prisustvo anti-C1q antitela je udruženo sa aktivnošću lupusnog nefritisa. Odsustvo anti-nukleozomskih antitela isključuje pojavu aktivnog lupusnog nefritisa. Nivoi anti-nukleozomskih, anti-C1q i anti-dsDNK antitela su u korelaciji sa globalnom aktivnošću sistemskog eritemskog lupusa nezavisno od zahvaćenosti bubrega.

7. MCP-1 u urinu pokazuje najveću udruženost sa aktivnošću lupusnog nefritisa, jer je u visokoj pozitivnoj korelaciji sa stepenom proteinurije i u negativnoj korelaciji sa visinom glomerulske filtracije prikazanom pomoću MDRD formule. MCP-1 u serumu i urinu može biti marker globalne aktivnosti sistemskog eritemskog lupusa nezavisno od prisustva lupusnog nefritisa.

Antitela na C1q komponentu komplemента, koja se inače ne rade standardno u sistemskom eritemskom lupusu, kao i hemokin MCP-1 u urinu, predstavljaju markere aktivnosti lupusnog nefritisa. Anti-nukleozomska i anti-C1q antitela, kao i MCP-1 u serumu i urinu predstavljaju markere globalne aktivnosti sistemskog eritemskog lupusa.

Na osnovu rezultata našeg istraživanja smatramo da je neophodno uvesti u svakodnevni klinički rad određivanje i praćenje nivoa anti-nukleozomskih, anti-C1q antitela, kao i hemokina MCP-1, paralelno u serumu i urinu. Uvodjenje ovih metoda bi bilo značajno u cilju boljeg monitoringa terapijskog odgovora, predviđanja epizoda egzacerbacija bolesti i poboljšanja prognoze sistemskog eritemskog lupusa.

Naše istraživanje daje mogućnost za dalja klinička ispitivanja u evaluaciji efikasnosti i dugotrajnoj bezbednosti novih terapijskih pristupa u lečenju bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom.

LITERATURA

1. Abujam B, Cheekatla S, Aggarwal A. Urinary CXCL-10/IP-10 and MCP-1 as markers to assess activity of lupus nephritis. *Lupus*. 2013;22(6):614-23.
2. Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria for Fatigue. Measurement of fatigue in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Rheum*. 2007;57(8):1348–57.
3. Adhya Z, Borozdenkova S, Karim MY. The role of cytokines as biomarkers in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(10):3273-80.
4. Afeltra A, Vadacca M, Conti L, et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: congenital and acquired risk factors. *Arthritis Care and Research*. 2005;53(3):452–9.
5. Ahearn JM, Liu CC, Kao AH, et al. Biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Transl Res*. 2012;159(4):326-42.
6. Ahn GE, Ramsey-Goldman R. Fatigue in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumtol*. 2012;7(2):217-27.
7. Akhter E, Burlingame RW, Seaman AL, et al. Anti-C1q antibodies have higher correlation with flares of lupus nephritis than other serum markers. *Lupus*. 2011;20(12):1267-74.
8. Al Dhanhani AM, Gignac MA, Su J, et al. Work disability in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;61(3):378–85.
9. Alarcón GS, McGwin G Jr, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis Rheum*. 2001;45(2):191-202.
10. Al-Homood IA. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: a review article. *ISRN Rheumatol*. 2012;2012:428269.
11. Alzawawy A, Zohary M, Ablordiny M, et al. Estimation of monocyte-chemoattractantprotein-1 (Mcp-1) level in patients with lupus nephritis. *Int J Rheum Dis*. 2009;12(4):311-8.
12. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials: measures of overall disease activity. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3418-26.
13. Amoura Z, Koutouzov S, Piette JC. The role of nucleosomes in lupus. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12(5):369-73.
14. Amoura Z, Piette JC, Bach JF, et al. The key role of nucleosomes in lupus. *Arthritis Rheum* 1999;42:833–43.
15. Amoura Z, Piette JC. Role of the nucleosome in the physiopathology of systemic lupus erythematosus. *Ann Med Interne (Paris)*. 2003; 154(1):25-32.
16. Andrade RM, Alarcón GS, Fernández M, et al. Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus: XLIV. Results from a multiethnic US cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis Rheum*. 2007;56(2):622-30.
17. Appenzeller S, Clarke AE, Panopalis P, et al. The relationship between renal activity and quality of life in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36(5):947-52.
18. Bagavant H, Fu SM. Pathogenesis of kidney disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21:489–94.
19. Barbado J, Martin D, Vega L, et al. MCP-1 in urine as biomarker of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Cytokine*. 2012;60(2):583-6.
20. Barbado J, Vega L, González-Gallego R, et al. MCP-1 in urine as biomarker of renal lupus in absence of cytokines, interferon- γ and growth factors. *Reumatol Clin*. 2010;6(6):296-8.
21. Bastian HM, Roseman JM, McGwin G, Jr, et al. LUMINA Study Group. LUPus in MINority populations: NATURE vs NURTURE. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus*. 2002;11:152–60.

22. Bauer JW, Petri M, Batliwalla FM, et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: a validation study. *Arthritis Rheum.* 2009;60(10):3098-107.
23. Belibou IC, Ancuța C, Miu S, et al. Clinico-biological issues of systemic lupus erythematosus patients. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2012;116(1):83-9.
24. Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52:443–67.
25. Berden JH, Grootsholten C, Jürgen WC, et al. Lupus nephritis: a nucleosome waste disposal defect ? *J Nephrol* 2002;15:S1-10.
26. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008 Feb;67(2):195-205.
27. Bigler C., Hopfer H., Danner D., et al. Anti-C1q autoantibodies do not correlate with the occurrence or severity of experimental lupus nephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26(4):1220–8.
28. Birmingham DJ, Nagaraja HN, Rovin BH, et al. Fluctuation in self-perceived stress increases risk of flare in patients with lupus nephritis patients carrying the serotonin receptor1A- 1019G allele. *Arthritis Rheum.* 2006 Oct;54(10):3291-9.
29. Bizzaro N, Villalta D, Giavarina D, et al. Are anti-nucleosome antibodies a better diagnostic marker than anti-dsDNA antibodies for systemic lupus erythematosus? A systematic review and a study of metanalysis. *Autoimmun Rev.* 2012;12(2):97-106.
30. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992;35(6):630-40.
31. Bonakdar ZS, Mohtasham N, Karimifar M. Evaluation of damage index and its association with risk factors in patients with systemic lupus erythematosus. *J Res Med Sci.* 2011;16 Suppl 1:S427-32.
32. Brunner HI, Feldman BM, Bombardier C, et al. Sensitivity of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, British Isles Lupus Assessment Group Index, and Systemic Lupus Activity Measure in the evaluation of clinical change in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999;42(7):1354-60.
33. Brunner HI, Silverman ED, Bombardier C, et al. European Consensus Lupus Activity Measurement is sensitive to change in disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003;49(3):335-41.
34. Bukilica M. Značaj prisustva antinukleusnih antitela u kartinocitima bolesnika sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva. *Doktorska disertacija, 2004; Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu.*
35. Byron MA. The clotting defect in SLE. *Clin Rheum Dis.* 1982;8(1):137-51.
36. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(2):413–24.
37. Carvalho MR, Sato EI, Tebexreni AS, et al. Effects of supervised cardiovascular training program on exercise tolerance, aerobic capacity, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005;53(6):838–44.
38. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(5):299-308.

39. Chan TM, Leung JKH, Ho SKN, et al. Mesangial cell-binding anti-DNA antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13(5):1219–29.
40. Chen Z, Wang GS, Wang GH, et al. Anti-C1q antibody is a valuable biological marker for prediction of renal pathological characteristics in lupus nephritis. *Clin Rheumatol*. 2012; 31(9):1323-9.
41. Choi ST, Kang JI, Park IH, et al. Subscale analysis of quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: association with depression, fatigue, disease activity and damage. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(5):665-72.
42. Chugh PK. Lupus: novel therapies in clinical development. *Eur J Intern Med*. 2012;23(3):212-8.
43. D’Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2007; 17;369(9561):587-96.
44. D’Cruz DP. Systemic lupus erythematosus. *BMJ*. 2006;332:890–4.
45. Da Costa D, Dritsa M, Bernatsky S, et al. Dimensions of fatigue in systemic lupus erythematosus: relationship to disease status and behavioral and psychosocial factors. *J. Rheumatol*. 2006;33(7):1282–8.
46. Daha N. A., Banda N. K., Roos A., et al. Complement activation by (auto) antibodies. *Mol. Immunol*. 2011;48:1656–65.
47. Dai C, Liu Z, Zhou H, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 expression in renal tissue is associated with monocyte recruitment and tubulo-interstitial lesions in patients with lupus nephritis. *Chin Med J*. 2001;114(8):864-8.
48. de Zubiria Salgado A, Herrera-Diaz C. Lupus nephritis: an overview of recent findings. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:849684.
49. Demas KL, Costenbader KH. Disparities in lupus care and outcomes. *Curr Opin Rheumatol*. 2009; 21(2):93-4.
50. Devilliers H, Amoura Z, Besancenot JF, et al. LupusQoL-FR is valid to assess quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(10):1906-15.
51. Dieker JW, van der Vlag J, Berden JH. Triggers for anti-chromatin autoantibody production in SLE. *Lupus*. 2002;11(12):856-64.
52. Dimitrijević J, Brajusković G, Aleksić A, et al. Značaj biopsije bubrega u lupus nefritisu. *Srp Arh Celok Lek*. 2002;130(3):42-9.
53. Doria A, Gatto M. Nephritogenic-antinephritogenic antibody network in lupus glomerulonephritis. *Lupus*. 2012;21(14):1492-6.
54. Duarte C, Abreu P, Couto M, et al. Health-related quality of life in portuguese SLE patients: an outcome measure independent of disease activity and cumulative damage. *Acta Reumatol Port*. 2010;35(1):30-5.
55. Düzgün N, Sahin M, Genç y, et al. Antinucleosome antibodies and systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1109:421-8.
56. Djukanović L, Bogdanović R, Jovanović D, et al. Preporuke za lečenje lupus nefritisa. *Srp Arh Celok Lek* 2002;130(3)50-4.
57. ElGendi S. S., El-Sherif W. T. Anti-C1q antibodies, sCD40L, TWEAK and CD4/CD8 ratio in systemic lupus erythematosus and their relations to disease activity and renal involvement. *Egypt. J. Immunol*. 2009;16(1):135–48.
58. El-Shehaby A, Darweesh H, El-Khatib M, et al. Correlations of urinary biomarkers, TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK), osteoprotegerin (OPG), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and IL-8 with lupus nephritis. *J Clin Immunol*. 2011;31(5):848-56.
59. Eriksson C, Kokkonen H, Johansson M, et al. Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R30.

