



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Драган Д. Дуловић

**ЕНТЕЗИТИС КАО ПРЕДИКТОР  
ИСПОЉАВАЊА ПСОРИЈАЗНОГ  
АРТРИТИСА**

Докторска дисертација

Крагујевац 2020. године



FACULTY OF MEDICAL SCIENCES  
UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC

Dragan D. Dulović

**ENTEZITIS AS A PREDICTOR OF THE  
MANIFESTATION OF PSORIASIS  
ARTHRITIS**

Doctoral Dissertation

Kragujevac 2020.

## ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<b>Аутор</b>
Име и презиме: Драган Дуловић
Датум и место рођења: 22.08.1959. Беране
Садашње запослење: Начелник Института за радиологију ВМА
<b>Докторска дисертација</b>
Наслов: Ентезитис као предиктор испољавања псоријазног артритиса
Број страница: 105
Број слика: 83
Број библиографских података: 315
Установа и место где је рад израђен: Војномедицинска академија
Научна област (УДК): Радиологија
Ментор: доц. др Радиша Војиновић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија.
<b>Оцена и одбрана</b>
Датум пријаве теме: 9. јул 2018.
Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације: IV-03-106/14 од 19.02.2019.године
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: Проф.др Милан Петронијевић редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област-Интерна медицина, председник., Доц. др Ана Равић Николић, доцент факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Дерматовенерологија, члан., Доц. др Миријана Веселиновић, доцент факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина, члан.,
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације: Проф.др Милан Петронијевић редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област-Интерна медицина, председник., Доц. др Ана Равић Николић, доцент факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Дерматовенерологија, члан., Доц. др Миријана Веселиновић, доцент факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина, члан.,
Датум одбране дисертације:

<b>Author</b>
Name and surname: Dragan Dulovic
Date and place of birth: 22.08.1959.
Current employment: Chief of the Institute for radiology of the Military Medical academy
<b>Doctoral Dissertation</b>
Title: Entezitis as a predictor of the manifestation of psoriasis arthritis
No. of pages: 105
No. of images: 84
No. of bibliographic data: 315
Institution and place of work: Military Medical academy
Scientific area (UDK): Radiology
Mentor: Assistant Professor Radiša Vojinović, M.D., Ph.D., Faculty of medical sciences University of Kragujevac, scientific area- Radiology
<b>Grade and Dissertation Defense</b>
Topic Application Date: 9th July 2018.
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic: IV-03-106/14 , 19th February 2019.
<b>Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate:</b> Full Professor Milan Petronijević, M.D.,Ph.D., Medical Faculty of the Military Medical Academy University of Defence in Belgrade, scientific area - Internal Medicine, chairman, Assistant Professor Ana Ravić Nikolić, M.D.,Ph.D.,docent at Faculty of medical sciences University of Kragujevac, scientific area Dermatovenerology,member Assistant Professor Mirijana Veselinović, M.D.,Ph.D., Faculty of medical sciences University of Kragujevac, scientific area - Internal Medicine, member
Commission for evaluation and defense of doctoral dissertation: Full Professor Milan Petronijević, M.D.,Ph.D., Medical Faculty of the Military Medical Academy University of Defence in Belgrade, scientific area - Internal Medicine, chairman, Assistant Professor Ana Ravić Nikolić, M.D.,Ph.D., Faculty of medical sciences University of Kragujevac, scientific area Dermatovenerology,member Assistant Professor Mirijana Veselinović, M.D.,Ph.D., Faculty of medical sciences University of Kragujevac, scientific area - Internal Medicine, member
Date of Dissertation Defense:

## САЖЕТАК

**Увод.** Псоријаза је аутоимунска системска инфламаторна болест, чија је учесталост у општој популацији око 2-3%. Поред промена на кожи, болесник са псоријазом је са повишеним ризиком за појаву депресије, гојазности, дијабетеса, инфламаторних болести црева, хипертензије, болести срца. Најчешћи коморбидитет псоријаза је псоријазни артритис (ПсА). Ентезитис је један од три кључна клиничка знака ПсА.

**Методe.** Биће спроведена проспективна студија (студија случај-контрола) којом ће бити обухваћено 180 пацијената оболелих од псоријаза (патохистолошки верификоване), који нису лечени системском терапијом, изузев ускоспектралне УВБ фототерапије или ПУВА терапије.

Овим болесницима ће бити изведен ултрасонографски преглед ентеза и калкулација MASEI и GUESS скорa, процена квалитета живота кроз Дерматолошки индекс квалитета живота (DLQI), попуњавање и поређење упитника за процену ризика псоријазног артритиса. Биће регистровани демографски и подаци о досадашњем току и тренутној активности болести (PASI скор), подаци о коморбидитетима. Ултрасонографски прегледи ентеза биће изведени у Институту за радиологију Војномедицинске академије у Београду, на ултразвучном апарату

Resona 7 фирме Mindray. Биће коришћена ултразвучна сонда L14-6WU.

**Очекивани резултати.** Присуство ентезитиса на основу ултрасонографског прегледа ентеза може имати предиктивну вредност за испољавање псоријазног артритиса и утиче на квалитет живота код болесника са псоријазом, упитници за процену ризика од псоријазног артритиса могу пружити додатне валидне информације, поједини клинички параметри (трајање и активност псоријаза) и степен системске инфламације могу имати предиктивну вредност за испољавање псоријазног артритиса и утицати на квалитет живота код болесника са псоријазом. Присуство коморбидитета (поготову на локомоторном систему), степен депресије и субјективна интерпретација бола могу имати негативну предиктивну вредност за испољавање псоријазног артритиса.

**Очекивани закључак.** На основу добијених резултата закључићемо да ултрасонографски преглед ентеза представља значајан корак у скринингу пацијената са псоријазом. Субјективни параметри добијени преко упитника за скрининг болесника са псоријазом имају одређени, али мањи значај у односу на објективни ултрасонографски преглед.

**Кључне речи:** псоријаза, псоријазни артритис, ентезитис, квалитет живота

## ABSTRACT

**Introduction.** Psoriasis is an autoimmune systemic inflammatory disease, with a prevalence of about 2-3% in the general population. In addition to skin changes, a patient with psoriasis is elevated risk of depression, obesity, diabetes, inflammatory bowel disease, hypertension, heart disease. The most common comorbidity of psoriasis is psoriatic arthritis

(PsA). Entezitis represents one of the three key clinical signs of PsA.

**Methods.** A prospective study (case-control study) will be conducted to cover 180 patients with psoriasis (histopathologically verified) who have not been treated with systemic therapy, except for narrow-spectrum UVB phototherapy or PUVA therapy.

These patients will undergo an ultrasonographic examination of the enthesitis and calculations of MASEI and GUESS scores, assessment of quality of life through the Dermatological Quality of Life Index (DLQI), completing and comparing the psoriasis arthritis risk assessment questionnaire. Demographics and data on the existing and current activity of the disease will be registered (PASI score), comorbidities data. The ultrasonographic examinations of the enthesitis will be performed at the Institute of Radiology of the Military Medical Academy in Belgrade, using the Mindray ultrasound device Resona 7. An L14-6WU ultrasonic probe will be used.

**Expected results.** The presence of enthesitis based on an ultrasonographic examination of the enthesitis may have predictive value for the manifestation of psoriatic arthritis and affect the quality of life in patients with psoriasis, psoriatic arthritis risk assessment questionnaires may provide additional valid information, individual clinical parameters (duration and activity of psoriasis) and degree of systemic inflammation may be predictive for manifestation of psoriatic arthritis and affect quality of life in patients with psoriasis. Presence of comorbidities (especially on the locomotor system), degree of depression and subjective interpretation of pain may have negative predictive value for the manifestation of psoriatic arthritis.

**Expected conclusion.** Based on the results obtained, we will conclude that an ultrasonographic examination of the enthesitis represents a significant step in the screening of patients with psoriasis. Subjective parameters obtained through the screening questionnaire for patients with psoriasis have certain, but less significance compared to objective ultrasonographic examination.

**Keywords:** psoriasis, psoriatic arthritis, enthesitis, quality of life

# САДРЖАЈ

1. УВОД.....	1
1.1. Увод у ПСОРИЈАЗУ.....	1
1.2. Клиничка слика оболелих од ПСОРИЈАЗЕ.....	2
1.3. Класификација ПСОРИЈАЗЕ ПРЕМА ВРЕМЕНУ ПОЈАВЕ.....	5
1.4. Процена проширености и интензитета пљак ПСОРИЈАЗЕ.....	5
1.5. Деловање психосоцијалних фактора на ПСОРИЈАЗУ.....	6
1.6. ПСОРИЈАЗНИ АРТРИТИС.....	6
1.6.1. Клиничка слика псоријазног артритиса.....	8
1.6.2. Радиолошке карактеристике псоријазног артритиса.....	10
1.6.3. Диференцијална дијагноза псоријазног артритиса.....	12
1.6.4. Дијагностика псоријазног артритиса.....	13
1.6.4.1. Ултразвучне карактеристике ентезитиса.....	22
1.6.4.2. Ултразвучне процене ентезитиса (Ултразвучни ентезитисни скорови).....	23
1.7 ТЕРАПИЈА.....	31
2. Циљеви истраживања.....	33
3. Хипотезе.....	34
4. Материјал и методе.....	35
5. Резултати.....	38
6. Дискусија.....	79
7. Закључак.....	85
8. Литература.....	87

# 1. УВОД

## 1.1. Увод у псоријазу

Псоријаза је хронично, имунски посредовано и рекурентно запаљенско обољење системског карактера са глобалном преваленцом од 1-3% (1, 2, 3, 4). По одређеним истраживањима преваленца псоријазе у земљама креће се између 0,09% и 11,4%, што псоријазу чини озбиљним глобалним проблемом. (5) Иако се псоријаза јавља широм света, њена преваленца варира знатно. У САД-у је присутна код 2% становништва. Забележене су високе стопе псоријазе код становника са Фарских острва, где према истраживањима преваленца износи 2,8%. псоријазе. Овај проценат је знатно нижи код неких етничких група као што су Јапанци, а одређена истраживања показују потпуно одсуство псоријазе у популацији аустралијских Аборигина и одређених индијанских племена из Јужне Америке.(6,7)

У српској популацији је процењено да од псоријазе болује око 140.000 људи. Од тог броја једна трећина чине пацијенти са умерено израженом формом болести, са или без присуства псоријазног артритиса.

Прво помињање ове болести датира још из древне Грчке, где се приликом одређивања категорија кожних болести употребљава термин *psora*- што значи свраб и упућује на то да је он значајан симптом болести. Назив *psoriasis* први пут у медицинску терминологију уводи Француски дерматолог Камиј Жилбер 1841. године, док је накнадно доктор Фердинанд вон Хебра елиминисао реч "лепра" из клиничког описа псоријазе, први пут дефинише као посебно обољење.(8)

Псоријаза се може јавити у било ком животном добу, а највише је присутна у старосној групи од 50–69 година.(9)

Карактерише је генска хетерогеност и фенотипска полиморфност. Такође, одликују је бројни коморбидитети који имају негативан утицај на степен укупног преживљавања болесника (10,11,12,13), тако да оболели од псоријазе имају повишен ризик од развоја кардио васкуларних болести, метаболичког синдрома и других системских обољења.

Спознајом генске основе и имунопатогенезе болести, псоријаза као клинички ентитет данас означава мултисистемско запаљење, а не само болест коже како је некада означавана.

Тачан узрок настанка ове болести још није откривен (14, 15). Раније се сматрало да се ради о поремећају пролиферације кератиноцита са секундарним запаљенским инфилтратом, док се данас за кључне факторе у развоју псоријазе сматрају цитокини, Т-лимфоцити и дендритичне антиген презентујуће ћелије.

Исто тако, улога имунолошког система у узроковању псоријазе је тренутно тема бројних истраживања. Иако постоји претпоставка да псоријаза може бити аутоимуна болест, још није откривен аутоантиген који би могао бити одговоран за њен настанак. Псоријаза може бити изазвана и спољашњим и унутрашњим факторима, укључујући благу трауму, опекотине од сунца, инфекције, системске лекови и стрес.(16)

Код око 10-30% пацијената са псоријазом се јавља и псоријазни артритис, што упућује на постојање додатног генског стимулуса из спољашње средине који доводи до запаљенског процеса у зглобовима.



Епидемиолошка истраживања су потврдила постојање породичне генетске предиспозиције за псоријазу, са више од 20% пацијената са позитивном породичном анамнезом. Истраживања су показала да је међу пацијентима са псоријазом већи морбидитет код сродника првог/средњег степена у поређењу са општом популацијом.(17)

Важним генским фактором за развој псоријазе сматра се генски локус *HLA-Cw\*0602* који се среће код 50% пацијената са псоријазом и код 20% пацијената са развијеним псоријазним артритисом, док је овај локус заступљен у свега 10% здраве популације. Везан је и за рану појаву болести а чешћи је код болесника који имају гутатни облик псоријазе (21).

Као следећи значајан генски локус наводи се ген за корнеодезмозомин чији је продукт адхезивни протеин кератиноцита. Присуство овог гена се повезује са одређеним блоковима гена чији су производи јављају код других запаљенских процеса као што су реуматоидни артритис и различити екцеми. Смештени су на различитим хромозомима и обележавају се акронимом *PSORS* (*psoriasis susceptibility*) са бројевима од 1 до 9. Најзначајнији међу њима је *PSORS1* локус, који се налази на хромозому *bp.21.3* (22). и *PSORS2*, 3 и 4, који се налазе на хромозому 1q, и означавају генетску везу метаболичких болести и псоријазе. У оквиру локуса *PSORS2* откривен је већи број гена чија се измењена функција може повезати са псоријазом. То се догађа због много дужег контакта између Т-лимфоцита и антиген презентујућих ћелија. То ствара услове промењеног начина активације Т-лимфоцита и настанак пролонгиране упале. Нестанак гена *RUNX1* који детерминише специфични фактор транскрипције доводи до хиперпролиферације, а нестанак гена који детерминише рецепторе на одговарајућим ћелијама одбрамбеног система (*PDI*) уклања природне инхибитрне факторе који се стварају после активације Т-лимфоцита антигеном. На тај начин се дозвољава неконтролисано умножавање Т-лимфоцита.

Код патогенезе псоријазе набитнији су гени који обављају процес селективног транспорта Т-лимфоцита у кожу, уз присуство гена који одређују стварање цитокина као међурегулатора процеса одбрамбеног одговора Т-лимфоцита. Зна се да је у псоријазној лезији повећана активност гена кодираних за специфичне хемокине (*CCL19*, *CCL21*) који процесом спајања за површину Т-лимфоцита спроводе регулацију активирања Т-лимфоцита. То даље доводи до стварања знатне количине Т-лимфоцита и дендритичних ћелија у кожи захваћеној променама, односно екстралимфатично. Одговарајући гени који могу довести до развоја псоријазе постоје и код иначе здравих људи, само што у том случају имају минималан утицај без спољних и/или унутршњих предиспонирајућих фактора (23,24,25,26).

## 1.2. Клиничка слика оболелих од псоријазе

Псоријаза се може манифестовати у више различитих облика. Најчешће се испољава на ноктима и кожи. Морфолошки гледано, јавља се у разним модалитетима са негативним утицајем на квалитет живота (34). Према истраживању Међународног удружења за псоријазу (*International Psoriasis Council*), готово 75% пацијената верује да псоријаза има умерен до велики негативан утицај на њихов квалитет живота и да им онемогућава свакодневне животне

активности. Актуелна фенотипска класификација псоријазе из 2007. године је дефинисана од стране Међународног удружења за псоријазу (35).

А) Плак псоријаза (*Psoriasis vulgaris in placibus*), представља најчешћи тип псоријазе, који се среће код 80-90% оболелих, а код 60% се јавља осећај свраба. Главна лезија на кожи је јасно ограничена, овална или кружна еритематозна папула или плоча са седефасто-беличастом неадхерентном сквамом. Предилекциона места за ову форму псоријазе су екстензорне стране екстремитета, најчешће лактови и колена, део поглавине, глутеална, периумбиликална и сакрални део коже. Саме промене могу бити генерализоване или појединачне, често су округлог облика, мада могу бити и прстенастог облика, личити на линију или на географску мапу. Некада се могу јавити после нагло прекинутог лечења потентним топијским кортикостероидима (*psoriasis cum pustulationem*), што представља специфичан облик пустулозне псоријазе. Акутизација промена доводи до еритродермијске форме болести са захватањем више од 90% површине коже (35).

Интертригинозна (*psoriasis inversa*) или твз. псоријаза прегипа карактерише се променама локализованим на прегипним површинама аксиларно, субмамарно, ингвинално, на глансу и интерглутеално. Изражена је у минимално сквамозним или несквамозним еритематозним папулама/плочама или у виду развијеног еритема са влажењем. Ови пацијенти имају изражен свраб. Главни симптом за појаву промена је инфизираност *Candidom albicans*, што је најчешће на површинама са прегипима или са влажењем (35).

Кожа главе представља регију код које су промене најчешће присутне, а код великог броја пацијената ово је иницијална локализација. У склопу недовољно јасних промена на осталој кожи, лезије у капилицулима могу бити одлучујући фактор за дијагнозу псоријазе, са друге стране уколико се промене јаве искључиво у овом пределу, диференцијална дијагноза може бити веома веома тешка. Промене могу бити у облику минималних промена до измењености веће површине коже главе или грубо измењеним зонама коже које могу личити на промене код себороичног дерматитиса.

Најчешћа места су потиљак и окципитална регија, мада се промене могу проширити и по целом челу (*corona psoriatica*) (35).

Непустулозна псоријаза дланова и/или табана се може манифестовати у облику (дифузног) црвенила и скидања коже, танких плакова и нејасно оивчених сквамозних површина са прскотинама или дифузним плочама око ручних или скочних зглобова. Могу бити проширени ка длановима или табанима. Симетрично распоређене лезије су уобичајене, као и еритема, фисура и скалирање. (35)

Себопсоријаза показује анатомску дистрибуцију и морфолошку сличност као у случају себороичног дерматитиса, зато их је тешко и разликовати.

Та сличност подразумева захваћеност перилабијалне регије, нос, делове образа, ушне шкољке, обрве, космати део поглавине и суседни део чела, интерскапуларну регију. Разлика се прави на основу изгледа јер овај тип псоријазе има прашкасти изглед и сребрну површину, док са друге стране себороични дерматитис је најчешће жут и мастан. Може се закључити да је псоријаза једино у случају када се појаве заједно са најчешћим променама псоријазе на другим местима тела (35).

Б) Гутатна (капљишна) псоријаза се карактерише лезијама пречника од 2 до 10 мм налика на капљице, а уобичајено се манифестује код млађих и то углавном на телу, углавном после фарингитиса изазваног стрептококом. Број лезија може бити у распону од пет или 10 до преко 100. Овај тип псоријазе чини 2% укупног броја свих случајева. Облик ове болести се обично повезује са чешћим јављањем псоријазе касније (36, 37). Може се јавити и код пацијената који већ имају

хронични тип псоријазе у случају да у међувремену дође до стрептококне инфекције (“*guttate flare*”).

Ц) Пустулозна псоријаза се јавља у локализованог и генерализованог форми, док генерализована форма има четири облика.

Генерализована пустулозна псоријаза *Von Zumbusch* типа представља најтежи облик болести и скоро увек захтева лечење у болници. Карактерише је појава мањих пустула на еритему, као и преношењем на ивице захваћених површина, уз дехидратацију и грозницу. Могућ је развој у било којем добу, али претежно погађа одрасле старије од 50 година. Такође, може настати *de novo*, најчешће услед одустајања од терапије одједном. У овим случајевима је праћена артритисом као компликацијом.

Прстенаста генерализована пустулозна псоријаза представља мање тежи облик од *Von Zumbusch* типа ове болести. Испољава се прстенастим променама са црвенилом, љуштењем коже и пустулама ивично, а промене се шире центрифугално у току кратког временског рока, са централним повлачењем промена. Нагли настанак ситних промена које се јављају и нестају унутар пар или више дана у виду егзантема, што се јавља након упалног процеса или као реаговање на одређени медикамент (најчешће је литијум у питању). Овај тип псоријазе се често меша са *pustulosis subcornealis*.

У вези са локализованим облицима псоријазе, палмоплантарна пустулоза представља посебни облик, са једне стране везано за појавне облике (промене се појављују на еритматозној основи са хиперкератозом које ретко не прелази на леђа), са друге због биолошких и других особина (38, 39). У око петини случајева она се јавља заједно са класичном псоријазом (35).

*Acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau* такође представља тип некомплицоване пустулозне псоријазе у акралној дистрибуцији, код које се јавља дистрофија свих ноктију, црвенило, пустуле и оток паронхијума и десквамација, често се повезује са плак псоријазом или палмоплантарном пустулозом (40).

Д) Еритродермијска псоријаза представља најозбиљнију врсту псоријазе код које постоји значајан ризик од кардиоваскуларног или септичког шока. Захвата готово целу или целу површину коже у облику дифузног еритема са љуштењем коже до потпуног скидања коже. Најчешће се јавља услед неодговарајуће терапије основног облика псоријазе, мада се може јавити и *de novo*.

Е) Псоријаза ноктију је заступљена код око 40-50% оболелих од псоријазе (35). Може захватити и околну кожу или се јавити као једини симптом псоријазе.

Псоријаза ноктију може се појавити се код 5-10% оболелих без псоријазних лезија на кожи. Патолошки процес захвата структуре матрикса нокта и нокатно лежиште, што доводи до клиничког испољавања у виду четири абнормалности које се манифестују појединачно или заједно: стање у коме долази до одвајања дела нокатне плоче од лежишта (онихолиза), појединачне пунктиформне промене на нокатној плочи (*pitting*), задебљање плоче са хиперкератозом лежишта нокта (субунгвална хиперкератоза) и тамне промене испод ноктне плоче (знак уљане мрље) (41,42). Код болесника са артритисом често се јављају промене на ноктима.

### 1.3. Класификација псоријазе према времену појаве

Установљена су два типа непустулозне псоријазе према животној доби пацијента у тренутку појаве болести, породичној анамнези и експресији XLA локуса (43).

Тип 1 се најчешће јавља у млађим годинама пацијента и према одређеним истраживањима обухвата 75% болесника, код којих је утврђено постојање јаке везе са генима МХС класе 1 на хромозому *6p* и то најчешће XLA-Cw\*0602, уз присуство позитивне породичне анамнезе. Као егзогени тригер фактор често се наводи и фарингитис изазван стрептококом (44).

Тип 2 се јавља након 40. године живота, и показује учестало присуство XLA-Cw2 и најчешће је са негативном породичном анамнезом.

### 1.4. Процена проширености и интензитета плак псоријазе

Лезије код псоријазе су лако уочљиве и самим тим и лако мерљиве. Ипак само мерење величине лезија не може изврши комплетну процену тежине болести, из разлога зато што сваки пацијент доживљава болест на други начин. У клиничкој пракси користи се неколико стандардизованих инструмената за евалуацију псоријазе, који су засновани на субјективним и објективним критеријумима процене. (45).

Најчешће кориштена скала за евалуацију плак псоријазе је *Psoriasis area and severity index (PASI score)*,

Израчунава се на основу просека површине захваћене коже, дебљине плака, интензитета еритема и десквамације. Процена се врши за четири регије тела: труп, главу, горње и доње екстремитете (48). Приликом процене ефикасности терапије користи се следећа скала: *PASI 50* карактерише 50% смањења скорa, *PASI 75* представља смањење за 3/4 скорa, док *PASI 90* значи 90% смањење скорa (49). Иако се најчешће користи, овај скор има и одређене лимитације, као што је лоша осетљивост на промене на малим подручјима коже.

*Body surface area (BCA)* скор, мери проценат површине коже која је захваћена псоријазом. Овај метод је првобитно био развијен за процену површине опекотина и заснива се на тзв правилу „деветки“, по 9 % покривености за главу и врат, 9% за сваку руку, 9% за ноге, 9% за 4 квадранта абдомена и 1 % за гениталије. Такође може се некад користити и величина длана пацијента заједно са површином свих прстију.

*Physician's global assessment (PGA)* одражава процену постојећих промена без обзира на њихову локализацију, која се базира на количини црвенила, љуштења коже и стварања чворића (скала се креће од 0 до 4). Тако посматрано псоријазу можемо окарактерисати као незнатна или готово незнатна, умерена, блага или изржена (46). Постоје два основна облика овог скорa: статички облик који мери субјективни утисак лекара о тежини болести и динамичан облик у коме лекар процењује укупно побољшање од почетка болести. Према одређеним студијама

нити један од ових скорова није показао нарочиту предност у односу на неки други. Са једне стране PASI скор даје најбоље средње вредности, са друге стране PGA скор представља брз и лак метод погодан за свакодневну употребу, док BSA скор представља најрепродуктабилнију методу, погодну за више узастопних анализа на истом пацијенту.

За клиничку праксу најчешће је потребна дефиниција тежине болести (49, 50). Према актуелним смерницама Европског консензуса из 2011. године препоручује се подела псоријазе према тежини на следеће категорије (51):

- блага псоријаза (*mild*):  $BSA \leq 10$  и  $PASI \leq 10$  и  $DLQI \leq 10$

- умерена до тешка (*moderate to severe*):  $BSA > 10$  или  $PSI > 10$  или  $DLQI^* > 10$

Такође, у употреби је и (*Dermatology Life Quality Index* (DLQI) као оруђе праћења деловања психосоцијалних фактора на псоријазу)

### 1.5. Деловање психосоцијалних фактора на псоријазу

Још од давнина, људи са кожни обољењима су били изложени дискриминацији и изопштености од друштва. Ради оптимизације терапије, поред објективних околности потребно је проценити и квалитет живота код болесника испреплетан са псоријазом (*health related quality of life* или HRQoL). Пацијенти често испољавају различита депресивна понашања, (52,53). Степен нарушавања њиховог психофизичко здравље је потпуно поредив са психофизичким статусом који је повезан са различитим болестима, као што су дијабетес, малигнитет, узнапредовали облици артритиса, одређена кардиоваскуларна стања или депресија (52). Поправљање здравственог статуса који је потребно достићи да би то довело до поправљања HRQL скорa код пацијената који имају развијен облик псоријазе је изразито велик ( $\geq$ PASI 75) (55,56). С обзиром да је код пацијената често присутан осећај беспомоћности и депресије услед хроничне и рецидивирајућа природе болести, то све може довести до погоршања болести. Према томе, сматра се да сви поступци који могу да допринесу побољшању психолошког здравља могу да допринесу већој ефикасности терапије (56,57,58). Најчешће коришћене методе за одређивање психосоцијалног утицаја псоријазе су *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), *Skindex* и *Psoriasis Disability Index* (59, 60).

### 1.6. Псоријазни артритис

Најчешћи коморбидитет псоријазе је псоријазни артритис (61). Псоријазни артритис је запаљенски, серонегативни, ерозивни артритис са псоријазом. Ранијим класификацијама псоријазни артритис је спадао у групу серонегативних спондилоартропатија, а према актуелној класификацији спада у групу периферних типова спондилоартритиса. Псоријазни артритис испољава 6-48% болесника са псоријазом (62). Годишња инциденција псоријазног артритиса код пацијената са псоријазом износи 1,87 на 100 болесника годишње (62).

Сматра се да је ризик око 4 пута већи од испољавања псоријазног артритиса ако је псоријаза испољена на поглавини, око 3 пута већи ако је испољена на ноктима, око

2 пута већи ако је испољена интерглутеално тј. перианално, око 1,5 пута код аксиларне локализације и 1,15 пута већи ако су псоријатичне промене испољене на лицу, док су промене на кожи трупа и екстремитета у мањој мери праћене испољавањем псоријазног артритиса (63, 64). Псоријаза ноктију у виду онихолизе, ониходистрофије и хиперкератозе повећава ризик од испољавања псоријазног артритиса око три пута у односу на испитанике са псоријазом без промена на ноктима (64). Сматра се да је онихолиза вероватно удружена са патологијом ентеза. У неким истраживањима је показано да је настанак ентезитиса вероватно повезан са склерозом епидерма и едемом дерма (65).

Ако се псоријазни артритис не препозна и не дијагностикује рано, а самим тим се правилно не лечи, врло рано долази до прогресивних оштећења зглобова са деформацијама и инвалидитетом, па је квалитет живота оваквих пацијената много лошији него код оних који имају само псоријазу (66).

Псоријазни артритис као клинички ентитет раздвојен је од реуматног артритиса тек седамдесетих година прошлог века. Прве критеријуме за псоријазни артритис успостављени су 1973. године, и према њима пацијент са псоријазом који има негативан реуматоидни фактор може бити класификован у једну од следећих пет категорија:

- полиартикуларни, симетрични артритис
- олигоартикуларни и асиметрични артритис који се појављују само на једној страни тела
- артритис дисталних интерфалангеалних зглобова
- спондилитис
- мултилантни артритис који узрокује дисталну остеоресорбцију.

Послецима овако широких и недовољно дефинисаних критеријума била је одложена дијагноза псоријазног артритиса и неадекватно лечење болесника, па је псоријазни артритис у квантитативном и квалитативном смислу била и остала недовољно дијагностикована болест. Уколико се дијагноза псоријазног артритиса одложи за шест месеци, ризик од неких клиничких исхода се вишеструко повећава (за ерозије 4,6 пута, број деформисаних зглобова 1,1 пута, сакорилитис 2,3 пута, мултилантног артритиса 10,6 пута и функционалних поремећаја 2,2 пута).

Такође је показано да код пацијената са псоријазним артритисом се чешће налазе антигени карактеристични за псоријазу HLA-B13 и HLA-B17 или пак HLA-B27 антиген који је карактеристичан за сакроилитис и спондилитис.

Етиологија псоријазног артритиса није и даље позната али се сматра да наследни фактори имају значајну улогу. Псоријазни артритис се среће око 50 пута чешће код најближих крвних сродника оболелих од ове болести, него у општој популацији.

У кожи болесника са псоријазом или псоријазним артритисом капилари су врло тортуозни а њихови увојци затегнути што не постоји у нормалној кожи или кожи оболелих од реуматноидног артритиса, склеродемије или других облика артритиса. Претпоставља се да слични поремећаји капилара могу постојати и у синовији зглобова, што може бити узрок појаве артритиса.

Псоријазни артритис несумњиво зависи од присуства псоријазе, јер се најчешће јавља после дужег трајања псоријазе а ређе истовремено са њом. На основу досадашњих истраживања може се закључити да за појаву артритиса генетски фактори имају значајну улогу, али да се овде ради о мултифакторијалном типу наслеђа, односно да је ово највероватнији начин преношења псоријазе и псоријазног артритиса.

Код одређене групе болесника појава псоријазе и псоријазног артритиса зависи од спољашњих фактора (траума, инфекција), при чему су ови фактори од примарног

значаја или су пак покретачи патолошког механизма у генетски предиспонираних особа. Тако је још раније запажено да се у болесника са псоријазом на месту локалне трауме коже појављује локална псоријаза. Претпоставља се да траума можда на сличан начин покренути патолошки процес у дубљим ткивима, као што је зглоб, и створити дубоки Кообнеров ефекат.

Псоријазни артритис се готово подјенако јавља код оба пола. Псоријазни артритис почиње најчешће између 30 и 50 године, али се може јавити и раније и касније, ретко се јавља код деце.

### 1.6.1. Клиничка слика псоријазног артритиса

Артритис се најчешће јавља у току псоријазе након неколико година, али и 10-20 и више година после почетка псоријазе. У око 15% болесника артритис претходи псоријази а ретко псоријаза и артритис могу почети истовремено. Артритис без псоријазе може бити и трајна манифестација болести. Не постоје посебне разлике у изгледу псоријазе у болесника са псоријазом без артритиса и у болесника са псоријазом са или без спондилоартритиса.

У псоријазном артритису могу да постоје сви облици псоријазе од минималних и лаких до најтежих облика генерализоване псоријазе. Некада се скривена псоријаза први пут открије при прегледу болесника чији артритис по клиничким или радиолошким карактеристикама личи на псоријазни артритис. Промене на ноктима се чешће налазе у болесника са псоријазним артритисом, нарочито са артритисом дисталних интерфалангеалних зглобова него у болесника са псоријазом без артритиса. Некада постоји позитивна корелација између тежине псоријазе и артритиса. Код генерализоване, ексудативне или ексофолијативне псоријазе пацијенти обично имају тежи облик артритиса. У таквим случајевима побољшање или повлачење псоријазе спонтално или након лечење доводи до побољшања клиничке слике артритиса. Клиничка слика артритиса зависи од дужине трајања артритиса и варира до благог моноартикуларног артритиса, преко олигоартритиса до тешког мултилантног полиартритиса са захваћеношћу сакорилијачних зглобова и кичменог стуба.

Постоје пет група клиничких облика псоријазног артритиса:

А) I група се карактерише класичном сликом псоријазног артритиса са једином или претежном локализацијом у дисталним интерфалангеалним зглобовима шака или стопала и налази се у мање у 10% болесника.

Б) II група јесте асиметрични олигоартритис доњих или горњих екстремитета, најчешће метатарзофалангеалних, метакарпофалангеалних и интерфалангеалних зглобова, и налази се у 60-70% болесника са псоријазним артритисом. Овај облик се карактерише често локализацијом у дисталним интрафалангеалним зглобовима шака или стопала и честа је појава дифузног отока једног или више прстију шака или стопала (дактилитис, кобасичасти прсти). Оток прста је изазван истовременим артритисом свих зглобова прста или присуством тендосиновитиса у пределу прста. Овај облик артритиса може почети акутно и може захвати један зглоб, па може личити на гихт.

Ц) У III група спада око 15% болесника где артритис почиње постепено симетрично захватајући већи број зглобова (реуматоидни тип артритиса). За разлику од реуматноидног артритиса овде постоји псоријаза, и не јављају се

реуматоидни чворићи, ретка је улнарна девијација прстију и не налази се реуматоидни фактор.

Д) IV група је мултилантни артритис који се јавља у око 5% болесника, најчешће у шакама и стопалима (интерфалангеални, метатарзофалангеални, радиокарпусни и карпусни зглобови). Изражане су деструктивне промене у зглобовима и остеолиза зглобних крајака, што доводи до скраћења прстију и набирању коже. При пасивним покретима прсти се могу увлачити или извлачити као двоглед.

Е) V група јесте сакроилијачни артритис или спондилитис, у око 5% болесника, а касније се појављује и периферни артритис са појединим карактеристикама псоријазног артритиса.

Обично постоји мешовит облик псоријазног артритиса при чему у почетку болести доминирају карактеристике I и II групе са каснијом појавом сакроилитиса или спондилитиса и у тежем облику болести мултилантног артритиса. Сакроилијачни артритис се јавља око 30%, спондилитис у 15-20% најчешће у дорзолумбланом пределу, спорим током болести, већом тенденцијом да буду захваћени паравертебрални лигаменти и друга ткива, него ли синовијски зглобови кичменог (код болесника са псоријазним артритисом) Псоријазни сакроилитис и спондилитис без псоријазе и периферног артритиса вероватно могу бити једине крајње манифестације болести, запаљења тетивне или лигаментне инсерције (ентезитис) у току псоријазног артритиса, а обично се јавља у пределу пета на њеној доњој или на задњој страни, као и у анкилозирајућем спондилитису или Рајтеровој болести, где се манифестују локалним болом и осетљивошћу на мести инсерција.

Не постоје специфични лабораторијски налази којима се може доказати псоријазни артритис. Убрзање седиментације еритроцита, налаз повишених CRP протеина, повишење фибриногена и диспротеинемија (смањење албумина, повећање алфа 2 и бета глобулина) зависе од тежине и степена активности запаљења и броја захваћених зглоба. У тежим случајевима обично са пустулозно и еритродермијском псоријазом постоји хипохромна и нормохромна анемија различитог степена и пролазна хиперлеукоцитоза. Тестови за IgM реуматоидни фактор су обично негативни. Међутим, уколико се у болесника са клиничким и радиолошким карактеристикама псоријазног артритиса нађе повишен IgM реуматоидни фактор, то треба схватити као лажно позитивни налаз који постији у око 5% здравих особа. Уколико се нађе налаз повишеног реуматоидног фактора у болесника са псоријазом и артритисом, са клиничком и радиографским карактеристикама реуматоидног артритиса, то указује на удружену појаву псоријазе и реуматоидног артритиса. Антиглобулини IgG класе нађени су у серуму и на мембрани лимфоцита периферне крви болесника са псоријазним артритисом. У 10-20% болесника са псоријазним артритисом налази се и хиперурикемија која у оних са генерализованом псоријазом може бити последица повећања метаболизма пурина у кожи чији се епидермис обнавља сваких 7-8 дана.

Антинуклеусна антитела нису нађена. О вредностима имонуглобулина подаци су несагласни. У једним истраживањим је показано смањење IgM глобулина у лаком и повећање у тешком облику артритиса. У синовијској течности ниво C3 и C4 компоненти комплемента су нормални или повишени. Типизацијом ткива нађена је већа учесталост HLA-B13, HLA-B17 и HLA-B27 антигена. Прва два се налазе око 2 односно 3-4 пута чешће него код здравих особа, а зависе од присуства псоријазе, док је HLA-B27 антигено присуство карактеристично за сакроилитис и нарочито спондилитис. HLA-B27 антиген је нађен у 22-37% болесника са псоријазним артритисом, у 6-24% оних са периферним артритисом без сакроилитиса или



спондилитиса и у 35-64% болесника са псоријазним сакроилитисом и спондилитисом.

