

Kardiovaskularni rizik u bolesnika s autoimunim bolestima i kroničnom bubrežnom bolesti

Jurin, Marina

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:821080>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marina Jurin

**Kardiovaskularni rizik u bolesnika s
autoimunim bolestima i kroničnom
bubrežnom bolesti**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za Internu medicinu Kliničke bolnice Merkur, odjel Nefrologija, pod vodstvom doc.dr.sc Ingrid Prkačin i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

Mentor: doc. dr. sc. Ingrid Prkačin

SADRŽAJ

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Popis skraćenica	
4. Uvod.....	1
5. Klasifikacija najčešćih AIB.....	2
6. Klasifikacija KBB.....	3
7. Etiologija AIB i KBB.....	4
8. Patofiziologija AIB i KBB.....	5
9. Klinička slika pacijenata s AIB i KBB.....	6
10. Komplikacije AIB i KBB.....	10
11. Liječenje.....	17
12. Zaključak.....	20
13. Zahvale.....	21
16. Literatura.....	22
17. Životopis.....	30

1. SAŽETAK

Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti u svijetu. Tradicionalni kardiovaskularni rizični čimbenici uključuju dob, spol, pušenje, povišen krvni tlak, hiperkolesterolemiju i šećernu bolest. Kardiovaskularni rizik bolesnika sa sistemskim lupusom i reumatoidnim artritisom upućuje na prijevremenu aterosklerozu, i ne može se objasniti samo tradicionalnim KV rizicima. Pacijenti sa SLE imaju 5-8 puta veću učestalost koronarne bolesti nego opća populacija, što se povezuje s dislipidemijom, prisutnošću LDL fenotipa-B te istovremeno prisutnom sistemskom upalom. Prerana ateroskleroza kod tih bolesnika rezultat je tradicionalnih KVR čimbenika, čimbenika specifičnih za autoimunu bolest i upalnih medijatora. Obzirom da su KVB vodeći uzrok smrti postavlja se sve češće pitanje o preventivnoj kardiološkoj obradi.

Ukoliko se razvije bubrežno oštećenje situacija postaje još ozbiljnija. Bubrežne promjene u RA i SLE su česte, dok u ostalih autoimunih bolesti poput skleroderrije i psorijaze se rjeđe nalaze. U svih bolesnika s RA treba pratiti bubrežnu funkciju s određivanjem klirensa kreatinina, pregledom sedimenta urina i 24 h proteinurije. Kronična bubrežna bolest je veliki javnozdravstveni problem. Definira se kao prisutnost oštećenja bubrega ili kao smanjena bubrežna funkcija u periodu od 3 mjeseca ili duže. Kod kronične bubrežne bolesti oštećene su sve bubrežne funkcije: ekskrecijska, endokrina i metabolička funkcija. Početak je uglavnom spor i neprepoznat što je otegotna okolnost jer dio neuspjeha preventivnih mjera leži u kasnom otkrivanju kronične bubrežne bolesti, kada su mogućnosti djelovanja već male, što je dodatno komplicirano u pacijenata s autoimunim bolestima.

Ključne riječi: kardiovaskularni rizik, sistemski eritematozni lupus, reumatoidni artritis, kronična bubrežna bolest

2. SUMMARY

Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide. Traditional cardiovascular risk factors include age, gender, smoking, hypertension, hypercholesterolemia and diabetes. Cardiovascular risk in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis refers to early atherosclerosis, can not be explained by traditional CV risk. Patients with SLE have a 5-8 times higher incidence of coronary heart disease than the general population, which is associated with dyslipidemia, the presence of LDL-phenotype B and simultaneously present systemic inflammation. Premature atherosclerosis in these patients is the result of traditional KVR factors, factors specific to autoimmune disease and inflammatory mediators. Since the CVD are leading cause of death raises the question increasingly on preventive cardiology treatment.

If kidney failure is developed situation becomes even more serious. Renal changes in RA and SLE are common, while in other autoimmune diseases such as scleroderma and psoriasis are rarely found. All patients with RA should monitor renal function with the determination of creatinine clearance, urine sediment examination and 24 h proteinuria.

Chronic kidney disease is a major public health problem. Defined as the presence of kidney damage or decreased kidney function over a period of 3 months or longer. In chronic renal disease all renal functions are damaged: excretion rates, endocrine and metabolic function. The beginning is slow and mostly unrecognized as an aggravating circumstance as part of the failure of preventive measures lies in the late detection of chronic kidney disease, when the possibilities of action are small, which is further complicated in patients with autoimmune diseases.

Keywords: cardiovascular risk, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, chronic kidney disease

3. POPIS SKRAĆENICA

ACE – angiotenzinkonvertirajući enzim

ACEi – angiotenzin konvertirajući enzim, inhibitor

AIB – autoimune bolesti

ANA – antinuklearna protutijela

ANCA – antineutrofilna citoplazmatska protutijela

Anti CCP – autoantitijela na citrulinane protein

Anti Sm – anti Smith antitijela

CD 4 – cluster of differentiation 4

CKD-EPI - chronic kidney disease epidemiology collaboration

CVI – cerebrovaskularni inzult

EULAR/ERA-EDTA – European League Against Rheumatism and European Renal Association and – European Dialysis and Transplant Association

GFR – glomerularna filtracija

HDL – high density lipoprotein

ICAM-1 – intercellular adhesion molecule 1

IL 1 – interleukin 1

IM – infarkt miokarda

LAMP-2 – lysosomal associated membrane protein – 2

LN – lupusni nefritis

MDRD - modification of diet in renal disease

NSAR – non steroidal antirheumatic

CRP – C-reaktivni protein

KBB – kronična bubrežna boleat

KV – kardiovaskularno

KVB – kardiovaskularne boletl

KVR – kardiovaskularni rizik

LDL – low-density lipoprotein

RA – reumatoidni artritis

SBK – sklerodermijska bubrežna kriza

Scl-70 – topoizomeraza 1

SE – sedimentacija eritrocita

SLE – systemic lupus erythematosus

TG - trigliceridi

TGF – transforming growth factor

TNF – tumor necrosis factor

VCAM-1 – vascular cell adhesion molecule 1

4. UVOD

Aterogeneza je kronična upala, čiji je početak endotelna disfunkcija i stvaranje upalnih posrednika. Mehaničku i/ili kemijsku ozljedu endotela uzrokuje oksidativni stres, oksidirani LDL kolesterol, povišena razina glukoze u krvi, povišen krvni tlak i pušenje. Na oštećene endotelne stanice prijanjaju upalne stanice (makrofagi, monociti, T limfociti) oslobađajući posrednike upale, citokine (interleukin 17, 6, 1, čimbenik nekroze tumora alfa) koji privlače upalne stanice, potiču migraciju glatkih mišićnih stanica iz medije subendotelno čime te stanice gube kontraktilnu, a poprimaju fagocitnu sposobnost, pretvarajući se u pjenaste stanice koje nakon raspadanja postaju dio lipidne jezgre ateroma. Citokini nastali u procesu oštećenja arterijske stijenke podupiru proces aterogeneze, oni potiču stvaranje CRP-a u jetri, čija je prisutnost dokazana i u zadebljanjima arterijske stijenke. Citokini nastali pri oštećenju arterijske stijenke potiču daljnju ekspresiju intracelularnih adhezijskih molekula 1(ICAM-1), adhezijskih molekula stanične stijenke (VCAM-1) i E selektina na endotelnim stanicama, pojačavaju unos LDL kolesterola u makrofage i aktiviraju sustav komplementa. Cijeli proces citokinske kaskade rezultira smanjenim stvaranjem dušičnog oksida što dovodi do pojačane vazoreaktivnosti i pojačane trombogeneze (Prkačin I et al., 2012).

