

# Plućne manifestacije u bolesnika s reumatoidnim artritisom

---

**Vidanec, Domagoj**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:233204>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-02**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Domagoj Vidanec**

**PLUĆNE MANIFESTACIJE U**  
**BOLESNIKA S REUMATOIDNIM**  
**ARTRITISOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Domagoj Vidanec**

**PLUĆNE MANIFESTACIJE U**  
**BOLESNIKA S REUMATOIDNIM**  
**ARTRITISOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek na Odjelu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju.

Mentor rada: prof. dr. sc. Jasminka Milas-Ahić, dr. med.

Rad ima 32 stranice i 11 tablica.

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Definicija</b> .....	1
<b>1.2. Epidemiologija</b> .....	1
<b>1.3. Etiologija</b> .....	1
<b>1.4. Klinička slika</b> .....	2
<b>1.5. Dijagnoza</b> .....	3
<b>1.6. Liječenje</b> .....	4
<b>2. CILJEVI</b> .....	9
<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	10
<b>3.1. Ustroj studije</b> .....	10
<b>3.2. Ispitanici</b> .....	10
<b>3.3. Metode</b> .....	10
<b>3.4. Statističke metode</b> .....	10
<b>4. REZULTATI</b> .....	12
<b>5. RASPRAVA</b> .....	19
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	22
<b>7. SAŽETAK</b> .....	23
<b>8. SUMMARY</b> .....	24
<b>9. LITERATURA</b> .....	25
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	32

## POPIS KRATICA

ACR – Američki koledž za reumatologiju (engl. *American College of Rheumatology*)

Anti-CCP – antitijelo na ciklički citrulinski peptid (engl. *anti-cyclic citrullinated peptide antibodies*)

bDMARD – biološki DMARD (engl. *biological disease modifying antirheumatic drugs*)

CRP – C-reaktivni protein (engl. *C-reactive protein*)

csDMARD – konvencionalni sintetski DMARD (engl. *conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs*)

DAD – difuzno alveolarno oštećenje (engl. *diffuse alveolar damage*)

DAS28 – indeks aktivnosti bolesti 28 (engl. *Disease Activity Score 28*)

DIP – deskvamirajuća intersticijska pneumonija

DLCO – difuzijski kapacitet pluća za ugljikov monoksid (engl. *diffusing capacity for carbon monoxide*)

DMARD – lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*)

FVC – forsirani vitalni kapacitet (engl. *forced vital capacity*)

HCQ – hidroksiklorokin

HLA – humani leukocitni antigen (engl. *human leukocyte antigen*)

HRCT – kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije (engl. *high resolution computed tomography*)

IL-1 – interleukin 1

IL-6 – interleukina 6

ILD – intersticijska plućna bolest (engl. *Interstitial lung disease*)

JAK – Janus kinaza

LEF – leflunomid

LIP – limfocitna intersticijska pneumonija

MTX – metotreksat

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*)

NSIP – nespecifična intersticijska pneumonija (engl. *nonspecific interstitial pneumonia*)

OP – organizirajuća pneumonija

RA – reumatoidni artritis

RF – reumatoidni čimbenik (engl. *rheumatoid factor*)

RTG – rendgen

SE – sedimentacija eritrocita

SSZ – sulfasalazin

TNF – tumorski faktor nekroze (engl. *tumor necrosis factor*)

tsDMARD – ciljani sintetski DMARD (engl. *targeted synthetic disease modifying antirheumatic drugs*)

TYK2 – tirozin kinaza 2 (engl. *tyrosine kinase 2*)

UIP – uobičajena intersticijska pneumonija (engl. *usual interstitial pneumonia*)

## 1. UVOD

### 1.1. Definicija

Reumatoidni artritis (RA) bolest je definirana kao sistemski autoimuni poremećaj nepoznatog porijekla. Karakterizirana je upalnim promjenama sinovijalnog tkiva zglobova, hrskavice i kosti, a rjeđe oštećuje i izvanzglobne organe uključujući srce, bubrege, pluća, probavni sustav, oči, kožu i živčani sustav (1, 2).

### 1.2. Epidemiologija

Zabilježeno je da RA pogađa 0,1 – 2 % svjetske populacije (3). Zastupljenost bolesti u zemljama Europe i Sjeverne Amerike iznosi 0.5 – 1 % (4). U meta analizi iz 2021. godine najviša prosječna pojavnost bila je u Sjevernoj Americi (1,46 %), a najniža u Aziji (0,34 %) (3). Pojavnost RA-a češća je dva do tri puta u žena nego u muškaraca te, iako se može pojaviti u bilo kojoj dobi, vrhunac incidencije je u dobi od 50 godina (4).

U 30 – 40 % bolesnika s RA-om javlja se zahvaćenost dišnog sustava, a kod 10 – 20 % oboljelih je prva manifestacija bolesti. Generalno, plućne manifestacije uzrokuju 10 – 20 % smrtnih slučajeva i prepoznate su kao drugi najčešći uzrok smrti u bolesnika s RA-om (5).

### 1.3. Etiologija

Etiologija RA-a nije u potpunosti poznata, no općeprihvaćeno je stajalište o RA-u kao multifaktorijalnoj bolesti u kojoj kompleksne interakcije između karakteristika domaćina i okolišnih čimbenika određuju ukupan rizik za razvoj, težinu i trajanje bolesti. Navedeno uključuje genetske čimbenike koji predstavljaju najveći rizik za razvoj RA-a. Hormonski, reproduktivni i neuroendokrinološki pokazatelji poznati su čimbenici koji doprinose razvoju bolesti s obzirom na to da je povećana pojavnost bolesti kod žena. Stanja povezana s naglim padom u razini estrogena, kao što su rana menopauza, stadij postmenopauze, puerperij i antiestrogeni lijekovi (selektivni modulatori estrogenskih receptora, inhibitori aromataze), identificirani su kao dosljedni čimbenici rizika za razvoj RA-a (6). Na genetsku predispoziciju ukazuju podatci da pozitivna obiteljska anamneza za RA povećava rizik za tri do devet puta.



Studije rađene na blizancima otkrile su da genetski čimbenici određuju 50 – 60 % rizika za razvoj RA-a. Rizik kod jednojajčanih blizanaca roditelja oboljelih od RA iznosi 9 – 15 %, što je do četiri puta viši rizik od rizika kod dvojajčanih blizanaca, te znatno više od rizika opće populacije. Također, bliski srodnici imaju rizik za razvoj RA-a koji varira od dva do pet puta te je jednako zastupljen i kod muškaraca i kod žena. Najveći utjecaj za razvoj RA-a pokazuje HLA-DRB1 područje koje kodira HLA-DRB1 lanac. Navedena sekvenca omogućuje vezanje specifičnog peptida za molekulu humanog leukocitnog antigena (HLA) antigen-prezentirajućih stanica, što je prepoznato od strane T stanica i na kraju dovodi do autoimune reakcije. Ostali lokusi i geni uključeni u upalne puteve povezane s RA-om uključuju PADI4, PTPN22, CTLA4, STAT4, TNFAIP3, TRAF1-C5, CD40 (1, 4, 6).