60. Eriksson K, Svenungsson E, Karreskog H, et al. Physical activity in patients with systemic lupus erythematosus and matched controls. *Scand J Rheumatol.* 2012;41(4):290-7.
61. Erkan D, Salmon JE, Lockshin MD. Antiphospholipid syndrome. In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, et al., editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology.* 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. pp. 1301–10.
62. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Joseph L, et al. Laboratory tests as predictors of disease exacerbations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):370-8.
63. Feng X, Zou Y, Pan W, et al. Prognostic indicators of hospitalized patients with systemic lupus erythematosus: a large retrospective multicenter study in China. *J Rheumatol.* 2011;38(7):1289-95.
64. Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, et al. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: Importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(5):435-9.
65. Florica B, Aghdassi E, Su J, et al. Peripheral neuropathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(2):203-11.
66. Fortin PR, Abrahamowicz M, Clarke AE, et al. Do lupus disease activity measures detect clinically important change? *J Rheumatol.* 2000;27(6):1421-8.
67. Fortin PR, Abrahamowicz M, Neville C, et al. Impact of disease activity and cumulative damage on the health of lupus patients. *Lupus.* 1998;7(2):101-7.
68. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Cardiel MH, et al. Health related quality of life in Mexican women with systemic lupus erythematosus: a descriptive study using SF-36 and LupusQoL(C). *Lupus.* 2012;21(11):1219-24.
69. Ghaussy NO, Sibbitt W Jr, Bankhurst AD, et al. The effect of race on disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2004;31(5):915-9.
70. Ghirardello A, Doria A, Zampieri S, et al. Antinucleosome antibodies in SLE: a two-year follow-up study of 101 patients. *J Autoimmun.* 2004;22(3):235-40.
71. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):363-9.
72. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. *J Rheumatol.* 2000b;27(2):373-6.
73. Gladman DD, Ibanez D, Urovitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29(2):288-91.
74. Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A, et al. Accurately describing changes in disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2000a;27(2):377-9.
75. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003;30(9):1955-9.
76. Gladman DD, Urowitz MB. The SLICC/ACR damage index: progress report and experience in the field. *Lupus* 1999;8:632-7.
77. Gómez-Puerta JA, Burlingame RW, Cervera R. Anti-chromatin (anti-nucleosome) antibodies: diagnostic and clinical value. *Autoimmun Rev.* 2008;7(8):606-11.
78. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19(5):685-708.
79. Grootsholten C., Dieker J. W., McGrath F. D., et al. A prospective study of anti-chromatin and anti-C1q autoantibodies in patients with proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide pulses or azathioprine/methylprednisolone. *Ann. Rheum. Dis.* 2007;66(5): 693–6.
80. Gudmundsson S, Steinsson K. Systemic lupus erythematosus in Iceland 1975 through 1984. A nationwide epidemiological study in an unselected population. *J Rheumatol.* 1990;17(9):1162-7.

81. Gutiérrez-Adrianzén OA, Koutouzov S, Mota RM, et al. Diagnostic value of anti-nucleosome antibodies in the assessment of disease activity of systemic lupus erythematosus: a prospective study comparing anti-nucleosome with anti-dsDNA antibodies. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1538-44.
82. Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, et al. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol.* 1992;19(10):1551-8.
83. Hahn BH, Grossman J, Ansell BJ, et al. Altered lipoprotein metabolism in chronic inflammatory states: proinflammatory high-density lipoprotein and accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2008;10(4):213.
84. Hall FC, Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: Two sides of the same coin? *Rheumatol.* 2005;44:1473–82.
85. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, et al. Seizure disorders in systemic lupus erythematosus results from an international, prospective, inception cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1502-9.
86. Hanly JG. Disease activity, cumulative damage and quality of life in systemic lupus erythematosus: results of a cross-sectional study. *Lupus* 1997;6(3):243-7.
87. Heidenreich U., Mayer G., Herold M., et al. Stempffl Al-Jazrawi K., Lhotta K. Sensitivity and specificity of autoantibody tests in the differential diagnosis of lupus nephritis. *Lupus* 2009;18, 1276–80.
88. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al. National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):15-25.
89. Herbst R, Liu Z, Jallal B, et al. Biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(5):433-44.
90. Ho A, Barr SG, Magder LS, et al. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001(a);44 (10):2350-67.
91. Ho A, Magder LS, Barr SG, et al. Decreases in anti-doublestranded DNA levels are associated with concurrent flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001(b);44(10):2342-9.
92. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.
93. Hogarth M. B., Norsworthy P. J., Allen P. J., et al. Autoantibodies to the collagenous region of C1q occur in three strains of lupus-prone mice. *Clin. Exp. Immunol.* 1996;104(2): 241–46.
94. Horvath L., Czirjak L., Fekete B., et al. High levels of antibodies against C1q are associated with disease activity and nephritis but not with other organ manifestations in SLE patients. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2001;19(6): 667–72.
95. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3934-40.
96. Hung WT, Chen YM, Lan JL, et al. Antinucleosome antibodies as a potential biomarker for the evaluation of renal pathological activity in patients with proliferative lupus nephritis. *Lupus.* 2011;20(13):1404-10.
97. Hunnangkul S., Nitsch D., Rhodes B., et al. Familial clustering of non-nuclear autoantibodies and C3 and C4 complement components in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;58, 1116–24.
98. Illei GG, Tackey E, Lapteva L, et al. Biomarkers in systemic lupus erythematosus. I. General overview of biomarkers and their applicability. *Arthritis and Rheumatism.* 2004(a);50:1709–20.
99. Illei GG, Tackey E, Lapteva L, et al. Biomarkers in systemic lupus erythematosus. II. Markers of disease activity. *Arthritis and Rheumatism.* 2004(b);50:2048–65.

100. Isenberg DA, Gordon C; BILAG Group. British Isles Lupus Assessment Group From BILAG to BLIPS-disease activity assessment in lupus past, present and future. *Lupus*. 2000;9(9):651-4.
101. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, et al. Bilag 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2005; 44:902-6.
102. James JA, Kaufman KM, Farris AD, et al. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1997;100(12):3019-26.
103. Jesus AA, Campos LM, Liphaut BL, et al. Anti-C1q, anti-chromatin/nucleosome, and anti-dsDNA antibodies in juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(6):976-81.
104. Jolly M, Pickard AS, Wilke C, et al. Lupus-specific health outcome measure for US patients: the LupusQoL-US version. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(1):29-33.
105. Jordan N, Lutalo PM, D'Cruz DP. Novel therapeutic agents in clinical development for systemic lupus erythematosus. *BMC Med*. 2013;11:120.
106. Julkunen H., Ekblom-Kullberg S., Miettinen A. Nonrenal and renal activity of systemic lupus erythematosus: a comparison of two anti-C1q and five anti-dsDNA assays and complement C3 and C4. *Rheumatol. Int*. 2012;32(8) 2445–51.
107. Kalunian K. C., Chatham W. W., Massarotti E. M., et al. Measurement of cell-bound complement activation products enhances diagnostic performance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*.2012; 64(12): 4040–7.
108. Kalunian K., Joan T. M. New directions in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr. Med. Res. Opin*. 2009;25(6):1501–14.
109. Kammoun K, Jarraya F, Bouhamed L, et al. Poor prognostic factors of lupus nephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011;22(4):727-32.
110. Kampylafka EI, Alexopoulos H, Kosmidis ML, et al. Incidence and prevalence of major central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a 3-year prospective study of 370 patients. *PLoS One*. 2013;8(2):e55843.
111. Kanapathippillai P, Hedberg A, Fenton CG, et al. Nucleosomes contribute to increase mesangial cell chemokine expression during the development of lupus nephritis. *Cytokine*. 2013;62(2):244-52.
112. Karassa FB, Tatsioni A, Ioannidis JP. Design, quality and bias in randomized controlled trials of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30: 979-84.
113. Katsumata Y, Miyake K, Kawaguchi Y, et al. Anti-C1q antibodies are associated with systemic lupus erythematosus global activity but not specifically with nephritis: a controlled study of 126 consecutive patients. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2436-44.
114. Kavanaugh AF, Solomon DH; American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum*. 2002;47(5):546-55.
115. Kelley VR, Rovin BH. Chemokines: Therapeutic targets for autoimmune and inflammatory renal disease. *Springer Semin Immunopathol*. 2003;24(4):411-21.
116. Kiani AN, Johnson K, Chen C, et al. Urine osteoprotegerin and monocyte chemoattractant protein-1 in lupus nephritis. *J Rheumatol*. 2009;36(10):2224-30.
117. Kiani AN, Petri M. Quality-of-life measurements versus disease activity in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(4):250-8.
118. Kim HL, Lee DS, Yang SH, et al. The polymorphism of monocyte chemoattractant protein-1 is associated with the renal disease of SLE. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(6):1146-52.
119. Koutouzov S, Jeronimo AL, Campos H, et al. Nucleosomes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2004;30(3):529-58.