Pacijenti sa sistemskim autoimunim bolestima imaju veći kardiovaskularni rizik. Kod pacijenata sa SLE je češće nađena hipertenzija u mlađih bolesnika, niski HDL te povišeni urati, dok je kod pacijenata s reumatoidnim artritismom češće nađena hiperkolesterolemija i inzulinska rezistencija u odnosu na zdravu populaciju bez autoimune bolesti. Kod nabrojanih pacijenata je kardiovaskularni rizik nedovoljno prepoznat i podcijenjen, autoimuna bolest sama po sebi predstavlja nezavisni kardiovaskularni čimbenik te bi se to u budućnosti trebalo uzimati u obzir pri obradi pacijenata s autoimunom bolesti (Prkačin I et al., 2012).

Nadalje, kronična bubrežna bolest je također važan kardiovaskularni rizični čimbenik. Osim tradicionalnih čimbenika rizika, kod KBB su prisutni i specifični čimbenici rizika koji aditivno ili sinergistički s jedne strane ubrzavaju klinički tijek bubrežne bolesti, a s druge značajno povećavaju kardiovaskularni rizik (Cannata-Andia et al., 2011). Ti specifični čimbenici rizika su: hiperhomocisteinemija, CRP, proteinurija, pothranjenost, upala, oksidativni stres, poremećaj spavanja, poremećaj elektrolita. Nekoliko je velikih studija opazilo kako je uz KBB zapravo veći rizik

nastanka infarkta miokarda ili inzulta nego započinjanja bubrežnog nadomjesnog liječenja. Dodatni česti problem s KBB je kasno uspostavljanje dijagnoze zbog asimptomatske početne faze. Danas se sve više koriste novi proteinski biomarkeri, čije su vrijednosti povišene već kod blagog smanjenja bubrežne funkcije, daleko prije nego dođe do porasta serumskog kreatinina.

5. KLASIFIKACIJA NAJČEŠĆIH AUTOIMUNIH BOLESTI

Autoimune bolesti mogu se podijeliti u sistemske i organski specifične ili lokalizirane autoimmune bolesti, ovisno o osnovnim kliničko-patološkim obilježjima svake bolesti. Najčešće sistemske autoimmune bolesti su: SLE, Sjögrenov sindrom, skleroderma, reumatoidni artritis, vaskulitisi (Saxena R et al., 2011; Denton et Black, 2004). Sistemske autoimune bolesti razvijaju antitijela na antigene koji nisu specifični za organe.

Lokalizirane autoimune bolesti su: dijabetes mellitus tip 1, Hashimotov tiroiditis, Addisonova bolest, pemfigus vulgaris, autoimuna hemolitička anemija, atrofički gastritis, miastenia gravis, upalne bolesti crijeva, autoimuni hepatitis, no o njima se ne raspravlja u ovoj diplomskoj radnji nego se navode sistemne autoimune bolesti koje dovode do KBB.

U skupinu ANCA (antineutrofilnih citoplazmatskih protutijela) pozitivnih vaskulitisa, koji su najčešće odgovorni za bubrežnu bolest u sklopu vaskulitisa, se ubrajaju mikroskopski poliangitis, Wegenerova granulomatoza, Churg-Straussov sindrom i dr. Nabrojani pripadaju skupini vaskulitisa malih krvnih žila.

6. KLASIFIKACIJA KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI

Osnovna klasifikacija kronične bubrežne bolesti se procjenjuje prema glomerularnoj filtraciji. Procjena glomerularne filtracije se temelji mjerenjem standardiziranog kreatinina u serumu (plazmi) i klirensa endogenog kreatinina pomoću nekoliko jednadžbi (Prkačin I et al., 2013).

Tablica 1. GFR stadiji u kroničnoj bubrežnoj bolesti

G1	oštećenje bubrega s normalnom GF	90
G2	oštećenje bubrega s blagim smanjenjem GF	60-89
G3a	oštećenje bubrega s blago do umjereno smanjenim GF	45-59
G3b	umjereno do teško smanjena GF	30-45
G4	teško smanjena GF	15-29
G5	zatajenje bubrega	<15

Kratice: GFR- glomerular filtration rate, GF- glomerularna filtracija, (Kidney International Supplements, 2013)

U stadiju 1 i 2 bolesnici najčešće nemaju simptoma, odnosno ako su prisutni vezani su za osnovnu bolest. Stadij 3 i 4 očituju se kliničkom slikom i laboratorijskim poremećajima. Stadij 3 karakterizira zadržavanje dušičnih tvari u krvi (ureje, kreatinina i mokraćne kiseline) uz pojavu komplikacija: normocitne anemije, opće slabosti, razvoja metaboličke bolesti kostiju, elektrolitskih poremećaja (natrija i kalija), nikturije nastale zbog poremećene funkcije koncentracije mokraće, poremećaja

acidobaznog statusa. Daljnjim napredovanjem smanjenja bubrežne funkcije u stadij 5 nastaje pogoršanje u sastavu tjelesnih tekućina, elektrolita, acidobaznog statusa te se razvijaju kardiovaskularne, gastrointestinalne, hematološke i endokrinološke komplikacije, kada pacijente treba zbrinuti nadomjestnom terapijom (Locateli et al., 2013). Prema smjernicama američke Nacionalne bubrežne zaklade za izračun procjene glomerularna filtracije, u odraslih se preporučuje MDRD ili CKD-EPI jednadžba.

7. ETIOLOGIJA AUTOIMUNIH BOLESTI I KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI

Etiologija sistemskih autoimunih bolesti još nije razjašnjena. Do danas još nije u potpunosti razjašnjen mehanizam na koji organizam razlikuje svoje antigene od tuđih, i zašto zdrav organizam ne napada vlastite antigene. Učestalije su u pojedinim obiteljima te to ide u prilog genetskom nasljeđivanju (Prkačin et Novak, 2001). Također postoje i teorije da su uzročnici određeni virusi i bakterije. Nagađa se da se najčešće radi o genetskoj predispoziciji kojoj su potrebni endogeni ili egzogeni faktori za potpuno ispoljavanje bolesti. Broj oboljelih od autoimunih bolesti se povećava rapidno.

Poznato je barem 35 gena koji povećavaju rizik za SLE (Sestak, 2012). Rezultati jedne studije pokazuju da niske razine vitamina D povećavaju proizvodnju autoantitijela u zdravih osoba, nedostatak vitamina D također je povezan s B-staničnom hiperaktivnosti i interferon-alfa aktivnošću u bolesnika sa SLE (Ritterhouse LL, 2012). Kod osoba oboljelih od SLE su opaženi hiperaktivni B limfociti te poremećaj njihove regulacije i sazrijevanja. U perifernoj krvi je nađen niži broj B limfocita, povišen broj plazmablasta, povišen broj B limfocita. HLA-DR2 i HLA-DR3 su povezani sa SLE, HLA-DR4 je protektivan čimbenik za razvoj SLE. Opažen je polimorfizam gena za ACE kod oboljelih od SLE (Prkačin et Novak, 2001). Lupusni nefritis glavni je uzrok morbiditeta i mortaliteta u oboljelih od SLE-a.

Zahvaćenost bubrega u SS-u najčešće se očituje naglim nastankom bubrežnog zatajenja, obično udruženo s teškom hipertenzijom i mikroangiopatijom, odnosno sklerodermijskom bubrežnom krizom. Sistemna skleroza je bolest nepoznata uzroka.

