

XXVIII СЕМИНАР ПЕДИЈАТРИЈСКЕ ШКОЛЕ СРБИЈЕ

09-13. ЈУН 2026 ЗЛАТИБОР, ХОТЕЛ МОНА



УДРУЖЕЊЕ
ПЕДИЈАРА
СРБИЈЕ

*Континуирано учење
у служби здравља најмлађих.*



XXVIII СЕМИНАР ПЕДИЈАТРИЈСКЕ ШКОЛЕ СРБИЈЕ

О ШКОЛИ ...

Удружење педијатара Србије је оснивач Педијатријске школе, која представља континуирану последипломску едукацију, са циљем иновације знања и стицања извесних практичних вештина педијатара и других лекара из свих области здравствене заштите деце и омладине.

Априла 1996. године Удружење је донело одлуку да се формира и да отпочне са радом Југословенска педијатријска школа, која је замишљена као организована континуирана едукација педијатара и других лекара, медицинских сестара и других педијатријских кадрова. Школа је почела са радом у организацији и под вођством проф. др Александра Крстића (1936-2012), првог директора Школе и тадашњег председника Удружења педијатара СР Југославије. Први семинар Педијатријске школе одржан је 6-11.10.1997. године. Наредних година Школа је наставила с радом и за то време је мењала називе: Педијатријска школа Србије и Црне Горе (2002-2006) и Педијатријска школа Србије (од 2007. надаље). Од 2002. правним конституисањем и регистровањем Удружења код надлежног државног органа, извршено је нормативно устројство Школе усвајањем Правилника о раду Педијатријске школе. Правилником су дефинисани циљеви Школе: стална обавеза и дугорочни задатак Школе јесте допринос изградњи јединствене, савремене и рационалне педијатријске доктрине примерене оствареном степену демографске и епидемиолошке транзиције становништва, као и економским могућностима земље.

У настојању да се остваре утврђени програмски циљеви и задаци, Школа развија и спроводи активности у складу са савременим достигнућима медицинске науке и струке, као и опредељењима националне стратегије здравствене заштите деце и омладине, придржавајући се релевантних докумената, ставова и одредби Светске здравствене организације, УНИЦЕФ-а, Конвенције Уједињених нација о правима детета и међународних педијатријских асоцијација.

Најзначајнији вид едукативне активности Школе представљају вишедневни семинари који се одржавају једном годишње. На семинарима Школе до сада је презентовано је преко 1200 тема, које су из области клиничке и социјалне педијатрије, односно секундарне и терцијарне на једној и примарне здравствене заштите деце и омладине, на другој страни. Едукација се реализује кроз предавања са дискусијом, округле столове, симпозијуме и разне облике интерактивне наставе. Предавања домаћих и страних експерата (до сада су у школи наступали предавачи из САД, Италије, Мађарске, Грчке, Републике Српске, Црне Горе, Македоније, Словеније, Хрватске) омогућују праћење научних и стручних новина и достигнућа у земљи и иностранству. Школа је намењена првенствено педијатрима и другим профелима лекара специјалиста и лекара на специјализацији из свих области здравствене заштите деце и омладине са територије Републике Србије.

Полазници Школе, под истим условима, могу бити и лекари из других држава. Осим слушалаца из Србије, Црне Горе и Републике Српске, који од почетка рада Школе чине главнину учесника, од 2012. године семинаре организовано посећују групе педијатара из Македоније, а појединачно и слушаоци из Дистрикта Брчко, Федерације БиХ и Словеније.

У проследњих десет година, на семинарима је присуствовало у просеку око 450-500 слушалаца. У време одржавања семинара Педијатријска школа објављује зборник радова који садржи саопштене теме. Од 2006. године зборници предавања се каталогизују у Народној библиотеци Србије (ЦИП). Од 2013. године зборници радова се могу слободно преузети са интернет портала Удружења. Годишњи семинари Школе се акредитују код Здравственог савета Србије. По завршеној континуираној едукацији учесници добијају уверење које садржи податке прописане од стране Здравственог савета. Једно од препознатљивих обележја ове манифестације јесте богат културни и друштвени програм који омогућава стицање знања у пријатној атмосфери стварање нових познанстава, размену искустава и планирање будуће сарадње.



**XXVIII СЕМИНАР
ПЕДИЈАТРИЈСКЕ
ШКОЛЕ СРБИЈЕ
УДРУЖЕЊА
ПЕДИЈАТАРА
СРБИЈЕ**

Председник Удружења педијатара Србије
Проф. др Георгиос Константиnidис

Директор Школе
Проф. др Војислав Парезановић

Заменик директора Школе
Проф. др Срђан Пашић

Координатор Школе
Доц. др Зоран Лековић

Издавач
Удружење педијатара Србије
Хајдук Вељкова 10, 21000 Нови Сад, Србија
Телефон +3891 64 63 17 416
Телефакс +381 21 421 856
E-mail: udruzenje.pedijatara.srbije@gmail.com
Web: www.udruzenjepedijatara.rs

Извршни организатор Семинара
ТА BON VOYAGE DOO
Народног фронта 10, 21000 Нови Сад
E-маил: mice@bonvoyage.co.rs

Главни и одговорни уредници Зборника
Проф. др Војислав Парезановић
Доц. др Зоран Лековић

Тираж: 40

ISBN-978-86-85527-36-4

Прелом и припрема
BIZ EVENT

Место и година издања
Нови Сад, 2026.

РЕЦЕНЗИЈА

На 28. семинару Педијатријске школе Србије заступљено је 15 тематских области, 14 основних (социјална педијатрија, клиничка генетика, неонатологија, интензивна терапија и нега, гастроентерологија, пулмологија, кардиологија, ендокринологија, нефрологија, неурологија, развојна педијатрија са адолесцентном медицином, имунологија, хематоонкологија, дечја хирургија) и једна ужа (дечја стоматологија).

Поштујући традицију установљену са оснивањем Школе, у овогодишњем Зборнику предавања, са изузетком социјалне педијатрије, садржани су радови из свих тематских области. Укупно је приређено 45 радова, од чега из интензивна терапије и неге, гастроентерологије, пулмологије, кардиологије, нефрологије, неурологије, развојне педијатрије са адолесцентном медицином и дечје хирургије по три, из клиничке генетике, неонатологије и ендокринологије по четири и из имунологије, хематоонкологије и дечје стоматологије по два.

Иако је и у овом Зборнику број радова намењен педијатрима у хоспиталним установама већи у односу на педијатре у примарној здравственој заштити, примећујемо да се та разлика из године у годину смањује, на чему би требало и даље настојати. Ова чињеница је у складу са бројем лекара прилагођеним потребама примарне здравствене заштите деце и омладине. У том смислу треба похвалити прилоге из области пулмологије, неурологије, развојне педијатрије са адолесцентном медицином и дечје стоматологије, док су у осталим тематским областима подједнако обухваћена оба вида педијатријске здравствене заштите.

У већини радова су изнети ставови у складу са савременим научним и стручним сазнањима. Углавном су презентовани јасним и разумљивим језиком и стилем, уз прихватљив степен коришћења страних речи, израза и скраћеница. Међутим, било би пожељно, што смо и раније истицали, да радови садрже већи број илустрација и прегледних табела. Такође, морамо указати да у навођењу литературе и даље има грешака које су, с обзиром на академски ниво аутора, тешко разумљиве и прихватљиве, те су у склопу припреме Зборника за штампу морале бити кориговане.

На крају, као 15-годишњи руководиоци Школе, желимо да истакнемо њен значај у континуираној едукацији лекара посвећених дечјој медицини, како у Србији тако и шире.

Зборник предавања као трајни подсетник након одслушаног семинара, с којим се мало која медицинска асоцијација може похвалити, представља драгоцен прилог у реализацији, с пуним правом можемо рећи, изузетно племените мисије Школе.

Проф. др Недељко Радловић
Проф. др Радован Богдановић
Београд, 3. мај 2026. године

САДРЖАЈ

1. КЛИНИЧКА ГЕНЕТИКА	13
1.1 ЦРВЕНЕ ЗАСТАВИЦЕ У ПЕДИЈАТРИЈИ: КАДА ТРЕБА ПОМИСЛИТИ НА ГЕНЕТИЧКУ БОЛЕСТ?	14
Ивана Кавечан	
1.2 ГЕНЕТИЧКО ТЕСТИРАЊЕ КОД ДЕЦЕ: КАКО ИЗАБРАТИ ПРАВИ ТЕСТ?	19
Татјана Станковић	
1.3 НАКОН ПОСТАВЉАЊА ДИЈАГНОЗЕ: ЗАШТО ЈЕ ГЕНЕТИЧКА ДИЈАГНОЗА БИТНА У ПРАЋЕЊУ, ПРЕВЕНЦИЈИ И ПРЕЦИЗНОЈ МЕДИЦИНИ?	23
Адријан Сарајлија	
2. ИНТЕНЗИВНА ТЕРАПИЈА И НЕГА	27
2.1 ПОДРШКА ТРАНЗИЦИЈИ И РЕСУСЦИТАЦИЈА НОВОРОЂЕНЧЕТА – ПРЕПОРУКЕ И КЛИНИЧКИ ИЗАЗОВИ	28
Слободан Спасојевић	
2.2 РЕСУСЦИТАЦИЈА ПЕДИЈАТРИЈСКИХ ПАЦИЈЕНАТА – ПРЕПОРУКЕ И КЛИНИЧКИ ИЗАЗОВИ	35
Рсовац Снежана, Калањ Јасна, Милошевић Катарина	
2.3 СРЧАНИ ЗАСТОЈ КОД ДЕЦЕ У ВАНБОЛНИЧКИМ УСЛОВИМА – КЛИНИЧКИ ИЗАЗОВИ И САВРЕМЕНЕ ПРЕПОРУКЕ	41
Анна Урам-Бенка, Изабелла Фабри-Галамбош, Милош Пајић	
3. КАРДИОЛОГИЈА	45
3.1 ЛЕЧЕЊЕ ТАХИКАРДИЈЕ КОД ДЕЦЕ - ОД АМБУЛАНТЕ ДО ИНТЕНЗИВНЕ НЕГЕ	46
Војислав Парезановић	
3.2 СРЧАНА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА КОД ДЕЦЕ	51
Сергеј Пријић	
3.3 ПРЕГЛЕД ДЕЦЕ СПОРТИСТА - ШТА СВЕ МОЖЕ ПЕДИЈАТАР У ДОМУ ЗДРАВЉА?	56
Сања Кнежевић	
4. НЕФРОЛОГИЈА	62
4.1 ИНФЕКЦИЈЕ УРИНАРНОГ ТРАКТА КОД ДЕЦЕ – ШТА ИМА НОВО?	63
Весна Стојановић	
4.2 ХИПЕРТЕНЗИЈА КОД ДЕЦЕ И АДОЛЕСЦЕНАТА – ИЗАЗОВИ У КЛИНИЧКОЈ ПРАКСИ	67
Александра Париповић	
4.3 НОВА КЛАСИФИКАЦИЈА СИНДРОМА АЛПОРТ: ЗНАЧАЈ У ОТКРИВАЊУ ПАЦИЈЕНАТА ПОД РИЗИКОМ ОД ГУБИТКА БУБРЕЖНЕ ФУНКЦИЈЕ	73
Бранкица Спасојевић	

5. ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЈА	78
5.1 ХИЛОЗНИ АСЦИТЕС	79
Недељко Радловић	
5.2 РАЦИОНАЛНА ПРИМЕНА ИНХИБИТОРА ПРОТОНСКЕ ПУМПЕ	82
Нина Ристић	
5.3 ФЕКАЛНА ИНКОНТИНЕНЦИЈА	86
Биљана Вулетић	
6. ИМУНОЛОГИЈА	89
6.1 ФЕБРИЛНИ СИНДРОМ ПРОДУЖЕНОГ ТРАЈАЊА	90
Срђан Пашић	
6.2 АУТОИМУНСКЕ ЦИТОПЕНИЈЕ КАО ПРВА МАНИФЕСТАЦИЈА ИМУНОЛОШКИХ ОБОЉЕЊА .	99
Милош Кузмановић	
7. ПУЛМОЛОГИЈА	102
7.1 ПРЕВЕНЦИЈА ТЕШКИХ РЕСПИРАТОРНИХ ИНФЕКЦИЈА - МОЖЕМО ЛИ БОЉЕ?	103
Гордана Вилотијевић Даутовић	
7.2 НОВИНЕ У ЛЕЧЕЊУ АСТМЕ КОД ДЕЦЕ	111
Невена Јовичић	
7.3 НЕОНАТАЛНИ СКРИНИНГ И МОДУЛАТОРНА ТЕРАПИЈА - МЕЊА ЛИ СЕ ЦИСТИЧНА ФИБРОЗА?	115
Гордана Вилотијевић Даутовић	
8. НЕУРОЛОГИЈА	119
8.1 ГЛАВОБОЉА - ДИЈАГНОСТИЧКИ И ТЕРАПИЈСКИ ПРИСТУП	120
Татјана Рецек Мудринић	
8.2 СИНДРОМ МЛИТАВОГ ОДОЈЧЕТА	126
Димитрије М. Николић	
8.3 ФЕБРИЛНЕ КОНВУЛЗИЈЕ	130
Ружица Крављанац	
9. ЕНДОКРИНОЛОГИЈА	135
9.1 ЕНДОКРИНОЛОШКО ПРАЋЕЊЕ ПАЦИЈЕНАТА СА ДИШЕНОВОМ МИШИЋНОМ ДИСТРОФИЈОМ (ИЗ УГЛА НЕУРОЛОГА, ПЕДИЈАТРА И ЕНДОКРИНОЛОГА)	136
Маја Јешић, Смиљка Ковачевић, Вера Здравковић	
9.2 ЕНДОКРИНОЛОШКЕ СЕКВЕЛЕ КОД ЛЕЧЕНИХ ОНКОЛОШКИХ ПЕДИЈАТРИЈСКИХ ПАЦИЈЕНАТА	140
Ивана Воргучин	
9.3 ПРИМЕНА КОРТИКОСТЕРОИДА ИЗ УГЛА ПЕДИЈАТРА	144
Сандра Станковић и Јелена Вучић	
9.4 ДИЈАГНОЗА, СКРИНИНГ И ПРЕВЕНЦИЈА ДИЈАБЕТЕСА	150
Вера Здравковић, Маја Д. Јешић, Сандра Станковић	

10. СТОМАТОЛОГИЈА	154
10.1 ФЛУОРИДИ У ОЧУВАЊУ ОРАЛНОГ ЗДРАВЉА ДЕЦЕ: СИГУРНОСТ И КОНТРОВЕРЗЕ	155
Зоран Мандинић	
10.2 ЗНАЧАЈ ПРЕВЕНЦИЈЕ И РАНЕ ТЕРАПИЈЕ ОРАЛНИХ ОБОЉЕЊА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА УРОЂЕНИМ КОАГУЛОПАТИЈАМА	157
Сања Вујков	
11. НЕОНАТОЛОГИЈА	158
11.1 ВАНТЕЛЕСНО ОПЛОЂЕЊЕ - ИЗАЗОВИ САВРЕМЕНЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ	
Стеван Милатовић	159
11.2 ИМПЛИКАЦИЈА ВАНТЕЛЕСНОГ ОПЛОЂЕЊА НА НЕОНАТАЛ ИСХОД	164
Јелена Мартић	
11.3 ТРЕТМАН СТЕРИЛИТЕТА - ИЗАЗОВ ЗА МЕНТАЛНО ЗДРАВЉЕ	168
Маја Максић Милосављевић	
12. ДЕЧЈА ХИРУРГИЈА	171
12.1 УЈЕДНЕ РАНЕ КОД ДЕЦЕ	172
Радоје Симић, Немања Ранковић	
12.2 РАЗВОЈНИ ПОРЕМЕЂАЈ КУКА У ПРВИХ 12 МЕСЕЦИ	178
Синиша Дучић, Бојан Буква, Микан Лазовић	
12.3 СТЕНОЗЕ ЈЕДЊАКА КОД ДЕЦЕ И МОГУЋНОСТИ ЕНДОСКОПИЈЕ У ЊИХОВОМ РЕШАВАЊУ	184
Иван Миловановић	
13. ХЕМАТООНКОЛОГИЈА	190
13.1 ИНОВАТИВНЕ ТЕРАПИЈЕ У ПЕДИЈАТРИЈСКОЈ ХЕМАТОЛОГИЈИ И ОНКОЛОГИЈИ	191
Нада Крстовски, Горан Милошевић	
13.2 ХЕРЕДИТАРНЕ АНЕМИЈЕ	196
Милош Кузмановић	
14. РАЗВОЈНА ПЕДИЈАТРИЈА СА АДОЛЕСЦЕНТНОМ МЕДИЦИНОМ	201
14.1 СОЦИЈАЛНЕ МРЕЖЕ И ЗДРАВЉЕ МЛАДИХ	202
Александра Стојадиновић	
14.2 ДРУШТВЕНЕ МРЕЖЕ И МЕНТАЛНО ЗДРАВЉЕ МЛАДИХ	207
Миодраг Станковић	
14.3 ГЕНИТАЛНЕ ИНФЕКЦИЈЕ У ДЕТИЊСТВУ И АДОЛЕСЦЕНЦИЈИ	212
Зоран Станковић, Катарина Седлецки	
NEUROFIBROMATOZA TIP 1	217

АУТОРИ РАДОВА

Ивана Кавечан

Медицински факултет Универзитета у Новом Саду
Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине

Адријан Сарајлија

Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чутић“
Медицински факултет Универзитета у Београду

Татјана Станковић

Медицински факултет Универзитета у Нишу
Клиника за педијатрију, Универзитетски клинички центар Ниш

Слободан Спасојевић

Медицински факултет Универзитета у Новом Саду
Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине, Нови Сад

Рсовац Снежана, Калањ Јасна, Милошевић Катарина

Медицински факултет Универзитета у Београду
Универзитетска дечја клиника Београд

Анна Урам-Бенка, Изабелла Фабри-Галамбош, Милош Пајић

Медицински Факултет Универзитета у Новом Саду
Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине, Нови Сад

Војислав Парезановић

Универзитетска дечја клиника, Београд

Сергеј Пријић

Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чутић“

Сања Кнежевић

Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука,
Клиника за педијатрију, УКЦ Крагујевац

Весна Стојановић

Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине

Александра Париповић

Институт за здравствену заштиту мајке и детета „Др Вукан Чутић“
Медицински факултет Универзитета у Београду

Бранкица Спасојевић

Универзитетска дечја клиника, Београд
Медицински факултет Универзитета у Београду

Недељко Радловић

Академија медицинских наука Српског лекарског друштва

Нина Ристић

Универзитетска дечја клиника, Београд

Биљана Вулетић

Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука, Одељење педијатрије

Срђан Пашић

*Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“
Медицински факултет Универзитета у Београду*

Милош Кузмановић

*Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“
Медицински факултет Универзитета у Београду*

Гордана Вилотијевић Даутовић

Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине

Невена Јовичић

Универзитетска дечја клиника, Београд

Димитрије М. Николић

*Универзитетска дечја клиника
Медицински факултет Универзитета у Београду*

Ружица Крављанац

Татјана Рецек Мудринић

Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине

Маја Јешић, Смиљка Ковачевић, Вера Здравковић

*Универзитетска дечја клиника
Медицински факултет Универзитета у Београду*

Стеван Милатовић

*Гинеколошко акушерска клиника, Клинички центар Војводине
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду*

Јелена Мартић

*Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, Београд
Медицински факултет Универзитета у Београду*

Маја Милосављевић Марковић, Оливера Вуковић, Чедо Миљевић

*Институт за ментално здравље
Медицински факултет Универзитета у Београду*

Ивана Воргучин

*Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду*

Вера Здравковић, Маја Д. Јешић, Сандра Станковић

*Универзитетска дечја клиника
Медицински факултет Универзитета у Београду
Клиника за педијатрију, Универзитетски клинички центар Ниш*

Зоран Мандинић

*Клиника за дечју и превентивну стоматологију
Стоматолошки факултет Универзитета у Београду*

Сања Вујков

*Универзитет у Новом Саду
Медицински факултет, Катедра за денталну медицину*

Сандра Станковић, Јелена Вучић

*Клиника за педијатрију, Универзитетски клинички центар Ниш
Медицински факултет Универзитета у Нишу*

Радоје Симић, Немања Ранковић

Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, Београд

Синиша Дучић, Бојан Буква, Микан Лазовић

*Универзитетска Дечја клиника, Београд
Медицински факултет, Универзитет у Београду*

Иван Миловановић

Универзитетска дечја клиника, Београд

Нада Крстовски, Горан Милошевић

*Медицински факултет Универзитета у Београду
Универзитетска дечја клиника, Београд*

Милош Кузмановић

*Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“
Медицински факултет Универзитета у Београду*

Александра Стојадиновић

*Медицински факултет Универзитета у Новом Саду
Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине*

Зоран Станковић, Катарина Седлецки

*Ординација АКУГИН
Центар за едукацију у дечјој и адолесцентној гинекологији,
Болница Еуромедик, Београд*

Миодраг Станковић

*Медицински факултет Универзитета у Нишу,
Центар за заштиту менталног здравља, УКЦ Ниш*

Стеван Милатовић

*Гинеколошко акушерска клиника, Клинички центар Војводине
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду*

Јелена Мартић

*Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, Београд
Медицински факултет Универзитета у Београду*

Маја Милосављевић Марковић, Оливера Вуковић, Чедо Миљевић

*Институт за ментално здравље
Медицински факултет Универзитета у Београду*

1.

Клиничка генетика

Модератор: Проф. др Горан Чутурило
Комодератор: Доц. др Адријан Сарајлија

1.1 ЦРВЕНЕ ЗАСТАВИЦЕ У ПЕДИЈАТРИЈИ: КАДА ТРЕБА ПОМИСЛИТИ НА ГЕНЕТИЧКУ БОЛЕСТ?

Ивана Кавечан

Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине

У свакодневној клиничкој пракси педијатар може бити у дилеми да ли пацијент има генетичку болест или су тегобе настале услед неког другог разлога. Ова дилема није изненађујућа због могућих преклапања клиничких манифестација генетичких болести и других узрока који могу да доведу до проблема у расту и развоју детета, неуробихевиоралних потешкоћа, конгениталних анормалија и других поремећаја.

Када се разматра да ли је потребно генетичко испитивање, што је и у данашње време изазов, с обзиром на развој генетичких сазнања, достигнућа молекуларно-генетичких технологија и на питање који генетички тест је адекватан за постављање дијагнозе. Током школовања и током специјализације из педијатрије, педијатри су упознати са изазовима препознавања одступања од нормалног раста и развоја детета и важности препознавања дисморфолошких знакова, прекретница у развоју детета као и познавања „црвених заставица“ које могу да укажу на постојање ризика да дете болује од генетички узроковане болести (1,2).