### 1.6.2. Радиолошке карактеристике псоријазног артритиса

Локализација радиолошких промена у псоријазном артритису зависи од клиничке испољености и трајања артритиса. Карактеристична је локализација промена у дисталним интерфалангеалним зглобовима шака и стопала, затим у проксималном и интерфалангеалним зглобовима стопала, у интерфалангеалним зглобовима палца шака или стопала, на петним костима (ентензитис) у сакроилијачним зглобовима и кичменом стубу. Осим периартикулног отока меких ткива друге радиолошке промене не постоје. При краћем трајању артритиса радиолошке промене су обично локализоване у неколико зглобова и асиметричне су.

Испољене радиолошке промене обично се јављају после вишегодишњег трајања артритиса и то имамо:

А) Ерозивно деструктивни артритис који примарно или претежно захвата дисталне интерфалангеалне зглобове шака и дисталне или проксималне интерфалангеалне зглобове стопала. Постоје промене у другим зглобовима, али су оне у почетку болести обично испољене у појединим метатарзо или метатарзофалангеалним зглобовима при чему су ручни зглобови поштеђени или релативно добро очувани. У реуматоидном артритису дистални интерфалангеални зглобови могу бити захваћени код тежих и дуготрајних облика болести али готово увек постији карактеристичне промене у другим зглобовима: проксималним, интерфалангеалним, метакарпофалангеалним, у карпусу и у ручним зглобовима.

Б) Деструктивне промене интерфалангеалних зглобова шака или стопала са ненормално широким зглобним простором и јасно ограниченом површином суседних костију што је врло карактеристично за псоријазни артритис нарочито ако су ове промене истовремено испољене у шакама и стопалима.

Ц) Ерозивно деструктивне промене у интерфалангеалном зглобу палца стопала са коштаном пролиферацијом базе дисталне фаланге.

Д) Ресорбција врхова дисталних фаланги шака или чешће стопла (акролиза) у свом карактеристичном облику јавља се само у псоријазном артритису, лако се разликује од акролизе у прогресивној системској склерози.

Е) Посебан вид деструкције са зашиљеним проксималним а издубљеним дисталним зглобним крајком и хипертрофичним променама на рубовима дисталног крајка (обично у интерфалангеалним и метатарзофалангеалним зглобовима), ове промене су различито испољене, од почетних до типичних, налик на печурку и до мултилантног артритиса.



Слика бр 1. радиографија шака у два правца. Промене на ДИП зглобовима карактеристични за псоријазни артритис

Ф) Коштане анкилозе интерфалангеалних зглобова посебно (дистални) прстију шака и стопала. У реуматноидном артритису јављају се анкилозе у зглобовима карпуса и тарзуса или у радиокарпалним зглобовима ретко у интерфалангеалним зглобовима.

На плантарној страни петних костију могу се наћи трнови различите величине и структуре као израз ентезитиса плантарне фасције или плантарних мишића слично као и у анкилозирајућем спондилитису и Рајтеровом синдрому.

На горњем полу задње стране петне кости понекад се јављају ерозивне промене од артритиса које се развијају после запаљења Ахилове бурзе.

Сакроилијачни артритис се манифестује сужењем или проширењем зглобног простора, ерозивни променама и сухондралном склерозом, слично као и у анкилозирајућем спондилитису. За разлику од спондилитиса ове промене у почетку могу бити унилатералне или асиметричне.

Радиолошке промене кичменог стуба могу бити идентичне оним у идиопатском анкилозирајућем спондилитису или је чешће то атипични спондилитис са параспиналним осификацијама или широким, немаргиналним синдесмофитима који не полазе од углова пршљенских тела, локализованим у једном или неколико сегмената кичменог стуба. Некада су радиолошке промене испољене претежно у вратном делу кичменог стуба.

У псоријазном артритису за разлику од реуматоидног артритиса ретко се види остеопороза зглобних крајака и улнарна девијација прстију шака али се могу наћи неправилне девијације појединих фаланги прстију шака или стопала.

Патолошка анатомија и хистологија, анатомске и хистолошке промене у псоријазном артритису нису карактеристичне и готово се не разликују од одговарајућих промена у реуматоидном артритису. Оне се састоје из вилозне пролиферације синовије са стварањем пануса и ерозије зглобне хрскавице, фиброзне зглобне капсуле, субхондралне склерозе и ресорпције кости и огњишта цистичне некрозе. Хистолошке промене одликују се хиперплазијом синовицита, лимфоцитна инфилтрација синовије као и склоност ка фиброзној реакцији у зглобним ткивима.

Друге висцеларне манифестације акутни предњи увеитис (иритис или доциклитис) нађен је у 8% болесника са псоријазним артритис, ови болесници готово увек имају и спондилитис. У псоријазном артритису односно спондилитису може се наћи аортна инсуфицијенција. Некад се у току псоријазног артритиса јављају и амилоидоза, Сјогренов синдром, хипотрофија мишића и миопатија.

Дијагноза псоријазног артритиса поставља се на основу налаза серонегативног артритиса код болесника са псоријазом и клиничких и радиолошких налаза

карактеристичних за псоријазни артритис (ПА). Дијагноза ПА се може поставити кад су испуњени следећи услови:

- 1) Постојање псоријазе или ПА у једног или више ближих крвних сродника.
- 2) Клинички и радиолошки знаци сугестивни или карактеристични за ПА, стално одсуство IgM реуматоидног фактора у серуму и искључење других узрока артритиса.

Према *Moll* и *Wright* дијагнозу ПА може се поставити и у случају кад постоје:

- а) псоријаза и сакроилијачни артритис без периферног артритиса,
- б) псоријазни спондилитис без периферног артритиса,
- ц) серонегативни артритис са псоријазним променама а без псоријазе коже,
- д) серонегативни артритис са сигурном ранијом псоријазом,
- е) псоријаза и пролазни или интертни серонегативни артритис и
- ф) класични псоријазни артритис (карактеристичне клиничке и радиолошке манифестације псоријазног артритиса), псоријаза и позитиван IgM реуматоидни фактор.

### **1.6.3. Диференцијална дијагноза псоријазног артритиса**

Диференцијално дијагностички проблем у псоријазном артритису појављује се када псоријаза није испољена, када се проријаза капилицулама или псоријазне промене других делова коже или ноктију преvide, када се промене на кожи или ноктима не могу дијагностиковати као сигурна псоријаза и када зглобне промене или кожане и зглобне промене недовољно су карактеристичне за псоријазни артритис а могу бити изазване другим запаљенским реуматичним променама.

Диференцијална дијагноза са реуматоидним артритом се обично пренаглашава јер у више од 95% болесника псоријаза и серонегативни артритис представљају псоријазни артритис. Реуматоидни тип артритиса може постојати у почетном псоријазном артритису али се у току болести јављају знаци који указују на псоријазни артритис. У псоријазном артритису локализација у дисталним интерфлангеалним зглобовима се јављају рано првих година болести док је у реуматоидном артритису ретке и обично последња кад већ постоји реуматоидни панартритис.

Акутни моноартикулни почетак псоријазног артритиса, нарочито у метатарзофалангеалном зглобу палца може се схватити као гихт. Код неких болесника нађе се већа вредност мокраћне киселине у крви што упућује на коинциденцију псоријазе и хиперурикемије или псоријазе и гихтичног артритиса што се доказује налазом кристала моно натријум урата у синовијској течности. Како се синовијска течност из метатарзофалангеалном зглобу обично не може добити, природа артритиса се одређује тек после дужег праћења болести.

Псоријазни артритис и Реитеров синдром имају бројне заједничке карактеристике као што су асиметрични артритис, кожане промене, дактилитис, ентезитис, акутни предње увеитис, мултилантни артритис, сакроилијачни артритис и атипични спондилитис.

Кожне промене су често значајан дијагностички проблем: Пустулозна псоријаза и бленорагијска кератодермија не могу се разликовати ни клинички ни хистолошки. У псоријазном артритису не постоје друге манифестације Реитеровог синдрома, уретритис, циоцинантни баланитис док је коњуктивитис нађен у око 20% болесника. Артритис у Реитеровом синдрому захвата мањи број зглобова и обично је локализован само или претежно у доњим екстремитетима. Псоријазни артритис је чешће испољен у горњим и доњим екстремитетима тако да се и оток једног или више прстију јавља и на шакама што је изузетна појава у Реитеровом синдрому. ХЛА– В27 антиген се налази у око 90% болесника са Реитеровим синдромом и у 25-30% болесника са псоријазним артритисом. У болесника са псоријазом значајно чешће него у здравих особа налазе се HLA-B13 и HLA-B17 антигени који се у болесника са кератодермијом појављују као у нормалних особа. Сакроилитис и спондилитис представљају део клиничке и радиолошке слике псоријазног артритиса али је могуће и случајно удружена појава псоријазе или псоријазног артритиса и идиопатског анкрузирајућег спондилитиса.

#### 1.6.4. Дијагностика псоријазног артритиса

У ПА се користе различите радиолошке методе, првенствено конвенционалне радиографије, ултрасонографија и магнетна резонанца, које имају различите предности и ограничења (69). Конвенционална радиографија није у могућности да открије инфламаторне промене које су најраније манифестације болести и потпуно је неадекватна метода за откривање знакова ентезитиса код пацијената са псоријазом и раним ПсА. Компјутеризована томографија се ретко користи у дијагностици артритиса због јонизујућег зрачења (70). Студије показују да су неопходне осетљивије технике као што су магнетна резонанца, сцинтиграфија скелета и ултрасонографија. Ултрасонографија и магнетна резонанца омогућавају директну визуализацију и раних инфламаторних и деструктивних промена зглобова, тетива и ентеза (71). При томе се ултрасонографија намеће као дијагностичка метода првог избора у откривању ентезитиса јер је безбедна, брза, поновљива и јефтина дијагностичка метода (72).

Учесталост ентезитиса који се доказује ултразвучним прегледом на различитим локацијама код пацијената са ПсА је: на Ахиловој тетиви код 76% пацијената, плантарни фасцитис код 57%, пателарни ентезитис код 60%, тетиве квадрицепса код 26%, перитрохантеритис код 43%, латерални епикондилитис код 19%, медијални епикондилитис код 17% пацијената (73).

У дефиницији *OMERACT* групе (*Outcome Measures in Rheumatology*) тачно је дефинисана ехосонографска патологија ентеза у ПсА: термин ентезопатија се дефинише као "патолошка хипоехогеност (губитак нормалне фибриларне архитектуре) и/или повећана дебљина тетиве и/или склероза тетиве код коштане инсерције (може повремено садржавати хиперехогене сенке калцификација), виђене у две вертикалне равни, које могу показивати позитиван Доплеров сигнал и/или промене на костима укључујући ентезофите и ерозије" (74). Присуство само једне од горе наведених особина довољно је да се ентезитис ултрасонографски дефинише.

Постоје претпоставке да ултрасонографски верификован ентезитис може бити предиктор развоја ПсА у псоријази (75, 76). До сада је само у једној студији у групи

пацијената са псоријазом и сумњивим ПсА, активност Доплера у најмање једној ентези пружила добру предиктивну вредност за каснију дијагнозу ПсА код пацијента са псоријазом (77). Како би ултрасонографска процена ентезитиса у спондилоартритисима била што егзактнија од стране *OMERACT* групе развијено је неколико система скоровања ентезитиса: *MASEI* скор, *GUESS* скор, *SEI* скор (*Socio Economic index*), Д'Агостино скор (*Framingham Cardiovascular risk*), ПсАСон скор (*Psoriatic Arthritis Sonographic*). Према систематској анализи највећи степен изводљивости, поузданости, аквизиције, дискриминације и клиничке вредности имају *MASEI* скор (*Madrid Sonographic Enthesitis Index Scoring System*) и *GUESS* скор (*Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System*) (78).

*MASEI* скор обухвата преглед плантарне ентезе на калканеусу (пет параметара), ентезе Ахилове тетиве (шест параметара), ентезе на тибијалној кврзи (шест параметара), доњем полу пателе (пет параметара), горњем полу пателе (пет параметара), кврзи олекранона (пет параметара) са скоровањем присуства појединих параметара од 0 до 3. Преглед се изводи обострано тако да максимални *MASEI* скор износи 136. Његова специфичност је 81%, сензитивност 83%, позитивна предиктивна вредност 81% (79).

*GUESS* скор обухвата преглед ентезе на горњем полу пателе (четири параметра), доњем полу пателе (три параметра), тибијалној кврзи (четири параметра), Ахилове тетиве (четири параметра) и плантарне ентезе на калканеусу (три параметра) са скоровањем присуства појединих параметара 0 или 1. Преглед се изводи обострано тако да максимални *GUESS* скор износи 36. Његова специфичност је 78% а сензитивност 73% (80). Развој технолошки високо квалитетних ултразвучних апарата са високом просторном резолуцијом довео је, последњих двадесет година, до драматичног пораста употребе мускулоскелетног ултразвука (УЗ) у реуматологији. Динамични развој у овој области омогућио је детекцију запаљенских и структурних промена ткива. То је значајно утицало на могућност ранијег постављања дијагнозе болести, праћење тока болести и ефеката лечења.

Мускулоскелетни ултразвук нам даје информације о изливу у зглобу, пролиферацији синовијалног ткива, променама на мишићима, тетивама, лигаментима, периферним нервима, зглобној хрскавици и повшини костију. Богатство информација о патолошким процесима структура које су захваћене реуматским болестима разлог су широке примене ултразвука у дијагностици, праћењу активности болести и ефеката лечења болесника у реуматологији (81).

Доплер метода ултразвучног прегледа користи се за анализу хемоданимике и протока у крвним судовима. Доплер метода због тога има значајну примену у дијагностици и праћењу мускулоскелетних промена. Савремени ултразвучни апарати не могу се замислити без посебног вида Доплера, тзв. *Power Doppler* (ПД). За разлику од информација о смеру и брзини протока крви које добијамо помоћу колор Доплера, код ПД методе добијамо информације о целокупној енергији, тј. амплитуди (power) Доплер сигнала који долазе из одредјеног ткива. Те информације добијамо из великог броја малих крвних судова и због тога, за разлику од колор Доплера, ПД налаз не зависи од упадног угла ултразвучног снопа. Захваљујући томе, ПД нам даје информације о укупном протоку у одредјеном делу посматраног ткива. Захваљујући ПД у могућности смо да имамо информације о спорим протоцима у веома малим крвним судовима. У току запаљенских процеса и процеса који су праћени неоваскуларизацијом долази до повећања броја управо малих крвних судова у оболелом ткиву. Због својих карактеристика примена ПД-а је значајна за процену степена хиперемije, односно степена запаљења у посматраном ткиву.

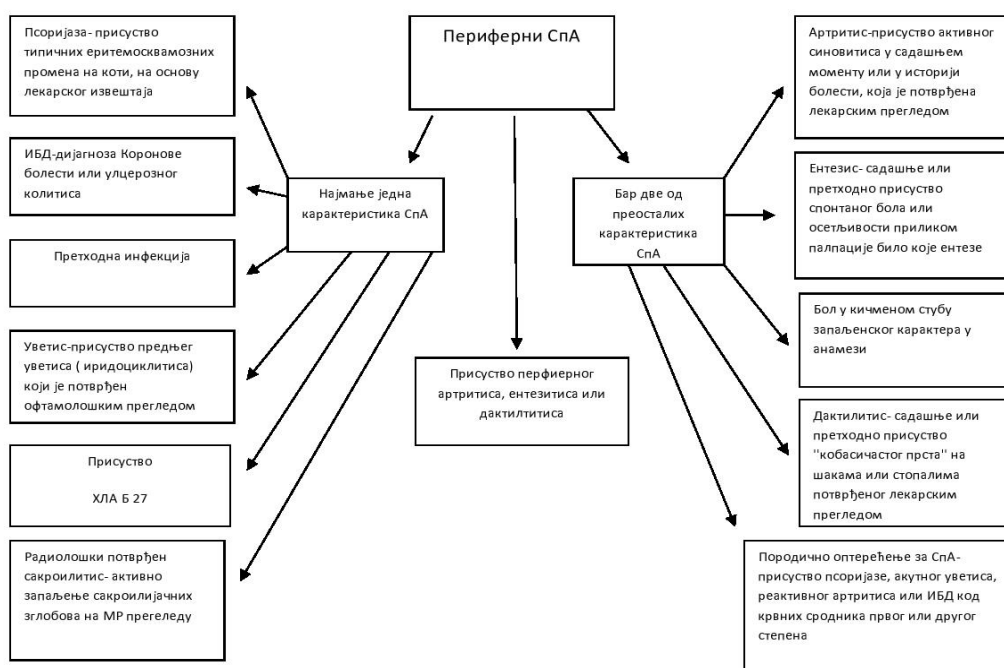
Предности примене ултразвука у реуматологији:

1. Могућност откривања и праћења промена зглобних и околзглобних структура,
2. Одсуство радијације чиме се омогућава понављање ултразвучног прегледа колико год то изискују клиничке потребе,
3. Могућност једноставне компарације са супротном страном,
4. Могућност динамичког праћења промена испитиване структуре,
5. Могућност да се болесник прегледа у постељи,
6. Могућност прецизних и минимално инвазивних интрартикуларних интервенција
7. Нема контраиндикација (102-104).

Спондилоартритиси (SpA) представљају групу запаљенских реуматских болести које имају велики број заједничких карактеристика. Клинички ентитети који се класично сматрају подгрупама SpA су анкилозирајући спондилитис (АС), псоријазни артритис (ПсА), реактивни артритис (РеА), ентеропатијски артритис и недиферентовани спондилоартритис (нSpA). Заједничке клиничке одлике ове групе болести су постојање спондилитиса, сакроилиитиса, артритиса, ентезитиса, дактилитиса, увеитиса, промена на кожи и слузокожи, постојање фамилијарне историје болести и високе преваленце позитивног налаза HLA-B27 (103-105).

На графикону 1 приказани су класификациони критеријуми ESSG за спондилоартропатије из 1991. год. (112), према којима се сматра да се дијагноза спондилоартропатија може поставити ако има запаљенски бол у кичменом стубу или има синовитис или један или више налаза од 7 побројаних.

Графикон 1. Класификациони критеријуми *ESSG* за спондилоартропатије из 1991. год. (112)



Критеријумима *ESSG* из 1991. год. дате су посебно и дефиниције свих појединачних критеријума за СпА што је приказано у Табели 1.

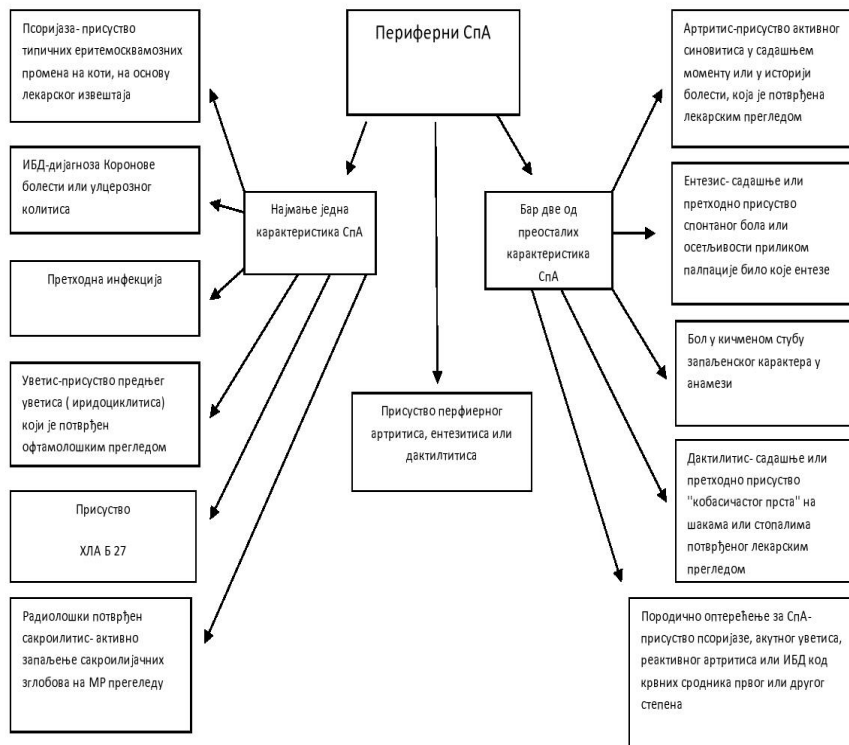
**Табела 1.** Дефиниција свих критеријума *ESSG* за спондилоартропатије из 1991. год. (112)

Запаљењски бол у лумбосакралном пределу или дуж кичме:	Анамнестички подаци о болу у лумбосакралном делу или дуж кичме са најмање 4 од следећих налаза: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ почетак пре 45. године живота,</li> <li>▪ постепен почетак бола,</li> <li>▪ тегобе се смањују после кретања и вежбања,</li> <li>▪ јутарња укоченост</li> <li>▪ тегобе трају најмање 3 месеца.</li> </ul>
Синовитис	Прележани или постојећи асиметрични артритис или артритис претежно зглобова доњих екстремитета.
Фамилијарне болести	Присуство у сродника 1. или 2. степена: АС, псоријаза, реактивни артритис, запаљењско обољење црева, акутни предњи увеитис
Псоријаза	Постојећа или анамнезна псоријаза потврђена дерматолошким прегледом
Запаљенско обољење црева	Кронова болест или улцерозни колитис, постојећи или у анамнези, потврђена радиографским или ендоскопским прегледом.
Наизменични бол у глутеалним пределима	Постојећи или у анамнези бол који се наизменично шири према глутеалној регији обострано.
Ентезопатије	Постојећи или у анамнези бол или осетљивост места инсерције Ахилове тетиве или плантарне фасције
Акутна дијареја	Епизоде дијареје месец дана пре појаве артритиса
Уретритис	Негонококни уретритис/цервицитис месец дана пре појаве артритиса
Сакроилиитис (радиолошки потврђен)	Налаз обостраног сакроилиитиса 2.-4. степена или једностраног сакроилиитиса 3.-4. степена



ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*) група дала је 2009. и 2011. године нове класификационе критеријуме за СпА, овога пута са поделом СпА на две подгрупе- аксијални и периферни СпА. На графикону 2 приказани су АСАС класификациони критеријуми за периферни СпА (40, 41).

Графикон 2. ACAS класификациони критеријуми за периферни СпА (41)



С друге стране, досадашњи начин класификовања псоријазног артритиса употребом различитих критеријума - CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) (47), приказан у табели 2, делимично се преклапају са ACAS критеријумима за периферни СпА. За сада, не постоји недвосмислена експертска сагласност да ли је потребно и даље их разликовати, тј. одвојено их примењивати код болесника са ПсА (32-48).

**Табела 2.** CASPAR класификациони критеријуми за ПсА (47)

Присуство артритиса периферних зглобова и/или спондилитиса и/или ентезитиса у оквиру запаљенске мускулоскелетне болести плус
Присуство 3 поена од свих пет побројаних допунских критеријума (укључујући тачке а, б и ц): (бодује се са 1 осим актуелно присутне псоријазе која се бодује са 2 бода)
<p>1) Доказ о постојању псоријазе:</p> <p>a. актуелно присутна псоријаза - псоријаза на коџи или поглавини (скалпу) виђена при прегледу од стране реуматолога или дерматолога</p> <p>b. псоријаза у личној анамнези - подаци добијени од болесника или надлежног лекара</p> <p>c. псоријаза у породичној анамнези - подаци о псоријази код рођака првог или другог степена добијени од стране болесника</p>
2) Присуство псоријазне дистрофије ноктију - типична псоријазна дистрофија ноктију, која укључује онихолизу, питинг и хиперкератозу запаћену при садашњем прегледу
3) Негативан РФ - одређен било којом методом осим Латех (препоручен ЕЛИСА тест или нефелометрија)
<p>4) Присуство дактилитиса:</p> <p>a. При садашњем прегледу виђен оток читавог прста</p> <p>b. Податак о ранијем дактилитису - ранији дактилитис виђен од стране реуматолога</p>
5) Радиолошки налаз јукста-артикуларног формирања нове кости - дефинисана осификација поред ивица зглобова (не узимати у обзир остеоците) на стандардним снимцима шака и стопала

Још један ултразвучни ентезитисни скор који комбинује -греу скалу и ПД налаз је *MASEI* (153). У оквиру *MASEI* испитују се:

- Ентеза тетиве квадрицепса, обострано;
- Ентеза горњег припоју лигамента пателе, обострано;
- Ентеза доњег припоју лигамента пателе, обострано;
- Ентеза Ахилове тетиве, обострано;
- Ентеза плантарне фасције, обострано
- Ентеза тетиве трицепса, обострано.

Овај скор осим семи-квантитативне процене за ентезоците и ПД налаз, остале карактеристике ентезитиса процењује квалитативно. *MASEI* скор је први користио логистичку регресију за одређивање предиктивних вредности ултразвучних карактеристика ентезитиса за СпА. Код *MASEI* скорa бодује се са 0 поена када не постоје, тј са 1 поеном бодује постојање следећих промена: (1) повећане дебљине ентеза мерено у мм (као код *GUESS*), (2) хипоехогеност тетиве, (3) бурзитис и (4) мале калцификације, са 2 поена бодује (5) средње велике калцификације, док следеће промене: (6) велике ентезоците, (7) ерозије и (8) ПД налаз бодује са 0 када их нема, тј.

са 3 поена када су присутне. Тотални могући *MASEI* је 136 (Табела 3).

**Табела 3.** *MASEI (Madrid Sonographic Enthesitis Index) (153)*

<p><b>Ентеза плантарне фасције</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Структура плантарне фасције (0 или 1)</li><li>- Дебљина плантарне фасције &gt; 4,4 мм (0 или 1)</li><li>- Ерозија (0 или 3)</li><li>- Калцификација ентезе (0, 1, 2 или 3)</li><li>- ПД налаз ентезе (0 или 3)</li></ul>
<p><b>Ентеза Ахилове тетиве</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Структура Ахилове тетиве (0 или 1)</li><li>- Дебљина Ахилове тетиве &gt;5,29 мм (0 или 1)</li><li>- Ретрокалканеарни бурзитис (0 или 1)</li><li>- Ерозија (0 или 3)</li><li>- Калцификација ентезе (0, 1, 2 или 3)</li><li>- ПД налаз ентезе (0 или 3)</li></ul>
<p><b>Ентеза доњег припоја лигаментa петеле</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Структура лигаментa петеле (0 или 1)</li><li>- Дебљина лигаментa петеле &gt;4 мм (0 или 1)</li><li>- Инфрапателарни бурзитис (0 или 1)</li><li>- Ерозија (0 или 3)</li><li>- Калцификација ентезе (0, 1, 2 или 3)</li><li>- ПД налаз ентезе (0 или 3)</li></ul>
<p><b>Ентеза горњег припоја лигаментa петеле</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Структура лигаментa петеле (0 или 1)</li><li>- Дебљина лигаментa петеле &gt;4 мм (0 или 1)</li><li>- Ерозија (0 или 3)</li><li>- Калцификација ентезе (0, 1, 2 или 3)</li><li>- ПД налаз ентезе (0 или 3)</li></ul>
<p><b>Ентеза тетиве квадрицепса</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Структура тетиве квадрицепса (0 или 1)</li><li>- Дебљина тетиве квадрицепса &gt;6,1 мм (0 или 1)</li><li>- Ерозија (0 или 3)</li><li>- Калцификација ентезе (0, 1, 2 или 3)</li></ul>

- ПД налаз ентезе (0 или 3)

#### **Ентеза тетиве трицепса**

- Структура тетиве трицепса (0 или 1)
- Дебљина тетиве трицепса >4,3 мм (0 или 1)
- Ерозија (0 или 3)
- Калцификација ентезе (0, 1, 2 или 3)
- ПД налаз ентезе (0 или 3)

Развој глобалног или посебних ултразвучних скорова за дијагнозу и праћење ентезитиса у лонгитудиналним студијама код СпА, развој и доказивање дијагностичке и прогностичке вредности ПД налаза код ентезитиса, нарочито код болесника са раним и суспектним СпА, развој у примени ултразвучног скорa у мулти-центричним студијама постављени су као неки од важних задатака у ултразвучној евалуацији ентезитисних промена код болесника са СпА. (153)

#### **11.6.4.1. Ултразвучне карактеристике ентезитиса**

Мускулоскелетни ултразвук се годинама уназад у различитим студијама потврдио као валидна визуелизациона метода за дијагнозу раних и касних промена код ентезитиса (125, 131, 132, 139, 149). Осим тога, висока резолуција УЗ омогућава изванредну просторну резолуцију при испитивању, чак и мању од 0,2 мм (141), док налаз ПД сигнала омогућује увид у степен васкуларизације посматране ентезе.

*OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology)* радна група за УЗ дала је прву дефиницију ултразвучне ентезопатије коју карактерише: - абнормална хипоехогеност (губитак нормалне фибриларне структуре) и/или задебљање тетиве или лигамента на месту инсерције, (могу се понекада наћи хиперехогени калцификати) који се виде у две перпендикуларне равни, могуће присуство Доплер сигнала и/или костне промене које подразумевају налаз ентезофита, ерозије и ирегуларност површине кости (142). Овом дефиницијом описане су и ране промене и касне, структурне, костне промене које карактеришу ентезитис. Ова дефиниција, омогућила је сва потоња ултразвучна истраживања ентезитиса и развој ове области.

Ултразвук може да визуализује већину структура које су релевантне за СпА- ентезе, тетиве, синовију, хрскавицу, бурзе и површину кости (143-149). За сада, постоји само једна студија где је УЗ коришћен код евалуације запаљења у активном сакроилиитису (150).

Први пут је значај ултразвука у испитивању ентезитиса код болесника са СпА описан 1994. год. (139), док је Д'Агостино 2003. год. прва указала на значај ПД сигнала у процени ентезитиса код болесника са СпА (132).

#### 1.6.4.2. Ултразвучне процене ентезитиса (Ултразвучни ентезитисни скорови)

Потреба за ултразвучном проценом ентезитиса код болесника са СпА довела је до развоја одговарајућих тестова, тзв. ултразвучних ентезитисних скорова. Поменућемо неколико ултразвучних ентезитисних скоринг система који се најчешће помињу у литератури.

Најстарији ултразвучни ентезитисни скор је *GUESS (Glasgow Enthesitis Scoring System)* (125). Овим скором обухваћене су:

Ентеза тетиве квадрицепса, обострано

Ентеза лигаментa пателе на њеном горњем и доњем припоју, обострано

Ентеза Ахилове тетиве, обострано и

Ентеза плантарне фасције, обострано

*GUESS* користи само тзв. греу-скалу процењујући присуство следећих промена код ентезитиса: (1) повећане дебљине испитаних ентеза изнад одређене горње нормалне вредности дијаметра ентезе мерено у мм, (2) припадајућег бурзитиса код одређених ентеза, (3) ерозија и (4) ентезофита.

Све наведене промене процењу се овим скором квалитативно (0 поена- промена не постоји, 1 поен- промена постоји). Тотални могући *GUESS* је 36 (Табела 4).

Табела 4. *GUESS (Glasgow Enthesitis Scoring System)* (125)

Ентеза тетиве квадрицепса
• Дебљина тетиве квадрицепса >6,1 мм
• Супрапателарни бурзитис
• Ерозија
• Ентезофит
Ентеза горњег припоја лигаментa пателе
• Дебљина лигамета пателе >4 мм
• Ерозија
• Ентезофит
Ентеза доњег припоја лигаментa пателе
• Дебљина лигамета пателе >4 мм
• Инфрапателарни бурзитис
• Ерозија
• Ентезофит
Ентеза Ахилове тетиве

• Дебљина Ахилове тетиве >5,29 мм
• Ретрокалканеарни бурзитис
• Ерозија задњег пола калканеуса
• Ентезофит задњег пола калканеуса
Ентеза плантарне фасције
• Дебљина плантарне фасције >4,4 мм
• Ерозија доњег пола калканеуса
• Ентезофит доњег пола калканеуса

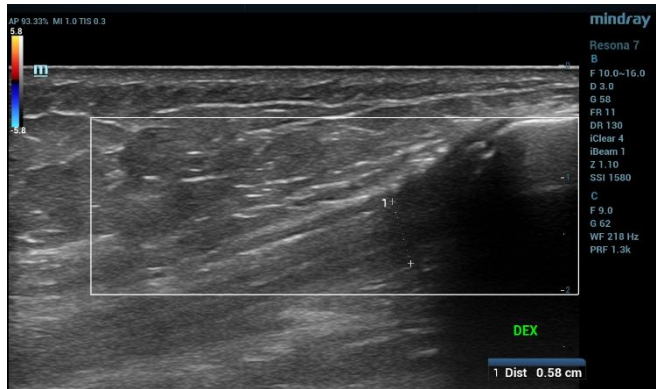
За разлику од овог скорa, Д'Агостино и сар. створили су ултразвучни ентезитисни скор који комбинује греу-скалу и ПД налаз (132). Аутори су присуство ПД сигнала, било на кортикалној инсерцији ентезе, унутар тела тетиве, на месту границе тело тетиве-ентеза или у бурзи сматрали ултразвучним знаком ентезитиса.

Помоћу овог скорa испитују се:

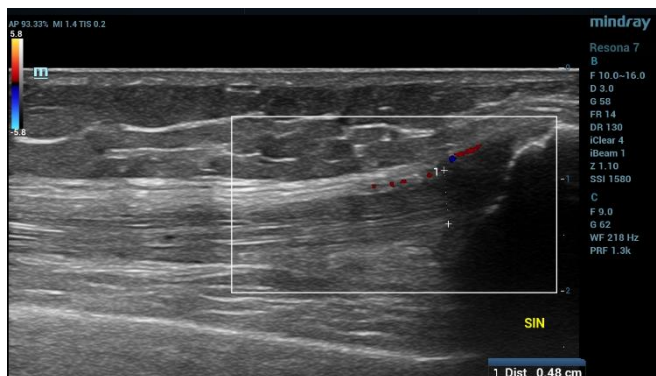
1. Ентеза на великом трохантеру, обострано
2. Ентеза на пубису, обострано
3. Ентеза тетиве квадрицепса, обострано
4. Ентеза горњег припоја лигаментa пателе, обострано
5. Ентеза предње тибијалне тетиве, обострано
6. Ентеза Ахилове тетиве, обострано
7. Ентеза плантарне фасције, обострано
8. Ентеза на медијалом епикондилу лакта, обострано и
9. Ентеза на латералном епикондилу лакта, обострано.

Степен тежине ултразвучног ентезитиса квалитативно је овим скором градиран према степену ПД налаза и структурних промена процењених греј-скалом.

Слика бр 2 - припој тетиве м. квадрицепса феморис за горњи пол пателе - лако хетерогено измењено ткиво тетиве, губитак стријаторног изгледа, са мањим узурама на горњем полу пателе, без видљивог ЦД сигнала у околини ентезе

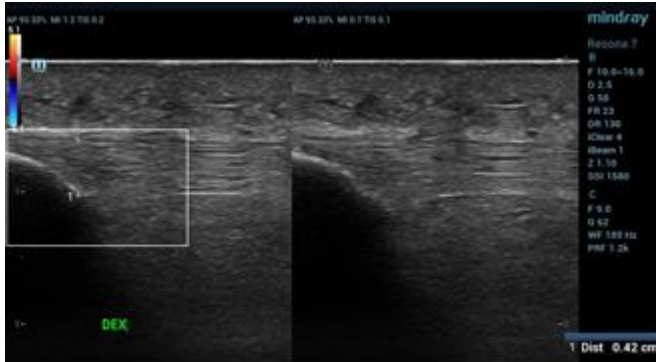


Слика бр 3. - припој тетиве м. квадрицепса феморис за горњи пол пателе - хетерогено измењено ткиво тетиве, губитак стријаторног изгледа, са узурама и калцификатима на горњем полу пателе, без видљивог ЦД сигнала у околини ентезе

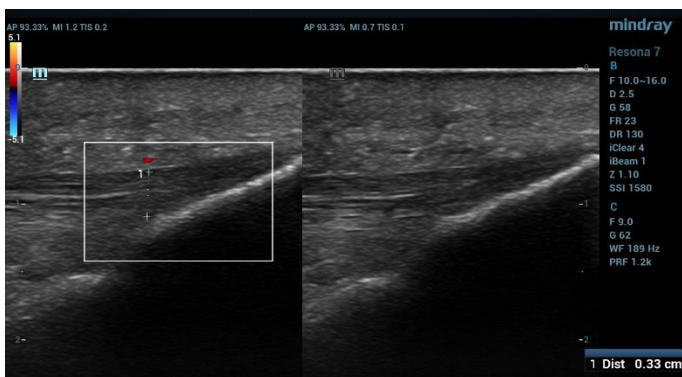




Слика бр 4. - хетерогено измењено ткиво тетиве, губитак стријаторног изгледа, са узурама на горњем полу пателе и са видљивим ЦД сигналом у околини ентезе.



Слика бр 5. - припој лигамента пателе за доњи пол пателе - лако хетерогено измењено ткиво лигамента, замагљен стријаторни изглед, дебљине око 4,2мм, са мањим узурама на доњем полу пателе, без видљивог ЦД сигнала у околини ентезе.



Слика бр 6. - припој лигамента пателе за туберозитас тибије - лако хетерогено измењено ткиво лигамента, замагљен стријаторни изглед, са мањим узурама у регији туберозитаса тибије, са дискретним ЦД сигналом у околини ентезе.



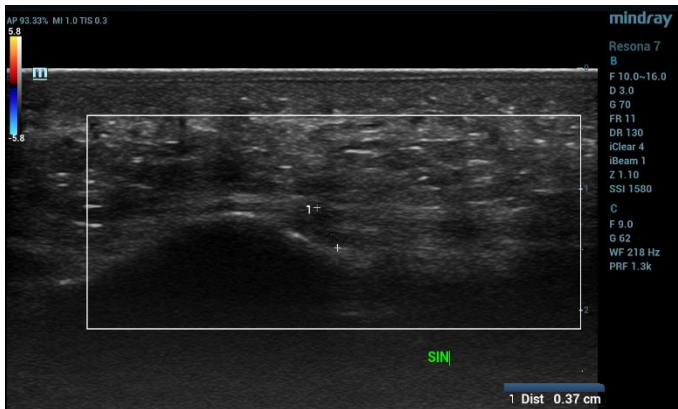
Слика бр 7. - припој лигамента пателе за доњи пол пателе и туберозитас тибије - хетерогено измењено ткиво лигамента, губитак стријаторног изгледа, са узурама и калцификатима на доњем полу пателе и узурама на туберозитасу тибије, дебљине око 5,5мм у регији дисталне ентезе, без видљивог ЦД сигнала у околини ентезе.