120. Lam GK, Petri M. Assessment of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23(5 Suppl 39):S120-32.
121. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.* 1998;41(5):778-99.
122. Lewis EJ, Schwartz MM. Pathology of lupus nephritis. *Lupus.* 2005;14(1):31–38.
123. Li HH, Cheng HH, Sun KH, et al. Interleukin-20 targets renal mesangial cells and is associated with lupus nephritis. *Clin Immunol.* 2008;129:277-85.
124. Li Y, Tucci M, Narain S, et al. Urinary biomarkers in lupus nephritis. *Autoimmun Rev.* 2006;5(6):383-8.
125. Liu CC, Ahearn JM. The search for lupus biomarkers. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23(4):507-23.
126. Liu ZJ, Lin JY. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 and lupus nephritis. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2005;27:491–5.
127. Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in autoantibody profiles and disease activity and damage scores between childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42(3):271-80.
128. Lopez R, Davidson JE, Beeby MD, et al. Lupus disease activity and the risk of subsequent organ damage and mortality in a large lupus cohort. *Rheumatology* 2012;51(3):491-8.
129. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med.* 1990;112(9):682-98.
130. Luijten KM, Tekstra J, Bijlsma JW, et al. The Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI); a new SLE disease activity assessment. *Autoimmun Rev.* 2012;11(5):326-9.
131. Maddison PJ, Isenberg DA, Goulding NJ, et al. Anti La(SSB) identifies a distinctive subgroup of systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol.* 1988;27(1):27-31.
132. Mahler M, van Schaarenburg RA, Trouw LA. Anti-C1q autoantibodies, novel tests, and clinical consequences. *Front Immunol.* 2013;14(4):117.
133. Maidhof W, Hilas O. Lupus: an overview of the disease and management options. *P T.* 2012;37(4):240-9.
134. Mancuso CA, Perna M, Sargent AB, et al. Perceptions and measurements of physical activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20(3):231–42.
135. Maneeton B, Maneeton N, Louthrenoo W. Prevalence and predictors of depression in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:799-804.
136. Mannik M., Wener M. H. Deposition of antibodies to the collagen-like region of C1q in renal glomeruli of patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(8):1504–11.
137. Manson JJ, Ma A, Rogers P, Mason LJ, et al. Relationship between anti-dsDNA, anti-nucleosome and anti-alpha-actinin antibodies and markers of renal disease in patients with lupus nephritis: a prospective longitudinal study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):R154.
138. Marks SD, Williams SJ, Tullus K, et al. Glomerular expression of monocyte chemoattractant protein-1 is predictive of poor renal prognosis in pediatric lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(11):3521-6.
139. Marto N, Bertolaccini ML, Calabuig E, et al. Anti-C1q antibodies in nephritis: correlation between titres and renal disease activity and positive predictive value in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(3):444-8.
140. Matrat A., Veyseyre-Balter C., Trolliet P., et al. Simultaneous detection of anti-C1q and anti-double stranded DNA autoantibodies in lupus nephritis: predictive value for renal flares. *Lupus.* 2011; 20(1): 28–34.

141. McElhone K, Abbott J, Tea LS. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15(10): 633-43.
142. McMahan M, Grossman J, Skaggs B, et al. Dysfunctional proinflammatory high-density lipoproteins confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;60(8):2428–37.
143. Meyer OC, Nicaise-Roland P, Cadoudal N, et al. Anti-C1q antibodies antedate patent active glomerulonephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3): R87
144. Milić B. Biomarkeri u lupus nefritisu. Doktorska disertacija, 2013; Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu.
145. Mirfeizi Z, Mahmoudi M, Naghibi M, et al. Urine Monocyte Chemoattractant Protein-1(UMCP-1) as a Biomarker of Renal Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Iran J Basic Med Sci.* 2012;15(6):1191-5.
146. Mitić I. Lupus nefritis. *Acta Rheum Belgrad.* 2010;40(2):37-9.
147. Mitić I., Felle D, Lenert P, et al. Lupus nephritis - clinicopathological study and prognostic factors in the group of 110 patients. *Lupus* 1992;1(1):177-78.
148. Mocc CC, Ho LY, Cheung MY, et al. Effect of disease activity and damage on quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: a 2-year prospective study. *Scand J Rheumatol.* 2009;38(2):121-7.
149. Mok CC, Ho LY, Leung HW, et al. Performance of anti-C1q, antinucleosome, and anti-dsDNA antibodies for detecting concurrent disease activity of systemic lupus erythematosus. *Transl Res.* 2010b;156(6):320-5.
150. Mok CC, Tang SK. Incidence and predictors of renal disease in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2004;117:791–5.
151. Mok CC, Tang SS, To CH, et al. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2774–82.
152. Mok CC. Biomarkers for lupus nephritis: a critical appraisal. *J Biomed Biotechnol.* 2010a;2010:638413.
153. Mok CC. Understanding lupus nephritis: diagnosis, management, and treatment options. *Int J Womens Health.* 2012;4:213-22.
154. Moldovan I, Katsaros E, Carr FN, et al. The Patient Reported Outcomes in Lupus (PATROL) study: role of depression in health-related quality of life in a Southern California lupus cohort. *Lupus.* 2011;20(12):1285-92.
155. Morimoto S, Tokano Y, Nakano S, et al. Chemoattractant mechanism of Th1 cells in class III and IV lupus nephritis. *Autoimmunity.* 2009;42:143–9.
156. Moroni G, Trendelenburg M, Del Papa N, et al. Anti-C1q antibodies may help in diagnosing a renal flare in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(3):490-98.
157. Mosca M, Bencivelli W, Vitali C, et al. The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000;9(6):445-50.
158. Mosca M, Bombardieri S. Assessing remission in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(6 Suppl 43):S-99-104.
159. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(7): 1269-74.
160. Moura C. G., Manguiera C. L., Cruz L. A., et al. Negative anti-C1q antibody titers may influence therapeutic decisions and reduce the number of renal biopsies in systemic lupus erythematosus. *Nephron Clin. Pract.* 2011; 118(4):c355–60.
161. Muller S, Dieker J, Tincani A, et al. Pathogenic anti-nucleosome antibodies. *Lupus* 2008;17(5).431-6.

162. Murashima A, Fukazawa T, Hirashima M, et al. Long term prognosis of children born to lupus patients. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(1):50-3.
163. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9767):721-31.
164. Nelson PJ, Krensky AM. Chemokines, lymphocytes and viruses: What goes around, comes around. *Curr Opin Immunol.* 1998;10(3):265-70.
165. Neville C, Clarke AE, Joseph L, et al. Learning from discordance in patient and physician global assessments of systemic lupus erythematosus disease activity. *J Rheumatol* 2000; 27: 675-9.
166. Ng KP, Manson JJ, Rahman A, et al. Association of Antinucleosome Antibodies With Disease Flare in Serologically Active Clinically Quiescent Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthrit Rheum.* 2006;55(6):900-4.
167. Nived O, Jönsen A, Bengtsson AA, et al. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002;29(7):1398-400.
168. Norsworthy P., Davies K. A. Complement components and their autoantibodies. *Mol. Biotechnol.* 2003; 23, 259–70.
169. Nowling TK, Gilkeson GS. Mechanisms of tissue injury in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(6):250.
170. Oelzner P, Deliyska B, Funfstuck R, et al. Anti-C1q antibodies and antiendothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus-relationship with disease activity and renal involvement. *Clin Rheumatol.* 2003;22(4-5):271-8.
171. O'Flynn J, Flierman R, van der Pol P, et al. Nucleosomes and C1q bound to glomerular endothelial cells serve as targets for autoantibodies and determine complement activation. *Mol Immunol.* 2011;49(1-2):75-83.
172. Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, et al. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus.* 2010;19(5):557-74.
173. Panopalis P, Yazdany J, Gillis JZ, et al. Health care costs and costs associated with changes in work productivity among persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;59(12):1788–95.
174. Perdriger A, Werner-Leyval S, Rollot-Elamrani K. The genetic basis for systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine.* 2003;70(2):103-8.
175. Petri M, Genovese M, Engle E, et al. Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1991 Aug;34(8):937-44.
176. Petri M, Hellmann D, Hochberg M. Validity and reliability of lupus activity measures in the routine clinic setting. *J Rheumatol.* 1992;19(1):53-9.
177. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012a;64(8):2677-86.
178. Petri M, Purvey S, Fang H, et al. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort. *Arthritis Rheum.* 2012b;64(12):4021-8.
179. Petrović R, Stojanović R, Novčić-Sasić D, et al. Terapija lupus nefritisa standardnim terapijskim protokolom i ciklosporinom. *Srp Arh Celok Lek.* 2002;130 (3):13-8.
180. Petrović R. Ateroskleroza u sistemskom eritemskom lupusu. *Balneoclimatologia.* 2004;28(2):9-12.
181. Petrović R. Lupusni nefritis: patologija, patogeneza i terapijski pristup. *Acta Rheum Belgrad.* 2008;38(1):9-15.

