



TJELESNA AKTIVNOST DJECE S REUMATSKIM BOLESTIMA

PHYSICAL ACTIVITY IN CHILDREN WITH RHEUMATIC DISEASES

Mandica Vidović, Jadranka Kelečić

Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Šalata

SAŽETAK

Reumatske bolesti djece postaju sve veći problem modernog svijeta. Napredak znanosti je doveo do razvoja metoda kojima se ove bolesti sve češće i ranije dijagnosticiraju, ali i sve uspješnije liječe. Danas postizanje kliničke i laboratorijske remisije bolesti nije jedini cilj. Kada se remisija postigne, otvara se pitanje održavanja što boljeg stanja lokomotornog sustava, unapređenja kvalitete života i sprečavanja invalidnosti. Dobro osmišljeni programi vježbanja bazirani na znanstveno potvrđenim činjenicama mogu to i osigurati. U ovom članku donosimo pregled etiologije, kliničke slike i danas dostupne terapije najčešćih reumatskih bolesti u dječjoj dobi, te preporuke i stavove o bavljenju tjelesnom aktivnosti. Također donosimo literaturne podatke o testovima koji se koriste u evaluaciji bolesnika prije i nakon uključivanja u programe tjelesne aktivnosti, te koje sportovi i aktivnosti su najpogodniji za reumatološke bolesnike. Iako postoji sve više radova, još uvijek nema jasnog i ujednačenog stava o vrsti i intenzitetu fizičke aktivnosti koja se preporučuje bolesnicima. Ipak, sudjelovanje u sportskim programima i fizička aktivnost ostaju najbolji način očuvanja kondicije, opsega pokreta u zglobovima i mišićne snage, te samim time i samopouzdanja djece s reumatskim bolestima.

Ključne riječi: reumatske bolesti djece, juvenilni idopatski artritis, tjelesna aktivnost, CHAQ DI, vježbe sa pterećenjem, aqua-aerobik

SUMMARY

Rheumatic diseases in children are increasingly becoming a contemporary problem. Scientific advances have led to the development of diagnostic methods that allow for early diagnosis and successful treatment. Today we do not only aim to achieve clinical and laboratory remission, but also to enable our patients to lead full, normal lives. Physical activity plays an important role in the achievement of this outcome. This article provides an overview of the etiology and clinical features of the most common rheumatic diseases in children, as well as therapeutic possibilities regarding these conditions. This study provides an overview of recently published tests for evaluating patients before and after their inclusion in exercise programs, as well as recommendations regarding a number of sports and physical activities. Even with the increased number of publications, there is still no general agreement with regard to these recommendations. Indeed, the participation of children suffering from rheumatic diseases is the best way for them to maintain a satisfactory range of motions, strength, power, and physical fitness and also to increase their self-esteem.

Key words: rheumatic diseases, children, Juvenile idiopathic arthritis, physical activity, CHAQ DI, weight bearing exercises, aqua-aerobic training

UVOD

Reumatske bolesti u djece danas više nisu rijetka pojava. Zajedničko obilježje ovih bolesti je neinfekcijska upala vezivnog tkiva koja se proteže na jedan ili više organskih sustava. Iako nepoznate etiologije, patogeneza ovih bolesti iz dana u dan postaje sve jasnija, najprije zahvaljujući modernim dijagnostičkim imunološkim, biokemijskim i molekularno-genetičkim laboratorijskim metodama (6). To je vjerojatno pridonijelo sve ranijoj i češćoj dijagnozi ovih bolesti u dječjoj dobi. Pedijatrijska reumatologija je klinička disciplina koja se bavi ovom problematikom. U svakodnevnom radu pedijatrijski reumatolog susreće se s raznolikom i često nejasnom simptomatologijom, i put do dijagnoze je dugotrajan. Dijete s reumatskom bolesti može imati niz nespecifičnih simptoma (malaksalost, vrućica, slabost, gubitak na tjelesnoj težini, bolovi u mišićima i zglobovima, slabiji apetit), kao i onih vezanih za određene organske sustave (otok zglobova, ograničena, bolna pokretljivost ekstremiteta, osipi, organomegalija). Potrebno je često dosta vremena dok se ne dođe do konačne dijagnoze. Tada se susrećemo sa sasvim drugim problemima. Potrebno je izabrati adekvatnu medikamentoznu terapiju, dovesti dijete u stanje remisije bolesti, i na kraju, potrebno je educirati bolesnika i njegovu obitelj o načinu života koji će pridonijeti toj remisiji. Nakon što su se uklonili akutni simptomi bolesti i bol, dijete se što prije želi vratiti svakodnevnom životu i aktivnostima. Tu se dakako postavlja pitanje tjelesne aktivnosti.

Postojeća istraživanja o sposobnosti reumatoloških bolesnika da se bave tjelesnom aktivnosti idu u prilog tome da sedentarni način života doprinosi slabijoj tjelesnoj formi, stanju kostiju i funkcionalnom ograničenju usprkos razvijenoj i učinkovitoj medikamentoznoj terapiji (6).

Prvo donosimo kratki pregled najčešćih reumatoloških bolesti u djece:

1. JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS

Definicija. Juvenilni idiopatski artritis (JIA) predstavlja skupinu sličnih bolesti nepoznate etiologije koje započinju u dječjoj dobi (prije navršene 16. godine), a očituju se upalom jednog ili više zglobova koja traje najmanje 6 tjedana (33). JIA je najčešća reumatska bolest u djece i jedna od najčešćih kroničnih bolesti koja uzrokuje kratkotrajnu ili dugotrajnu invalidnost. Prema novoj klasifikaciji (ILAR, engl. *International League of Associations for Rheumatology*) skupina kroničnih artritisa u djece podijeljena je u sedam podskupina (Tablica 1.).

Epidemiologija. Točna učestalost bolesti je prema novim literaturnim podacima 12/100 000, a prevalencija 56/100 000. Bolest je dva puta češća u djevojčica. Najčešće se javlja u predškolskoj dobi, te između prve i treće godine života (6).