Слика бр 8. - припој Ахилове тетиве на калканеус - лако хетерогено измењено ткиво тетиве, калцификат у регији ентезе, без видљивог ЦД сигнала у регији ентезе, мања количина течности у ретрокалканеарној бурзи.



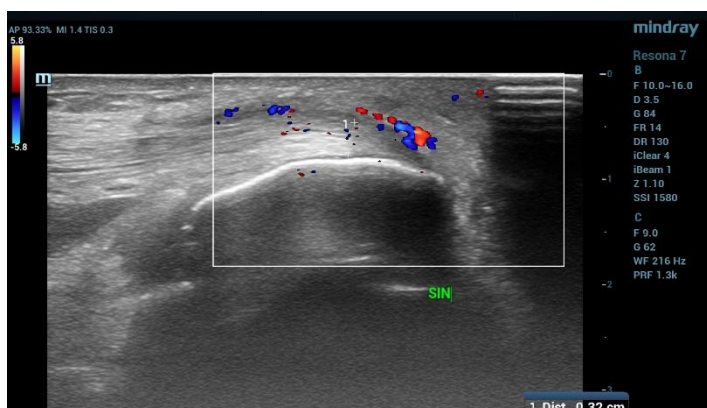
Слика бр. 9 - припој Ахилове тетиве на калканеус - лако хетерогено измењено ткиво тетиве, калцификат у регији ентезе, без видљивог ЦД сигнала у регији ентезе



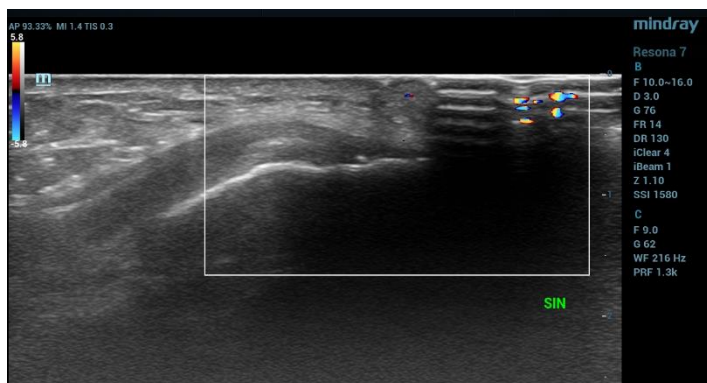
Слика бр. 10 - припоја плантарне фасције за калканеус - лако хетерогено измењено ткиво фасције, узуре на калканеусу, без калцификата и видљивог ЦД сигнала у регији ентезе.



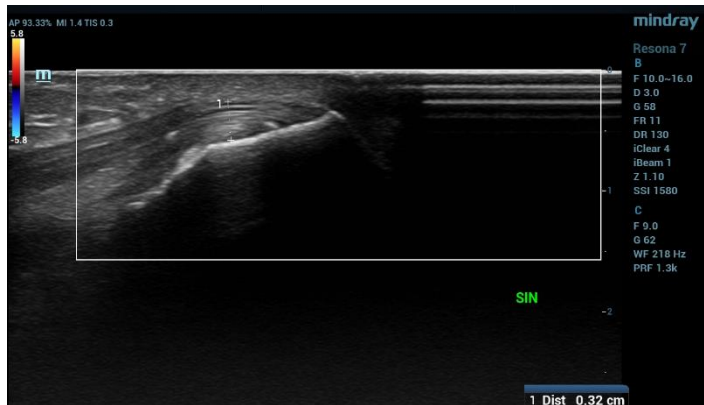
Слика бр.11 - припоја плантарне фасције за калканеус - хетерогено, доминантно хипоехогено ткиво фасције дебљине око 5,2мм, узуре и калцификати на калканеусу, без видљивог ЦД сигнала у регији ентезе.



Слика бр. 12 - припој тетиве м. трицепса брахији на олекранон - лако хетерогено измењено ткиво тетиве, без видљивих узуре и калцификата у регији ентезе, са богатим ЦД сигналом у регији ентезе и око тетиве.



Слика бр.13 - припој тетиве м. трицепса брахии на олекранон - хетерогено измењено ткиво тетиве, мањи калцификати у регији ентезе, без видљивог ЦД сигнала у регији ентезе.



Слика бр.14 - припој тетиве м. трицепса брахии на олекранон - лако хетерогено измењено ткиво тетиве, мањи калцификат у регији ентезе, без видљивог ЦД сигнала у регији ентезе.



Слика бр.15 - припој тетиве м. трицепса брахии на олекранон - лако хетерогено измењено ткиво тетиве, калцификати у регији ентезе, без видљиви узора и ЦД сигнала у регији ентезе.

## 1.7 Терапија

Оптимално лечење болесника са СпА представља истовремену примену медикаментног и немедикаментног лечења.

Медикаментно лечење болесника са СпА било је искључиво симптоматско, све до појаве лекова који мењају ток болести (*LMBT*) и савремене биолошке терапије, којима је могуће променити ток и прогнозу болести.

Правовремено, свеобухватно и ефикасно лечења болесника са СпА постали су императив у реуматологији што је резултирало препорукама експертских група о поступцима и начину лечења у овој области (206-211).

Последње препоруке о лечењу болесника из 2011. год. односе се на лечење болесника са АС, али се заправо могу применити и на лечење болесника са аксијалном формом СпА (212). У наставку ће бити укратко наведене групе лекова које се користе у лечењу болесника са СпА.

Нестероидни антиинфламаторни лекови (*NSAIL*) препоручују се као први избор за лечење бола и укочености код болесника са СпА. При давању ових лекова треба узети у обзир све ризике које они носи при дуготрајној употреби. Аналгетици, парацетамол и опиоиди препоручују се ако је узимање *NSAIL* контраиндиковано или неефикасно.

Према последњим препорукама о лечењу болесника након појединачне примена најмање два *NSAIL*, у максимално препорученој дози, у периоду од по 4 недеље (укупно трајање терапије током 8 недеља) треба проценити ефикасности лечења овим лековима.

На местима локалне инфламације могу се применити кортиостероидне ињекције. Досадашње знање и студије нису доказали сврсисходност системске употребе кортикостероида.

Лекови који мењају ток болести не користе се код болесника са СпА у мери колико су незаобилазни у лечењу болесника са РА. Наиме, нема доказа о ефикасности лечења аксијалне форме болести помоћу ове групе лекова, укључујући сулфасалазин и метотрексат. Препоручује се, да се употреба сулфасалазина може размотрити код болесника са периферним артритисом.

Бројне студије испитивале су и данас испитују ефикасност антагониста фактора некрозе тумора алфа (*THF-α*), тзв. анти-*THF* лекова, у лечењу болесника са СпА, посебно болесника са АС (213-221). На основу најновијих препорука није неопходна претходна обавезна употреба *LMBT*, нити је обавезна њихова употреба заједно са анти-*THF* лековима.

Показана је већа ефикасност анти-*THF* лекова код болесника у раној, него код болесника у касној фази болести (222-224). Постоје докази о побољшању симптома код болесника који имају знаке и симптоме периферног артритиса и ентезитиса (225, 226).

У најновијим *ASAS* препорукама за лечење анти-*THF* лековима (227) главне разлике у односу на претходне препоруке (228, 229) односе се на препоруку да се анти-*THF* лековима могу лечити болесници са аксијалном формом СпА који испуњавају *ASAS* критеријуме. То укључује и болеснике са АС који испуњавају модификоване Њујоршке критеријуме али и оне болеснике који их не испуњавају. Таква препорука, заправо, значи да се у раној фази болести може кренути са применом ових лекова.

Друга промена у односу на претходне препоруке је да пре анти-ТНФ лекова треба почети са узимањем најмање два *NSAID* у трајању од 4 недеље, уместо раније препорученх три месеца. Ефикасност лечења треба проценити најраније после 12 недеља.

Досадашње студије нису доказале разлику у ефикасности различитих анти-ТНФ лекова на аксијалне, артикуларне и ентезитисне манифестације болести. Уколико један анти-ТНФ лек не даје задовољавајући одговор треба га заменити другим (230-234). За сада нема доказа о сврсисходности употребе било којих других биолошких лекова код АС изузев анти-ТНФ лекова.

Екстра-артикуларне манифестације које су карактеристичне за СпА болеснике, као што су псоријаза, увеитис, Кронова болест, улцерозни колитис, као и честе придружене болести, као што су кардиоваскуларне болести и остеопороза, треба лечити у сарадњи са одговарајућим специјалистима.

Немедикаментно лечење подразумева едукацију болесника, физикалну терапију и редовно терапијско вежбање. Вежбање подразумева велики број разноврсних индивидуалних и групних кинезитерапијских програма на партеру, али и хидрокинезитерапијских програма у води. Вежбање се може и треба спроводити у кућним условима али се сматра да је стручно вођено вежбање у групи много ефикасније.

У лечењу болесника са СпА саветује се комбинована примена терапијског вежбања и физикалне терапије. Различитим модалитетима физикалне терапије и кинезитерапије смањује се бол, повећава покретљивост кичме и зглобова и побољшава се функционална способност болесника.

У студији која се бавила истраживањем ефикасности немедикаментног лечења код болесника са СпА, важност и ефикасност овог начина лечења, поред субјективне процене самих болесника, доказана је и побољшањем вредности *BASFI* и вредности *BASDAI* (235).

Хируршко лечење болесника са СпА примењује се када постоје тешке радиографске структурне промене и поремећај функције неког од периферних зглобова који су најчешће захваћени код болесника са СпА, а то су колено и кук. Такође, треба размотрити хируршко лечење на кичменом стубу уколико дође до настанка великих деформитета и вертебралних фрактура (235).

## 2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Примарни циљ овог испитивања је да утврди значај ултрасонографски дијагностикованог ентезитиса као предиктора испољавања псоријазног артритиса.

Секундарни циљеви истраживања су следећи:

1. Утврдити повезаност резултата ултрасонографског прегледа са упитницима за процену ризика од псоријазног артритиса.
2. Утврдити повезаност клиничких одлика псоријазе са учесталошћу ентезитиса доказаних ултрасонографским прегледом.
3. Утврдити повезаност резултата ултрасонографског прегледа са квалитетом живота болесника са псоријазом.

Сагласно општем циљу постављени су следећи задаци:

1. Код болесника са псоријазом, која је патохистолошки верификована и који нису лечени системском терапијом, треба прикупити демографске податке, податке о досадашњем току болести и тренутној активности болести (*PASI* скор и дистрибуција псоријатичних промена).
2. Одредити степен системске инфламације (*CRP*) и интерпретацију бола у локомоторном систему (визуелна аналогна скала бола – *BAC*).
3. Прикупити податке о ризику за псоријазни артритис преко скрининг упитника: *EARP* (Early PsA Screening Questionnaire), *PEST* (Psoriatic Epidemiology Screening Tool), *SiPAS* (Simple Psoriatic Arthritis Screening Questionnaire), *PASE* (Psoriatic Arthritis Screening Evaluation).
4. Урадити ултразвучни преглед ентеза и израчунати *MASEI* и *GUESS* скор.
5. Израчунати дерматолошки индекс квалитета живота – *DLQI* (Дерматологу Лифе Quality Index).
6. Проценити утицај стања (коморбидитети, степен депресије) која могу утицати на субјективне зависне варијабле (интензитет бола, резултати скрининг упитника).
7. Испитати међусобну повезаност зависних, независних и збуњујућих варијабли.
8. На основу добијених резултата формулисати препоруку о значају ултрасонографског прегледа ентеза, скрининг упитника и ефектима других фактора на њихове резултате.



### 3. ХИПОТЕЗЕ

Примарна хипотеза је да је ултрасонографско потврђивање ентезитиса код болесника са псоријазом значајно у дефинисању алгоритма за процену ризика од испољавања псоријазног артритиса.

Секундарне хипотезе су следеће:

1. Скрининг упитници имају предиктивну вредност у испољавању ентезитиса.
2. Дуже трајање псоријазе утиче на већи степен присуства ентезитиса.
3. Присуство ентезитиса утиче на квалитет живота болесника са псоријазом.

## 4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

### Врста студије

Студија је дизајнирана као клиничка опсервациона проспективна студија анализе предиктивног значаја ултрасонографски дијагностикованог ентезитиса за испољавање псоријазног артритиса (студија случај-контрола).

### Популација

Студија ће обухватити 180 болесника оба пола са патохистолошки верификованом псоријазом који нису били на системској терапији (системски глукокортикоиди кумулативно више од 10 мг преднизона дневно или еквивалентно, метотрексат, ацитретин, апремиласт, лефлуномид, сулфасалазин, циклоспорин А, антималарици, биолошка терапија), старости од 18 до 70 година, који ће бити лечени у Клиници за кожне болести ВМА, Београд, у периоду септембар 2018. – мај 2019. године, или до попуне потребног броја пацијената. Сви болесници треба да дају свој пристанак у писаној форми, уз одобрење Етичког одбора Војномедицинске академије.

**Укључујући критеријуми:** У студију ће бити укључени болесници који имају патохистолошки верификовану псоријазу и који нису лечени системском терапијом, старости 18 до 70 година, лечени у Клиници за кожне болести ВМА, Београд. Експерименталну групу ће чинити болесници са псоријазним артритисом (45 испитаника), а контролну групу болесници са псоријазом без критеријума за псоријазни артритис (135 испитаника).

### Критеријуми за не укључивање биће:

1. Болесници са псоријазом која није патохистолошки верификована
2. Болесници са псоријазом који су лечени системском терапијом (системски глукокортикоиди кумулативно више од 10 мг преднизона дневно или еквивалентно, метотрексат, ацитретин, апремиласт, лефлуномид, сулфасалазин, циклоспорин А, антималарици, биолошка терапија)
3. Позитивна лична анамнеза у погледу доказаног анкилозирајућег спондилитиса
4. Позитивна лична анамнеза у погледу доказаних запаљењских болести црева
5. Болесници који су из било ког разлога узимали нестероидне антиинфламаторне лекове у последња два месеца
6. Болесници са малигном болешћу
7. Психијатријски болесници
8. Повишен CRP због коморбидитета

**Критеријуми за искључење у току студије:** Болесници са некомплетним релевантним подацима у њиховој медицинској историји болести и повлачење информисаног пристанка од стране болесника.

## Узорковање

Биће укључени сви пацијенти који испуне критеријуме за укључење и искључење према типу „узастопног узорка“, како би се прикупио довољан број пацијената и задовољили критеријуми снаге студије и величине узорка.

Ултрасонографски прегледи ентеза биће изведени у Институту за радиологију Војномедицинске академије у Београду. Прегледи ће бити урађени на ултразвучном апарату *Resona 7* фирме *Mindray*. Биће коришћена ултразвучна сонда *L14-6WU*. Прегледе ће обављати један радиолог, експерт у тој области.

## Варијабле које ће бити испитиване у студији

На почетку студије код свих испитаника биће обављени комплетни клинички дијагностички тестови: анамнеза, физикални преглед, прикупљање података о биопсији коже и досадашњем лечењу, коморбидитетима, лабораторијске анализе крви, израчунавање *PASI* скорa, попуњавање скрининг упитника (*EARP*, *PEST*, *SiPAS*, *PASE*), визуелне скале бола (*VAS*), попуњавање дерматолошког индекса квалитета живота, ултрасонографски преглед ентеза са израчунавањем *MASEI* и *GUESS* скорa, израчунавање дерматолошког индекса квалитета живота (*DLQI*).

У остваривању циљева студије биће укључени лекар и болесник.

Учешће болесника укључује: попуњавање скрининг упитника (*EARP*, *PEST*, *SiPAS*, *PASE*), визуелне скале бола (*VAS*), попуњавање дерматолошког индекса квалитета живота (*DLQI*), попуњавање Хамилтон скале депресивности (*HAMD*), уз евентуалну асистенцију лекара.

Учешће лекара укључује: анамнезу, физикални преглед, прикупљање података о биопсији коже и досадашњем лечењу, коморбидитетима, лабораторијске анализе крви, израчунавање *PASI* скорa, ултрасонографски преглед ентеза са израчунавањем *MASEI* и *GUESS* скорa.

**Примарна независна варијабла** је ехосонографско присуство ентезитиса квантификовано преко *MASEI* и *GUESS* скорa.

**Примарна зависна варијабла** је присуство псоријазног артритиса.

**Секундарне независне варијабле:** трајање псоријазе, дистрибуција псоријазних промена, *PASI* скор.

**Зависне варијабле:** *EARP*, *PEST*, *SiPAS* и *PASE* скорови, степен системске инфламације (серумска концентрација *CRP*).

**Збуњујуће варијабле су:**

1. Социодемографске варијабле (пол, године живота, социјални статус).
2. Коморбидитети (дегенеративни реуматизам).
3. Хамилтон скала депресивности (*HAMD*).
4. Навике (конзумирање алкохола и других психоактивних супстанци, конзумирање кафе, пушење – код свих навика дневни унос, трајање навике) и др.

## Снага студије и величина узорка

Прорачун студијског узорка заснован је на подацима претходних студија слично дизајна и претпоставци разлике учесталости детектованог ентезитиса међу групама од 20%. У претходно публикованим истраживањима инциденца ентезитиса у популацији болесника са псоријазним артритисом је била око 35% док је код болесника са

псоријазом она износила 17%, уз вероватноћу од 95% доње границе поверења до 8% (29, 30). Коришћењем одговарајућег рачунарског програма, уз алфа грешку од 0.05, снагу студије 0.8, учесталост ентезитиса у експерименталној и контролној групи од 35% и 15%, односом броја испитаника 1:3, за обострано тестирање хипотезе, одређен је број од 45 испитаника у групи оболелих од псоријазног артритиса и 135 у групи болесника са псоријазом без критеријума за псоријазни артритис (24). Имајући у виду велике варијације у публикованим подацима о преваленци ентезитиса код болесника са псоријазом и псоријазним артиритисом, предвиђено је да се после првих 25 болесника учини статистичка међуанализа. Уколико разлика учесталости међу групама буде већа од очекиване, биће испуњен критеријум за завршетак студије.

### **Статистичка анализа**

Статистичка анализа зависиће од карактеристика добијених података. Примарне варијабле ће бити представљене у виду фреквенција појединих обележја (категорија), а статистичка значајност разлика утврдиће се применом  $\chi^2$  квадрат теста. У неким параметрима биће коришћена средња вредност  $\pm$  стандардна девијација (SD). Провера нормалности дистрибуције података извршиће се применом Колмогоров-Смирнов теста. За поређења резултата извршиће се примена Т-теста за независне узорке или одговарајући непараметарски тестови (*Mann-Whitney* или *Wilcoxon* тест). За процену повезаности варијабли (зависности, асоцијација, облика), њене јачине и смера користиће се Pearson-ов коефицијент линеарне корелације, модел једностране линеарне регресије, Spearman-ов коефицијент корелације и Spearman-ов коефицијент корелације рангова, модел мултипле регресије. У напреднијој анализи радиће се логистичка бинарна регресија. Статистички значајна разлика процењиваће се на минималном нивоу  $p < 0,05$ . Комплетна статистичка анализа података извршиће се помоћу комерцијалног статистичког софтвера SPSS Statistics 18.

## 5. РЕЗУЛТАТИ

### Социодемографске и клиничке карактеристике пацијената са псоријазом

У студији је укупно анализирано 106 испитаника са потврђеном дијагнозом псоријазе (Табела 1). Од тога је било 67 или 63,2% мушкараца и 39 пацијената женског пола (36,8%). Просечна старост мушкараца је била значајно мања у односу на женске пацијенте ( $44,10 \pm 13,38$  vs.  $50,46 \pm 13,62$  године; *Independent Samples test*,  $p=0,021$ ).

Табела 1. Социодемографске и клиничке карактеристике пацијената са псоријазом. Вредности су приказане као број (%) или средња вредност  $\pm$  стандардна девијација.

	Мушкарци	Жене	p вредност
Пол	67 (63,2%)	39 (36,8%)	
Старост (године)	$44,10 \pm 13,38$	$50,46 \pm 13,62$	$p=0,021^*$
Трајање болести (године)	$15,27 \pm 10,64$	$14,44 \pm 12,12$	$p=0,717^*$

\*- Independent Samples test

Укупно трајање болести од тренутка постављања дијагнозе је било у просеку  $14,97 \pm 11,16$  година. У односу на пол није нађена значајна разлика у трајању болести. Код мушкараца је болест трајала нешто дуже у просеку у односу на жене ( $15,27 \pm 10,64$  vs.  $14,44 \pm 12,12$  године; *Independent Samples test*,  $p=0,717$ ).

Након тога сви пацијенти са псоријазом су подељени у две групе у односу на присуство псоријазног артритиса. Од 106 испитаника са псоријазом, њих 39 или 36,8% је имало псоријазни артритис, док је 67 или 63,2% пацијената са псоријазом било без постављене дијагнозе псоријазног артритиса.

### Социодемографске и клиничке карактеристике пацијената са и без псоријазног артритиса

У табели 2 приказане су социодемографске карактеристике пацијената са псоријазом у односу на присуство или одсуство претходно постављене дијагнозе псоријазног артритиса. Између пацијената са псоријазним артритисом и без ове дијагнозе није нађена значајна разлика у старости, полној дистрибуцији и трајању болести ( $p>0,05$ ). Међутим, код пацијената са псоријазним артритисом женски пол је био заступљенији за око 11%. У обе групе медијана трајања псоријазе је била 14 година, а пацијенти су у обе групе били у просеку старости у тренутку испитивања око 45 година.

Табела 2. Социодемографске и клиничке карактеристике пацијената са псоријазом у односу на присуство или одсуство псоријазног артритиса. Вредности су приказане као број (%), средња вредност  $\pm$  стандардна девијација или медијана (интерквартилни распон: 25-75 процената).

	Псоријазни артритис		p вредност
	Не	Да	
Пол: мушкарци / жене	45 (67,2%) / 22 (32,8%)	22 (56,4%) / 17 (43,6%)	p=0,369*
Старост (године)	47,04 $\pm$ 14,60	45,41 $\pm$ 12,27	p=0,558**
Трајање болести (године)	14.00 (5.00-20.00)	14.00 (8.00-20.00)	p=0,755***

\*- *Chi-square test*; \*\*- *Independent Samples test*; \*\*\*- *Mann-Whitney U test*

Табела 3. Локализација кожных лезија псоријазе код пацијената у односу на присуство или одсуство псоријазног артритиса. Вредности су приказане као број (%).

Кожне лезије псоријазе	Псоријазни артритис		p вредност
	Не	Да	
Глава	58 (86,6%)	30 (76,9%)	p=0,314*
Врат	33 (49,3%)	13 (33,3%)	p=0,164*
Труп	57 (85,1%)	25 (64,1%)	p=0,025*
Руке	62 (92,5%)	34 (87,2%)	p=0,572*
Ноге	66 (98,5%)	33 (84,6%)	p=0,018*
Гениталије	32 (47,8%)	9 (23,1%)	p=0,021*

\*- *Chi-square test*; Приказане само вредности где су промене биле присутне

Између пацијената са псоријазним артритисом и без нађене су значајне разлике у дистрибуцији кожних лезија псоријазе (Табела 3). Код пацијената са псоријазним артритисом значајно су ређе биле псоријатичне кожне промене локализоване на трупцу, ногама и гениталијама. У односу на локализацију промена на глави, рукама и врату нису нађене значајне разлике у дистрибуцији, али су и код ових локализација промене биле ређе код пацијената са псоријазним артритисом у односу на пацијенте без постављене дијагнозе псоријазног артритиса.

У односу на вредност CRP није нађена значајна разлика у посматраним групама (Табела 4). Нешто је чешће била повишена вредност у групи пацијената са псоријазним артритисом у односу на пацијенте без (15,4% vs. 11,9%). Медијана вредности CRP је била код пацијената без псоријазног артритиса 3,20 (1,18-8,83), док је код пацијената са псоријазним артритисом била 4,20 (1,80-10,98). Иако разлика није била статистички значајна (Mann-Whitney U test;  $p=0,279$ ), јасно се види тренд да је просечна вредност CRP клинички значајно већа код пацијената који имају већ доказан псоријазни артритис.

Табела 4. Присуство коморбидитета и вредности CRP код пацијената у односу на присуство или одсуство псоријазног артритиса. Вредности су приказане као број (%).

	Псоријазни артритис		p вредност
	Не	Да	
CRP: у референтним границама / повишен	59 (88,1%) / 8 (11,9%)	33 (84,6%) / 6 (15,4%)	$p=0,836^*$
Коморбидитет: не / да	40 (59,7%) / 27 (40,3%)	24 (61,5%) / 15 (38,5%)	$p=1,000^*$

\*- Chi-square test; CRP- Це реактивни протеин

У односу на коморбидитет тако није нађена значајна разлика у посматраним групама (Табела 4). Око 40% пацијената у обеима групама је такође имала поред псоријазе и псоријазног артритиса један или више других коморбидитета. Најчешћи коморбидитети у обе групе пацијената су били артеријска хипертензија и дијабетес мелитус (Табела 5).

Табела 5. Дистрибуција коморбидитета код пацијената у односу на присуство или одсуство псоријазног артритиса. Вредности су приказане као број пацијената. (1. део)

	Псоријазни артритис	
	Не	Да
Артеријска хипертензија	14	8
Дијабетес мелитус	6	3
Лумбаго	4	-
Хашимото тироидитис	2	-
Полинодозна струма	1	-
Хипотиреоза	-	1
Ангина пекторис	-	1
Срчане аритмије	2	-
Инфаркт миокарда	2	1
Мождани удар	-	1
Бронхијална астма	2	1
ХОБП	1	-
Дискус хернија	1	-
Коксартроза	1	-
Остеоартроза	2	-
Спондилоза	-	1
Гонартроза	1	-
Реуматоидни артритис	-	1
Сколиоза	1	-
Остеопороза	1	2

Приказане само апсолутне вредности где су промене биле присутне



Табела 5. Дистрибуција коморбидитета код пацијената у односу на присуство или одсуство псоријазног артритиса. Вредности су приказане као број пацијената. (2. део)

	Псоријазни артритис	
	Не	Да
Меланом	1	-
Тумор штитасте жлезде	3	-
Карцином мокраћне бешике	1	-
Карцином простате	1	-
Полинеуропатија	1	-
Депресија	1	-
Епилепсија	-	1
Гастритис	-	1
Хепатитис Ц вирус	1	1
Розацеа	-	1
Калкулоза жучне кесе	1	1
Улкус крурис	-	1
Стеноза артерије феморалис	-	1

Приказане само апсолутне вредности где су промене биле присутне

## Индекси за процену узрапредовалости болести пацијената са и без псоријазног артритиса

Ако се упореде индекси за процену узрапредовалости болести (Табела 6), уочава се да је скор *PASI* значајно мањи код пацијената са псоријазним артритисом, док су индекси *PASQ*, *EARP*, *PEST*, *TOPAS* и *PASE* значајно већи код пацијената са псоријазним артритисом. Такође се уочава да је јачина бола мерена *VAS* скором такође значајно већа код пацијената са псоријазним артритисом у односу на пацијенте без овог артритиса.

Табела 6. Индекси за оцену узрапредовалости болести пацијената са псоријазом у односу на присуство или одсуство псоријазног артритиса. Вредности су приказане као медијана (интерквartilни распон: 25-75 перцентил).

	Псоријазни артритис		р вредност
	Не	Да	
<i>PASI</i>	9,60 (5,47-14,00)	4,30 (2,60-11,30)	p=0,002*
<i>VAS</i>	0,00 (0,00-0,00)	5,50 (0,00-8,00)	p<0,001*
<i>PASQ</i>	2,00 (0,00-3,00)	7,00 (5,00-9,00)	p<0,001*
<i>EARP</i>	1,00 (0,00-3,00)	6,00 (3,00-8,00)	p<0,001*
<i>PEST</i>	1,00 (0,00-2,00)	4,00 (2,00-5,00)	p<0,001*
<i>TOPAS</i>	5,00 (4,00-7,00)	9,00 (8,00-10,00)	p<0,001*
<i>PASE</i>	26,00 (17,00-36,00)	53,00 (40,00-62,00)	p<0,001*

\*- *Mann-Whitney U test*; *PASI- Psoriasis Area Severity Index*; *VAS- Visual Analogue Scale for pain*; *PASQ- Psoriasis and Arthritis Screening Questionnaire*; *EARP- Early Arthritis for Psoriatic Patients Questionnaire*; *PEST- Psoriasis epidemiology screening tool*; *TOPAS- Toronto Psoriatic Arthritis Screen*; *PASE- Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation*

## Ултразвучна евалуација ентезитичних промена пацијената са и без псоријазног артритиса

Ако се упореде ултразвучни индекси за процену ентезитичних промена (Табела 7), уочава се између пацијената са псоријазним артритисом и оних без нема значајне разлике, како статистички, тако и клинички. Међутим, ако се погледа интерквartilни распон вредности, онда се уочава да пацијенти са псоријазним артритисом имају веће вредности на 75. перцентилу, што иде у прилог томе да су ултразвучне промене ипак код њих веће. Међутим, оно што је значајно јесте да и пацијенти без већ постављене дијагнозе псоријазног артритиса имају сличне вредности као и они са постављеном дијагнозом (медијане *GUESS*: 13,00 vs. 14,00; *MASEI*: 28,00 vs. 28,00).

Табела 7. Ултразвучно скоровање оцене узрапредовалости ентезитичних промена пацијената са псоријазом у односу на присуство или одсуство псоријазног артритиса. Вредности су приказане као медијана (интерквartilни распон: 25-75 перцентил).

	Псоријазни артритис		p вредност
	Не	Да	
GUESS десно	7,00 (5,00-9,00)	7,00 (5,00-10,00)	p=0,447*
GUESS лево	7,00 (4,75-8,25)	6,00 (5,00-10,00)	p=0,836*
GUESS збир	14,00 (10,00-17,00)	13,00 (11,00-20,00)	p=0,570*
MASEI десно	14,00 (10,50-17,25)	14,00 (9,00-21,00)	p=0,811*
MASEI лево	14,00 (8,75-17,25)	13,00 (8,00-20,00)	p=0,548*
MASEI збир	28,00 (20,00-35,00)	28,00 (17,00-41,00)	p=0,577*
MASEI збир: <18 / >18	16,00 (23,9%) / 51 (76,1%)	10 (25,6%) / 29 (74,4%)	p=1,000*

\*- Mann-Whitney U test; GUESS- Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System; MASEI- MAdrid Sonographic Enthesitis Index

### Квалитет живота псоријазних пацијената са и без псоријазног артритиса

Ако се упореди квалитет живота пацијената са псоријазом у односу на поделу на групе са и без псоријазног артритиса, уочава се да нема значајне разлике између анализираних група (Табела 8). Међутим, утицај на квалитет живота је клинички значајно већи код пацијената без постављене дијагнозе псоријазног артритиса у односу на пацијенте са псоријазним артритисом (медијане DLQI: 5,00 vs. 9,00).

Табела 8. Самопроцена квалитета живота пацијената са псоријазом у односу на присуство или одсуство псоријазног артритиса. Вредности су приказане као медијана (интерквartilни распон: 25-75 перцентил) или број (%).

DLQI (утицај на пацијентов живот)	Псоријазни артритис		p вредност
	Не	Да	
	9,00 (3,00-17,00)	5,00 (3,00-12,00)	p=0,233*
0-1 (без утицаја)	4 (6,0%)	5 (12,8%)	p=0,076**
2-5 (мали утицај)	16 (23,9%)	15 (38,5%)	
6-10 (умерен утицај)	18 (26,9%)	4 (10,3%)	
11-20 (веома велики утицај)	26 (38,8%)	11 (28,2%)	
21-30 (екстремно велику утицај)	3 (4,5%)	4 (10,3%)	p=1,000**
DLQI: <10 / >10	59 (88,1%) / 8 (11,9%)	34 (87,2%) / 5 (12,8%)	

\*- Mann-Whitney U test; \*- Chi-Square test; DLQI- Dermatology life quality index

Ако се пак изврши подела пацијената у односу на DLQI скор подгрупе, онда се види да постоји статистички гранично значајна разлика између посматраних група (p=0,076) (Табела 8). Међу пацијентима са доказаним псоријазним артритисом више је било пацијената код којих је постојао екстремно велики утицај на пацијентов живот у

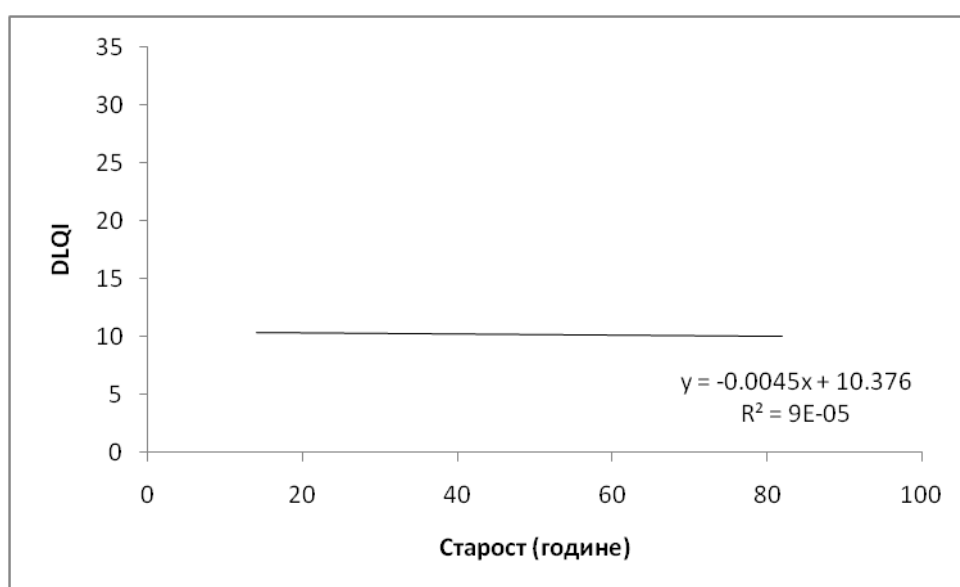
односу на пацијенте без псоријазног артритиса (10,3% vs. 4,5%), али и оних код којих постоји мали утицај или су били без утицаја. С друге стране, код пацијената без псоријазног артритиса више је било пацијената у категорији са умереним и веома великим утицајем на пацијентов живот.

Ако се пак пацијенти групишу према *DLQI* скору на оне који имају већи скор од 10 и мањи скор од 10, онда није нађена значајна разлика између анализираних подгрупа пацијената (Табела 8). Око 12% пацијената у обе подгрупе је имало *DLQI* скор већи од 10, што се сматра клинички значајним утицајем на пацијентов живот.

### Корелација карактеристика пацијената без псоријазног артритиса

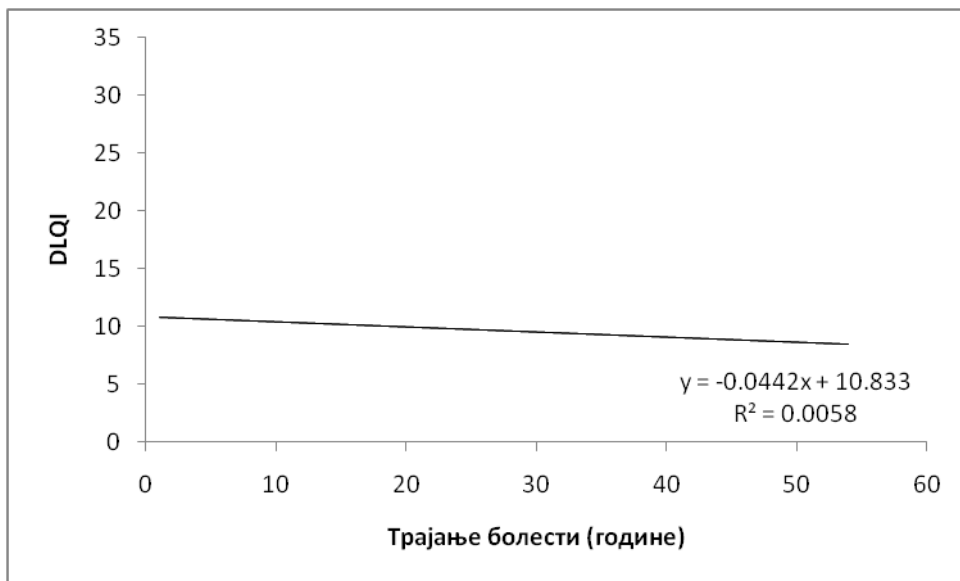
Између квалитета живота пацијената са псоријазом и животног доба није нађена значајна корелација (Графикон 1), јер су сви пацијенти који су укључени у анализу са псоријазним артритисом били млађег или средњег животног доба (*Spearman's correlation*;  $r=-0,009$ ) као што смо раније показали  $47,04 \pm 14,60$  година у просеку.