182. Petrović R. Sistemski eritemski lupus: praćenje aktivnosti bolesti i procena lečenja. *Acta Rheum Belgrad*. 2010;40(2):31-6.
183. Petrović R. Spektar autoantitela i njihov klinički značaj u sistemskom eritemskom lupusu. Doktorska disertacija, 1995; Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu.
184. Pettersson S, Lövgren M, Eriksson LE, et al. An exploration of patient-reported symptoms in systemic lupus erythematosus and the relationship to health-related quality of life. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(5):383-90.
185. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39:257-68.
186. Potlukova E., Kralikova P. Complement component c1q and anti-c1q antibodies in theory and in clinical practice. *Scand. J. Immunol*. 2008;67, 423-30.
187. Pradhan V, Rajadhyaksha A, Mahant G, et al. Anti-C1q antibodies and their association with complement components in Indian systemic lupus erythematosus patients. *Indian J Nephrol*. 2012;22(5):353-7.
188. Pradhan VD, Patwardhan MM, Ghosh K., Anti-nucleosome antibodies as a disease marker in systemic lupus erythematosus and its correlation with disease activity and other autoantibodies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010;76(2):145-9.
189. Prasad R, Ibañez D, Gladman D, et al. Anti-dsDNA and anti-Sm antibodies do not predict damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(5):285-91.
190. Prohaszka Z., Daha M. R., Susal C., et al. C1q autoantibodies in HIV infection: correlation to elevated levels of autoantibodies against 60-kDa heat-shock proteins. *Clin. Immunol*. 1999;90, 247-55.
191. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *The New England Journal of Medicine*. 2008;358(9):929-39.
192. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10(2):93-6.
193. Ramsey-Goldman R, Rothrock N. Fatigue in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *PMR*. 2010;2(5):384-92.
194. Ramsey-Goldman R, Schilling EM, Dunlop D, et al. A pilot study on the effects of exercise in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2000;13(5):262-69.
195. Reich HN, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Persistent proteinuria and dyslipidemia increase the risk of progressive chronic kidney disease in lupus erythematosus. *Kidney Int*. 2011;79(8):914-20.
196. Reichlin M. Systemic lupus erythematosus. Antibodies to ribonuclear proteins. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994;20(1):29-43.
197. Rekvig OP, Kalaaji M, Nossent H. Anti-DNA antibody subpopulations and lupus nephritis. *Autoimmunity Reviews*. 2004;3(2):1-6.
198. Rosa RF, Takei K, Araújo NC, et al. Monocyte chemoattractant-1 as a urinary biomarker for the diagnosis of activity of lupus nephritis in Brazilian patients. *J Rheumatol*. 2012;39(10):1948-54.
199. Rovin BH, Birmingham DJ, Nagaraja HN, et al. Biomarker discovery in human SLE nephritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007;65(3):187-93.
200. Rovin BH, Phan LT. Chemotactic factors and renal inflammation. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(6):1065-84.
201. Rovin BH, Song H, Birmingham DJ, et al. Urine chemokines as biomarkers of human systemic lupus erythematosus activity. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(2):467-73.
202. Rovin BH, Zhang X. Biomarkers for lupus nephritis: the quest continues. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(11):1858-65.

203. Rovin BH. Chemokine blockade as a therapy for renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2000;9(3):225-32.
204. Rubinstein T, Pitashny M, Levine B, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel biomarker for disease activity in lupus nephritis. *Rheumatology* 2010;49:960-71.
205. Saadoun D., Sadallah S., Trendelenburg M., et al. Anti-C1q antibodies in hepatitis C virus infection. *Clin. Exp. Immunol.* 2006; 145, 308–12.
206. Sallai K, Nagy E, Derfalvy B, et al. Antinucleosome antibodies and decreased deoxyribonuclease activity in sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005;12(1):56-9.
207. Sardeto GA, Simas LM, Skare TS, et al. Antinucleosome in systemic lupus erythematosus. A study in a Brazilian population. *Clin Rheumatol.* 2012;31(3):553-6.
208. Sato VA, Marques ID, Goldenstein PT, et al. Lupus nephritis is more severe in children and adolescents than in older adults. *Lupus.* 2012;21(9):978-83.
209. Saxena R, Mahajan T, Mohan C. Lupus nephritis: current update. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):240.
210. Seelen M. A., Trouw L. A., Daha M. R. Diagnostic and prognostic significance of anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2003;12, 619–24.
211. Shariati-Sarabi Z, Monzavi SM, Ranjbar A, et al. High disease activity is associated with high disease damage in an Iranian inception cohort of patients with lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(1):69-75.
212. Sherer Y, Gorstein A, Fritzler MJ, et al. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;34(2):501-37.
213. Siegert C. E., Daha M. R., Swaak A. J., et al. The relationship between serum titers of autoantibodies to C1q and age in the general population and in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1993;67, 204–9.
214. Simón JA, Cabiedes J, Ortiz E, et al. Anti-nucleosome antibodies in patients with systemic lupus erythematosus of recent onset. Potential utility as a diagnostic tool and disease activity marker. *Rheumatology.* 2004;43(2):220-4.
215. Singh RG, Usha, Rathore SS, et al. Urinary MCP-1 as diagnostic and prognostic marker in patients with lupus nephritis flare. *Lupus.* 2012;21(11):1214-8.
216. Sinico R. A., Rimoldi L., Radice A., et al. Anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009;1173, 47–51.
217. Sitia S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, et al. Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2009;8:281–6.
218. Smeenk RJ. Antinuclear antibodies: cause of disease or caused by disease? *Rheumatology.* 2000;39(6):581-4.
219. Smykał-Jankowiak K, Niemir ZI, Polcyn-Adamczak M. Do circulating antibodies against C1q reflect the activity of lupus nephritis? *Pol Arch Med Wewn.* 2011;121(9):287-95.
220. Stankovic A, Slavic V, Stamenkovic B, et al. Serum and synovial fluid concentrations of CCL2 (MCP-1) chemokine in patients suffering rheumatoid arthritis and osteoarthritis reflect disease activity. *Bratisl Lek Listy.* 2009;110(10):641-6.
221. Stinton L. M., Barr S. G., Tibbles L. A., et al. Autoantibodies in lupus nephritis patients requiring renal transplantation. *Lupus* 2007;16(6): 394–400.
222. Stohl W., Hilbert D. M. The discovery and development of belimumab: the anti-BLyS-lupus connection. *Nat. Biotechnol.* 2012;30(1) 69–77.
223. Stoll T, Gordon C, Seifert B, et al. Consistency and validity of patient administered assessment of quality of life by the MOS SF-36; its association with disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1997;24(8):1608-14.

224. Stoll T, Stucki G, Malik J, et al. Further validation of the BILAG disease activity index in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(10):756-60.
225. Stoll T, Sutcliffe N, Mach J, et al. Analysis of the relationship between disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus- a 5-yr prospective study. *Rheumatology* 2004; 43(8): 1039-44.
226. Strand V, Gladman D, Isenberg D, et al. Outcome measures to be used in clinical trials in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1999;26(2):490-7.
227. Sui M, Lin Q, Xu Z, et al. Simultaneous positivity for anti-DNA, anti-nucleosome and anti-histone antibodies is a marker for more severe lupus nephritis. *J Clin Immunol.* 2013;33(2):378-87.
228. Sule S, Petri M. Socioeconomic status in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15(11):720-3.
229. Suleiman S, Kamaliah D, Nadeem A, et al. Anti-nucleosome antibodies as a disease activity marker in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2009;12(2):100-6.
230. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) damage index: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Jun 17. pii: S0049-0172(13)00082-6.
231. Tamayo T, Fischer-Betz R, Beer S, et al. Factors influencing the health related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: long-term results (2001-2005) of patients in the German Lupus Erythematosus Self-Help Organisation (LULA Study). *Lupus* 2010;19(14): 1606-13.
232. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-7.
233. Tan Y, Song D, Wu LH, et al. Serum levels and renal deposition of C1q complement component and its antibodies reflect disease activity of lupus nephritis. *BMC Nephrol.* 2013; 9:14-63.
234. Tench C, Bentley D, Vleck V, et al. Aerobic fitness, fatigue, and physical disability in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 2002;29(3):474–481.
235. Thumboo J, Strand V. Health-related Quality of life in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: An Update. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36:115-22.
236. Tian S, Li J, Wang L, Liu T, et al. Urinary levels of RANTES and M-CSF are predictors of lupus nephritis flare. *Inflamm Res.* 2007;56(7):304-10.
237. Tikly M, Gould T, Wadee AA, et al. Clinical and serological correlates of antinucleosome antibodies in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2007;26(12):2121-5.
238. Toloza SM, Jolly M, Alarcón GS. Quality-of-life measurements in multiethnic patients with systemic lupus erythematosus: cross-cultural issues. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(4):237-49.
239. Toong C, Adelstein S, Phan TG. Clearing the complexity: immune complexes and their treatment in lupus nephritis. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2011;4:17-28.
240. Torabinejad S, Mardani R, Habibagahi Z, et al. Urinary monocyte chemotactic protein-1 and transforming growth factor- β in systemic lupus erythematosus. *Indian J Nephrol.* 2012;22(1):5-12.
241. Touma Z, Gladman DD, Ibañez D, et al. Is there an advantage over SF-36 with a quality of life measure that is specific to systemic lupus erythematosus? *J Rheumatol.* 2011;38(9):1898-905.
242. Trendelenburg M, Marfurt J, Gerber I, et al. Lack of occurrence of severe lupus nephritis among anti-C1q autoantibodynegative patients. *Arthritis Rheum.* 1999;42(1):187-8.
243. Trendelenburg M. Antibodies against C1q in patients with systemic lupus erythematosus. *Springer Semin. Immunopathol.* 2005;27, 276–285.