Imunopatogeneza ove bolesti predmet je istraživanja znanstvenika već desetljećima. Dva su glavna smjera kojim istraživanja idu- prva grupa je usmjerena na pronalaženje imunološkog mehanizma, a druga na moguću nasljednu komponentu (22). Najnovija su istraživanja usmjerena na mrežu citokina koja je uključena u imunološki odgovor, a koje luče T-limfociti. T limfocita ima više vrsta ali su za patogenezu JIA najvažniji Th ili pomoćnički limfociti. Oni se mogu razvrstati u dvije osnovne skupine – Th1 i Th2. Najvažniji citokini koje luči razred pomoćničkih limfocita Th1, jesu: IL-2, IFN- γ i TNF β koji djeluju proupalno. S druge strane, citokini

Tablica 1. Podjela kroničnih artritisa djece
Table 1. Types of chronic rheumatoid arthritis in children

ILAR
Juvenilni idiopatski artritis
Sistemski
Poliartikularni tip RF-negativan
Poliartikularni tip RF-pozitivan
Oligoartikularni tip
Perzistirajući
Prošireni
Psorijatični artritis
Entezitisu pridruženi artritis
Drugi artritisi

Th2-skupine, u koje ubrajamo IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 i TGF β , imaju protuupalno djelovanje, a potiču i limfocite B, što znači da promiču staničnu imunost (9, 26, 27). Dosadašnja istraživanja pokazala su da narušavanje ravnoteže između proupalnih i protuupalnih citokina igra važnu ulogu u patogenezi JIA (4, 7). Važnost nasljeđa se pokušava dokazati proučavanjem uloge HLA genetskog polimorfizma. Ova istraživanja potkrepljuju činjenicu da se skupina juvenilnih idiopatskih artritisa u osnovi značajno razlikuje od reumatoidnog artritisa u odraslih (6). U klasi I HLA sustava najčešći su A2, B27 i B35 geni, dok su u klasi II to DR8, DR5, DR6, DPB1*0201 Određeni DQ aleli. Povezuju se s oligoartritisom, dok prisutnost Dw4, DR1 i DR4 ukazuju na veći rizik od nastanka poliartritisa. Sistemski oblik bolesti češće je povezan s prisutnošću DR5, DR8 i Dw7 (26)

Klinička slika. Tri su najčešća tipa JIA: 1.) poliartikularni (25% do 28% bolesnika), 2.) oligoartikularni (56% do 60% bolesnika), i 3.) sistemski tip (10% do 12% bolesnika)

U poliartikularnom tipu bolesti zahvaćeno je više od pet zglobova, a simptomi mogu nastati akutno ili postupno. Artritis najčešće zahvaća velike zglobove, ali može zahvatiti i male zglobove šaka i stopala, vratnu kralježnicu i temporomandibularne zglobove. Kliničkom slikom dominira otok zglobova, bol i ograničena pokretljivost. S vremenom mogu nastati fleksijske kontrakture zahvaćenih zglobova. Poliartikularni tip može biti seropozitivan (pozitivan RF), koji je sličniji reumatskom artritisu odraslih i javlja se u starije djece i seronegativni (negativan RF), koji zahvaća manji broj zglobova, uglavnom većih (44). Ponekad bolesnici mogu imati i izvanzglobne simptome (povišenu temperaturu, hepatosplenomegaliju, limfadenopatiju, rijetko manje izljeve u perikard ili pleuru). U 5% bolesnika javljaju se i komplikacije na očima u smislu uveitisa.

Oligoartikularni tip bolesti je oblik u kojem su zahvaćena 1-4 zgloba. Promijene na zglobovima su manje izražene nego u poliartikularnom obliku i uglavnom zahvaćaju zglobove donjih ekstremiteta. Polovina bolesnika ima zahvaćen samo jedan zglob. Veći dio bolesnika ima zahvaćeno do 5 zglobova pa govorimo o *perzistentnom oligoartritisu*, a kod nekih bolest nakon 6 mjeseci prelazi u *prošireni (extended) tip*, te se razvija poliartritis. Oligoartritis može biti s pozitivnim antinuklearnim faktorom (ANF+) – djevojčice ispod 10 godina starosti; ili s pozitivnim B27 genom HLA-sustava – dječaci iznad 10 godina starosti. U 20% se razvije

kronični uveitis. *Sistemska oblik bolesti* karakteriziraju opći simptomi, dok se promjene na zglobovima javljaju kasnije i manje su izražene. Najčešći simptomi su povišena temperatura i do 39.5, generalizirani mrljasti ili makulopapulozni osip, limfadenopatija, hepatosplenomegalija, perikarditis i pleuritis.

Dijagnoza se postavlja nakon iscrpne anamneze i fizikalnog pregleda te laboratorijske i radiološke obrade. U anamnezi postoje ciljana pitanja karakteristična za JIA (bol, otekline, toplina, poremećena funkcija zglobova, postojanje jutarnje ukočenosti, povišena tjelesna temperatura itd.). Kod oligoartikularnog i poliartrikularnog tipa laboratorijski parametri mogu biti manje ili više poremećeni, pa se mora učiniti i imunološka i radiološka obrada. Radiološkom obradom se nađu erozivne promjene na zglobovima, a u imunološkim testovima pozitivni reuma faktor (RF) i antinuklearno antitijelo (ANF). Negativni nalaz ANF i RF kod djece su ipak češći, iako se na kraju prema ostalim nalazima i kliničkoj slici postavi dijagnoza JIA. Pozitivna ANA uz oligoartritis i poliartritis indiciraju češće okulističke kontrole zbog veće mogućnosti razvoja kroničnog uveitisa. U bolesnika sa sumnjom na sistemski tip JIA, kod kojih su izrazito povišeni upalni laboratorijski parametri (SE, CRP, leukociti), potrebno je mikrobiološkim pretragama prvo isključiti infektivnu bolest.

Također je potrebno učiniti i elektroforezu serumskih proteina (A/G inverzija i povišen -globulin, u početku bolesti α_2 -globulin) i serumsku razinu imunoglobulinskih razreda, te feritin, koji je u sistemskom obliku bolesti višestruko povišen.

Liječenje. Cilj liječenja je ne samo suzbijanje boli, već i zaustavljanje autoimunog procesa i samim time očuvanje funkcije zgloba. Uz medikamentozno liječenje važna je i fizikalna terapija kojom se održava funkcija zgloba i sprečavaju posljedice neaktivnosti.

Idealno bi bilo da u liječenju bolesnika sa JIA sudjeluje tim liječnika, fizikalnih terapeuta, psihologa i pedagoga, jer je potrebno educirati obitelj i okolinu, promijeniti ustaljena razmišljanja i podići kvalitetu života bolesnika na najvišu moguću razinu. Tu svakako veliku ulogu igra i tjelesna aktivnost, koja nije samo dobra za očuvanje funkcije lokomotornog sustava, nego i za integraciju bolesnika u društvo. Pitanje je što, kada i koliko?

Lijekovi koji se koriste za liječenje JIA mogu se grupirati u 5 kategorija (23).

1. nesteroidni protuupalni lijekovi (nesteroidni antireumatici)- su lijekovi kojima započinjemo liječenje. Svoje djelovanje temelje na inhibiciji ciklooksigenaze 1(COX 1) koji djeluje u mehanizmu upale, ali imaju štetno djelovanje na želučanu sluznicu i na agregaciju trombocita. Zato se uz te lijekove preporučuje uzimanje antacida ili nekih od blokatora H₂ receptora ili blokatora protonske pumpe. Ti lijekovi su ibuprofen (Ibuprofen, Neofen, Dalsy), naproxen (Naprosyn), diclofenac-natrij (Voltaren), piroxicam (Lubor, Erazon) i za djecu najtoksičniji indomethacin i aspirin. Devedesetih godina XX. stoljeća otkriven je enzim ciklooksigenaza – 2 (COX-2), čijom se inhibicijom također postiže protuupalni učinak, ali bez neželjenih nuspojava na želudac (50). Na tržištu su se pojavili selektivni inhibitori COX 2 ili koksibi. Ti lijekovi su nažalost imali pojačanu učestalost tromboemboličkih i kardiovaskularnih

incidenata, pa su povučeni s tržišta. Oni se u djece ne koriste.