Glavni uzrok bubrežnom oboljenju u oboljelih od reumatoidnog artritisa su: amiloidoza, lijekom uzrokovane bubrežne bolesti i glomerulonefritis. RA je najčešća bolest u kojoj nastaje sekundarna amiloidoza u razvijenim zemljama, u zadnjih 10-ak godina se bilježi izraziti amiloidoze. Tubulointersticijski nefritis je najčešće povezan s nefrotoksičnošću primjenjivanih analgetika, npr. NSAR. Tubulointersticijski nefritis može napredovati u kronični intersticijski nefritis i dovesti do kroničnog zatajivanja bubrega (Schiff et Whelton, 2000).

Upalni mehanizmi u vaskulitisu posredovani su proupalnim tvarima i citokinima koji nastaju dvojako, lokalnim stvaranjem ili cirkulacijskim širenjem iz udaljenih dijelova tijela. Citokini su rezultat djelovanja mnogih provocirajućih čimbenika. Učestalost ANCA-a je obrnuto proporcionalna veličini vaskulitisom zahvaćenih krvnih žila, tako da je učestalost ANCA-e najveća u vaskulitisu malih krvnih žila. Bubrež najčešće zahvaćaju vaskulitisi malih krvnih žila, na imunofluorescentnoj i elektronskoj mikroskopiji se često ne nalazi depozita komplementa ni imunokompleksa, te se takvi glomerulonefritisi nazivaju pauciimuni glomerulonefritisi (Mansi et al., 2002). U tim vaskulitisima puno veće značenje u patofiziologiji bubrežne bolesti imaju ANCA protutijela.

8.PATOFIZIOLOGIJA AUTOIMUNIH BOLESTI I KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI

Autoimune bolesti nastaju zbog gubitka imunološke tolerancije organizma na vlastite antigene, odnosno radi se o bolestima gdje organizam napada vlastite stanice. Te su bolesti povezane s humoralnim i stanično posredovanim imunim reakcijama na jedno ili više dijelova vlastitog tijela.

Dijagnostika autoimune bolesti ovisi o prepoznavanju kliničkih simptoma povezanih s tom bolesti te prisutnosti autoantitijela. Autoreaktivni B limfociti, koji su inače neaktivni, postanu aktivniji u SLE zbog kvara normalnog mehanizma homeostaze što rezultira gubitkom tolerancije na vlastite antigene. To dovodi do proizvodnje autoantitijela (Arbuckle, 2003). Kod sistemskih autoimunih bolesti velik je broj autoantitijela visoko specifičan za određenu bolest: anti-dsDNA, anti-Sm, anti-ribosomalna P autoantitijela u sistemskom lupusu eritematozusu (SLE); anti-topoizomeraza I (Scl-70) u sklerodermi, autoantitijela na citrulinirane protein (anti-CCP) kod reumatskog artritisa, anti-SS-A/Ro, anti-SS-B/La kod Sjogrenovog sindroma i antineutrofilna citoplazmatska protutijela (ANCA) u vaskulitisu (Ilza Salamunić, 2010). ANCA protutijela su heterogena cirkulirajuća protutijela protiv enzima neutrofilnih i monocitnih lizosomnih granula, većinom su IgG-izotipa (Puechal, 2007). Uz ANCA su pronađene još 2 vrste protutijela koji sudjeluju u imunopatogenezi vaskulitisa malih krvnih žila. To su protutijela na LAMP-2 i antiplazminogenska protutijela (Bautz et al., 2008). Osim humoralne imunosti u ANCA-vaskulitisa je važna uloga stanične imunosti s povišenim brojem CD4+ T-stanica i povišenom koncentracijom Th1-citokina (Marinaki et al., 2006). ANCA vaskulitisi su najčešći uzrok brzoprogresivnog glomerulonefritisa u odraslih (Hauer A et al., 2002).

Patofiziološka podjela AIB i kronične bubrežne bolesti najčešće obuhvaća renalno zatajenje koje nastaje zbog bolesti bubrega kao što su tubularna nekroza (terapija lijekovima), razni oblici sekundarnih glomerulonefritisa (SLE), infarkt bubrega (antifosfolipidni sindrom-SLE), kortikalna nekroza, teške infekcije bubrega. Postrenalno zatajenje nastaje zbog raznih uzroka koji uzrokuju opstrukciju mokraćnih puteva s anurijom; najčešći uzroci su bubrežni kamenci, kompresije tumorom, uvećanje prostate, stenoze mokraćnih odvodnih putova što se može također naći u bolesnika s autoimunim bolestima (Rahman et Isenberg, 2008).

9.KLINIČKA SLIKA PACIJENATA S AUTOIMUNIM BOLESTIMA I KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI

Broj reumatskih bolesti je velik, shodno tome je i velika raznolikost kliničkih slika autoimunih bolesti.

9.1. SUSTAVNI ERITEMSKI LUPUS je autoimuna bolest koja je obilježena naizmjeničnim egzacerbacijama i remisijama. Najčešće obolijevaju žene fertile dobi, iako obolijevaju i muškarci i mala djeca. Klinička slika je vrlo raznolika. SLE se može u početku pojaviti kao bolest jednog organa ili kao multisistemska bolest.

Praktično svi organski sustavi mogu biti zahvaćeni. Za postavljanje dijagnoze se rabe revidirani kriteriji Američkog reumatološkog društva:

- 1.Leptirasti osip
 - 2.Diskoidni osip
 - 3.Fotosenzitivnost
 - 4.Oralne ulceracije
 - 5.Neerozivni artritis
 - 6.Pleuritis ili perikarditis
 - 7.Bubrežni poremećaji
 - 8.Neurološki poremećaji
 - 9.Hematološki poremećaji
 - 10.Imunološki poremećaji (anti-DNA ili anti- Sm ili pozitivan nalaz antifosfolipidnih protutijela)
 - 11.Pozitivna antinuklearna protutijela (ANA)
- (American College of Rheumatology. 2012)

Potrebno je da bolesnik ispuni 4 od 11 kriterija da bi se postavila dijagnoza. Sustavni simptomi obično su nespecifični: opća slabost, adinamija, febrilnost, gubitak tjelesne težine i anoreksija. Protutijela u krvi mogu biti prisutna mnogo godina prije pojave prvih simptoma SLE (Arbuckle et al., 2003). Lupusni nefritis je jedna od najozbiljnijih manifestacija SLE-a, čest je u mladih bolesnika, a rijedak u bolesnika starije životne dobi.

9.2. SKLERODERMIJA je generalizirana bolest vezivnog tkiva klinički obilježena zadebljanjem i fibrozom kože, zahvaćanjem intersticija unutarnjih organa (bubrega, pluća, srca, probavnog sustava) te obliteracijom krvnih žila (Strehlow et Korn, 1998). Obično je prvi znak Raynaudov fenomen koji može više godina prethoditi drugim očitovanjima bolesti. Razlikuje se difuzni i ograničeni oblik skleroderrije. U difuznoj sklerodermi su zahvaćeni koža lica, udova i trupa, a u ograničenom obliku su prisutne samo na distalnim dijelovima udova i licu. Ograničeni se oblik skleroderme obično naziva sindrom CREST (akronim od: calcinosis, Raynaud, esophagus, sclerodactylia, teleangiectasiae). Bubrežne promjene u sklerodermiji očituju se kao kronična bubrežna bolest ili sklerodermijska bubrežna kriza. Sklerodermijska bubrežna kriza je u današnje vrijeme rijetka. Primjena glukokortikoida, nefrotoksičnih lijekova i hipovolemija mogu pogodovati nastanku SBK.