Графикон 1. Повезаност квалитета живота мереног *DLQI* скором и животног доба код пацијената са псоријазом



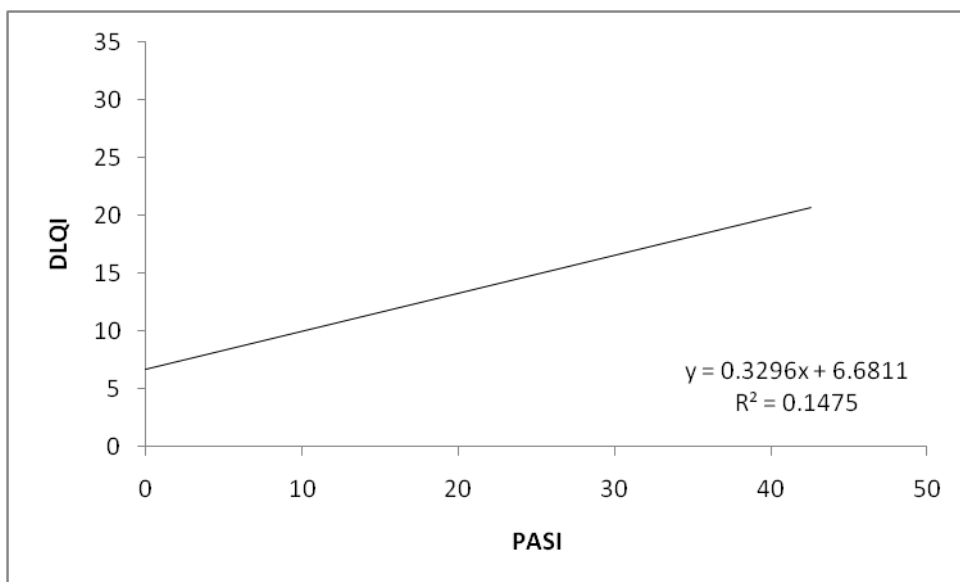
Између квалитета живота пацијената са псоријазом и трајања болести такође није нађена значајна корелација (Графикон 2) (*Spearman's correlation*;  $r=-0,07$ ).

Графикон 2. Повезаност квалитета живота мереног *DLQI* скором и трајања болести код пацијената са псоријазом



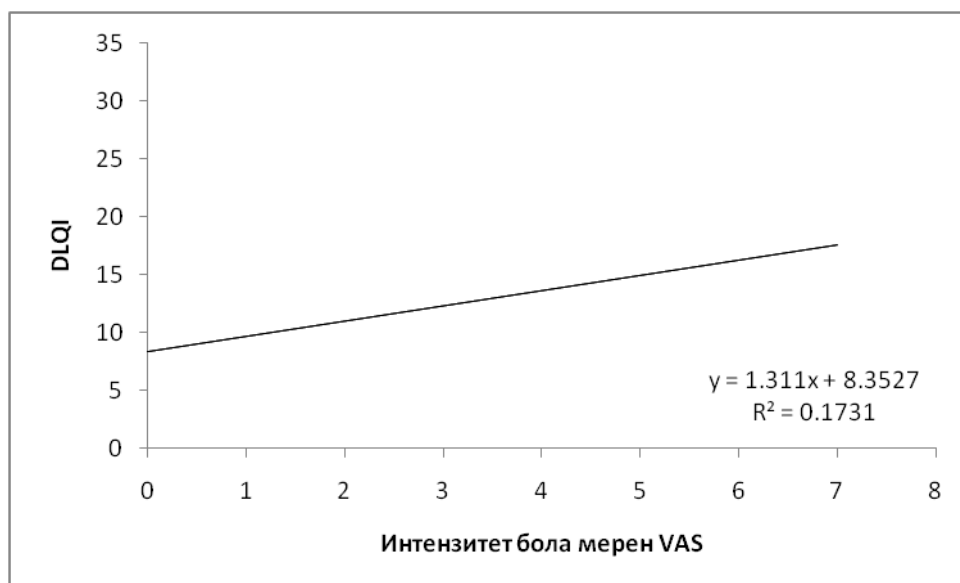
Између квалитета живота пацијената са псоријазом и *PASI* скова нађена је јака позитивна корелација (Графикон 3) (*Spearman's correlation*;  $r=0,380$ ). Што је *PASI* скор био већи, тј. што је била захваћена већа површина тела псоријазом то је и *DLQI* био већи, односно проширенос псоријазе значајно утиче на квалитет живота.

Графикон 3. Повезаност квалитета живота мереног *DLQI* скором и *PASI* скова код пацијената са псоријазом



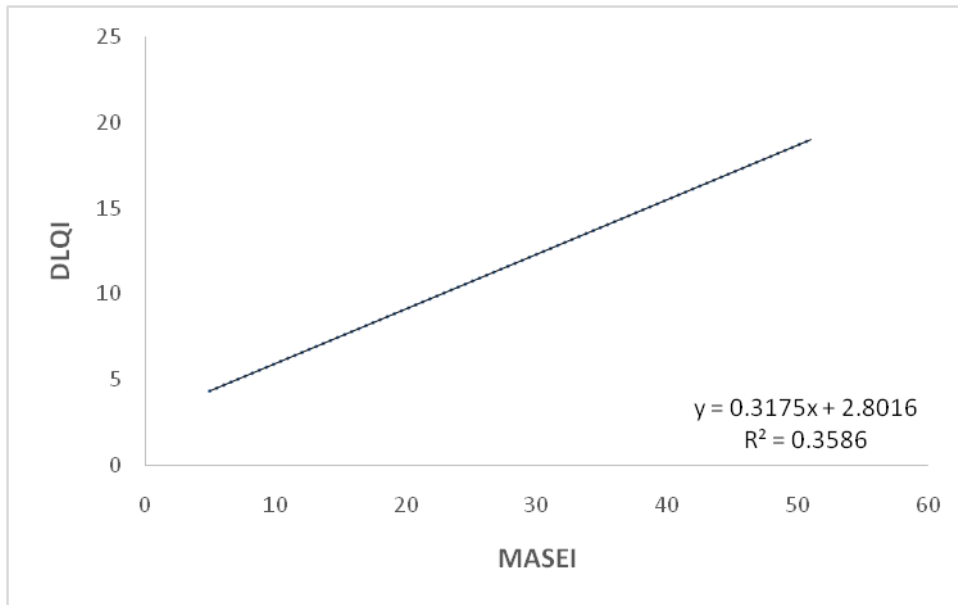
Између квалитета живота пацијената са псоријазом и јачине бола процењеног *VAS* нађена је јака позитивна корелација (Графикон 4) (*Spearman's correlation*;  $r=0,410$ ). Што је *VAS* скор био већи, тј. што је био јачи интензитет бола присутан то је и *DLQI* био већи, односно јачина бола значајно утиче на квалитет живота пацијената са псоријазом.

Графикон 4. Повезаност квалитета живота мереног *DLQI* скором и јачине бола процењеног *VAS* код пацијената са псоријазом



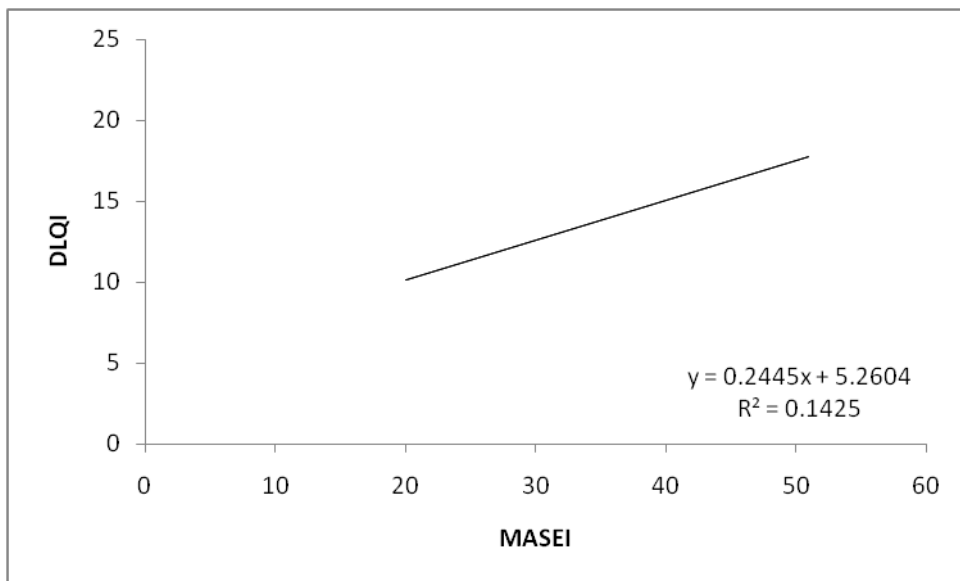
Између квалитета живота пацијената са псоријазом и ентезитичних промена мерених *MASEI* скором нађена је јака позитивна корелација (Графикон 5) (*Spearman's correlation*;  $r=0,590$ ). Што је *MASEI* скор био већи, тј. што су ентезитичне промене биле израженије то је и *DLQI* био већи, односно ентезитичне промене значајно утичу на квалитет живота пацијената са псоријазом.

Графикон 5. Повезаност квалитета живота мереног DLQI скором и ентезитичних промена мерених MASEI скором код пацијената са псоријазом

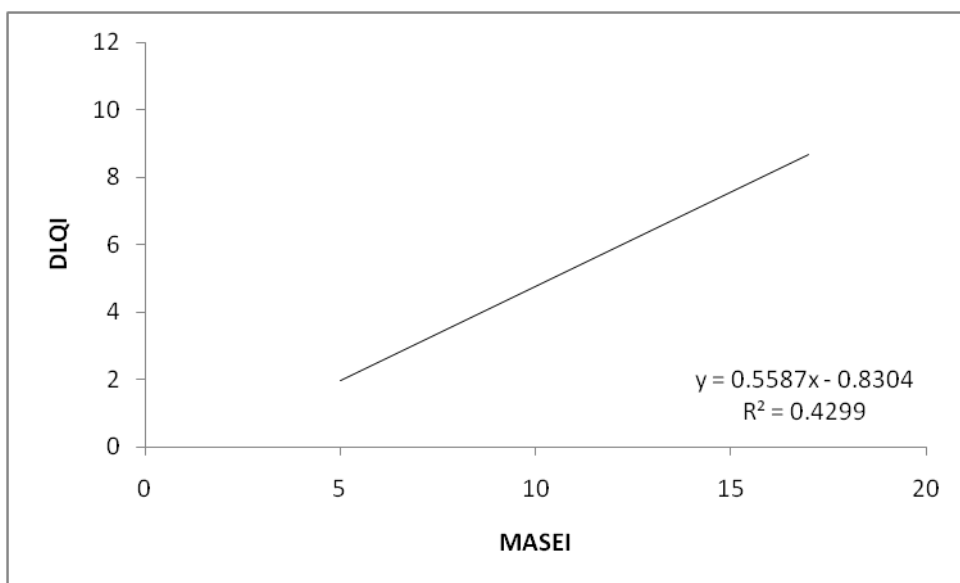


Између квалитета живота пацијената са псоријазом и ентезитичних промена мерених *MASEI* скором  $>18$  нађена је јака позитивна корелација (Графикон 6 и 7) (Spearman's correlation;  $r=0,370$ ), још јача позитивна корелација је нађена између квалитета живота и ентезитичних промена мерених *MASEI* скором  $<18$  (Spearman's correlation;  $r=0,650$ ). *MASEI* скор већег клиничког значаја (већи од 18) мање утиче на квалитет живота него *MASEI* мањег клиничког значаја (мањи од 18).

Графикон 6. Повезаност квалитета живота мереног *DLQI* скором и ентезитичних промена мерених *MASEI* скором >18 код пацијената са псоријазом



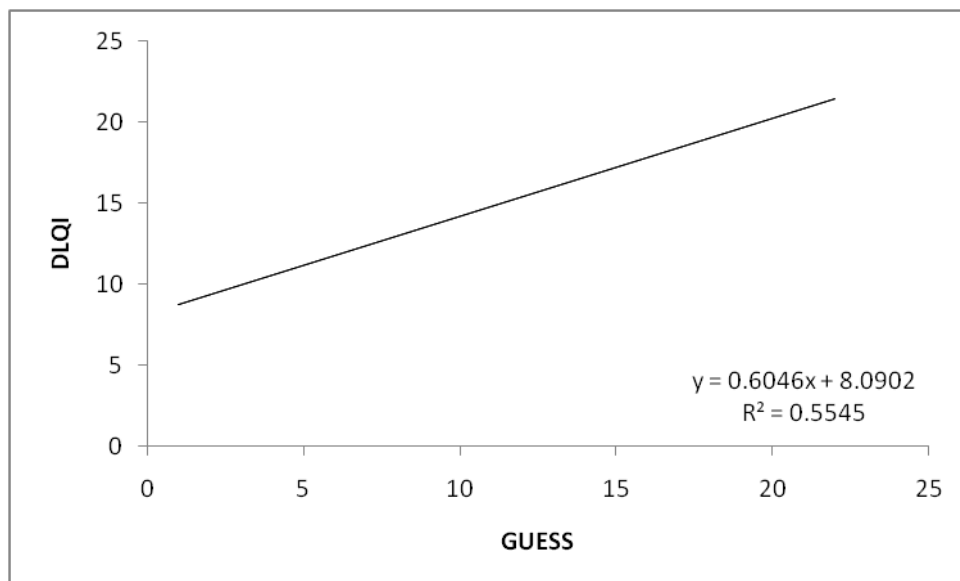
Графикон 7. Повезаност квалитета живота мереног *DLQI* скором и ентезитичних промена мерених *MASEI* скором <18 код пацијената са псоријазом



Између квалитета живота пацијената са псоријазом и ентезитичних промена мерених *GUESS* скором нађена је јака позитивна корелација (Графикон 8) (Spearman's correlation;  $r=0,740$ ). Што је *GUESS* скор био већи, тј. што су ентезитичне промене биле израженије то је и *DLQI* био већи, односно ентезитичне промене значајно утичу на квалитет живота пацијената са псоријазом.



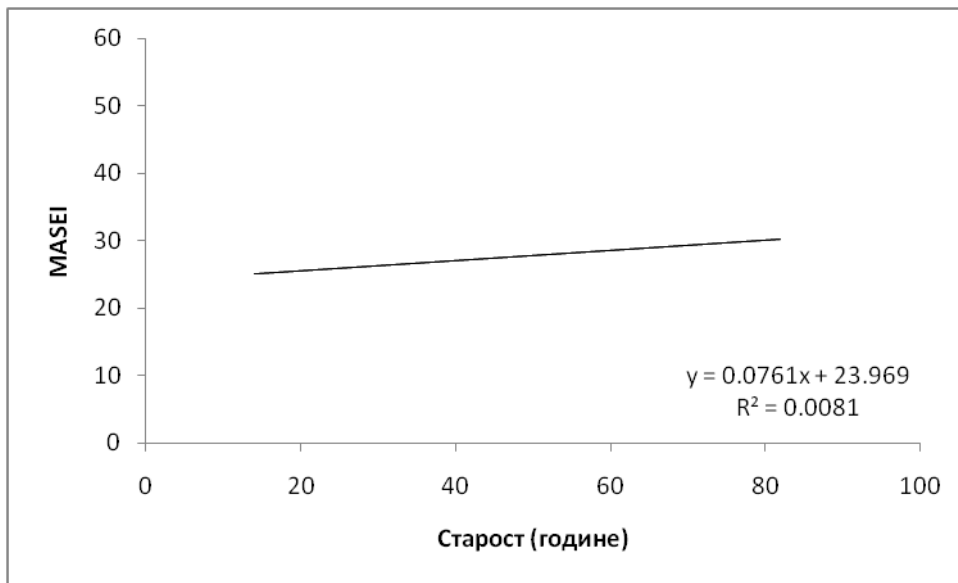
Графикон 8. Повезаност квалитета живота мереног DLQI скором и ентезитичних промена мерених GUESS скором код пацијената са псоријазом



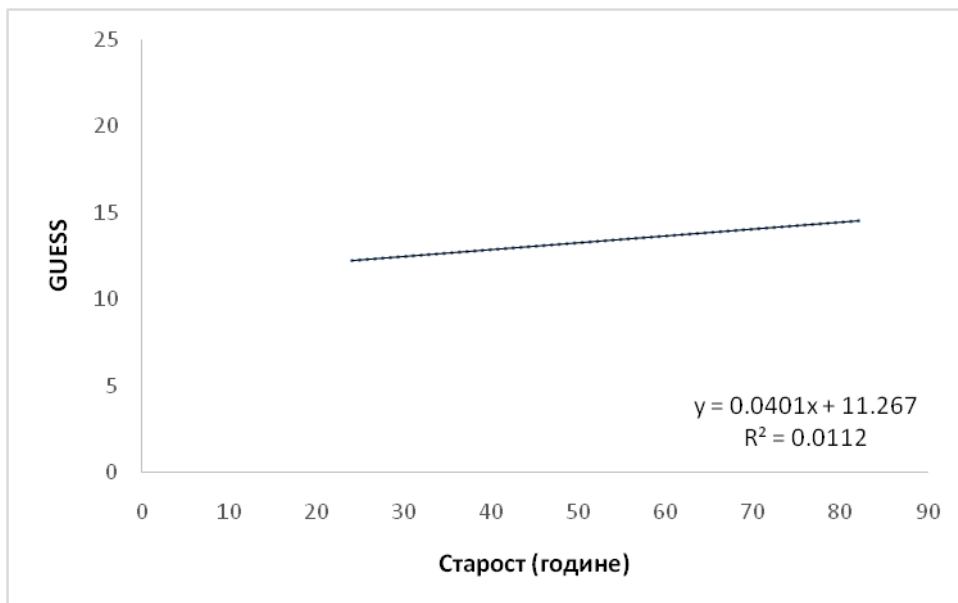
Што се тиче корелације различитих карактеристика пацијената са присуством ентезитичних промена мерених ултразвуком, показана је јака позитивна корелација између *MASEI* скорa и животног доба (Графикон 9) (Spearman's correlation;  $r=0,370$ ). Што је старост пацијената била већа то је и *MASEI* скор био већи, тј. са старењем се повећава *MASEI*.

Међутим, показана је слаба корелација између *GUESS* скорa и животног доба (Графикон 10) (Spearman's correlation;  $r=0,100$ ).

Графикон 9. Повезаност ентезитичних промена мерених MASEI скором и животног доба пацијената са псоријазом



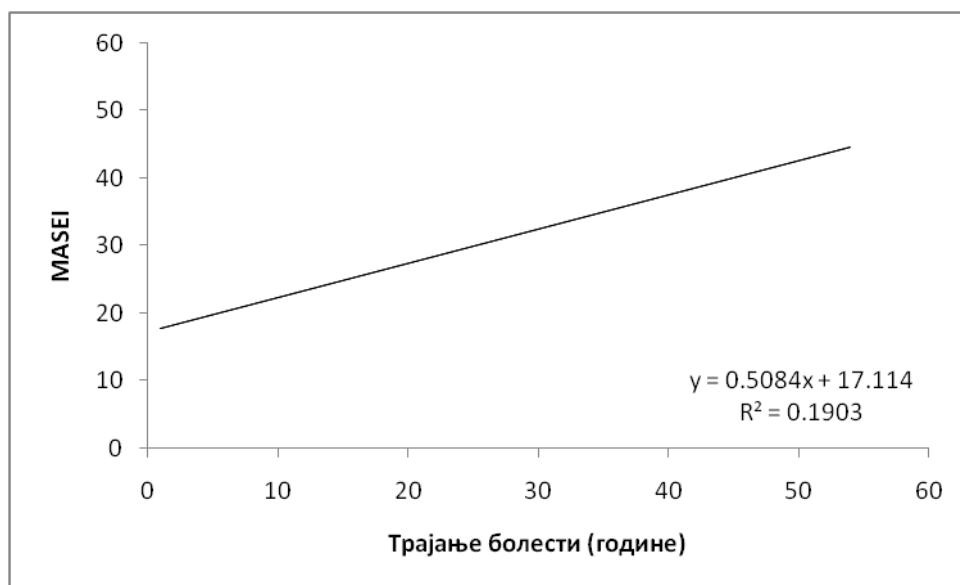
Графикон 10. Повезаност ентезитичних промена мерених GUESS скором и животног доба пацијената са псоријазом



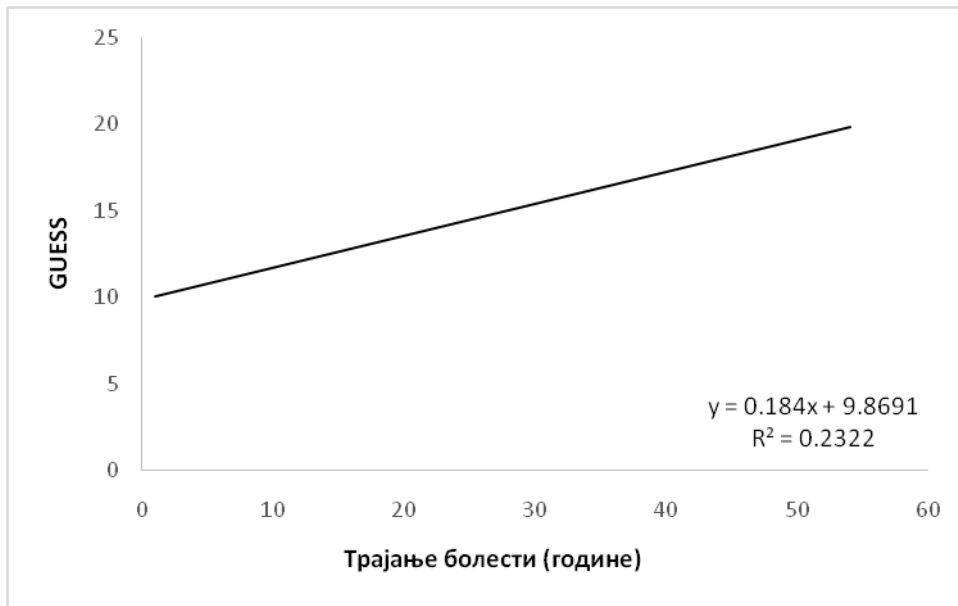
Показана је јака позитивна корелација између *MASEI* скорa и трајања болести (Графикон 11) (*Spearman's correlation*;  $r=0,430$ ). Што је трајање болести дуже то је и *MASEI* скор био већи, тј. са трајањем болести се повећава *MASEI*.

Слично је показано и за корелацију између *GUESS* скорa и трајања болести (Графикон 12) (*Spearman's correlation*;  $r=0,480$ ). Са трајањем болести се погоршава ултразвучни налаз ентезитичних промена.

Графикон 11. Повезаност ентезитичних промена мерених *MASEI* скором и животног доба пацијената са псоријазом

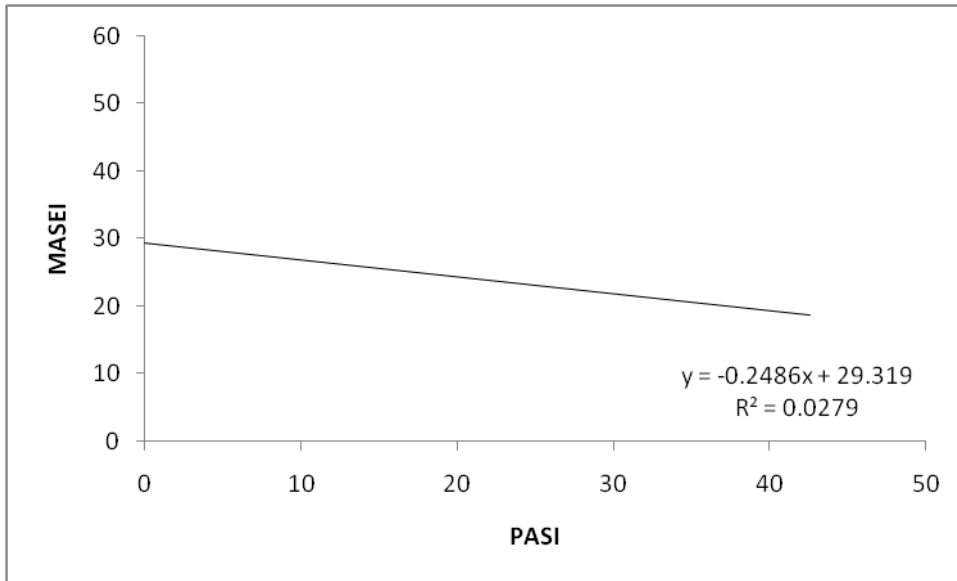


Графикон 12. Повезаност ентезитичних промена мерених GUESS скором и животног доба пацијената са псоријазом

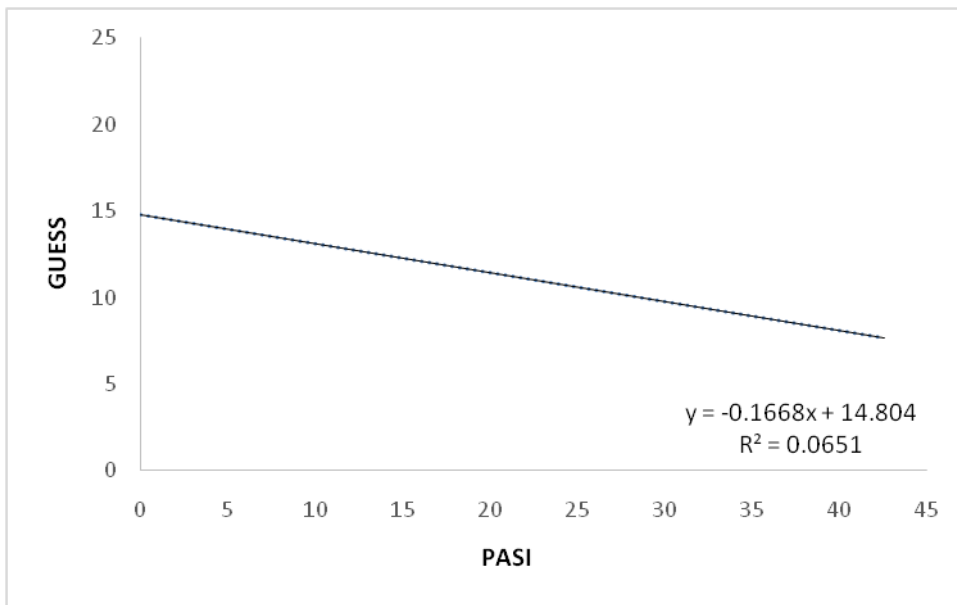


Између проширености псоријазе мерено *PASI* скором и ентезитичних промена процењених *MASEI* и *GUESS* скоровима (Графикон 13 и 14) није нађена значајна корелација (*Spearman's correlation*;  $r = -0,160$ ;  $r = -0,250$ ). Што значи да степен проширености псоријазе не утиче значајно на ентезитичне промене.

Графикон 13. Повезаност ентезитичних промена мерених MASEI скором и проширености псоријазе мерено PASI скором код пацијената са псоријазом

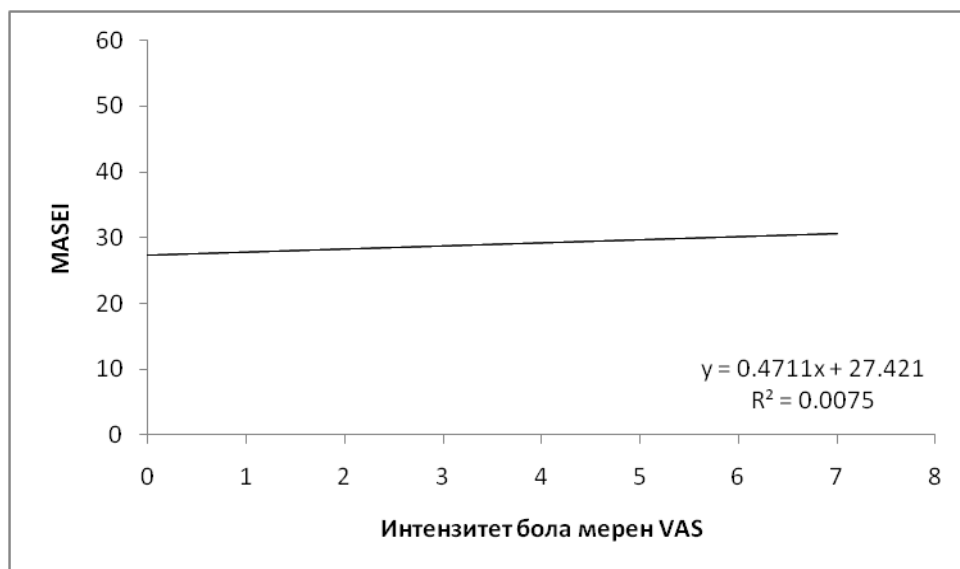


Графикон 14. Повезаност ентезитичних промена мерених GUESS скором и проширености псоријазе мерено PASI скором код пацијената са псоријазом

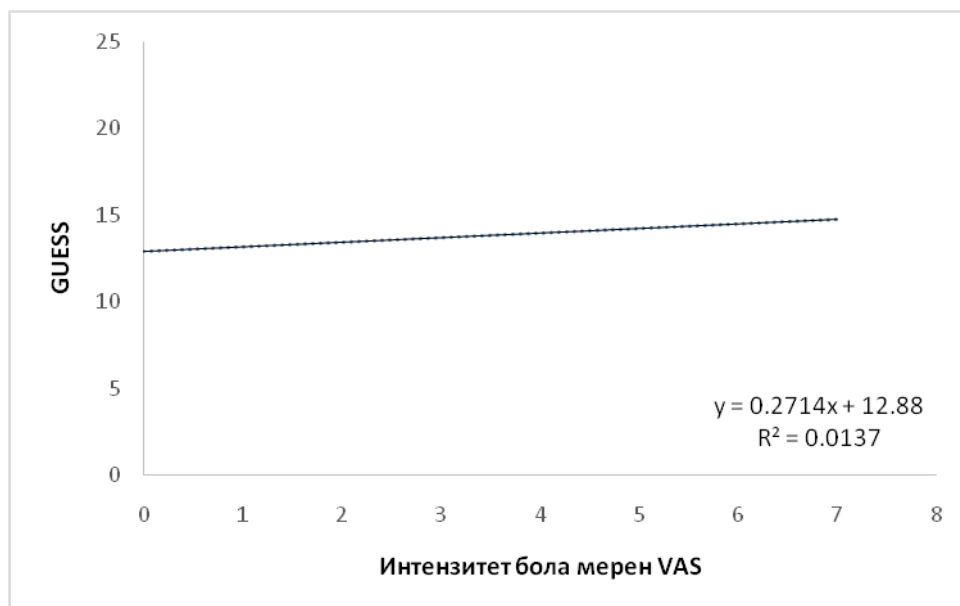


Између интензитета бола мерено VAS и ентезитичних промена процењених MASEI и GUESS скоровима (Графикон 15 и 16) није нађена значајна корелација (Spearman's correlation;  $r=0,008$ ;  $r=0,110$ ). Што значи да интензитет бола не утиче значајно на ентезитичне промене.

Графикон 15. Повезаност ентезитичних промена мерених MASEI скором и интензитета бола мерено VAS код пацијената са псоријазом

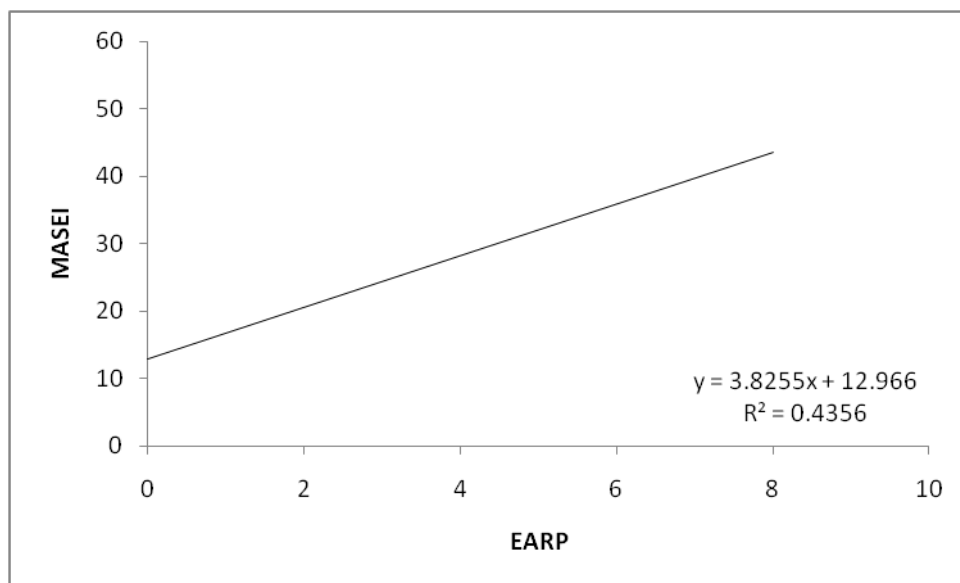


Графикон 16. Повезаност ентезитичних промена мерених GUESS скором и интензитета бола мерено VAS код пацијената са псоријазом

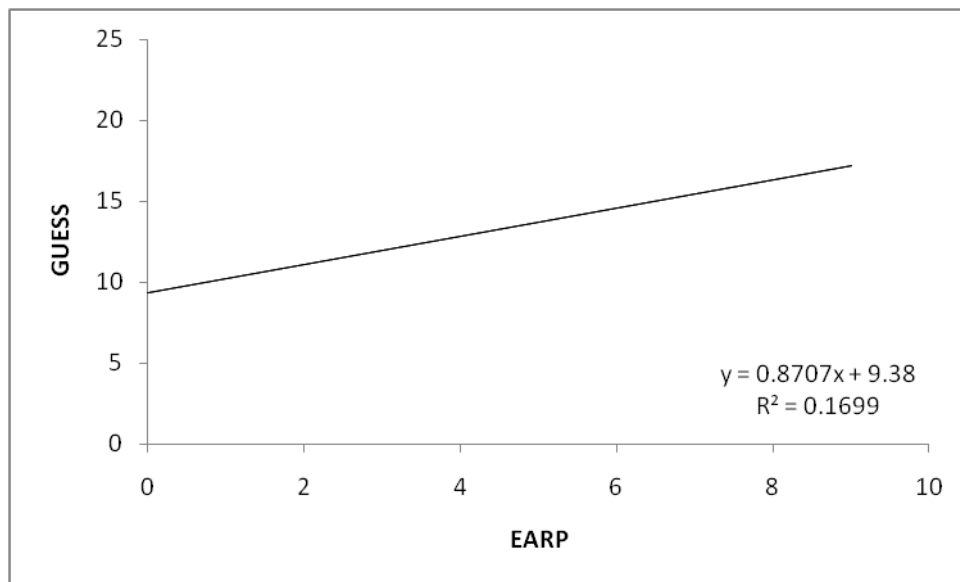


Између предилекционе вредности EARP скорa и ентезитичних промена процењених MASEI и GUESS скоровима (Графикон 17 и 18) нађена је значајна корелација (Spearman's correlation;  $r=0,650$ ;  $r=0,410$ ). Што значи да са повећањем EARP скорa повећава се и степен ентезитичних промена.

Графикон 17. Повезаност ентезитичних промена мерених MASEI скором и EARP сора код пацијената са псоријазом

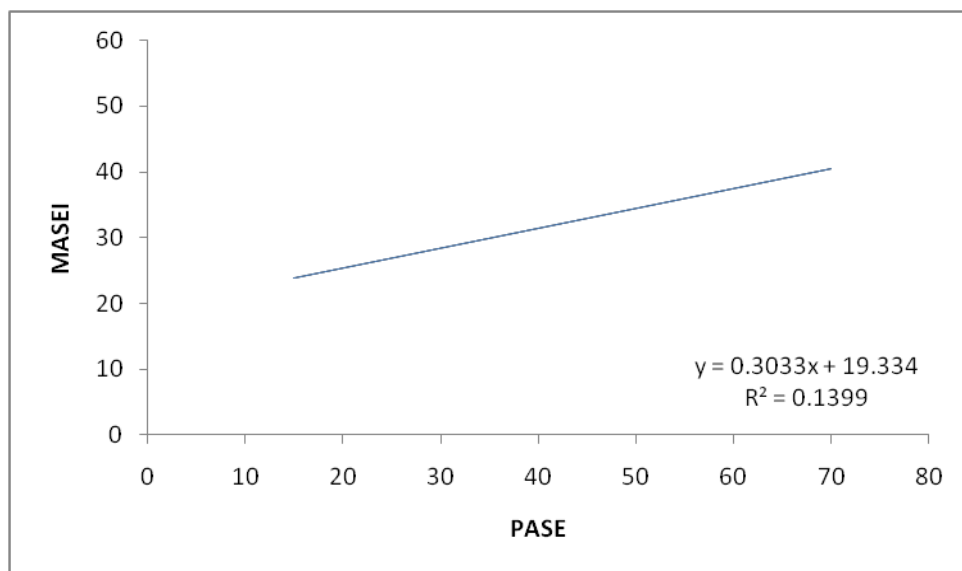


Графикон 18. Повезаност ентезитичних промена мерених GUESS скором и EARP сора код пацијената са псоријазом

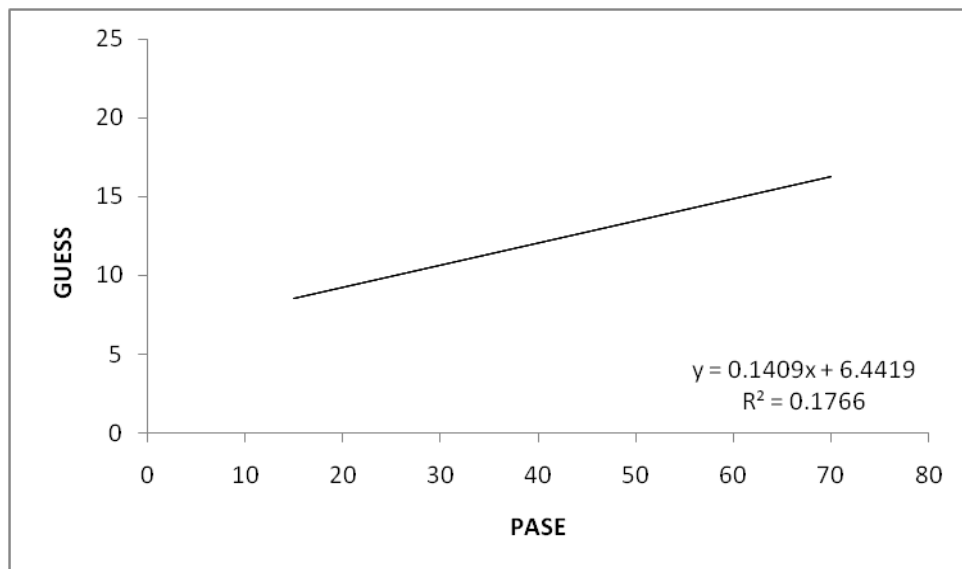


Између предилекционе вредности PASE сора и ентезитичних промена процењених MASEI и GUESS скоровима (Графикон 19 и 20) нађена је значајна корелација (Spearman's correlation;  $r=0,370$ ;  $r=0,420$ ). Што значи да са повећањем PASE сора повећава се и степен ентезитичних промена.