244. Trendelenburg M., Lopez-Trascasa M., Potlukova E., et al. High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy-proven active lupus nephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006;21:3115–21.
245. Trouw L. A., Groeneveld T. W., Seelen M. A., et al. Anti-C1q autoantibodies deposit in glomeruli but are only pathogenic in combination with glomerular C1q-containing immune complexes. *J. Clin. Invest.* 2004a;114(5): 679–88.
246. Trouw L. A., Roos A., Daha M. R. Autoantibodies to complement components. *Mol. Immunol.* 2001;38, 199–206.
247. Trouw L. A., Seelen M. A., Visseren R., et al. Anti-C1q autoantibodies in murine lupus nephritis. *Clin. Exp. Immunol.* 2004b;135(1):41–8.
248. Tsanyan ME, Torgashina AV, Aleksandrova EN, et al. Anti-C1q antibodies in patients with systemic lupus erythematosus treated by rituximab. *Ter Arkh.* 2013;85(5):53-9.
249. Tsirogianni A, Papi E, Soufleros K. Relevance of anti-C1q autoantibodies to lupus nephritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:243-51.
250. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011;365(22):2110-21.
251. Tucci M, Barnes EV, Sobel ES, et al. Strong association of a functional polymorphism in the monocyte chemoattractant protein 1 promoter gene with lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1842–9.
252. Tucci M, Quatraro C, Lombardi L. Glomerular accumulation of plasmacytoid dendritic cells in active lupus nephritis: role of interleukin-18. *Arthritis Rheum.* 2008;58:251-62.
253. Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, et al. Evolution of disease burden over five years in a multicenter inception systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(1):132-7.
254. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, et al. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:834291.
255. Uwatoko S., Gauthier V. J., Mannik M. Autoantibodies to the collagen-like region of C1Q deposit in glomeruli via C1Q in immune deposits. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1991; 61(2Pt1): 268–73.
256. van Bruggen MC, Kramers C, Walgreen B, et al. Nucleosomes and histones are present in glomerular deposits in human lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:57–66.
257. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1343-9.
258. Vega L, Barbado J, Almansa R, et al. Prolonged standard treatment for systemic lupus erythematosus fails to normalize the secretion of innate immunity-related chemokines. *Eur Cytokine Netw.* 2010;21(1):71-6.
259. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. I. A descriptive analysis of 704 European lupus patients. European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol.* 1992;10(5):527-39.
260. Volkman ER, Grossman JM, Sahakian LJ, et al. Low physical activity is associated with proinflammatory high-density lipoprotein and increased subclinical atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2010;62(2):258–65.
261. Wang C, Mayo NE, Fortin PR. The relationship between health related quality of life and disease activity and damage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2001;28(3):525-32.
262. Ward MM, Marx AS, Barry NN. Comparison of the validity and sensitivity to change of 5 activity indices in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000; 27(3): 664-70.
263. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473-83.

264. Watson L, Leone V, Pilkington C, et al. UK Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus Study Group. Disease activity, severity, and damage in the UK Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Rheum.* 2012;64(7):2356-65.
265. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(2):241-50.
266. Wener M. H., Uwatoko S., Mannik M. Antibodies to the collagen-like region of C1q in sera of patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 1989; 32, 544–551.
267. Yang XW, Tan Y, Yu F, et al. Combination of anti-C1q and anti-dsDNA antibodies is associated with higher renal disease activity and predicts renal prognosis of patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(9):3552-9.
268. Yazdany J. Health-related quality of life measurement in adult systemic lupus erythematosus: Lupus Quality of Life (LupusQoL), Systemic Lupus Erythematosus-Specific Quality of Life Questionnaire (SLEQOL), and Systemic Lupus Erythematosus Quality of Life Questionnaire (L-QoL). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(11):S413-9.
269. Yelin E, Tonner C, Trupin L, et al. Longitudinal study of the impact of incident organ manifestations and increased disease activity on work loss among persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(2):169-75.
270. Yin Y, Wu X, Shan G, et al. Diagnostic value of serum anti-C1q antibodies in patients with lupus nephritis: a meta-analysis. *Lupus.* 2012;21(10):1088-97.
271. Yung S, Chan TM. Autoantibodies and resident renal cells in the pathogenesis of lupus nephritis: getting to know the unknown. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:139365.
272. Yung S, Tsang RCW, Sun Y, et al. Effect of human anti-DNA antibodies on proximal renal tubular epithelial cell cytokine expression: implications on tubulointerstitial inflammation in lupus nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2005;16(11):3281–94.
273. Zen M, Bassi N, Nalotto L, et al. Disease activity patterns in a monocentric cohort of SLE patients: a seven-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(6):856-63.
274. Zhang C. Q., Ren L., Gao F., et al. Anti-C1q antibodies are associated with systemic lupus erythematosus disease activity and lupus nephritis in northeast of China. *Clin. Rheumatol.* 2011;30(7):967–73.
275. Zhu TY, Tam LS, Li EK. Labour and non-labour market productivity in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2012;51(2):284-92.
276. Zoja C, Corna D, Benedetti G, et al. Bindarit retards renal disease and prolongs survival in murine lupus autoimmune disease. *Kidney Int.* 1998;53(3):726-34.

Prilog 1. Klasifikacioni kriterijumi za SLE (Tan i sar., 1982; Hochberg, 1997)

1. Eritem obraza
2. Diskoidni lupus
3. Fotosenzitivnost
4. Oronazalne ulceracije
5. Neerozivni artritis 2 ili više zglobova
6. Serozitis (pleuritis ili perikarditis)
7. Nefritis
 - proteinurija veća od 0,5 g dnevno
 - ćelijski cilindri
8. Neurološki poremećaji
 - napadi epilepsije
 - psihoza
9. Hematološki poremećaji
 - hemolitička anemija
 - leukopenija $<4 \times 10^9 / l$ dva ili više puta
 - limfopenija $1500 / mm^3$ dva ili više puta
 - trombocitopenija $100000 / mm^3$ u odsustvu odgovornih lekova
10. Imunološki poremećaji
 - anti-dsDNK antitela
 - anti-Sm antitela
 - nalaz antifosfolipidnih antitela
11. Antinukleusna antitela

Dijagnoza SLE se postavlja ako se nadju bilo koja 4 ili više kriterijuma, serijski ili simultano, bez obzira na dužinu intervala javljanja. Senzitivnost kriterijuma iznosi 96%, specifičnost 96%.

Prilog 2. Klinički i imunološki SLICC klasifikacioni kriterijumi za SLE (Petri i sar., 2012)

Klinički kriterijumi**1. Akutni kutani lupus**

Uključujući lupusni malarni raš (ne računa se malarni diskoidni lupus)

- bulozni lupus
- toksična epidermalna nekroliza
- makulopapulozni lupusni raš
- fotosenzitivni lupusni raš
- u odsustvu dermatomiozitisa

ili subakutni kutani lupus

(neindurativne promene slične psorijazi i/ili anularne policiklične lezije koje prolaze bez ožiljaka iako povremeno ostavljaju postinflamatorne dispigmentacije ili teleangiektazije)

2. Hronični kutani lupus

Uključujući klasični diskoidni raš

- lokalizovani (iznad vrata)
- generalizovani (iznad i ispod vrata)
- hipertrofični (verukozni) lupus
- lupus panniculitis (profundus)
- lupus sluzokože
- lupus erythematosus tumidus
- chillblains lupus
- diskoidni lupus/lichen planus overlap

3. Oralne ulceracije: nepce

- bukalne
- jezik

ili nazalne

u odsustvu drugih uzroka, kao što je vaskulitis, Behçets, infekcija (herpes), inflamatorna bolest creva, reaktivni artritis i kisela hrana

4. Alopecija (difuzna proredjenost kose ili lomljivost kose sa vidljivim slomljenim vlasima)

u odsustvu drugih uzroka kao što je alopecia areata, lekovi, deficit gvoždja i androgena alopecija

5. Sinovitis dva ili više zglobova, koji se karakteriše otokom ili efuzijom ili osetljivošću dva ili više zglobova i i jutarnjom ukočenošću od 30 minuta i više**6. Serozitis**

- tipična upala pluća trajanja više od 1 dana
- ili pleuralni izliv
- ili pleuralno trenje
- tipični perikardni bol (bol pri ležanju, poboljšava se pri sedenju) više od jednog dana
- ili perikardni izliv
- ili perikardno trenje
- ili znaci perikarditisa na EKG-u
- u odsustvu drugih uzroka, kao što je infekcija, uremija i Dressler-ov perikarditis

7. Bubrežno zahvatanje

Urinarni protein/kreatinin (ili 24 h proteinurija) 500mg proteina/24 h
ili
Eritrociti u sedimentu