9.3. SJOGRENOV SINDROM je bolest egzokrinih žlijezda i unutarnjih organa u kojoj dominira suhoća sluznice očiju (kseroftalmija) i sluznice usne šupljine (kserostomija). Klinički se Sjogrenov sindrom dijeli na primarni i sekundarni oblik, sekundarni oblik je udružen s drugim autoimunskim bolestima. U primarnom obliku sa žljezdanim očitovanjem dominira sindrom sicca (najčešće su zahvaćene suzne žlijezde, slinovnice, parotide, egzokrine žlijezde kože, sluznica dišnog, probavnog i spolno-mokraćnog sustava). Klinička slika izvanžljezdanog primarnog oblika očituje se zahvaćanjem sustava za kretanje i kože, pluća, bubrega, jetre, limfopoetskog sustava, perifernog i središnjeg živčanog sustava.

9.4. VASKULITIS je klinickopatološki proces označen upalnim promjenama i nekrozom krvnih žila, neovisno o njihovoj veličini i smještaju. Vaskulitise možemo podijeliti na više načina: s obzirom na početno mjesto patofiziološkog djelovanja na primarne i sekundarne, s obzirom na opseg zahvaćenih sustava na sustavne i izolirane i s obzirom na veličinu krvnih žila koje su zahvaćene (velike, srednje, male krvne žile) (Jennette et al., 1994). ANCA vaskulitisi se prezentiraju kliničkom slikom

zahvaćanja pluća, usta, nosa, uha, bubrega, srca, perifernog i središnjeg živčanog sustava, zglobova, kože i očiju. Bubrezi su najčešće zahvaćeni u vaskulitisu malih krvnih žila. Mikroskopski poliangitis je najčešći među vaskulitisima malih krvnih žila, on uvijek uključuje glomerulonefritis pauciimunog tipa (Samarkos M et al., 2005). Wegenerova granulomatoza je vaskulitis malih krvnih žila obilježen granulomima gornjeg i donjeg dišnog sustava te bubrega. Vaskulitis u bubregu najčešće se očituje proteinurijom, hematurijom, azotemijom (s razvojem oligurije ili bez nje) uz česti razvoj hipertenzije.

9.5. REUMATOIDNI ARTRITIS je kronična bolest koja zahvaća više organskih sustava. Upala uzrokuje destrukciju hrskavice i koštane erozije. U većine bolesnika bolest počinje postupno. Tipično se očituje s jutarnjom zakočenošću, oteklinom zglobova i karakterističnim deformacijama (ulnarna devijacija, deformacija poput labuđeg vrata). Upalni proces se odvija u sinovijalnoj membrani zglobova. U blizini sinovijalne membrane se odvija mikrovaskularno oštećenje s trombozom, neovaskularizacijom i edemom. Bubrežne promjene u RA su česte. Klinički se bolest očituje mikrohematurijom i proteinurijom uz razvoj bubrežne insuficijencije. Amiloidoza, glomerulonefritis i intersticijski nefritis su najčešći patohistološki nalazi bubrega kod RA (Prkačin I et al., 2011).

9.6. KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST počinje neprimjetno. Zbog ekskrecijske insuficijencije, u organizmu se nakupljaju krajnji produkti metabolizma te oni dovode do poremećaja sastava tjelesnih tekućina. Endokrina disfunkcija dovodi do smanjenja sinteze vitamina D3 (što dovodi do smanjenja koncentracije kalcija i fosfata), te do smanjenja sinteze eritropoetina (što dovodi do anemije) (Locatelli, 2013).

Smanjena sinteza vazodilatatornih prostaglandina jedan je od čimbenika nastanka hipertenzije. Metabolička insuficijencija dovodi do nagomilavanja nekih biološki važnih tvari i lijekova. Nagomilavanje gastrina uzrokuje česte erozije i ulkusnu bolest na sluznici želuca i dvanaesnika, tako da se često mogu vidjeti krvarenja iz probavnog sustava kod osoba s kroničnom bubrežnom bolesti. Bitno je

smanjiti dozu lijekova jer je kod bolesnika sa kroničnom bubrežnom bolesti smanjen metabolizam i izlučivanje lijekova. 4. i 5. stadij bolesti obilježeni su uznapređovalom insuficijencijom bubrega, koja se naziva uremija. Iako naziv uremija potječe od ureje, glavnog razgradnog produkta proteina, za uremičke simptome su odgovorni drugi uremički toksini (metilguanidin, kreatinin, guanidinosukcinilna kiselina, mioinozitol i veliki broj tvari nepoznata kemijska sastava, nazvane srednje molekule). Toksični učinak srednjih molekula očituje se na inhibiciji sinteze hemoglobina, korištenju glukoze, smanjenju živčane provodljivosti, aktivnosti fagocita, limfoblastnoj transformaciji. Većina bolesnika u kroničnoj bubrežnoj insuficijenciji održava normalnu koncentraciju kalija i natrija sve dok glomerularna filtracija ne padne ispod 5 ml/min. Bubrezi su glavni organ za održavanje acidobazne ravnoteže pa u KBB nastaje acidoza. Acidoza se očituje povećanjem dubine, a poslije i frekvencije disanja. Naknadno mogu nastati poremećaji svijesti, sve do kome. Hiperfosfatemija je posljedica smanjenja izlučivanja fosfata. Ona dovodi do povećanja sinteze parathormona koji zajedno sa smanjenom razinom vitamina D, metaboličkom acidozom i gubitkom kalcija preko crijeva dovode do bubrežne osteodistrofije (Cannata-Andia et al., 2011).

Kronična bubrežna bolest je najčešće neprepoznata kod bolesnika s AIB. Na nju treba posumnjati kada bolesnik s AIB ima u urinu proteinuriju, eritrocituriju i/ili smanjenu GFR (Galešić K et al., 2009).

10.KOMPLIKACIJE AUTOIMUNIH BOLESTI I KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI

10.1. SLE u svom tijeku može zahvatiti praktično sve organe. Bubrežne promjene su čest i ozbiljan poremećaj u SLE. 20-30% bolesnika na početku bolesti ima znakove zahvaćanja bubrega (poremećaj funkcije ili patološki sediment urina). U 60% odraslih i 80% djece sa SLEse razvije bubrežno oštećenje (Rahman et Isenberg, 2008). Lupusni nefritis je bolest imunosnih kompleksa, koji nastaju *in situ* ili u cirkulaciji (Davidson et Aranon, 2006). Promjene u bubrežnom parenhimu se na autopsiji otkrivaju kod gotovo svih oboljelih (vide se imunoglobulinski depoziti), dok se klinička prezentacija vidi kod otprilike 50 % bolesnika. Klinička slika varira od potpuna izostanka simptoma do brzoprogresivnog glomerulonefritisa koji uskoro završava na hemodijalizi. Jedan oblik lupusnog nefritisa može prijeći u drugi oblik. Histološki se razlikuju 6 tipova SLE.

Tablica 2. SN/RPS-klasifikacija lupusnog nefritisa (LN)

1.	Normalni nalaz ili minimalne promjene
2.	Mezangioproliferativni nefritis
3.	Fokalni proliferativni glomerulonefritis
4.	Difuzni proliferativni glomerulonefritis
5.	Membranski glomerulonefritis
6.	Glomeruloskleroza i fibroza bubrega

Weening et al., 2004.