Графикон 19. Повезаност ентезитичних промена мерених MASEI скором и PASE сора код пацијената са псоријазом



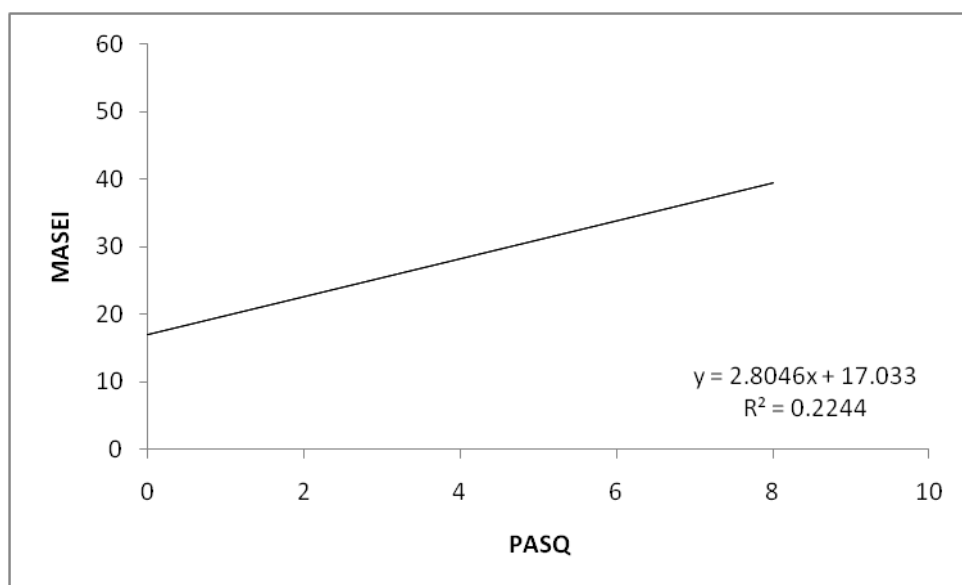
Графикон 20. Повезаност ентезитичних промена мерених GUESS скором и PASE сора код пацијената са псоријазом



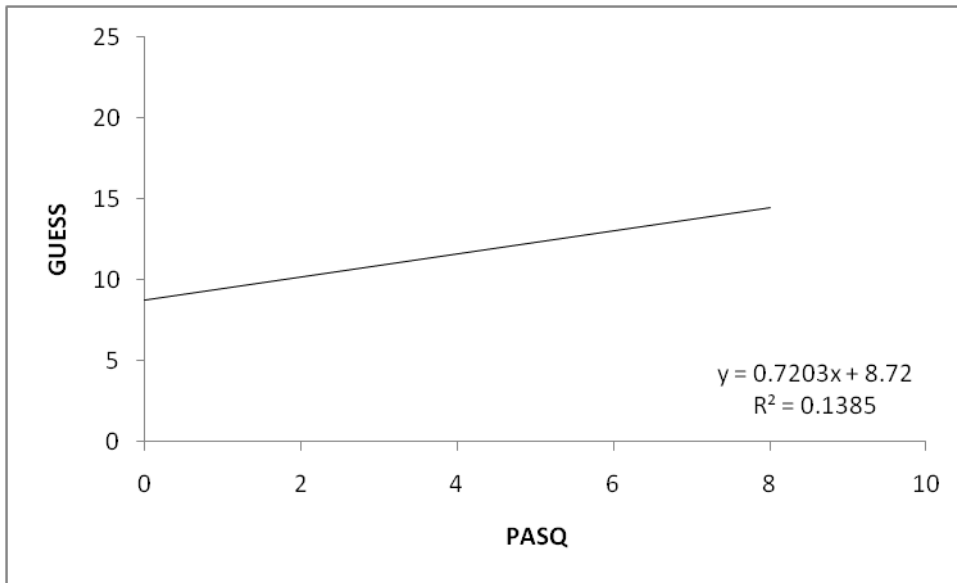
Између предилекционе вредности *PASQ* сора и ентезитичних промена процењених *MASEI* и *GUESS* скоровима (Графикон 21 и 22) нађена је значајна корелација (Spearman's correlation;  $r=0,470$ ;  $r=0,370$ ). Што значи да са повећањем *PASQ* сора повећава се и степен ентезитичних промена.



Графикон 21. Повезаност ентезитичних промена мерених MASEI скором и PASQ скором код пацијената са псоријазом

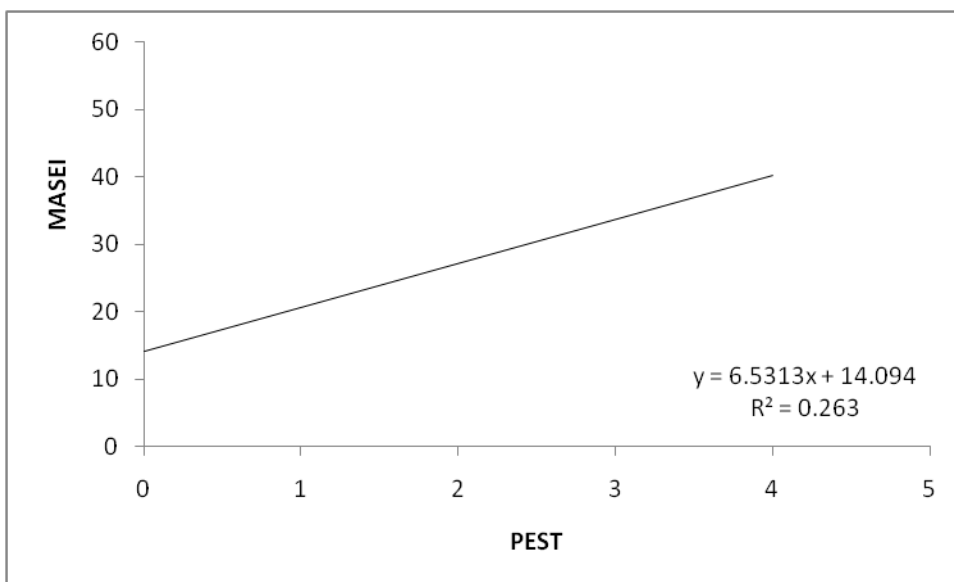


Графикон 22. Повезаност ентезитичних промена мерених GUESS скором и PASQ скором код пацијената са псоријазом

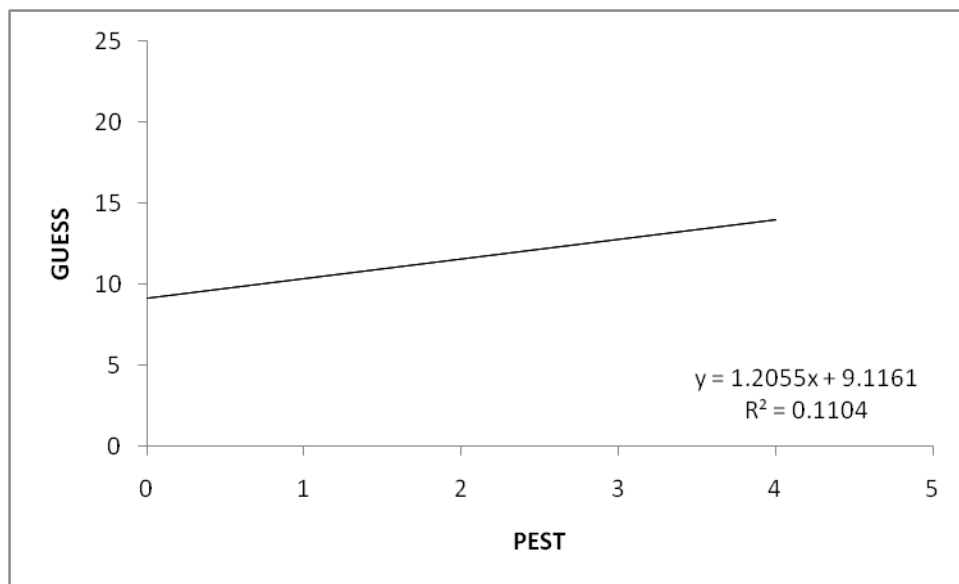


Између предилекционе вредности PEST скором и ентезитичних промена процењених MASEI и GUESS скоровима (Графикон 23 и 24) нађена је значајна корелација (Spearman's correlation;  $r=0,510$ ;  $r=0,330$ ). Што значи да са повећањем PEST скором повећава се и степен ентезитичних промена.

Графикон 23. Повезаност ентезитичних промена мерених MASEI скором и PEST скором код пацијената са псоријазом

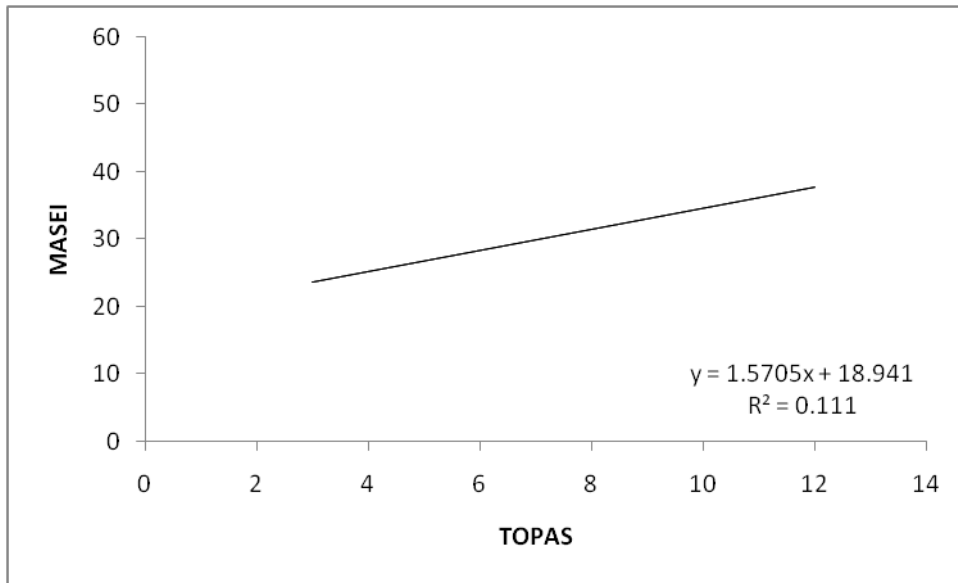


Графикон 24. Повезаност ентезитичних промена мерених GUESS скором и PEST скором код пацијената са псоријазом

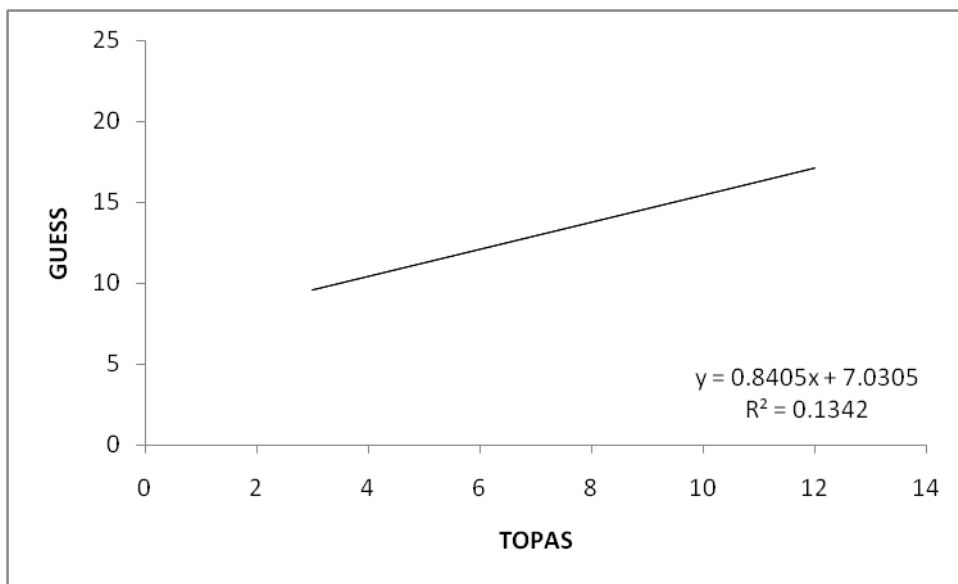


Између предилекционе вредности TOPAS скором и ентезитичних промена процењених MASEI и GUESS скоровима (Графикон 25 и 26) нађена је значајна корелација (Spearman's correlation;  $r=0,330$ ;  $r=0,360$ ). Што значи да са повећањем TOPAS скором повећава се и степен ентезитичних промена.

Графикон 25. Повезаност ентезитичних промена мерених MASEI скором и TOPAS скором код пацијената са псоријазом



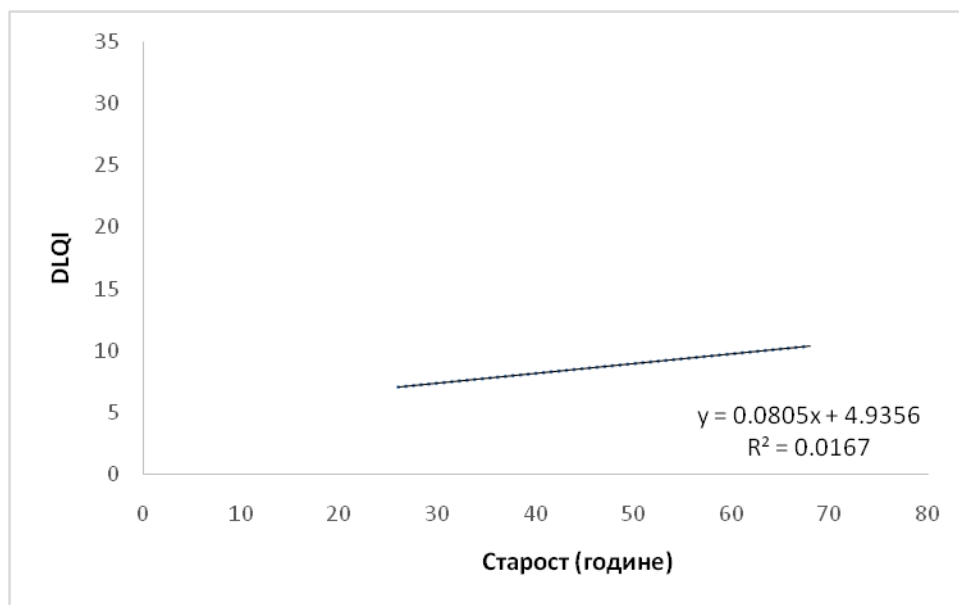
Графикон 26. Повезаност ентезитичних промена мерених GUESS скором и TOPAS скором код пацијената са псоријазом



### Корелација карактеристика пацијената са псоријазним артритисом

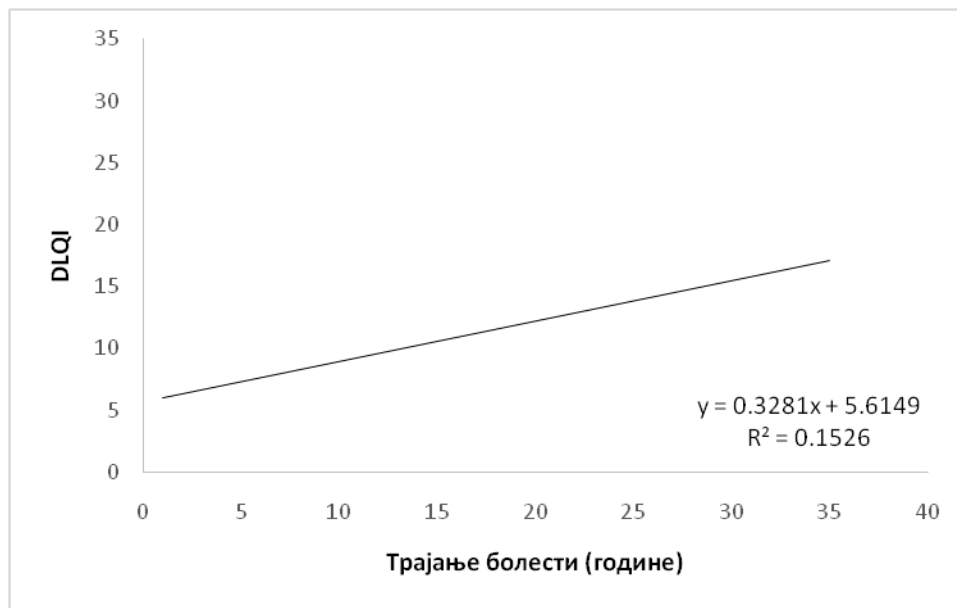
Између квалитета живота пацијената са псоријазним артритисом и животног доба није нађена значајна корелација (Графикон 27), јер су сви пацијенти који су укључени у анализу са псоријазним артритисом били су млађег или средњег животног доба (Spearman's correlation;  $r=0,120$ ) као што смо раније показали  $45,41 \pm 12,27$  година у просеку.

Графикон 27. Повезаност квалитета живота мереног DLQI скором и животног доба код пацијената са псоријазним артритисом



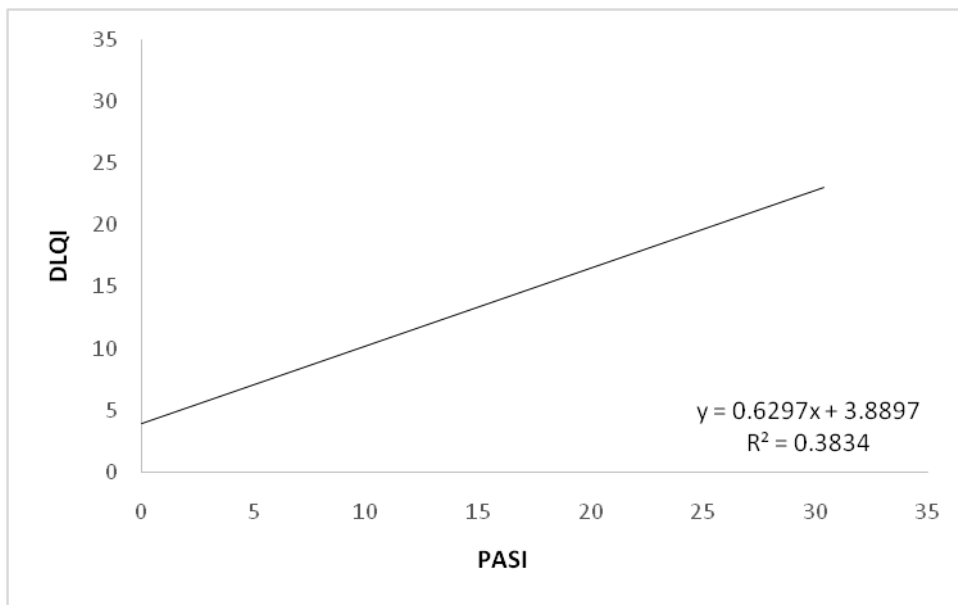
Између квалитета живота пацијената са псоријазом и трајања болести нађена је значајна корелација (Графикон 28) (*Spearman's correlation*;  $r=0,390$ ). Трајање болести значајно повећава утицај на квалитет живота, односно са трајањем болести погоршава се квалитет живота код пацијената са псоријазним артритисом.

Графикон 28. Повезаност квалитета живота мереног DLQI скором и трајања болести код пацијената са псоријазним артритисом



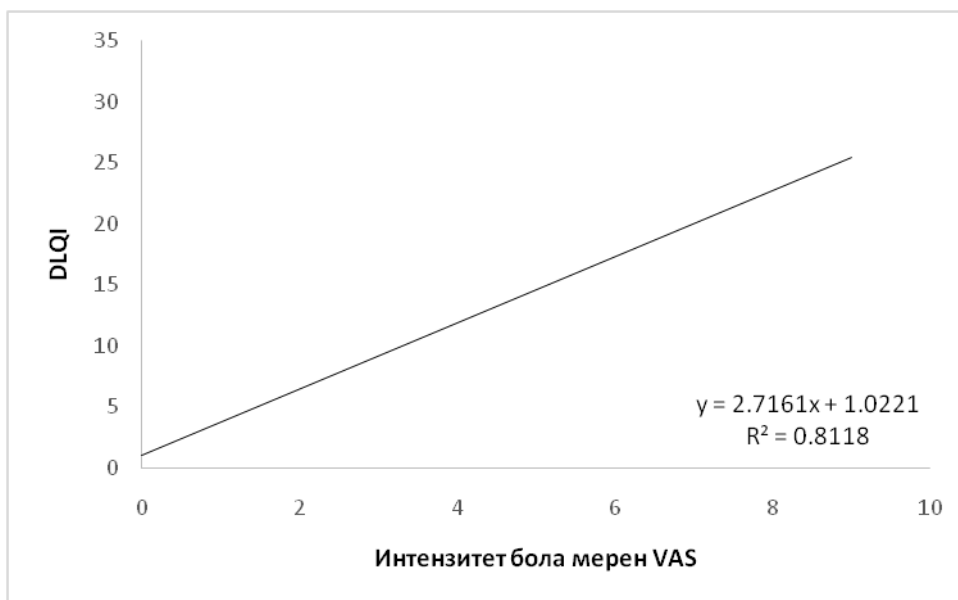
Између квалитета живота пацијената са псоријазним артритисом и *PASI* скором нађена је јака позитивна корелација (Графикон 29) (Spearman's correlation;  $r=0,610$ ). Што је *PASI* скор био већи, тј. што је била захваћена већа површина тела псоријазом то је и *DLQI* био већи, односно проширенос псоријазе значајно утиче на квалитет живота.

Графикон 29. Повезаност квалитета живота мереног DLQI скором и PASI скара код пацијената са псоријазним артритисом



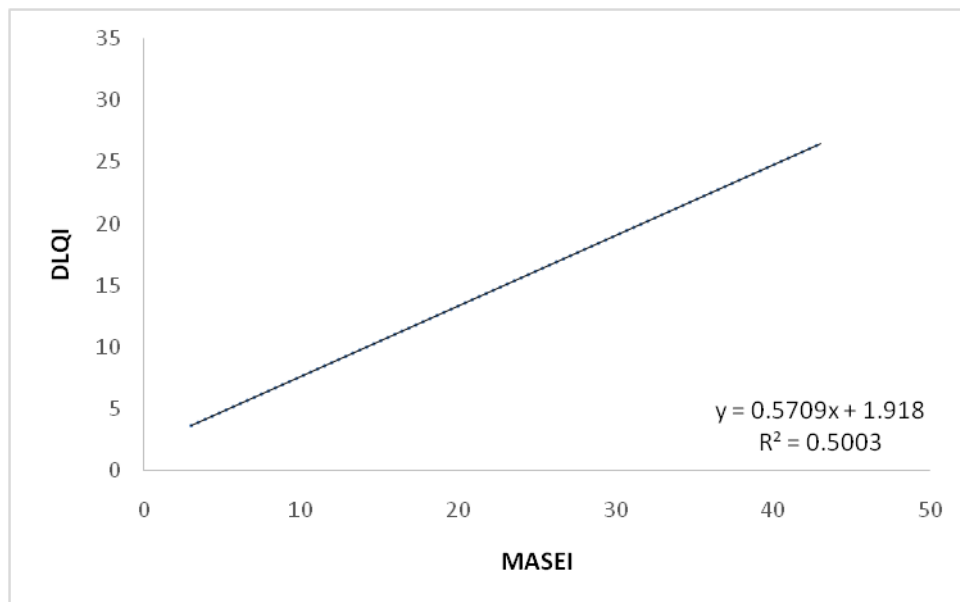
Између квалитета живота пацијената са псоријазним артритисом и јачине бола процењеног VAS нађена је јака позитивна корелација (Графикон 30) (*Spearman's correlation*;  $r=0,900$ ). Што је VAS скор био већи, тј. што је био јачи интензитет бола присутан то је и DLQI био већи, односно јачина бола значајно утиче на квалитет живота пацијената са псоријазом.

Графикон 30. Повезаност квалитета живота мереног DLQI скором и јачине бола процењеног VAS код пацијената са псоријазним артритисом



Између квалитета живота пацијената са псоријазним артритисом и ентезитичних промена мерених MASEI скором нађена је јака позитивна корелација (Графикон 31) (*Spearman's correlation*;  $r=0,700$ ). Што је MASEI скор био већи, тј. што су ентезитичне промене биле израженије то је и DLQI био већи, односно ентезитичне промене значајно утичу на квалитет живота пацијената са псоријазом.

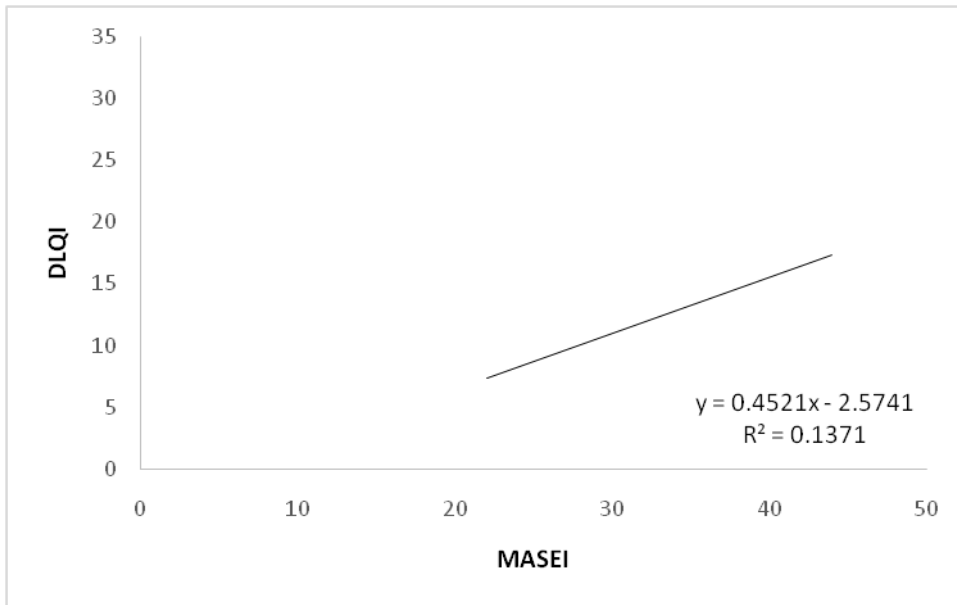
Графикон 31. Повезаност квалитета живота мереног DLQI скором и ентезитичних промена мерених MASEI скором код пацијената са псоријазним артритисом



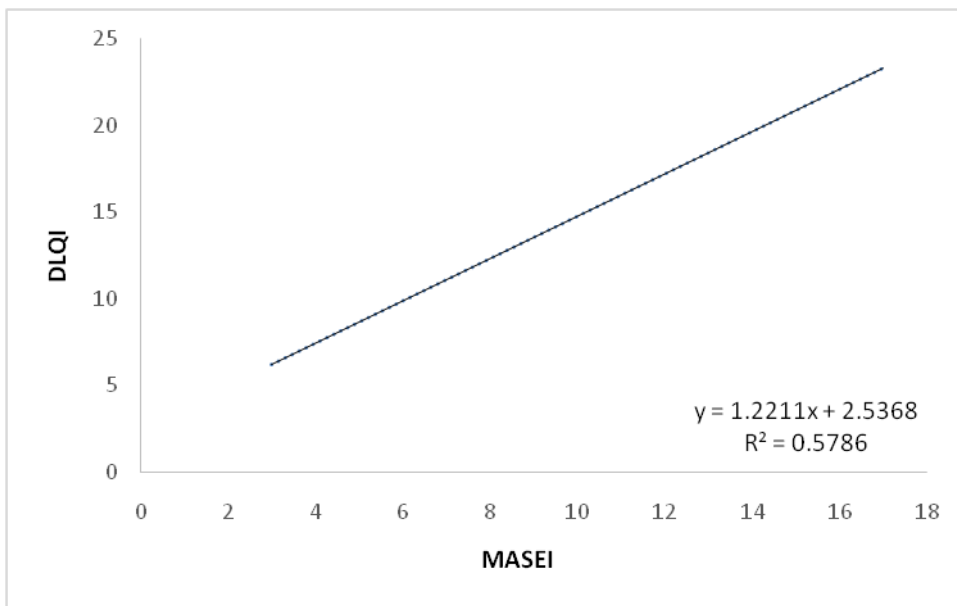
Између квалитета живота пацијената са псоријазним артритисом и ентезитичних промена мерених MASEI скором  $>18$  нађена је јака позитивна корелација (Графикон 32 и 33) (Spearman's correlation;  $r=0,370$ ), још јака позитивна корелација је нађена између квалитета живота и ентезитичних промена мерених MASEI скором  $<18$  (Spearman's correlation;  $r=0,760$ ). MASEI скор већег клиничког значаја (већи од 18) мање утиче на квалитет живота него MASEI скор мањег клиничког значаја (мањи од 18).



Графикон 32. Повезаност квалитета живота мереног DLQI скором и ентезитичних промена мерених MASEI скором >18 код пацијената са псоријазним артритисом

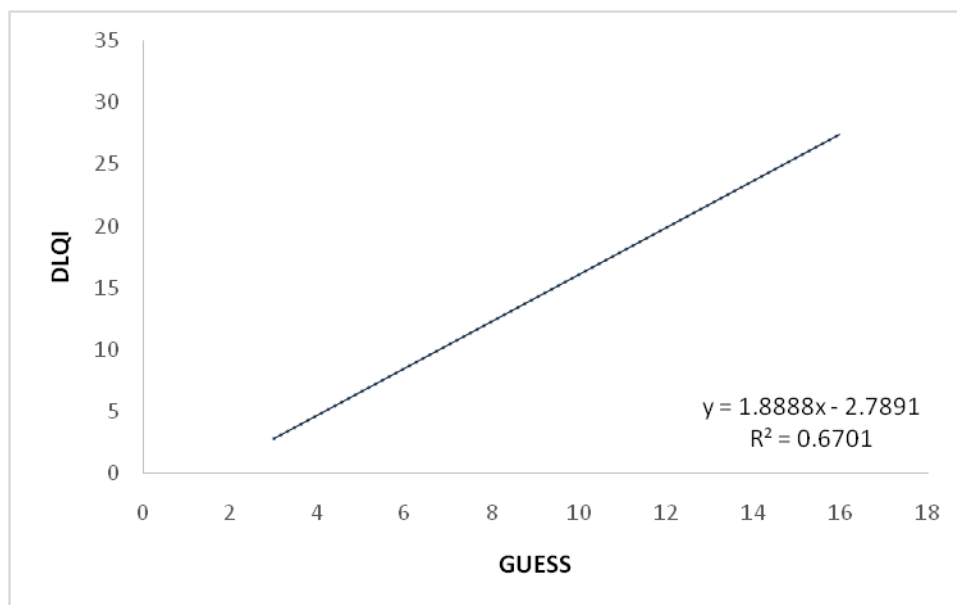


Графикон 33. Повезаност квалитета живота мереног DLQI скором и ентезитичних промена мерених MASEI скором <18 код пацијената са псоријазним артритисом



Између квалитета живота пацијената са псоријазним артритисом и ентезитичних промена мерених GUESS скором нађена је јака позитивна корелација (Графикон 34) (Spearman's correlation;  $r=0,810$ ). Што је GUESS скор био већи, тј. што су ентезитичне промене биле израженије то је и DLQI био већи, односно ентезитичне промене значајно утичу на квалитет живота пацијената са псоријазним артритисом.

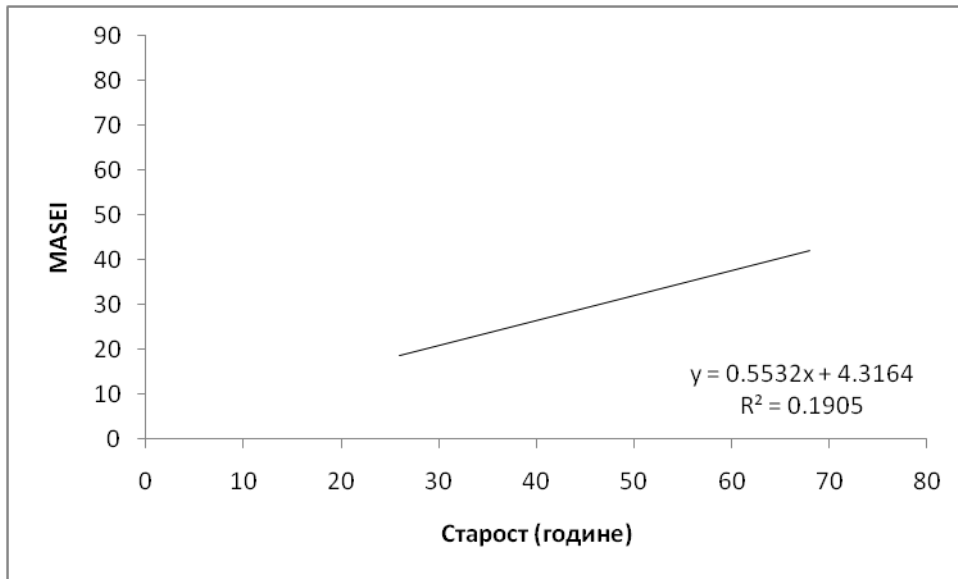
Графикон 34. Повезаност квалитета живота мереног DLQI скором и ентезитичних промена мерених GUESS скором код пацијената са псоријазним артритисом



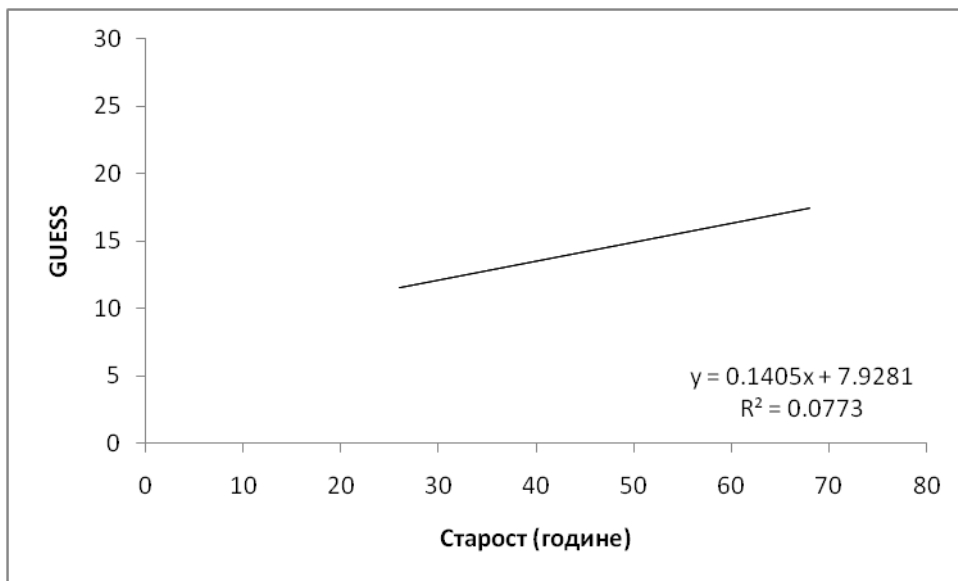
Што се тиче корелације различитих карактеристика пацијената са присуством ентезитичних промена мерених ултразвуком, показана је јака позитивна корелација између MASEI скорa и животног доба (Графикон 35) (Spearman's correlation;  $r=0,430$ ). Што је старост пацијената са псоријазним артритисом била већа то је и MASEI скор био већи, тј. са старењем се повећава MASEI скор.

Међутим, показана је слаба корелација између GUESS скорa и животног доба (Графикон 36) (Spearman's correlation;  $r=0,270$ ).