8. Neurološki

Epi napadi
psihoza
mononeuritis multiplex
u odsustvu drugih uzroka kao što je primarni vaskulitis
mijelitis
periferna ili kranijalna neuropatija
u odsustvu drugih poznatih uzroka kao što je primarni vaskulitis, infekcija ili
diabetes mellitus
akutna konfuzna stanja
u odsustvu toksično-metaboličkih uzroka, uremije, lekova

9. Hemolitička anemija**10. Leukopenija** (< 4000/mm³ barem jednom)

u odsustvu drugih poznatih uzroka kao što je Felty-jev sindrom i portna hipertenzija
ILI

Limfopenija (< 1000/mm³ barem jednom)

u odsustvu drugih poznatih uzroka kao što su kortikosteroidi, lekovi i infekcija

11. Trombocitopenija (<100 000/mm³) barem jednom

u odsustvu drugih poznatih uzroka, kao što su lekovi, portna hipertenzija i TTP

Imunološki kriterijumi

1. ANA iznad referentnih vrednosti

2. **Anti-dsDNK** iznad referentnih vrednosti, osim ELISA: dvostruko više od referentnih vrednosti

3. **Anti-Sm antitela**

4. **Antifosfolipidna antitela:** bila koja od sledećih

lupus antikoagulans

lažno pozitivan RPR

srednji ili visoki titar antikardiolipinskih antitela (IgA, IgG ili IgM)

anti-β2 glikoprotein 1 (IgA, IgG ili IgM)

5. **Nizak komplement**

nizak C3

nizak C4

nizak CH50

6. **Direktni Coombs-ov test** u odsustvu hemolizne anemije

KRITERIJUMI SU KUMULATIVNI I NE MORAJU BITI PRISUTNI ISTOVREMENO

Prilog 3. **SLEDAI** (SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DISEASE ACTIVITY INDEX)

Bod	Prisustvo	Deskriptor	Definicija
8		Epileptički napad	Skorija pojava. Isključiti metaboličke poremećaje, infekcije ili lekove kao uzroke.
8		Psihoza	Izmenjena sposobnost obavljanja normalnih aktivnosti zbog ozbiljnog poremećaja percepcije stvarnosti. Uključuje halucinacije, nedoslednost, očigledan gubitak asocijativne sposobnosti, siromašan misaoni sadržaj, očigledno nelogično razmišljanje, bizarno, dezorganizovano ili katatono ponašanje. Isključiti uremiju i druge uzroke.
8		Moždani organski psihosindrom	Izmenjeno mentalno funkcionisanje sa oštećenom sposobnošću orijentacije, pamćenja ili drugih inteligentnih radnji sa brzim početkom i varijacijama kliničke slike. Uključuje pomućenje svesti sa smanjenom sposobnošću usredsređivanja i nesposobnošću zadržavanja pažnje ka okolini, plus najmanje dva od sledećeg: poremećaj opažanja, nepovezan govor, nesanica ili dnevna pospanost, ili povećana ili smanjena psihomotorna aktivnost. Isključiti metaboličke poremećaje, infekcije ili lekove kao uzroke.
8		Poremećaj vida	Promene na mrežnjači u SLE. Uključuju se citoidna tela, retinalne hemoragije, teški eksudati ili hemoragije u horioideji, ili optički neuritis, isključiti hipertenziju, infekcije ili druge uzroke.
8		Poremećaj kranijalnih nerava	Nova pojava senzitivne ili motorne neuropatije koja uključuje kranijalne nerve.
8		Lupusne glavobolje	Teške neprestane glavobolje, mogu biti migrenozne, ali ne prestaju ni primenom narkotičkog analgetika.
8		CVI	Nova pojava cerebrovaskularnog događaja. Isključiti aterosklerozu.
8		Vaskulitis	Ulceracije, gangrene, bolni čvorići na prstima, periungvalne, lokalizovne nekroze, crtaste hemoragije, ili biopsijski ili angiografski dokaz vaskulitisa.
4		Artritis	Više od 2 bolna zgloba sa znacima zapaljenja (npr. bolna osetljivost, otok ili izliv).
4		Miozitis	Bol/slabost proksimalnih mišića povezana sa povišenim nivoom kreatin fosfokinaze/aldolaze ili EMG promene ili biopsijski dokazan miozitis.
4		Urinarni cilindri	Hemi-granulirani ili eritrocitni cilindri

4		Hematurija	>5eritrocita/mikroskopijom vidnog polja velikog uvećanja (HPF). Isključiti kamen, infekciju ili druge uzroke
4		Proteinurija	>0,5 g/24h. Nova pojava ili skorije povećanje veće od 0,5g/24h.
4		Piurija	>5 leukocita/mikroskopijom vidnog polja velikog uvećanja (HPF). Isključiti infekciju.
2		Nova kožna oспа	Nova pojava ili ponavljanje zapaljenske kožne ospe.
2		Alopecija	Nova pojava ili ponavljanje nenormalnog gubitka kose, u pečatima ili difuzno.
2		Mukozne ulceracije	Nova pojava ili ponavljanje oralnih ili nazalnih ulceracija.
2		Pleuritis	Pleuritični bol u grudima sa pleuralnim trenjem ili izlivom, ili zadebljanje pleure.
2		Perikarditis	Perikardni bol sa najmanje jednim od sledećeg: trenje, izliv ili ehokardiografska potvrda.
2		Sniženi komplement	Sniženje CH50, C3 ili C4 ispod donje granice normale u laboratoriji koja vrši ispitivanje.
2		Povećano vezivanje DNK	>25% na Farrovoj probi ili iznad obima normale u laboratoriji koja vrši ispitivanje.
1		Groznica	>38°C. Isključiti infektivne uzroke.
1		Trombocitopenija	<100000 trombocita/mm ³
1		Leukocitopenija	<3000 leukocita/mm ³ Isključiti lekove kao uzrok.

_____ UKUPAN ZBIR (Suma bodova svih deskriptora)

Blago ili umereno pogoršanje	Teško pogoršanje
Promena u SLEDAI \geq 3boda (ali ne više od 12)	Promena u SLEDAI $>$ 12
Nova pojava ili pogoršanje Diskoidnog, fotosenzitivnog, profundusa, kožni vaskulitis, bulozni lupus, nazofaring. ulc., pleuritis, perikarditis, artritis, groznica (SLE)	Nova pojava ili pogoršanje CNS-SLE Vaskulitis Nefritis Miozitis Tr $<$ 60 000 Hemolitička anemija:Hb $<$ 70g/l ili pad HB $>$ 30g/l. Zahteva: udvostručenje prednizona ili porast prednizona $<$ 0,5 mg/kg/dan ili hospitalizaciju
Povećanje doze prednizona ali ne preko 0,5/mg/kg/dan	Povećanje prednizona $>$ 0,5 mg/kg/dan
Dodat NSAID ili hidroksihlorokvin zbog aktivnosti SLE	Nova th: ciklofosamid, azatioprin, metotrexat hospitalizacija zbog aktivnosti SLE
\geq 1,0 povećanja skora opšte procene lekara (PGA), ali ispod 2,5	Povećanje opšte procene lekara (PGA) $<$ 2,5

Prilog 4. **ECLAM** (European Consensus Lupus Activity Measurement)

MANIFESTACIJE		Br. poena
1. Opšte pojave: Temperatura Zamor	Bilo šta od sledećeg: Dokumentovana bazalna jutarnja temperatura od 37,5 koja nije uzrokovana infekcijom. Subjektivni osećaj neuobičajenog umora.	0,5
2. Zglobne pojave Artritis Evolutivna artralgiya	Bilo šta od sledećeg: Neerozivni artritis bar 2 periferna zgloba (ručje, MCP ili PIP). Nova pojava ili pogoršanje specifično lokalizovanog bola bez objektivnog nalaza u bar 2 periferna zgloba	1
3a. Aktivne mukokutane pojave: Eritem obraza Generalizovana ospa Diskoidna ospa Kožni vaskulitis Oralne ulceracije	Bilo šta od sledećeg: Fiksirani eritem, u nivou ili iznad kože jagodica obraza, koji šteti nazolabijalne brazde. Makulo-papulozna ospa koja nije izazvana lekovima, bilo gde na telu, i nije striktno zavisna od izloženosti suncu. Eritematozne, uzdignute naslage sa adherentnim keratotičnim ljuspama i začepljenjem folikula Uključivši digitalne ulceracije, purpuru, urtikariju, bulozne lezije. Oralne ili nazofaringealne ulceracije, obično bezbolne, koje je video lekar.	0,5
3b. Evolutivne mukokutane pojave	Ako je neka od gore navedenih mukokutanih pojava nova ili se pogoršava od poslednjeg pregleda, dodati 1 poen.	1
4. Miozitis*	Potvrđen povećanjem mišićnih enzima i/ili EMNG pregledom i/ili histološki	2