Најважнија стања у педијатрији када треба посумњати на генетичку болест јесу:

Развојно кашњење

- Когнитивно кашњење
- Моторичко кашњење
- Поремећаји координације
- Поремећаји / губитак развојних миљоказа (прекретница)
- Кашњење развоја говора и други поремећаји говорно-језичких способности
- Социјално-емоционалне потешкоће

Поремећаји понашања

- Поремећај дефицита пажње и хиперактивности
- Поремећаји из спектра аутизма
- Понављајући покрети
- Недостатак контакта очима
- Стална узнемиреност или плачљивост
- Потешкоће у школи или друштвеном окружењу
- Измењен плач и тоналитет гласа

Физичке карактеристике

- Одступање антропометријских параметара од очекиваног за узраст и пол и у поређењу са другим члановима породице
- Дисморфолошке карактеристике
- Конгениталне аномалије

Проблеми са храћењем

- Потешкоће са гутањем
- Потешкоће са прихватањем дојке и дојењем
- Исхрана путем назогастричне сонде
- Поремећаји апетита
- Повраћање
- Честе аспирације хране
- Ненапредовање / малнутриција
- Синдромска гојазност

Поремећај тонуса

- Хипотонија / хипертонус

Остали знаци:

- Конвулзије, епилепсија, фармакорезистентна епилепсија
- Поремећаји спавања
- Брзо умарање, екстремни умор, неактивност
- Проблеми са слухом/видом
- Потешкоће због рефлукса / хепатоспленомегалија/ гастроентеролошки поремећаји
- Главобоље/мигрене
- Поремећаји респираторног тракта / кардиоваскуларног тракта / имунолошки поремећаји / неуролошки поремећаји / поремећаји ендокриног система
- Патолошки налази новорођеначког скрининга
- Породична анамнеза генетичких стања/поремећаја

Једна или више општих „црвених заставица“ које могу указивати на висок генетички ризик код пацијента – као смерница и индикатор да пацијент може имати генетичку болест јесу:

- Пацијент је неуобичајено раног узраста да би имао одређено стање
- Стање се у уобичајеним околностима не јавља често код пацијената одређеног пола
- Недостају типични фактори спољашње средине који су обично присутни и повезани су са одређеним стањем
- Постоји позитивна породична анамнеза одређеног стања / генетичких болести / тумора/ превремених смрти
- Дете има сличне проблеме као и други чланови породице
- Клиничка презентација је тежа него обично
- Оба парна органа су захваћена
- Дете има знаке развојног кашњења, закаснеле развојне прекретнице: значајна кашњења у развојним прекретницама у поређењу са вршњацима; интелектуалну ометеност: приметна когнитивна оштећења или тешкоће у учењу.
- Развојна регресија: губитак претходно стечених развојних вештина.
- Дете има вишеструке урођене аномалије
- Дете има необичне физичке и дисморфне карактеристике или карактеристике које се разликују од било ког родитеља
- Проблеми физичког раста: дете има застој у развоју или прекомеран раст
- Постоји анамнестички податак понављајућих спонтаних побачаја у породици
- Дете има комбинацију „необичних“ и „необјашњивих“ проблема, необјашњиве хроничне болести, чести или упорни необјашњиви здравствени проблеми
- Понављајући или неконтролисани епилептички напади; конвулзије, неуролошки симптоми попут тремора, атаксије, парализе, птозе капака, окулогирних криза
- Проблеми са видом или слухом: рани почетак или тешка оштећења вида/слуха.
- Срчане абнормалности: урођене срчане мане или поремећаји срчаног ритма
- Абнормалности спољашњих гениталија: неуобичајене гениталије код новорођенчади или деце
- Неуобичајене карактеристике коже: промене на кожи или абнормалности пигментације
- Абнормалности зглобова или костију: неуобичајена флексибилност зглобова, деформације костију или преломи
- Метаболички проблеми: абнормалности попут хиперамонијемije, хипогликемије, хиперлактатемije
- Рекурентне инфекције: честе или тешке инфекције (1,2,3).

Сматра се да је скоро 90% родитеља приметило симптоме и јављало се лекарима са дететом или чланом породице због „знакова упозорења – симптома, тзв. „црвених заставица“ за генетичке болести пре четврте године живота детета, а чије је дете касније добило „генетичку дијагнозу“ (2).

Ретке болести имају много сличности у смислу да су то често генетичка, мултисистемска обољења која се манифестују у детињству. Пацијенти са овим стањима се суочавају са уобичајеним изазовима као што су „касне“ дијагнозе, „секундарне“ дијагнозе, „погрешне“ дијагнозе и укључивање више лекара различитих специјалистичких и субспецијалистичких области током спровођења дијагностике, као и утицајем ретке болести на свакодневни живот током школовања и склапања односа.

Од свих пријављених могућих разлога за упућивање пацијената клиничком генетичару а који су публиковани 2024. године као студија од стране групе аутора „Medics4RareDiseases“, у часопису: „Orphanet Journal of Rare Diseases“, издваја се седам упозоравајућих знакова - „црвених заставица“ који могу да укажу да је потребно испитати пацијента на постојање генетичке болести (наравно, након сагласности информисаног пацијента/родитеља/старатеља у писаној форми). Црвене заставице треба да олакшају идентификацију ретких болести, те имају потенцијал да усмере лекаре и педијатре да раније детектују ретке болести код пацијената. Чињеница је и да су дијагностичке одисеје у данашње време много краће него ранијих година с обзиром да се о проблемима ретких болести много се више говори (2). Исто тако, чињеница је да упркос свему примењеном, многе болести и данас остају недијагностиковане (3,4,5).

Седам кључних „црвених заставица“ које могу да буду индикација за постављање сумње на ретке болести јесу:

- Укљученост више органских система (три или више система)
- Генетички образац наслеђивања (породична анамнеза)
- Упорни симптоми од детињства до одраслог доба
- Тешкоће у школи (изостанци, проблеми са физичким васпитањем, малтретирање)
- Вишеструки упути лекарима специјалистама/субспецијалистима
- Продужени периоди необјашњивих симптома (пролонгирано „дијагностичко путовање“)
- Претходна „погрешна“ дијагноза – обично секундарна дијагноза (2,3)

Закључак

Скоро сваки пацијент са генетичким оболењем има „црвене заставице“ пре постављања генетичке дијагнозе, а свако дете са „знацима упозорења“ не мора да има генетичку болест. Упркос свему примењеном бројне ретке болести остају препознате и недијагностиковане. С обзиром да службе примарне здравствене заштите функционишу као прво место контакта пацијената са другим здравственим службама, оне представљају идеално клиничко окружење за примену наведених смерница везаних за „црвене заставице“ за брзу идентификацију сумње на генетичке болести. Процене генетичког ризика и генетичка тестирања значајно унапређују могућности дијагностике и лечења особа са различитим генетичким болестима укључујући и ретке болести. Резултати генетичког тестирања утичу на препоруке за лечење и медицински надзор оболелих особа, идентификују чланове породице који су у ризику, а могу указати на могуће будуће ризике укључујући и ризике за потомство и упутити на одговарајуће скрининге, методе превенције и лечења, што свакако унапређује квалитет здравствене заштите и квалитет живота пацијената и чланова породице (1,2,3,4,5).

Литература

1. *Whelan AJ, Ball S, Best L, et al. Genetic red flags: clues to thinking genetically in primary care practice. Prim Care. 2004;31:497-508.*
2. *Limongelli G, De Iaco F, Mosca M, et al. Argo Delphi consensus statement on red flags and clinical gateways towards rare disease diagnosis. Sci Rep. 2025;15:39411.*
3. *Cohn R, Scherer S, Hamosh A. Thompson & Thompson genetics and genomics in medicine, 9th Ed. Philadelphia: Elsevier, 2024.*
4. *Palmer EE, Cederroth H, Cederroth M, et al. Equity in action: The Diagnostic Working Group of The Undiagnosed Diseases Network International. NPJ Genom Med. 2024;9:37.*
5. *Al-Attar M, Butterworth S, McKay L. A quantitative and qualitative analysis of patient group narratives suggests common biopsychosocial red flags of undiagnosed rare disease. Orphanet J Rare Dis. 2024;19:172.*

1.2 ГЕНЕТИЧКО ТЕСТИРАЊЕ КОД ДЕЦЕ: КАКО ИЗАБРАТИ ПРАВИ ТЕСТ?

Татјана Станковић

Медицински факултет Универзитета у Нишу

Клиника за педијатрију, Универзитетски клинички центар Ниш

Напредак у области медицинске генетике и развој савремених геномских технологија омогућили су широку клиничку примену ових метода и значајно унапредили дијагностику генетичких поремећаја у педијатријској популацији. Ипак, избор одговарајућег генетичког теста често представља дијагностички изазов због широког спектра фенотипских манифестација, хетерогености поремећаја и различитих молекуларних механизма у основи болести.

Генетички дијагностички тестови, кроз анализу наследног материјала (испитивање појединачних гена или хромозома), имају за циљ идентификацију промена у генетичком материјалу и постављање генетичке дијагнозе. У одређеним клиничким ситуацијама традиционалне цитогенетичке и циљане молекуларне методе и даље имају значајну улогу у детекцији хромозомских аберација или специфичних генетичких промена (1,2). Истовремено, свеобухватне геномске анализе, попут панела гена, егзомског или геномског секвенцирања, као и методе за детекцију варијанти у броју копија, бележе све ширу примену у дијагностици генетички условљених поремећаја (3). Стога клинички генетичар, често у оквиру мултидисциплинарне обраде и детаљне процене фенотипа, има кључну улогу у правилном одабиру генетичког теста и интерпретацији добијених налаза.

Компаративна геномска хибридација и друге методе за анализу хромозома

Нови искорак у дијагностици структурних промена на нивоу целог генома остварен је увођењем методе молекуларне кариотипизације, односно компаративне геномске хибридације (енг. array comparative genomic hybridization; односно chromosomal microarray). Ова метода високе резолуције омогућава детекцију промена у броју копија генетичког материјала (енг. copy number variations; CNV) попут микроделеција и дупликација уз прецизирање њихове величине и локализације (3,4). Додатно увођење проба на полиморфизме једног нуклеотида (енг. single nucleotide polymorphism; SNP) омогућава и детекцију унипаренталне дизомије и региона са губитком хетерозиготности (1,2).

Анализа хромозома применом конвенционалних цитогенетичких техника, односно кариотипизација, остаје метода избора код педијатријских пацијената са сумњом на анеуплоидије (нпр. Даунов синдром и остале тризомије аутозома, Тарнеров синдром или друге анеуплоидије полних хромозома), или веће структурне хромозомске реаранжмане (балансиране или небалансиране) (3,4).

Субмикроскопске хромозомске промене са препознатљивим клиничким презентацијама, као што су микроделециони и микродупликациони синдроми могу се, поред молекуларног кариотипа, дијагностиковати циљаним методама, као што су FISH (флуоресцентна *in situ* хибридизација) и MLPA анализа (енг. multiplex ligation-dependent probe amplification) (2). Ове методе су дизајниране за детекцију промена у броју копија циљаних региона генома (нпр. 22q11.2 микроделециони синдром, Вилијамсов синдром, “*cri du chat*” синдром).

Сматра се да се код око 10% педијатријских пацијената са ретким болестима дијагноза може поставити применом методе молекуларне кариотипизације (4). С друге стране, дијагностички принос ове методе у групи деце са развојним потешкоћама, аутизмом и урођеним аномалијама износи 15–20% (5).

Методe секвенцирања нове генерације

Методe секвенцирања нове генерације (енгл. next generation sequencing, NGS) представљају моћну дијагностичку методу високе резолуције за детекцију моногенских поремећаја, а базирају се на масивном, паралелном секвенцирању великог броја гена. Ове методе имају све ширу примену у клиничкој пракси, посебно код деце са хетерогеном клиничком презентацијом. Заснивају се на утврђивању нуклеотидне секвенце унутар појединачних гена, па могу да детектују генетичке варијанте на нивоу једног нуклеотида, или мале делеције/инсерције (*indel* варијанте), мада неке платформе нуде и могућност детекције мањих структурних варијанти (CNV) унутар кодирајућих региона (3,4).

Методe секвенцирања нове генерације се на основу обухвата анализираних гена могу класификовати на анализе генских панела, методe егзомског или геномског секвенцирања.

Циљани генски панели дизајнирани су за поједине индикације и обухватају унапред одабрани сет гена. Анализом може бити обухваћено до неколико стотина гена, а предност је висока покривеност анализираних гена (3). Примењују се када фенотип пацијента може одговарати различитим поремећајима са сличним или преклапајућим клиничким манифестацијама, попут панела за епилепсије раног почетка, кардиомиопатије, или наследне преканцерске синдроме.

Метода секвенцирања клиничког егзома је примена комерцијалног панела који обухвата кодирајуће регионе преко 4800 гена за које је потврђена повезаност са болестима наведеним у бази Менделски наследних поремећаја (OMIM база) (2). Када су анализом обухваћене све протеин-кодирајуће регије у геному говоримо о секвенцирању целог егзома (енг. whole exome sequencing; WES), док обухват комплетног генома је секвенцирање целог генома (енг. whole genome sequencing; WGS).

Методе секвенцирања нове генерације значајно су унапредиле дијагностику моногенских обољења. Посебно су корисне код клиничке сумње на синдроме који могу бити условљени варијантама у већем броју гена (услед локусне хетерогености, нпр. код *osteogenesis imperfecta* или синдрома Noonan и других поремећаја из групе „RASopatija“), али и код неспецифичних клиничких презентација које нису асоциране са сумњом на конкретне поремећаје (1).

Примена метода егзомског секвенцирања показује различиту стопу детекције узрочних варијанти у зависности од клиничких карактеристика тестираних испитаника. Мета анализа резултата тестирања код деце са јасном клиничком сумњом на генетичку етиологију је утврдила дијагностички принос од 36% за WES, односно 41% за WGS анализу (6).

Конгениталне аномалије, развојно кашњење и интелектуалне потешкоће представљају честе индикације за генетичко тестирање код деце. У складу са препорукама Америчког колеџа за медицинску генетику и геномику, анализа молекуларног кариотипа је 2010. године препоручена као тест прве линије у дијагностичкој обради ових пацијената. Ажуриране смернице из 2021. године препоручују разматрање примене метода секвенцирања нове генерације (егзомско и геномско секвенцирање) као теста прве или друге линије ради повећања дијагностичког приноса и оптимизације клиничке обраде (7).

Друге методе генетичког тестирања

Одређена група генетичких болести узрокована је варијантама које измичу детекцији применом стандардних свеобухватних геномских метода. Ту спадају поремећаји који су условљени епигенетским променама, односно изменом обрасца метилације (нпр. Angelman и Prader-Willi синдром), затим болести услед експанзије нуклеотидних поновака (нпр. синдром фрагилног X хромозома), али и поремећаји узроковани варијантама у митохондријској ДНК (нпр. Leber-ова наследна оптичка неуропатија). Ови ентитети одступају од класичних Менделових принципа наслеђивања и карактеришу се специфичним молекуларним механизмима, укључујући геномски импринтинг, динамичке мутације и хетероплазмију. Стога се дијагностика ових поремећаја заснива на примени циљаних, специфично дизајнираних молекуларних метода које допуњују стандардне технике секвенцирања и PCR техника (3).

Избор одговарајућег генетичког теста уско је повезан са клиничком презентацијом, адекватном селекцијом пацијента, али и са доступношћу различитих метода тестирања. У случајевима када су фенотип или породична анамнеза јасно усмерени ка одређеном поремећају, примена циљаних дијагностичких метода је пожељна, рационална, а често и неопходна за детекцију специфичних генетичких промена. Насупрот томе, код пацијената са неспецифичним фенотипом или

клиничком сумњом на поремећаје са значајном генетском хетерогеношћу, предност имају свеобухватне геномске анализе као дијагностички приступ првог избора.

Закључак

Савремени приступ дијагностици генетички условљених поремећаја и имплементација напредних геномских дијагностичких метода захтевају континуирано усавршавање педијатара и активну сарадњу са службом клиничке генетике. Овакав концепт омогућава правилан одабир генетичког теста, прецизну детекцију узрочних генетичких варијанти, интерпретацију корелације између генотипа и фенотипа, планирање индивидуализованог приступа пацијенту и генетичко информисање оболелог и чланова породице.

Литература

1. Narayanan DL, Girisha KM. Genomic testing for diagnosis of genetic disorders in children: chromosomal microarray and next-generation sequencing. *Indian Pediatr* 2020; 57:549–54.
2. Frković S, Huljev. Racionalni pristup suvremenoj genetskoj dijagnostici. *Paediatr Croat* 2025; 69(suppl 2):15–20.
3. Lalonde E, Rentas S, Lin F, et al. Genomic Diagnosis for Pediatric Disorders: Revolution and Evolution. *Front Pediatr* 2020; 8:373.
4. Wright CF, FitzPatrick D, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet* 2018; 19:253–68.
5. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010; 86:749–64.
6. Clark MM, Stark Z, Farnaes L, et al. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *NPJ Genom Med* 2018; 3:16.
7. Manickam K, McClain MR, Demmer LA, et al; ACMG Board of Directors. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021; 23:2029–37.

1.3 НАКОН ПОСТАВЉАЊА ДИЈАГНОЗЕ: ЗАШТО ЈЕ ГЕНЕТИЧКА ДИЈАГНОЗА БИТНА У ПРАЋЕЊУ, ПРЕВЕНЦИЈИ И ПРЕЦИЗНОЈ МЕДИЦИНИ?

Адријан Сарајлија

*Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“
Медицински факултет Универзитета у Београду*

Развој дијагностичких технологија у генетици, пре свега секвенцирања следеће генерације (енг. next generation sequencing – NGS), трансформисао је не само клиничку генетику већ и медицинску праксу у најширем смислу. Донедавно се дијагностички процес код деце са ретким, мултисистемским или нејасним обољењима често претварао у исцрпљујућу „дијагностичку одисеју“, праћену кашњењем у постављању дијагнозе, ограниченим могућностима генетичког саветовања и високим трошковима често непотребних дијагностичких процедура. Увођење напредних геномских метода омогућило је рану и прецизну идентификацију каузалних генетичких варијанти код многих болесника, чиме је дијагностички процес убрзан и унапређен.

Дијагностички принос метода базираних на NGS (попут секвенцирања целог егзома и целог генома) варира у зависности од правилног индиковања и техничких карактеристика анализе (1). Постављање молекуларне дијагнозе омогућава прецизније прогнозирање тока болести, адекватно репродуктивно саветовање и, све чешће, примену циљане терапије и превентивних мера. На тај начин долази до померања фокуса са реактивног и симптоматског лечења ка проактивном приступу заснованом на индивидуалним генетичким карактеристикама, односно ка концепту персонализоване медицине. Овде је прилика да се направи јасна концептуална дистинкција: прецизна медицина подразумева стратификацију пацијената у биолошки дефинисане подгрупе на основу геномских, молекуларних и клиничких података, при чему се дијагностичке и терапијске одлуке ослањају на доказе утврђене на нивоу популације; на супрот томе, персонализована медицина представља примену ових сазнања код конкретног пацијента, уз уважавање његових индивидуалних карактеристика, вредности, ставова, и ширег клиничког и породичног контекста.

Генетичка методологија као део скрининга у педијатрији

Технолошки напредак учинио је секвенцирање целог генома технички изводљивим и потенцијално применљивим у новорођеначком скринингу на генетички условљена обољења, чиме се отвара будућа етапа у превентивној медицини. Пилот пројекти, попут BabyDetect студије, указују да је овакав приступ изводљив и омогућава рано препознавање великог броја наследних болести код којих је могуће започети терапију пре појаве симптома (2). Међутим, примена

геномског скрининга отвара низ економских и етичких питања. Повећани трошкови, потреба за сложеном инфраструктуром и високо специјализованим кадром представљају организационе изазове, док етичке дилеме укључују питања приватности генетичких података, психолошког терета за породице и сложености интерпретације варијанти нејасног значаја у пресимптоматској популацији.

Након новорођеначког доба, породични (каскадни) скрининг издваја се као један од тренутно најрационалнијих модела примене генетичких тестова у превентивној медицини. Корист је показана код породичне хиперхолестеролемије (РН), наследног стања са релативно високом преваленцијом у општој популацији (око 1:250), које носи значајан ризик од раног развоја атеросклерозе (3). Каскадни приступ подразумева систематско тестирање сродника након идентификације патогене варијанте код пробанда (у детињству), чиме се значајно повећава стопа дијагностике у односу на неселективни скрининг. Рана идентификација оболелих скринингом и правовремено започињање терапије доводе до смањења кумулативне изложености LDL-холестеролу и редукције ризика од превремених кардиоваскуларних догађаја. Осим тога, генетичка дијагноза омогућава бољу стратификацију ризика а може побољшати и терапијску комплијансу чланова породице.

Динамичко праћење болести: од генетичког профила до проактивног надзора

Добар пример здравственог надзора базираног на генетичкој информацији долази из области наследних кардиоваскуларних обољења, код којих генетичка дијагноза не представља крајњу тачку, већ почетак континуираног и индивидуализованог праћења. Кардиомиопатије су хетерогена група обољења, при чему је вероватноћа генетичког узрока већа код раног почетка болести, позитивне породичне анамнезе и тешке клиничке слике. Примена NGS омогућава брзу и ефикасну идентификацију патогених варијанти у значајном делу пацијената, уз доминацију гена MYH7 и MYBPC3 код хипертрофичне, односно TTN код дилатационе кардиомиопатије (4,5).

И у случају кардиомиопатија, генетичка потврда болести код пробанда, даје могућност каскадног тестирања сродника, чиме се идентификују асимптоматски носиоци патогених варијанти. Потом је могуће увести надзор и превентивне мере, укључујући фармаколошку терапију, модификацију навика и, у одређеним случајевима, имплантацију кардиовертер-дефибрилатора, како би се смањио ризик од изненадне срчане смрти. Сличан принцип важи и за срчане каналопатије, као и наследне аортопатије, код којих рано откривање омогућава фармаколошке и друге интервенције у циљу превенције по живот опасних компликација (6). Предиктивно генетичко тестирање се тако афирмише као алат у превенцији лоших исхода у области кардиоваскуларних обољења са наследном основом.

Прецизна медицина: прилагођавање терапијских протокола

Један од домета генетичке дијагностике огледа се у реализацији концепта прецизне медицине, која подразумева лечењу прилагођено генетичком профили пацијента. Фармакогеномско тестирање омогућава идентификацију варијанти које утичу на ефикасност и безбедност терапија. У педијатрији је овај приступ добро документован у области ретких, тешких обољења. Цистична фиброза представља парадигматски пример, где тип мутације у CFTR гену директно одређује терапијску стратегију. Примена потенцијатора функције протеина, попут ивакафтора, показала је значајно побољшање клиничког тока болести код пацијената са одређеним генотиповима (7). Додатно, идентификација модификујућих гена, као што је SLC26A9, указује на сложеност генотип–фенотип односа и отвара простор за даље спецификовање терапије (8). Овакви примери јасно показују да генетичка дијагноза више није само дијагностички алат, већ кључни фактор у доношењу терапијских одлука.

Промена генетичког саветовања у ери геномике

Развој геномике значајно мења и праксу генетичког саветовања, уводећи концепт који се све чешће означава као геномско саветовање (9). Уместо традиционалног приступа фокусираног на појединачне гене и јасно дефинисане поремећаје, савремени модел обухвата комплексне и често неизвесне налазе добијене анализом великог броја гена. У томе контексту, саветовање превазилази пуку интерпретацију резултата и подразумева управљање неизвесношћу, комуникацију о варијантама нејасног значаја, односно подршку у доношењу одлука у условима ограничених доказа.

Осим тога, улога генетичких саветника се проширује и обухвата активно учешће у имплементацији геномике у клиничку праксу, едукацију других здравствених радника и допринос обликовању здравствених политика. Нови модели саветовања укључују и флексибилније приступе, попут групног саветовања и употребе дигиталних платформи, чиме се омогућава скалирање услуга у контексту шире примене геномског тестирања. Овакав развој указује и на померање фокуса са индивидуалног на популациони ниво, при чему геномско саветовање постаје интегрални део јавно-здравствених стратегија. Ипак, остаје отворено питање капацитета здравствених система да адекватно одговоре на растуће потребе за оваквим обликом саветовања, као и изазови у очувању квалитета комуникације у условима повећаног обима тестирања.

Закључак

Генетичка дијагноза не представља крај дијагностичког процеса, већ основу за прецизно и персонализовано лечење и праћење пацијента, обједињујући дијагностику, превенцију, терапију и саветовање у јединствен концепт савремене медицине.

Литература

1. Seo GH, Kim T, Choi IH, et al. Diagnostic yield and clinical utility of whole exome sequencing using an automated variant prioritization system, EVIDENCE. *Clin Genet* 2020; 98:562-70.
2. Boemer F, Hovhannesyanyan K, Piazzon F, et al. Population-based, first-tier genomic newborn screening in the maternity ward. *Nat Med* 2025; 31:1339-50.
3. Capra ME, Sodero R, Travaglia E, et al. Screening for Familial Hypercholesterolemia in Childhood: An Overview of Current Practices Around the World. *Children (Basel)* 2025; 12:1364.
4. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:372-89.
5. Hershberger RE, Cowan J, Jordan E, et al. The Complex and Diverse Genetic Architecture of Dilated Cardiomyopathy. *Circ Res* 2021;128:1514-32.
6. Robertson EN, Bannon PG, Jeremy RW. Long-term outcomes in heritable thoracic aortic disease. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9:1009947.
7. Burgel PR, Girodon E, Sharma N, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis harbouring two CFTR Class I variants: real-world data from the French compassionate programme. *EClinicalMedicine* 2025; 88:103476.
8. Gorrieri G, Zara F, Scudieri P. SLC26A9 as a Potential Modifier and Therapeutic Target in Cystic Fibrosis Lung Disease *Biomolecules* 2022; 12:202.
9. Mills R, Haga SB. Genomic counseling: next generation counseling. *J Genet Couns* 2014; 23:689-92.
10. Do TT, Martyn M, McClaren B, et al. Becoming agents for genomic change: genetic counsellors' views of patient care and implementation influences when genomics is mainstreamed. *Eur J Hum Genet* 2024; 32:1606-14.