2. kortikosteroidi- su „čarobni“ lijekovi u reumatologiji. Imaju brzo, spektakularno, pozitivno djelovanje, ali i vrlo brzo nastaju mnoge neželjene nus pojave (hipertenzija, zaustavljanje rasta, osteoporoza, iritacija želučane sluznice, glaukom, debljina sa strijama, pojačana dlakavost, akne, psihoza). Zato se koriste kao tzv. „vezna“ terapija, odnosno dok neki drugi lijekovi ne počnu djelovati (npr. sporodjelujući lijekovi). Često se kortikosteoidi apliciraju intraartikularno u zahvaćeni zglob, čime se postiže dobar lokalni učinak i izbjegavaju štetni sistemski. Ta primjena se preporuča kada je zahvaćen jedan ili nekoliko zglobova.
3. bolest-modificirajući ili sporodjelujući antireumatski lijekovi(DMARD- disease modifying antirheumatic drugs)- njihovo djelovanje nastupa sporije, ali je dugotrajno, dok su nus-pojave rjeđe nego kod terapije kortikosteroidima. U ovu grupu spadaju: antimalarici (Chlorochin, Resochin), sulfasalazin (Salazopyrine, Sulfasalazin), soli zlata (Auropan tablete, Tauredon injekcije), d-penicillamin (Metalcaptase) i methotrexate (Methotrexate tablete i injekcije). Najčešće se kod djece koristi methotrexate.
4. citotoksični ili imunosupresivni lijekovi- se koriste u liječenju težih slučajeva JIA, kada su se drugi lijekovi pokazali neučinkovitima. To su: azathioprine (Imuran), cyclophosphamide (Endoxan), cyclosporine A (Sandimmune).
5. biološki lijekovi- tu spadaju imunoglobulini za intravensku primjenu, koji se priređuju iz humane plazme. Zadnjih nekoliko desetljeća počeo je razvoj anticitokinskih pripravaka, koji se koriste i kod djece. Kod nas su za liječenje djece registrirani lijekovi oni protiv TNF- α ili IL-1 i IL-6. Etanercept (Enbrel) je rekombinanti solubilni receptor fuzijski protein IgG klase koji veže cirkulirajuće molekule TNF- α i limfotoksin i tako inhibira njihovo djelovanje. Infliximab (Remicade) je monoklonsko antitijelo klase IgG1 usmjereno protiv TNF- α , ali ne djeluje na TNF- β (48).

Tu su još i anakinra (Kineret) IL-1 receptor antagonist, tocilizumab- IL-6 receptor antagonist i adalimumab (Humira)- anti TNF pripravak. U liječenju djece danas se koriste etanercept i infliximab (26, 47).

Provode se i mnoga istraživanja drugih bioloških pripravaka, tako da se u skorju budućnosti očekuje čitav niz novih lijekova iz ove grupe.

Ostali vidovi terapije, koji uključuju transplantaciju koštane srži i plazmaferezu, koriste se samo iznimno.

Genska terapija reumatskih bolesti za sada je još u eksperimentalnoj fazi.

U slučaju ireverzibilnih promjena na zglobovima i invaliditeta treba na vrijeme poduzeti i *operacijsko liječenje*. Tu je postignut značajan napredak, tako da brojni bolesnici dobivaju mogućnost ponovno prohodati i obavljati uobičajene dnevne aktivnosti. Nije dokazano da bi bilo kakva dijeta imala povoljan učinak na tijek JIA. Ipak je važno naglasiti da je djetetu potrebno osigurati adekvatan kalorijski unos, adekvatan unos bjelančevina radi izgradnje mišićne mase, dovoljan unos kalcija i

vitamina.

Sastavni dio liječenja svakog bolesnika s JIA je *fizikalna terapija*.

2. JUVENILNE SPONDILOARTROPA TIJE

Definicija. Juvenilne spondiloartropatije su kronična upalna bolest koju karakterizira upala zglobova kralježnice, ali i perifernih zglobova, odsutnost reumatoidnih čvorića, kliničke i radiološke promjene sakroilijakalnih zglobova (SIZ). Oko 90% bolesnika ima HLA B 27 pozitivni lokus, a oko 20% promjene na očima u smislu akutnog konjunktivitisa ili iritisa (2).

Juvenilne spondiloartropatije dijelimo na:

1. juvenilni ankilozantni spondilitis – je najčešće RF i ANF negativan, bolesnici imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu, HLA B27 pozitivni su. Na rgt-u dominiraju promjene na sakroilijakalnim zglobovima, kralježnici i perifernim zglobovima, a u terapiji se koriste NSAID, kortikosteroidi rjeđe i salazopyrine, uz neizostavnu fizikalnu terapiju (5).
2. juvenilni psorijatični artritis- u terapiji se koriste NSAID, Methotrexate, rijetko kortikosteroidi sistemski, češće lokalno. Ako postoje promjene na koži- lokalno emolijensi, keratolitici, ugljen-tar preparati, antihistaminici, topički KS
3. juvenilni enteropatski artritis- HLA-B27 poz. (osobito ako postoje promjene na zglobovima kralježnice i SI zglobova). U liječenju prvenstveno NSAID (COX-2 inhibitori), kortikosteroidi, DMARD (Methotrexate, Salazopyrine)
4. reaktivni artritis- posljedica su imunološke reakcije u zglobu nakon nekog udaljenog upalnog procesa (urogenitalni trakt, proljev) uglavnom unutar mjesec dana od infekcije
U ovu grupu spada Reiterov sindrom – artritis, konjunktivitis, uretritis, HLA-B27 poz.
Terapija su NSAID, rijetko, kortikosteroidi (najčešće lokalno), rijetko DMARD (ako prijeđe u kronični oblik) i naravno liječenje osnovne infekcije.
5. nediferencirane spondiloartropatije- najčešći oblik u djece. Karakterizira ih bol u donjem dijelu leđa, ukočenost i ograničena pokretljivost, te radiološki znaci sakroileitisa. Kasnije se diferencira u neki od poznatih i dobro definiranih spondiloartropatija

Epidemiologija. Prevalencija u SAD-u je 129/100 000, najveća je u HLA B27 pozitivnih (35). Javlja se u kasnom djetinjstvu i adolescenciji, češće u dječaka i to u mojeru do 7:1.

Patogeneza. Uzrok nastanka bolesti je nejasan. Zbog povezanosti infekcije probavnog ili genitouretralnog trakta i reaktivnog artritisa u Reiterovom sindromu sumnjalo se na infektivni uzročnik, iako točna uzročna posljedična veza još nije dokazana. Moguće je da je i HLA B27 marker gen uključen u patogenezu upale. Česta je obiteljima koje već imaju bolesnike sa spondiloartropatijama i kod jednojajčanih blizanaca (6). Često je uz HLA B 27 pozitivan i A2, te B60 i DRB1`08.