5. Perikarditis	Dokumentovan EKG-om ili trenjem ili ultrazvučnim nalazom	1
6. Crevne manifestacije: Intestinalni vaskulitis Sterilni peritonitis	Bilo šta od sledećeg: Dokazan akutni intestinalni vaskulitis Dokazan abdominalni izliv u odsustvu infekcije	2
7. Plućne manifestacije: Pleuritis Pneumonitis Pogoršavajuća dispnoja	Bilo šta od sledećeg: Klinički ili radiografski potvrđen pleuralni izliv u odsustvu infekcije Pojedinačne ili multiple senke na RTG-u pluća koje odražavaju aktivnu bolest, u odsustvu infekcije Zbog napredovanja zahvatanja intersticijuma	1
8. Evolutivne neuropsih. manifestacije*: Glavobolja/migrena Epi-napadi grčevi Moždani udar Organska moždana bolest Psihoza	Nova pojava ili pogoršanje bilo koje od sledećih: Skoro nastala, stalna ili povremena. Slabo reaguje na najčešće korišćene lekove, ali delimično ili potpuno reguje na kortikosteroide. Grand-mal ili petit-mal napadi, Jacksonovi udari, grčevi iz temporalnog lobusa, ili sindrom horeje, u odsustvu provocirajućih lekova ili poznatih metaboličkih poremećaja (npr. uremije, ketoacidoze ili elektrolitskog dizbalansa). Cerebralni infarkt ili hemoragija, potvrđen odgovarajućim instrumentima. Poremećaj memorije, orijentacije, percepcije i sposobnosti računanja. Disocijativni poremećaji u odsustvu provocirajućih lekova ili poznatih metaboličkih poremećaja	2
9. Bubrežne manifestacije*#: Proteinurija Urinarni cilindri	Bilo šta od sledećeg: Najmanje 500 mg/dan. Eritrocitni, hemoglobinski,	

Hematurija Porast s. kraljinina ili snižen klirens kreatinina	granulirani, tubularni ili mešoviti. Mikroskopska ili makroskopska.	0,5
9b. Evolutivne bubrežne pojave	Ako je neka od gore navedenih bubrežnih pojava nova ili se pogoršava od poslednja dva pregleda, dodati 2 poena.	2
10. Hematološke pojave: Nehemolizna anemija Hemolizna anemija* Leukocitopenija (ili limfocitopenija) Trombocitopenija	Bilo šta od sledećeg: Coombs-negativna normocitna hipohromna ili normohromna anemija bez retikulocitoze. Coombs-pozitivna hemolizna anemija, sa retikulocitozom i povišenim LDH, u odsustvu toksičnih lekova. Manje od 3500 /mm ³ leukocita (ili 1500/m ³ limfocita) u odsustvu toksičnih lekova. Manje od 100000/mm ³ u odsustvu toksičnih lekova	1
11.Ubrzana sedimentacija (SE)	>25 mm/h po Westergrenu ili komparabilnim metodama, a da nije u vezi sa sa drugim patološkim procesom	1
12a. Hipokomplementemija C3 CH50	Snižen nivo u plazmi bilo koje od sledećih komponenti: Radikalnom imunodifuzijom ili laserskom nefelometrijom Standardizovanim hemolitičkim metodama	1
12b. Evolutivna hipokomplementemija	Značajno snižen nivo bilo koje od gore navedenih komponenti (plus C4) u poredjenju sa poslednjim merenjem.	1
KONAČAN ZBIR		

*ako je ovaj sistem (ili manifestacija) jedini zahvaćeni (medju sistemima 1-10), dodati još 2 poena. # isključuju se bolesnici sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom. +Ako je konačan zbir broj koji nije ceo, zaokružiti ga na niži ceo broj za vrednosti koje su manje od 6, a na veći ceo broj za vrednosti veće od 6. Ako je zbir veći od 10, zaokružiti ga na 10.

Prema: Lam GK, Petri M. Assessment of systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol. 2005; 23(5 Suppl 39):S120-32.

Adaptirano iz: Vitali C. et al. European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE: Disease activity in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol. 1992;10(5):527-39.

Prilog 5. LAI (Lupus Activity Index)

I Ukupna ocena lekara	I	I	I	I
	0	1	2	3
II Simptomi:				
1. malaksalost	I	I	I	I
2. ospa	I	I	I	I
3. artritis	I	I	I	I
4. serozitis	I	I	I	I
III Zahvat organskih sistema:				
1. nervni	I	I	I	I
2. bubrežni	I	I	I	I
3. plućni	I	I	I	I
4. hematopoetski	I	I	I	I
IV Lečenje:				
1. Prednizon :	1-15 mg/dnevno	1		
	16-39 mg/dnevno	2		
	>40 mg/dnevno	3		
2. Imunosupresivni lekovi:	(bilo koji od CyP, CHB, AZA, MTX)	3		
V Laboratorisjki podaci:				
1. proteinurija: odsutna ili u tragu		0		
	< 500 mg/24 h	1		
	500-3500 mg/24 h	2		
	> 3500 mg/24 h	3		
2. anti-DNK antitela		0, 1, 2 ili 3		
3. C3, C4 ili CH50		0, 1, 2 ili 3		

Vrednost LAI je aritmetički prosek sledećih vrednosti: 1. deo I 2. prosek četiri vrednosti II dela, 3. maksimalna vrednost u III delu, 4. prosek dve vrednosti IV dela, 5. prosek tri vrednosti V dela

Prilog 6. Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for SLE*- SLICC/ACR Damage Index (SDI)

MANIFESTACIJE	Br. poena
Očne	
Katarakta	1
Promene na retini ili atrofija očnog nerva	1
Neuropsihijatrijske	
Kognitivni poremećaji (npr. poremećaj memorije, poteškoće sa računanjem, slaba koncentracija, poteškoće sa pisanjem i čitanjem, narušen nivo percepcije) ili psihoza	1
Epi napadi koji zahtevaju lečenje tokom 6 meseci	1
Cerebrovaskularni događaj (ako ih je >1, poena 2)	1(2)
Kranijalna ili periferna neuropatija (izuzimajući optičku)	1
Transverzalni mijelitis	1
Bubrežne	
Procenjena ili izmerena GFR <50%	1
Proteinurija $\geq 3,5$ g/24h	1
ili	
Terminalna bubrežna insuficijencija (nezavisno od dijalize ili transplantacije)	3
Plućne	
Plućna hipertenzija	1
Plućna fibroza	1
Shrinking lung (rtg)	1
Pleuralna firoza (rtg)	1
Plućni infarkt (rtg)	1
Kardiovaskularne	
Angina ili aorto-koronarni by-pass	1
Infarkt miokarda (ako je >1, poena 2)	1(2)
Kardiomiopatija	1
Oboljenje srčanih zalistaka (sistolni ili dijastolni šum >3/6)	1
Perikarditis (u trajanju od 6 meseci) ili perikardiotomija	1
Periferne vaskularne	
Klaudikacije	1
Manji gubitak tkiva (npr. resorpcija jagodice prsta)	1
Veliki gubitak tkiva (npr. gubitak prsta ili ekstremiteta), ako je na više od 1 mesta, 2 poena	1(2)
Venska tromboza sa otokom, ulkusom, ili venska staza	1
Gastrointestinalne	
Infarkt ili resekcija creva ispod nivoa duodenuma, bilo kog uzroka (ako je na više mesta, 2 poena)	1(2)
Mezenterijalna insuficijencija	1
Hronični peritonitis	1
Striktore ili operativni zahvat na gornjim delovima GIT	1
Muskuloskeletne	
Mišićna atrofija ili slabost	1
Deformišući ili erozivni artritis	1
Osteoporozna sa frakturom ili kolaps pršljenkog tela (izuzimajući avaskularnu nekrozu)	1
Avaskularna nekroza (ako je >1, poena 2)	1(2)
Osteomijelitis	1

Kožne	
Hronična ožiljna alopecija	
Respiratorne ožiljne promene izvan kapilicijuma	
Kožne ulceracije (izuzimajući venske) duže od 6 meseci	
Insuficijencija gonada	1
Diabetes mellitus (nezavisno od lečenja)	1
Malignitet (ako je >1, poena 2)	1(2)

* Oštećenje (ireverzibilna promena, nije odraz aktivnosti bolesti), nastalo nakon pojave bolesti, potvrđeno kliničkim ispitivanjem, prisutno najmanje 6 meseci.

Prilog 7. **Kratki upitnik o zdravstvenom stanju SF-36**

Ova anketa ispituje vaše stavove o sopstvenom zdravlju. Ovi podaci će pomoći da pratimo kako se osećate i koliko ste spremni da obavljate uobičajene aktivnosti. Hvala što ste odvojili vreme za ovu anketu!

Za svako pitanje, molimo da obeležite ■ u jednom kvadratu koji najbliže opisuje vaš odgovor.

1. Uopšteno, da li biste rekli da je vaše zdravlje:

Odlično Vrlo dobro Dobro Slabo Loše

2. U poredjenju sa stanjem od pre godinu dana, kako biste uopšteno ocenili vaše zdravlje sada?

Mnogo je bolje sada nego pre jedne godine	Nešto je bolje sada nego pre jedne godine	Skoro je isto kao pre jedne godine	Nešto je lošije sada nego pre jedne godine	Mnogo je lošije sada nego pre jedne godine
---	---	------------------------------------	--	--

3. Sledeća pitanja se odnose na aktivnosti koje biste mogli da obavljate tokom vašeg uobičajenog dana. Da li vas vaše zdravlje sada ograničava u ovim aktivnostima? Ako da, koliko?

Da, mnogo ograničava	Da, pomalo ograničava	Ne, uopšte ne ograničava
----------------------	-----------------------	--------------------------

a Naporne aktivnosti, kao što su trčanje, dizanje teških predmeta, učešće u teškim sportovima

b Umerene aktivnosti, kao što su pomeranje stola, guranje usisivača, vožnja biciklom, rad u bašti

c Dizanje ili nošenje stvari sa pijace

d Penjanje stepenicama nekoliko spratova

e Penjanje stepenicama jedan sprat

f Savijanje, klečanje, saginjanje

g Hodanje više od jednog kilometra

h Hodanje nekoliko stotina metara

i Hodanje stotinak metara

j Samostalno kupanje ili oblačenje

4. Koliko vremena ste, tokom poslednje 4 nedelje, kao posledicu fizičkog zdravlja, imali neke od sledećih problema pri obavljanju posla ili drugih redovnih dnevnih aktivnosti?