U 3.-em razredu LN zahvaćeno je manje od 50 % glomerula. Razlikuju se aktivne, aktivno/kronične i kronične lezije. U 4.-om razredu LN zahvaćeno je 50 % ili više glomerula. 6.razred je obilježen s 90% ili više globalno skleroziranih glomerula. Patohistološki nalaz biopsije bubrega važan je u odabiru imunosupresivne terapije i značajan je za prognozu bolesti, te je biopsija jedini način da se procijeni težina bubrežne bolesti i treba je učiniti u svakog bolesnika s patološkim nalazom urina. Prisutnost kronične bubrežne bolesti kao komplikacije SLE povećava mortalitet za 60 % (Mok CC et al., 2013.). Bolesnici sa SLE-om i lupusnim nefritisom ne tvore jasnu skupinu s obzirom na druga očitovanja bolesti, premda statistički rjeđe imaju osipe po koži, artritis i Raynaudov fenomen, a češće oralne ulceracije i alopeciju (Saxena et al., 2011). Opažena je statistička povezanost između rizika za nefritis i visokog serumskog anti-ds DNA, niskog C3/C4 i visokog anti-C1q, no ova povezanost nije pravilo na individualnoj razini. Bolesnici s antifosfolipidnim protutijelima, kad su prisutna u visokom titru, mogu imati češće trombocitopeniju, arterijske i venske tromboze, spontane pobačaje, neurološke poremećaje i bubrežne mikrotromboze.

Vaskularna oboljenja bubrega u SLE se javljaju u nekoliko oblika: vaskulitis sa depozitima (najčešći), neupalna nekrotizirajuća vaskulopatija, trombotička mikroangiopatija, pravi vaskulitis (Houssian et al., 2009).

Pacijenti sa SLE imaju 5 do 8 puta veću učestalost koronarne bolesti u odnosu na opću populaciju, smatra se da je tome uzrok dislipidemija i prisutnost LDL fenotipa-B. Rizik od ishemijske bolesti srca je povećan u i tek razvijenom SLE-u (Faurschou et al., 2011). Procjenjuje se da statine primjenjuje manje od 50 % bolesnika koji bi mogli imati korist od njihove primjene. Pleiotropni učinci statina su važni u suzbijanju protuupalnih, protrombotskih i oksidativnih mehanizama nužnih u započinjanju i napredovanju aterosklerotskog procesa, a povezani su s dozom statina (viša doza-jači pleiotropni učinak) (Nissen SE et al., 2006).

Budući da je KVB kod ovih bolesnika nedovoljno prepoznata i podcijenjena potrebno je predložiti važnost ovoga problema. Potrebna je individualizirana terapija svakom specifičnom bolesniku usmjerena na liječenje bolesti, liječenje kardiovaskularnih rizičnih faktora i prisutnih komorbiditeta (Prkačin I, 2012).

10.2. Maligna arterijska hipertenzija u sklopu **sklerodermije** nastaje zbog vazokonstrikcije bubrežnih kortikalnih arterija uz obliteraciju interlobularnih arterija koji zajedno dovode do izrazita pada bubrežne kortikalne perfuzije, stvaranja angiotenzina, koji izravno potiče spazam krvnih žila, proliferaciju intime te vazokonstrikciju. Bolest bubrega u sklerodermi se očituje nalazom proteina u mokraći i porastom dušičnih tvari. Najčešće se očituje sklerodermijskom bubrežnom krizom (SBK) odnosno zatajivanjem bubrežne funkcije s mikroangiopatskom hemolizom i teškom hipertenzijom. Klinička obilježja SBK-a su: novonastala neregulirana hipertenzija (većinom viša od 150/90 mm Hg) i oligo/anurično zatajenje bubrega. Pojava SBK-a češća je u bolesnika liječenih glukokortikoidima, rizik se povećava s visinom primjenjene doze. U više od 75 % bolesnika se SBK pojavljuje u prve četiri godine sistemske skleroze (Steen, 1996). Za nastanak SBK-a prediktivna su anti-RNA-polimeraza III protutijela. Antitpoizomerazna protutijela (anti-Scl-70) i protutijela na centromeru nisu prediktivna za SBK (Mouthon et al., 2009). Za dobar ishod u bolesnika najvažnije je što prije prepoznati i odmah početi liječenje SBK-a primjenom ACE-inhibitora (ACEi) (Denton et al., 2004). U bolesnika sa sklerodermijskom bubrežnom bolesti u odsutnosti hipertenzije se mogu naći promjene na arteriolama istovjetne onima u SBK-u (Teixeira et al., 2008). Kod njih je često prisutna trombocitopenija, mikroangiopatska hemoliza i bubrežna insuficijencija. Prognoza je u takvih bolesnika lošija u odnosu na bolesnike s hipertenzivnom sklerodermijskom bubrežnom krizom.

U bolesnika sa sklerodermom se još pojavljuju komplikacije na probavnom sustavu sa simptomima disfagije, žgaravice, pečenja, opstipacije. Plućne promjene se očituju zaduhom pri malim naporima, osjećajem nedostatka zraka, suhim neproduktivnim kašljem. U kasnijim fazama se može javiti atrofija mišića, tendinitis, artralgie itd. U pacijenata sa sklerodermom plućna fibroza i hipertenzija su vodeći uzroci smrti. U njihovoj podlozi je, kao i kod drugih autoimunih bolesti disregulacija citokina (TGF beta i IL-1). Stoga je izuzetno bitno procijeniti subkliničku ateroskleroza (praćenjem razine mokraćne kiseline u krvi, praćenjem mikroalbuminurije), korištenjem neinvazivnih tehnika (poput dopplera karotida i ultrazvučnim pregledom srca (primjerice hipertrofija lijeve klijetke)) i na taj način kontrolirajući tradicionalne faktore rizika prevenirati i liječiti prisutnu kardiovaskularnu bolest (Mok MY et Lau CS, 2010).

10.3. U 50 % iznenadnih smrti u bolesnika s **reumatoidnim artritismom** uzrok su kardiovaskularne bolesti, odnosno infarkt miokarda (Symmons DP et al., 2011). U bolesnika s RA atorvastatin dodan standardnom liječenju značajno je smanjio biljege upale i kliničke pokazatelje aktivnosti bolesti (McCarey DW et al., 2004). Bubrežne promjene u reumatoidnom artritisu su česte (Galešić K et al., 2009).

Klinički se bolest može očitovati proteinurijom, mikrohematurijom, sekundarnom amiloidozom uz razvoj kronične bubrežne bolesti (Bulum T et al., 2011) (Nakamura T, 2008) (Palma CL et al., 2005). Dijagnoza amiloidoze se postavlja pregledom bioptata bubrega svjetlosnim, imunofluorescentnim i elektronskim mikroskopom. Nefrotski sindrom je najučljivija manifestacija sekundarne amiloidoze, u ranim stadijima se vidi blaža proteinurija, a kasnije se razvija anasarka, hipoalbuminemija, masivna proteinurija i u konačnici bubrežna insuficijencija (Prkačin I et al., 2011).

Diferencijalno dijagnostički treba misliti i na druge bubrežne bolesti koje mogu biti direktno vezane uz reumatoidni artritis, a koje su rijetke (mezangioproliferativni, membranski, pauci imuni fokalni segmentalni nekrotizirajući glomerulonefritis, reumatoidni vaskulitis, trombotička mikroangiopatija). Zatim na bubrežne bolesti nastale kao posljedica terapije: analgetska nefropatija (papilarna nekroza, kronični intersticijski nefritis), uz NSAR (akutno oštećenje tubula, akutni intersticijski nefritis, glomerulonefritis minimalnih promjena), uz ciklosporin (toksična tubulopatija, intersticijska fibroza, hijalina arteriolopatija, trombotička mikroangiopatija), uz preparate zlata (membranski glomerulonefritis), uz penicilamin (membranski glomerulonefritis, nekrotizirajući s polumjesecima), uz lijekove protiv TNF-alfa (membranski glomerulonefritis, proliferativni lupus nefritis, nekrotizirajući pauci imuni glomerulonefritis) (Prkačin I et al., 2012).