2. *Интензивна терапија и нега*

Модератор: проф. др Слободан Спасојевић
Комодератор: клин. асист. др сц. мед. Снежана Рсвац

2.1 ПОДРШКА ТРАНЗИЦИЈИ И РЕСУСЦИТАЦИЈА НОВОРОЂЕНЧЕТА – ПРЕПОРУКЕ И КЛИНИЧКИ ИЗАЗОВИ

Слободан Спасојевић

Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине, Нови Сад

Неонатална ресусцитација се суштински разликује од ресусцитације у осталим узрастима због јединствене физиолошке транзиције са интраутериних на екстраутерине услове живота. Адаптација на рођењу обухвата сложене међусобно повезане промене у целом организму, а на првом месту репираторног и кардиоваскуларног система, те метаболичке промене. Неонатална ресусцитација се првенствено фокусира на подршку постнаталној транзицији новорођенчета успостављењем аерације плућа, ефикасног дисања или вентилације и оптимализацијом плућног кровотока.

Алгоритам неонаталне вс. педијатријске ресусцитације

Први пут се јасно дефинишу ситуације у којима се препоручује примена алгоритма неонаталне ресусцитације. То су: потреба за ресусцитацијом непосредно након порођаја независно од места рођења (болнички/ванболнички порођај) и током боравка у јединицама неонаталне интензивне терапије, нарочито код превремено рођене новорођенчади или рочне новорођенчади са примарном репираторном патологијом. Примена алгоритма педијатријске ресусцитације препоручује се код новорођенчади након првог отпуста из здравствене установе, као и у одређеним ситуацијама током хоспитализације након рођења (потреба за кардиохирушком интервенцијом, кардијалне аритмије, срчани застој који није узрокован репираторном патологијом).

Простор и опрема

Подршка транзицији и ресусцитација на рођењу се спроводи у загрејаној и осветљеној просторији без прекомерног струјања ваздуха (затворени прозори, програмирана климатизација) са одговарајућим простором за реанимацију испод извора топлоте и другом потребном опремом која је лако доступна, стандардизовано организована и редовно проверавана.

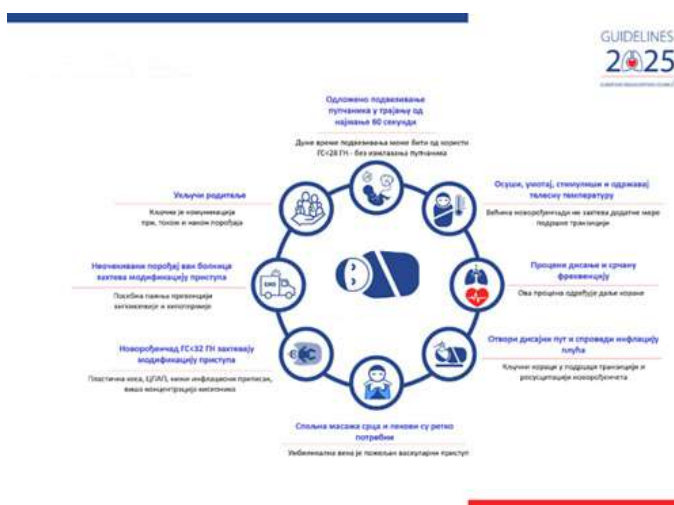
Време подвезивања пупчаника

Подвезивање пупчаника одложити најмање 1 минут, идеално код све новорођенчади, након инфлације плућа, а пре примене утеротоника. Дужи период одлагања може бити од користи, нарочито код новорођенчади гестациске старости (ГС) <34 гестациских недеља (ГН). Размотрити одложено подвезивање пупчаника

и у случају потребе за мерама кардиопулмоналне реанимације новорођенчета. Алтернатива одложеном подвезивању пупчаника је ручно измлазање крви из пупчаника код новорођенчади ГС>28 ГН.

Контрола температуре

Телесну температуру новорођенчета одржавати између 36,5 и 37,5оС. Превенција губитка топлоте обухвата примену низа мера (сушење тела компресам, одржавање температуре просторије између 23 и 25оС (за новорођенчад ГС<28 ГН температура просторије >25 оС), умотавање главе и тела новорођенчади ГС<32 ГН у полиетиленске омотаче без претходног сушења, примена загрејаних овлажених гасова).



Слика 1. Подршка транзицији и ресусцитација новорођенчета – кључне поруке

Иницијална процена

Иницијална процена спроводи се одмах по рођењу, идеално током одложеног подвезивања пупчаника, сушења и умотавања новорођенчета. Циљеви ове процене су идентификација потребе за додатном подршком транзицији и/или ресусцитацији новорођенчета и доношење одлуке о адекватности и дужини трајања одложеног подвезивања пупчаника. Иницијално се процењују дисање, срчана фреквенција (СФ) и мишићни тонус. Честа поновна процена дисања и СФ корисна је за праћење одговора и доношења одлуке о потреби примене даљих мера ресусцитације. Боју коже не користити за процену оксигенације.

	Процена	Интервенција
Процена дисања		
Регуларно	Задовољавајуће	Без интервенције
Спори удисаји, дахтање, стењање	Неадекватно	Проценити – може захтевати интервенцију
Апнеа	Ургенција	Неопходна интервенција
Срчана фреквенција		
>100/мин	Задовољавајуће	Без интервенције
60-100/мин	Неадекватно	Проценити – може захтевати интервенцију
<60/мин	Ургенција	Неопходна интервенција

Табела 1. Процена дисања и срчане фреквенције

Мере ресусцитације новорођенчета

Циљ ресусцитације је отварање дисајног пута и инфлација плућа новорођенчета. Мере ресусцитације започињу се ако на иницијалној процени новорођенче није успоставило одговарајуће спонтано дисање и/или има СФ<100/мин.

Дисајни пут Новорођенче се поставља у положај супинације уз постављање главе у неутрални положај. Отварање дисајног пута постиже се позиционирањем доње вилице (“jaw thrust”), методом две особе која је ефикаснија од методе једне особе. Рутинска аспирација орофаринкса није потребна, јер одлаже почетак вентилације. У случају неуспешне инфлације плућа упркос адекватној техници отварања дисајног пута размотрити могућност физичке опструкције дисајног пута и спровести аспирацију уз директну визуелизацију. Средства (интерфејс) за вентилацију (супраглотична дисајна средства, назофарингеални и орофарингеални наставци, трахеални тубуси) се користе само ако је особље обучено за њихову употребу; у супротном наставити вентилацију преко личне маске.

Дисање Ако је спонтано дисање одсутно или неодговарајуће, почети инфлацију плућа применом пет иницијалних удисаја, идеално унутар 60 с. Започети мониторинг пулсном оксиметријом и/или ЕКГ-ом.

ГС	Инфлације	ПИП	ПЕЕП	фиО ₂
≥32 ГН	5х до 2-3с	30 цм H ₂ O	6 цм H ₂ O	21%
<32 ГН	5х до 2-3с	25 цм H ₂ O	6 цм H ₂ O	≥30%

Табела 2. Инфлације, ПИП, ПЕЕП и фиО₂

ГС- гестацијска недеља; ГН – гестацијска недеља; ПИП – вршни инспираторни притисак; ПЕЕП – позитивни енд-експираторни притисак; фиО₂ – фракција кисеоника у удахнутом ваздуху

Основни показатељ успешне аерације плућа су пораст СФ и адекватно одизање грудног коша. У случају пораста СФ, наставити са вентилацијом до СФ>100/мин и почетка адекватних спонтаних удисаја. У случају изостанка пораста СФ, ревалуирати технику инфлације плућа, јер је без адекватне инфлације плућа спољна масажа срца неефикасна.

Циркулација Спољна масажа срца почиње се ако је СФ<60/мин упркос одговарајућој вентилацији позитивним притиском најмање 30 с. Повећати фиО₂ на 100%. Место компресије је стернум, 1 попречни прст испод мамиларне линије, палац-техником, дубине до трећине антеропостериорног дијаметра грудног коша уз повратак грудног коша између компресија у првобитно стање, а однос 3:1 (90 компресија+30 вентилација) уз синхронизацију. Контрола СФ спроводи се на 30 секунди, а спољна масажа срца се прекида када је спонтана СФ>60/мин.

Време након рођења	сат.О ₂ (%)
3 мин	70-75
5 мин	80-85
10 мин	85-95

Табела 3. Циљне вредности сат.О₂

Васкуларни приступ Хитно успостављање васкуларног приступа подразумева катетеризацију умбиликалне вене, а алтернативна метода је интраосеални приступ.

Лекови Примена лекова разматра се ако је, упркос адекватној вентилацији и спољној масажи срца током најмање 30 с, СФ<60/мин и не повећава се.

Адреналин (1:10000) у дози од 10–30 µg/kg (0,1–0,3 ml/kg) ив, а по потреби поновљати на 4 мин. Ако није успостављен васкуларни приступ, а дете је интубирано, применити адреналин (1:10000) трахеално у дози од 100 µg/kg (1ml/kg). Ако је СФ <60/мин, по постављању умбиликалног венског катетера дати стандардне дозе адреналина независно од времена његове трахеалне примене.

Кад год је могуће контролисати гликемију током ресусцитације; у случају хипогликемије дати 2 ml/kg 10% глукозе.

Ако постоји значајан губитак крви или новорођенче не реагује на адекватно примењене мере ресусцитације, дати 10 ml/kg O Rh негативне крви или физиолошког раствора.

Тема	ЕРЦ препоруке 2021.	ЕРЦ препоруке 2025.
Када применити алгоритам неонаталне, а када педијатријске ресусцитације?	-	Тим који спроводи мере реанимације код НН ван порођајне сале користи алгоритам са којим је боље упознат до доласка одговарајућег тима.
Примена код НН рођене на граници вијабилитета	-	Примена алгоритма код НН ГС<25 ГН је ограничена због мало студија.
Телемедицина	-	Телемедицина може обезбедити удаљену помоћ и треба размотрити његову апликацију у свакодневну праксу.
Окружење и опрема	Опрема мора да буде редовно проверавана и спремна за употребу. Када је могуће, окружење и опрема морају да буду унапред припремљени.	Опрема мора да буде лако доступна и стандардизовано организована. Узети у обзир људски фактор при организацији опреме и спровести редовне тренинге ради максималне ефикасности и минимализације кашњења у пружању помоћи.
Одложено подвезивање пупчаника	Када није неопходна хитна стабилизација и реанимација НН, одложити подвезивање пупчаника најмање 60 секунди. Дуже време одлагања може бити од користи.	Увек размотрити одлагање подвезивања пупчаника, нарочито код превремено рођене НН. Код НН која захтевају неодложну ресусцитацију, подвезати пупчаник унутар 30 секунди.
Измлазање пупчаника	Када није могуће одлагање подвезивања пупчаника, размотрити измлазање пупчаника код НН ГС>28 ГН.	Измлазање пупчаника је разумна алтернатива код НН ГС>28 ГН, ако је одлагање подвезивања пупчаника немогуће.
Иницијална процена – боја коже	У оквиру иницијалне процене посматрати тонус (и боју коже).	У оквиру иницијалне процене мали је значај боје коже због субјективности процене присуства цијанозе или бледила.
Иницијална процена – срчана фреквенција	Утврдити СФ стетоскопом и пулсним оксиметром +/- ЕКГ-ом у каснијем току.	ЕКГ је прецизнија метода континуираног мониторинга СФ. Аускулгација стетоскопом остаје разумна прва метода процене СФ.

Поступак са дисајним путем	Ако нема промене у СФ и ако се грудни кош не одиже приликом инфлација преко маске, обезбедити дисајни пут ЕТТ-ом или ларингеалном маском.	Ако нема промене у СФ и ако се грудни кош не одиже приликом инфлација преко маске, применити супраглотични уређај.
Поступак са дисајним путем – повећање притиска у случају неодицања грудног коша	Ако нема промене у СФ и ако се грудни кош не одиже приликом инфлација, размотрити постепено повећање инфлационог притиска.	Ако нема промене у СФ и ако се грудни кош не одиже приликом инфлација, постепено повећати инфлациони притисак. Смањити инфлациони притисак када је одицање грудног коша видљиво, а клиничко побољшање присутно.
Поступак са дисајним путем - видео ларингоскопија	Примена видео ларингоскопије може бити од помоћи при пласирању ЕТТ.	Применити видео ларингоскопију ако је доступна. Конвенционална директна ларингоскопија је алтернатива.
Дисање - ЦПАП/ПЕЕП	Код превремено рођене НН која спонтано дишу размотрити примену ЦПАП преко личне маске или назалних наставка. Применити ПЕЕП од мин. 5-6 цм H ₂ O.	Применити одговарајуће назалне наставке или личну маску повезану за уређај за вентилацију позитивним притиском. Применити ПЕЕП од 6 цм H ₂ O. Размотрити примену ЦПАП код НН ГС>32 ГН са респираторним дистресом ако захтевају супл. O ₂ .
Дисање - иницијална концентрација O ₂	ГС>32 ГН - фиO ₂ 21% ГС 28-32 ГН - фиO ₂ 21-30% ГС<28 ГН - фиO ₂ 30%	ГС≥32 ГН - фиO ₂ 21% ГС<32 ГН - фиO ₂ ≥30%
Дисање - циљне сат.O ₂	Време након рођења: 2 мин – 65% 5 мин – 85% 10 мин – 90%	Време након рођења: 3 мин – 70-75% 5 мин – 80-85% 10 мин – 85-95% (сат.O ₂ >95% - ↓фиO ₂)
Циркулација	Ако је неопходна спољна масажа срца, осигурати дисајни пут, идеално са ЕТТ.	Ако је неопходна спољна масажа срца, осигурати дисајни пут супраглотичним уређајем или ЕТТ, зависно од тренинга и искуства.
Лекови - Адреналин	Адреналин (1:10000) 10-30μg/kg (0,1-0,3 ml/kg ТМ, ив, на 3-5 минута	Адреналин (1:10000) 10-30μg/kg (0,1-0,3 ml/kg ТМ, ив, на 4 минута

Лекови - Натријум-бикарбонат	Примена је индикована код продужене реанимације са адекватном вентилацијом	Избачена примена бикарбоната
Лекови - Налоксон	Налоксон може бити од користи ако је мајка током порођаја примала опијате	Избачена примена налоксона
Лекови - Глукоза	2 mg/kg (2 ml/kg) 10% глукозе ив. у продуженој реанимацији како би се смањила вероватноћа хипогликемије	Проверити вредности гликемије током реанимације и по потреби кориговати хипогликемију
Ограничени ресурси	-	Порођај ван болнице сматра се порођајем у условима ограничених ресурса, нарочито код превременог порођаја. Посебну пажњу посветити превенцији хипотермије и транспорту новорођенчета у болницу.
Укључивање родитеља	-	Организације родитеља укључене у процес доношења смерница

Табела 4. Кључне промене у смерницама за подршку транзицији и ресусцитацију новорођенчета

Литература

1. Madar J, Roehr CC, Ainsworth S, Ersdal H, et al. *European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. Resuscitation. 2021;161:291-326.*
2. Hogeveen M, Monnelly V, Binkhorst M, et al. *European Resuscitation Council Guidelines 2025 Newborn Resuscitation and Support of Transition of Infants at Birth. Resuscitation. 2025;215 Suppl 1:110766.*

2.2 РЕСУСЦИТАЦИЈА ПЕДИЈАТРИЈСКИХ ПАЦИЈЕНАТА – ПРЕПОРУКЕ И КЛИНИЧКИ ИЗАЗОВИ

Снежана Рсовац, Јасна Калањ, Катарина Милошевић

Медицински факултет Универзитета у Београду

Универзитетска дечја клиника Београд

Кардиореспираторни застој представља стање престанка ефективне срчане активности и дисања, што доводи до прекида циркулације и оксигенације виталних органа. У педијатријској популацији ово стање је релативно ретко, али носи значајан ризик од морталитета и трајног неуролошког оштећења [1]. За разлику од одраслих пацијената, где је најчешћи узрок застоја примарно кардиолошке природе, код деце је етиологија најчешће респираторна или хипоксична [2]. Управо та разлика представља основу за специфичне алгоритме педијатријске реанимације. Савремена кардиопулмонална реанимација темељи се на смерницама Европског ресусцитационог савета, које се редовно ажурирају на основу нових клиничких истраживања и препорука међународних стручних организација [1].

Главни циљеви педијатријске реанимације су: обнова спонтане циркулације, одржавање адекватне оксигенације, превенција секундарног оштећења мозга и побољшање дугорочног неуролошког исхода.

Епидемиологија и етиологија кардиореспираторног застоја код деце

Педијатријски кардиореспираторни застој може се јавити у болничким и ванболничким условима. Инциденција ванболничког срчаног застоја код деце процењује се на приближно 8–20 случајева на 100.000 деце годишње [3]. Преживљавање значајно зависи од места настанка застоја, брзине интервенције и квалитета реанимације. Болнички застој има нешто бољу прогнозу због брже доступности медицинске помоћи [4]. Најчешћи узроци кардиореспираторног застоја код деце укључују:

- респираторну инсуфицијенцију;
- хипоксију;
- аспирацију страног тела;
- инфекције и сепсу;
- трауму;
- конгениталне срчане болести;
- метаболичке поремећаје;
- утапање.

Код новорођенчади и одојчади доминирају респираторни узроци, док се код старије деце чешће јављају трауматски и кардиолошки узроци [5].

Основне мере одржавања живота

Основне мере одржавања живота представљају први корак у збрињавању пацијента са кардиореспираторним застојем [1].

Процена свести и дисања Први корак у реанимацији је процена свести и дисања. Ако дете не реагује на вербалне или болне подражаје и не дише нормално, потребно је одмах започети реанимацију. Процена дисања не сме трајати дуже од 10 секунди [1].

Позив за помоћ Након препознавања застоја потребно је одмах позвати хитну медицинску службу и осигурати доступност аутоматског сполашњег дефибрилатора.

Почетна вентилација За разлику од одраслих пацијената, код деце се препоручује пет иницијалних вентилација, јер је застој често последица хипоксије [1]. Вентилација се може спроводити методом уста на уста (уста на нос код одојчади) или вентилацијом балон-маском.

Компресија грудног коша Након почетне вентилације започиње се компресија грудног коша. Препоручене карактеристике компресија су:

- фреквенција: 100–120 компресија у минути;
- дубина: приближно једна трећина антеропостериорног промера грудног коша;
- потпуна релаксација између компресија.

Однос компресија и вентилација износи 30:2 код једног спасиоца, односно 15:2 код два спасиоца [1].

Напредне мере одржавања живота

Напредне мере реанимације укључују осигурање дисајног пута, примену лекова и континуирани мониторинг виталних функција.

Осигурање дисајног пута Дисајни пут може се осигурати различитим техникама: вентилацијом балон-маском, супраглотичним airway уређајима и/или ендотрахеалном интубацијом. У новијим препорукама наглашава се да су супраглотични уређаји ефикасна алтернатива интубацији, посебно код мање искусних оператора [6].

Дефибрилација У случају појаве шокабилних ритмова, као што су вентрикуларна фибрилација или вентрикуларна тахикардија без пулса, потребно је извршити дефибрилацију. Препоручена енергија дефибрилације код деце износи 4 Ј/кг телесне масе [1].

Фармакотерапија Током реанимације користе се различити лекови, међу којима су најважнији:

- адреналин (0,01 мг/кг ИВ или ИО);
- амјодарон код рефракторне вентрикуларне фибрилације;
- глукоза код хипогликемије [7].

Интраосеални приступ често се користи када интравенски приступ није могуће брзо успоставити.

Реверзибилни узроци кардиореспираторног застоја

Током реанимације важно је препознати потенцијално реверзибилне узроке застоја, познате као 4X и 4Т [1]. 4X су: хипоксија, хиповолемија, хипо/хиперкалемија и метаболички поремећаји, хипотермија. 4Т су: тампонада срца, тензиони пнеумоторакс, тромбоза (плућна или коронарна) и токсини. Правовремена идентификација и лечење ових стања може значајно повећати успешност реанимације.

Постресусцитацијска нега

Након повратка спонтане циркулације (РОСЦ) започиње се фаза постресусцитацијске неге. Главни циљеви ове фазе су: стабилизација хемодинамике, оптимизација оксигенације и вентилације, контрола телесне температуре, превенција секундарног оштећења мозга и корекција метаболичких поремећаја [8]. Контрола температуре има посебно важну улогу у смањењу неуролошког оштећења након срчаног застоја.

Клинички изазови у педијатријској реанимацији

Педијатријска реанимација представља сложен клинички процес који је повезан са бројним изазовима. Педијатријски кардиореспираторни застој јавља се ређе него код одраслих, што значи да здравствени радници имају мање практичног искуства у његовом збрињавању. Већина лекова у педијатрији дозира се према телесној маси, што повећава ризик од грешака у хитним ситуацијама. Деца имају анатомске специфичности које отежавају вентилацију и интубацију: релативно већи језик, ужи дисајни пут и виши положај ларинкса. Реанимација деце често је емоционално захтевна за медицинско особље и породицу пацијента, што може додатно отежати доношење брзих клиничких одлука.

Смернице Европског ресусцитационог савета наглашавају важност раног препознавања кардиореспираторног застоја и правовременог започињања реанимације [1]. Бројна истраживања показују да квалитет компресија грудног коша

и минимални прекиди током КПП-а имају кључну улогу у побољшању преживљавања [9]. Поред техничких аспеката реанимације, едукација здравствених радника и јавности има значајан утицај на исходе. Симулацијски тренинг и континуирана едукација показали су се као ефикасне методе за унапређење вештина реанимације [10].

Компарација ЕРЦ смерница 2021. и 2025. у педијатријској реанимацији

Смернице које објављује Европски ресусцитациони савет редовно се ажурирају како би одражавале најновије научне доказе и клиничку праксу. Смернице из 2021. године представљале су значајан корак у стандардизацији поступака кардиопулмоналне реанимације, док ажуриране препоруке из 2025. године додатно наглашавају индивидуализовани приступ пацијенту и оптимизацију квалитета реанимације [1, 11]. Иако основни принципи педијатријске реанимације остају непромењени – рана вентилација, квалитетне компресије и правовремена дефибрилација – нове смернице уводе одређене концептуалне и практичне промене.

Промене у концепту ланца преживљавања Смернице из 2021. године наглашавале су класични ланац преживљавања који укључује рано препознавање застоја, рану кардиопулмоналну реанимацију, дефибрилацију и постресусцитациону негу [6]. У смерницама из 2025. године додатно се наглашава значај превенције кардиореспираторног застоја, дугорочног опоравка пацијената, рехабилитације након отпуста из болнице [10]. Овај приступ проширује традиционални концепт ланца преживљавања и ставља већи фокус на квалитет живота након преживљеног застоја.

Мониторинг квалитета реанимације У смерницама из 2021. године нагласак је био првенствено на техничким параметрима кардиопулмоналне реанимације, као што су фреквенција и дубина компресија [6]. Смернице из 2025. године уводе концепт физиолошки вођене реанимације, који укључује додатни мониторинг током КПП-а, као што су: end-tidal CO₂ (ETCO₂), артеријски крвни притисак, процена перфузије виталних органа. Ови параметри омогућавају процену ефикасности компресија и прилагођавање терапије у реалном времену.

Управљање дисајним путем У старијим препорукама ендотрахеална интубација често је сматрана оптималном методом осигуравања дисајног пута у напредној фази реанимације. Нове смернице наглашавају да супраглотични airway уређаји могу представљати ефикасну и бржу алтернативу, посебно у ситуацијама када интубацију изводе мање искусни оператори [10]. Циљ ових препорука је смањити прекиде компресија током покушаја интубације.

Постресусцитацијска нега Постресусцитацијска нега остаје кључни елемент лечења након повратка спонтане циркулације. Смернице из 2021. године

препоручивале су контролисану терапијску хипотермију у распону од 32 до 36 °Ц код одређених пацијената [8]. У новијим препорукама већи нагласак ставља се на: превенцију хипертермије, одржавање нормотермије и континуирани неуролошки мониторинг. Ове промене резултат су нових клиничких студија које указују на важност избегавања повишене телесне температуре након реанимације.

Едукација и системски приступ Једна од значајних новина у смерницама из 2025. године је наглашавање важности едукације и системског приступа реанимацији. Препоручују се симулацијски тренинзи за здравствене раднике, едукација становништва о основним мерама одржавања живота, коришћење дигиталних технологија и мобилних апликација за активацију лаичких спасилаца. Ове мере имају за циљ повећање стопе ране кардиопулмоналне реанимације у ванболничким условима.