Sve vreme	Najveći deo vremena	Neko vreme	Malo vremena	Ni malo vremena
-----------	------------------------	---------------	-----------------	--------------------

a Skratili ste vreme potrošeno na rad ili u drugim aktivnostima

b Ostvarili ste manje nego što ste želeli

c Bili ste limitirani da obavite neku vrstu posla ili drugih aktivnosti

d Imali ste teškoća u obavljanju posla ili drugih aktivnosti (npr. trebalo je uložiti više napora)

5. Koliko vremena ste tokom poslednje 4 nedelje imali bilo koji od sledećih problema sa obavljanjem posla ili drugih redovnih dnevnih aktivnosti, a kao rezultat nekog emocionalnog problema (kao što su osećaj depresije ili anksioznosti)?

Sve vreme	Najveći deo vremena	Neko vreme	Malo vremena	Ni malo vremena
-----------	------------------------	---------------	-----------------	--------------------

a Skratili ste vreme potrošeno na rad ili u drugim aktivnostima

b Ostvarili ste manje nego što ste želeli

c Obavili ste posao ili druge aktivnosti manje pažljivo nego inače

6. Tokom poslednje 4 nedelje, u kojoj meri su vaše fizičko zdravlje ili emocionalni problemi otežavali vaše uobičajene društvene aktivnosti u porodici, sa prijateljima, susedima ili drugima?

Nisu uopšte	Pomalo	Umereno	Prilično	Izuzetno
-------------	--------	---------	----------	----------

7. Da li ste osećali telesni bol, i ako jeste, u kolikoj meri, tokom poslednje 4 nedelje?

Bez bola Vrlo blag Blag bol Umeren bol Težak bol Vrlo težak bol
bol

8. Koliko je tokom poslednje 4 nedelje bol ometao vaš normalan posao (uključujući i rad izvan kuće i kućne poslove)?

Nije uopšte Pomalo Umereno Prilično Izuzetno

9. Sledeća pitanja se odnose na to kako ste se osećali i kako su vam išle stvari od ruke, tokom poslednje 4 nedelje. Molimo vas da za svako pitanje date jedan odgovor koji najbliže opisuje kako ste se osećali. Koliko vremena tokom poslednje 4 nedelje...

Sve Najveći deo Neko Malo Ni malo
vreme vremena vreme vremena vremena

a ste se osećali da ste puni života?

b ste bili vrlo nervozni?

c ste se osećali tako utučeno da ništa nije moglo da vas razveseli?

d ste se osećali smireno i spokojno?

e ste imali puno energije?

f ste se osećali potišteno i depresivno?

g ste se osećali iscrpljenim?

h ste bili srećni?

i ste se osećali smireno?

10. Koliko vremena su vam tokom poslednje 4 nedelje fizičko zdravlje ili emocionalni problemi ometali društvene aktivnosti (kao što su posete prijateljima, rođacima itd.)?

Sve vreme	Najveći deo vremena	Neko vreme	Malo vreme	Ni malo vremena
-----------	---------------------	------------	------------	-----------------

11. Koliko je za vas tačna ili pogrešna svaka od sledećih tvrdnji?

	Potpuno tačna	Uglavnom tačna	Ne znam	Uglavnom pogrešna	Potpuno pogrešna
a Izgleda da se razbolim lakše nego drugi ljudi					
b Isto sam toliko zdrav kao bilo koga znam					
c Mislim da će mi se zdravlje pogoršati					
d Zdravlje mi je odlično					

Prilog 8. Skala intenziteta zamora (FSS)

Sledeća pitanja se odnose na Vaš zamor. Pod zamorom podrazumevamo osećaj umora, nedostatak energije ili potpunu fizičku iscrpljenost. Molimo Vas da pročitate svaku izjavu i izaberete broj od 1 do 7, gde broj 1 znači da se uopšte ne slažete sa izjavom, a broj 7 da se slažete u potpunosti. Molimo Vas da odgovorite na ova pitanja koja se odnose na prethodnih 14 dana.

	Uopšte se ne slažem				Slažem se u potpunosti		
1. Manje sam motivisan kada sam umoran/umorna.	1	2	3	4	5	6	7
2. Fizičke aktivnosti me zamaraju.	1	2	3	4	5	6	7
3. Lako se zamaram.	1	2	3	4	5	6	7
4. Zamor nepovoljno utiče na moje fizičke sposobnosti.	1	2	3	4	5	6	7
5. Zamor mi često stvara probleme.	1	2	3	4	5	6	7
6. Zamor me sprečava da obavljam dugotrajne fizičke radnje.	1	2	3	4	5	6	7
7. Zamor me ometa u ispunjavanju određenih dužnosti i obaveza.	1	2	3	4	5	6	7
8. Zamor me čini vrlo nemoćnim/nemoćnom.	1	2	3	4	5	6	7
9. Zamor nepovoljno utiče na moj posao, porodični ili društveni život.	1	2	3	4	5	6	7

ZNAČAJ KLINIČKIH I BIOHEMIJSKIH PARAMETARA ZA TOK, PROGNOZU I KVALITET ŽIVOTA BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM

Sažetak

Za uspješno lečenje i kontrolu SLE neophodna je precizna procena aktivnosti bolesti i kvaliteta života, kao i određivanje biloških markera u cilju primene adekvatne terapije, postizanja remisije bolesti i sprečavanja ili odlaganja oštećenja zahvaćenih organa i komplikacija lečenja.

Ciljevi ovog rada bili su: ispitivanje aktivnosti bolesti, stepena oštećenja organa i kvaliteta života bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom korišćenjem odgovarajućih upitnika i utvrđivanje njihove međusobne korelacije; određivanje prevalencije, specifičnosti i senzitivnosti anti-nukleozomskih antitela, anti-C1q antitela i serumskog i urinarnog monocitnog-hemoatraktant proteina-1 (MCP-1) i određivanje njihove moguće udruženosti sa aktivnim formama sistemskog eritemskog lupusa i lupusnog nefritisa.

Ispitivana grupa je obuhvatila 85 bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom. Kontrolnu grupu je činilo 30 zdravih ispitanika. Kod svih ispitanika pored standardnog kliničkog pregleda i dopunskih dijagnostičkih procedura određivani su i nivoi anti-nukleozomskih i anti-C1 q antitela, kao i serumski i urinarni nivoi MCP-1 ELISA metodom. Takođe je vršena procena aktivnosti bolesti korišćenjem upitnika SLEDAI, ECLAM, LAI i globalnom procenom lekara; procena oštećenja organa je vršena korišćenjem indeksa oštećenja SDI, kvalitet života je procenjen korišćenjem upitnika SF-36, a intenzitet zamora meren je Skalom zamora FSS.

Na osnovu izradjene studije se može zaključiti da aktivnost bolesti nije u korelaciji sa oštećenjem organa, kvalitetom života i intenzitetom zamora. Anti-C1q antitela i simultana pozitivnost anti-nukleozomskih, anti-C1q i anti-dsDNK antitela su udruženi sa aktivnošću lupusnog nefritisa. Urinarni MCP-1 pokazuje najveću udruženost sa aktivnim formama lupusnog nefritisa, jer je u visokoj pozitivnoj korelaciji sa stepenom proteinurije i u negativnoj korelaciji sa visinom glomerulske filtracije.

Ključne reči: anti-C1q antitela, anti-nukleozomska antitela, monocitni hemoatraktant protein-1, lupusni nefritis, sistemski eritemski lupus

The Significance of Clinical and Biochemical Parameters for the Course, Prognosis, and Quality of Life of Patients with Systemic Lupus Erythematosus

Summary

Successful treatment and control of SLE requires precise assessment of disease activity and quality of life, as well as determination of biologic markers in order to administer proper therapy, to achieve disease remission, or to prevent or delay damage to the involved organs and treatment complications.

This paper aimed to assess disease activity, degree of organ damage, and quality of life of SLE patients, using appropriate questionnaires and establishing their correlation; to determine the prevalence, specificity, and sensitivity of anti-nucleosome antibodies, anti-C1q antibodies, and serum and urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and to identify their possible association with active forms of SLE and lupus nephritis.

The studied group comprised 85 SLE patients, while 30 healthy examinees comprised the control group. In all examinees, in addition to standard clinical examination and supplementary diagnostic procedures, the levels of anti-nucleosome antibodies, anti-C1q antibodies, and serum and urinary MCP-1 were determined by way of the ELISA method. Disease activity was also assessed using the SLEDAI, ECLAM, and LAI questionnaires and by way of global physician assessment; organ damage was assessed using the SDI damage index, quality of life was assessed using the SF-36 questionnaire, and fatigue severity was measured using the FSS fatigue scale.

Based on the completed study, a conclusion may be drawn that disease activity did not correlate with organ damage, quality of life, and fatigue severity. Anti-C1q antibodies and simultaneous positivity of anti-nucleosome, anti-C1q and anti-dsDNA antibodies were associated with lupus nephritis activity. Urinary MCP-1 demonstrated a highest association with active lupus nephritis forms, being in high positive correlation with the degree of proteinuria and in negative correlation with glomerular filtration rate.

Key words: anti-C1q antibodies, anti-nucleosome antibodies, monocyte chemoattractant protein-1, lupus nephritis, systemic lupus erythematosus