10.4. MJEŠOVITA BOLEST VEZIVNOG TKIVA je bolest preklapanja obilježja SLE-a, SS-a i miozitisa. Klinički se bubrežna bolest očituje nefrotskim sindromom, nenefrotskom proteinurijom i rjeđe hematurijom. Najčešće se u podlozi nalaze membranska nefropatija ili mezangijski glomerulonefritis.

10.5. VASKULITIS je važan uzrok KBB. U kliničkoj slici bubrežnih vaskulitisa gotovo su uvijek prisutni opći simptomi slični virusnim infekcijama, koji prethode u nekim slučajevima i do nekoliko mjeseci tegobama uzrokovanim bubrežnom bolesti (Puechal, 2007). Simptomi vaskulitisa vrlo rijetko počinju s bubrežnom bolesti i rijetko su ograničeni samo na bubrege. ANCA vaskulitis najčešći je uzrok kožno-bubrežnog i plućno-bubrežnog sindroma (Sugimoto T et al., 2007). U laboratorijskim nalazima većine bolesnika s vaskulitisom nalazi se zajednički obrazac povišenih reaktanata akutne faze upale (SE, CRP) uz leukocitozu, trombocitozu i normocitnu anemiju. Dismorfni eritrociti i grubo granulirani cilindri se nalaze u urinu. Dijagnostički zlatni standard u definiciji bubrežnog vaskulitisa je biopsija bubrega.

Klinička slika mikroskopskog poliangitisa je obilježena nešto manjim intenzitetom izvanbubrežnih tegoba. Češći je oblik sa sporonapredujućom bubrežnom insuficijencijom i sklonošću naglom razvoju brzoprogresivnog glomerulonefritisa. Rjeđi je asimptomatski oblik bolesti s proteinurijom i hematurijom. Hipertenzija se pojavljuje u trećine bolesnika, uglavnom je umjerena stupnja.

Wegenerova granulomatoza je obilježena rino-sinusitisima, plućnim krvarenjima, hematurijom i bubrežnom insuficijencijom (Aasard K et al., 2001). Iznimno, bolest može započeti poremećajima bubrežne funkcije.

Churg-Straussov sindrom ili alergijski granulomatozni angiitis je nekrotizirajući vaskulitis malih krvnih žila praćen granulomima, astmom i eozinofilijom. Bubrežne promjene pojavljuju se u 80 % bolesnika i praćene su proteinurijom, hematurijom i azotemijom (Samarkos et al., 2005).

10.6. Kao što je već spomenuto, kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok morbiditeta i mortaliteta u bolesnika s KBB, upravo radi toga je nužno prepoznati važnost kardiovaskularnog rizika u bolesnika s KBB. Kardiorenalni sindrom je definiran kao patofiziološki poremećaj u kojem akutna ili kronična disfunkcija jednog može dovesti do akutne ili kronične disfunkcije drugog organa (Prkačin I et al., 2011). Ne postoje smjernice za liječenje ovog sindroma, a zbog straha od pogoršanja bubrežne funkcije ovi bolesnici često ne dobivaju svu potrebnu terapiju. Razlikuje se 5 tipova kardiorenalnog sindroma.

1.AKUTNI KARDIORENALNI SINDROM- akutno pogoršanje srčane funkcije dovodi do disfunkcije bubrega

2.KRONIČNI KARDIORENALNI SINDROM- kronična abnormalnost srčane funkcije koja dovodi do progresivne bubrežne bolesti

3.AKUTNI RENOKARDIJALNI SINDROM- naglo pogoršanje bubrežne funkcije koje dovodi do akutnih poremećaja srčane funkcije

4. KRONIČNI RENOKARDIJALNI SINDROM- kronična bubrežna bolest koja pridonosi smanjenju srčane funkcije, hipertrofiji klijetke i/ili povećava ukupni kardiovaskularni rizik

4.SEKUNDARNI KARDIORENALNI SINDROM- sustavni poremećaji koji dovode do disfunkcije oba organa (SLE)

Hipertenzija je prisutna u gotovo svih pacijenata, do nje dolazi zbog retencije natrija i vode, retencije renina u krvi te deficita vazodilatacijskih prostaglandina. Uremički perikarditis je jedna od komplikacija i indikacija je za početak dijalize, on nastaje zbog retencije metaboličkih toksina. Kronično zatajenje srca nastaje zbog retencije tekućine, anemije, poremećaja kalcija i fosfata, poremećaja ostalih elektrolita i acidobazne ravnoteže uzrokovanih kroničnim bubrežnim zatajenjem. Prevalencija ishemijske bolesti srca je 25 % u populaciji bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti u trećem, četvrtom i petom stadiju, što je više od dvostrukog u

odnosu na populaciju bez kronične bubrežne bolesti. Kardiovaskularni komorbiditet sam po sebi je faktor rizika za funkcionalni pad bubrežne funkcije najvjerojatnije kroz upalni proces (De Lusignan S et al., 2005). Kalcifikacije i aterosklerotski plakovi u bubrežnih bolesnika razlikuju se od kalcifikacija u ostalih bolesnika s aterosklerotskim promjenama. Stanja visoke i niske koštane pregradnje su nositelji rizika za vaskularne komplikacije, dobro kontrolirana hiperfosfatemija je od najveće važnosti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (Cannata-Andia et al., 2011). Kod bolesnika na dijalizi postoji povezanost između smanjene gustoće kostiju i povećane kalcifikacije koronarnih arterija, što je sve potencirano kod bolesnika s AIB (Braun J et al., 1996).

11. LIJEČENJE

U liječenju autoimune bolesti koja je uzrokovala kroničnu bubrežnu bolest nužno je započeti s liječenjem koje je usmjereno na osnovno liječenje AIB i liječenje komplikacija koje se pojavljuju u tijeku bolesti.

11.1. Kod lupusnog nefritisa treba odrediti histološki stadij i pratiti bubrežne parametre te na temelju rezultata odlučiti se za odgovarajuće liječenje (Radhakrishnan, 2012). Cilj liječenja LN je dugotrajno očuvanje funkcije bubrega, prevencija 'flare-a', izbjegavanje oštećenja uzrokovanih terapijom, poboljšanje kvalitete života i preživljenja (Bertsias et al., 2012). Bolesnici koji imaju razred I. LN se ne liječe imunosupresivnom terapijom, kod njih je potrebna redovita kontrola radi mogućeg prelaska u teže histološke razrede. Mezangioproliferativni LN (razred II.) se liječi prednizonom u dozi 20-40 mg na dan 1-3 mjeseca. Terapijski cilj kod bolesnika s LN razreda III. i IV. je inducirati remisiju i održati je (Houssiau et al., 2010). Dakle, liječenje kod ovih bolesnika se sastoji od 2 faze: indukcije remisije i terapije održavanja. Kompletne remisije je postignuta ako je protein/kreatinin u urinu < 50 mg/mol te ako je uredna bubrežna funkcija (unutar 10 % od normalne GFR, ukoliko je na početku bila poremećena). Parcijalna remisija je definirana sa > 50 % redukcije proteinurije unutar subnephrotskih razina te s urednom bubrežnom funkcijom unutar 6 do 12 mjeseci (Bertsias et al., 2012).