Klinička slika ovisi o tipu spondiloartropatije. Kod juvenilnog ankilozantnog spondilitisa (Mb von Bechterew) to je otok, bolnost i ograničena pokretljivost

velikih zglobova i ukočenost i bol u donjem dijelu leđa. Kod psorijatičnog artritisa je uz karakteristične promjene na koži i noktima u smislu ljuškanja prisutna kronična upala zglobova (najčešće donjih ekstremiteta – koljena i mali zglobovi stopala) i “kobasičasta” oteklina nožnog palca. Juvenilni enteropatski artritis se pojavljuje uz upalne crijevne bolesti (Mb Crohn, ulcerozni kolitis), nekada prethode simptomima GI trakta, a nekada se javljaju istovremeno. Reaktivni artritis predstavljaju imunološku reakciju u zglobu nakon nekog udaljenog upalnog procesa (urogenitalni trakt, proljev) najčešće mjesec dana nakon primarne infekcije.

Dijagnoza se postavlja kombinacijom anamnestičkih podataka, kliničke slike (pozitivan Shoberov i Patrickov test), laboratorijskih nalaza (SE, KKS, urin, hepatogram, urea, kreatinin, mikrobiološke pretrage) i slikovnih pretraga (UZV SIZ, rgt, MR, gastroenterološka obrada i sl.). Imunološki nalazi su uglavnom negativni pa govorimo o tzv. seronegativnoj spondiloartropatiji. Potrebno je učiniti i HLA tipizaciju. Svakako ne treba zaboraviti i pregled oftalmologa.

Liječenje. Lijekovi koji su nam dostupni su oni koji se koriste u liječenju drugih reumatoloških bolesti, s time da se najčešće koriste:

1. Nesteroidni protuupalni lijekovi- ibuprofen, naproxen i na (zbog svoje toksičnosti) indometacin.
2. Sulfasalazin je lijek izbora u starije djece sa HLA B27 pozitivnom seronegativnom spondiloartropatijom.
3. Kortikosteroidi se sistemski koriste kod teških slučajeva, a puno češće se poseže za intrartikularnom aplikacijom.

Od ostalih lijekova u upotrebi su methotrexate i DF-penicilamin, te azatioprin.

3. SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS

Definicija. Sistemski eritemski lupus (SLE) je multiogranska, kronična, intermitentna, autoimuna bolest koja se odlikuje prisutnošću antinuklearnih antitijela (ANA) (6). Karakterizira ju zahvaćenost niza organa-kože, krvnih žila, bubrega, zglobova, mozga, pluća i srca.

Danas smo zbog napretka u terapiji i boljeg preživljenja bolesnika, u pedijatriji usmjereni na prevenciju i liječenje dugotrajnih komplikacija u SLE-u, kao što su ateroskleroza, hipertenzija, debljina i osteoporozna. Bez liječenja tijekom bolesti je zloćudan, a ako se javi u dječjoj dobi ima teži tijek.

Epidemiologija. Incidencija varira između 1,8 do 7,6/100 000 st. godišnje, a prevalencija od 12 do 50/100 000 st. godišnje (podaci za SAD). Češće obolijevaju djevojčice, nego dječaci (8:1), osim u pubertetskom razdoblju, kada je taj omjer manji (3:1).

Patogeneza. Etiopatogeneza SLE nije do kraja razjašnjena. Zna se da aktivirani pomoćni limfociti T potiču limfocite B na proizvodnju imunoglobulina što dovodi do hiperglobulinemije, stvaranja autoantitijela (anti dsDNA, anti Smit) i imunokompleksa. Limfociti T nisu sposobni suprimirati limfocite B, a njihovu interakciju dodatno pojačavaju citokini (interleuki-10) i kostimulacijske molekule (CD40/CD40L, B7/CD28/CTLA-4) (26). To dovodi do oštećenja tkiva imunokompleksima. Posebno su opasni cirkulirajući

imunokompleksi koji imaju visoki afinitet za glomerularnu bazalnu membranu, gdje se odlažu, izazivaju upalu i tako nastaje tzv. lupus nefritis. Nedostatan odstranjenje cirkulirajućih imunokompleksa zbog suprimirane funkcije fagocita oštećuje mozak, srce, slezenu, pluća, gastrointestinalni trakt, kožu i peritoneum(24, 35).

SLE je multigenetska bolest. Do danas je otkriveno 8 lokusa koji su povezani s nastankom SLE: 1q23, 1q25-31, 1q41-42 (na kromosomu 1), 2q35-37 (na kromosomu 2), 4p16-15.2 (na kromosomu 4), 6p11-21 (na kromosomu 6), 12p24 (na kromosomu 12) i 16q12 (na kromosomu 16)(49). Veća je učestalost pojave SLE u obiteljima bolesnika oboljelih od SLE ili neke druge autoimune bolesti te u blizanaca. U HLA sustavu kod bolesnika su češće prisutni HLADR2 i DR 3 lokusi.

Osim genetskih čimbenika, važnu ulogu imaju hormonski i okolišni čimbenici (ultraljubičasto svjetlo, infekcije – EBV, CMV, parvovirus B-19, lijekovi). Vjerojatno je da infekcija, UV svjetlo, hormonski poremećaj i sl. djeluju kao okidač nastanku bolesti u genski predisponirane osobe.

Klinička slika SLE svojim simptomima podsjeća na niz drugih bolesti. Od općih simptoma su tu umor, malaksalost, gubitak apetita i vrućica nepoznatog uzroka. Zatim su tu bolovi u zglobovima, i promjene na koži, koje mogu ići od karakterističnog leptirastog eritema na licu do nespecifičnog osipa i livedo retikularis po ekstremitetima i trupu. Mogu se javiti alopecija i ulceracije po sluznicama (posebno usne šupljine)(41).

Kožne promjene se pogoršavaju izlaganjem suncu. SLE može zahvatiti sve organe i organske sustave, tako da je klinička slika prilično široka. Od bolova u trupu, povraćanja, proljeva i infarkta crijeva kod zahvaćenog GI sustava, preko eritrociturije, proteniurije, cilindurije, povišenog krvnog tlaka i edema ako se radi o lupus nefritisu do teških poremećaja psihe i svijesti zbog vaskulitisa CNS-a. Nisu rijetki i vaskulitični osip kože, Raynaudov fenomen, te intersticijska pneumonija te pleuralni izljev, miokarditis, endokarditis i perikardijalni izljev (Liberman-Sachov verukozni endokarditis).