Osim gore navedenih rizičnih čimbenika, okoliš, također, igra važnu ulogu u određivanju konačnog rizika obolijevanja. Proučavani su brojni faktori rizika iz okoliša, životnih navika i ponašanja ljudi pri čemu je utvrđeno kako je konzumacija duhanskih proizvoda najznačajniji i najčešće identificirani čimbenik rizika. Rizik se znatno povećava s dugotrajnošću pušačke anamneze te brojem dnevno konzumiranih cigareta. Sukladno tome, istraživanja su pokazala kako prestanak pušenja smanjuje rizik od razvoja RA-a dovodeći ga na razinu osoba koje nikada nisu pušile nakon razdoblja od 20 do 30 godina. Niža razina obrazovanja, visoka porođajna masa i pretilost pokazali su se umjereno povezani s višim rizikom za razvoj RA-a. S druge strane, faktore povezane s nižim rizikom čine umjerena konzumacija alkohola i dojenje. Nadalje, izloženost silikonskoj prašini, zagađenju zraka i ultraljubičastim zrakama pokazali su se umjereno povezani s rizikom od razvoja RA-a. Mikrobiom je područje intenzivnog istraživanja i može se smatrati okolišnim čimbenikom rizika. Novija istraživanja ukazuju na povezanost crijevne disbioze s razvojem velikog broja upalnih reumatskih bolesti uključujući i RA (4, 6, 7).

#### **1.4. Klinička slika**

RA obično karakterizira postupni početak simptoma, ali tijekom vremena bolest napreduje i postupno se pogoršava (2). Bolest je sistemski autoimuni poremećaj koje se očituje simetričnim perifernim poliartritisom koji uglavnom zahvaća male zglobove. Tipični simptomi RA-a uključuju bol u jednom ili više zglobova tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci te jutarnju ukočenost koja traje više od jednoga sata, a obično se poboljšava vježbanjem. Bilo koji zglob može biti zahvaćen, ali najčešće su to proksimalni interfalangealni, metakarpofalangealni i

metatarzofalangealni zglobovi, dok su rjeđe zahvaćeni koljeno, rame, gležanj i kuk. U nekim slučajevima, bolest se može razviti iz asimetričnog oligoartritisa ili poliartritisa, a rijetko i iz monoartritisa (8, 9).

Izvanzglobne manifestacije RA-a javljaju se kod približno 40 % bolesnika, bilo na početku ili tijekom trajanja bolesti. Pojavnost izvanzglobnih manifestacija najčešće se uočava kod pacijenata s teškom, aktivnom bolešću i povezana je s povećanom smrtnosti (10). Reumatoidni čvorići najčešća su izvanzglobna manifestacija prisutna kod otprilike 30 % bolesnika (11). Bolesti kardiovaskularnog sustava najčešći su uzrok smrti kod osoba oboljelih od RA-a. Uspoređujući s općom populacijom, bolesnici s RA-om imaju dvostruko veći rizik od infarkta miokarda te do 50 % povećani rizik od smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti (12). Zahvaćenost respiratornog sustava javlja se kod 30 – 40 % bolesnika s RA što ga čini drugim vodećim uzrokom smrti (13). Kod 20 – 30 % bolesnika respiratorna komplikacija prva je manifestacija reumatoidnog artritisa prethodeći zglobnim simptomima (5). Kod drugih pacijenata oboljelih od RA-a, respiratorne se manifestacije javljaju unutar prvih pet godina nakon postavljene dijagnoze (14). Neurološke komplikacije u oboljelih od RA-a obuhvaćaju periferni ili centralni živčani sustav uključujući simptome od naglog smrtnog ishoda do blage parestezije. Većina komplikacija posljedica je upale zglobova koja pritišće ili prodire u leđnu moždinu, periferne živce ili neuralno tkivo. Cervikalna mijelopatija najčešća je manifestacija centralnog živčanog sustava prijavljena kod 50 % bolesnika s RA-om (15). Anemija se javlja kod 31,5 % bolesnika s RA što je trostruko više u odnosu na opću populaciju (16), dok su najčešće oftalmološke manifestacije keratokonjunktivitis sicca, episkleritis, skleritis, promjene na rožnici i retinalni vaskulitis (17).

## **1.5. Dijagnoza**

Točna i pravovremena dijagnoza ključna je za učinkovitije upravljanje simptomima te sprječavanje razvoja komplikacija. Rani dijagnostički postupak omogućuje prepoznavanje bolesti u početnim fazama te se kod 90 % bolesnika može spriječiti ili značajno usporiti progresija bolesti, nepovratno oštećenje zglobova i invaliditet (18). Bolest se dijagnosticira na temelju kliničke slike, procjene faktora rizika, obiteljske anamneze, kliničkog pregleda, procjene stanja zglobova ultrazvučnom sonografijom te procjene laboratorijskih markera poput povišenih razina C-reaktivnog proteina (CRP) i sedimentacije eritrocita (SE) u serumu te otkrivanja biomarkera specifičnih za RA (19). Najnovija klasifikacija uključuje četiri

biomarkera važna za dijagnozu RA-a: reumatoidni čimbenik (RF), antitijelo na ciklički citrulinski peptid (anti-CCP), SE i CRP (20). Međutim, postojeći biomarkeri imaju ograničenja u pogledu postavljanja dijagnoze RA-a. Na primjer, osjetljivost i specifičnost RF-a je otprilike 85 %. Kako bi se poboljšala učinkovitost dijagnoze, anti-CCP i RF zajedno se primjenjuju. Međutim, osjetljivost i specifičnost ovih dvaju markera ne razlikuje se značajno, stoga su potrebni dodatni dijagnostički markeri koji nadopunjuju postojeće. Biomarkeri koji se aktualno koriste u dijagnosticiranju RA-a odražavaju status upale i imuniteta među pacijentima s RA-om, a smatra se da će novi biomarkeri predstavljati različite fiziološke promjene kod RA-a, osim upale i imunološkog statusa (21). Klasična radiografija kod većine pacijenata nije od presudne važnosti u postavljanju dijagnoze (22), no rendgenska snimka šaka i stopala trenutno ostaje zlatni standard za praćenje progresije strukturnog oštećenja i utvrđivanje prisutnosti erozivnog oblika bolesti (23).

## 1.6. Liječenje

Kako bi se smanjili simptomi i spriječila progresija bolesti, liječenje RA uključuje primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) i glukokortikoida. Pacijenti s ranom dijagnozom RA-a mogu imati koristi od ove vrste terapije budući da lijekovi uzrokuju inhibiciju upalnih medijatora što dovodi do ublažavanja upale i drugih simptoma bolesti (24). Preporučeno je NSAID kao prvi izbor uključuju ibuprofen, naproksen, kalijev diklofenak i natrijev diklofenak za pacijente s blagom, umjerenom ili visokom aktivnošću bolesti (24, 25).

Lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (DMARD) u kombinaciji s glukokortikoidima koriste se kao terapijske opcije prvog izbora, a njihova primjena trebala bi započeti čim je potvrđena dijagnoza reumatoidnog artritisa kako bi se postigla remisija i spriječilo povećanje aktivnosti bolesti (26). NSAID se primjenjuju za simptomatsku kontrolu dok djelovanje sintetskih ili bioloških DMARD-ova ne postane učinkovito, a obično u najmanjoj dozi i u što kraćem vremenskom razdoblju (27). DMARD-ovi su vrsta lijekova koji se koriste kako bi potaknuli remisiju suprimirajući autoimunu aktivnost i odgađajući ili sprječavajući oštećenje zglobova. DMARD-ovi su lijekovi s odgođenim početkom djelovanja koje traje između šest tjedana i šest mjeseci. Mogu se podijeliti u tri skupine: konvencionalni sintetski DMARD-ovi (csDMARD), biološki DMARD-ovi (bDMARD) i ciljani sintetski DMARD-ovi (tsDMARD) (28). csDMARD-ovi se obično koriste kao terapija prvog izbora za novo dijagnosticirane pacijente s RA-om. bDMARD-ovi ili tsDMARD-ovi preporučuju se ako terapija prvog izbora nije