Kombinacija glukokortikoida i ciklofosfamida ili glukokortikoida i mikofenolat-mofetila su EULAR/ERA-EDTA preporuke za liječenje LN. U terapiji III i IV stadija se koristi mikofenolat mofetil 3 g na dan tijekom 6 mjeseci ili ciklofosfamid u dozama nižim od 500 mg i.v. svaka 2 tjedna tijekom 3 mjeseca + glukokortikoid 500-750 mg i.v. 3 dana, pa 0,5 mg/kg kroz 4 tjedna uz suzbijanje ispod ili na 10 mg unutar 4-6 mjeseci. Danas se preporučuje primjena nižih doza ciklofosfamida jer dovodi do manjeg broja nuspojava, a ima slične rezultate kao i primjena viših doza (Bertsias et al., 2012). Zapažena je remisija u 80% bolesnika u 1. godini terapije (Houssiau et al., 2010). U terapiji bolesnika oboljelih od V. stadija u prvoj liniji liječenja se preporučuje kombinacija glukokortikoida *per os* i ciklosporina ili ciklofosfamida. U bolesnika koji ne odgovore adekvatno na terapiju mogu se primijeniti mikofenolat, takrolimus ili rituksimab.

Liječenje SLE-a kreće 1950. godine s terapijom glukokortikoidima i hidroksiklorokinom. Od 2000.godine se koriste lijekovi koji ciljaju na ključna zbivanja u imunopatogenezi SLE. Godine 2011. se počinje koristiti belimumab (Benlysta) koji je potpuno humanizirano monoklonsko protutijelo koje inhibira proliferaciju i diferencijaciju limfocita B (Navarra et al., 2011).

Rituksimab je kimerično protutijelo usmjereno na CD20 antigen na limfocitu B koje dovodi do komplementom posredovane lize stanice i o protutijelima ovisne stanične citotoksičnosti (Diaz-Lagares et al., 2012). Rituksimab se uvodi u terapiju u refrakternoj bolesti kao dodatak standardnoj terapiji ili kao monoterapija (Rovin et al., 2012).

U bolesnika refrakternih na primjenu ciklofosfamida u indukciji preporučuje se primjena mikofenolata, i obratno, ili primjena rituksimaba uz standardnu terapiju ili kao monoterapija (Karim et al., 2001).

11.2. Za dobar ishod u bolesnika oboljelih od sklerodermijske bubrežne krize (SBK) je nužno odmah početi liječenje ACEi, što bi trebalo dovesti do što ranijeg postizanja i održavanja normotenzije. ACEi su poboljšali prognozu bolesnika oboljelih od SBK. Ako ACEi ne dovedu do normotenzije, koriste se blokatori kalcijских kanala, nitrati ili drugi vazodilatatori (Denton et Black, 2004). Primjena glukokortikoida je kontraindicirana. Liječenje dijalizom je potrebno u 50% bolesnika sa SBK-om (Steen et Medsger, 2007). Odluka o transplataciji se donosi dvije godine od početka liječenja dijalizom.

11.3. Sekundarna amiloidoza u sklopu bubrežnih poremećaja u RA se liječi primjenom tocilizumaba (Redondo-Pachón, 2013). U liječenju sustavnog i bubrežnog glomerulonefritisa u sklopu RA učinkovita je primjena glukokortikoida i ciklofosfamida.

11.4. U liječenju ANCA-vaskulitisa malih krvnih žila razlikuju se dvije faze: indukcijsko liječenje i terapija održavanja. U indukcijskom liječenju se svakodnevno primjenjuju peroralno ili pulsno intravenski (u slučaju visoke aktivnosti bolesti)

glukokortikoidi i peroralno ciklofosamid. Uz ovakvu terapiju remisija se postigne u 70-90% bolesnika. Plazmafereza je učinkovita metoda liječenja bolesnika s pauciimunim tipom glomerulonefritisa, jer se tom metodom uklanjaju ANCA protutijela i upalni posrednici iz bolesnikove plazme (Belmont, 2006).

Terapija održavanja nastavlja se na indukcijsko liječenje, i traje najmanje godinu dana od trenutka postizanja kompletne remisije. Standardna terapija su glukokortikoidi i azatioprin (Jayne et al., 2003). Primjena trimetoprima / sulfametoksazola svaki drugi dan smanjuje rizik za relaps u Wegenerovoj bolesti. Prema Europskoj ligi protiv reumatizma, terapija održavanja traje 18 mjeseci, a prema Britanskom udruženju reumatologa 24 mjeseca.

11.5. Kod KBB hiperkalijemija se korigira sa kalcijevim glukonatom, kristalnim inzulinom, natrijevim-hidrogenkarbonatom, ionskim izmjenjivačima. Anemija se korigira eritropoetinom i željezom. Visoki fosfati se snizuju sa aluminijevim hidroksidom. Hiperuricemija se liječi alopurinolom. Metabolička acidoza se korigira natrijevim bikarbonatom. Antihipertenzivna terapija ACEi je osnovna terapija kod većine bolesnika.

12. ZAKLJUČAK

Smanjenje kardiovaskularnog rizika kod bolesnika sa sistemskim autoimunim bolestima i kroničnom bubrežnom bolesti je od iznimne važnosti s obzirom na vrlo visok kardiovaskularni morbiditet/mortalitet. U ovom slučaju radi se o subkliničkom aterosklerotskom procesu i nedovoljnoj senzibiliziranosti za prepoznavanje i praćenje izuzetno visokog kardiovaskularnog rizika takvih bolesnika. Kod svakog bolesnika je potrebno odrediti:

1. ukupni kardiovaskularni rizik: probir bolesnika visokog / vrlo visokog KVR-ona s metaboličkim sindromom, s tri ili više KV čimbenika rizika (tlak pulsa, dob: m>55, ž>65 god., pušenje, tlak, kolesterol>5, LDL>3, HDL<1, TG>1.7, glukoza>6.9, pretilost, obiteljska anamneza prerane KV bolesti), sa šećernom bolesti, hipertenzijom 2-3 stupnja, sa subkliničkim oštećenjem ciljnih organa (HLK, karotidnim plakom, povišenom krutošću arterija, povišenim kreatininom / sniženim klirensom, proteinurijom), prisutnom KVB (IM, CVI) ili bubrežnom bolesti.
2. liječiti faktore rizika: antihipertenzivna th, statini, fenofibrati i dr.
3. liječiti osnovnu bolest temeljnim lijekovima i specifičnim terapijskim mjerama.

Za daljnji napredak u liječenju lupusnog nefritisa je nužna bolja klinička procjena koja vodi napretku u liječenju te nove spoznaje o etiopatogenezi koje vode do bolje kliničke procjene.

12. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentorici doc.dr.sc. Ingrid Prkačin, dr. med. na ukazanom povjerenju, velikom strpljenju i savjetima. Zahvaljujem se na tome što nam služi kao uzor jer je vrhunski stručnjak u svom području, ali k tome i osoba koja uvijek ima spreman osmijeh i odličan odnos s pacijentima i studentima, što oni svakako prepoznaju.

Zahvaljujem se svojim roditeljima, Dragani i Goranu, koji su mi omogućili školovanje te na njihovoj velikoj potpori tokom studija.