Графикон 35. Повезаност ентезитичних промена мерених MASEI скором и животног доба пацијената са псоријазним артритисом



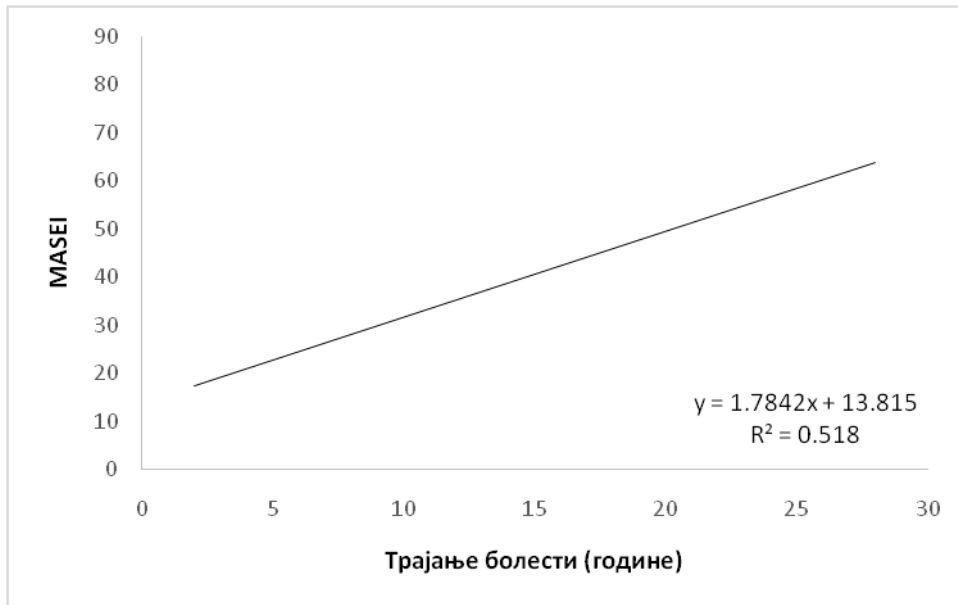
Графикон 36. Повезаност ентезитичних промена мерених GUESS скором и животног доба пацијената са псоријазним артритисом



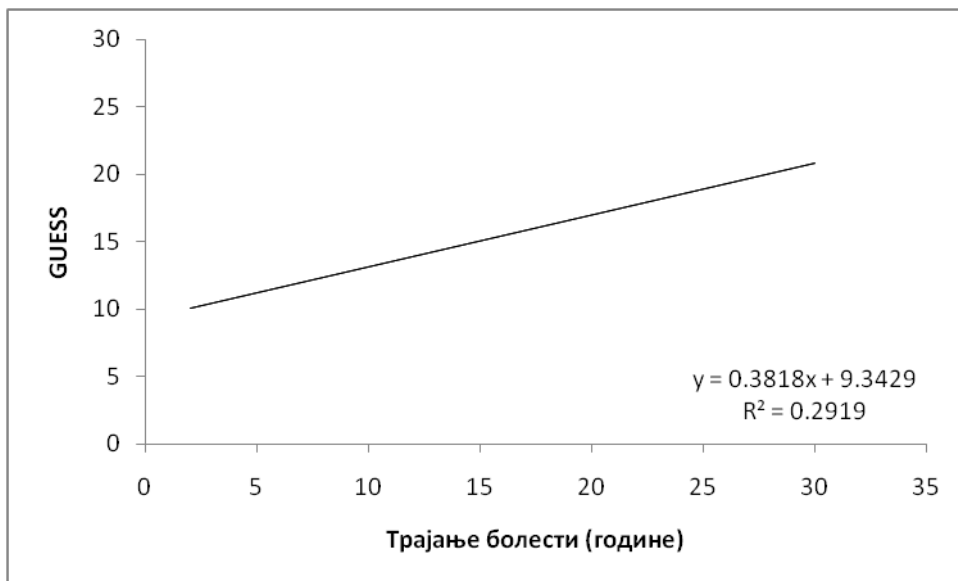
Показана је јака позитивна корелација између MASEI скором и трајања болести (Графикон 37) (Spearman's correlation;  $r=0,710$ ). Што је трајање болести дуже то је и MASEI скор био већи, тј. са трајањем болести се повећава MASEI скор.

Слично је показано и за корелацију између GUESS скором и трајања болести (Графикон 38) (Spearman's correlation;  $r=0,540$ ). Са трајањем болести се погоршава ултразвучни налаз ентезитичних промена.

Графикон 37. Повезаност ентезитичних промена мерених MASEI скором и животног доба пацијената са псоријазним артритисом

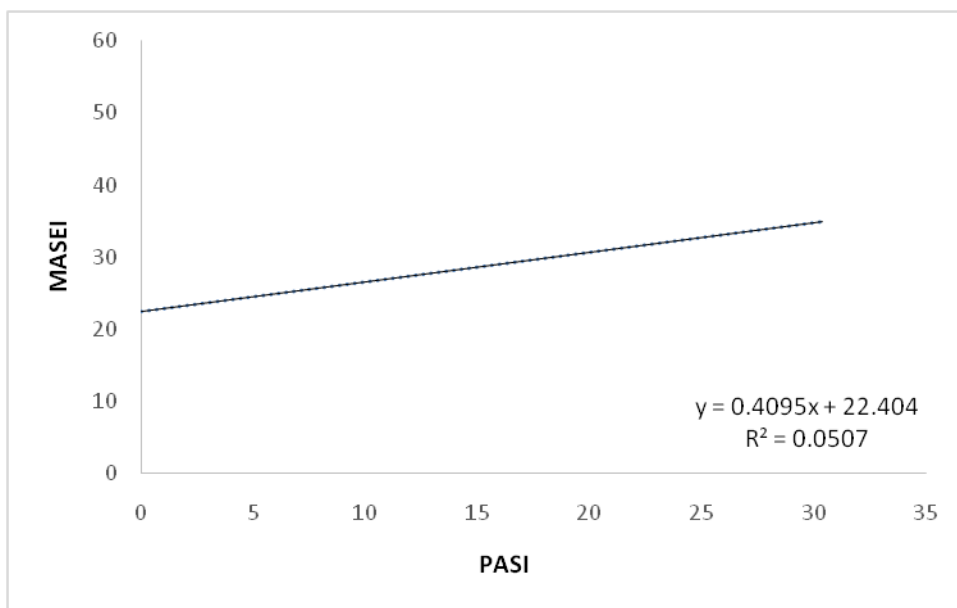


Графикон 38. Повезаност ентезитичних промена мерених GUESS скором и животног доба пацијената са псоријазним артритисом

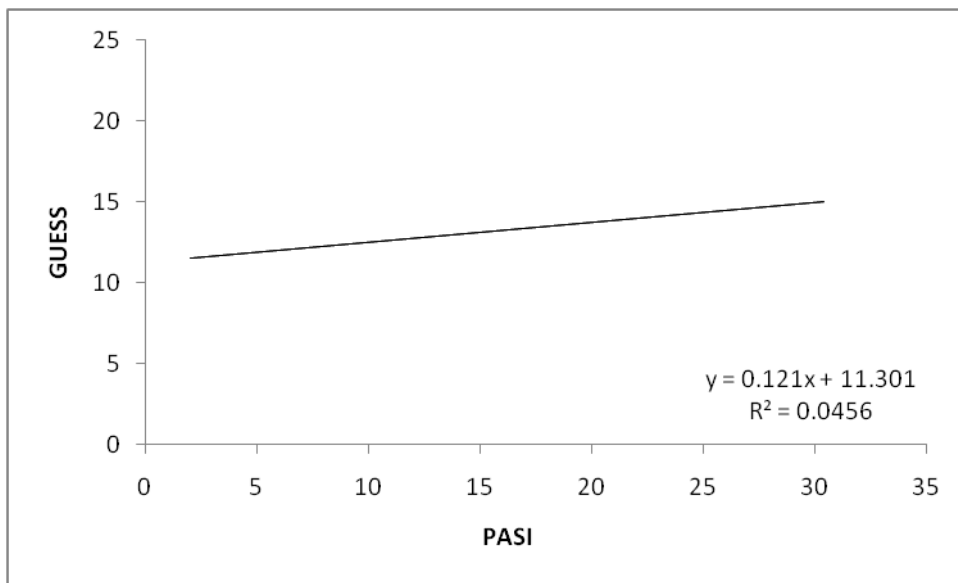


Између проширености псоријазе мерено PASI скором и ентезитичних промена процењених MASEI и GUESS скоровима (Графикон 39 и 40) није нађена значајна корелација (Spearman's correlation;  $r=0,220$ ;  $r=0,210$ ). Што значи да степен проширености псоријазе не утиче значајно на ентезитичне промене.

Графикон 39. Повезаност ентезитичних промена мерених MASEI скором и проширености псоријазе мерено PASI скором код пацијената са псоријазним артритисом

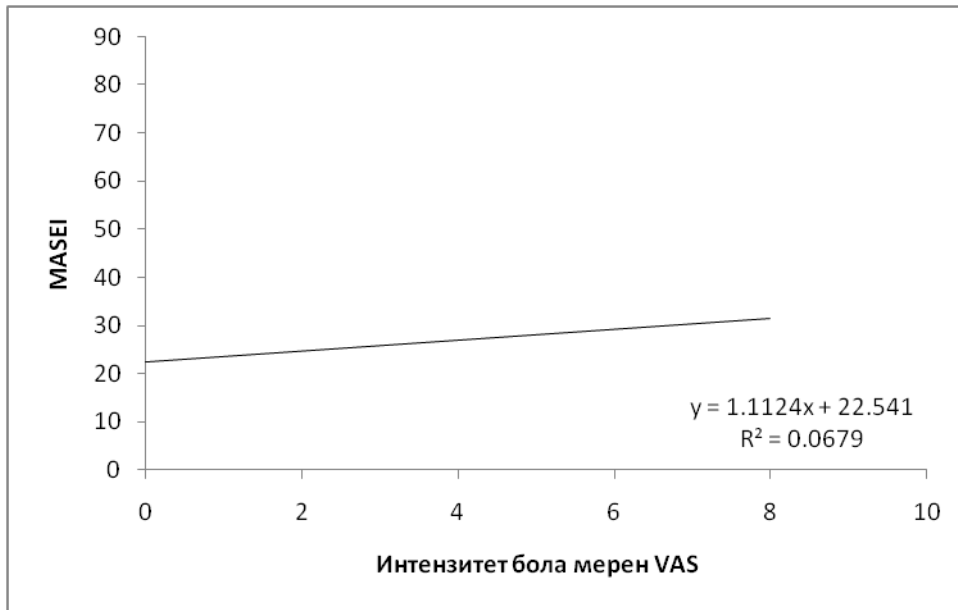


Графикон 40. Повезаност ентезитичних промена мерених GUESS скором и проширености псоријазе мерено PASI скором код пацијената са псоријазним артритисом

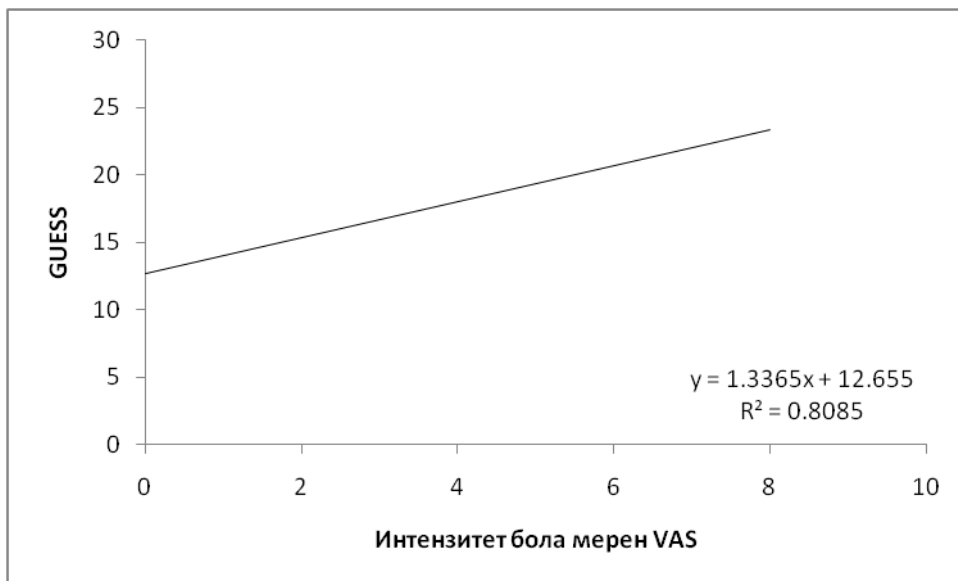


Између интензитета бола мерено VAS и ентезитичних промена процењених MASEI скором није нађена значајна корелација, док је са GUESS скором нађена јака позитивна корелација (Графикон 41 и 42) (Spearman's correlation;  $r=0,260$ ;  $r=0,890$ ). Што значи да интензитет бола не утиче значајно на ентезитичне промене мерене MASEI скором, али утиче на промене мерене GUESS скором.

Графикон 41. Повезаност ентезитичних промена мерених MASEI скором и интензитета бола мерено VAS код пацијената са псоријазним артритисом

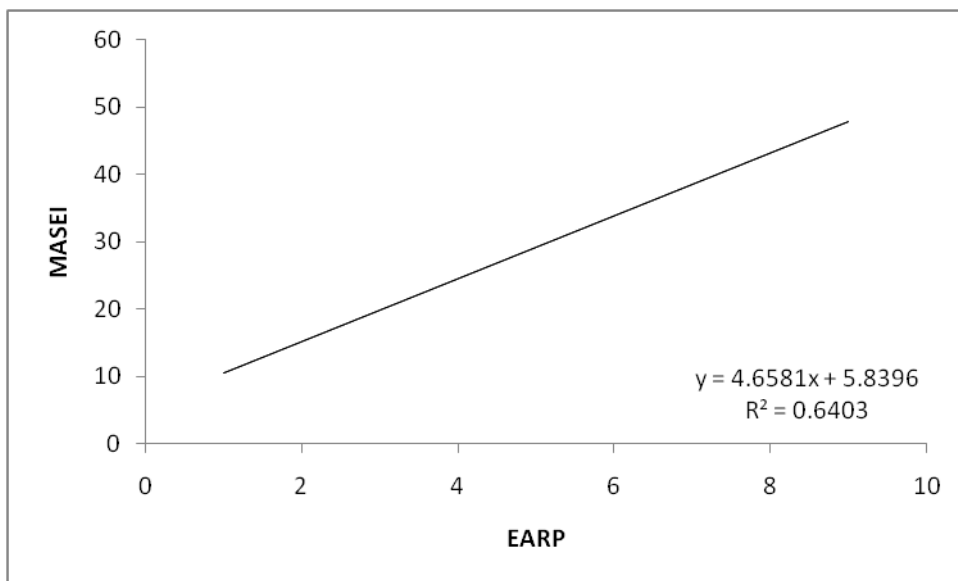


Графикон 42. Повезаност ентезитичних промена мерених GUESS скором и интензитета бола мерено VAS код пацијената са псоријазним артритисом

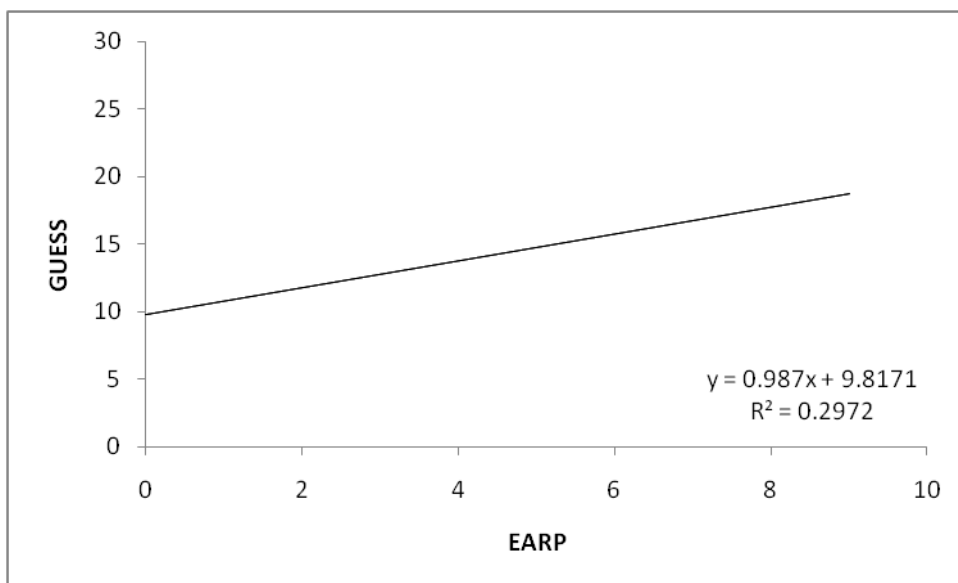


Између предилекционе вредности EARP скором и ентезитичних промена процењених MASEI и GUESS скоровима (Графикон 43 и 44) нађена је значајна корелација (Spearman's correlation;  $r=0,800$ ;  $r=0,540$ ). Што значи да са повећањем EARP скором повећава се и степен ентезитичних промена.

Графикон 43. Повезаност ентезитичних промена мерених MASEI скором и EARP скара код пацијената са псоријазним артритисом



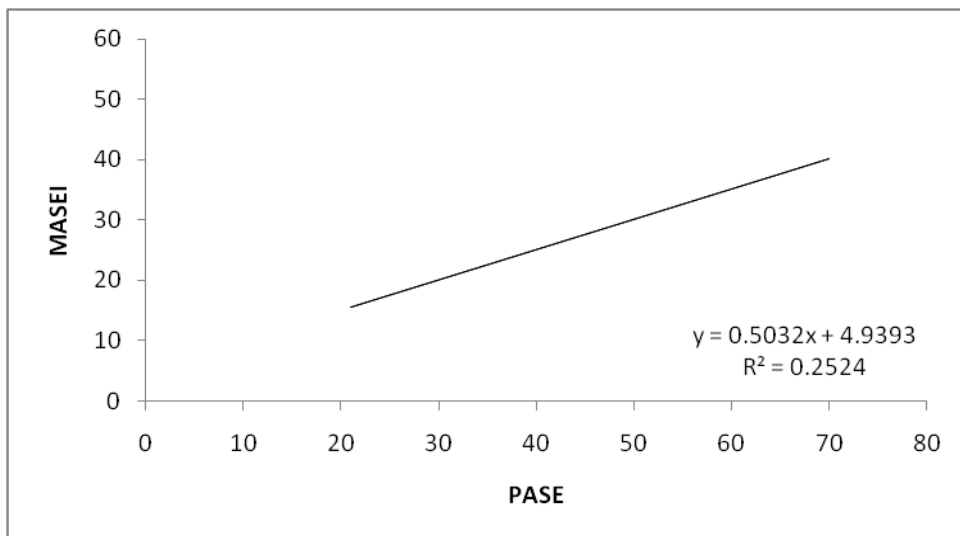
Графикон 44. Повезаност ентезитичних промена мерених GUESS скором и EARP скара код пацијената са псоријазним артритисом



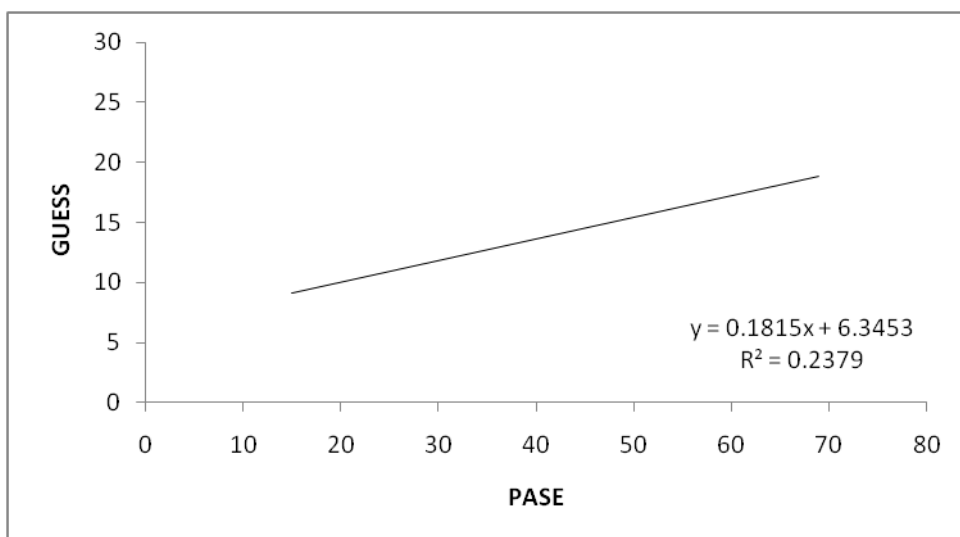
Између предилекционе вредности PASE скара и ентезитичних промена процењених MASEI и GUESS скоровима (Графикон 45 и 46) нађена је значајна корелација (Spearman's correlation;  $r=0,500$ ;  $r=0,480$ ). Што значи да са повећањем PASE скара повећава се и степен ентезитичних промена.



Графикон 45. Повезаност ентезитичних промена мерених MASEI скором и PASE сора код пацијената са псоријазним артритисом

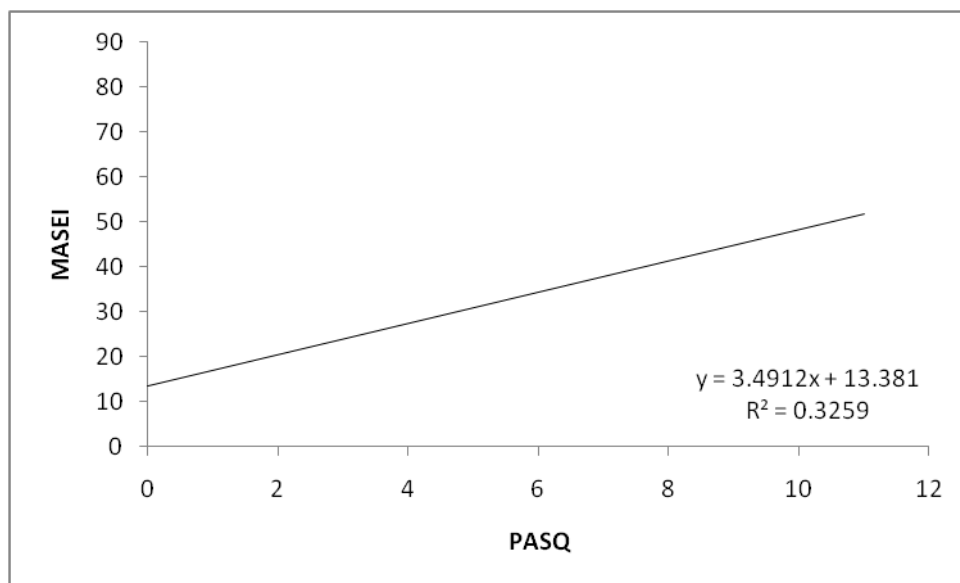


Графикон 46. Повезаност ентезитичних промена мерених GUESS скором и PASE сора код пацијената са псоријазним артритисом

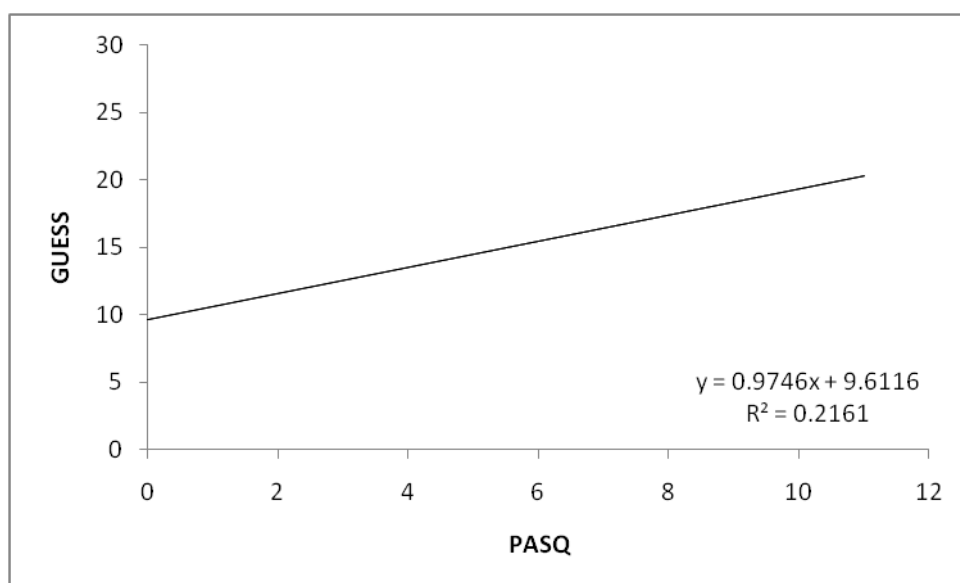


Између предилекционе вредности PASQ сора и ентезитичних промена процењених MASEI и GUESS скоровима (Графикон 47 и 48) нађена је значајна корелација (Spearman's correlation;  $r=0,570$ ;  $r=0,460$ ). Што значи да са повећањем PASQ сора повећава се и степен ентезитичних промена.

Графикон 47. Повезаност ентезитичних промена мерених MASEI скором и PASQ скором код пацијената са псоријазним артритисом

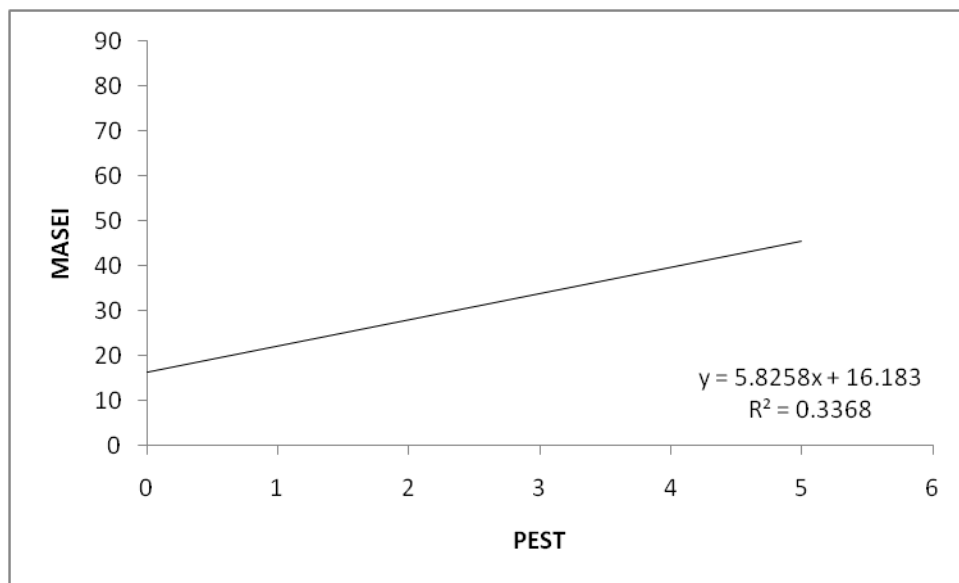


Графикон 48. Повезаност ентезитичних промена мерених GUESS скором и PASQ скором код пацијената са псоријазним артритисом

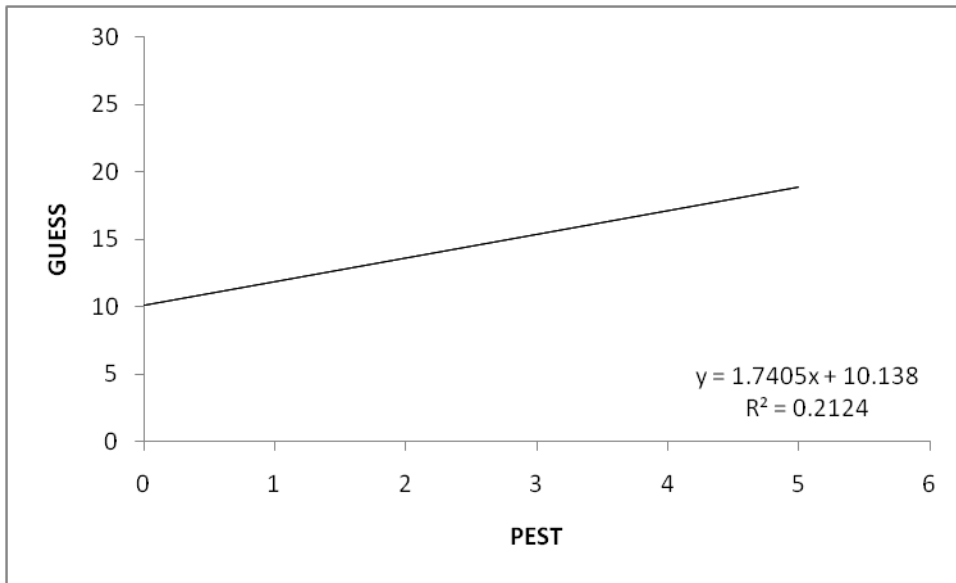


Између предилекционе вредности PEST скором и ентезитичних промена процењених MASEI и GUESS скоровима (Графикон 49 и 50) нађена је значајна корелација (Spearman's correlation;  $r=0,580$ ;  $r=0,460$ ). Што значи да са повећањем PEST скором повећава се и степен ентезитичних промена.

Графикон 49. Повезаност ентезитичних промена мерених MASEI скором и PEST скором код пацијената са псоријазним артритисом

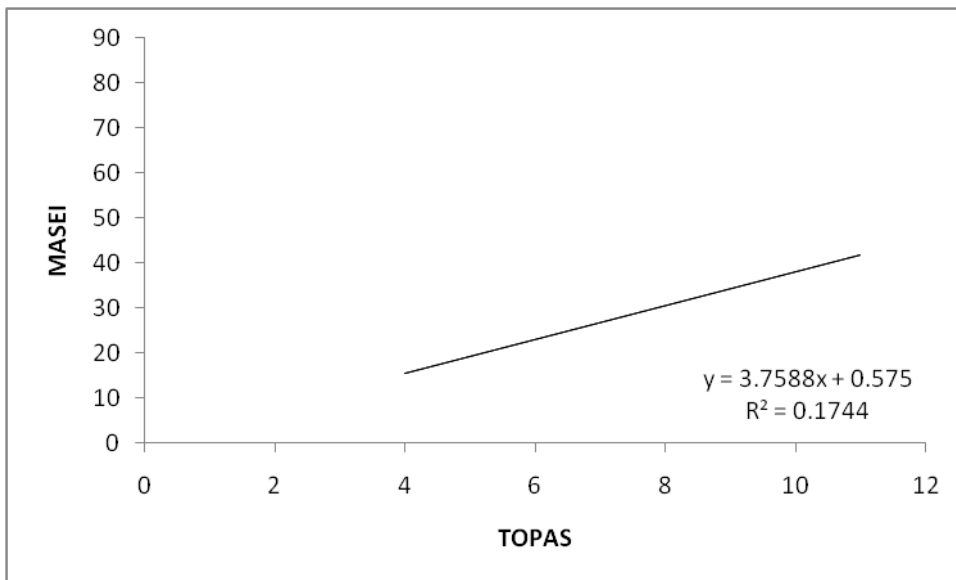


Графикон 50. Повезаност ентезитичних промена мерених GUESS скором и PEST скора код пацијената са псоријазним артритисом

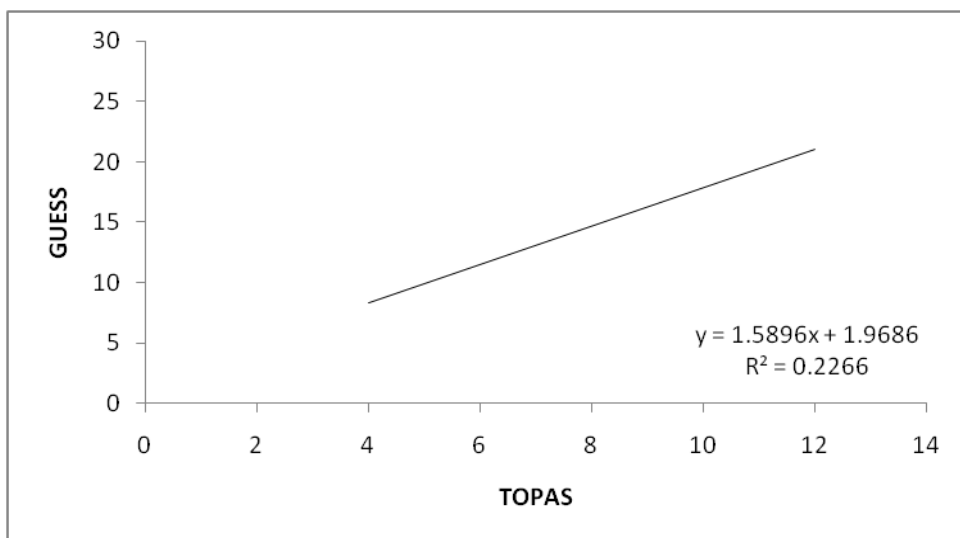


Између предилекционе вредности TOPAS скора и ентезитичних промена процењених MASEI и GUESS скоровима (Графикон 51 и 52) нађена је значајна корелација (Spearman's correlation;  $r=0,410$ ;  $r=0,470$ ). Што значи да са повећањем TOPAS скора повећава се и степен ентезитичних промена.

Графикон 51. Повезаност ентезитичних промена мерених MASEI скором и TOPAS скора код пацијената са псоријазним артритисом



Графикон 52. Повезаност ентезитичних промена мерених GUESS скором и TOPAS сора код пацијената са псоријазним артритисом



## 6. ДИСКУСИЈА

Као што је већ речено, псоријаза је хронично имунолошки посредовано обољење коже са преваленцијом 1-3% широм света (1, 2). Код пацијената са псоријазом нека обољења се јављају чешће него у општој популацији, попут псоријазног артритиса, Кронове болести, анксиозности, леукемија, метаболичког синдрома и кардиоваскуларних болести (2, 3). Већина ових поремећаја значајно доприносе морталитету и морбидитету код пацијената са псоријазом, али ипак најзначајнији узроци су кардиоваскуларне болести и псоријазни артритис. Као резултат ових поремећаја, значајно се смањује очекивано трајање живота код пацијената са псоријазом у односу на здраву популацију (4, 5).

Псоријазни артритис је тип хроничног инфламаторног артритиса, фамилија спондилоартропатија, који погађа скоро 30% (7-42%) пацијената са псоријазом (6, 26, 27), а псоријаза се развије пре псоријазног артритиса код око 85% пацијената (7). Ентезитис може бити рани знак псоријазног артритиса код пацијената са псоријазом (8), и познато је да ентезитис може бити и део патогенезе псоријазног артритиса и представља лош прогностички фактор код пацијената са псоријазним артритисом.

Утицај псоријазе и пратећих коморбидитета чији је настанак повезан са псоријазом на квалитет живота је велики (1). То посебно важи за псоријазни артритис, кардиоваскуларне поремећаје и депресију (9). Такође, оно што значајно погоршава квалитет живота код ових пацијената јесу препознати ентезитис, дактилитис и захватање noktiju (8, 10, 11, 12, 13).

Многобројна удружења која се баве испитивањем псоријазног артритиса сугеришу да ентезитис има критично место за исход псоријазе, али и за рану детекцију, дијагнозу и терапију како псоријазе, тако и псоријазног артритиса (14, 15, 16). Због тога се сматра да код пацијената са псоријазом рана дијагноза и терапија ентезитиса има веома значајну улогу у дијагностици и терапији псоријазног артритиса и може имати битну улогу у прогресији и дуготрајном морбидитету ових пацијената. Међутим, рано препознавање ентезитисних промена код пацијената са псоријазом може бити веома тешко.

У дијагностици ентезитисних лезија користе се неки клинички индекси. Међутим, с обзиром да је њихова осетљивост мала, технике радиолошке визуализације су добиле на великом значају (17, 18, 19). Ентезитисне лезије могу бити и асимптоматске, а могу и имитирате симптоме механичких повреда или тендинитиса (19). Употребом метода визуализације, као што су ултразвук и доплер, још више се указало на недостатак клиничких индекса. Такође се развила и употреба магнетне резонанце, али је за сада ултразвук и даље у широј употреби за ову дијагностику (19). Значајне ентезитичне карактеристике које видимо на ултразвуку су хипоехогеност, повећана дебљина тетивног припоја, калцификације, ентезофити и ерозије, као и појачана доплерска активност. Иако је до сада развијено неколико метода за ултразвучну процену ентезитиса, највише се користе GUESS и MASEI (20, 21, 22).

Због тога је у овој студији и постављен циљ да се испитају ентезитичне промене ултразвуком и процене уз помоћ GUESS и MASEI индекса како код пацијената са псоријазом који су већ имали постављену дијагнозу псоријазног артритиса, тако и код пацијената са псоријазом без псоријазног артритиса. Такође је код свих пацијената процењен и утицај свих ових промена на квалитет живота уз помоћ DLQI индекса, али су урађени и други скорови који имају значај током клиничке евалуације ових пацијената.

У овој студији је показано да је скор PASI значајно мањи код пацијената са псоријазним артритисом, док су индекси PASQ, EARP, PEST, TOPAS и PASE значајно већи код пацијената са псоријазним артритисом. Такође се уочава да је јачина бола мерена VAS скором такође значајно већа код пацијената са псоријазним артритисом у односу на пацијенте без псоријазног артритиса. Међутим, у квалитету живота није нађена значајна разлика између ове две групе пацијената.

С друге стране, када се погледа корелација између ултразвучних скорова за процену ентезитиса (*GUESS* и *MASEI*) и квалитета живота и других клиничких скорова за процену псоријаза, онда се јасно уочава да између ових скорова постоји јака повезаност, како код пацијената са псоријазом без псоријазног артритиса, тако и код пацијената са псоријазом и са псоријазним артритисом.

Иако су се ови ултразвучни индекси за процену ентезитиса показали добри, имају и они своје недостатке, као што је не препознавање субклиничких форми и ниска осетљивост код нпр. пацијената са централном сензитизацијом и/или појачаним болом. Ентезитис је у поређењу са другим формама артритиса ипак најчешћи код псоријазног артритиса, и јавља се код 35-50% пацијената са псоријазним артритисом. Због тога ентезитиси имају улогу у диференцирању псоријазног артритиса од других артритиса, али и у процени тежине псоријазног артритиса.