Клинички значај нових препорука Промене уведене у новим смерницама имају значајан клинички значај јер наглашавају индивидуализовани приступ реанимацији и већу употребу мониторинга. Иако основни алгоритам педијатријске реанимације остаје неизмењен, ове иновације доприносе побољшању квалитета збрињавања пацијената и потенцијално бољем дугорочном исходу [10].

Закључак

Педијатријска кардиопулмонална реанимација захтева брзо препознавање кардиореспираторног застоја, рану вентилацију и квалитетне компресије грудног коша. Смернице Европског ресусцитационог савета представљају темељ савремене клиничке праксе и континуирано се ажурирају у складу с новим научним доказима. Успешна реанимација деце зависи од правовремене интервенције, адекватне едукације здравствених радника и доступности одговарајуће опреме. Даља истраживања и континуирана едукација неопходни су за побољшање исхода педијатријског кардиореспираторног застоја.

Литература

1. Van de Voorde P, Turner NM, Djakow J, et al. *European Resuscitation Council Guidelines 2021: Paediatric Life Support. Resuscitation.* 2021;161:327-387.
2. Berg MD, Schexnayder SM, Chameides L, et al. *Pediatric basic life support: AHA guidelines. Circulation.* 2010;122:S862-S875.
3. Atkins DL, Everson-Stewart S, Sears GK, et al. *Epidemiology and outcomes from out-of-hospital cardiac arrest in children. Circulation.* 2009;119:1484-1491.
4. Girotra S, Spertus JA, Li Y, Berg RA, et al. *Survival trends in pediatric in-hospital cardiac arrest. Circulation.* 2013;127:442-451.
5. Topjian AA, Raymond TT, Atkins D, et al. *Pediatric Basic and Advanced Life Support Guidelines. Circulation.* 2020;142:S469-S523.
6. Soar J, Böttiger BW, Carli P, et al. *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2021. Resuscitation.* 2021;161:1-60.
7. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, et al. *Pediatric advanced life support guidelines. Circulation.* 2010;122:S876-S908.
8. Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, et al. *Post-resuscitation care guidelines. Resuscitation.* 2021;161:220-269.
9. Sutton RM, French B, Niles DE, et al. *2013 American Heart Association CPR quality targets. Circulation.* 2013;128:417-435.
10. Djakow J, Turner NM, Skellett S, et al; *ERC Paediatric Life Support Writing Group collaborators. European Resuscitation Council Guidelines 2025 Paediatric Life Support. Resuscitation.* 2025;215 Suppl 1:110767.

2.3 СРЧАНИ ЗАСТОЈ КОД ДЕЦЕ У ВАНБОЛНИЧКИМ УСЛОВИМА – КЛИНИЧКИ ИЗАЗОВИ И САВРЕМЕНЕ ПРЕПОРУКЕ

Анна Урам-Бенка, Изабелла Фабри-Галамбош, Милош Пајић

¹*Медицински Факултет Универзитета у Новом Саду*

²*Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине, Нови Сад*

Ванболнички срчани застој код деце (out-of-hospital cardiac arrest – ОНСА) представља једно од најтежих хитних стања у педијатрији. Иако се јавља релативно ретко његове последице су често драматичне и повезане са високом стопом морталитета и значајним ризиком од трајног неуролошког оштећења (1). Савремена медицина посвећује велику пажњу раном препознавању и правовременом лечењу овог стања, јер брза интервенција значајно утиче на преживљавање и квалитет живота након реанимације.

Етиологија срчаног застоја код деце се разликује од оне код одраслих. Док је код одраслих најчешћи узрок примарни кардијални догађај, код деце је срчани застој најчешће секундарна последица прогресивне респираторне инсуфицијенције или циркулаторног колапса (2). Због тога су рано препознавање погоршања стања, адекватна оксигенација и правовремено започињање кардиопулмоналне реанимације од пресудног значаја.

Према савременим смерницама Европског савета за реанимацију, рано препознавање и благовремена примена основних мера животне подршке повећавају стопу преживљавања (3). Циљ овог рада и предавања је да се прикаже епидемиологија, етиологија и савремене препоруке за лечење срчаног застоја код деце у ванболничким условима, као и главне клиничке изазове са којима се здравствени радници сусрећу у прехоспиталном збрињавању.

Епидемиологија

Инциденција ванболничког срчаног застоја код деце процењује се на приближно 5–10 случајева на 100000 деце годишње (4). Стопа преживљавања варира у различитим здравственим системима, али се најчешће креће између 5% и 12%. Показано је да је преживљавање значајно веће у случајевима када је кардиопулмонална реанимација започета од стране сведока догађаја пре доласка хитне медицинске помоћи (5).

Важан фактор који утиче на исход је време до почетка реанимације. Свако кашњење у започињању компресија грудног коша и вентилације доводи до прогресивног оштећења мозга услед хипоксије. Због тога је едукација опште популације о основним мерама кардиопулмоналне реанимације изузетно значајна и неопходна.

Етиологија

Узроци срчаног застоја код деце зависе од узраста. Код новорођенчади и одојчади најчешћи узроци су респираторна инсуфицијенција, инфекције, аспирација страног тела и конгениталне срчане аномалије. Код старије деце и адолесцената чешћи узроци укључују трауму, утапање, интоксикације и изненадне срчане аритмије (2).

За разлику од одраслих, код деце се као иницијални ритам најчешће региструју не-шокабилни ритмови као што су асистолија или срчана активност без пулса (pulseless electrical activity). Ова чињеница указује на доминантну улогу хипоксије у патофизиологији срчаног застоја код деце и наглашава значај ране вентилације и оксигенације.

Ланац преживљавања

Концепт ланца преживљавања представља основу савременог приступа лечењу срчаног застоја. Он подразумева неколико кључних корака: рано препознавање погоршања стања, рано започињање кардиопулмоналне реанимације, рану дефибрилацију ако је индикована, примену напредних мера реанимације и постресусцитационе мере и лечење (3).

Код деце је посебно наглашен значај адекватне вентилације. Због тога се препоручује да се реанимација започне са пет иницијалних удаха пре почетка компресија грудног коша. Овај приступ има за циљ брзо побољшање оксигенације и корекцију хипоксије.

Кардиопулмонална реанимација

Квалитетна кардиопулмонална реанимација представља најважнији фактор који утиче на исход срчаног застоја. Компресије грудног коша треба изводити фреквенцијом од 100 до 120 у минути и дубином приближно једне трећине антеропостериорног пречника грудног коша (6). Неопходно је избегавати дуге прекиде у компресијама и омогућити потпуну релаксацију грудног коша између компресија.

Однос компресија и вентилације код деце и даље износи 15:2 када су присутна два спасиоца. Уколико реанимацију спроводи једна особа може се применити однос 30:2. Дефибрилација је индикована код вентрикуларне фибрилације и вентрикуларне тахикардије без пулса, са почетном енергијом од 4 Ј/кг.

Напредне мере реанимације укључују обезбеђење дисајног пута, интравенску или интраосеалну примену лекова и идентификацију реверзибилних узрока срчаног застоја.

Трауматски срчани застој

Трауматски срчани застој представља посебан клинички ентитет са изузетно високом стопом морталитета и значајно се разликује од нетрауматског срчаног застоја по својој патофизиологији и приступу лечењу. Најчешћи механизми укључују масивно крварење и хиповолемијски шок, тешку хипоксију, тензиони пнеумоторакс, тампонаду срца и тешку трауматску повреду мозга. За разлику од примарног кардијалног застоја, код трауматског застоја примарни узрок најчешће није аритмија већ тешко поремећена циркулација или оксигенација.

Патофизиолошки механизми укључују нагли пад циркулишућег волумена, компресију великих крвних судова или срца, као и критично смањење оксигенације услед повреде плућа или опструкције дисајног пута. Због тога је код ових пацијената од пресудног значаја брза идентификација и отклањање реверзибилних узрока застоја. Савремени приступ лечењу наглашава принцип да се најпре третирају потенцијално реверзибилни узроци, а тек потом примењују стандардни алгоритми кардиопулмоналне реанимације (7).

Контрола масивног крварења представља апсолутни приоритет и подразумева примену директне компресије, турникета или хемостатских средстава када је то могуће. Истовремено је неопходно обезбедити дисајни пут и започети адекватну оксигенацију и вентилацију. Код сумње на тензиони пнеумоторакс препоручује се хитна билатерална декомпресија грудног коша, чак и у условима прехоспиталне медицине. У случајевима сумње на тампонаду срца може бити неопходна хитна перикардиоцентеза или ресусцитациона торакотомија у одговарајућим условима.

Рана примена инфузионе и трансфузионе терапије има важну улогу у корекцији хиповолемије и одржавању перфузије виталних органа. Савремене стратегије трауматске реанимације наглашавају и значај балансиране трансфузије крвних деривата код пацијената са масивним крварењем. Иако је прогноза трауматског срчаног застоја генерално неповољна, благовремено препознавање реверзибилних узрока и агресивно лечење могу довести до повратка спонтане циркулације и побољшања исхода код одабраних пацијената (6, 7).

Постресусцитациони приступ

Након повратка спонтане циркулације неопходно је наставити интензивно лечење са циљем превенције секундарног оштећења органа. Посебна пажња посвећује се одржавању адекватне оксигенације, хемодинамске стабилности и контроле телесне температуре (8).

Контролисана нормотермија и избегавање хипертермије препоручују се током првих 24 часа након реанимације. Такође је важно пратити гликемију и

благовремено лечити евентуалне конвулзије. Циљ свих ових мера јесте да се на време уоче и третирају све компликације које су настале као последица срчаног застоја како би се побољшао исход ових пацијената, без тешких неуролошких секвела.

Закључак

Ванболнички срчани застој код деце представља ретко али изузетно озбиљно и хитно стање. Најчешћи узроци су респираторни поремећаји и траума, што захтева специфичан приступ лечењу. Рана кардиопулмонална реанимација, адекватна вентилација и брзо препознавање и третман реверзибилних узрока счаног застоја представљају кључне факторе за побољшање и успех исхода лечења.

Континуирана едукација здравствених радника и шире популације, као и унапређење система хитне медицинске помоћи, могу значајно допринети повећању стопе преживљавања и бољем неуролошком исходу код деце.

Литература

1. Van de Voorde P, Turner NM, Djakow J, et al. *European Resuscitation Council Guidelines 2021: Paediatric Life Support. Resuscitation.* 2021;161:327-387.
2. Topjian AA, Raymond TT, Atkins D, et al. *Pediatric cardiac arrest. Circulation.* 2019;140(24):e915-e921.
3. *European Resuscitation Council. ERC Guidelines for Resuscitation 2025. Resuscitation.* 2025.
4. Shimoda-Sakano TM, Schwartsman C, Reis AG. *Epidemiology of pediatric cardiopulmonary resuscitation. J Pediatr.* 2020;96(4):409-421.
5. Greif R, Bray JE, Djärv T, Drennan IR, Liley HG, Ng K-C, Cheng A, Douma MJ, Scholefield BR, Smyth M, et al. *International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations: summary from the Basic Life Support; Advanced Life Support; Pediatric Life Support; Neonatal Life Support; Education, Implementation, and Teams; and First Aid Task Forces. Circulation.* 2024;150:e580-e687.
6. Sutton RM, Wolfe HA, Reeder RW, et al. *Physiologic point-of-care cardiopulmonary resuscitation training and survival with favorable neurologic outcome in pediatric cardiac arrest: a randomized clinical trial. JAMA.* 2022;327(3):248-257.
7. Schober P, Giannakopoulos GF, Bulte CSE, Schwarte LA. *Traumatic cardiac arrest—A narrative review. J Clin Med.* 2024;13(2):302.
8. Priya KSSN, Taksande A, Meshram RJ. *Reviving hope: a comprehensive review of post-resuscitation care in pediatric ICUs after cardiac arrest. Cureus.* 2023;15(12):e50565.

3.

Кардиологија

Модератор: Проф. др Милан Ђукић
Комодератор: Доц. др Сања Кнежевић

3.1 ЛЕЧЕЊЕ ТАХИКАРДИЈЕ КОД ДЕЦЕ - ОД АМБУЛАНТЕ ДО ИНТЕНЗИВНЕ НЕГЕ

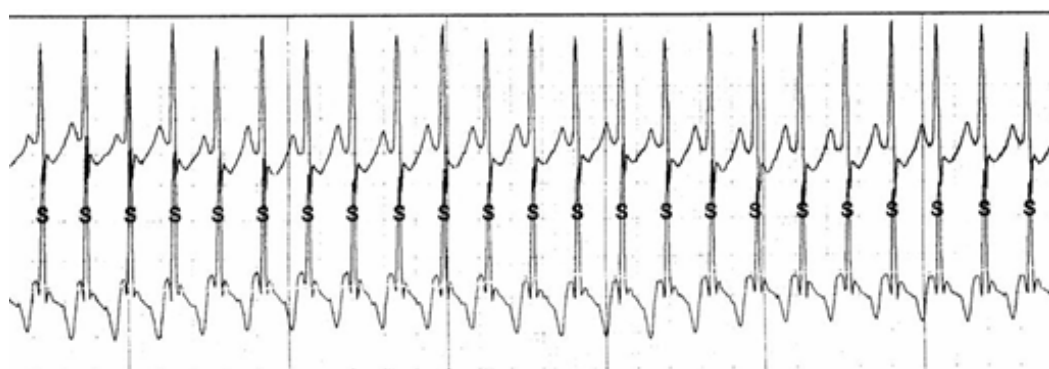
Војислав Парезановић

Универзитетска деčја клиника, Београд

Тахикардије представљају једно од најчешћих акутних стања у педијатријској кардиологији. Најчешћа тахикардија у децјем узрасту је синусна тахикардија, која је бенигне природе, најчешће је узрокована фебрилношћу, хроничном анемијом, хипертиреозом или само узбуђеношћу детета. Синусна тахикардија се на ЕКГ запису препознаје по правилним и једнаким Р таласима, са једнаким Р-Q интервалом. Синусна тахикардија не захтева лечење изузев уколико се јави у склопу хипертиреозе када је индиковано увођење бета блокатора у терапију.

Патолошке тахикардије се деле на две велике групе, према изгледу на ЕКГ запису – на оне са уским QRS комплексом (увек су суправентрикуларне), и оне са широким QRS комплексом (најчешће су вентрикуларне).

Суправентрикуларна тахикардија (СВТ) је најчешћа симптоматска аритмија код деце (Слика 1). Код новорођенчади је обично бржа од 220/мин, код предшколске деце фреквенца је обично преко 200/мин, а код школске деце обично преко 180/мин. Скоро све “reentry” тахикардије настају нагло, а ако спонтано престају, то се такође дешава изненада, па се и зову пароксизмалне тахикардије. Већа деца умеју да препознају симптоме СВТ на основу палпитација, нелагодности, недостатка даха или бржег замарања. Код одојчади и мале деце се јављају неспецифични симптоми попут одбијања хране или замарања приликом храњења, и ненапредовања у телесној маси.

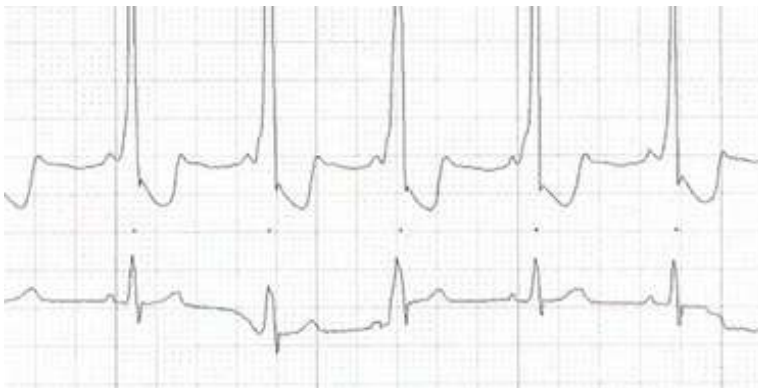


Слика 1. ЕКГ приказ суправентрикуларне тахикардије

Један од најчешћих узрока СВТ код деце је Wolf-Parkinson-White-ov (WPW) синдром. Суштина WPW синдрома лежи у постојању конгениталног атриовентрикуларног акцесорног пута (Кентов сноп) који повезује преткомору са радном мускулатуром коморе. Тако преткоморска деполаризација стиже прерано у комору (преексцитација – изостаје физиолошко успоравање у АВ чвору). ЕКГ карактеристике WPW синдрома су (Слика 2):

- скраћен P-Q интервал – који је резултат брзог спровођења кроз Кентов сноп (изостаје успоравање импулса од стране АВ чвора)
- проширен QRS комплекс, на рачун почетног дела који се назива делта талас, настаје због деполаризације радне мускулатуре коморе
- промене реполаризације – инверзан Т талас је логична последица абнормалне деполаризације (преексцитације) комора и среће се код већине деце са WPW синдромом

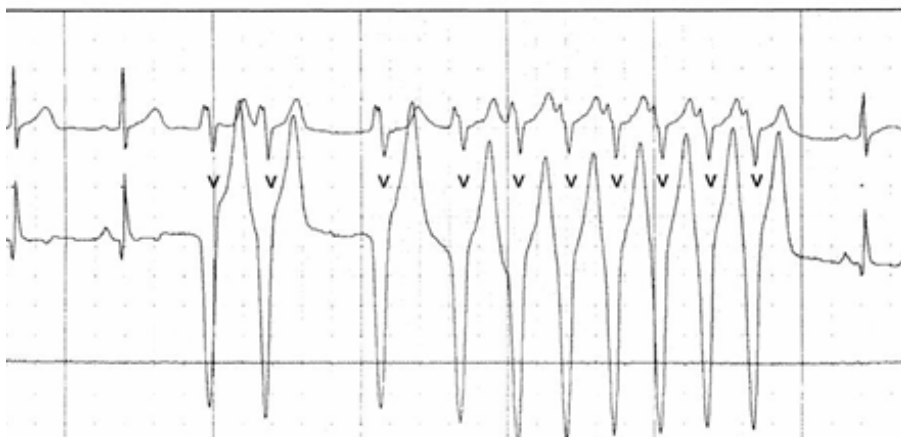
WPW синдром се клинички манифестује са повременим нападима СВТ. Болест је генетске природе, често фамилијарна.



Слика 2. ЕКГ приказ WPW синдрома

Вентрикуларна тахикардија (ВТ) се дефинише као три или више везаних вентрикуларних удара фреквенце веће од 120/мин (Слика 3). Према трајању ВТ се деле на краткотрајне («non-sustained»), када спонтано престају до 30 секунди од почетка тахикардије, и дуготрајне («sustained») које трају преко 30 секунди.

Према броју форми вентрикуларних удара који сачињавају тахикардју ВТ се дели на униформне (мономорфне) и мултиформне (полиморфне ВТ). На ЕКГ-у се види низ широких QRS комплекса (широка QRS тахикардија) и треба знати да преко 90% деце са тахикардијом са широким QRS -има има ВТ. Вентрикуларна тахикардија је обично пратилац болести срца код деце, мада се може јавити и на структурно неоштећеном срцу (1).



Слика 3. ЕКГ приказ вентрикуларне тахикардије

Најопаснија ВТ је полиморфна тахикардија, по типу увијања («Torsades de pointes») која је увод у вентрикуларну фибрилацију и скоро увек је пратилац тежих болести срца. Синдром продуженог QT интервала (урођени или стечени) је болест која се често компликује овом врстом ВТ.

Лечење тахикардија код деце често мора почети одмах, још у примарној или секундарној здравственој установи, због чега је од кључног значаја препознавање врсте тахикардије (на основу ЕКГ-а), али и процена хемодинамског статуса пацијента (2). Ако је срце структурно здраво, тахикардија може трајати и неколико сати, а де не компромитује значајно кардиоваскуларни систем. Уколико, међутим, тахикардија траје дуже може довести до изражених циркулаторних промена, све до кардиогеног шока. Због тога је веома важно приликом првог прегледа препознати знаке хемодинамски компромитоване циркулације, као што су: тахипнеа, летаргија или узнемиреност, хладна периферија, слаби периферни пулсеви, хипотензија, обливеност хладним знојем, чак и хепатомегалија.

Терапија тахикардија зависи од изгледа QRS комплекса (узак или широк) и од хемодинамског статуса пацијента, па се тако разликују четири могуће ситуације:

1. СВТ (узак QRS) – хемодинамски компромитован пацијент

Овакав пацијент што пре мора добити венску линију и имати пажљив мониторинг фреквенце и артеријског пририска. С обзиром да већина антиаритмика има изразито негативно инотропно и хипотензивно дејство, терапија избора за овакве пацијент је електорконверзија, али обавезно апаратом који поседује опцију синхроног DC шока. Евентуално се пре дефибрилације може покушати са Аденозином, јер он има веома кратак полуживот и не може довести до озбиљне хипотензије. Аденозин се даје у дози од 0.1-0.35 мг/кг у веома брзом болусу, у велику вену што ближе срцу.

2. СВТ (узак QRS) – хемодинамски стабилан пацијент

Код пацијента који је хемодинамски стабилан, може се најпре покушати вагалним (Валсалвиним) маневрима зауставити тахикардија (3). Уколико ово не успе, пласира се и.в. линија, и покушава се са неким од следећих лекова:

а) Аденозин у брзом болусу

б) Верапамил – спори и.в. болус у дози од 0,1 mg на kg, уз обавезан мониторинг (не даје се код деце млађе од годину дана)

ц) Пропранолол – спори и.в. болус у дози од 0,1 mg на kg, може и код новорођенчади и одојчади (ВАЖНО: Пропранолол и Верапамил се никада не дају заједно или непосредно један после другог због израженог хипотензивног ефекта)

д) Амјодарон – спори и.в болус 5 mg/kg (током 60 минута), а затим још 10-15 mg/kg у следећна 24 сата

3. ВТ (широк QRS) – хемодинамски компромитован пацијент

Ови пацијенти се што пре морају сместити у јединицу интензивне неге. И овде је терапија избора дефибрилација, али се евентуално пре тога може покушати брзим и.в. болусом Лидокаина у дози 1 mg/kg. Јачина струје којом се ради електроконверзија је 1-2 (мах 4) J/kg.

4. ВТ (широк QRS) – хемодинамски стабилан пацијент

Лек избора код хемодинамски стабилног пацијента са вентрикуларном тахикардијом је Амјодароне (у истим дозама као и за СВТ), а алтернатива може бити Прокаинамид у дози од 1 mg/kg (овакви болуси се могу понављати максимално 5 пута, у размацама од по 5 минута)

Код пацијената са понављаним вентрикуларним тахикардијама потребно је урадити допунску дијагностику (укључујући магнетну резонанцу срца) у циљу искључивања кардиомиопатија. Ови пацијенти су потенцијално кандидати за уградњу имплантибилног кардиовертер дефибрилатора (ICD) због повишеног ризика од напрасне смрти.

s

У закључку треба нагласити да је кључна ствар у лечењу атака тахикардије код деце брзо препознавање типа тахикардије, брза и прецизна процена хемодинамског статуса пацијента и што брже започињање терапије. Тахикардију би требало лечити у установама секундарне и терцијерне здравствене заштите, али је задатак лекара примарне здравствене заштите да, после урађеног ЕКГ записа, што пре и адекватније пацијента транспортује (уколико је пацијент већ хемодинамски компромитован, препоручује се да се пре транспорта пласира венска линија).

Литература

1. Weinreb S, Patel A. Ventricular arrhythmias in the child with a structurally normal heart. *Card Electrophysiol Clin.* 2025;17(4):531-543.
2. Meyer C, Kahle AK, Dages N, et al. Management of patients with atrial tachycardia: a clinical consensus statement of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), and the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europace.* 2025;27(12): euaf324.
3. Magor NRE, Elhalafawy SHE, Ads SEM, et al. Efficacy of modified versus standard Valsalva maneuvers on clinical outcomes and satisfaction of children with paroxysmal supraventricular tachycardia: randomized control trial. *BMC Pediatr.* 2025;25(1):1003.

3.2 СРЧАНА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА КОД ДЕЦЕ

Сергеј Пријић

Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чулић“

„Бескрајни, плави круг. У њему, звезда.“

Милош Црњански

Срчана инсуфицијенција (СИ) представља немогућност срца да оствари оптималан минутни волумен сразмерно потребама периферних ткива, или да прими довољну количину венске крви без повећања притиска пуњења.