Dijagnoza Uz anamnezu i klinički pregled te rutinske laboratorijske testove (SE, CRP, KKS, urin) potrebno je učiniti i neke specifične laboratorijske pretrage- antinuklearna antitijela (ANA), te druga specifična antitijela - na dvostruku uzvojnici DNA (anti-dsDNA), anti-SS-A, anti-Sm, anti-RNP, anti-histonska itd. Bolesnici imaju sniženu aktivnost ukupnog komplementa, C3 i C4, a ta pretraga se koristi za praćenje aktivnosti bolesti i uspješnosti terapije.(39, 44). U laboratorijskim nalazima dominira ubrzana sedimentacija eritrocita, normalan CRP, leukopenija, anemija i trombocitopenija, a ovisno o zahvaćenosti pojedinih organa i povišene transaminaze, urea, kreatinin, proteniurija, eritrociturija i sl. Također ćemo ovisno o kliničkom statusu i laboratorijskim nalazima učiniti i pretrage kojima ćemo dokazati eventualnu zahvaćenost pojedinih organa- ultrazvučni pregled, EKG, EEG, radiološke pretrage u koje se ubrajaju i kompjutorizirana tomografija (CT), angiografija, magnetska rezonanca (MR) itd.(15).

Liječenje. Liječenje svakog bolesnika mora biti strogo individualno, ovisno o zahvaćenosti pojedinih organa.

1. Kortikosteroidi još uvijek predstavljaju prvu liniju u liječenju SLE, bez obzira na nus-pojave. Potrebno je postupno smanjivati dozu kortikosteroida, jer brzo smanjenje doze često dovodi do egzacerbacije bolesti. Može se koristiti naizmjenična (alternirajuća) terapija kortikosteroidima u bolesnika u mirnoj fazi bolesti koja se pokazala jednako učinkovitom kao svakodnevna terapija kortikosteroidima, dok se u egzacerbacijama mogu dati intravenske «puls-doz» kortikosteroida još više pojačavaju taj efekt.(37).
2. *Hydroxychloroquine* se indicira u slučajevima kada kliničkom slikom dominiraju alopecija, umor i mukokutani simptomi (5)
3. Nesteroidni protuupalni lijekovi koriste se za liječenje muskuloskeletnih simptoma u djece oboljele od SLE.
4. Methotrexate se koristi u liječenju mukokutanih i artikularnih simptoma koji su rezistentni na *hydroxychloroquine* ili nesteroidne protuupalne lijekove.

U bolesnika koji su rezistentni na liječenje kortikosteroidima, *hydroxychloroquine*om ili koji su razvili teže nuspojave vezane uz liječenje, te u vitalno ugroženih bolesnika primjenjuje se imunosupresivna terapija (*azathioprine*, *cyclophosphamide*, *cyclosporine*, *mycophenolate mofetil*) (5).

U zadnja dva desetljeća, razvojem biološke terapije na raspolaganju su nam novi lijekovi kao npr. Rituximab koji je kimeričko humano-mišje monoklonsko antitijelo usmjerno protiv CD-20 na limfocitima B, tetocilizumab i sl.(10).

Transplantacija koštane srži primjenjuje se samo u bolesnika s teškim oblikom SLE, rezistentnim na svu dostupnu terapiju.

4. DERMATOMIOZITIS

Definicija. Dermatomiozitis i polimiozitis ubrajaju se u skupinu bolesti koje zajednički nazivamo idiopatske upalne mioopatije. Upalne mioopatije se dijele u tri osnovne grupe: dermatomiozitis, polimiozitis i miozitis s inkluzijskim tjelešcima.

Epidemiologija. Incidencija inflamatornih mioopatija se kreće od 0,3 do 1 na 100,000 stanovnika na godinu, od čega otprilike 15-20% čine djeca s juvenilnim dermatomiozitisom(6). Dermatomiozitis se javlja češće u žena, a miozitis s inkluzijskim tjelešcima u muškaraca nakon 50. godine života.

Patogeneza. Dermatomiozitis je autoimuna bolest. Tome u prilog govori povezanost s drugim autoimunim bolestima, s autoantitijelima, genima tkivne podudarnosti (HLA- DRB1*0301 i DQA1*0501, DR3 i C4A*Q0, B8), T-stanično povezane miocitotoksičnosti i komplement-posredovane mikoroangiopatije (26, 34).

Antitijelo na histidil-tRNA sintetazu, anti Jo-1 većinom se nalazi u bolesnika s polimiozitisom ili dermatomiozitisom, a rijetko u miozitisu s inkluzijskim tjelešcima koji je povezan s drugim bolestima vezivnog tkiva. Druga autoantitijela uključuju anti-Mi-2, anti-

polimiozitis-Scl, koji je pozitivan u bolesnika s dermatomiozitisom i sklerodermom, i anti-KL6 koji je povezan s intersticijskom bolesti pluća (7, 8,23). Antigen je endotel endomizijских kapilara.

Iako je nekoliko virusa (coxsackie, influenza, parvovirus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus) i bakterija (streptococci, Borelia burgdorferi) neizravno povezano s kroničnim i akutnim miozitisom, to se nije uspjelo dokazati. Jedino je donekle dokazana veza između retrovirusa i miozitisa i to mehanizmom molekularne mimikrije (1, 7,8).

Klinička slika. Prvo nastaju problemi u obavljanju svakodnevnih aktivnosti (oblačenje, održavanje osobne higijene, penjanje uz stubu i sl.). Zatim se javlja mišićna slabost koja progredira tijekom više tjedana ili mjeseci ili može nastati akutno. U rijetkim slučajevima akutnog tijeka javljaju se poteškoće s gutanjem i disanjem. Mijalgija nije učestala, javlja se u manje od 30% bolesnika, što je u suprotnosti s vrlo zastupljenim uvjerenjem da je mijalgija jedno od osnovnih obilježja bolesti (23,31).

Dermatomiozitis je klinički obilježen karakterističnim osipom udruženim s mišićnom slabošću. Promjene na koži uključuju: heliotropni eritem (crvenoljubičasta diskoloracija) na gornjim vjedomama, često uz edem i eritematozni osip lica i vrata i mrljasti osip na drugim dijelovima tijela. Karakteristične su Gottronove papule (sjajne, crvenkaste, ljuskave promjene iznad razine kože) koje su najčešće lokalizirane iznad metakarpofalangealnih i interfalangealnih zglobova šaka, laktova i koljena. Kasnije se javljaju tamnije pigmentacije kože, atrofija, dublje nekroze i ulceracije kože, osobito na mjestima prominencije kostiju, te kalcifikacije u mišićima i potkožnom tkivu. Kalcifikacije često fistuliraju kroz kožu, stvarajući bolne, otvorene ulceracije i time otvoreni put infekciji (6, 7).

Miozitis je karakteriziran progresivnom mišićnom slabošću, najčešće simetrično zahvaćene proksimalne muskulature – ramenog i zdjelice obruča uz bolnost i otvrdnuće mišića. Mogu nastati i fleksijske kontraktуре, često se javljaju i bolovi u zglobovima i Raynaudov sindrom. Zbog zahvaćenosti mišića nepca i ždrijela mogu se javiti poteškoće s gutanjem i regurgitacija hrane. Promjene na GI traktu u smislu vaskulitisa dovode do ulceracija, krvarenja, infarkcije i perforacije crijeva, što s klinički manifestira jakim bolovima, hematemezom i melenom (36, 46).

Zbog slabosti respiratorne muskulature može doći do respiratorne insuficijencije i zatajenja disanja.