Ентезитис је један од шест великих домена болести који је неопходно проценити у пацијената са псоријазом и псоријазним артритисом током терапије, што је идентификовано од стране велике истраживачке групе *GRAPPA* (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) (16, 27). Недавно истраживање на пацијентима са псоријазним артритисом додатно наглашава важност лечења ентезитиса, јер је активност псоријазног артритиса код пацијената са ентезитисом значајно већа у поређењу са пацијентима без ентезитиса (27). Такође је показано да ентезитис значајно утиче на квалитет живота ових пацијената, па с тим у вези треба тежити да се што раније открије јер може послужити за процену тежине клиничке слике псоријазног артритиса, а самим тим утиче се и на дугорочне исходе терапије ових пацијената. Због тога је што ранија и прецизнија дијагностика неопходна, како бисмо постигли боље клиничке резултате у лечењу ових пацијената (28).

Клиничким прегледом ентеза може се открити отицање и осетљивост меких ткива. Међутим, клинички преглед често није у стању да открије патолошке карактеристике ентезитиса, попут задебљања тетива, ерозије костију, бурзитиса, ентезофита и/или калцификација. У студијама је показана већа учесталост ентезитиса код пацијената који су прегледани ултразвучно, у поређењу са пацијентима који су прегледани само клиничким прегледом (29). У једној од студија је управо показано да је код пацијената са псоријазом стопа детекције ентезитиса била 95,5% код пацијената који су били прегледани ултразвучно, док је код пацијената који су прегледани клиничким прегледом била свега 42,9% (30). Због тога је ултразвук веома значајан у детекцији ентезитиса код пацијената са псоријазом, посебно у суб-клиничкој форми. Штавише, показана је значајно већа преваленција ентезитиса као и тежина клиничке форме ентезитиса код пацијената са псоријазом у поређењу са здравим људима (31, 32, 33, 34), чиме је јасно потврђена ултразвучна осетљивост за ентезитичне промене.

Студије су показале малу повезаност између клиничке процене и процене ентезитиса ултразвуком. С обзиром на значај ентезитиса за прогнозу пацијената са псоријазним артритисом, више пажње треба посветити визуализационим методама за дијагнозу и класификацију ентезитиса. Суб-клинички ентезитис је веома тешко идентификовати коришћењем конвенционалне радиографије, јер се коштане неправилности на нивоу кортекса, ерозије, стварање нове кости и калцификације ентезе у меком ткиву не јављају рано у развоју ентезитиса.

С друге стране, како ултразвук не користи јонизујуће зрачење и није инвазивна метода, а пружа могућност снимања тетива током сложених стрес-тестова и може скенирати све периферне зглобове из различитих углова, ово је постала једна од основних метода у процени ентезитиса. На основу ових карактеристика, недавно је OMERACT тим истраживача покушао да правилно дефинише ентезитис ултразвучно визуализован коришћењем већ поменутих карактеристика: хипоехогеност, повећана дебљина тетива на месту припоја, ентезофити, калцификације, ерозије и доплерска активност (35).

Скрининг тестови PEST, PASE и ToPAS, могу помоћи здравственим радницима током прегледа у раној идентификацији симптома и знакова псоријазног артритиса. И у овој студији је показана значајно већа вредност просечног ToPAS скорa код пацијената који су имали већ доказан псоријазни артритис у поређењу са пацијентима без доказаног псоријазног артритиса. Гранична вредност за овај скор је према литератури 8, тако да пацијенти који имају преко 8 вредност скорa, вероватно имају са великом сигурношћу псоријазни артритис. Код пацијената у овој студији је то потврђено, јер је просечан скор код пацијената са доказаним псоријазним артритисом био 9, док је код друге групе без псоријазног артритиса био 5.

Слично је показано и за PASE скор, који је био код пацијената са већ доказаним псоријазним артритисом изнад граничне вредности од 47, док је код оних без псоријазног артритиса био испод ове граничне вредности (26 vs. 53).

Што се тиче PEST скрининг скорa, гранична вредност је 3, а просечна вредност код пацијената у овој студији је била изнад тог нивоа код пацијената са већ постављеном дијагнозом псоријазног артритиса, док је била испод код оних без постављене дијагнозе (1 vs. 4).

Слично је и са EARP скрининг тестом, где је опет гранична вредност 3, па сви пацијенти у овој студији са псоријазним артритисом су имали у просеку скор 6, док је код пацијената без постављене дијагнозе артритиса био у просеку 1.

PASQ скрининг тест је показао као и претходни приказани тестови, али је овде гранична вредност 7, па пацијенти са псоријазним артритисом су имали већу вредност у просеку од оних без постављене дијагнозе овог артритиса (2 vs. 7).

Код пацијената са псоријазом без мускулоскелетне симптоматологије испитивањем ентезитичних промена у поређењу са здравим контролама показана је значајно већи GUESS скор код њих (31). У скоријим студијама показана је значајно већа учесталост ултразвучног синовитиса и ентезитиса у пацијената са псоријазом у поређењу са контролама које су повезане према старости и полу (синовитис: 3,2% vs. 1,3%; ентезитис: 11,6% vs. 5,3%,) (34). Управо на конту ових резултата, постоји тенденција да се ултразвучна процена зглобова и ентеза код пацијената са псоријазом и са псоријазним артритисом уврсти у званичне дијагностичке критеријуме, што би довело до значајно раније дијагнозе псоријазног артритиса. Наиме, клиничким прегледом може се препознати ентезитис због интрартикуларних и дубоких ентезитиса, као и због близине синовијалних ентеза (36, 37), док се ултразвуком као најбољим начином за гледање компоненти меког ткива, ентезе и површине костију (8), могу лако открити знаци ентезитиса повезаних са формирањем новог коштаног ткива и ерозија (38).

Етезопатија се дефинише као абнормална хипоехоична промена и/или задебљана тетива или лигамент на њеном коштаном припоју што се може видети појачаним доплерским сигналом и/или коштаним променама (39). Повећана прокрвљеност представља основно својство позитивног доплер сигнала код ентезитиса. С друге стране, ентезофити, ерозије и калцификације сматрају се хроничним променама и могу се видети и на класичним радиографима (40, 41, 42, 43).



Као што смо већ нагласили, када је реч о откривању ентезитиса код пацијената са псоријазом, важно је нагласити да се ентезитис може јавити и пре манифестација псоријазног артритиса (44). Због тога, код пацијената са псоријазом могу се развити и проћи инфламаторне лезије као што су синовитис, ентезитис, теносиновитис, сакроилиитис, дактилитис и спондилитис, без знакова и симптома (45, 46). Идентификација пацијената са субклиничким псоријазним артритисом због тога представља изазов за здравствене раднике.

Ултразвуком се могу открити ентезитиси код пацијената са псоријазом и без симптома који потичу од патологије зглобова (47). Код пацијената са псоријазом и без мишићнокоштаних манифестација, ентезитис је у једној студији откривен чешће у поређењу са контролном групом (62,5% према 39,1%). С друге стране, ентезни колор доплер сигнал детектован је чешће код пацијената са псоријазом у поређењу са контролном групом (7,4% у односу на 0%) (48). У другој студији, ентезитис и колор доплер сигнал такође су чешће откривени код пацијената са псоријазом у поређењу са здравим контролама прилагођеним према полу и старости (49).

Ентезитис Ахилове тетиве представља најчешће подручје са ентезитисом. Код болесника са псоријазом, ултразвучним испитивањем откривене су абнормалности ентеза код 33% пацијената у регији инсерције Ахилове тетиве за калканеус. Међутим, ове абнормалности нису идентификоване током рутинског клиничког прегледа (47). У другом истраживању такође су аутори показали да је болесницима са псоријазом без клиничких знакова ентезитиса, ултразвуком откривено задебљање Ахилове тетиве (50).

Рана детекција ентезитиса код пацијената са псоријазом може предвидети каснији развој псоријазног артритиса. У једној студији, кохорта од 30 псоријатичних пацијената процењена је GUESS и клиничком проценом, а након 3,5 године 23% је развило псоријазни артритис. Ови пацијенти који су развили псоријазни артритис имали су значајно виши GUESS резултат на почетку и дебљину квадрицепс тетиве која би могла бити предиктор каснијег развоја артритиса (51). Десет одсто пацијената са псоријазом који су развили псоријазни артритис имало је почетну оцену GUESS скорa 49 (52).

У студијама је показано да је псоријаза повезана значајно са квалитетом живота ових пацијената у смислу да је тежи степен псоријаза повезан са лошијим квалитетом живота, односно са дискомфором, телесним и психичким проблемима и смањеном продуктивношћу ових пацијената (53, 54). У једној од студија, код египатских пацијената са псоријазом (55), DLQI код пацијената се кретао од 1 до 26, а псоријаза није имала утицаја на DLQI односно на квалитет живота код свега 0,7% пацијената, мали ефекат је регистрован у 10,6% пацијената, умерен ефекат у 28,1% пацијената, врло велик ефекат у 54% пацијената и изузетно велики ефекат у 6,6%. У свим овим истраживањима откривена је значајна директна повезаност између PASI и DLQI. Већи број пацијената у нашој групи који су имали низак резултат DLQI може се објаснити чињеницом да наши пацијенти који су имали псоријазу нису имали симптоме који сугеришу на псоријазни артритис, а самим тим су имали и бољи квалитет живота.

У нама доступној литератури нисмо успели да нађемо студије које су истраживале повезаност MASEI и GUESS скорова са DLQI код пацијената са псоријазом. Ова студија самим тим има велики значај, јер повезује степен ентезитичних промена са квалитетом живота.

Код пацијената са псоријазом у овој студији животно доба није имало утицај на квалитет живота, као ни трајање болести. Међутим, проширеност псоријаза (процењена PASI скором) значајно је утицала на квалитет живота пацијената са псоријазом. Јачина бола (процењена VAS скалом) утиче такође на квалитет живота. Ултразвучни налаз ентезитиса (процењено кроз MASEI и GUESS скорове) утиче на

квалитет живота. MASEI већег клиничког значаја (већи од 18) мање утиче на квалитет живота него MASEI мањег клиничког значаја (мањи од 18). MASEI мањи од 18 више утиче на квалитет живота него MASEI већег клиничког значаја, што се може објаснити чињеницом да је значај ултразвучног скрининга на ентезитис управо у томе. Нешто што се клинички не детектује а ултразвуком да, има велики клинички значај.

На ултразвучни налаз ентезитиса (MASEI и GUESS скорови) пацијената са псоријазом животно доба болесника не утиче. Међутим, трајање болести утиче на ултразвучни налаз ентезитиса. Проширеност псоријазе (PASI скор) не утиче на ултразвучни налаз ентезитиса. Интензитет болова (процењена VAS скалом) не утиче на ултразвучни налаз ентезитиса (MASEI и GUESS скорови). Ништа их не боли (субклинички ентезитис).

Код пацијената са псоријазом и без доказаног псоријазног артритиса од скрининг упитника за ентезитис процењен кроз MASEI и GUESS скор, предилекциони значај за ултразвучни налаз ентезитиса имају EAPR, PEST, PASQ, PASE и ToPAS упитник.

Насупрот овоме, слично као и код њих, код пацијената са псоријазом и псоријазним артритисом у овој студији животно доба није имало утицај на квалитет живота, док је трајање болести значајно утицало. Проширеност псоријазе (процењена PASI скором) значајно је утицала на квалитет живота пацијената са псоријазним артритисом. Јачина бола (процењена VAS скалом) утиче такође на квалитет живота. Ултразвучни налаз ентезитиса (процењено кроз MASEI и GUESS скорове) утиче на квалитет живота. MASEI већег клиничког значаја (већи од 18) мање утиче на квалитет живота него MASEI мањег клиничког значаја (мањи од 18). MASEI мањи од 18 више утиче на квалитет живота него MASEI већег клиничког значаја, што се може објаснити и овде чињеницом да је значај ултразвучног скрининга на ентезитис управо у томе што нешто што се клинички не детектује а ултразвуком да, има велики клинички значај

Литературно је показано да ранији почетак псоријазе доводи до значајних психичких оптерећења са честим развојем депресије и социјалном дискриминацијом (56). Тако да се тај притисак може одржавати и у каснијем животном добу, па због тога квалитет живота може али и не мора да зависи од старости код ових пацијената, јер је та психичка компонента утицаја псоријазе на квалитет живота најчешће присутна током читавог живота. У другој бразилској студији код пацијената са псоријазом показано је да дужина трајања болести и почетак што раније у младости имају велики утицај на квалитет живота (57).

Проширеност псоријазе (исказана PASI скором) показује позитивну корелацију са квалитетом живота пацијената са псоријазом (58, 59). Одсуство корелације забележено је код арапских пацијената, вероватно због гардеробе која прекрива већину видљивих делова тела, тако да та наруженост од постојања плакова нема довољно утицаја на социјалну компоненту, што им помаже да се лакше изборе са кожным променама и њиховим психичким и естетским утицајем (60).

Скрининг упитници за псоријазни артритис (EAPR, PEST, PASQ, PASE и ToPAS) са великом сензитивношћу указују на пацијенте са псоријазом код којих постоји псоријазни артритис као компликација (61, 62, 63, 64, 65, 66, 67). Они се лако примењују и служе за брзу оријентацију о могућем постојању псоријазног артритиса. Као и код наших пацијената, други аутори су показали да пацијенти који имају псоријазни артритис имају значајно више вредности ових скорова у поређењу са онима који су без овог артритиса. Због тога, ови упитници имају велики значај да рано укажу на могуће постојање псоријазног артритиса, док сигурна дијагноза још није ни постављена.

С друге стране, као што смо већ више пута нагласили, за дефинитивну потврду постојања псоријазног артритиса потребно је урадити ултразвучну дијагностику зглобова и припоја тетива и проценити постојање ентезитичних промена. У те сврхе се успешно користе различити скорови, али два најкоришћенија су MASEI и GUESS (69). Они су показали да имају значајно више вредности код пацијената са псоријазним артритисом у односу на пацијенте који имају само кожни облик псоријазе или у односу на здраве контроле (68, 70, 71).

## 7. ЗАКЉУЧАК

1. Значајна корелација MASEI и GUESS скорова са DLQI код пацијената са псоријазом и псоријазним артритисом иде у прилог томе да ултразвучно испитивање ентезитичних промена има веома значајно место у дијагностици и планирању терапије ових пацијената.
2. Код пацијената са псоријазом и без доказаног псоријазног артритиса:
  - животна доба и трајање болести не утичу на квалитет живота; проширеност псоријазе (PASI) и јачина бола (VAS) утичу на квалитет живота; ултразвучни налаз ентезитиса (MASEI и GUESS скор) утичу на квалитет живота; MASEI мањег клиничког значаја више утиче на квалитет живота него MASEI већег клиничког значаја.
  - старост болесника не утиче на ултразвучни налаз ентезитиса (MASEI и GUESS); трајање болести утиче на ултразвучни налаз ентезитиса (MASEI и GUESS); проширеност псоријазе (PASI) не утиче на ултразвучни налаз ентезитиса (MASEI и GUESS); интензитет бола (VAS) и ултразвучни налаз ентезитиса (MASEI и GUESS) нису повезани.
  - од скрининг упитника за ентезитис процењен кроз MASEI скор, највећи предилекциони значај за ултразвучни налаз ентезитиса има EAPR, затим PEST, PASQ, PASE и најмањи ToPAS упитник; односно од скрининг упитника за ентезитис процењен кроз GUESS скор, највећи предилекциони значај за ултразвучни налаз ентезитиса има PASE, затим EARP, PASQ, ToPAS и најмањи PEST упитник.
3. Код пацијената са псоријазом и псоријазним артритисом:
  - животна доба не утиче на квалитет живота, док трајање псоријазе и проширеност псоријазе (PASI) утиче на квалитет живота; јачина бола (процењена кроз VAS) утиче такође на квалитет живота; ултразвучни налаз ентезитиса (процењено кроз укупан MASEI и GUESS скор) утиче на квалитет живота. MASEI већег клиничког значаја у псоријазном артритису (већи од 18) мање утиче на квалитет живота него MASEI мањег клиничког значаја (мањи од 18).
  - животна доб болесника утиче на ултразвучни налаз ентезитиса у псоријазном артритису (MASEI и GUESS скор); трајање болести утиче на ултразвучни налаз ентезитиса у псоријазном артритису (MASEI и GUESS скор); проширеност псоријазе (PASI скор) не утиче на ултразвучни налаз ентезитиса у псоријазном артритису (MASEI и GUESS скор); интензитет болова (VAS скала) не утиче на ултразвучни налаз ентезитиса (MASEI скор). Ништа их не боли (субклинички ентезитис).
  - од скрининг упитника за ентезитис процењен кроз MASEI скор, највећи предилекциони значај за ултразвучни налаз ентезитиса има EARP, затим PEST, PASQ, PASE и најмањи ToPAS упитник; од скрининг упитника за ентезитис процењен кроз GUESS скор, највећи предилекциони значај за ултразвучни налаз ентезитиса има EAPR, затим PASE, ToPAS, PASQ и PEST упитник подједнако.
4. На крају се може закључити да пацијенти са дугогодишњом псоријазом требају да буду подвргнути ултразвучном прегледу зглобова и припоја тетива, односно да се испита могући развој ентезитичних промена, а све са циљем што ранијег дијагностиковања развоја псоријазног артритиса и што ранијег започињања

терапије. Тиме би се значајно поправио квалитет живота пацијената, али и њихова боља функционална способност и продуктивност на послу. Међутим, на основу наших налаза, код свих пацијената са псоријазом требало би веома рано кренути са ултразвучним прегледима ентеза, како би се веома рано ухватио развој артритиса.

## ✓ 8. ЛИТЕРАТУРА

1. Holubar K. Psoriasis and parapsoriasis: since 200 and 100 years, respectively. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17(2):126-127.
2. Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(4):314-320.
3. Schäfer T. Epidemiology of psoriasis: Review and the German perspective. *Dermatology*. 2006;212(4):327-337.
4. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):535-546.
5. Gibbs S. Skin disease and socioeconomic conditions in rural Africa: Tanzania. *Int J Dermatol*. 1996;35(9):633-9. 3. Danielsen K, Olsen AO, Wilsgaard T, Furberg AS.
6. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *Br J Dermatol*. 2013;168:1303-10.
7. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life R G B Langley, G G Krueger, C E M Griffiths *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl II):ii18-ii23. doi: 10.1136/ard.2004.033217
8. Introduction: History of psoriasis and psoriasis therapy Alissa Cowden and Abby S. Van Voorhees University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104, USA
9. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease Study 2010: Results by Cause 1990-2010. Seattle: IHME; 2012.
10. Capon F, Burden AD, Trembath RC, Barker JN. Psoriasis and other complex trait dermatoses: from Loci to functional pathways. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 2):915-922.
11. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*. 2005;125(1):61-67.
12. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol*. 2005;141(12):1527-1534.
13. Malerba M, Gisondi P, Radaeli A, Sala R, Calzavara Pinton PG, Girolomoni G. Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2006;155(6):1165-1169.
14. Pearce DJ, Morrison AE, Higgins KB, et al. The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. *J Dermatolog Treat*. 2005;16(5-6):319-323.
15. Alexandroff AB, Pauriah M, Camp RDR, Lang CC, Struthers AD, Armstrong DJ. More than skin deep: Atherosclerosis as a systemic manifestation of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009;161(1):1-7.
16. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:66-73.
17. Delin Ran, Minglong Cai, Xuejun Zhang  
Precision Clinical Medicine, Volume 2, Issue 2, June 2019, Pages 120-130, Published: 24 June 2019
18. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of

- care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:826-850.
19. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest.* 2004;113(12):1664-1675.
  20. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496-509. 99
  21. Bowcock AM, Cookson WOCM. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet.* 2004;13 Spec No:R43-R55.
  22. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet.* 1997;6(5):813-820.
  23. Sabat R, Philipp S, Höflich C, et al. Immunopathogenesis of psoriasis.ref 55. *Exp Dermatol.* 2007;16(10):779-798.
  24. Loffredo S, Ayala F, Marone GC, Genovese A, Marone G. Immunopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis and pharmacological perspectives. *Reumatismo.* 2007;59(SUPPL. 1):28-39.
  25. Ilkovitch D. Role of immune-regulatory cells in skin pathology. *J Leukoc Biol.* 2011;89(1):41-49.
  26. Peternel S, Kaštelan M. Immunopathogenesis of psoriasis: Focus on natural killer T cells. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2009;23(10):1123-1127.
  27. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis--recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(1 Suppl 1):S94-S100.
  28. Kuek A, Hazleman BL, Ostör AJK. Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J.* 2007;83(978):251-260.
  29. Williams JP, Meyers JA. Immune-mediated inflammatory disorders (I.M.I.D.s): the economic and clinical costs. *Am J Manag Care.* 2002;8(21 Suppl):S664-S681; quiz S682-S685.
  30. Vanizor Kural B, Örem A, Çimşit G, Uydu HA, Yandi YE, Alver A. Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clin Chim Acta.* 2003;332(1-2):23-30.
  31. Dupont WD, Plummer WD. Power and sample size calculations for studies involving linear regression. *Controlled Clinical Trials* 1998; 589-601.
  32. Malik S, Wong ND, Franklin S, Pio J, Fairchild C, Chen R. Cardiovascular Disease in U.S. Patients With Metabolic Syndrome, Diabetes, and Elevated C-Reactive Protein. *Diabetes Care.* 2005;28(3):690-693
  33. Chodorowska G, Wojnowska D, Juskiewicz-Borowiec M. C-reactive protein and alpha2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18(2):180-183. 100
  34. Schön MP, Boehncke W-H. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2005;352(18):1899-1912.
  35. Griffiths CEM, Christophers E, Barker JNWN, et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. In: *British Journal of Dermatology.* Vol 156. ; 2007:258-262.
  36. Martin BA, Chalmers RJ, Telfer NR. How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis? *Arch Dermatol.* 1996;132(6):717-718.
  37. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol.* 1992;128(1):39-42.
  38. Hagforsen E, Mustafa A, Lefvert AK, Nordlind K, Michaëlsson G. Palmoplantar pustulosis: An autoimmune disease precipitated by smoking? *Acta Derm Venereol.* 2002;82(5):341-346.

39. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, et al. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol.* 2003;120(4):627-632.
40. Sehgal VN, Verma P, Sharma S, et al. Acrodermatitis continua of Hallopeau: Evolution of treatment options. *Int J Dermatol.* 2011;50(10):1195-1211.
41. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2):206-212.
42. Tan EST, Chong WS, Tey HL. Nail psoriasis: A review. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13(6):375-388.
43. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(3):450-456.
44. Weisenseel P, Laumbacher B, Besgen P, et al. Streptococcal infection distinguishes different types of psoriasis. *J Med Genet.* 2002;39(10):767-768.
45. Weisman S, Pollack CR, Gottschalk RW. Psoriasis disease severity measures: comparing efficacy of treatments for severe psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2003;14(3):158-165.
46. Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(3):369-375.
47. Jose RM, Roy DK, Vidyadharan R, Erdmann M. Burns area estimation - An error perpetuated. *Burns.* 2004;30(5):481-482.
48. Fredriksson T, Pettersson U. *Severe Psoriasis--Oral Therapy with a New Retinoid.* Vol 157. 1978. 101
49. Anstey A V, Kragballe K. Retrospective assessment of PASI 50 and PASI 75 attainment with a calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment. *Int J Dermatol.* 2006;45(8):970-975.
50. Feldman SR. A quantitative definition of severe psoriasis for use in clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2004;15(1):27-29.
51. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(1):1-10.
52. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(3):401-407.
53. Unaeze J, Nijsten T, Murphy A, Ravichandran C, Stern RS. Impact of psoriasis on health-related quality of life decreases over time: an 11-year prospective study. *J Invest Dermatol.* 2006;126(7):1480-1489.
54. Nijsten T, Margolis DJ, Feldman SR, Rolstad T, Stern RS. Traditional systemic treatments have not fully met the needs of psoriasis patients: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(3 Pt 1):434-444.
55. Reich K, Griffiths CEM. The relationship between quality of life and skin clearance in moderate-to-severe psoriasis: lessons learnt from clinical trials with infliximab. *Arch Dermatol Res.* 2008;300(10):537-544.
56. Basavaraj KH, Navya MA, Rashmi R. Stress and quality of life in psoriasis: an update. *Int J Dermatol.* 2011;50(7):783-792.
57. Zachariae R, Zachariae H, Blomqvist K, et al. Self-reported stress reactivity and psoriasis-related stress of Nordic psoriasis sufferers. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18(1):27-36.



58. Consoli SM, Rolhion S, Martin C, et al. Low levels of emotional awareness predict a better response to dermatological treatment in patients with psoriasis. *Dermatology*. 2006;212(2):128-136.
59. Fernandez-Peñas P, Jones-Caballero M, Espallardo O, García-Díez A. Comparison of Skindex-29, Dermatology Life Quality Index, Psoriasis Disability Index and Medical Outcome Study Short Form 36 in patients with mild to severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012;166(4):884-887.
60. Jankovic S, Raznatovic M, Marinkovic J, et al. Health-related quality of life in patients with psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 15(1):29-36
61. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014; 32(3): 343-50.
62. Haroon M, Kirby B, Fitzgerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(5): 736–40.
63. Menter MA, Armstrong AW, Gordon KB, et al. Common and Not-So-Common Comorbidities of Psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 2018; 37 (2S): S48-S51.
64. Scotti L, Franchi M, Marchesoni A, et al. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2018. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.01.003.
65. Rouzaud M, Sevrain M, Villani AP, et al. Is there a psoriasis skin phenotype associated with psoriatic arthritis? Systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28 Suppl 5: 17-26.
66. Wilson FC, Icen M, Crowson CS et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2009; 61:233–9.
67. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 1045-50.
68. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity and specificity of the CASPAR Criteria for psoriatic arthritis in a family medicine clinic setting. *The Journal of Rheumatology* 2008; 35:10: 2069-70.
69. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:778–83.
70. Coates LC, Hodgson R, Conaghan PG, et al. MRI and ultrasonography for diagnosis and monitoring of psoriatic arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2012; 26: 805–22.
71. Poggenborg RP, Østergaard M, Terslev L. Imaging in Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2015; 41(4):593-613.
72. Aleo E, Migone S, Prono V. Imaging Techniques in Psoriatic Arthritis: Update 2012-2014 on Current Status and Future Prospects. *J Rheumatol* 2015; 93: 53-6.
73. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 17: 30627-33.
74. Sakkas L, Alexiou I, Simopoulou T, et al. Enthesitis in psoriatic arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2013; 43 (3): 325–34.
75. Højgaard P, Klokke L, Orbai AM, et al. A systematic review of measurement properties of patient reported outcome measures in psoriatic arthritis: A GRAPPA-OMERACT initiative. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 47 (5): 654-65.

76. Gutierrez M, Filippucci E, DeAR, et al. Subclinical enthesal involvement in patients with psoriasis: an ultrasound study. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40(5): 407–12.
77. Ash ZR, Tinazzi I, Gallego CC, et al. Psoriasis patients with nail disease have a greater magnitude of underlying systemic subclinical enthesopathy than those with normal nails. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(4):553–6.
78. D'Agostino MA, Aegerter P, Bechara K, et al. How to diagnose spondyloarthritis early? Accuracy of peripheral enthesitis detection by power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(8):1433–40.
79. Elalouf O, Bakirci S, Touma Z, et al. Psoriatic Arthritis Sonographic Enthesitis Scores – Systematic Review of the Literature. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (suppl 10): 254-6.
80. de Miguel E, Cobo T, Munoz-Fernandez S. Validity of enthesitis ultrasound assessment in
81. spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:169–74.
82. Kane D, Grassi W, Sturrock R, Balint PV. A brief history of musculoskeletal ultrasound: from bats and ships to babies and hips. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43 (7): 931-933
83. Kang T, Horton I, Emery P, Wakefield RJ. Value of Ultrasound in Rheumatologic Diseases. *J Korean Med Sci* 2013; 28 (4): 497-507
84. van Holsbeeck MT, Introcasio JH. *Musculoskeletal ultrasound*. 2 ed. Mosby, A division of Harcourt Health Sciences, St Louis, London, Philadelphia, Sydney, Toronto, 2001: p 1-21
85. Skrobanja B. Fizika ultrazvuka i aparata za dijagnostiku pomoću ultrazvuka. U: *Ultrazvuk u medicini*. Marković A., gl. ured. Elit Media, Beograd, 2001, p 3-12
86. Adašević S. Karakteristije ultrazvučne slike, artefakti i mogućnost korekcije. U: *Ultrazvuk u medicini*. ;arkovićA., gl. ured. Elit Media, Beograd, 2001, p 13- 15
87. Ristović M. Ultrazvučne sonde, tipovi I trend razvoja. U: *Ultrazvuk u medicini*. Marković A, gl. ured. Elit Media, Beograd, 2001, p 17-21
88. Terslev L, von der Recke P, Torp-Pederson S, Koenig MJ, Bliddal H. Diagnostic sensitivity and specificity of Doppler ultrasound in Rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35 (1): 49-53
89. Thiele R. Doppler ultrasonography in rheumatology: adding color to the picture. *J Rheumatol* 2008; 35 (1): 8-10
90. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, Cosgrove DO, Blomley MJ, Marsters PA, et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (4): 1107-1116
91. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (10): 2958-2967
92. Torp-Pederson ST, Terslev L. Settings and artefacts relevant in colour/power Doppler ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (2): 143-149
93. Balint PV, Mandl P, Kane D. "All that glistens is not gold"--separating artefacts from true Doppler signals in rheumatological ultrasound. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (2): 141-142
94. 13.Jansson T, Persson HW, Lindström K. Movement artefact suppression in blood perfusion measurements using a multi-frequency technique. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28 (1): 69-79

95. Schmidt WA. Value of sonography in diagnosis of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 357 (9262): 1056–1057
96. Kane D, Grassi W, Sturrock R, Balint PV. Musculoskeletal ultrasound—a state of the art review in rheumatology. Part 2: Clinical indications for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43 (7): 829–838
97. Grassi W, Salaffi F, Filippucci E. Ultrasound in rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19 (3): 467–85
98. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter’s disease, the intestinal arthropathies, and Behcet’s syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53 (5): 343-364
99. Claudepierre P, Wendling D, Breban M, Dougados M. Ankylosing spondylitis, spondyloarthropathy, spondyloarthritis, or spondyloarthritis: what’s in a name? *Joint Bone Spine* 2012; 79 (6): 534-535
100. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011; 377 (9783): 2127-2137
101. Zorab PA. The Historical and Prehistorical Background of Ankylosing Spondylitis. *Proc R Soc Med.* 1961; 54 (5): 415–420
102. Kellgren JH. Diagnostic criteria for population studies. *Bull Rheum Dis.* 1962; 13: 291-292
103. Blumberg BS, Bunim JJ, Calkins E, Pirani CL, Zvaifler NJ. Nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (tentative) accepted by the American Rheumatism Association. *Bull Rheum Dis* 1964; 14: 339-340
104. Benett PH., Burch TA. Population studies of the rheumatic diseases. *Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1968, p. 456–457*
105. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondyloarthritis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27 (4): 361-368
106. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critère diagnostique des spondylarthropathies. *Rev Rhum* 1990; 57 (2): 85-89
107. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34 (10): 1218-1230
108. Kidd B, Cawley M. Delay in diagnosis of spondylarthritis. *Br J Rheumatol* 1988; 27 (3): 230-232
109. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10 years of follow-up. *J Rheumatol* 1988; 15 (7): 1109-1114
110. Olivieri I, Pasero G. Longstanding isolated juvenile onset HLA-B27 associated peripheral enthesitis. *J Rheumatol* 1992; 19 (1): 164-165
111. Olivieri I, Salvaran iC, Cantini F, Ciancio G, Padula A. Ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathies: a clinical review and description of a disease subset with older age at onset. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13 (4): 280-284
112. Ward M. Functional disability predicts total costs in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (1): 223-231
113. Wendling D. Ankylosing spondylitis without radiological sacroiliitis: a (re)current problem. *Joint Bone Spine* 2006; 73 (6): 584–586
114. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classifi-

cation criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (6): 777–783

115. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011, 70 (1): 25–31
116. Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, Listing J, et al. Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: results of the ESTHER trial at week 48. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (7): 1257–1263
117. Van der Heijde D, Machado P, Braun J, Hermann KG, Baraliakos X, Hsu B, et al. MRI inflammation at the vertebral unit only marginally predicts new syndesmophyte formation: a multilevel analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (3): 369–373
118. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at 8 years. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (11): 3413–3418
119. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (8): 1369–1374
120. Aydin SZ, Maksymowych WP, Bennett AN, McGonagle D, Emery P, Marzo-Ortega H. Validation of the ASAS criteria and definition of a positive MRI of the sacroiliac joint in an inception cohort of axial spondyloarthritis followed up for 8 years. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (1): 56–60
121. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (8): 2665–2673
  
122. Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (1): 6–16
123. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64 (10): 1431-1435
124. Braun J, Marthias B, Remingler G, Eggens U, rudwaleit M, Distler A, Sieper L. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (1): 58-67
125. Gran JT, Ostensen M. Spondyloarthritides in females. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12 (4): 695-715
126. Kidd B, Mullee M, Frank A, Cawley M. Disease expression of ankylosing spondylitis in males and females. *J Rheumatol* 1988; 15 (9): 1407- 1409
127. de Carvalho HM, Bortoluzzo AB, Goncalves CR, da Silva JA, Ximenes AC, Bertolo MB, et al. Brazilian Registry on Spondyloarthritis. Gender characterization in a large series of Brazilian patients with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* 2012; 31 (4): 687–695

128. Geirsson AJ, Eyjolfsdottir H, Bjornsdottir G, Kristjansson K, Gudbjornsson B. Prevalence and clinical characteristics of ankylosing spondylitis in Iceland: a nationwide study. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28 (3): 333–340
129. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53 (4): 650-657
130. Lebowitz MG, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Kavanaugh A, Langley RG, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70 (5): 871-881
131. Gran JT, Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rhum* 1993; 22 (5): 319-334
132. Khan MA. HLA-B27 and its subtypes in world populations. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7 (4): 263-269
133. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012; 38 (3): 441-476
134. Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC), Reveille JD, Sims AM, Danoy P, Evans DM, Leo P, Pointon JJ, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42 (2): 123–127
135. Sims AM, Timms AE, Bruges-Armas J, Burgos-Vargas R, Chou CT, Doan T et al. Prospective meta-analysis of interleukin 1 gene complex polymorphisms confirms associations with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (9): 1305–1309
136. Pointon JJ, Harvey D, Karaderi T, Burgos-Vargas R, Chou CT, Doan T et al. The chromosome 16q region associated with ankylosing spondylitis includes the candidate gene tumour necrosis factor receptor type 1-associated death domain (TRADD). *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (9): 1243–1246
137. Zinovieva E, Bourgain C, Kadi A, Letourneur F, Izac B, Said-Nahal R et al. Comprehensive linkage and association analyses identify haplotype, near to the TNFSF15 gene, significantly associated with spondyloarthritis. *PLoS Genet* 2009; 5 (6): e1000528
138. Pointon JJ, Harvey D, Karaderi T, Appleton LH, Farrar C, Stone MA, et al. Elucidating the chromosome 9 association with AS; CARD9 is a candidate gene. *Genes Immun* 2010; 11 (6): 490–496
139. Hermann E, Yu DT, Meyer zum Buschenfelde KH, Fleischer B. HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Lancet* 1993; 342 (8872): 646–650
140. May E, Dorris ML, Satumtira N, Iqbal I, Rehman MI, Lightfoot E, et al. CD8 $\alpha\beta$  T cells are not essential to the pathogenesis of arthritis or colitis in HLA-B27 transgenic rats. *J Immunol* 2003; 170 (2): 1099–1105
141. Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, Tran TM, Sharma R, Dressel R, et al. Spondylarthritis in HLA-B27/human  $\beta$ 2-microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (7): 1977–1984
142. Kollnberger S, Bird LA, Roddis M, Hacquard-Bouder C, Kubagawa H, Bodmer HC, et al. HLA-B27 heavy chain homodimers are expressed in HLA-B27 transgenic rodent models of spondyloarthritis and are ligands for paired Ig-like receptors. *J Immunol* 2004; 173 (3): 1699–1710

143. Chan AT, Kollnberger SD, Wedderburn LR, Bowness P. Expansion and enhanced survival of natural killer cells expressing the killer immunoglobulin-like receptor KIR3DL2 in spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (11): 3586–3595
144. Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22 (2): 126–132.;
145. Merino E, Galocha B, Vazquez MN, Lopez de Castro JA. Disparate folding and stability of the ankylosing spondylitis-associated HLA-B\*1403 and B\*2705 proteins. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (12): 3693–3704
146. Mear JP, Schreiber KL, Munz C, Zhu X, Stevanović S, Rammensee HG, et al. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol* 1999; 163 (3): 6665–6670
147. Dangoria NS, DeLay ML, Kingsbury DJ, Mear JP, Uchanska-Ziegler B, Ziegler A, et al. HLA-B27 misfolding is associated with aberrant intermolecular disulfide bond formation (dimerization) in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 2002; 277 (26): 23459–23468
148. Turner MJ, Sowders DP, DeLay ML, Mohapatra R, Bai S, Smith JA, et al. HLA-B27 misfolding in transgenic rats is associated with activation of the unfolded protein response. *J Immunol* 2005; 175 (4): 2438–2448
149. Smith JA, Turner MJ, DeLay ML, Klenk EI, Sowders DP, Colbert RA, et al. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response are linked to synergistic IFN- $\beta$  induction via X-box binding protein 1. *Eur J Immunol* 2008; 38 (5): 1194–1203
150. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (9): 2633–2643
151. De Rycke L, Vandooren B, Kruithof E, De Keyser F, Veys EM, Baeten D. Tumor necrosis factor  $\alpha$  blockade treatment down-modulates the increased systemic and local expression of Toll-like receptor 2 and toll-like receptor 4 in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (7): 2146–2158
152. McGonagle D, Lories RJ, Tan AL, Benjamin M. The concept of a synovioentheseal complex and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum* 2007; 56 (8): 2482–2491
153. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 2006; 3 (8): e297
154. Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Demetter P, Van Damme N, Cuvelier C, et al. Immunomodulatory effects of antitumor necrosis factor alpha therapy on synovium in spondylarthropathy: histologic findings in eight patients from an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (1): 186–195
155. Kruithof E, De Rycke L, Roth J, Mielants H, Van den Bosch F, De Keyser F, et al. Immunomodulatory effects of etanercept on peripheral joint synovitis in the spondylarthropathies. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (12): 3898–3909
156. Kruithof E, Baeten D, Van den Bosch F, Mielants H, Veys EM, De Keyser F. Histological evidence that infliximab treatment leads to downregulation of inflammation and tissue remodelling of the synovial membrane in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (4): 529–536
157. Sims AM, Timms AE, Bruges-Armas J, Burgos-Vargas R, Chou CT, Doan T, et al; International Genetics of Ankylosing Spondylitis. Prospective meta-analysis of in-