podnošljiva ili nije učinkovita (29). csDMARD-ovi su heterogena skupina lijekova koja uključuje metotreksat (MTX), leflunomid (LEF), hidroksiklorokin (HCQ) i sulfasalazin (SSZ). Njihovi mehanizmi djelovanja dovode do nespecifične supresije pretjerano aktivnog imunološkog sustava (2). Smjernice Američkog koledža za reumatologiju (ACR) za liječenje RA-a iz 2021. godine navode MTX kao prvu liniju liječenja RA-a zbog njegove učinkovitosti i sigurnosnog profila, fleksibilne primjene te niske cijene. Može se primijeniti u obliku monoterapije, ali i u kombinaciji s drugim lijekovima. Inhibicija biosinteze purina i proizvodnje citokina, kao i aktivacija adenozijskih receptora, dovode do protuupalnih svojstava MTX-a. Oralna primjena MTX-a preporučuje se u odnosu na druge načine primjene za pacijente koji nisu prethodno liječeni DMARD-ovima (30). Toksični učinci javljaju se rijetko i uglavnom su gastrointestinalni, jetreni, hematološki i plućni, a uključuju proljev, mučninu, oštećenje jetre, trombocitopeniju, leukopeniju, plućnu fibrozu i pneumonitis (31). Usporedba profila učinkovitosti i sigurnosti LEF-a i MTX-a pokazala je sličnu učinkovitost i nešto niži sigurnosni profil za LEF, zbog većeg povećanja jetrenih enzima (32). LEF se može koristiti kao alternativna opcija liječenja za pacijente koji ne toleriraju MTX (2). HCQ je lijek koji se koristi u liječenju malarije, ali zbog svojih imunomodulatornih učinaka može biti alternativna opcija u liječenju RA (33). Glavna prednost HCQ-a je što ne dovodi do mijelosupresivne, bubrežne ili jetrene nuspojave. Međutim, pri višim je dozama moguć razvoj retinopatije (34). Nadalje, SSZ je lijek sa protuupalnim i imunosupresivnim učincima. Njegova učinkovitost slična je onoj LEF-a, ali uporaba SSZ-a je ograničena zbog njegovih nuspojava, kao što su osip, urtikarija, mučnina i proljev (35). bDMARD-ovi su novija opcija za liječenje RA-a koja djeluje ciljano na specifične molekule ili molekularne puteve uključene u upalne procese ove bolesti (35). Podjela bDMARD-ova trenutno dostupnih za uporabu u RA-u uključuje inhibitore tumorskog faktora nekroze alfa (TNF-alfa), inhibitor kostimulacije CD80/CD86, inhibitore interleukina 6 (IL-6), monoklonalno antitijelo usmjereno na CD-20 i antitijelo protiv interleukina 1 (IL-1) (36). Inhibitori TNF-alfa bili su prvi bDMARD-ovi odobreni za liječenje RA-a. Poznato je da je TNF-alfa ključni citokin u patogenezi RA-a s ulogama koje uključuju indukciju drugih proupalnih citokina, aktivaciju leukocita, endotelnih stanica i sinovijalnih fibroblasta, supresiju regulatornih T stanica i aktivaciju osteoklasta (37). Trenutno je pet inhibitora TNF-alfa dostupno za uporabu u liječenju RA-a – infliksimab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol i etanercept (36). Abatacept je rekombinantni fuzijski protein koji djeluje tako da selektivno inhibira aktivaciju T stanica vezujući se za CD80 i CD86 na antigen prezentirajućim stanicama. Također je dokazano da abatacept ima učinke na druge stanice i procese uključene u patogenezu RA uključujući migraciju makrofaga, aktivaciju B stanica i proizvodnju upalnih

medijatora kao što su interleukini, CRP i interferon (38). Primjena je abatacepta pokazala povećane stope remisije u usporedbi s monoterapijom metotreksatom, kako kod pacijenata koji nisu prethodno liječeni metotreksatom, tako i kod onih s neadekvatnim odgovorom na metotreksat (36). Tocilizumab i sarilumab antagonisti su receptora za IL-6 pri čemu je IL-6 ključni citokin uključen u patogenezi RA. Inhibitori IL-6 pokazali su se učinkovitim kada su dodani MTX-u ili kao monoterapija kod pacijenata kod kojih MTX nije ostvario željene učinke, ali i kod pacijenata s nedovoljnim odgovorom na inhibitore TNF-a alfa (39). Rituksimab je kimerično monoklonsko antitijelo koje cilja molekulu CD20 izraženu na površini B stanica. Primarno je korišten u liječenju ne-Hodgkinovog limfoma, a kasnije je odobren i za liječenje RA-a koji ne reagira adekvatno na drugu terapiju, uključujući nezadovoljavajući odgovor na inhibitore TNF-a alfa (40). Anakinra je rekombinantni humani antagonist receptora za IL-1 koji, iako je odobren za liječenje RA u nekoliko zemalja, manje je učinkovit od drugih bDMARD-ova. Naime, zbog otežanog rasporeda doziranja koje uključuje dnevne potkožne injekcije, rijetko se koristi. Glavni nedostatak povezan s primjenom bDMARD-ova je povećan rizik od infekcija (36). Opći rizik od infekcije, također, ovisi o dodatnim čimbenicima rizika kao što su istodobna uporaba glukokortikoida, dob pacijenta i komorbiditeti (41). Infekcije koje posebno zabrinjavaju uključuju reaktivaciju latentne tuberkuloze, osobito s TNF inhibitorima. Također je zabilježena reaktivacija virusa hepatitisa B pri čemu je najveći rizik primijećen kod rituksimaba (36). Pokazano je da abatacept, u usporedbi s drugim bDMARD-ovima, osobito TNF inhibitorima, nosi manji rizik od infekcija koje uzrokuju hospitalizaciju (42). S druge strane, pri upotrebi bDMARD-ova nema potvrđenog povećanog rizika od maligniteta uključujući tumore solidnih organa, limfome i melanome (43). Za razliku od bDMARD-ova, predstavnici tsDMARD-ova inhibitori Janus kinaze (JAK) ne ciljaju izvanstanične proteine, već nastoje inhibirati unutarstanične proteine (44). Obitelj JAK-a sastoji se od četiri člana (JAK1, JAK2, JAK3, tirozin kinaza 2 (TYK2)). Tofacitinib, ima učinak na sve JAK-ove (JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, u manjoj mjeri) djelujući kao kompetitivni inhibitor ATP veznog mjesta JAK-a, što dovodi do inhibicije aktivacije JAK-a i povezanih putova. Kao rezultat, količine citokina kao i njihova proizvodnja su smanjene, a imunološki odgovor je modificiran. Drugi JAK inhibitori poput baricitiniba (JAK1/JAK2), upadacitiniba (JAK1) ili filgotiniba (JAK1) djeluju samo neke članove obitelji JAK, što je bitno radi smanjenja nuspojava, koje su usporedive s onima bioloških lijekova (45).