Етиологија и патофизиологија

Најчешћи узроци СИ код деце су урођене срчане мане (УСМ) и кардиомиопатије (1,2). Срчана инсуфицијенција код деце настаје на основу четири потенцијална механизма: 1. систолне дисфункције, 2. дијастолне дисфункције, 3. оптерећења волуменом, 4. оптерећења притиском. У многим срчаним обољењима минутни волумен се може одржати нормалним без повећања систолног или дијастолног стреса миокарда, захваљујући резервном потенцијалу у виду повећања волумена или притиска, уз задебљање зидова срчаних комора и ремоделовање миокарда (3). Када наведени обрасци нису довољни, активирају се компензаторни механизми, који подразумевају првенствено активацију симпатичког нервног система, система ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС) и аргинин-вазопресин (АВП). Након краткотрајног бенефита, настају финални негативни ефекти у виду хипертрофије, фиброзе, ремоделовања, дилатације срчаних шупљина и смањене комплијансе, што за последицу има повећање миокардног стреса, прогресивну срчану дисфункцију и клиничко испољавање СИ (3).

Клиничка слика

Клиничка слика срчане инсуфицијенције зависи од узраста болесника. Одојчад са СИ имају проблеме са храњењем и дисањем. Финални исход ових дешавања је ненапредовање у телесној маси, које представља најважнији знак срчане инсуфицијенције. Код старије деце срчана инсуфицијенција се манифестује интолеранцијом напора (4).

Аускултацијом се региструју тахикардија, ослабљени срчани тонови, те присуство трећег и четвртог срчаног тона, тј. ритам галопа. Доминантан знак системске конгестије код деце је хепатомегалија. Када услед недовољног минутног волумена не може да се оствари адекватна перфузија периферних ткива, присутни се бледило, хладни екстремитети, периферна цијаноза, ослабљени пулсеви, продужено капиларно пуњење (дуже од 2 секунде), хипотензија, олигурија/анурија, иритабилност и сомноленција (1).

	II	0-3 месеца	4-12 месеци	1-3 године	4-8 година	9-18 година
Храњење	0	оброк > 105 ml	Нормално	Нормално	Не мучнина	Не мучнина
	1	оброк 75-105 ml	Смањено	Смањено	Мучнина	Мучнина
	2	оброк < 75 ml	Преко сонде	Преко сонде	Честа мучнина	Честа мучнина
ТМ (VO ₂)	0	оброк < 20 min	ΔпТВ/ТМ < 1	Нормална	Нормална	VO ₂ > 80%
	1	оброк 20-40 min	ΔпТВ/ТМ ≥ 1	Губитак ТМ	Губитак ТМ	VO ₂ 60-80%
	2	оброк > 40 min	ΔпТВ/ТМ ≥ 2	Кахексија	Кахексија	VO ₂ < 60%
Дисање	0	Нормално	Нормално	Нормално	Нормално	Нормално
	1	Тахипнеја	Тахипнеја	Тахипнеја	Тахипнеја	Тахипнеја
	2	Ретракције	Ретракције	Ретракције	Ретракције	Ретракције
РФ/мин	0	< 50	< 40	< 30	< 25	< 20
	1	50-60	40-50	30-40	25-35	20-30
	2	> 60	> 50	> 40	> 35	> 30
СФ/мин	0	< 160	< 120	< 110	< 100	< 90
	1	160-170	120-130	110-120	90-100	90-100
	2	> 170	> 130	> 120	> 100	> 100
Перфузија	0	Нормална	Нормална	Нормална	Нормална	Нормална
	1	Редукована	Редукована	Редукована	Редукована	Редукована
	2	Шок	Шок	Шок	Шок	Шок
Јетра/ДРЛ	0	< 2 cm	< 2 cm	< 2 cm	< 2 cm	< 2 cm
	1	2-3 cm	2-3 cm	2-3 cm	2-3 cm	2-3
	2	> 3 cm	> 3 cm	> 3 cm	> 3 cm	> 3 cm
НТпроБНП (pg/ml)	0	< 450	< 450	< 450	< 300	< 300
	1	450-1700	450-1700	450-1700	300-1500	300-1500
	2	> 1700	> 1700	> 1700	> 1500	> 1500
ЕФ (%)	0	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
	1	30-50	30-50	30-50	30-50	30-50
	2	< 30	< 30	< 30	< 30	< 30
МР	0	0	0	0	0	0одина
	1	1+	1+	1+	1+	1+
	2	2-3+	2-3+	2-3+	2-3+	2-3+

Табела 1. Модификовани Росов скор

ТМ - телесна маса; РФ - респираторна фреквенција; СФ - срчана фреквенција; ДРЛ - десни ребарни лук; ЕФ - ејекциона фракција; МР - митрална регургитација; П - поени Росовог скорa; ΔпТВ/ТМ - разлика вредности перцентилних кривуља (п5, п10, п25, п50, п75, п90, п95); VO₂ - максимална потрошња кисеоника

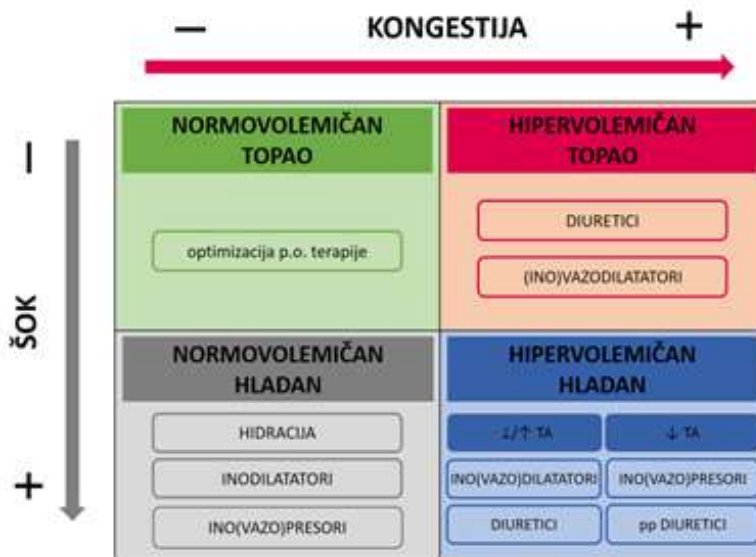
Дијагноза

Радиографија грудног коша може показати увећање или специфичан облик срчане сенке, као и промене у виду плућног едема, Керлијевих (Керлеу) септалних Б-линија и плеуралног излива. НТ-проБНП је биомаркер срчане функције код деце. Референтне вредности НТ-проБНП у одојачком узрасту су до 300-400 pg/ml, у старијем узрасту 100-300 pg/ml, док за новорођеначки узраст нису прецизно дефинисане. На развој циркулаторне инсуфицијенције могу указати параметри метаболичке ацидозе са хиперлактатемијом (>2 mmol/L). Ехокардиографија нам даје значајне податке у процени функције срца. За процену СИ код деце млађе од 5 година користи се модификовани Росов скор, који обухвата 10 нутритивних, респираторних, циркулаторних и дијагностичких параметара (Табела 1) (5). Вредност Росовог скорa 0-5 одговара класи I, 6-10 класи II, 11-15 класи III, а 16-20 класи IV, што колерира са NYHA класама код одраслих (5, 6).

Терапија акутне срчане инсуфицијенције код деце

Акутна срчана инсуфицијенција (АСИ) је најчешћа код деце са миокардитисом, кардиомиопатијама и урођеним срчаним манама, а ризик од појаве срчаног застоја и смртног исхода износи 10-15% (2). Два кључна аспекта клиничког испољавања АСИ су конгестија и периферна хипоперфузија, што одређује и терапијски приступ (слика 1).

Терапија АСИ подразумева лечење циркулаторног дисбаланса, каузално лечење и примену супортивних мера. У лечењу циркулаторног дисбаланса примењују се диуретици, инотропи и вазоактивни лекови (1). Диуретици су основа лечења болесника са знацима конгестије, а лек првог избора је фуросемид. Инотропи су индиковани код пацијената са вентрикуларном дисфункцијом и знацима хипоперфузије периферних ткива. Вазодилатори, натријум-нитропрусид и нитроглицерин се примењују у стањима хиперволемије, која нису праћена хипотензијом. У вазопресоре се убрајају норадреналин, вазопресин и фенилефрин, а имају примену у лечењу хипотензије.



Слика 1. Приступ у лечењу акутне срчане инсуфицијенције код деце на основу клиничке слике. п.о - пер ос; пп - по потреби; ТА - артеријска тензија. □ - нормалан

Терапија хроничне срчане инсуфицијенције код деце

Инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима (АЦЕ-И) олакшавају срчани избачај смањењем накнадног оптерећења срца и спречавају или ублажавају ремоделовање миокарда. Блокатори рецептора за ангиотензин II имају сличан ефекат као АЦЕ-И (7). Диуретици се примењују у лечењу системске и плуће конгестије, а најчешће се користи фуросемид. Антагонисти рецептора за алдостерон се примењују уз диуретике Хенлеове петље, у циљу превенције хипокалемије, а имају и антифибротичке ефекте и омогућавају реверзно ремоделовање. Код деце се најчешће примењује спиронолактон (7).

Од блокатора β -рецептора, најчешће се примењују бисопролол и карведилол (7). Бисопролол је кардиоселективни β_1 -блокатор, док је карведилол неселективни блокатор β -рецептора (β_1 и β_2), са антагонистичким дејством на α_1 рецепторе. Мета-анализом студија у педијатријској популацији, показана је ефикасност карведилола у погледу клиничког бенефита код деце са СИ (8, 9). Међутим, активност β_2 рецептора има кардиопротективна својства код педијатријских болесника са дилатативном кардиомиопатијом, што даје одређену предност бисопрололу у односу на карведилол.

Дигоксин се може примењивати код пацијената са СИ и смањеном ејекционом фракцијом, нарочито код пацијената који не толеришу АЦЕ-И или β -блокаторе услед хипотензије или бубрежне дисфункције (10).

Од нових лекова за хроничну срчану инсуфицијенцију, у педијатријској пракси примену су нашли сакубитрил-валсартан, инхибитори котранспортера 2 за натријум и глукозу (СГЛТ-2) и ивабрадин. Код педијатријских пацијената са срчаном инсуфицијенцијом понекад се примењују ресинхронизациона терапија и транскатетерски уграђени регулатори преткоморског протока, а у рефрактарној или терминалној фази срчане инсуфицијенције примењује се механичка циркулаторна потпора, као мост до трансплантације (10).

Литература

1. *Prijic S, Cerovic I, Vukomanovic V i sar. Akutna srčana insuficijencija kod dece. U: Vukomanovic V, Kravljanac R, Kuzmanovic M, urednici. Problemi u Pedijatriji 2024. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2025.p.77-91.*
2. *Lasa JJ, Gaies M, Bush L, et al. Epidemiology and outcomes of acute decompensated heart failure in children. Circ Heart Fail. 2020;13(4):e006101.*
3. *Prijic S, Cerovic I, Vukomanovic V i sar. Patofiziologija, klinička slika i dijagnoza srčane insuficijencije kod dece. U: Vukomanovic V, Kravljanac R, Kuzmanovic M, urednici. Problemi u pedijatriji 2024. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2025.p.63-75.*
4. *Prijic S. Evaluacija kardiovaskularnog sistema. U: Bogdanovic R, Radlović N, urednici. Pedijatrija - udžbenik za poslediplomsko usavršavanje lekara. Beograd: Akademska misao; 2021.p.1020-4.*
5. *Ross RD. The Ross classification for heart failure in children after 25 years: a review and an age-stratified revision. Pediatr Cardiol. 2012;33(8):1295-300.*
6. *Amdani S, Conway J, George K, et al. Evaluation and management of chronic heart failure in children and adolescents with congenital heart disease: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2024;150(2):e33-e50.*
7. *Hussey AD, Weintraub RG. Drug treatment of heart failure in children: Focus on recent recommendations from the ISHLT Guidelines for the Management of Pediatric Heart Failure. Paediatr Drugs. 2016;18(2):89-99.*
8. *Prijic S, Buchhorn R, Kosutić J, et al. Beta-blockers (Carvedilol) in children with systemic ventricle systolic dysfunction - Systematic review and meta-analysis. Rev Recent Clin Trials. 2014;9(2):68-75.*
9. *Alabed S, Sabouni A, Al Dakhoul S, et al. Beta-blockers for congestive heart failure in children. Cochrane Database Syst Rev. 2020;7(7):CD007037.*
10. *Vukomanovic V, Krasic S, Prijis S i sar. Terapija hronične srčane insuficijencije kod dece. U: Vukomanovic V, Kravljanac R, Kuzmanovic M, urednici. Problemi u pedijatriji 2024. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2025.p.93-108.*

3.3 ПРЕГЛЕД ДЕЦЕ СПОРТИСТА - ШТА СВЕ МОЖЕ ПЕДИЈАТАР У ДОМУ ЗДРАВЉА?

Сања Кнежевић

*Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука,
Клиника за педијатрију, УКЦ Крагујевац*

Физичка активност има кључну улогу у правилном расту и развоју деце и адолесцената. Бављење спортом доприноси развоју кардиоваскуларног система, мишићне снаге, координације и психосоцијалних вештина. Ипак, интензивни тренинзи и такмичења могу представљати оптерећење за организам у развоју и носити одређене ризике по здравље, због чега је неопходно систематско медицинско праћење деце спортиста. Учествовање деце и адолесцената у спортским активностима је у сталном порасту, што повећава потребу за систематском проценом њихове здравствене способности.

Препартиципациона евалуација представља основну превентивну меру којом се процењује способност детета за бављење спортом и идентификују потенцијални здравствени ризици (1). Његова примарна сврха није дисквалификација, већ омогућавање безбедног бављења спортом уз евентуалне рестрикције или модификације активности. У систему примарне здравствене заштите у Републици Србији, педијатар у дому здравља има кључну улогу у спровођењу препартиципационих прегледа. За разлику од специјализованих спортских центара, где је доступна широка дијагностика, у примарној пракси нагласак је на правилној клиничкој процени, селекцији ризичних пацијената и упућивању на даље испитивање.

ППЕ се препоручује пре почетка спортске сезоне, пре уписа у спортске клубове, на захтев родитеља или спортских организација и представља допуну редовном систематском прегледу. Његов циљ је да омогући безбедно бављење спортом и идентификује факторе ризика за повреде и болести. Такође омогућава прилагођавање физичке активности индивидуалним способностима детета (1,2). Педијатар често представља први и једини контакт детета са здравственим системом у контексту спорта, што додатно повећава његову одговорност. Према препорукама стручних удружења, ППЕ треба обавити најмање 6 недеља пре почетка спортске активности. Овај временски оквир омогућава: спровођење додатних дијагностичких процедура, консултације са субспецијалистима и адекватно лечење идентификованих стања. У педијатријској популацији препоручује се годишње спровођење прегледа, уз додатне процене у случају: хроничних болести, претходних повреда, интензивног такмичарског спорта.

Шта педијатар може да уради у дому здравља

Детаљна анамнеза (кључни алат у примарној пракси), у условима ограничене дијагностике, анамнеза има централну улогу. Педијатар може идентификовати већину ризичних стања кроз личну анмнезу о хроничним болестима, алергијама, употреби лекова и суплемената, животним навикама, процени толеранције напора, претходним повредама. Посебан значај има процена кардиолошких симптома и питања о болу у грудима, синкопи, палпитацијама и диспнеи, као и породичној анамнези (посебно изненадна срчана смрт, срчане болести, кардиомиопатије). Код адолесцената се процењују и нутритивни статус и менструални циклус, због ризика од тзв. тријаде спортисткиња. Стандардизовани упитници (нпр. ППЕ формулари) могу значајно унапредити квалитет процене.

Физикални преглед обухвата мерење виталних параметара, преглед кардиоваскуларног (аускултација срца, детекција шумава, аритмија) и респираторног система, преглед абдомена, антропометријска мерења (ТМ, ТТ, ВМИ) као и процену локомоторног апарата (зглобова и стабилноси), процену постуре (преглед кичменог стуба) и функционалних способности и биомеханике, преглед вида и слуха.

На основу налаза, педијатар може: одобрити бављење спортом без ограничења, препоручити модификацију активности, привремено одложити бављење спортом, упутити дете на додатну дијагностику. Одлука мора бити индивидуализована и заснована на процени ризика (Табела 1).



Код сумње на обољења спроводе се додатне анализе као што су ЕКГ, ехокардиографија, лабораторијске анализе и други функционални тестови. Посебно је важан скрининг на кардиоваскуларне болести због ризика од изненадне срчане смрти. Иако је инциденца ниска, последице су озбиљне, због чега је неопходно: детаљно узимање анамнезе, препознавање ризичних симптома, селективна примена додатних тестова. Савремени приступи наглашавају баланс између ефикасног скрининга и избегавања непотребних тестова. Упућивање може бити ка дечјем кардиологу, ортопеду, специјалисти спортске медицине. Једна од најважнијих улога педијатра је правилна селекција пацијената за даље испитивање. Индикације за упућивање кардиологу укључују: сумњу на кардиоваскуларно обољење, патолошки срчани шум, синкопу нејасне етиологије, позитивну породичну анамнезу.

Електрокардиографски скрининг

Међународне препоруке за интерпретацију ЕКГ-а код спортиста

Електрокардиографски скрининг код младих спортиста представља важан део кардиоваскуларне процене у оквиру препартиципационог прегледа. Међутим, физиолошке адаптације срца на тренинг („спортско срце“) могу довести до промена на ЕКГ-у које личе на патолошке налазе, што може довести до погрешне интерпретације. Због тога су развијене савремене препоруке које укључују међународне смернице за интерпретацију ЕКГ-а код спортиста, међу којима се посебно издвајају тзв. International Recommendations for Electrocardiographic Interpretation in Athletes, које су објављене 2017. године под покровитељством Међународног олимпијског комитета (International Olympic Committee) и других релевантних стручних удружења: (European Society of Cardiology ESC) Европског кардиолошког друштва и (American Heart Association) Америчког удружења за срце (АНА). Ове смернице препоручују стандардизован приступ прегледу и евалуацији спортиста. Примена ових смерница значајно смањује број лажно позитивних налаза и побољшава детекцију озбиљних болести (3).

Физиолошке (нормалне) ЕКГ промене код спортиста

Препоруке јасно разликују нормалне адаптивне промене које су последица интензивног тренинга. Ове промене не захтевају додатну дијагностику уколико не постоје симптоми или позитивна анамнеза. У ове промене спадају:

- синусна брадикардија
- синусна аритмија
- синдром ране реполаризације
- изолована повећања волтаже (нпр. критеријуми за хипертрофију леве коморе без других абнормалности)

Граничне (borderline) промене

Постоји група налаза који могу бити варијанта нормалног, али захтевају опрез, нарочито ако се јављају у комбинацији:

- девијација електричне осовине
- атријално увећање
- комплетни блок десне гране

Један изолован налаз обично нема клинички значај, али присуство више промена захтева додатну евалуацију.

Патолошке ЕКГ промене

Посебну пажњу захтевају абнормални налази који могу указивати на озбиљна срчана обољења, као што су:

- инверзија Т таласа у одређеним одводима
- ST депресија
- патолошки Q зубац
- продужен QT интервал
- вентрикуларне аритмије

Ове промене могу бити повезане са стањима као што су хипертрофична кардиомиопатија, аритмогена дисплазија десне коморе или каналопатије, које представљају водеће узроке изненадне срчане смрти код младих спортиста (4,5).

Најновије препоруке за преглед деце спортиста (2024–2025) (Табела 2.)

1. Основни концепт је и даље исти, али унапређен

Савремене препоруке потврђују да се преглед спортиста и даље заснива на три кључна елемента:

- детаљна лична анамнеза
- породична анамнеза
- физикални преглед
- бавезни 12-канални ЕКГ

Овај „тријадни модел“ остаје стандард јер омогућава откривање болести које могу довести до изненадне срчане смрти. Битна новина је да се све више наглашава обавезно укључивање ЕКГ-а код младих спортиста.

Према најновијем документу American Heart Association (АНА) и American College of Cardiology (АСС) из 2025: Главна промена је индивидуални приступ и “shared decision-making”. То значи: више се не инсистира само на „дозвољен/ забрањен спорт“, већ одлуку доносе заједно (лекар + дете + родитељи) и узима се у обзир: врста спорта, тежина болести и жеље спортисте. Такође смањује се рестриктиван приступ (раније чешће забране), а више се дозвољава бављење спортом уз контролу.

Дакле савремене препоруке наглашавају индивидуализовани приступ и заједничко доношење одлука у процени способности за спорт. Савремене дилеме и трендови према најновијој литератури укључују препоруку за рутински ЕКГ, који се спроводи у Европи док се у САД селективно спроводи због трошкова и лажно позитивних налаза. Ехокардиографија се не ради рутински већ само ако постоји сумња на озбиљна кардиоваскуларна обољења (6, 7).

2. Фокус на „red flags“ симптоме, који аутоматски захтевају додатну дијагностику.

Посебно су важни:

- бол у грудима при напору
- синкопа
- палпитације
- изненадна срчана смрт у породици пре 50. године живота

3. Развој нових технологија

- AI и дигитални скрининг (нпр. паметни сатови)
- боља интерпретација ЕКГ-а
- смањење лажно позитивних налаза

ОБЛАСТ	ПРЕПОРУКЕ 2025	ПРАКИЧНА ПРИМЕНА
Основни преглед	Анамнеза + физикални преглед + ЕКГ	Стандардни приступ („тријада“)
ЕКГ скрининг	Све чешће рутински (Европа), селективно (САД)	Примена у зависности од доступних ресурса
Ехокардиографија	Није део рутинског скрининга	Индикована само код сумње на болест
„Red flag“ симптоми	Обавезно препознавање	Синкопа, бол у грудима, палпитације, изненадна смрт
Учесталост прегледа	На 1–2 године	Чешће код интензивног тренинга
Узраст	Почетак око 12. године	Раније код врхунског спорта
Доношење одлука	Shared decision-making	Заједничка одлука (лекар–родитељ–дете)
Рестрикције спорта	Мање рестриктиван приступ	Индивидуализована процена ризика
ЕКГ интерпретација	Стандардизовани критеријуми (2017+)	Смањење лажно позитивних налаза
Нове технологије	AI и wearable уређаји	У фази развоја и имплементације
Педијатријски приступ	Посебни критеријуми за децу	Деца ≠ одрасли спортисти

Табела 2. Најновије препоруке за преглед деце спортиста (2025)

Закључак

Примена стандардизованих међународних критеријума доприноси прецизнијој интерпретацији налаза, значајно смањује број непотребних додатних прегледа и психолошки стрес код деце и родитеља, али истовремено повећава вероватноћу откривања потенцијално озбиљних стања. У контексту примарне здравствене заштите у Србији, ове препоруке могу бити од велике користи педијатрима, посебно у ситуацијама када се ЕКГ користи као део спортске процене. Увођење међународних препорука за интерпретацију ЕКГ-а код спортиста представља значајан корак ка унапређењу безбедности бављења спортом код деце и адолесцената. Њихова примена омогућава разликовање физиолошких адаптација од патолошких промена и доприноси ефикаснијој и сигурнијој процени младих спортиста. Континуитет здравствене заштите омогућава индивидуализован приступ сваком детету и правремено препознавање проблема. Педијатар такође има важну улогу у превенцији повреда, саветовању о исхрани и менталном здрављу деце спортиста.

Литература

1. *Ridgecrest Regional Hospital. Sports physicals for kids: what to expect, 2025.*
2. *Cleveland Clinic. Sports physicals, 2025.*
3. *Drezner JA, Sharma S, Baggish A, et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. J Am Coll Cardiol. 2017;69(8):1057-1075.*
4. *European Society of Cardiology. Guidelines on sports cardiology, 2020.*
5. *American Heart Association. Preparticipation screening guidelines.*
6. *Kinsella S. Preparticipation Physical Evaluation. American Academy of Pediatrics; 2024.*
7. *American Academy of Pediatrics. Preparticipation Physical Evaluation (PPE). 2023.*
8. *Reittinger AM, et al. Preparticipation Cardiac Evaluation from the Pediatric Perspective. Card Electrophysiol Clin. 2024.*
9. *Wise MW, et al. Preparticipation Sports Physical Evaluation in Adolescents. Prim Care. 2024.*
10. *Khandai A. Considerations for the Pre-Sports Evaluation in Primary Care. Pediatrics in Review. 2025.*
11. *European Academy of Paediatrics. Pre-participation physical evaluation in young athletes. 2023.*

4.