Polimiozitis se najbolje definira kao subakutna miopatija koja ponajprije zahvaća odrasle, rijetko djecu, a obilježen je slabošću proksimalne muskulature. Miozitis s inkluzijskim tjelešcima je najčešća miopatija koja se pogrešno dijagnosticira kao polimiozitis, i to najčešće u muškaraca starijih od 50 godina.

Dijagnoza Dijagnoza se postavlja na temelju koncentracije mišićnih enzima u serumu kreatin kinaza (CK), aspartata- aminotransferaza (AST), alanin-aminotransferaze (ALT), laktat-dehidrogenaze (LDH) i aldolaze), elektromiografije i mišićne biopsije (6).

U elektromiografskom zapisu očituje se miopatija (kratki, polifazični potencijali niskih

amplituda) i denervacija zbog uništene mioneuralne ploče (spontana fibrilacija i visokofrekventna repetitivna izbijanja). Biopsija mišića je osnovna pretraga za postavljanje dijagnoze, ali je to pretraga kod koje se najčešće pogriješi zbog loše odabranog mjesta biopsije ili krive interpretacije nalaza.

Liječenje. U liječenju dermatomiozitisa i polimiozitisa se koriste kortikosteroidi, azathioprine, methotrexate (sada najčešće korišteni lijek nakon kortikosteroida), cyclophosphamide, chlorambucil, cyclosporine, hydroxychloroquine (kod kožnim promjenama), mycophenolate mofetil i intravenski imunoglobulini (IVIg).

Naravno razvijaju se i novi lijekovi kao npr. monoklonska antitijela na CD52, CD3, CD45, ICAM, LFA ili IL2R i sl.

Uz sve to važno je redovito i uporno provođenje fizikalne terapije.

Tijekom akutne faze život pacijenta može biti ugrožen prvenstveno respiratornom insuficijencijom i poteškoćama s gutanjem, tako da je nerijetko potrebno pacijenta zbrinuti u jedinicama intenzivnog liječenja. Ipak rijetko je potrebna strojna ventilacija. Hranjenje se provodi putem nazogastrične sonde. Drugi veliki problem su ulceracije kože i fistuliranje kalcifikata. Osim krema za njegu kože (neutralnih, antibiotskih i kortikosteroidnih) protiv kalcinoze se danas borimo nizom lijekova (colchicine, probenecid, kelirajući agensi (EDTA), bisfosfonati, antagonisti kalcija (diltiazem)). Nažalost, neki od pacijenata s dermatomiozitisom zahtijevaju i operativno liječenje (kontraktуре, GI komplikacije i sl.) (26).

TJELESNA AKTIVOST I REUMATOLOŠKE BOLESTI DJECE

Tjelesna aktivnost je vrlo važna karika u liječenju reumatoloških bolesti u djece. Uobičajeno se preporučuju vježbe iz programa medicinske gimnastike, izometrične vježbe, vježbe s malim opterećenjem da bi se održala mišićna masa i snaga. Preporuke su oko 60- minuta tjelesne aktivnosti dnevno. Malo djece postigne taj nivo (41).

Vrlo je važno znati evaluirati stanje bolesnika i njegovu sposobnost za bavljenje tjelesnom aktivnosti. U tome nam pomažu uobičajeni pokazatelji kojima se služimo u svakodnevnom radu s bolesnicima i pomoću kojih se prati uspješnost liječenja i stanje remisije bolesti. To su osim kliničkog statusa (postojanje ili odsutnost otoka, bolnosti ili ograničene pokretljivosti zglobova, hipotrofija muskulature, znaci zahvaćenosti ostalih organskih sustava (šum na srcu, plućni auskultatorni fenomeni, hepatosplenomegalija, osip, povišena temperatura...) i laboratorijski nalazi (SE, KKS, hepatogram, urin, imunološki testovi i sl) te radiološke pretrage.

VAS (Visual analog scale-vizualna analogna skala za bol i sl), RASK (Revised Activity Scale for Kids-revidirana skala aktivnosti za djecu), SLEDAI (SLE Disease Activity Index- indeks aktivnosti bolesti u sistemskom eritemskom lupusu), ACR Index (indeksi Američkog koledža za reumatologiju) i sl. (6, 28).

Danas se većina istraživanja o utjecaju tjelesne aktivnosti na djecu s reumatološkim bolestima služi tim upitnicima u kombinaciji sa funkcionalnim testovima kao što su submaksimalni primitak kisika (VO₂ submax), maksimalni primitak kisika i anaerobni prag (VO₂ max) (14, 45). Postoje i podaci koji potvrđuju da su funkcionalni testovi i upitnici pouzdani kod testiranja djece reumatoloških bolesnika, posebno onih sa JIA. Treba paziti kod testiranja intenzivnijih aktivnosti, jer su neki upitnici s manje varijabli, koje su opisne i često prilagođeni uobičajenim aktivnostima i manje pouzdani (npr. HAES-Habitual Activity Estimation Scale, skala za procjenu habitualnih aktivnosti)(40). Isto tako se mogu upotrebljavati i drugi testovi prilagođeni reumatološkim bolesnicima kao npr. Symptom Limited Bicycle Ergometry test, PRINTO core set kriteriji (PRINTO-Pediatric Rheumatology International Trials Organisation- organizacija za međunarodne studije iz pedijatrijske reumatologije)(35) i sl. za uspoređivanje zdrave populacije vršnjaka i bolesnika te njihovog bavljenja tjelesnom aktivnosti.

Ranija istraživanja su pokazala da reumatološki bolesnici imaju nižu razinu intenziteta tjelesne aktivnosti od zdravih vršnjaka, ali i da se bavljenje tjelesnom aktivnosti ne može povezati sa time da li je bolest u aktivnijoj fazi ili je bliže remisiji (11,14). Neka djeca unatoč remisiji vrlo malo vježbaju i lakše dobiju poštedu nastave tjelesne i zdravstvene kulture iako bi im prilagođeni program nastave koristio. Ta su istraživanja imala ograničenje u različitim vrstama reumatoloških bolesti, neujednačenim kriterijima i malim uzorcima (21).

Dvije novije studije koristile su iste upitnike i protokole (JIA kalsifikaciju artritisa i PRINTO core set kriterije) i pokazale utjecaj spola, vrste bolesti, aktivnosti bolesti i njezina trajanja na sposobnost bolesnika za vježbanje. Čak 95% bolesnika je imalo niži primitak kisika, djevojčice su imale lošije rezultate, kao i djeca sa RF pozitivnim poliartikularnim oblikom JIA (49).

U nekim radovima je potvrđena dobra korelacija između snage kvadricepsa sa CHAQ upitnikom i 50-metarskim trčanjem u djevojčica sa artritisom(12).

Problem je u tome što se uspostavljanjem kontrole nad bolešću automatski ne uspostavlja nivo tjelesne aktivnosti kojim se dijete bavilo prije razboljevanja ili egzacerbacije, što ukazuje na potrebu da liječnici, učitelji, nastavnici TZK i treneri cijelo vrijeme potiču dijete na bavljenje tjelesnom aktivnosti koja je prilagođena trenutačnom stanju (24).