## 1.7. Intersticijska bolest pluća

Intersticijska plućna bolest (ILD) najčešća je plućna manifestacija i čest uzrok smrti u oboljelih od RA-a. Osobe s RA-om imaju tri do četiri puta veći rizik od razvoja ILD-a u usporedbi s općom populacijom, a primjenom radioloških kriterija otkrilo bi se i znatno više pacijenata. Ovisno o dobi, trajanju bolesti i trajanju praćenja oboljelih, ILD se javlja u 4 – 8 % pacijenata s RA-om (46). ILD se obično javlja kao komplikacija dugotrajne bolesti, međutim može biti i početna manifestacija kod otprilike 10 % pacijenata. Za razvoj RA-ILD-a glavni rizični faktori su: starija dob, pušenje, muški spol, povišene vrijednosti anti-CCP-a i RF-a te teži oblik RA-a (5). Što se tiče etiopatogeneze, istraživanja iznose hipotezu da upala može biti rani događaj u ILD-u koji započinje regrutiranjem imunoloških stanica u intersticij pluća s posljedičnim oštećenjem epitela i endotela. U ovoj fazi proces je još uvijek reverzibilan, stoga rana dijagnoza i liječenje dovode do rješavanja upale s malo ili bez posljedica. Međutim, ako proces napreduje, dolazi do abnormalnog pokušaja popravka oštećenja izazvanog upalom s aktivacijom rezidentnih fibroblasta i takozvanom "epitelno-mezenhimalnom tranzicijom". Pokreće se fibrozni odgovor što dovodi do progresivnog i nepovratnog poremećaja mikrostrukture i makrostrukture pluća te oštećenja plućne fiziologije sve do respiratornog zatajenja unutar nekoliko mjeseci ili godina. Najčešći oblici ILD-a su uobičajena intersticijska pneumonija (UIP) i nespecifična intersticijska pneumonija (NSIP), koje čine 40 – 60 % i 11 – 30 % slučajeva (47). Postoje i druge vrste ILD-a koje se pojavljuju rjeđe, poput limfocitne intersticijske pneumonije (LIP), organizirajuće pneumonije (OP), deskvamirajuće intersticijske pneumonije (DIP) povezane s pušenjem te difuzno alveolarno oštećenje (DAD) (48). Bolest se najčešće klinički prezentira između 50. i 60. godine života. Simptomi se mogu javiti na samom početku bolesti ili kasnije kada veći dio plućnog parenhima bude zahvaćen bolešću. Najučestalije tegobe na koje se bolesnici žale su zaduha u naporu i suhi nadražajni kašalj, a rjeđe povišena tjelesna temperatura i bolovi u prsima. Problem dijagnoze ILD-RA-a leži u tome što navedene tegobe vrlo često ostanu neprepoznate budući da bolesnici s RA-om često ne mogu podnositi napor zbog osnovne bolesti. Za dijagnozu ILD-RA-a potrebna je klinička prezentacija bolesti, laboratorijski nalazi, testovi plućne funkcije i kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije (HRCT). Od testova plućne funkcije bitna je spirometrija za mjerenje plućnih volumena, forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) te difuzijskog kapaciteta pluća za ugljikov monoksid (DLCO) (49). Kada su vrijednosti DLCO-a manje od 70 % od očekivane vrijednosti potrebno je provesti daljnju dijagnostiku HRCT-om. Od slikovnih pretraga, rendgen (RTG) srca i pluća

je inicijalna pretraga koja može biti uredna u ranom stadiju bolesti, a potom se radi HRCT koji je puno osjetljivija i specifičnija pretraga jer može uočiti rane promjene plućnog parenhima i pleure. Saćasta pluća te promjene tipa mliječnog stakla uz retikulonodularna ili retikularna zasjenjenja donjih plućnih režnjeva karakterističan su i najčešći nalaz kod ILD-RA-a. Specifičan nalaz UIP-a su saćasta pluća perifernih područja uz retikularni uzorak i trakcijske bronhiektazije koje se mogu otkriti u oko trećine pacijenata. Najrjeđi nalaz je nalaz OP-a u obliku promjena tipa mliječnog stakla te područja subpleuralne konsolidacije (50). Liječenje ILD-RA-a započinje terapijom sistemskim glukokortikoidima. Ako u bolesnika nema odgovora na glukokortikoidnu terapiju, dodaju se imunosupresivi poput azatioprina, metotreksata i ciklofosfamida (51). Ako na HRCT-u postoje fibrozne promjene, preporuča se uvođenje antifibrotičke terapije nintedanibom radi usporavanja progresije bolesti (52). U završnom stadiju bolesti transplantacija pluća je moguća opcija (53). Važno je naglasiti da je prognoza ILD-a povezana s RA-om ili drugim bolestima vezivnog tkiva bolja nego kod idiopatskog ILD-a (5).

## 2. CILJEVI

Cilj istraživanja bio je:

- ispitati povezanost demografskih obilježja, navika, kliničkih obilježja, prisutnost RF i anti-CCP protutijela s pojavnošću plućnih manifestacija u bolesnika s reumatoidnim artritismom



### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Presječna studija na povijesnim podacima.

#### 3.2. Ispitanici

U istraživanju je sudjelovalo 97 pacijenata s dijagnosticiranim reumatoidnim artritismom koji se redovito prate tijekom petogodišnjeg razdoblja (1.1.2019. – 31.12.2023.) na Odjelu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, KBC-a Osijek. Isključeni su ispitanici koji nisu imali dostupne sve potrebne laboratorijske podatke.

#### 3.3. Metode

Podatci su prikupljeni iz povijesti bolesti ispitanika pri Zavodu za reumatologiju, kliničku imunologiju ili alergologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Bilježili su se demografski podaci (dob, spol, datum postavljanja dijagnoze, komorbiditeti), podaci o kliničkim manifestacijama (dispneja, suhi kašalj, respiratorna insuficijencija) te indeks aktivnosti bolesti DAS28 prije uvođenja biološke terapije. Također, prikupljeni su laboratorijski podaci s datumom postavljanja dijagnoze (CRP, SE, RF, anti-CCP, anti-RO, anti-LA). Bilježilo se postojanje radioloških promjena i metode prikaza (RTG, HRCT), testovi plućne funkcije (DLCO, FVC) te vrsta primijenjene terapije (DMARD, glukokortikoidi, biološka terapija)

#### 3.4. Statističke metode

Kategorički podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim varijablama testirane su  $\chi^2$  testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli

testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Kontinuirane varijable su opisane medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike u kontinuiranim podacima između dvije nezavisne skupine testirane su Mann Whitneyevim U testom. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.023 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024*)

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 97 ispitanika od kojih je 18 (18,6 %) muškaraca, a 79 (81,4 %) je žena. Pušača je 30 (30,9 %), a manji broj ispitanika imalo je zabilježen kardiovaskularni ili cerebrovaskularni incident. Plućne manifestacije ima 25 (25,8 %) ispitanika (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika

	Broj (%) ispitanika
<b>Spol</b>	
Muškarci	18 (18,6)
Žene	79 (81,4)
<b>Rizici</b>	
Pušač	30 (30,9)
Kardiovaskularni incident	2 (2,1)
Cerebrovaskularni incident	7 (7,2)
Prsiutne plućne manifestacije	25 (25,8)

Medijan dobi ispitanika je 63 godine, u rasponu od 26 do 90 godina, a medijan dobi kod postavljanja dijagnoze je 57 godina, u rasponu od 15 do 85 godina. Medijan trajanja bolesti je 5 godina, a broj linija liječenja biološkim lijekovima je do 4 (Tablica 2).

Tablica 2. Mjere sredine i raspršenja dobi, dobi kod dijagnoze, trajanja bolesti i broja linija liječenja biološkim lijekovima

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
Dob (godine)	63 (54 – 72)	26 - 90
Dob kod dijagnoze (godine)	57 (49 – 67)	15 – 85
Trajanje bolesti (godine)	5 (2 – 7)	0 – 35
Broj linija liječenja biološkim lijekovima	0 (0 – 1)	0 – 4

Vrijednosti biokemijskih pokazatelja prikazani su u Tablici 3.