- terleukin 1 gene complex polymorphisms confirms associations with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (9): 1305–1309
158. Hueber AJ, Asquith DL, Miller AM, Reilly J, Kerr S, Leipe J, et al. Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium. *J Immunol* 2010; 184 (7): 3336–3340
159. Appel H, Maier R, Wu P, Scheer R, Hempfing A, Kayser R, et al. Analysis of IL-17T cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther* 2011; 13 (3): R95
160. Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, van de Sande M, Tak PP, Cañete JD, et al. IL-17 positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (1): 99–109
161. Vandooren B, Kruithof E, Yu DT, Rihl M, Gu J, De Rycke L, et al. Involvement of matrix metalloproteinases and their inhibitors in peripheral synovitis and down-regulation by tumor necrosis factor  $\alpha$  blockade in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (9): 2942–2953
162. Vandooren B, Cantaert T, Noordenbos T, Tak PP, Baeten D. The abundant synovial expression of the ANK/RANKL/Osteoprotegerin system in peripheral spondylarthritis is partially disconnected from inflammation. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (3): 718–729
163. Vandooren B, Cantaert T, ter Borg M, Noordenbos T, Kuhlman R, Gerlag D, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  drives cadherin 11 expression in rheumatoid inflammation. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (10): 3051–3062
164. Vandooren B, Yeremenko N, Noordenbos T, Bras J, Tak PP, Baeten D. Mediators of structural remodeling in peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (12): 3534–3545
165. Sieper J, Appel H, Braun J, Rudwaleit M. Critical appraisal of assessment of structural damage in ankylosing spondylitis: implications for treatment outcomes. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (3): 649–656
166. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10 (5): R104
167. Maksymowich WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Østergaard M, Lambert RG. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (1): 93–102
168. Lories RJ, Derese I, Luyten FP. Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. *J Clin Invest* 2005; 115 (6): 1571–1579
169. Lories RJ, Luyten FP, de Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11 (2): 221
170. Girschick HJ, Guilherme L, Inman RD, Latsch K, Rihl M, Sherer Y, et al. Bacterial triggers and autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26 (48): S12–S17
171. Benjamin M, McGonagle D. The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol* 2009; 649: 57–70
172. Mladenović V. Spondiloartritis (Spondiloartropatije). 1. izdanje. Beograd: Institut za reumatologiju, Beograd, 2008. p: 9-240

173. Miron SD, Khan MA, Wiesen EJ, Kushner I, Bellon EM. The value of quantitative sacroiliac scintigraphy in detection of sacroiliitis. *Clin Rheumatol* 1983; 2 (4): 407–414
174. Goei The HS, Lemmens AJ, Goedhard G, Lokkerbol H, Rahmy A, Steven MM, et al. Radiological and scintigraphic findings in patients with a clinical history of chronic inflammatory back pain. *Skeletal Radiol* 1985; 14 (4): 243–248
175. Wanders AJ, Landewe RB, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the outcome measures in rheumatology clinical trials filter. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (8): 2622–2632
176. Van der Heijde D, Landewe R. Selection of a method for scoring radiographs for ankylosing spondylitis clinical trials, by the assessment in ankylosing spondylitis working group and OMERACT. *J Rheumatol* 2005; 32 (10): 2048–2049
177. Braun J, Landewé R, Hermann KG, Han J, Yan S, Williamson P, et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (5): 1646–1652
178. Creemers MCW, Franssen MJAM, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (1): 127–129
179. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath ankylosing spondylitis radiology index (BASRI); A new validated approach disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (12): 2263–2270
180. MacKay K, Brophy S, Mack C, Doran M, Calin A. The development and validation of a radiographic grading system for the hip in ankylosing spondylitis: the Bath ankylosing spondylitis radiology hip index. *J Rheumatol* 2000; 27 (12): 2866–2872
181. Braun J, Bollow M, Eggens U, König H, Distler A, Sieper J. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondylarthropathy patients. *Arthritis Rheum* 1994; 37 (7): 1039–1045
182. Braun J, Golder W, Bollow M, Sieper J, van der Heijde D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (6 suppl 28): S178–184
183. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (4): 1216–1223
184. Grigoryan M, Roemer FW, Mohr A, Genant HK. Imaging in Spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep* 2004, 6 (2): 102–109
185. Braun J, Khan MA, Sieper J. Enthesitis and ankylosis in spondyloarthropathy: What is the target of the immune response? *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (12): 985–994
186. Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localization in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *J Anat* 2001; 199 (pt5): 503–526
187. McGonagle D, Marzo-Otrega H, Benjamin M, Emery P. Report on the second international enthesitis workshop. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (4): 896–905



188. Benjamin M, Moriggl B, Brenner E, Emery P, McGonagle D, Redman S. The "entheses organ" concept: why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (10): 3306–3313
189. Canoso JJ. The premiere entheses. *J Rheumatol* 1998; 25 (7): 1254–1256
190. McGonagle D. Imaging the joint and entheses: insights into pathogenesis of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(2): ii 58–60
191. Benjamin M, McGonagle D. The entheses organ concept and its relevance to spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol* 2009; 649: 57–70
192. Balint PV, D'Agostino MA. Spondyloarthritis: a journey within and around the joint. *Rheumatology* 2012; 51 (7): vii 13–17
193. McGonagle D, Kham MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Cur Opin Rheumatol* 1999; 11 (4): 244–250
194. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007; 369 (9570): 1379–1390
195. Resnick D, Niwayama G. Entheses and enthesopathy. Anatomical, pathological and radiological correlation. *Radiology* 1983; 146 (1): 1–9
196. Watt I. Basic differential diagnosis of arthritis. *Eur Radiol* 1997; 7 (3): 344–351
197. Rojas-Vargas M, Munoz-Gomariz E, Escudero A, Font P, Zarco P, Almodovar R, et al., on behalf of REGISPONSER working group. First signs and symptoms of spondyloarthritis: data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early). *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48 (4): 404–440
198. Dougados M, d'Agostino MA, Benessiano J, Berenbaum F, Breban M, Claudepierre P, et al. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine* 2011; 78 (6): 598–603
199. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Diseases* 2002; 61 (10): 905–910
  
200. Mander M, Simpson JM, McLellan A, Walker D, Goodacre JA, Dick WC. Studies with an entheses index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1987; 46 (3): 197–202
201. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (2): 127–132
202. Gladman DD, Cook RJ, Schentag C, Feletar M, Inman RI, Hitchon C, et al. The clinical assessment of patients with psoriatic arthritis: results of a reliability study of the spondyloarthritis research consortium of Canada. *J Rheumatol* 2004; 31 (6): 1126–1131
203. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359 (9313): 1187–1193
204. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59 (5): 686–691
205. Olivieri I, Barozzi L, Padula A. Enthesiopathy: clinical manifestations, imaging and treatment. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12 (4): 665–681
206. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondyloarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (2): 523–533

207. D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. *Best Pract Clin Rheumatol* 2006; 20 (3): 473–486
208. Marzo-Hortega H, McGonagle D, O'Connor P & Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of enthesal pathology in resistant spondyloarthritis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (9): 2112–2117
209. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Pease C, Reece R, et al. The role of biomechanical factors and HLA-B27 in magnetic resonance imaging-determined bone changes in plantar fascia enthesopathy. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (2): 489–493
210. Kamel M, Eid H, Mansour R. Ultrasound detection of heel enthesitis: a comparison with magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 2003; 30 (4): 774–778
211. Erdem CZ, Sarikaya S, Erdem LO, Ozdolop SG, Gundagdu S. MR imaging features of foot involvement in ankylosing spondylitis. *Eur J Radiol* 2005; 53 (1): 110–119
212. Esheed I, Bollow M, McGonagle D, Tan AL, Althoff CE, Asbach P, et al. MRI of enthesitis of the appendicular skeleton in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (12): 1553–1559
213. Lehtinen A, Taavitsainen M, Leirisalo-Repo M. Sonographic analysis of enthesopathy in the lower extremities of patients with spondylarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12 (2): 143–148
214. Gibbon W, Long G. Ultrasound of the plantar aponeurosis (fascia). *Skeletal Radiol* 1999; 28 (1): 21–26
215. Grassi W, Filippucci E, Farina A, Salaffi F, Cervini C. Sonographic imaging of tendons. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (5): 969–976
216. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005; 32 (12): 2485–2487
217. Fiocco U, Cozzi L, Rubaltelli L, Rigon C, De Candia A, Tregnaghi A, et al. Long-term sonographic follow-up of rheumatoid and psoriatic proliferative knee joint synovitis. *Br J Rheumatol* 1996; 35 (2): 155–63
218. Balint PV, Sturrock RD. Inflamed retrocalcaneal bursa and Achilles tendonitis in psoriatic arthritis demonstrated by ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (12): 931–933
219. Frediani B, Falsetti P, Storri L, Allegri A, Bisogno S, Baldi F, et al. Ultrasound and clinical evaluation of quadriceps tendon enthesitis in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2002; 21 (4): 294–298
220. Genc H, Cakit BD, Tuncbilek I, Erdem HR. Ultrasonographic evaluation of tendons and enthesal sites in rheumatoid arthritis: comparison with ankylosing spondylitis and healthy subjects. *Clin Rheumatol* 2005; 24 (3): 272–277
221. Fournie B, Margarit-Coll N, Champetier de Ribes TL, Zabraniecki L, Jouan A, Vincent V, et al. Extrasynovial ultrasound abnormalities in the psoriatic finger. Prospective comparative power-doppler study versus rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2006; 73 (5): 527–531
222. Wiell C, Szkudlarek M, Hasselquist M, Møller JM, Vestergaard A, Nørregaard J, et al. Ultrasonography, magnetic resonance imaging, radiography, and clinical assessment of inflammatory and destructive changes in fingers and toes of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2007 ; 9 (6): R119
223. D'Agostino MA Role of ultrasound in the diagnostic work-up of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2012, 24 (4): 375–379

224. Arslan H, Sakarya ME, Adak B, Unal O, Sayarlioglu M. Duplex and color Doppler sonographic findings in active sacroiliitis. *Am J Roentgenol* 1999; 173 (3): 677–680
225. Alcalde M, Acebes JC, Cruz M, Gonzalez-Hombrado L, Herrero-Beaumont G, Sanchez-Pernaute OA. Sonographic Enthesitic Index of lower limbs is a valuable tool in the assessment of ankylosing spondylitis.. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1015–1019
226. De Miguel E, Cobo T, Munoz-Fernandez S, Naredo E, Usón J, Acebes JC, et al. Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (2): 169.174
227. D'Agostino MA. Ultrasound imaging in spondyloarthropathies, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 24 (2010) 693–700
228. Naredo E, Wakefield RJ, Iagnocco A, Terslev L, Filippucci E, Gandjbakhch F, et al. The OMERACT ultrasound task force: status and perspectives. *J Rheumatol* 2011; 38 (9): 2063–2067
229. Dougados M, D'Agostino MA, Benessiano J, Berenbaum F, Breban M, Claudepierre P, et al. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine* 2011; 78 (6): 598–603
230. Brockbank J, Stein M, Schentag C, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis* 2005; 64(2): 188-190
231. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis. Results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (3): 717–727
232. Hill Gaston JS, Lillicap MS. Arthritis associated with enteric infection. *Best Practice and Res Clin Rheumatol* 2003; 17 (2): 219-239
233. Zeidler H, Kuipers J, Kohler L. CHLAmydia-induced arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16 (4): 380-392
234. Leirisalo M, Skylv G, Kousa M, Voipio-Pulkki LM, Suoranta H, Nissilä M, et al. Followup study on patients with Reiter's disease and reactive arthritis, with special reference to HLA-B27. *Arthritis Rheum* 1982; 25 (3): 249-259
235. Mapstone R, Woodrow JC. HLA-B27 and acute anterior uveitis. *Br J Ophthalmol* 1975; 59 (9): 270-275
236. Rosenbaum JT. Uveitis. An internist's view. *Arch Intern Med* 1989; 149 (5): 1173-1176
237. Rothova A, van Venedaal WG, Linssen A, Glasius E, Kijlstra A, de Jong PT. Clinical features of acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1987;103 (2): 137- 145
238. Rosenbaum JT. Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis. *J Rheumatol* 1989; 16 (6): 792-796
239. Moller P, Vintje O, Olsen EG. HLA-B27, sacroiliitis and peripheral arthropathy in acute anterior uveitis. *Scand J Rheumatol* 1980; 9 (4): 234- 236
240. Pato E, Bañares A, Jover JA, Fernández-Gutiérrez B, Godoy F, Morado C et al. Undiagnosed spondyloarthropathy in patients presenting with anterior uveitis. *J Rheumatol* 2000; 27 (9): 2198-2202
241. Lindr R, Hoffmann A, Bruner R. Prevalence of the spondyloarthritides in patients with uveitis.. *J Rheumatol* 2004; 31 (11): 2226-2229.
242. Khan MA, Haroon M, Rosenbaum JT. Acute anterior uveitis and spondyloarthritis: More than meets the eye. *Curr Rheumatol Rep.* 2015; 17(9):59
243. Robinson PC, Claushuis TA, Cortes A, Martin TM, Evans DM, Leo P, et al. Genetic dissection of acute anterior uveitis reveals similarities and differences in asso-

- ciations observed with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2015 ; 67 (1): 140-151
244. Khan MA, Haroon M, Rosenbaum JT. Acute anterior uveitis and spondyloarthritis: more than meets the eye. *Curr Rheumatol Rep* 2015 17 (9): 536
245. Gran JT, Husby G, Hordvick M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromsø, northern Norway. *Ann Rheum Dis* 1985; 44 (6): 359-367
246. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2001; 61 (3): iii8-18
247. Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, et al. Measuring disease activity in ankylosing spondylitis: patient and physician have different perspectives. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44 (6): 789-795
248. Özgöçmen S, Gödekmerdan A, Özkurt-Zengin F. Acute phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2007; 74 (3): 249-253
249. Pasero G, Marson P. The antiquity of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24 (4): 351-353
250. Blumberg BS, Bunim JJ, Calcins E, Pirani CL, Zvaifler NJ. ARA nomenclature and classification of arthritis and rheumatism tentative. *Arthritis Rheum* 1964; 7: 93-97

#### Literatura diskusija:

1. Menter A. Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *Am J Manag Care.* 2016; 22(8 Suppl):216-24.
2. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015; 386(9997):983-94.
3. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol.* 2007;143(12):1493-9.
4. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2): 377-85.
5. Sewerin P, Brinks R, Schneider M, Haase I, Vordenbäumen S. Prevalence and incidence of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(2):286-7.
6. Calabresi E, Monti S, Governato G, Carli L. One year in review 2018: psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019; 37(2):167-78.
7. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017; 376(10):957-70.
8. Sakkas LI, Alexiou I, Simopoulou T, Vlychou M. Enthesitis in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(3):325-34.
9. Langenbruch A, Radtke MA, Gutknecht M, Augustin M. Does the Dermatology Life Quality Index (DLQI) underestimate the disease-specific burden of psoriasis patients? *Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(1):123-7.
10. Langenbruch A, Radtke MA, Krensel M, Jacobi A, Reich K, Augustin M. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2014;171(5):1123-8.
11. Raposo I, Torres T. Nail psoriasis as a predictor of the development of psoriatic arthritis. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(6):452-7.

12. Bakewell CJ, Olivieri I, Aydin SZ, Dejaco C, Ikeda K, Gutierrez M, Terslev L, et al; OMERACT Ultrasound Task Force. Ultrasound and magnetic resonance imaging in the evaluation of psoriatic dactylitis: status and perspectives. *J Rheumatol*. 2013;40(12):1951-7.
13. Baran R, Sigurgeirsson B. Psoriatic nail disease, a predictor of psoriatic arthritis. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):935-6.
14. Gossec L, Coates LC, de Wit M, Kavanaugh A, Ramiro S, Mease PJ, et al. Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(12):743-50.
15. Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:ii3-8.
16. Coates LC, Murphy R, Helliwell PS. New GRAPPA recommendations for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: process, challenges and implementation. *Br J Dermatol*. 2016;174(6):1174-8.
17. Poggenborg RP, Østergaard M, Terslev L. Imaging in Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):593-613.
18. Bagel J, Schwartzman S. Enthesitis and Dactylitis in Psoriatic Disease: A Guide for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(6):839-52.
19. Coates LC, Hodgson R, Conaghan PG, Freeston JE. MRI and ultrasonography for diagnosis and monitoring of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(6):805-22.
20. Elalouf O, Bakirci Ureyen S, Touma Z, Anderson M, Kaeley GS, Aydin SZ, Eder L. Psoriatic Arthritis Sonographic Enthesitis Instruments: A Systematic Review of the Literature. *J Rheumatol*. 2019;46(1):43-56.
21. de Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, Naredo E, Usón J, Acebes JC, et al. Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2):169-74.
22. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(10):905-10.
23. Finlay AY, Basra MKA, Piguet V, Salek MS. Dermatology life quality index (DLQI): a paradigm shift to patient-centered outcomes. *J Invest Dermatol*. 2012;132(10):2464-5.
24. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210-6.
25. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(10):905-10.
26. Baker H, Golding DN, Thompson M. Psoriasis and arthritis. *Br Med J*. 1963;2(5371):1527.
27. Elnady B, El Shaarawy NK, Dawoud NM, Elkhoully T, Desouky DE, ElShafey EN, et al. Subclinical synovitis and enthesitis in psoriasis patients and controls by ultrasonography in Saudi Arabia; incidence of psoriatic arthritis during two years. *Clin Rheumatol*. 2019;38(6):1627-35.
28. Elyoussfi S, Thomas BJ, Ciurtin C. Tailored treatment options for patients with psoriatic arthritis and psoriasis: review of established and new biologic and small molecule therapies. *Rheumatol Int*. 2016;36(5):603-12.
29. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):35-43.

30. Perrotta FM, Astorri D, Zappia M, Reginelli A, Brunese L, Lubrano E. An ultrasonographic study of enthesitis in early psoriatic arthritis patients naive to traditional and biologic DMARDs treatment. *Rheumatol Int.* 2016;36(11):1579-83.
31. Gisondi P, Tinazzi I, El-Dalati G, Gallo M, Biasi D, Barbara LM, Girolomoni G. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: a hospital-based case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(1):26-30.
32. Gutierrez M, Filippucci E, De Angelis R, Salaffi F, Filosa G, Ruta S, et al. Subclinical enthesal involvement in patients with psoriasis: an ultrasound study. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;40(5):407-12.
33. Aydin SZ, Ash ZR, Tinazzi I, Castillo-Gallego C, Kwok C, Wilson C, et al. The link between enthesitis and arthritis in psoriatic arthritis: a switch to a vascular phenotype at insertions may play a role in arthritis development. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):992-5.
34. Naredo E, Möller I, de Miguel E, Batlle-Gualda E, Acebes C, Brito E, Mayordomo L, et al. Ultrasound School of the Spanish Society of Rheumatology and Spanish ECO-APs Group. High prevalence of ultrasonographic synovitis and enthesopathy in patients with psoriasis without psoriatic arthritis: a prospective case-control study. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(10):1838-48.
35. Terslev L, Naredo E, Iagnocco A, Balint PV, Wakefield RJ, Aegerter P, et al; Outcome Measures in Rheumatology Ultrasound Task Force. Defining enthesitis in spondyloarthritis by ultrasound: results of a Delphi process and of a reliability reading exercise. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(5):741-8.
36. Yasser R, Yasser E, Hanan D, Nashwa el S, Rasker JJ. Enthesitis in seronegative spondyloarthropathies with special attention to the knee joint by MRI: a step forward toward understanding disease pathogenesis. *Clin Rheumatol.* 2011;30(3):313-22.
37. Gladman DD, Cook RJ, Schentag C, Feletar M, Inman RI, Hitchon C, Karsh J, Klinkhoff AV, et al. The clinical assessment of patients with psoriatic arthritis: results of a reliability study of the spondyloarthritis research consortium of Canada. *J Rheumatol.* 2004;31(6):1126-31.
38. Freeston JE, Coates LC, Helliwell PS, Hensor EM, Wakefield RJ, Emery P, Conaghan PG. Is there subclinical enthesitis in early psoriatic arthritis? A clinical comparison with power Doppler ultrasound. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(10):1617-21.
39. Østergaard M, Poggenborg RP. Magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis -- update on current status and future perspectives: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *J Rheumatol.* 2012;39(2):408-12.
40. Aydin SZ, Bas E, Basci O, Filippucci E, Wakefield RJ, Celikel C, et al. Validation of ultrasound imaging for Achilles enthesal fibrocartilage in bovines and description of changes in humans with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2165-8.
41. Wiell C, Szkudlarek M, Hasselquist M, Møller JM, Vestergaard A, Nørregaard J, et al. Ultrasonography, magnetic resonance imaging, radiography, and clinical assessment of inflammatory and destructive changes in fingers and toes of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(6):R119.
42. Kane D. The role of ultrasound in the diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2005;7(4):319-24.
43. Solivetti FM, Elia F, Teoli M, De Mutiis C, Chimenti S, Berardesca E, Di Carlo A. Role of contrast-enhanced ultrasound in early diagnosis of psoriatic arthritis. *Dermatology.* 2010;220(1):25-31.
44. Namey TC, Rosenthal L. Periarticular uptake of 99mtechnetium diphosphonate in psoriatics: correlation with cutaneous activity. *Arthritis Rheum.* 1976;19(3):607-12.

45. Erdem CZ, Tekin NS, Sarikaya S, Erdem LO, Gulec S. MR imaging features of foot involvement in patients with psoriasis. *Eur J Radiol.* 2008;67(3):521-5.
46. Palazzi C, Lubrano E, D'Angelo S, Olivieri I. Beyond early diagnosis: occult psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37(8):1556-8.
47. De Filippis LG, Caliri A, Lo Gullo R, Bartolone S, Miceli G, Cannavò SP, Borgia F, et al. Ultrasonography in the early diagnosis of psoriasis-associated enthesopathy. *Int J Tissue React.* 2005;27(4):159-62.
48. Naredo E, Möller I, de Miguel E, Batlle-Gualda E, Acebes C, Brito E, Mayordomo L, et al; Ultrasound School of the Spanish Society of Rheumatology and Spanish ECO-APs Group. High prevalence of ultrasonographic synovitis and enthesopathy in patients with psoriasis without psoriatic arthritis: a prospective case-control study. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(10):1838-48.
49. Gutierrez M, Filippucci E, De Angelis R, Salaffi F, Filosa G, Ruta S, Bertolazzi C, et al. Subclinical enthesal involvement in patients with psoriasis: an ultrasound study. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;40(5):407-12.
50. Ozcakar L, Cetin A, Inanici F, Kaymak B, Gurer CK, Kolemen F. Ultrasonographical evaluation of the Achilles' tendon in psoriasis patients. *Int J Dermatol.* 2005;44(11):930-2.
51. Tinazzi I, McGonagle D, Biasi D, Confente S, Caimmi C, Girolomoni G, Gisondi P. Preliminary evidence that subclinical enthesopathy may predict psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *J Rheumatol.* 2011;38(12):2691-2.
52. Girolomoni G, Gisondi P. Psoriasis and systemic inflammation: underdiagnosed enthesopathy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(Suppl. 1):3-8.
53. Korman NJ, Zhao Y, Pike J, et al. Relationship between psoriasis severity, clinical symptoms, quality of life and work productivity among patients in the USA. *Clin Exp Dermatol* 2016;41 :514-21.
54. Armstrong AW, Schupp C, Wu J, et al. Quality of life and work productivity impairment among psoriasis patients: findings from the National Psoriasis Foundation survey data 2003-2011. *PLoS One* 2012;7:e52935.
55. Eida AA, Elweshahib HM. Quality of life of Egyptian patients with psoriasis: a hospital based cross-sectional survey. *Egypt J Dermatol Venereol* 2016;36:11-17.
56. Kim GE, Seidler E, Kimball AB. Effect of Age at Diagnosis on Chronic Quality of Life and Long-Term Outcomes of Individuals with Psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(5):656-62.
57. Tejada Cdos S, Mendoza-Sassi RA, Almeida HL Jr, Figueiredo PN, Tejada VF. Impact on the quality of life of dermatological patients in southern Brazil. *An Bras Dermatol.* 2011;86(6):1113-21.
58. Wahl A, Loge JH, Wiklund I, Hanestad BR. The burden of psoriasis: a study concerning health-related quality of life among Norwegian adult patients with psoriasis compared with general population norms. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(5 Pt 1):803-8.
59. Choi J, Koo JY. Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2 Suppl):S57-61.
60. Raddadi AA, Jfri A, Samarghandi S, Matury N, Habibullah T, Alfarshoti M, Mahdi A. Psoriasis: Correlation between severity index (PASI) and quality of life index (DLQI) based on the type of treatment. *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery* 2016;20(1):15-18.
61. Tinazzi I, Adami S, Zanolin EM, Caimmi C, Confente S, Girolomoni G, Gisondi P, Biasi D, McGonagle D. The early psoriatic arthritis screening questionnaire: a simple and fast method for the identification of arthritis in patients with psoriasis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(11):2058-63.

62. Vidal D, Reina D, Martin JL, Cerdà D, Estrada P, García-Díaz S, Navarro V, Peramiqúel L, Roig D, Torrente V, Corominas H. PASE and EARP questionnaires for the identification of enthesitis, synovitis, and tenosynovitis in patients with psoriasis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(10):2463-8.
63. Tom BD, Chandran V, Farewell VT, Rosen CF, Gladman DD. Validation of the Toronto Psoriatic Arthritis Screen Version 2 (ToPAS 2). *J Rheumatol*. 2015;42(5):841-6.
64. Gutiérrez-González LA, Macías E, Otaiza F, Sandoval R Páez E. TOPAS vs CASPAR: Applicability in expert dermatologists. *Clin Case Rep Rev*. 2016;2(3):347-50.
65. Mease PJ, Gladman DD, Helliwell P, Khraishi MM, Fuiman J, Bananis E, Alvarez D. Comparative performance of psoriatic arthritis screening tools in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(4):649-55.
66. Khraishi M, Chouela E, Bejar M, Landells I, Hewhook T, Rampakakis E, Sampalis JS, Abouchehade K. High prevalence of psoriatic arthritis in a cohort of patients with psoriasis seen in a dermatology practice. *J Cutan Med Surg*. 2012;16(2):122-7.
67. Husni ME, Meyer KH, Cohen DS, Mody E, Qureshi AA. The PASE questionnaire: pilot-testing a psoriatic arthritis screening and evaluation tool. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(4):581-7.
68. Eder L, Jayakar J, Thavaneswaran A, Haddad A, Chandran V, Salonen D, Rosen CF, Gladman DD. Is the MADRID Sonographic Enthesitis Index useful for differentiating psoriatic arthritis from psoriasis alone and healthy controls? *J Rheumatol*. 2014;41(3):466-72.
69. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S64-85.
70. Pistone G, La Vecchia M, Pistone A, Bongiorno MR. Achilles tendon ultrasonography may detect early features of psoriatic arthropathy in patients with cutaneous psoriasis. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1220-2.
71. El Miedany Y, El Gaafary M, Youssef S, Ahmed I, Nasr A. Tailored approach to early psoriatic arthritis patients: clinical and ultrasonographic predictors for structural joint damage. *Clin Rheumatol*. 2015;34(2):307-13.



# ПРИЛОГ

## 8.1. КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

**Редни број:**

**РБ**

**Идентификациони број:**

**ИБР**

**Тип документације:** Монографска публикација

**ТД**

**Тип записа:** Текстуални штампани материјал

**ТЗ**

**Врста рада:** Докторска дисертација

**ВР**

**Аутор:** Драган Дуловић

**АУ**

**Ментор/коментор:** доц. др Радиша Војиновић, доцент Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија

**МН**

**Наслов рада:** Ентезитис као предиктор  
испољавања псоријазног артритиса

**НР**

**Језик публикације:** Српски /Ћирилица  
**ЈП**

**Језик извода:** Српски/Енглески  
**ЈИ**

**Земља публикавања:** Србија  
**ЗП**

**Уже географско подручје:** Централна Србија, Шумадија  
**УГП**

**Година:**2020  
**ГО**

**Издавач:** : Ауторски репринт  
**ИЗ**

**Место и адреса:** 34000 Крагујевац, Светозара Марковића 69  
**МС**

**Физичи опис рада:** 105 страна, 7  
поглавља, 84 слика, 315 описаних  
библиографских јединица  
**ФО**

**Научна област:** Медицина

**Научна дисциплина:** Радиологија  
**ДИ**

**Предметна одредница/ кључне речи:** псоријаза, псоријазни артритис, ентезитис,  
квалитет живота  
**ПО**

**УДК**

**Чува се:** У библиотеци Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу,  
Светозара Марковића 69, 34000 Крагујевац, Србија

**ЧУ**

**Важна напомена:**

**МН**

**Извод:**

**ИД**

**Увод.** Псоријаза је аутоимунска системска инфламаторна болест, чија је учесталост у општој популацији око 2-3%. Поред промена на кожи, болесник са псоријазом је са повишеним ризиком за појаву депресије, гојазности, дијабетеса, инфламаторних болести црева, хипертензије, болести срца. Најчешћи коморбидитет псоријазе је псоријазни артритис (ПсА). Ентезитис је један од три кључна клиничка знака ПсА.

**Методe.** Биће спроведена проспективна студија (студија случај-контрола) којом ће бити обухваћено 180 пацијената оболелих од псоријазе (патохистолошки верификоване), који нису лечени системском терапијом, изузев ускоспектралне УВБ фототерапије или ПУВА терапије.

Овим болесницима ће бити изведен ултрасонографски преглед ентеза и калкулација MASEI и GUESS скорa, процена квалитета живота кроз Дерматолошки индекс квалитета живота (DLQI), попуњавање и поређење упитника за процену ризика псоријазног артритиса. Биће регистровани демографски и подаци о досадашњем току и тренутној активности болести (PASI скор), подаци о коморбидитетима. Ултрасонографски прегледи ентеза биће изведени у Институту за радиологију Војномедицинске академије у Београду, на ултразвучном апарату Resona 7 фирме Mindray. Биће коришћена ултразвучна сонда L14-6WU.

**Очекивани резултати.** Присуство ентезитиса на основу ултрасонографског прегледа ентеза може имати предиктивну вредност за испољавање псоријазног артритиса и утиче на квалитет живота код болесника са псоријазом, упитници за процену ризика од псоријазног артритиса могу пружити додатне валидне информације, поједини клинички параметри (трајање и активност псоријаза) и степен системске инфламације могу имати предиктивну вредност за испољавање псоријазног артритиса и утицати на квалитет живота код болесника са псоријазом. Присуство коморбидитета (поготову на локомоторном систему), степен депресије и субјективна интерпретација бола могу имати негативну предиктивну вредност за испољавање псоријазног артритиса.

**Очекивани закључак.** На основу добијених резултата закључићемо да ултрасонографски преглед ентеза представља значајан корак у скринингу пацијената са псоријазом. Субјективни параметри добијени преко упитника за скрининг болесника са псоријазом имају одређени, али мањи значај у односу на објективни ултрасонографски преглед.

**Датум прихватања теме од стране ННВ: 31.01.2019.**

**ДП**

**Датум одбране:**

**ДО**

**Чланови комисије:**

**КО**

Проф.др Милан Петронијевић редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област-Интерна медицина, председник.,

Доц. др Ана Равић Николић, доцент факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Дерматовенерологија, члан.,

Доц. др Миријана Веселиновић, доцент факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина, члан.,

## 8.2. KEY WORDS DOCUMENTATION

**UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES KRAGUJEVAC**

**Accession number:**

ANO

**Identification number:**

INO

**Documentation type:** A doctorate

DT

**Type of record:** Monographic publication

TR

**Contents code:** Text printed material

CC

**Author:** Dragan Dulović, M.D.

AU

**Menthor/co-mentor** Assistant Professor Radiša Vojinović, M.D., Ph.D., Faculty of medical sciences University of Kragujevac, scientific area- Radiology

MN

**Title:** Entezitis as a predictor of the manifestation of psoriasis arthritis

TI

**Language of text:** Serbian/Cyrillic

LT

**Language of abstract:** Serbian/English

**Country of publication:** Republic of Serbia

CP

**Locality of publication:** Central Serbia, Šumadija

LP

**Publication year:** 2020

**PY**

**Publisher:** Author's reprint

**PU**

**Publication place:** 34000 Kragujevac, Svetozara Markovića 69

**PP**

**Physical description** 105 pages, 7 chapters,  
84 pictures, 315 described bibliographic  
units

**Scientific field:** Medicine

**SF**

**Scientific discipline:** Radiology

**SD**

**Subject/key words:** psoriasis, psoriatic ar-  
thritis, enthesitis, quality of life

**SKW**

**UDC**

**Holding data:** Library of Faculty of Medical  
Sciences, Kragujevac, 34000 Kragujvac,  
Serbia, Svetozara Markovica 6

**Note:/**

**N**

**Abstract:****AB**

**Introduction** Psoriasis is an autoimmune systemic inflammatory disease, with a prevalence of about 2-3% in the general population. In addition to skin changes, a patient with psoriasis is elevated risk of depression, obesity, diabetes, inflammatory bowel disease, hypertension, heart disease. The most common comorbidity of psoriasis is psoriatic arthritis (PsA). Entezitis represents one of the three key clinical signs of PsA.

**Methods** A prospective study (case-control study) will be conducted to cover 180 patients with psoriasis (histopathologically verified) who have not been treated with systemic therapy, except for narrow-spectrum UVB phototherapy or PUVA therapy.

These patients will undergo an ultrasonographic examination of the enthesitis and calculations of MASEI and GUESS scores, assessment of quality of life through the Dermatological Quality of Life Index (DLQI), completing and comparing the psoriasis arthritis risk assessment questionnaire. Demographics and data on the existing and current activity of the disease will be registered (PASI score), comorbidities data. The ultrasonographic examinations of the enthesitis will be performed at the Institute of Radiology of the Military Medical Academy in Belgrade, using the Mindray ultrasound device Resona 7. An L14-6WU ultrasonic probe will be used.

**Expected results** The presence of enthesitis based on an ultrasonographic examination of the enthesitis may have predictive value for the manifestation of psoriatic arthritis and affect the quality of life in patients with psoriasis, psoriatic arthritis risk assessment questionnaires may provide additional valid information, individual clinical parameters (duration and activity of psoriasis) and degree of systemic inflammation may be predictive for manifestation of psoriatic arthritis and affect quality of life in patients with psoriasis. Presence of comorbidities (especially on the locomotor system), degree of depression and subjective interpretation of pain may have negative predictive value for the manifestation of psoriatic arthritis.

**Expected conclusion** Based on the results obtained, we will conclude that an ultrasonographic examination of the enthesitis represents a significant step in the screening of patients with psoriasis. Subjective parameters obtained through the screening questionnaire for patients with psoriasis have certain, but less significance compared to objective ultrasonographic examination.

**Accepted by the Scientific Board on: 31.01.2019.**

**ASB****Defended on:****DE****Thesis defended board****(Degree/name/surname/title/faculty)****DB**

Full Professor Milan Petronijević, M.D.,Ph.D., Medical Faculty of the Military Medical Academy University of Defence in Belgrade, scientific area - Internal Medicine, chairman,

Assistant Professor Ana Ravić Nikolić, M.D.,Ph.D.,docent at Faculty of medical sciences University of Kragu-jevac, scientific area Dermatovenerology,member

Assistant Professor Mirijana Veselinović, M.D.,Ph.D., Faculty of medical sciences University of Kragujevac, scientific area - Internal Medicine, member



## БИОГРАФИЈА

Пуковник доктор Драган Дуловић је рођен 22.08.1959. годину у Беранама. Основну и средњу школу је завршио у Пећи. Медицински факултет у Крагујевцу је уписао 1978. године, а дипломирао је 1984 године. Специјализацију из радиологије уписао је 1996. године на Војномедицинској академији у Београду, а аспецијалистички испит је положио 2000. године са одличним успехом. Након завршетка специјализације, обављао је више различитих функција на Институту за радиологију ВМА од начелника одсека до начелника одељења. Од 2015 године налази се на функцији начелника Института за радиологију ВМА. Своје знање и вештине у области ултразвучне дијагностике скенера и магнета усавршавао је у Аустрији и Пољској. Аутор је и коаутор више радова објављених у многобројним часописима.

**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, ВРАГАН Вуловић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

ЕНТЕЗИТИС КАО ПРЕДЈАКТОР ИСПОЈАВАЊА ПСОРИЈАЗНОГ АРТРИТИСА

која је одбрањена на МЕДИЦИНСКОМ ФАКУЛТЕТУ Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У БЕОГРАДУ, 12.08.2020 године,

Вуловић Драган  
потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, БРАГАН Буловић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

ЕНТЕЗИТИС КАО ПРЕДУКТОР ИСПОЉАВАЊА ПОСРИЈАЗНОГ АРТРИТИСА

која је одбрањена на Медицинском факултету

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