13. LITERATURA

Aasard K, Boastad L, Hammerstorm J, Jorstad S, Iversen. (2001) Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 16:953-960

Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. (2003) Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 349(16):1526-33

Bautz, Preston, Lionaki et al. (2008) Antibodies with dual reactivity to plasminogen and complementary PR3 in PR3-ANCA vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 19:2421-2429

Belmont. (2006) Treatment of ANCA-associated systemic vasculitis. *BYU Hosp Jt Dis* 64:60-66)

Bertsias, Tektonidou, Amoura et al. (2012) EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of adult and pediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 0:1-12

Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. (1996) Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 27:394-401

Bulum T, Prkačin I, Cavrić G, Sobočan N, Škurla B, Duvnjak L, Bulimbašić S. (2011) Sekundarna (AA) amiloidoza u bolesnika s Crohnovom bolešću. *Acta Med Croatica* 65 (3): 271-7

Davidson A et Aranon C. (2006) Pathogenesis and treatment of systemic lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol* 18:468-475

De Lusignan S, Chan T, Stevens P, O'Donoghue D, Hague N, Dzregah B et al. (2004) Identifying patients with chronic kidney disease from general practice computer Records. *Fam Pract* 22:234-41

Denton, Black. (2004) Scleroderma – clinical and pathological advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 18:271-290

Diaz-Lagares, Croca, Sangle et al. (2012) Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohort. *Autoimmun Rev* 11:357-364

Faurschou M, Mellemkjaer L, Starklint H, et al. (2011) High risk of ischemic heart disease in patients with lupus nephritis. *J Rheumatol* 38(11):2400-5

Galešić K, Prkačin I, Tišljarić M, Morović-Vergles J. (2009) Bubrežne promjene u bolesnika s reumatoidnim artritismom. *Reumatizam* 56:30-35

Harper, Cockwell, Howie et al. (1997) Focal segmental necrotizing glomerulonephritis in rheumatoid arthritis *Q J Med* 90:125-132

Hauer A, Bajema, van Houwelingen et al. (2002) Renal histology in ANCA-associated vasculitis: Differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int* 61:80-89

Houssiau, Vasconcelos C, D'Cruz et al. (2010) The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum* 69:61-64

Jayne, Rasmussen, Andrassy et al. (2003) A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 349:36-44

Karim, Alba, Cuadrado et al. (2001) Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology (Oxford)* 40:863-867

KDIGO (2012) Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, *Kidney International Supplements*. (2013) 3, 5-14

Locatelli F, Barany P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, Hörl W, London G, Vanholder R, Van Biesen W on behalf of the ERA-EDTA ERBP Advisory Board. (2013) Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia

management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol. Dial. Transplant* 28 (6):1346-1359

London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. (2003) Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 18:1731-40

Mansi A, Opran A, Bosner P. (2002) ANCA-associated small-vessels vasculitis. *Am J Physician* 60:1615-1620

Marinaki S, Kälisch, Grimminger et al. (2006) Persistent T-cell activation and clinical correlations in patients with ANCA-associated systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 21:1825-1832

McCarey DW, McInnes IB, Madhok R et al. (2004) Trial of atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double blind, randomized placebo controlled trial. *Lancet* 363: 2015-21

Mok CC, Kwok RC, Yip PS. (2013) Učinak bolesti bubrega u standardiziranom omjeru smrtnosti i očekivano trajanje života bolesnika s sistemskim eritemskim lupusom., *Arthritis Reum*

Mok MY, Lau CS. (2010) The burden and measurement of cardiovascular disease in SSc. *Nat Rev Rheumatol* 6:430-4

Mouthon L, Berezne A, Bussone G, Noel LH, Villiger, Guillemin L. (2009) Scleroderma Renal Crisis: a rare but severe complication of systemic sclerosis. *Clinic Rev Allerg Immunol* DOI 10. 1007/s1 2016-0098191-5

Nakamura T. (2008) Clinical strategies for amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 18:109-18

Navarra, Guzman, Gallacher et al. (2011) Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 377:721-31

Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al. (2006) Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA 295: 1556-65

Palma CL, Grünholz D, Osorio G. (2005) Clinical features of patients with the pathological diagnosis of amyloidosis. Rev Med Chil 133: 655-61

Prkačin I, Cavrić, Dabo N, Balenović D, Bartolek Hamp D. (2012) Rizik od kardiovaskularnih bolesti je podcijenjen u bolesnika sa sistemskim autoimunim bolestima. Liječ Vjesn 134(Supl 3):46-49

Prkačin I, Novak B, Sertić J, Mrzljak A. (2001) Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in patients with systemic lupus. Acta med Croatica 55:73-76

Prkacin I, Ozvald I, Cavric G, Balenovic D, Bulum T, Flegar-Mestric Z. (2013) Importance of Urinary NGAL, Serum Creatinine Standardization and Estimated Glomerular Filtration Rate in Resistant Hypertension. Coll. Antropol 37(3):821-825

Prkačin I, Škurla B, Počanić D, Bulum T, Bulimbašić S, Kardum-Skelin I. (2011) Sekundarna amiloidoza (AA) bubrega i koštane srži u bolesnice s reumatoidnim artritismom. Acta Med Croatica 65 (Supl 1): 217-221

Prkačin I, Bartolek D, Šurina B. (2011) Učestalost kardioresnalnog sindroma. Liječ Vjesn 133(Supl 1): 25-27

Puechal. (2007) Antineutrophil cytoplasmatic antibody-associated vasculitis. Joint Bone Spine 74:427-435

Radhakrishnan J, Cattran DC. (2012) The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines-application to the individual patient. Kidney Int 82,840-856

Rahman A, Isenberg DA. (2008) Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 28;358(9):929-39

Redondo-Pachón, Enríquez, Sirvent et al. (2013) tocilizumab treatment for nephritic syndrome due to amyloidosis in Bechet's disease. Ren Fail.

Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB, et al. (2011) Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum 70(9):1569-74

Rovin, Furie, Latinis et al. (2012) Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthritis Rheum 64:1215-1226

Salamunić Ilza. (2010) Laboratorijska dijagnostika autoimunih bolesti – nove tehnologije, stare nedoumice. Biochemia Medica 20(1):45-56

Samarkos M, Loizous S, Vaiopoulos G, Davies. (2005) The Clinical spectrum of primary vasculitis. Seminars in Arthritis and Rheumatism 35: 95-111

Saxena R, Mahajan T, Mohan C. (2011) Lupus nephritis: current update. Arthritis Res Ther 13:240-251

Schiff et Whelton. (2000) Renal toxicity associated with disease-modifying antirheumatic drugs used for the treatment of rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 30:196-208

Sestak AL, Fürnrohr BG, Harley JB, Merrill JT, Namjou B. (2011) The genetics of systemic lupus erythematosus and implications for targeted therapy. Ann Rheum Dis 70 Suppl 1:i37-43

Steen. (1996) Scleroderma renal crisis. Rheum Dis Clin North Am 22:861-887

Steen et Medsger. (2007) Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. Ann Rheum Dis 66:940-944

Strehlow et Korn. (1998) Biology of the scleroderma fibroblast. *Curr Opin Rheum* 10: 572-578

Sugimoto T, Deji N, Kume S et al., (2007) Pulmonary-renal syndrome, diffuse pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis, associated with Wegener's granulomatosis effectively treated with early plasma exchange therapy. *Intern Med* 46:49-53

Symmons DP, Gabriel SE. (2011) Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol* 31: 399-408

Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. (2008) Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum* 67:110-116

Jennette, Falk, Andrassy et al. (1994) nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum* 37: 187-192

Zou Q, Liao JK. (2010) Pleiotropic effects of statins. Basic research and clinical perspectives. *Circ J* 74: 818-26

Weening, D'Agati, Schwartz et al. (2004) Classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 15:241-250

14. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 20.10.1989. u Zadru, gdje sam završila Osnovnu školu "Stanovi" a potom i Opću gimnaziju "Franje Petrića". 2008. sam upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Bila sam demonstratorica na katedri za Medicinsku kemiju i biokemiju I i II u akademskoj godini 2009./2010 i 2010./2011. Tijekom srednje škole sam pohađala natjecanja iz kemije. Aktivno govorim engleski te poznajem osnove talijanskog jezika.