Tablica 3. Mjere sredine i raspršenja biokemijskih pokazatelja

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
DLCO [%]	81 (75 – 100)	63 – 104
FVC [%]	86 ( 70 – 113)	52 – 121
CRP [mg/L]	21,8 (7,85 – 75,03)	0,7 – 136
SE [mg/L]	54 (29 – 80)	7 – 130
RF [IU/ml]	89 (13 – 287)	8 – 4750
Anti-CCP [IU/ml]	174 (6 – 904)	0 – 2770
DAS28	5,78 (5,23 – 6,35)	4,26 – 7,48

DLCO – difuzijski kapacitet za ugljikov monoksid; FVC – forsirani vitalni kapacitet; CRP – C-reaktivni protein; SE – sedimentacija eritrocita; RF – reumatoidni čimbenik; Anti-CCP – antitijelo na ciklički citrulinski peptid; DAS28 – indeks aktivnosti bolesti 28

Ukupno 3/7 ispitanika nema vrijednosti DLCO-a veće od 80, niti FVC-a većeg od 80 %. Povišene vrijednosti CRP-a i SE nalaze se kod 47 (81 %) odnosno 43 (77 %) ispitanika. Povišen RF bilježi se kod 65 (75 %) ispitanika, a povišena antitijela na ciklički citrulinski peptid kod 64 (70 %) ispitanika (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela ispitanika prema nalazima DLCO-a, FEV-a, vrijednosti CRP-a i SE, te vrijednosti reumatoidnog čimbenika i antitijela na ciklički citrulinski peptid

	Broj (%) ispitanika
DLCO >80% (ne)	3 / 7
FVC > 80% (ne)	3 / 7
CRP (povišene vrijednosti)	47 (81)
SE (povišene vrijednosti)	43 (77)
RF (povišene vrijednosti)	65 (75)
Anti-CCP (povišene vrijednosti)	64 (70)

DLCO – difuzijski kapacitet za ugljikov monoksid; FVC – forsirani vitalni kapacitet; CRP – C-reaktivni protein; SE – sedimentacija eritrocita; RF – reumatoidni čimbenik; Anti-CCP – antitijelo na ciklički citrulinski peptid

Dvije ili više pridruženih autoimunskih bolesti ima 15 (15,5 %) ispitanika. Po 3 (3,1 %) ispitanika imaju pozitivna Anti-Ro ili Anti-La antitijela, a promjene na šakama (erozija) uočavaju se u RTG nalazu šake kod 15 (20,5 %) ispitanika (Tablica 5).

Tablica 5. Raspodjela ispitanika prema broju imunoloških bolesti, vrijednostima antitijela i radioloških prisutnosti erozije šaka

	Broj (%) ispitanika
Prisutnost 2 i više autoimunskih bolesti	
Nema	82 (84,5)
Ima	15 (15,5)
Anti - Ro antitijela	
Negativna	36 (92,3)
Pozitivna	3 (3,1)
Anti - La antitijela	
Negativna	36 (92,3)
Pozitivna	3 (3,1)
Rendgen šake (RTG) – erozije šaka	
Nema promjena	58 (79,5)
Ima promjena	15 (20,5)

U 94 (96,9 %) slučajeva terapija su *glukokortikoidi*, a kod 83 (85,6 %) *metotreksat*. *Sulfazalin* je lijek izbora kod 61 (62,9 %) ispitanika (Tablica 6).

Tablica 6. Raspodjela ispitanika prema terapiji

Terapija	Broj (%) ispitanika
Metotreksat	83 (85,6)
Sulfasalazin	61 (62,9)
Leflunomid	23 (23,7)
Antimalarici	37 (38,1)
Glukokortikoidi	94 (96,9)
Anti TNF	27 (27,2)
Anti IL-6	8 (8,2)
JAK inhibitori	19 (19,6)
Rituksimab	1 (1)

TNF – faktor tumorske nekroze; IL-6 – interleukin 6; JAK – Janus kinaza

Glukokortokide primjenjuje u liječenju 55 (56,7 %) ispitanika do 5 godina, a više od 10 godina njih 8 (8,2 %) (Tablica 7).

Tablica 7. Duljina primjene glukokortikoida

Duljina primjene glukokortikoida (godine)	Broj (%) ispitanika
Do 5	55 (56,7)
5 – 10	34 (35,1)
Više od 10	8 (8,2)

U prvoj liniji liječenja 24 (55,8 %) ispitanika primjenjuje anti TNF, a 14 (35,6 %) JAK inhibitore. Drugu liniju liječenja imalo je 18 (18,6 %) ispitanika, od kojih 9/18 koristi anti TNF. Treću liniju imalo je ukupno 4 (4 %) ispitanika, a četvrtu liniju ima samo jedan ispitanik, koji primjenjuje anti IL-6 (Tablica 8).

Tablica 8. Ispitanici prema linijama liječenja

Linije liječenja	Broj (%) ispitanika
Prva linija liječenja	
Anti TNF	24 (55,8)
Anti IL-6	4 (9,3)
JAK inhibitori	14 (35,6)
Rituksimab	1 (2,3)
Druga linija liječenja	
Anti TNF	9 / 18
Anti IL-6	4 / 18
JAK inhibitori	5 / 18
Treća linija liječenja	
Anti TNF	2 / 4
Anti IL-6	1 / 4
JAK inhibitori	1 / 4
Četvrta linija liječenja	
Anti IL-6	1 / 1

TNF – faktor tumorske nekroze; IL-6 – interleukin 6; JAK – Janus kinaza

Nema značajnih razlika u općim i kliničkim karakteristikama ispitanika s obzirom na plućne manifestacije (Tablica 9).

Tablica 9. Plućne manifestacije u odnosu na opća obilježja

	Broj (%) ispitanika prema plućnim manifestacijama			P*
	Nema	Ima	Ukupno	
Spol				
Muškarci	13 (18,1)	5 (20)	18 (18,6)	0,78
Žene	59 (81,9)	20 (80)	79 (81,4)	
Pušač				
Kardiovaskularni incident	1 (1,4)	1 (4)	2 (2,1)	0,45
Cerebrovaskularni incident	5 (6,9)	2 (8,0)	7 (7,2)	

\* $\chi^2$  test

Nema značajnih razlika u biokemijskim pokazateljima, prisustvu više autoimunskih bolesti,

prisutnosti antitijela Anti-Ro i Anti-La te korištene terapije u odnosu na prisutnost plućnih manifestacija RA (Tablica 10).

Tablica 10. Plućne manifestacije u odnosu na biokemijske pokazatelje, druge autoimunosne bolesti, pozitivna antitijela te u odnosu na terapiju

	Broj (%) ispitanika prema plućnim manifestacijama			P*
	Nema	Ima	Ukupno	
<b>Biokemijski pokazatelji</b>				
DLCO < 80%	1 (100)	2 (33,3)	3 (42,9)	0,43
FVC < 80%	1 (50)	2 (40)	3 (42,9)	>0,99
CRP > 5,0	36 (83,7)	11 (73,3)	47 (81)	0,45
SE > 28	35 (81,4)	8 (61,5)	43 (76,8)	0,15
RF > 15,0	46 (69,7)	19 (90,5)	65 (74,7)	0,08
Anti-CCP > 20	46 (66,7)	18 (78,3)	64 (69,6)	0,43
<b>Dvije i više autoimunosnih bolesti</b>				
Pozitivna Anti - Ro antitijela	2 (6,9)	1(10)	3 (7,7)	>0,99
Pozitivna Anti - La antitijela	2 (6,9)	1(10)	3 (7,7)	>0,99
<b>Terapija</b>				
Anti TNF	24 (33,3)	3 (12)	27 (27,8)	0,07
Anti IL-6	7 (9,7)	1 (4)	8 (8,2)	0,45
JAK inhibitori	13 (18,1)	6 (24)	19 (19,6)	0,56
Rituksimab	0	1 (4)	1 (1)	0,26

\* $\chi^2$  test; DLCO – difuzijski kapacitet za ugljikov monoksid; FVC – forsirani vitalni kapacitet; CRP – C-reaktivni protein; SE – sedimentacija eritrocita; RF – reumatoidni čimbenik; Anti-CCP – antitijelo na ciklički citrulinski peptid; TNF – faktor tumorske nekroze; IL-6 – interleukin 6; JAK – Janus kinaza

Iako ispitanici s plućnim manifestacijama imaju nešto više vrijednosti reumatoidnog čimbenika (RF) i antitijela na ciklički citrulinski peptid (anti-CCP), uočene razlike nisu statistički značajne s obzirom na prisutnost plućnih manifestacija (Tablica 11).