Nekoliko studija bavilo se efektima raznih vrsta tjelesne aktivnosti na faktore o kojima smo do sada govorili. Protokoli tih studija varirali su u dužini (6-20 tjedana) i učestalosti vježbanja (1-3 puta na tjedan), trajanju (30-60 minuta) i intenzitetu (aerobni trening, kondicijski, razni sportovi, vježbe u teretani) pojedinih vježbi i njihovoj vrsti (19, 20). Jedna studija u kojoj su pacijenti jednom tjedno pohađali vježbe aqua-aerobika, nije pokazala signifikantno poboljšanje stanja na zglobovima, niti vrijednosti na CHAQ upitnicima(18, 43).

Isto tako niti kombinacija vježbi višeg intenziteta (kardio-karate i plesovi) s Qigog-om jednom tjedno u dvorani i dva puta kod kuće uz video materijale, nije

pokazala poboljšanje fizioloških pokazatelja niti subjektivnog osjećaja poboljšanja kvalitete života, ali je bilo pomaka na CHAQ DI (Disability Index). Dvije studije, od kojih je jedna kohortna studija s kontrolnom skupinom zdrave djece i skupinom bolesnika sa JIA pokazale su da je kombinacija vježbi u dvorani i u bazenu doprinijela poboljšanju opsega pokreta u zahvaćenim zglobovima, mišićne snage i opće kondicije, ali bez povećanja maksimalnog primitka kisika, ma kakva bila kombinacija vježbi (38).

Što se drugih reumatoloških bolesti tiče, nekoliko studija se bavilo utjecajem vježbanja na bolesnike sa juvenilnim dermatomiozitisom. Te studije su pokazale da u vrijeme remisije bolesti vježbanje utječe na poboljšanje VO₂ maxi drugih ventilacijskih parametara, koji su bili vrlo loši u vrijeme akutne bolesti (17, 29, 38). To je vrlo važno, jer je upravo zahvaćenosti respiratorne muskulature u JDM životno-ugrožavajuća komplikacija. Slična poboljšanja nađena su i u bolesnika sa sistemnim eritemskim lupusom(19, 20). Jedina zamjerka programa je što je intenzitet i učestalost vježbi bio dosta ispod preporučenih. Novije preporuke su da se vježba s i bez opterećenja, barem 30 ponavljanja u seriji s pauzama, jedan po jedan ekstremitet uz 6-minutne šetnje nekoliko puta tjedno u ukupnom trajanju od 60-90 minuta(32, 42). Takvim se vježbanjem postigao značajan napredak u kliničkom statusu, ali su se osjećaj boli i CHAQ DI minimalno popravili.

Drugo važno pitanje je pitanje rasta i sklonosti osteopeniji i osteoporozu u djece reumatoloških bolesnika koja su dugo neaktivna i često na kortikosteroidnoj terapiji. Problemi sa nižim vrijednostima gustoće kostiju (BMD- bone mineral density, mineralna gustoća kosti) započinje kod samog dijagnosticiranja tog stanja prvenstveno zbog nedostatka preciznih referentnih vrijednosti za dječju populaciju.

Tablica 2. Popis tjelesnih aktivnosti koje se preporučuju ili zabranjuju djeci s reumatskim bolestima

Table 2. The physical activity types recommended or not recommended for children with rheumatic diseases

Izbor sportova
Preporučeni
- badminton, biljar, kriket, biciklizam, pikado, ribolov, plivanje, stolni tenis, pješačenje, planinarenje (rekreativno)
S ograničenjem (mogu pokuši, uz evaluaciju rizika naspram koristi)
- bejzbol, košarka, kajak, tenis, skijaško trčanje, ples, golf, jahanje, klizanje, rolanje, veslanje
Kontraidnicirani
- balet, kuglanje, boks, ronjenje, skijanje, nogomet, gimnastika, hokej, borilačke vještine, trampolin, skate-board, odbojka, dizanje utega, hrvanje

Od svih vježbi najviše efekta su pokazale vježbe sa opterećenjem prilagođene stanju djeteta, ali se mišljenja još razilaze oko volumena, trajanja i učestalosti takvnih

programa (13). Rana dijagnoza, brzo uspostavljanje remisije važno je za prevenciju osteoporoze i smanjenog rasta u djece s reumatskim bolestima. BMD se mora mjeriti kod dijagnoze i kasnije jednom godišnje, a osim prehrane bogate kalcijem i vitaminom D važna je i tjelesna aktivnost(30).

Djeca sa reumatskim bolestima se brže umaraju i imaju smanjenu kardiopulmonalnu rezervu (16). Faktori koji utječu na sposobnost za tjelesnu aktivnost su stupanj oštećenja zglobova, zahvaćenost kardiorespiratornog sustava i anemija kronične bolesti koja je vrlo česta. Uz fiziološka ograničenja, postoje i ona koja određuju zabrinuti i uplašeni roditelji (25). Uključivanje djece u sportske aktivnosti je najbolji način održavanja

pokretljivosti zglobova, tonusa i trofike mišića i tjelesne kondicije, a dosta se piše i o poboljšanju psihičkog stanja i podizanju samopouzdanja.

Istraživanja pokazuju da djeca s reumatskim bolestima imaju korist od vježbanja, to polako potkrepljuje i niz studija na djeci, čiji se broj iz dana u dan povećava. Naglašavamo da je važan individualan pristup, dobro osmišljena kombinacija vježbi sa i bez opterećenja, vježbi u vodi i aerobnih vježbi uz nadzor stručnjaka, te je najvažnije motivirati malog bolesnika da ustraje u vježbanju. Odabir prave kombinacije vježbi, i što je još važnije odabir dobrog rekreativnog sporta kojim će se dijete baviti cijeli život osigurava dobru kondiciju i omogućava normalan život vrlo visoke kvalitete.