Нефрологија

Модератор: Проф. др Бранкица Спасојевић

Комодератор: Проф. др Весна Стојановић

4.1 ИНФЕКЦИЈЕ УРИНАРНОГ ТРАКТА КОД ДЕЦЕ – ШТА ИМА НОВО?

Весна Стојановић

Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине

Инфекције уринарног тракта (ИУТ) друге су по учесталости бактеријске инфекције код деце и представљају значајан разлог употребе антибиотика и хоспитализације.

Инциденција ИУТ у развијеним земљама је до 2,8% деце годишње, са стопом рецидива 8–30%. Студије показују да 11,3% девојчица и 3,6% дечака развије барем једну епизоду ИУТ до 16. године.

Најчешћи узрочници ИУТ су Грам-негативне бактерије из реда Enterobacteriaceae, при чему је Escherichia coli узрочник у 80-90% случајева.

Клиничка слика

ИУТ се деле на:

- инфекције горњег дела уринарног тракта (бубрега) – пијелонефритис
- инфекције доњег дела уринарног тракта (бешика, уретра) - циститис, уретритис.

Дијагноза ИУТ код одојчета и мале деце није лака јер су симптоми често неспецифични, те на ИУТ треба увек посумњати у случају повишене температуре без јасног узрока. Код новорођенчади и одојчади (<3 месеца) симптоми могу бити: губитак апетита, летаргија или раздражљивост, жутица, повраћање, чак и без фебрилности или са хипотермијом. Нормална телесна температура не значи блажу инфекцију, чак је ризик од компликација (нпр. уросепса) већи. Симптоми ИУТ код старије деце јесу: учестало мокрење, бол при мокрењу (дизурија), инконтиненција урина, бол у трбуху или слабинама, повишена температура.

Дијагноза

Дијагноза ИУТ поставља се рутинским и бактериолошким прегледом урина. Урин се за за бактериолошки преглед може узимати:

- супрапубисном аспирацијом или катетеризацијом мокраћне бешике – најмања могућност контаминације, али су ово инвазивне методе;
- кесцом (коллектором) - најчешће коришћено, али је стопа контаминације до 63%; ова метода узорковања урина се не препоручује за бактериолошки преглед;
- „clean-catch“ метода (средњи млаз урина) - прихватљива алтернатива, при чему је стопа контаминације до 26%.
- Тест траке (dipstick) - позитиван нитрит или комбинација - нитрит + леукоцитна естераза → висока специфичност за дијагнозу ИУТ.
- Постоје разлике у смерницама:
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Велика Британија: уринокултура само код ризичних пацијената.
- Европске смернице: уринокултура код свих пацијената.

Уринокултура

- Праг значајности: најчешће 50 000 CFU (колонија)/ml ако се урин узима катетеризацијом мокраћне бешике или $\geq 100\,000$ CFU (колонија)/ml ако се узима из средњег млаза урина.

Компликације

- До 40% ИУТ може довести до трајног оштећења бубрега (ожиљци).
- ИУТ је први знак аномалија уринарног тракта у $\sim 1/3$ деце.
- Претерана дијагностика и хоспитализација повећавају трошкове лечења.

Дијагностичко снимање

- \checkmark Ултразвучни преглед се препоручује у одређеним случајевима.
- \times Рутинска примена ултразвучног прегледа није увек потребна.

Терапија и проблеми с антибиотцима

- Избор антибиотика често зависи од искуства лекара и од локалне резистенције на одређеном географском простору.
- Злоупотреба антибиотика \rightarrow раст резистенције на антибиотике.
- Терапију треба започети одмах након узимања узорка урина.
- Избежавати непотребну примену антибиотика широког спектра.
- Сва деца са ИУТ млађа од 3 месеца треба да се хоспитализују и да добију антибиотску терапију парентерално јер је код њих ИУТ често део сепсе. Индикације за хоспитализацију старије сеце: тешко опште стање, поремећај водено-електролитне равнотеже, оштећење бубрега, постојање имунолошке болести и неповољан одговор на орално примењене антибиотике.
- Деца која толеришу перорални унос могу се лечити и у кућним условима оралним антибиотцима.
- Орална антибиотска терапија у трајању од 10-14 дана, код акутног пијелонефритиса (АПН), има исти ефекат као и терапија у којој се прва 2-4 дана даје парентерално антибиотик, а затим настави перорално још 7-10 дана.
- У случају да ИУТ има атипичан ток препоручује се да парентерална терапија траје 14 дана.
- За лечење циститиса се препоручује орална антибиотска терапија у трајању 3-5 дана.
- Антибиотици избора за лечење ИУТ су цефалоспорини друге и треће генерације и пеницилин комбинован са инхибиторима бета лактамазе. Уроантисептици се не користе у лечењу АПН, али се могу користити за лечење циститиса.
- Асимптоматске бактериурије се не лече антибиотцима! Лечење се препоручује само код имунокомпромитованих пацијената на хроничној имunosупресивној терапији и код пацијената код којих је планирана интервенција на уринарном тракту. Антибиотски третман такође се не препоручује код деце са неурогеном мокраћном бешиком и асимптоматском бактериуријом (1, 2, 3, 4).

Профилактика антибиотика

- Профилактика антибиотика се препоручује код: високоризичне деце и понављаних ИУТ. Антибиотска профилактика се не препоручује након прве фебрилне некомплицоване ИУТ.
- Профилактика антибиотика се препоручује код пацијената након ИУТ са везикоуретерним рефлуксом IV и V степена.
- Антибиотска профилактика се препоручује и након ИУТ код деце са спином бифидом или неурогеном мокраћном бешиком, код деце са двоструким сабирним системом бубрега, и код деце са стенозом пијелоуретерног врата (2).

Да ли смо спремни за краћу терапију антибиотика код фебрилних инфекција уринарног тракта код мале деце?

Краћа антимицробна терапија бактеријских инфекција потенцијално смањује: развој антимицробне резистенције (на нивоу појединца и популације), нежељене ефекте терапије, трошкове лечења, могуће дугорочне негативне утицаје на микробиом.

Актуелне смернице у САД и Европи препоручују 7 до 14 дана терапије за ИУТ код деце, али, за сада, постоји мали број студија које упоређују различиту дужину трајања терапије и исход лечења. Недовољно дуго лечење може довести до краткорочних компликација (нпр. акутно оштећење бубрега, сепса) и дугорочних последица (нпр. хипертензија, ожиљци на бубрезима).

Резултати две највеће студије на ову тему (STOP и SCOUT) се разликују. Резултати STOP студије сугеришу да 5 дана терапије може бити довољно код мале деце са некомплицованим фебрилним ИУТ. Међутим, због већег броја пацијената и ригорознијег дизајна SCOUT студије, аутори закључују: код инфекција ограничених на бешику (циститис) терапија не треба да траје дуже од 5 дана, а код сумње на пијелонефритис и даље је препоручљиво трајање терапије око 10 дана.

Краћа терапија, уз пажљив надзор, може бити разумна ако тежина болести не оправдава хоспитализацију, ако нема аномалије уринарног тракта, ако нема везикоуретерни рефлукс IV или V степена (5, 6).

Примена кортикостероида у циљу превенције стварања ожиљака на бубрегу

Акутни пијелонефритис (АПН) код педијатријских пацијената може довести до стварања ожиљака на бубрезима и представља један од главних узрока трајног оштећења бубрега. Учесталост настанка ожиљака на бубрезима након једне фебрилне ИУТ креће се од 2,8% до 15%, док расте на 28,6% након ≥ 3 фебрилне ИУТ.

Један број студија указује да додатна терапија кортикостероидима (уз антибиотик који је основна терапија ИУТ) доводи до статистички значајног смањења формирања ожиљака на бубрезима, без повећања ризика од нежељених догађаја као што су

инфекције, сепса, продужена хоспитализација, поновна појава ИУТ.

На другој страни, једна група аутора, у мета анализи са прецизнијом стратификацијом, доказала је да кортикостероиди нису значајно смањили ризик од формирања ожиљака у бубрезима (73 су примали кортикостероиде/119 плацебо; RR 0,76; 95% CI 0,47-1,23)

Будућа истраживања треба да се фокусирају на даљу процену ефикасности и безбедности кортикостероида у превенцији ожиљака након АПН, како би се додатно потврдили резултати ове студије (7, 8).

Рецидивне ИУТ - имунотерапија

Актуелни стандард превенције рецидивних ИУТ укључује примену антибиотика, чија је корист и даље предмет расправе.

Нове могућности лечења: Уромуне (MV140) – имунотерапија (вакцина) – сваки ml раствора садржи 300 FTU (око 109 бактерија/ml) – инактивисане сојеве *Echerichia coli* 25%, *Klebsiella pneumoniae* 25%, *Enterococcus faecalis* 25% и *Proteus vulgaris* 25%. Препоручена доза за одојчад и старију децу је 2 спреја на дан (1 доза подразумева 2 спреја). Дужина третмана је око 3 месеца.

За сада нема већих студија о ефикасности ове вакцине код деце. Углавном се закључци о ефикасности ове вакцине у педијатријском узрасту базирају на приказима случаја. У неким земљама, као што је Шпанија, вакцина се прилагођава бактеријама специфичним за пацијента које су изоловане током активне инфекције (9).

Литература

1. *Gonzales Rodriguez JD, Fraga Rodriguez GM, Garcia Vera CJ et al. Update of the Spanish clinical practice guideline for urinary tract infection in infants and children. Summary of recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Anales de Paediatrica 2024;101:132-44.*
2. *Maringhini S, Alaygut D, Corrado C. urinary tract infection in children: An up-to-date study. Biomedicines 2024;12:2582.*
3. *Bernardi L, La Scola C, Ghidini F. et al. management of pediatric urinary tract infections: a Delphi study. Antibiotics 2022;11:1122.*
4. *Barola S, Grossman QK, Abdelhalim A. Urinary tract infections in children. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.*
5. *Short-versus standard-course antibiotic therapy for urinary tract infection in children:a systematic review and meta-analysis. Pediatr Nephrol 2025;40:2481-8.*
6. *Sethi NJ, Carlsen EL, Tabassum A. et al. Efficacy and safety of individualised versus standard 10-day antibiotic treatment in children with febrile urinary tract infection (INDI-UTI): a pragmatic, open-label, multicentre, randomised, controlled, non-inferiority trial in Denmark. Lancet 2025;25:P925-35.*
7. *Gkiortzis N, Glava A, Moutafi M. et al. The efficacy and safety of corticosteroids in pediatric kidney scar prevention after urinary tract infection:a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Pediatr Nephrol 2023;38:3937-45.*
8. *Ruis-Gordillo N, Ferre N, Gonzales JD. Et al. DEXCAR study group. Dexamethasone to prevent kidney scarring in acute pyelonephritis: a randomized clinical trial. Pediatr Nephrol 2022;37:2109-118.*
9. *Hernandez Sanchez JE, Lorenzo Gomez MF, Gonzalez Enguita C. Current evidence on safety, efficacy and efficiency of sublingual vaccine Uromune in prevention of recurrent urinary tract infections: a literature review. Pathogens 2026;15(1): 42.*

4.2 ХИПЕРТЕНЗИЈА КОД ДЕЦЕ И АДОЛЕСЦЕНАТА – ИЗАЗОВИ У КЛИНИЧКОЈ ПРАКСИ

Александра Париповић

*Институт за здравствену заштиту мајке и детета „Др Вукан Чупић“
Медицински факултет Универзитета у Београду*

Последњих година бележи се значајан пораст броја деце са артеријском хипертензијом широм света, што овај проблем чини све важнијим у клиничкој пракси. У циљу благовремене дијагностике, адекватне процене и правилног лечења, неопходно је поступати у складу са препорукама стручних удружења. За сада не постоје уједначене препоруке. За разлику од смерница Америчког педијатријског удружења, чије референтне вредности крвног притиска не обухватају гојазну децу и адолесцените (1), актуелне смернице Европског друштва за хипертензију укључују ову популацију. У наставку рада ослањаћемо се на препоруке Европског друштва за хипертензију (2).

Епидемиологија високог крвног притиска код деце и адолесцената

Епидемиологија хипертензије код деце и адолесцената је знатно промењена у последњих неколико деценија. Преваленцију хипертензије у педијатријској популацији на глобалном нивоу тешко је прецизно утврдити због регионалних разлика у дефиницијама, расподели референтних вредности крвног притиска и методама мерења. Према недавној мета-анализи Руана и сарадника, учесталост трајне хипертензије бележи годишњи пораст, повећавши се за нешто више од 7% у периоду од 2006. до 2021. године. Према овој студији, преваленција износи око 4% за трајну хипертензију и 12% за повремено повишен крвни притисак (КП) (3). Растућа преваленција код младих резултат је више фактора, укључујући гојазност, седентаран начин живота, повећано време пред екранима, неправилну исхрану (повишен унос соли), поремећаје сна и психосоцијалне факторе. Значајну улогу имају и генетички фактори, као и мала телесна маса на рођењу (1,2,4).

Гојазност се сматра најважнијим фактором ризика, јер доводи до инсулинске резистенције, појачане активности симпатичког нервног система, активације система ренин–ангиотензин–алдостерон и ендотелне дисфункције, што све доприноси порасту крвног притиска (5). Хипертензија у детињству доводи до раног преклиничког оштећења циљних органа и представља предиктор кардиоваскуларних болести у одраслом добу (6).

Хипертензија може бити акутна (краће од 6 месеци) и хронична. По етиологији се дели на примарну (есенцијалну), без јасног органског узрока, и секундарну, код које је узрок познат. Такође, разликују се маскирана хипертензија (нормалне вредности у ординацији, а повишене при амбулантном мониторингу) и хипертензија „белог мантила“ (повишене вредности у ординацији, а нормалне ван ње) (1,2,5).

Дефиниција

Повишен крвни притисак у педијатријској популацији дефинише се на основу перцентилних вредности КП, када је просечни систолни (СКП) и/или дијастолни крвни притисак (ДКП) једнак или изнад 95. перцентила на три или више мерења (обично током различитих посета), уз прилагођавање према узрасту, полу и висини, у складу са различитим популационим критеријумима (1,4). Према смерницама Европског друштва за хипертензију из 2016. године, просечни СКП и/или ДКП на 90. перцентилу или вишем, али испод 95. перцентила, класификује се као гранични („високо-нормалан“). За дефиницију хипертензије код адолесцената оба пола, од 16. године надаље, користе се апсолутне вредности које важе и за одрасле особе. У овим смерницама наведени су перцентили КП у односу на узраст, пол и телесну висину (1,7). Класификација хипертензије код деце и адолесцената приказана је у Табели 1.

Категорија	0–15 година (СКП и/или ДКП, перцентили)	≥16 година (СКП и/или ДКП, mmHg)
Нормалан	<90. перцентил	<130/85
Гранични/повишен („високо нормалан“)	≥90. до <95. перцентил	130–139/85–89
Хипертензија	≥95. перцентила	≥140/90
Стадијум I хипертензије	95–99. перцентила + 5 mmHg	140–159/90–99
Стадијум II хипертензије	99. перцентил + 5 mmHg	160–179/100–109
Изолаана систолна хипертензија	СКП ≥95. перцентила и ДКП <90. перцентила	≥140/<90

СКП – систолни крвни притисак; ДКП – дијастолни крвни притисак

Табела 1. Класификација хипертензије код деце и адолесцената

Мерење крвног притиска и дијагноза хипертензије

Прецизно мерење крвног притиска је основа за дијагнозу хипертензије. Пре мерења КП потребно је проверити исправност апарата. При одабиру манжетне треба водити рачуна да буде довољно широка, да покрије две трећине надлактице и довољно дугачка да потпуно обмота обим надлактице. Манжетна за мерење КП на натколеници треба да задовољи исте критеријуме. Мерење манжетном неадекватне величине могу се добити лажно више или ниже вредности КП (1,2,8).

За мерење крвног притиска код деце користе се аускултациона и осцилометријска метода. Недовољна инфлација манжетне може довести до лажно нижег КП. Осцилометријском методом КП се мери аутоматски, а СКП и ДКП се израчунавају алгоритмима. Пошто ова метода може бити мање прецизна, нарочито код деце са поремећајима ритма, повишен крвни притисак регистрован овим путем треба потврдити аускултационом методом. (1,2,8).

Крвни притисак треба мерити на десној руци, а када је КП повећан треба га бар једном измерити на обе руке и једној ноzi. Препоручују се три мерења, у размаку од три минута, а последње мерење или средња вредност два последња мерења узимају се као најтачнија вредност. Мерење КП у кућним условима се препоручује током 7 дана (најмање 3 дана), по могућству током школских дана, пре оброка, пре узимања терапије (за пацијенте који добијају терапију) и по два мерења ујутру и увече, након 5 минута одмора, са размаком од 1 минута (2,3,8).

Крвни притисак је потребно мерити од треће године приликом посете лекару. Код млађе деце, мерење је индиковано у случају конгениталне аномалије или болести бубрега, урођене срчане мане или стања у неонаталном периоду која су захтевала лечење у јединици интензивне неге (1,7).

Аутоматизовано амбулантно мерење крвног притиска (АВРМ, од енгл. ambulatory blood pressure monitoring, или холтер мониторинг крвног притиска, ХМКП) је метода континуираног неинвазивног мерења КП у дужем временском периоду, најчешће током 24 часа. Манжетна се поставља на недоминантну руку, изузев код деце са коарктацијом аорте, када се поставља на десну руку (1,2,3,8). Препоручена методологија се може наћи у смерницама Европског друштва за хипертензију (9). У табели 2. наведене су индикације за ХМКП (2).

Потврда дијагнозе хипертензије пре почетка терапије или испитивање секундарне хипертензије
Сумња на „хипертензију белог мантила“ или маскирану хипертензију
Дијагностичко неслагање између мерења у ординацији и ван ординације
Потврда резистентне хипертензије
Процена контроле крвног притиска код лечене деце (кућно мерење)
Процена ноћне хипертензије и „nondipping“ образаца (препоручено амбулантно мерење)
Деца и адолесценти са повећаним ризиком: дијабетес мелитус, хронична болест бубрега, тешка гојазност, апнеја у сну, дисфункција аутономног нервног система, трансплантација органа, оперисана коарктација аорте
Процена симптома који сугеришу хипотензију

Табела 2. Индикације за холтер-мониторинг крвног притиска

Испитивање

При иницијалном испитивању хипертензије потребно је узети детаљну анамнезу. С обзиром на то да примарна хипертензија, чак и када почиње у детињству, има значајну наследну компоненту, важно је питати да ли чланови породице имају хипертензију или су рано развили кардиоваскуларне болести. Хипертензија мајке у трудноћи, прееклампсија, превремени порођај, мала порођајна маса за гестациону доб и боравак новорођенчета у јединици интензивне неге могу бити повезани са повећаним ризиком за развој хипертензије. Питања треба усмерити и на постојање

урођених или стечених болести бубрега, хроничног оштећења бубрега, коарктације аорте, као и на претходно лечење кортикостероидама или присуство других хроничних болести. Главобоља, епистакса, вртоглавица или палпитације могу указивати на оштећење циљних органа (2,4).

Физикални преглед треба бити детаљан, са посебним освртом на мерење телесне висине и телесне масе, као и израчунавање индекса телесне масе ради процене гојазности или заостајања у расту. Гојазност често доприноси примарној хипертензији, док успорен раст може указивати на хроничну болест. Ослабљен феморални пулс или нижи крвни притисак на ногама и присуство шума могу указивати на коарктацију аорте, док васкуларни шум над абдоменом може указивати на реноваскуларни узрок (2,4).

Предлог лабораторијских и других дијагностичких процедура код деце и адолесцената са хипертензијом приказан је у табели 3.

Сви пацијенти	Крвна слика, уреа, креатинин, електролити, калцијум/магнезијум/фосфор у серуму; преглед урина; ултразвучни преглед бубрега са доплером; ехокардиографија
Ризик и откривање метаболичког синдрома	Липиди; HbA1c (плус глукоза на гладно код високо ризичних пацијената); тестови функције јетре (ултразвучни преглед јетре код високо ризичних)
Размотрити на основу анамнезе и физикалног прегледа, или код детета са тешком или тешко контролисаном хипертензијом	Ренин и алдостерон у плазми Тироидни хормони: FT4 и TSH Катехоламини или метанефрин у плазми и урину Слободни кортизол у урину или у 24-часовном урину; Кортизол и АСТН у плазми Статичка сцинтиграфија бубрега (DMSA) Ангиографија реналних крвних судова или дигитална субтракциона ангиографија Студија спавања Профил стероида у урину и плазми Молекулско-генетичка испитивања Ниво лекова у крви

FT4 – слободни тироксин; TSH – тиреостимулишући хормон; АСТН - адренкортикотропни хормон; DMSA - димеркаптосукцинска киселина

Табела 3. Дијагноза повишеног крвног притиска код деце и адолесцената

Испитивање оштећења циљних органа обухвата процену кардиоваскуларног ризика, преглед очног дна и одређивање албуминурије (3).

Терапија

У лечењу хипертензије примењују се нефармаколошке и фармаколошке мере. Код деце која имају асимптомску хипертензију првог степена, или у неким случајевима хипертензију другог степена повезане са гојазношћу, без значајних коморбидитета (дијабетес мелитус или хронична болест бубрега), препоручује се шестомесечна нефармаколошка терапија. Саветује се да се у исхрани смањи унос кухињске соли, прерађене хране и слатких напитака, а повећа унос хране богате калијумом, магнезијумом, калцијумом и влакнима. Увести 3–5 дана недељно аеробне физичке активности, у трајању од најмање 60 минута. Ограничити време пред екранима на мање од два сата дневно. Бављење спортом је дозвољено, осим код неконтролисане хипертензије другог степена. Подстицати довољан и редован сан у складу са узрастом (10).

Лечење антихипертензивним лековима треба размотрити када ниво крвног притиска остане упорно повишен упркос нефармаколошким мерама током више од 6–12 месеци. Терапију треба одмах започети код пацијената са симптоматском хипертензијом, придруженим болестима (дијабетес мелитус или хронична болест бубрега), код утврђеног оштећења циљних органа или у случају хипертензивне кризе. Циљ терапије је да се крвни притисак снизи испод 95. перцентила или испод 140/90 mmHg код адолесцената узраста од најмање 16 година. Нижа циљна вредност се препоручује код особа са дијабетесом мелитусом и/или хроничном болешћу бубрега, посебно ако је присутна протеинурија (1,2,4).

У клиничкој пракси, најчешће прописивани лекови су инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима (АСЕ инхибитори), блокатори рецептора за ангиотензин II (ARB), блокатори калцијумских канала, а ређе бета-блокатори и диуретици. Антихипертензивни лек се започиње са најнижом терапијском дозом и по потреби повећавава на сваке 3–4 недеље или у складу са одговарајућим контролним интервалом, уз праћење потенцијалних нуспојава (1,2,4).

За лечење хипертензије може се користити ABCD алгоритам. Обично се почиње са лековима из групе А (АСЕ инхибитори или ARB). Групи В припадају бета-блокатори, групи С – блокатори калцијумских канала, а групи D – диуретици. Уколико се крвни притисак не нормализује максималном дозом лека из једне групе, додаје се лек из друге групе. Примењују се следеће комбинације: А + С + D или В + С + D (8).

Закључак

Висок КП код деце и адолесцената представља растући глобални здравствени проблем са значајним последицама на кардиоваскуларни систем и здравље бубрега. Највећи број случајева чини есенцијална хипертензија, која је често повезана са гојазношћу као једним од главних фактора ризика. Рано препознавање и лечење деце и адолесцената са повишеним крвним притиском од суштинске је важности за превенцију оштећења циљних органа и смањење оптерећења кардиоваскуларним болестима у одраслом добу. Превенција и контрола есенцијалне хипертензије подразумевају здраву исхрану, редовну физичку активност, довољно сна, ограничено време пред екранима и побољшање социоекономских услова. Систематским спровођењем ових мера могуће је значајно побољшати здравље младих и смањити дугорочни ризик за настанак хипертензије.