Tablica 11. Dob ispitanika, dob kod dijagnoze te trajanje bolesti, biokemijski pokazatelji te vrijednosti antitijela i indeksa aktivnosti bolesti u odnosu na prisutnost plućnih manifestacija

	Medijan (interkvartiln i raspon) s obzirom na plućne manifestacije		<i>P</i> *
	Nema	Ima	
Dob (godine)	62 (53 – 71)	65 (57 – 75)	0,20
Dob kod dijagnoze (godine)	56 (45 – 67)	60 (52 – 66)	0,19
Trajanje bolesti (godine)	5 (2 – 7)	5 (3 – 8)	0,70
DLCO [%]	-	82 (77 – 101)	0,13
FVC [%]	83 (39 – 85)	86 (71 – 104)	0,70
CRP [mg/L]	29,8 (8,1 – 83,3)	15,9 (3,4 – 20,1)	0,08
SE [mg/L]	62 (32 – 83)	29 (21 – 68)	0,09
RF [IU/ml]	70 (11 – 285)	110 (43 – 377)	0,17
Anti - CCP [IU/ml]	122 (5 – 695)	481 (26 – 1554)	0,12
DAS28	5,93 (5,21 – 6,68)	5,38 (5,32 – 6,07)	0,22

\*Mann Whitney U test; DLCO - difuzijski kapacitet za ugljikov monoksid; FVC – forsirani vitalni kapacitet; CRP – C-reaktivni protein; SE – sedimentacija eritrocita; RF – reumatoidni čimbenik; Anti-CCP - antitijelo na ciklički citrulinski peptid; DAS28 – indeks aktivnosti bolesti 28

## 5. RASPRAVA

Cilj ovoga rada bio je ispitati povezanost demografskih obilježja, navika, kliničkih obilježja, prisutnost RF-a i anti-CCP-a s pojavnošću plućnih manifestacija u bolesnika s RA. Rezultati ovog istraživanja upućuju da ne postoji statistički značajna razlika u dobi, spolu, pušačkim navikama, prisutnosti RF-a i anti-CCP-a između ispitanika s plućnim manifestacijama u odnosu na ispitanike bez plućnih manifestacija koji boluju od RA.

Provedena je retrospektivna presječna studija u kojoj je sudjelovalo 97 ispitanika oboljelih od RA-a. Ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine s obzirom na prisutnost plućnih manifestacija. U skupinu bolesnika s plućnim manifestacijama uključeni su svi bolesnici koji su imali kliničku prezentaciju bolesti (dispneja, suhi kašalj, smanjena tolerancija fizičkog napora), pozitivan nalaz RTG-a srca i pluća ili pozitivan nalaz HRCT-a pluća. Prisutnost plućnih manifestacija pronađena je kod 25,8 % ispitanika, dok plućne manifestacije nisu zastupljene kod većine ispitanika koji boluju od RA.

Rezultati istraživanja ne upućuju na značajnu razliku u pojavnosti plućnih manifestacija kod muškaraca i žena. Dobiveni rezultati u skladu su s istraživanjem Kodurija i suradnika iz 2010. godine koje je provedeno na 1460 ispitanika prema kojem se pojavnost plućnih manifestacija ne razlikuje značajno s obzirom na spol ispitanika (54).

Medijan dobi ispitanika iznosi 63 godine te je prosječno vrijeme trajanja bolesti 5 godina. Nije utvrđena značajna razlika u pojavnosti plućnih manifestacija s obzirom na dob ispitanika i trajanje bolesti što nije u skladu s ranijim istraživanjima. Istraživanje Wanga i Dua iz 2015. godine potvrdilo je stariju životnu dob kao rizični čimbenik za razvoj RA-ILD-a pomoću HRCT-a (55). HRCT predstavlja osjetljiviju dijagnostičku metodu koja omogućava postavljanje dijagnoze u ranom stadiju bolesti u odnosu na postavljanje dijagnoze na temelju RTG-a i kliničke prezentacije bolesti (56), a koje su korištene u ovom istraživanju. Kako bi se omogućila preciznija usporedba podataka, ova studija bi se trebala nadopuniti nalazima HRCT-a pluća svih ispitanika.

Također, istraživanje je ispitalo postoji li razlika u razvoju plućnih manifestacija i ILD-a s obzirom na pušačku anamnezu ispitanika. Ispitanici istraživanja ne razlikuju se po pojavnosti plućnih manifestacija i ILD-a ovisno o pušačkim navikama. Dobiveni rezultati u skladu su s

nalazima Kodurija i suradnika prema kojima pušenje nije povezano s povećanom pojavnosti ILD-a (54), dok su nalazi nekih istraživanja istaknuli pušenje kao rizičan čimbenik za razvoj i progresiju ILD-a (57, 58). Pušenje ima brojne štetne učinke na dišni sustav: uzrokuje abnormalno izlučivanje citokina i enzima u plućima, oštećuje epitelne stanice dišnih puteva, potiče proliferaciju fibroblasta i smanjuje respiratorni kapacitet. Također potiče proizvodnju upalnih citokina u plućima što dovodi do pogoršanja upale i nastanka ILD-a (58). Povišeni citokini poput TNF-alfa, IL-1 i IL-6 igraju ključnu ulogu u upalnom odgovoru, što rezultira oštećenjem tkiva i smanjenom plućnom funkcijom. Toksične komponente cigaretnog dima izravno oštećuju stanice koje oblažu dišne puteve i krvne žile u plućima, narušavajući funkciju epitela kao barijere i čineći pluća osjetljivijima na razvoj infekcije i kronične upale. Oštećenje endotelne stanice može dovesti do smanjenja učinkovitosti izmjene plinova. Upala i oštećenje stanica uzrokovano pušenjem potiče proliferaciju fibroblasta, što dovodi do proizvodnje kolagena i drugih komponenata izvanstaničnog matriksa. Pretjerana aktivnost fibroblasta dovodi do fibroze, odnosno razvoja ožiljaka plućnog tkiva. Ova fibroza može učiniti pluća krutima, smanjiti elastičnost i dodatno narušiti plućnu funkciju. Kronično oštećenje i upala dovode do smanjenja plućnog volumena, izmjene plinova i sposobnosti odgovora na respiratorni stres (59, 60). Stoga se pušenje može smatrati potencijalnim rizičnim čimbenikom za razvoj ILD-a te autori navedenih istraživanja ističu potrebu za daljnjim ispitivanjem utjecaja pušenja na plućne manifestacije s obzirom na postojeću neujednačenost u podacima.