Literatura

- Adams KM, Nelson JL. Microchimerism. An investigate frontier in autoimmunity and transplantation. *JAMA* 2004;291:1127-31
- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M: Criteries de clasification des spondyloarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartuc* 1990;57:85.
- Ardoin SP, Schanberg LE. The management of pediatric systemic lupus erythematosus. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2005;2:82-92.
- Berner B, Akca D, Jung T, Muller GA, Reuss-Borst MA. Analysis of Th1 and Th2 cytokines expressing CD4+ and CD8+ T cells in rheumatoid arthritis by flow cytometry. *J Rheumatol* 2000;27:1128-35.
- Calin A: Rhe epidemiology of ankylosanting spondylitis; a clinician's point of view. U Lawrence RC, Schulman LE (eds): *Epidemiology of Rheumatic Diseases*. New York, Gpwer, 1984, p. 51.
- Cassidy Petty RE, Cassidy JT. Juvenile Dermatomyositis. U: *Textbook of pediatric rheumatology* 4. izd., WB Saunders company; Philadelphia, London, New York, St. Louis, Toronto 2001, str: 465-504
- Christopher-Stine L i Plotz PH. Myositis: an update on pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:700-6.
- Dalakas MC. The molecular pathophysiology in inflammatory myopathies. *La revue de medicine interne* 2004;25:S14-6
- Dieckmann D, Bruett CH, Ploettner H, et al. Human CD4(+)CD25(+) regulatory contact-dependet T Cells induce interleukin 10-producing contact-independet type 1-like regulatory T cells. *J Exp Med* 2002;196:247-53.
- D'Cruz DP. Systemic lupus erythematosus. *BMJ*;332:890-94.
- Feldman BM reliability of exercise testing and functional activity questionnaires in children with juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;15; 57(8):1446-52
- Fan J, Wessel J, Ellsworth J. The relationship between strenght and function in females with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 1998;31:399-405.
- Gannotti ME, Nahornjak M, Gorton GE 3rd, Sciascia K, Sueltenfuss m, Synder M, zaniwski A. Can exercise influence low bone mineral density in children with juvenile rheumatoid arthritis? *Pediatr Phys Ther* 2007;19(2):128-39
- Giannini MJ, Potas EJ. Aerobic capacity in juvenile arthritis patients and healthy childrn. *Arthritis Care Res* 1991;4:131
- Gottlieb BS, Ilowite NT. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatrics in Review* 2006;9:323-30.
- Houghton KM, Tucker LB, Potts JE, McKenzie DC. Fitness, fatigue, disease acitivity and quality of life in pediatric lupus. *Arthritis Care res* 2008;59:537-45
- Jonuleit H, Schmitt E, Kakirman H, et al. Infectious tolerance: human CD25(+) regulatory T cells convey suppressor activity to conventional CD4(+) T helper cells. *J Exp Med* 2002;196:255-60.
- Klepper SE, Darbee J, Effgen SK, et al. Physical fitness levels in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 1992;5:93
- Klepper Se. Effects of an eight-week physica conditioning program on disease signs and symptoms in children with chronic arthritis. *Arthritis care Rec* 1991;102-5.
- Klepper SE. Exercise and fitness in children with arthritis:evidence of benefits for exercise and physical activity. *Arthritis care res* 2003; 435-43.
- Klepper SE. Exercise in pediatric rheumatic diseases. *Cur Opin Rheumatol* 2008;20:619-24.
- Lang BA, Shore A: A review of current concepts on the patogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990;21:1-15.
- Laxer RM, Gazarian M. *Pharmacology and Drug Therapy*. U: Casidy JT, Petty RE. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 4th ed. W. B. Saunders Company. Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sidney, Toronto 2001:str 90-116.
- 34.Lelieveld OT, Armbrust W. et al. Physical activity in adolescents with juvenile idiopathic arthritis *Arthritis Rheum* 2008 Oct 15;59(10):1379-84
- Maillard SM, Haeley m, Armstrong J, et al. Intensive physiotherapy can provide a rapid improvement in the physical functioning and strenght of children with inflammatory and non-inflammatory conditions. Presented at the Keystone Pediatric rheumatology conferebce, March 1-5, 2008.
- Malčić i sur. *Pedijatrijska kardiologija- odrabrana poglavlja* 3. dio, Medicinska naklada, Zagreb, 2008.
- Marušić M, Grčević D. Fiziološki tijek imunoreakcije. U: *Imunologija*. Andreis i et al. Eds., 6. izd, Zagreb; Medicinska naklada, 2004; str. 139-56.

28. Moorthy LN, Harison MJ, Peterson M, Onel KB, Lehman TJ. Relationship of quality of life and physical function measures with disease activity in children with systemic lupus erythematosus. *Lupus*.2005;14(4):280-7.
29. Oberg T, Karszina B, Gare A, Lagrestrand A. Physical training of children with juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 1994;23:92-5
30. Okumus O, Erguven M, Deveci M, Ylmaz O, Okumus M. Growth and bone mineralization in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Indian J Pediatr*. 2008 Mar;75(39):239-43
31. Pachman LM. Juvenile dermatomyositis. Pathophysiology and disease expression. *Pediatr Clin North* 1995;42:1071-98.
32. Papp E, van der Net J, Helder PJ, Taken T. Physiologic response of the six-minute walk in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* 2005;53:351-6
33. Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998;25:1991-4.
34. Pignone A, Fiori G, Del Rosso A, i sur. The pathogenesis of inflammatory muscle diseases: On the cutting edge among the environment, the genetic background, the immune responses and the dysregulation of apoptosis. *Autoimmunity Reviews* 2002;1:226-32
35. Ruperto N, Martini A. International research networks in pediatric rheumatology; the PRINTO perspective. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:566-70.
36. Schullinger JN, Jacobs JC, Berdon WE. Diagnosis and management of gastrointestinal perforations in childhood dermatomyositis with particular reference to perforations of the duodenum. *J Pediatr Surg*. 1985;20(5):521-4.
37. Shodell M et al. Circulating human plasmacytoid dendritic cells are highly sensitive to corticosteroid administration. *Lupus* 2003;12:222-230.
38. Singh-Grewal D, Schneiderman-Walker J, Wright V, et al. The effects of vigorous exercise training on physical function in children with arthritis: a randomized, controlled, single-blinded trial. *Arthritis Care Res* 2007;57:1202-1210.
39. Sox HC, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate: Guidelines for rational use. *Ann Intern Med*, 104:515-523, 1986.
40. Stephens S, Sing-Gewal D, Bar-Or O i sur. Update on pediatric systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:577-87.
42. Strong WB, Malina RM, Blimkie C, et al. Evidence based physical activity for school-aged youth. *J Pediatr* 2005; 146:732-7.
43. Takken t, Elst E, van der Net J. Pathophysiological factors which determine the exercise intolerance in patients with juvenile dermatomyositis. *Curr Rheumatol rev* 2005;1:91-9.
44. Takken T, van der Net J, Helder PJ. Anaerobic exercise capacity in patients with juvenile-onset idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 2005;53:173-7.
45. Tighe H, Carson DA. Rheumatoid factor. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, ur. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6 izd. Philadelphia, WB Saunders, 2001, str. 151-60.
46. van Brussel M, Lelieveld OT, vander Net J et al. Aerobic and anaerobic capacity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* 2007;57:891-7.
47. Walton J. The inflammatory myopathies. *J R Soc Med* 1983;76:998-1010.
48. Wilkinson N, Jackson G, Gardner-Medwin J. Biologic therapies for juvenile arthritis. *Arch Dis Child* 2003;88:186-91.
49. Wong M, Tsao BP. Current topics in human SLE genetics. *Springer Semin Immun* 2006;28:97-107.
50. van Brussel M, Lelieveld OT, van der Net J et al. Aerobic and anaerobic capacity in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 1998; 3:1399-405.
51. Votava A i sur. Pedijatrija danas- dijete s dugotrajnim bolovima u trbuhu- uvijek prisutan problem. Gastrointestinalne komplikacije liječenja NSAID. Priručnici stalnog medicinskog usavršavanja. Poslijediplomski tečaj I. kategorije, Medicinska naklada, Zagreb, 2006.g. str.148-54.