Литература

1. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. *Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics* 2017; 140:e20171904.
2. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. *2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. Journal of Hypertension* 2016; 34:1887–1920.
3. Ruan X, Zhu A, Wang T, et al. *Global prevalence of hypertension in children and adolescents younger than 19 years: a systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatrics* 2025; 179:987–999.
4. Flynn JT, Kruger R, Brady TM, et al. *Practical approach to evaluate and manage hypertension in youth: an International Society of Hypertension position paper. Journal of Hypertension* 2026; 44:1–25.
5. Jeong SI, Kim SH. *Obesity and hypertension in children and adolescents. Clin Hypertens* 2024; 30:23.
6. Yang L, Magnussen CG, Yang L, et al. *Elevated blood pressure in childhood or adolescence and cardiovascular outcomes in adulthood: a systematic review. Hypertension* 2020; 75:948–955.
7. Bogdanović R. *Smernice za dijagnozu, terapiju i nadzor visokog krvnog pritiska kod dece i adolescenata. Beograd: Udruženje pedijatarata Srbije; 2017. str. 11–12.*
8. Peco-Antić A. *Merenje krvnog pritiska i njegove normalne vrednosti kod dece. U: Arterijska hipertenzija kod dece i adolescenata. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; CIBID, Beograd 2011. str.67-85.*
9. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. *European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens* 2014; 32:1359–1366.
10. Heo M, Rea CJ, Brady TM, et al. *Racial and ethnic disparities in pediatric counseling on nutrition, lifestyle, and weight: a secondary analysis of the BP-CATCH randomized clinical trial. JAMA Netw Open* 2025; 8:e2456238.

4.3 НОВА КЛАСИФИКАЦИЈА СИНДРОМА АЛПОРТ: ЗНАЧАЈ У ОТКРИВАЊУ ПАЦИЈЕНАТА ПОД РИЗИКОМ ОД ГУБИТКА БУБРЕЖНЕ ФУНКЦИЈЕ

Бранкица Спасојевић

Универзитетска дечија клиника, Београд

Медицински факултет Универзитета у Београду

Алпортов синдром (АС) представља наследну болест бубрега коју карактеришу структурни поремећаји и дисфункција гломерулске базалне мембране (ГБМ), као и базалних мембрана других ткива попут средњег уха и очију (1). Код пацијента са АС често долази до прогресивног губитка функције бубрега, сензоринеуралног губитка слуха, а ређе и окуларних абнормалности. ГБМ је компонента екстрацелуларног матрикса селективно пермеабилне гломерулске филтрационе баријере која спречава пролазак крвних ћелија и протеина из крви у уринарни простор. Колаген типа IV је кључни за стабилност базалне мембране и обухвата око 50% од укупне протеинске масе ГБМ. У оквиру колегана типа IV, постоји 6 генетички различитих ланаца, $\alpha 1$ - $\alpha 6$, који се уплићу и формирају 3 јединствена хетеротримера: $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$, $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$, $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$ (1). У АС, мутације у генима COL4A3, COL4A4 или COL4A5 доводе до поремећаја у одговарајућим α ланцима ($\alpha 3$, $\alpha 4$ или $\alpha 5$). Хистолошке лезије обухватају спектар промена у ГБМ, од дифузног истањења до различитих степени задебљања и раслојавања са изгледом плетене корпе. Ови структурни поремећаји у ГБМ доводе до хематурије и протеинурије као и њихових каснијих консеквенци у виду хроничне инфламације и фиброзе (1).

Епидемиологија

Процењена преваленција АС износи 1 на 50 000 живорођених (1). АС је други најчешћи моногенски узрок хроничне бубрежне слабости (ХБС), после аутозомно доминантне полицистичне болести бубрега (1). Међутим, на основу предложене рекласификације од стране Радне групе за класификацију АС, број особа захваћених АС је много већи од ранијих процена (2). Радна група је предложила да у генетичку болест колегана типа IV као АС буде укључена и болест танке гломерулске базалне мембране (БТГБМ). Најновији подаци су показали да значајан проценат пацијената за које је сматрано да имају нејасан узрок ХБС или су на основу хистологије били класификовани као фокално-сегментна гломерулосклероза (ФСГС), заправо имају генетичке абнормалности у колагену тип IV (2). Данас је познато да АС има три генетичка модела наслеђивања: X-везани („linked“) Алпортов синдром (ХЛАС), аутозомно рецесивни (АРАС) и доминантни АС (АДАС), и дигенски АС. ХЛАС је проузрокован мутацијама у гену COLA5 који кодира $\alpha 5$ ланце колагена тип IV и обухвата око 80-85% пацијената са овом болешћу. Захваљујући анализама целокупног геномског секвенционирања из две велике базе података (GnomAD и

BRAVO), присуство једне патогене или вероватно патогене варијанте у COL4A4 и COL4A3 се просечно налази у 0,94% (1:106) опште популације (4).

Клиничка слика

Најранија и најконстантнија клиничка манифестација АС јесте микроскопска хематурија (5). У појединих особа, поготово мушких са ХЛАС, у најранијем детињству се јављају епизоде транзиторне хематурије после респираторне инфекције. Протеинурија се ретко јавља у раном узрасту, изузев код мушкараца са ХЛАС и код оба пола са АРАС. Протеинурија се јавља као консеквенца абнормалне интерреакције подоцита са абнормалном ГБМ и иницијално започиње као микроалбуминурија, а појачава се са прогресијом бубрежне болести и код неких болесника доводи и до нефротског синдрома. Хипертензија се чешће јавља код старијих болесника и код тежих форми болести (ХЛАС-мушки пол, оба пола-АРАС) које неминовно воде у прогресивно попуштање бубрежне функције.

Клинички значај одређивања генских варијанти синдрома Алпорт

Асимптоматска перзистентна микроскопска хематурија (МХ) код деце и адолесцената има процењену преваленцију од 0,5-2%. Раније је сматрана бенигним налазом, али се у последњих 10 година сматра значајним фактором ризика за настанак прогресивне ХБС (6). Варијанте у генима COL4A3, COL4A4 и COL4A5 су најчешће удружене са МХ и обухватају и до 30% генетичких дијагноза у овој групи пацијената (7). Клиничка обележја ових варијанти нису само типична за АС (бубрежни, аудиолошки и офталмолошки фенотип), већ су удружена са много ширим клиничким спектром бубрежних болести. У кохорти одраслих болесника са ХБС, код око 10% болесника пронађен је генетички узрок болести, а код 30% болесника у тој групи узрок су биле COL4A3-5 мутације. На тај начин је откривен значајан број болесника чији је узрок терминалне бубрежне инсуфицијенције (ТБИ) био приписиван много чешћим узроцима попут типа 2 дијабетеса или хипертензије. У студији педијатријских болесника са МХ, 68% је имало патогену или вероватно патогену варијанту у генима COL4A3-5, иако је само 49,5% њих имало позитивну породичну анамнезу (6). Ово све подвлачи значај генетичког тестирања код деце са перзистентном МХ и поред негативне породичне анамнезе.

Генетичко тестирање

У светлу најновијих сазнања, а према водичу за дијагностику, надзор и терапију особа из спектра АС (2024.) значајно су проширене индикације за генетичко тестирање (4). Оне обухватају следеће категорије: (1) децу и младе одрасле особе са изолованом перзистентном гломерулском хематуријом, (2) особе са перзистентном хематуријом и породичном анамнезом добро документоване хематурије или нејасне бубрежне слабости (код рођака првог или другог степена сродства),

(3) карактеристичне налазе на биопсији бубрега, (4) особе са перзистентном хематуријом и сензоринеуралним слабљењем слуха за високе тонове, (5) особе са перзистентном хематуријом и одређеним окуларним налазима (предњи лентиконус и мрљаста ретинопатија). Препорука експерата је и да се COL4A3-5 гени уврсте у генетичко тестирање особа с протеинуријом, нејасном бубрежном слабошћу или пак са цистичним болестима бубрега (4).

Фактори ризика за прогресију болести

Процењени ризик за настанак ТБИ у АС варира, зависно од мода наслеђивања. Прогресија у ТБИ има своје ступњеве развоја: од асимптоматске гломерулске микро- или макро- хематурије, микроалбуминурије, смањивања јачине гломерулске филтрације (ЈГФ) до ултимативног настанка ТБИ (1). За ХЛАС, клинички фенотип код жена се разликује од оног код мушкараца, који развијају знатно тежу клиничку слику и неизоставно развију ТБИ, тј. ризик за ТБИ је 100% (од треће до пете декаде живота). Жене са ХЛАС имају вероватноћу од 25% да развију ТБИ (до 60. године) без нефропротективне терапије, а 10% ако су на раној нефропротективној терапији (1,2). Оба пола са АРАС прогредирају до ТБИ са ризиком од 100% (већином од друге до треће деценије живота), док је процењени ризик за настанак ТБИ $\geq 20\%$ за особе са аутозомно доминантним типом наслеђивања код којих постоје фактора ризика за прогресију (протеинурија, ФСГС, задебљања и раслојавање ГБМ, сензоринеурални губитак слуха, подаци о погоршању бубрежне функције или присуство фамилијарних генетичких модификатора), а $< 1\%$ у одсуству ових фактора (1). Дигенско наслеђивање које обухвата гене COL4A3-5 има варијабилан процењени ризик настанка ТБИ, у зависности од статуса захваћених гена.

За пацијенте са хетерозиготним варијантама COL4A3/COL4A4, користиле су се различите дијагностичке ознаке попут: нефропатије танке базалне мембране, АДАС, бубрежне болести удружене са типом IV колагена, нефропатије Алпортовог спектра и бенигне фамилијарне хематурије. Термин бенигна фамилијарна хематурија не би требало користити јер су популационе студије показале да ризик за ХБС V стадијума у особа са хетерозиготном патогеном/вероватно патогеном варијантом у генима COL4A3/COL4A4 износи око 3%, што је знатно виши проценат у односу на општу популацију (4).

Екстрареналне манифестације АС

Сензоринеурално оштећење слуха за високе фреквенце најчешћа је екстраренална манифестација. Ово оштећење није конгенитално, већ се јавља у касном детињству и раној адолесценцији у мушких особа са ХЛАС и у оба пола са АРАС. До 15. година половина мушкараца са ХЛАС има губитак слуха, а до 40. године њих чак 90% (5). Код жена са ХЛАС, 20% развије оштећење слуха до 60. године. Око 40-60% особа са АРАС развије оштећење слуха, а само 2-13% са АДАС.

Окуларне абнормалности су присутне у око 30-40% мушких особа са ХЛАС и око

15% женских. Патогномонична манифестација је предњи лентиконус и јавља се код око 15% мушких са ХЛАС који прогредирају до ТБИ пре 30. године. Преодминантна окуларна манифестација је макулопатија у облику беличасто-жућкастих мрља или гранулација распоређених око макуле (у 50-60% мушких са ХЛАС и у оба пола са АРАС, те око 15% женских са ХЛАС).

Улога биопсије бубрега код пацијената са генетичком дијагнозом

Биопсија бубрега није потребна код особа са генетичком дијагнозом ХЛАС или АРАС. Биопсија је понекад неопходна код пацијената са патогеним/вероватно патогеним варијантама у генима COL4A3/COL4A4 јер постоји могућност удружености са другом гломерулском болешћу. Поготово је неопходна у случајевима када се код ових пацијената развије неубичајени ток болести, попут рапидног погоршања бубрежне функције, необјашњивог акутног оштећења бубрега, изненадне појаве нефротске протеинурије, итд. Код особа са патогеним/вероватно патогеним варијантама у генима COL4A3/COL4A4 који немају микроалбуминурију, који су старији од 40 година, који су информисани о могућем каснијем ризику да развију ХБС, а који желе да донирају бубрег, биопсија бубрега требало би да се обави уз електронско-микроскопски преглед како би се детаљно анализирао ризик развоја ХБС после донирања бубрега (4).

Терапија АС

Циљ терапије АС је одлагање и успоравање прогресије настанка ТБИ. Инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима редукују протеинурију и одлажу настанак ТБИ и представљају стандард терапије (1). Највише је студија у преклиничким и клиничким испитивањима о безбедности и ефикасности рамиприла коме се даје предност у односу на друге блокаторе система ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС). Почетна доза рамиприла је 1-2 мг/м², са повећањем до максималних 6 мг/м². У мушких пацијената са ХЛАС и код свих пацијената са АРАС, код пацијената старијих од две године, у случају микроскопске хематурије, а пре појаве протеинурије саветује се примена блокатора РААС. Одговор на РААС блокаду се мери смањењем албуминурије.

Код одраслих са АС и ХБС \geq Г2А3, саветује се и примена SGLT2I („sodium glucose cotransporter 2 inhibitor“) као додатних лекова, уколико је албуминурија перзистентна. У току су клиничке студије у којима се испитује примена дапаглифлозина код деце старије од 10 година и млађих одраслих са АС (DOUBLE PRO-ТЕСТ A1port trial,1) и резултати ове студије се очекују до краја 2026 године (4). У току је и клиничка студија примене метформина у дечој популацији у Кини (9). У току је и FIONA студија која испитује у дечијој популацији са ХБС и протеинуријом ефикасност финеренона (нестероидни антагонист минералокортикоидних рецептора) у комбинацији са РААС. Много се очекује и од ЕРПИК студије која испитује сигурност и ефикасност спарсентана (дуални антагонист типа-А рецептора

ендотелина и типа-1 рецептора ангиотензина II) код деце и адолесцената са гломерулским болестима, укључујући и АС. Ендотелин и ангиотензин II доприносе вазоконстрикцији, инфламацији и фибрози, тако да њихова симултана инхибиција има бољи ренопротективни ефекат од појединачне блокаде (10).

У току су бројна друга преклиничка истраживања са применом генске терапије и матичних ћелија, од којих се много очекује (9).

Закључак

Генетичко тестирање варијанти у колагену типа IV треба да буде део испитивања пацијената са микроскопском хематуријом. Рано генетичко тестирање омогућава рано увођење нефропротективне терапије и значајно побољшање исхода у погледу бубрежне функције. Предложена нова класификација пацијената са Алпортовим синдромом је омогућила откривање већег броја особа са потенцијалним ризиком за настанак прогресивног губитка бубрежне функције.

Литература

1. Warady BA, Agarwal R, Bangalore S, et al. Alport Syndrome Classification and Management. *Kidney Med.* 2020;2:639-649.
2. Kashtan CE, Ding J, Garosi G et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV α 345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int.* 2018;93:1045-1051.
3. Zhang, Y, Böckhaus, J, Wang F et al. Genotype–phenotype correlations and nephroprotective effects of RAAS inhibition in patients with autosomal recessive Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2021;36:2719–2730.
4. Torra R, Lipska-Zietkiewicz B, Acke F et al. ERKNet, ERA Genes&Kidney and ESPN Inherited renal disorders working group, Diagnosis, management and treatment of the Alport syndrome – 2024 guideline on behalf of ERKNet, ERA and ESPN. *Nephrol Dial Transplant.* 2025;40:1091–1106
5. Kang E, Park BH, Lee H et al. A comprehensive review of Alport syndrome: definition, pathophysiology, clinical manifestations, and diagnostic considerations. *Kidney Res Clin Pract.* 2025;44:566-575.
6. Ng, NSL, Yamamura T, Shenoy M. et al. Detection of Alport gene variants in children and young people with persistent haematuria. *Pediatr Nephrol.* 2025; 40:719–729.
7. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S et al. Diagnostic utility of exome sequencing for kidney disease. *N Engl J Med.* 2019; 380:142–151.
8. Cosgrove D, Madison J. Molecular and Cellular Mechanisms Underlying the Initiation and Progression of Alport Glomerular Pathology. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:846152.
9. Oates TM, Barua M, Gear S et al. Update on Alport Syndrome: The Report of the 2024 International Workshop on Alport Syndrome. *Kidney Int Rep.* 2026; 103785.
10. Lo Re C, Kim JJ, Fornoni A. From RAAS blockade to regenerative medicine: evolving treatment strategies in Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2026;41:607–619.

5.

Гастроентерологија

Модератор: Проф. др Биљана Вулетић

Комодератор: Клин. асист. др Нина Ристић

5.1 ХИЛОЗНИ АСЦИТЕС

Недељко Радловић

Академија медицинских наука Српског лекарског друштва

Лимфни систем је интегрални део кардиоваскуларног и одбрамбеног система организма. Његова улога је од есенцијалног значаја у рецикулацији 10% течности и албумина филтрованих на артеријском делу крвне капиларе, као и преузимању хиломикрона из танког црева и лимфоцита, плазмоцита и имуноглобулина из лимфних чворова и њиховом транспорту у крвоток (1, 2). Поред тога, лимфни чворови представљају баријеру у продору микробних чинилаца, ћелијског дебриса и малигно алтерисаних ћелија у крвоток (1, 2). Највећи део телесне лимфе (>50%) потиче из јетре и црева, одакле се преко дуктуса торакикуса улива у леви ангулус венозус (левострани спој унутрашње југуларне и поткључне вене) (3, 4, 5). Интестинални лимфоток, сем наведеног, је транспортер гастроинтестиналних хормона глукагону сличног пептида 1 (GLP-1) и гастричног инхибитрног полипептода (GIP), глукоза-индукованих стимулатора лучења инсулина, као и битан регулатор секреције и апсорпције воде и електролита у танком цреву (3, 4).

Поремећаји интестиналног лимфотока су ретка патолошка стање у дечјем и адолесцентном добу (6, 7). Са етиолошког аспекта се класификују на примарне (урођене) и секундарне, а са патогенетског на опструктивне и неопструктивне (5-9). Примарни поремећаји представљају развојну аномалију лимфног система коју карактерише лимфостаза праћена лимфангиектазијама, застојем дренаже интерстицијумске течности и у најтежим облицима екстравазација лимфе, а секундарни последицу различитих обољења која му нарушавају структурни и/или функционални интегритет, као што су конгестивна срчана инсуфицијенција, констриктивни перикардитис, опструкција дуктуса торакикуса, малротација црева, неоплазме, цироза јетре, Кронова болест, ретроперитонеална фиброза, интестинална туберкулоза, еритематозни лупус, саркоидоза и друге или повреде интраабдоминалног лимфног система, укључујући и хируршке (6-9). Сем у склопу Waldmann-ове болести, примарне интестиналне лимфангиектазије се виђају и код синдрома Turner, Nunan, fon Recklinghausen, Klipel-Trenone-Veber и Henekam (7, 8, 9). Интестиналне лимфангиектазије, првенствено примарне, често су удружене са лимфедемом других делова тела, најчешће горњих и доњих екстремитета, а некад и гениталија и лица, као и са изливима у перитонеалну, плеуралну и перикардијалну шупљину (7). Клинички гледано, поремећај интестиналног лимфотока се манифестује под сликом ексудативне ентеропатије и/или хилозном асцитеса (6, 7, 8). Иако се разликују у експресији, заједничка карактеристика ексудативне ентеропатије и хилозног асцитеса су хипоалбуминемија, лимфопенија, хиполипидемија и хипогамаглобулинемија (6, 7).

Хилозни асцитес је последица изливања лимфе услед опструктивне (примарне и секундарне) или неопструктивне (трауматске и јатрогене) лезије мезентеријумских и/или ретроперитонеумских лимфних водова, најчешће цистерне хили, као и лимфостазе услед компресије на дуктус торакикус или високог хидростатског притиска на нивоу његовог ушћа у венски систем, кад је често присутан и хилоторакс (6, 7, 8). Осим тога, узрок може бити руптура мезентеријумске цисте и лимфангиома.(6, 7). Генерално гледано, хилозни асцитес је ретко узрокован развојним аномалијама лимфотока (<10%), односно најчешће се виђа у склопу различитих обољења или повреда која га компромитују (6, 7). Поремећај се испољава абдоминалним болом, анорексијом и епизодама повраћања, а препознаје клиничким и ултрасонографским налазом дифузног излива у перитонеумску шупљину (6, 7, 9). У тежим и пролонгираним стањима јављају се хипопротеинемички едеми и наглашена склоност инфекцијама (6, 7, 9). Потенцијално фаталне компликације болести су перитонитис и сепса, а у случајевима енормног асцитеса и кардио-респираторна инсуфицијенција (7, 9).

Дијагноза хилозног асцитеса се заснива на абдоминалној пункцији (парацентези) и налазу течности са карактеристикама датим на табели 1 (8). Промена ултрасонографије, компјутеризоване томографије и магнетне резонанце, уз прецизнији увид у обим асцитеса, омогућава откривање неопластичних и других препрека интестиналног лимфотока (7, 8, 9). За поуздану верификацију узрока асцитеса некад је неопходна експлоративна лапароскопија или лапаротомија (10). Лимфографија, због високог ризика од нежељених ефеката и тешке изводљивости, посебно код новорођенчади и одојчади, као и лимфосцинтиграфија, коју карактерише ниска специфичност, немају значајну дијагностичку примену (7).

Боја	Млечна
3-глицериди	>200 mg/dl
Број ћелија	>500/mm ³
Врста ћелија	Предоминантно лимфоцити
Протеини	2,7-7 g/dl
Глукоза	<100 mg/dl (<5,6 mmol/L)

Табела 1. Карактеристике хилозног асцитеса (8)

Терапија хилозног асцитеса је доста комплексна и зависна од узрока и његове тежине (9). Основу лечења чине мере усмерене на растерећење и спонтану репарацију интестиналног лимфотока, док су у резистентним и неким секундарним облицима болести неопходне одговарајуће додатне терапијске мере (8). У иницијалној фази лечења примењује се тотална парентерална исхрана, односно њена комбинација са соматостатином или октреотидом, а након престанка лимфореје, дијета базирана на рестрикцији дуголанчаних триглицерида и одговарајућем додатку есенцијалних масних киселина, липосолубилних витамина и повећаним уносом протеина (7, 8, 9).

Калоријске потребе се, сем срењеланчаним триглицеридима, покривају одговарајућим уносом угљених хидрата (7, 8, 9). Поред тога, иницијална фаза лечења тежег облика болести изискује интравенску примену албумина и диуретика, као и постепену евакуацију хилозне течности из перитонеумске шупљине. (7, 8, 9). У секундарним и рефрактарним облицима болести кључну терапијску улогу имају одговарајуће хируршке процедуре садржане у одстрањењу механичких препрека лимфотока, реконструкцији или лигацији лимфних судова, ресекцији дела црева код болесника са сегментним лимфангиектазијама, успостављању перитонеовенског шанта и другим поступцима (7, 8, 9). Повољан адјувантни ефекат у третману дифузних конгениталних лимфангиектазија има примена орлистата и пропранолола (7, 9). Боленици са примарним и рефракатрним облицима болести захтевају трајну дијету са рестрикцијом дуголанчаних триглицерида и напред наведеним додацима.

Литература

1. Guyton A, Hall J. The microcirculation and the lymphatic system: Capillary fluid exchange, interstitial fluid, and lymph flow. In: Textbook of Medical Physiology. 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000:162-174.
2. Null M, Arbor TC, Agarwal M. Anatomy, Lymphatic System. [Updated 2023 Mar 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513247/>
3. Alexander JS, Ganta VC, Jordan PA, Witte MH. Gastrointestinal lymphatics in health and disease. Pathophysiology. 2010;17(4):315-35.
4. Goswami AK, Khaja MS, Downing T, et al. Lymphatic anatomy and physiology. Semin Intervent Radiol. 2020;37(3):227-236.
5. Vogeesh BG, Mishra PK. Chylous ascites. In: Mishra PK, ed. Textbook of Surgical Gastroenterology, 1st ed. Philadelphia:JP Medical Inc; 2016:p.1341-1345.
6. Kelly M, Tower II RL, Camitta BM. Abnormalities of lymphatic vessels. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, Behrman RE, editors. Nelson Textbook of Pediatrics, 21st ed(e). Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2020. p. 2623-2624
7. Radlović N. Poremećaji intestinalnog limfotoka. U: Bogdanović R, Radlović N, urednici. Pedijatrija - udžbenik za poslediplomsko usavršavanje lekara, 2. izdanje. Beograd: Akademska misao; 2022. pp. 886-888.
8. Cárdenas A, Chopra S. Chylous ascites. Am J Gastroenterol. 2002;97(8):1896-900.
9. Lizaola B, Bonder A, Trivedi HD, et al. Review article: the diagnostic approach and current management of chylous ascites. Aliment Pharmacol Ther 2017; 46:816–24.
10. Hamza M, Iqbal Md H, Kumar V. The accuracy of diagnostic laparoscopy in evaluation of ascites of obscured etiology. Int J Current Pharm Rev Res. 2024; 16(8); 331-338.