Rezultati ove studije ne upućuju na statistički značajnu razliku u vrijednostima RF-a i anti-CCP-a s obzirom na pojavnost plućnih manifestacija, a što nije u skladu s ranijim istraživanjima. U studiji Alamoudi i suradnika iz 2017., provedenoj na 419 ispitanika s RA-om, vrijednosti RF-a bile su značajno povišene kod osoba s plućnim manifestacijama u odnosu na one bez njih (61). Također, studija Aubart i suradnika iz 2011. utvrdila je kako je anti-CCP neovisan rizični čimbenik za razvoj ILD-a (62). RF i anti-CCP smatraju se pouzdanim pokazateljima za mjerenje aktivnosti bolesti u ILD-RA zbog njihove bliske povezanosti s osnovnim autoimunim procesom i upalom zglobova karakterističnom za RA. RF je antitijelo usmjereno prema Fc domeni imunoglobulina G (IgG) te je jedan od prvih seroloških biomarkera otkrivenih za dijagnozu RA. Zbog porasta vrijednosti u prisustvu drugih autoimunih bolesti, kroničnih infekcija poput hepatitisa C te prisutnih povišenih vrijednosti kod otprilike 15 % opće populacije, RF se smatra nisko specifičnim biomarkerom za dijagnozu RA-a. Anti-CCP autoantitijela ciljaju citrulinske peptide koji su obilni u upalnom sinovijalnom tkivu. Njihovo prisustvo ukazuje na poremećen imunološki odgovor i prisutnu upalu (63). Mehanizmi koji leže u osnovi veze između RF-a,

anti-CCP-a i RA-ILD-a nisu u potpunosti razjašnjeni. Međutim, moguće je da isti autoimuni procesi koji potiču upalu zglobova kod RA-a također doprinose razvoju plućnih manifestacija bolesti, što rezultira proizvodnjom autoantitijela i sistemskom upalom koja utječe na pluća (64). RF igra ključnu ulogu u diferencijalnoj dijagnozi i prognozi pacijenata s RA-om. Utvrđena je korisnost RF-a u predviđanju razvoja RA-a, budući da se RF može koristiti kao marker upalne aktivnosti. Visoke vrijednosti RF-a povezane su s lošijom prognozom, agresivnijim oblikom i povećanom aktivnošću bolesti, smanjenim stopama remisije, većom prevalencijom izvanzglobnih manifestacija te povećanim morbiditetom i mortalitetom, posebno kada su povišenim vrijednostima RF-a pridružene i visoke vrijednosti anti-CCP-a (65). Uzevši u obzir dobivenu tendenciju rasta vrijednosti medijana RF-a i anti-CCP-a kod ispitanika s plućnim manifestacijama u odnosu na ispitanike bez plućnih manifestacija, pretpostavlja se kako je veličina uzorka mogući razlog neusklađenosti rezultata ovog istraživanja s ranijim empirijskim dokazima.

Važno je istaknuti ograničenja provedenog istraživanja. Prikupljanje podataka korištenih u istraživanju ograničeno je na ispitanike koji su dijagnosticirani i praćeni na Odjelu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinike za unutarnje bolesti, KBC-a Osijek. Nadalje, korišteni uzorak male je veličine te se uočava slaba heterogenost po karakteristikama ispitanika, kao što su spol i dob. Također, korištenje osjetljivijih metoda dijagnosticiranja, kao što je HRCT, omogućilo bi precizniji uvid u razvoj plućnih manifestacija kod oboljelih od RA-a. Osim navedenog, ograničenje predstavlja retrospektivan dizajn studije temeljen na povijesnim podacima što može pridonijeti pristranosti. Vrijednosti dobivene na većim i heterogenim uzorcima korištenim u prospektivnoj studiji doprinjele bi valjanosti dobivenih podataka te bi omogućile generalizaciju zaključaka na populaciju oboljelih od RA-a.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata provedenog istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Prisutnost plućnih manifestacija pronađena je kod 25,8 % ispitanika s reumatoidnim artritismom.
- Nisu pronađene statistički značajne razlike s obzirom na dob i spol bolesnika koji imaju plućne manifestacije u odnosu na one koji ih nemaju.
- Nisu pronađene statistički značajne razlike s obzirom na pušačku anamnezu u bolesnika koji imaju plućne manifestacije u odnosu na one koji ih nemaju.
- Nisu pronađene statistički značajne razlike s obzirom na vrijednosti RF-a i anti-CCP-a u bolesnika koji imaju plućne manifestacije u odnosu na one koji ih nemaju.

## 7. SAŽETAK

**Ciljevi istraživanja:** Ispitati povezanost demografskih obilježja, navika, kliničkih obilježja, prisutnost RF i CCP protutijela s pojavnošću plućnih manifestacija u bolesnika s reumatoidnim artritismom.

**Nacrt studije:** Presječna studija na povijesnim podacima.

**Ispitanici i metode:** Ovo istraživanje provedeno je na ispitanicima oboljelima od RA, koji su dijagnosticirani i praćeni tijekom petogodišnjeg razdoblja (1.1.2019. – 31.12.2023.) na Odjelu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek, Hrvatska.

**Rezultati:** U istraživanju je sudjelovalo ukupno 97 pacijenata s RA, od kojih je 18 muškaraca i 79 žena. Medijan dobi je 63 godina, u rasponu od 26 do najviše 90 godina. Nisu pronađene značajne razlike s obzirom na dob i spol u bolesnika koji imaju plućne manifestacije u odnosu na one koji ih nemaju. Također, rezultati pokazuju da nema značajnih razlika s obzirom pušačku anamnezu, vrijednosti reumatoidnog čimbenika i anti-CCP-a u ovisnosti prisutnosti plućnih manifestacija ili ne.

**Zaključak:** Rezultatima ovog istraživanja nije potvrđena statistički značajna razlika između bolesnika sa plućnim manifestacijama koji boluju od RA u odnosu na bolesnike koji imaju RA bez plućnih manifestacija.

**Ključne riječi:** plućne manifestacije; reumatoidni artritis; reumatoidni čimbenik

## 8. SUMMARY

### **Pulmonary manifestations in patients with rheumatoid arthritis**

**Objectives:** To examine the association of demographic characteristics, habits, clinical features and the presence of RF and CCP antibodies with the occurrence of pulmonary manifestations in patients with rheumatoid arthritis.

**Study design:** The study is designed as a cross-sectional study with historical data.

**Patients and Methods:** This study included patients diagnosed with RA who were monitored over a five-year period (January 1, 2019 - December 31, 2023) at the Department of Rheumatology, Clinical Immunology, and Allergology, Clinical Hospital Center Osijek, Croatia.

**Results:** The study involved a total of 97 RA patients, including 18 males and 79 females. The median age was 63 years, ranging from 26 to 90 years. There were no significant differences in age and gender between patients with pulmonary manifestations and those without. Additionally, the results showed no significant differences in smoking history, RF, and anti-CCP values based on the presence or absence of pulmonary manifestations.

**Conclusion:** The results of this study did not confirm a statistically significant difference between RA patients with pulmonary manifestations and those without.

**Keywords:** pulmonary manifestations; rheumatoid arthritis; rheumatoid factor

## 9. LITERATURA

1. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020;110:102400.
2. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells.* 2021;10(11):2857.
3. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int.* 2021;41(5):863–77.
4. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(2):174–87.
5. Alunno A, Gerli R, Giacomelli R, Carubbi F. Clinical, Epidemiological, and Histopathological Features of Respiratory Involvement in Rheumatoid Arthritis. *BioMed Res Int.* 2017;2017:1–8.
6. Romão VC, Fonseca JE. Etiology and Risk Factors for Rheumatoid Arthritis: A State-of-the-Art Review. Dostupno na adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.689698>. Datum pristupa: 11.4.2024.
7. Alam J, Jantan I, Bukhari SNA. Rheumatoid arthritis: Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomed Pharmacother.* 2017;92:615–33.
8. Scutellari PN, Orzincolo C. Rheumatoid arthritis: sequences. *Eur J Radiol.* 1998;27:S31–8.
9. Gulati M, Farah Z, Mouyis M. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore).* 2018;46(4):211–5.
10. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Mædica.* 2010;5(4):286–91.



11. Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, i sur. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(2):102735.
12. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102776.
13. Pinheiro FAG, Souza DCC, Sato EI. A Study of Multiple Causes of Death in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2015;42(12):2221–8.
14. Marigliano B, Soriano A, Margiotta D, Vadacca M, Afeltra A. Lung involvement in connective tissue diseases: A comprehensive review and a focus on rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2013;12(11):1076–84.
15. Kim JW, Suh CH. Systemic Manifestations and Complications in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med.* 2020;9(6):2008.
16. Wolfe F, Michaud K. Anemia and renal function in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1516–22.
17. Zlatanović G, Veselinović D, Cekić S, Živković M, Đorđević-Jocić J, Zlatanović M. Ocular manifestation of rheumatoid arthritis-different forms and frequency. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010;10(4):323–7.
18. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA.* 2018;320(13):1360–72.
19. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells.* 2020;9(4):880.
20. Savvateeva E, Smoldovskaya O, Feyzkhanova G, Rubina A. Multiple biomarker approach for the diagnosis and therapy of rheumatoid arthritis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2021;58(1):17–28.
21. Mun S, Lee J, Park M, Shin J, Lim MK, Kang HG. Serum biomarker panel for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):31.

22. McQueen FM. Imaging in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27(4):499–522.
23. Taylor PC. Update on the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis. *Clin Med*. 2020;20(6):561–4.
24. Wienecke T, Gøtzsche PC. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. Dostupno na adresi:  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003789.pub2/abstract>.  
Datum pristupa: 19.4.2024.
25. Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). Dostupno na adresi:  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008872.pub2/abstract>.  
Datum pristupa: 19.4.2024.
26. Paglia MDG, Silva MT, Lopes LC, Barberato-Filho S, Mazzei LG, Abe FC, i sur. Use of corticoids and non-steroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review and network meta-analysis. *PLOS ONE*. 2021;16(4):e0248866.
27. Emery P, Kosinski M, Li T, Martin M, Williams GR, Becker JC, i sur. Treatment of rheumatoid arthritis patients with abatacept and methotrexate significantly improved health-related quality of life. *J Rheumatol*. 2006;33(4):681–9.
28. Monti S, Klersy C, Gorla R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Pellerito R, i sur. Factors influencing the choice of first- and second-line biologic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: real-life data from the Italian LORHEN Registry. *Clin Rheumatol*. 2017;36(4):753–61.
29. Bywall KS, Kihlbom U, Hansson M, Falahee M, Raza K, Baecklund E, i sur. Patient preferences on rheumatoid arthritis second-line treatment: a discrete choice experiment of Swedish patients. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):288.

30. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, i sur. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(7):1108–23.
31. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Eur J Med Chem.* 2018;158:502–16.
32. Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clínica.* 2019;15(3):133–9.
33. Das SK, Pareek A, Mathur DS, Wanchu A, Srivastava R, Agarwal GG, i sur. Efficacy and Safety of hydroxychloroquine sulphate in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial – an Indian experience. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(9):2227–34.
34. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, i sur. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Med Princ Pract.* 2018;27(6):501–7.
35. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018;6:15.
36. Findeisen KE, Sewell J, Ostor AJK. Biological Therapies for Rheumatoid Arthritis: An Overview for the Clinician. *Biol Targets Ther.* 2021;15:343–52.
37. BRENNAN FM, MAINI RN, FELDMANN M. TNF $\alpha$ —A PIVOTAL ROLE IN RHEUMATOID ARTHRITIS? *Rheumatology.* 1992;31(5):293–8.
38. Liu M, Yu Y, Hu S. A review on applications of abatacept in systemic rheumatic diseases. *Int Immunopharmacol.* 2021;96:107612.
39. Burmester GR, Rigby WF, Vollenhoven RF van, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A, i sur. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1081–91.
40. Mok CC. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:87–100.

41. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology*. 2013;52(1):53–61.
42. Chen SK, Liao KP, Liu J, Kim SC. Risk of Hospitalized Infection and Initiation of Abatacept Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors Among Patients With Rheumatoid Arthritis: A Propensity Score–Matched Cohort Study. *Arthritis Care Res*. 2020;72(1):9–17.
43. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):529–35.
44. Morinobu A. JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunol Med*. 2020;43(4):148–55.
45. Mueller AL, Payandeh Z, Mohammadkhani N, Mubarak SMH, Zakeri A, Alagheband Bahrami A, et al. Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: New Treatment Strategies. *Cells*. 2021;10(11):3017.
46. Albrecht K, Strangfeld A, Marschall U, Callhoff J. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: incidence, prevalence and related drug prescriptions between 2007 and 2020. *RMD Open*. 2023;9(1):e002777.
47. Wells AU, Denton CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease--mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(12):728–39.
48. Renzoni EA, Poletti V, Mackintosh JA. Disease pathology in fibrotic interstitial lung disease: is it all about usual interstitial pneumonia? *Lancet Lond Engl*. 2021;398(10309):1437–49.
49. Suda T. Up-to-Date Information on Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2016;9(Suppl 1):155–62.
50. Hamblin MJ, Horton MR. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: diagnostic dilemma. *Pulm Med*. 2011;2011:872120.
51. Gauhar UA, Gaffo AL, Alarcón GS. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(4):430–40.

52. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, i sur. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):453–60.
53. Kapnadak SG, Raghu G. Lung transplantation for interstitial lung disease. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 2021;30(161):210017.
54. Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, i sur. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology.* 2010;49(8):1483–9.
55. Wang JX, Du CG. A Retrospective Study of Clinical Characteristics of Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis in Chinese Patients. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2015;21:708–15.
56. Dai Y, Wang W, Yu Y, Hu S. Rheumatoid arthritis–associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management. *Clin Rheumatol.* 2021;40(4):1211–20.
57. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW, i sur. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum.* 1996;39(10):1711–9.
58. Zhang Y, Li H, Wu N, Dong X, Zheng Y. Retrospective study of the clinical characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol.* 2017;36(4):817–23.
59. Strzelak A, Ratajczak A, Adamiec A, Feleszko W. Tobacco Smoke Induces and Alters Immune Responses in the Lung Triggering Inflammation, Allergy, Asthma and Other Lung Diseases: A Mechanistic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(5):1033.
60. Li L, Yang DC, Chen CH. Metabolic reprogramming: A driver of cigarette smoke-induced inflammatory lung diseases. *Free Radic Biol Med.* 2021;163:392–401.
61. Alamoudi OSB, Attar SM. Pleuropulmonary manifestation in patients with rheumatoid arthritis in Saudi Arabia. *Ann Thorac Med.* 2017;12(4):266.

62. Aubart F, Crestani B, Nicaise-Roland P, Tubach F, Bollet C, Dawidowicz K, i sur. High Levels of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Autoantibodies Are Associated with Co-occurrence of Pulmonary Diseases with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(6):979–82.
63. Amigues I, Ramadurai D, Swigris JJ. Current Perspectives On Emerging Biomarkers For Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Open Access Rheumatol Res Rev*. 2019;11:229–35.
64. Olivás-Flores EM, Bonilla-Lara D, Gamez-Nava JI, Rocha-Muñoz AD, Gonzalez-Lopez L. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: Current concepts in pathogenesis, diagnosis and therapeutics. *World J Rheumatol*. 2015;5(1):1–22.
65. Fang Q, Ou J, Nandakumar KS. Autoantibodies as Diagnostic Markers and Mediator of Joint Inflammation in Arthritis. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:e6363086.

## 10. ŽIVOTOPIS

### Opći podaci

Domagoj Vidanec

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet

Studij medicine

Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

E-mail: domagojvidanec4@gmail.com

Datum i mjesto rođenja:

18. veljače 2000., Osijek, Hrvatska

Adresa i mjesto stanovanja:

Sjenjak 42, Osijek, 31000

Telefon: +385 (91) 7372 002

### Obrazovanje

2006. – 2014. Osnovna škola Dobriša Cesarić, Osijek

2014. – 2018. III. Gimnazija Osijek, Osijek

2018. – 2024. Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij medicine, Osijek