5.2 РАЦИОНАЛНА ПРИМЕНА ИНХИБИТОРА ПРОТОНСКЕ ПУМПЕ

Нина Ристић

Универзитетска децја клиника, Београд

Инхибитори протонске пумпе (IPP) представљају најефикаснију терапију за супресију желудачне киселине и имају значајну улогу у лечењу бројних болести гастроинтестиналног тракта код деце. Њихова примена се током последњих деценија значајно повећала, посебно у педијатријској популацији, укључујући и одојчад код којих су индикације често нејасне или недовољно дефинисане (1). Упркос доказаној ефикасности у јасно дефинисаним клиничким стањима, све је више доказа који указују на прекомерну и нерационалну употребу IPP. Рационална примена IPP подразумева пажљиву процену користи и ризика кроз правилну селекцију пацијената, јасно дефинисане индикације и временски ограничену терапију, што је од посебног значаја у педијатријској популацији.

Фармаколошке карактеристике и механизам дејства

IPP (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol) делују иререверзибилном инхибицијом H^+/K^+ -АТФ-азе у паријеталним ћелијама желуца, чиме се блокира завршни корак секреције хлороводоничне киселине (2). Максимални ефекат постиже се након неколико дана континуиране примене. Код деце постоји значајна варијабилност у метаболизму IPP пре свега због генетског полиморфизма ензима CYP2C19, што може утицати на терапијски одговор и ефикасност лечења (3). Ове разлике су нарочито изражене између појединих инхибитора протонске пумпе. Omeprazol и lansoprazol су у већој мери зависни од CYP2C19 метаболизма, док esomeprazol и pantoprazol показују стабилнији фармакокинетички профил и мању интериндивидуалну варијабилност, што може имати клинички значај у постизању супресије желудачне киселине (4).

Индикације за примену IPP код деце

Према савременим препорукама IPP су индиковани у следећим стањима:

- Гастроезофагусна рефлуксна болест са значајним симптомима и/или компликацијама (нпр. ендоскопски доказан *reflux esofagitis*);
- Пептички улкус;
- Ерадикација *Helicobacter pylori* у комбинованој терапији са антибиотицима;
- Еозинофилни езофагитис (једна од првих терапијских линија);
- Крварење из горњих партија гастроинтестиналног тракта;
- Профилакса стрес улкуса код критично болесне деце;
- Примена уз друге лекове (дуготрајна терапија NSAID, кортикостероиди код високо ризичних пацијената).

У дијагностичке сврхе, код деце старије од 8 година са типичним симптомима гастроезофагусне рефлуксне болести (горушица, бол у епигастријуму) може се применити краткотрајно дијагностичко-терапијски покушај IPP у трајању од 4-8 недеља („IPP test“) уз процену одговора на терапију као индиректног показатеља присуства болести (1). Важно је нагласити да овај приступ не замењује дијагностичке процедуре код атипичних или компликованих случајева.

У процени гастроезофагусне болести код деце, избор дијагностичких метода зависи од клиничке слике, узраста и присуства компликација. Најосетљивија метода је 24-часовни рН мониторинг који омогућава детекцију киселог, слабо киселог и некиселог рефлука, као и процену корелације симптома са рефлуксним епизодама. Проксимална гастроинтестинална ендоскопија са биопсијама омогућава процену оштећења слuzнице и диференцијалну дијагнозу (нпр. еозинofilни езофагитис), али се не препоручује као рутинска метода код некомплицованог рефлука. Радиолошке методе имају ограничену улогу и користе се пре свега за искључивање анатомских аномалија, док манометрија једнака има значај у процени мотилитета и планирања даљег дијагностичко-терапијског приступа. Примена IPP није индикована код физиолошког рефлука одојчади, као ни код већине функционалних гастроинтестиналних поремећаја, изузев селектованих случајева функционалне диспепсије („ulcer-like“ тип). Такође, дуготрајна примена без јасне индикације и без реevaluације терапијског ефекта сматра се неадекватном праксом. IPP се не препоручују ни код неспецифичних респираторних симптома (кашаљ, wheezing, промуклост) у одсуству јасне повезаности са гастроезофагусним рефлуксом. Оваква пракса је у складу са савременим препорукама што додатно наглашава потребу за рестриктивним приступом.

Безбедност и незелењени ефекти

IPP се генерално сматрају безбедним лековима, међутим све већи број студија указује на потенцијалне незелењене ефекте њихове примене. Подаци указују на благо повећање релативног ризика од гастроинтестиналних (*Clostridioides difficile*, бактеријски гастроентеритиси) и респираторних инфекција (пнеумоније), најчешће у распону од 1,3 до 2 пута, иако је апсолутни ризик мали (6, 7). Описана је и веза са развојем алергијских болести, укључујући алергију на храну, атопијски дерматитис и астму, што се објашњава променама у дигестији протеина и саставу цревног микробиома. Дуготрајна примена IPP може бити повезана и са поремећајем апсорпције микронутријената (гвозђе, магнезијум, витамин В12) (7). Посебан значај има примена IPP у раном узрасту, када може утицати на формирање цревне микробиоте, доводећи до смањења бактеријске разноврсности и дисбиозе. Ове промене могу имати дугорочни значај за сазревање имунолошког система и доводе се у везу са повећаном склоношћу ка алергијским али и другим болестима. Поред тога, дуготрајна супресија желудачне киселине може довести до хипергастринемије са последичном хиперплазијом ентерохромафиним сличних (*enterochromaffin-like*,

ECL) ћелија и променама на слузници желуца, као и до појаве повратне („rebound“) хиперсекреције киселине након наглог прекида терапије. Систематски прегледи новијих студија потврђују да безбедносни профил IPP у педијатријској популацији није без ризика, нарочито у контексту дуготрајне или емпиријске примене (8). Савремени подаци из објективних (“real-world“) фармаковигиланцијских анализа додатно указују на широк спектар пријављених нежељених догађаја код одојчади изложених IPP (9). Иако ови налази указују на потенцијалне ризике, већина доступних података заснива се на опсервацијским студијама, па не омогућава поуздано утврђивање узрочно последичне везе због чега их треба тумачити са опрезом.

Савремени концепт: дескрипција и индивидуализација терапије

У последњих неколико година све више се наглашава концепт рационализације терапије кроз депрескрипциони („deprescribing“) приступ, који подразумева редовну реevaluацију потребе за терапијом, поступно смањивање дозе и правовремени прекид терапије кад индикација престане. Студије показују да IPP немају значајан ефекат на симптоме код одојчади без јасно доказане гастроезофагусне рефлуксне болести, што додатно наглашава потребу за рестриктивнијом применом (10).

Принципи рационалне примене

Рационална примена IPP у педијатрији заснива се на следећим принципима:

1. Терапија започети искључиво у јасно дефинисаним индикацијама;
2. Користити најмању ефикасну дозу;
3. Ограничити трајање терапије (најчешће 4-8 недеља);
4. Редовно процењивати потребу за наставком терапије;
5. Постепена редукција (“step-down“) терапије кад је могуће;
6. Код одојчади предност дати нефармаколопким мерама.

Дискусија

Иако су IPP значајно унапредили лечење болести повезаних са желудачном киселином, њихова широка доступност и перцепција високе безбедности довели су до честе и учестале неадекватне примене. У педијатријској популацији овај проблем је додатно изражен због неспецифичне клиничке слике и ограничених дијагностичких могућности, посебно код одојчади. Посебан проблем представља емпиријска примена IPP код одојчади са неспецифичним симптомима (раздражљивост, плач, регургитација), иако доступни докази указују на изостанак терапијског ефекта. Оваква пракса доводи до непотребне изложености лековима без јасне користи уз потенцијални ризик од нежељених ефеката. Савремени подаци из систематских прегледа и “real-world“ анализа додатно доводе у питање перцепцију потпуне

безбедности IPP у најранијем узрасту. Посебну пажњу привлачи потенцијална повезаност са развојем алергијских болести, што се објашњава променама у дигестији протеина и цревној микробиоти. У савременој педијатријској пракси, примена IPP све више прелази из домена рутинске терапије у домен прецизно индикованог лечења. Посебан значај има концепт депрескрибовања, који подразумева активно преиспитивање потребе за терапијом и правремено укидање лека.

Закључак

IPP имају значајно место у терапији одређених гастроинтестиналних болести код деце, али њихова примена мора бити јасно индикована, временски ограничена и редовно реevalуирана. Едукација лекара и родитеља, као и стриктно придржавање савремених препорука, кључни су за смањење прекомерне и неадекватне употребе. Посебан изазов остаје примена IPP код одојчади, где баланс између потенцијалне користи и ризика захтева индивидуализован и рестриктивни приступ.

Литература

1. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:516–554.
2. Vandenplas Y, Orsi M, Benninga M, et al. Infant gastroesophageal reflux disease management consensus. *Acta Paediatr.* 2024;113(3):403-410.
3. Sachs G, Shin JM. The clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51:5–20.
4. Ward RM, Kearns GL. Proton pump inhibitors in pediatrics: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52:935–947.
5. Homan M, Jones NL, Koletzko S, et al. Updated joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;79:758–785.
6. Mitre E, Susi A, Kropp LE, et al. Association between use of acid-suppressive medications and allergic diseases in early childhood. *JAMA Pediatr.* 2018;172:e180315.
7. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX, et al. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice. *Gastroenterology.* 2015;149:883–895.
8. Alla D, Shah DJ, Seepana M, et al. Safety of proton pump inhibitors in pediatric population: a systematic review. *Glob Pediatr Health.* 2024;11:2333794X241248967.
9. Tezel Yalçın H, Yalçın N, Allegaert K, et al. Real-world safety profile of proton pump inhibitors in infants as reported in the FDA adverse event reporting system (FAERS): tiny tummies, key decisions. *Pharmaceuticals.* 2025;18:730.
10. Størdal K, Lundebj KM. Reducing the use of proton pump inhibitors in infants with reflux symptoms. *Can Fam Physician.* 2025;71:170–176.

5.3 ФЕКАЛНА ИНКОНТИНЕНЦИЈА

Биљана Вулетић

Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука, Одељење педијатрије

Задржавање столице је скоро 200 година у људској култури повезано са изучавањем приватности и реда. Стари Римљани су својевремено свуда око аудиторијума остављали столицу. Ова сазнања потичу из записа тадашњег министра за финансије Hadrian-а који је захтевао опорезивање “неваљалих”. Тек са открићем клозета са водом (WC), развила се „приватизација“ одлагања столице везана са осећајем стида. Веза између хтења, приватности, реда, чистоће и пражњења столице се више од 150 година посматра педагошки, другум речима, већ само седење у WC -у се сматра васпитањем; коначно бити сам је постао разумљив, саставни део слике о човеку (1).

Термин encopresis први је увео 1926. године Weissenberg (копрос, грч. столица) да окарактерише појаву столице у доњем вешу као еквивалент енурезе. Нешто касније, Bellman дефинише енкопрезу као понављању, намерну или ненамерну пасажу столице на неадекватним местима као што су рубље или постељина после 4-е године живота, без постојања органског узрока. Прљање је дефинисано посебно, као ненамерна пасажа врло малих количина столице у личном рубљу. Квантитативно, садржај столице између енкопрезе и прљања је тешко одредити, поготову родитељи тешко могу учинити ту процену, зато је усвојен нови назив, фекална инконтиненција (ФИ), који подразумева енкопрезу и прљање зајдено. Оба стања су често у асоцијацији са функционалном комстипацијом (ФК) и дуго се сматрало да сва деца са фекалном инконтиненцијом имају констипацију. да би уселдиле студије које наводе да се фекална инконтиненција може дешавати и без констипације што је створило конфузију у тумачењу проблема. У појединим деловима света лекари енкопезу тумаче као психолошку болест, а други користе термин енкопреза у асоцијацији са фекалним прљањем или фекалном инконтиненцијом. Како год назван, проблем је веома непријатан за дете и тешко се прихвата од стране родитеља. Због неусаглашених ставова по питању тумачења енкопрезе, као и других функционалних болести гастроинтестиналног тракта, радна група експерата из области дечје гастроентерологије 1999. године је формулисала Прве педијатријске критеријуме за функционалне болести гастроинтестиналног тракта по угледу на адултне и назвала их ROMA II. Дефекацијске болести су тада сврстане у три ктегорије: функционалну констипацију, функционалну фекалну ретенцију и функционално неретентивно фекално прљање. Бројне студије су евалуирале прихватљивост ове поделе у клиничкој пракси и постало је јасно да су први педијатријски критеријуми били ресриктивни и инсуфицијентни за многе пацијенте. Због тога су редефинисани 2006. године са називом ROMA III, а 10 година касније, 2016, ROMA IV, по којима се у поређењу са претходним, термин фекална инконтиненција усваја као замена за енкопрезу и прљање, а може бити органског порекла и функционална фекална инконтиненција (2, 3, 4).

Инконтиненција органског порекла је последица неуролошког оштећења кичмене мождине и cauda equine (myelomeningocela, неоплазма), болести интерстиналне неуромускуларне структуре (аганглиоза, M. Hirshprung, абдоминални интрамурални плексус) или аноректалне малформације (анална стеноза, неперфорирани анус, anus anterior).

Функционална фекална инконтиненција (ФФИ) је удружена са функционалном констипацијом (80%) или је не-ретентивна фекална инконтиненција (20%). Овај посебан ентитет, не-ретентивне фекалне инконтиненције (ФНРФИ) се према критеријумима ROMA IV (H 3b), дефинише као појава код детета старијег од 4 године дефекације на месту неадекватном у социјалном контексту најмање једном месечно, без фекалне ретенције и без доказа о другом болесном стању (6).

Преваленца за ФФИ варира између 1-4% за децу старију од 4 године, 1-2% у деце 7 година старости и 1,6 % у оних са 10-11 година. Мушка деца доминирају са односом мушко—женски пол од 3,5:1 (7).

Деца са ФНРФИ испољавају фекалну интолеранцију као једини симптом. Насупрот оној са ФК она имају нормлану конзистенцију столице. Симптоми као абдоминални бол, ректална крварења, тешкоће при дефекацији, слаб апетит, палпабилна абдоминална маса или палпабилна ректална маса су сигнификантно мање учестали у односу на оне са констипацијом (8). Ноћна фекална инконтиненција је мање учестала у деце са ФНРФИ (12%) у поређењу са децом која имају констипацију (30%), док је фреквенца дневне и ноћне енеурезе више (40-45%) насупрот деци са констипацијом (25-29%). Овај податак наводи на закључак да деца са ФНРФИ игноришу нормалан физиолошки стимулус да иду у тоалет. Она посећују педијатријске амбуланте први пут у старијем узрасту у поређењу са оном која имају констипацију (просечно од 9,2 до 6,5 год.). Изненађујуће је да је само 1/3 ове деце икада посетила лекара да реши проблем.

При физикалном прегледу абдоминалне масе указују на ФИ повезану са констипацијом. Преглед доњег дела кичме је обавезан, процењује асиметрију глутеалног региона и видљиву или прекривену spinu bifidu. Аналном инспекцијом се понекад види фисура која указује на констипацију. У већини случајева дигитални преглед ректума није потребан, али у случајевима спорне дијагностике треба да се обави, јер даје информације о интегритету сфинктерског комплекса (нпр. недостатак тонуса као показатељ конгениталне деформације сфинктера или неуролошке дисфункције). Затим, присуство обилне фекалне масе доприноси разликовању ФИ у односу на констипацију или ФНРФИ (8).

У протоколу испитивања ФИ Rtg абдомена нема довољну осетљивост и специфичност нити даје довољну дијагностичку прецизност. Зато ова метода није препорука ESPGHAN-а и NASPGHAN-а. Друга метода, време транзита колона (“colon transit time”) није рутинска, показује варијабилно одлагање транзита у колону (укупног и сегментног), посебно у аноректалном делу. Будући да деца са ФНРФИ имају нормалано време транзита у колону она се изводи само кад је дијагноза неодређена и историја болести непоуздана. Аноректална манометрија процењује тонус аналног сфинктера у миру и контракцији, ректоаналне рефлексе, ректалну

сензацију и промене притиска током покушаја дефекације. Иако даје корисне информације о дисинегричној дефекацији, корист у дијагнози ФИ је ограничена. Најбољи доступни метод за испитивање моторичке и пропульзивне активности колона је манометрија колона високе резолуције. Иако није широко доступна, њена валидност за испитивање физиолошке функције колона код деце са поремећајем дефекације је генерално прихваћена. Код деце са тешком констипацијом често се открива генерализован хипомотилитет колона и одсуство генерисане контракције високе амплитуде пропусног типа. Поред тога, чини се да ова деца губе постпрандијално повећање моторне активности, што указује на неуромишићну дисфункцију. Деца са ФНРФИ не позазују абнормалности на колонској манометрији. Магнетна резонанца лумбалне кичме је корисна у откривању лезија кичмене моздине које доводе до ФИ, иако су оне већ и клинички уочљиве као абнормалности у слабинском делу леђа. (8).

У супротности са децом која имају ФИ базирану на ФК, у лечењу ФНРФИ не треба користити лаксативе (9, 10). Едукација, тоалетни тренинг, позитивна мотивација су камен темељац третмана ових пацијената. Деца и родитељи морају бити припремљени на процес са пуно успона и падова. Третман је дуготрајан, симптоми често перзистирају и релапс је могућ.

Литература

1. *Kratky-Dunitz M, Scheer PI. Encopresis. Monatsschr Kinderhelikid. 1988;136:630-35.*
2. *Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;58:258-274.*
3. *Burgers R, Beninga M.A. Functional nonretentive fecal incontinence in children: a frustrating and long – lasting clinical entity. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;48:S98-100.*
4. *Bongers MR, Tabbers MM, Beninga MA, Functional nonretentive fecal incontinence in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007;44: 5-13.*
5. *Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Functional disorders: children and adolescents. Gastroenterology. 2016; 150 (6):1456–68.*
6. *Koppen IJN, Nurko S, Saps M, et al. The pediatric Rome IV criteria: what's new? Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. 2017;11:193–201.*
7. *Bloem MN, Baaleman I, Thapar N, et al. Prevalence of functional defecation disorders in European children: A systematic review and meta-analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2025;80:580–597.*
8. *Rajindrajith Sh, Devanarayana NM, Thapar N, et al. Functional fecal incontinence in children: epidemiology, pathophysiology, evaluation, and management. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021. 6:794-80.*
9. *Larsen O.S, Axelgaard S, Jønsson IM, et al. Efficacy of low volume transanal irrigation in children with retentive fecal incontinence: A randomized controlled trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2026;82:425–433.*
10. *Bigliardi RN, Oviedo RA, Mariano M, et al. Transcutaneous sacral neurostimulation in children with fecal incontinence. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2026;1-7.*

6. *Имунологија*

Модератор: Проф. др Срђан Пашић

7.1 ФЕБРИЛНИ СИНДРОМ ПРОДУЖЕНОГ ТРАЈАЊА

Срђан Пашић

*Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“
Медицински факултет Универзитета у Београду*

Фебрилни синдром продуженог трајања (пролонгирани фебрилни синдром, ПФС) први пут је описан 1961. године од стране Петерсдорфа и Бисона код стотине болесника (1). Дефинисан је као свакодневна документована температура у трајању од три недеље без јасног узрока, после најмање једне недеље испитивања. Друга дефиниција подразумева трајање температуре дуже од недељу дана са нејасном анамнезом, нормалним клиничким налазом и основним анализама (седиментација еритроцита, крвна слика, Ц-реактивни протеин, рутински преглед урина, итд.). ПФС захтева додатно болничко испитивање јер резолуција уобичајених вирусних инфекција обично настаје у року од седам дана.

Као фебрилно стање означава се телесна температура виша од 38,3 степени Целзијуса мерена аксиларно. У нашој средини је чест случај да после резолуције вирусних инфекција родитељи наставе да детету мере температуру током више недеља. Ако је најнижа вредност документоване температуре код детета 37о Целзијуса, а највиша вредност варира од 37,1о до 38о Целзијуса, и то не сваког дана, то стање не може се дефинисати као ПФС. Поподневна телесна температура обично је за неколико подеока виша од јутарње температуре.

Повишена телесна температура има више начина појављивања: а) фебрис континуа је стање двадесетчетворочасовне фебрилности са осцилацијама мањим од једног степена целзијуса; б) ремитентна фебрилност је са осцилацијама већим од 2 до 3 степена; ц) интермитентна фебрилност подразумева афебрилне интервале у току истог дана; д) рекурентно фебрилно стање се дефинише као појава фебрилности које се смењује са афебрилним периодима који могу трајати данима или недељама (2).

Етиологија

У пракси, већина фебрилних стања код деце престаје пре него што се етиологија може утврдити. Узроци педијатријског ПФС се могу поделити у четири категорије: а) инфекције; б) инфламационе и реуматске болести; ц) малигне болести; д) мешовити узроци. У првим студијама које су испитивале узроке ПФС најчешће су биле инфекције (50%), праћене инфламационим болестима (10-20%) и малигнитетима (10%), док је у преосталих 10% случајева узрок био непознат (3,4). Због савремених метода бактериологије и вирусологије, као и боље дијагностике аутоимунских и аутоинфламационих обољења број недиагностикованих случајева код болесника са инфекцијама и системским болестима данас се смањује, а број болесника са мешовитим узроцима се повећава (5). У последњих десет година

дефинитивна дијагноза се поставља код 90% болесника. На срећу, код већине болесника код којих је поред испитивања дијагноза остала неутврђена долази до спонтаног опоравка.

У земљама у развоју најчешћи узрок ПФС су инфекције због лоших услова живота, недостатка здравствене просвећености или недостатка пијаће воде. Чести узроци су бруцелоза, рикециоза, салмонелоза, ХИВ инфекција, туберкулоза, лајшманијаза или маларија. Значајан број деце оболева од болести које је могуће превенирати имунизацијом (6). Недостатак дијагностичких средстава (молекуларна дијагностика вирусних и бактеријских инфекција, генетичко секвенцирање нове генерације, радиолошка дијагностичка средства) доприноси броју случајева код којих се не може утврдити етиологија.

И поред примене савремене дијагностике у развијеним земљама, инфекције и даље остају најчешћи узрок ПФС. По учесталости следе аутоимунске и аутоинфламационе болести, а затим хематолошко-онколошке болести (7). Бактеријске и вирусне инфекције су чешћи узрок ПФС код претшколске деце (нарочито у узрасту испод годину дана живота) у односу на старију децу где преовлађују аутоимунске болести или хематолошко-онколошке болести (6).

Инфекције

Локализоване инфекције у самом почетку не морају имати локалне знаке запаљења или су они минимално испољени. Примери су: синуситис, мастоидитис, апсцеси, пнеумонија, остеомијелитис, перикардитис или инфективни ендокардитис. Код синуситиса постоји осетљивост Валеових тачака на палпацију и перкусију. Медијастинитис је компликација непрепознатог ретрофарингеалног апсцеса. Отварање уста и мастикација су отежани. Постоји принудан положај главе. Перитонзиларни апсцес или рекурентни отитис са развојем мастоидитиса могу бити узроци ПФС, чак и код деце старијег узраста. Остеомијелитис је чест узрок ПФС. Бол при пасивним или активним покретима екстремитета може указати на остеомијелитис, нарочито код млађе деце. Код деце са инфективним ендокардитисом новонастали шум на срцу може бити суптилан што отежава правовремено постављање дијагнозе. Хепатични апсцеси са минималном симптоматологијом могу бити узрок ПФС, нарочито код деце са претходном гастроинтестиналном инфекцијом или после абдоминалне хирургије. Код хроничне грануломатозне болести чести су апсцеси јетре и слезине.

Генерализоване инфекције без иницијалних пратећих знакова су приказане у Табели 1.

Болест мачјег огреба (<i>Bartonella henselae</i>)	Туберкулоза
Пнеумоније изазване микоплазмом	Бруцелоза
Салмонелоза	Туларемија
Лајмска болест (<i>Borellia burgdorferi</i>)	Инфекције атипичним микобактеријама
Стафилококне инфекције	Рикецијске болести
Ентерококне инфекције	Стрептокок групе А и групе Б
Цитомегаловирус	Ентеровирусне инфекције
Епштајн-Баров вирус	Сарс-Ков-2
ХИВ	Аденовируси
Парвовирус Б-19	Инфлуенца А и Б
Херпес вирус типа 1	Арбовируси
Системска кандидијаза	Аспергилоза
Бластомикоза	Криптококоза (<i>C. neoformans</i>)
Висцерална лајшманијаза	Маларија
Токсоплазмоза	Ђардијаза

Табела 1. Генерализоване инфекције без пратећих знакова

Болест мачјег огреба је један од чешћих узрока ПФС. У једној студији учесталост бартонелозе је износила 5% од свих инфективних узрока ПФС (8). Регионални лимфаденитис повезан са анамнестичким податком о мачјој огреботини или уједу се лако препознаје. Насупрот томе, системска инфекција удружена са хепатоспленомегалијом и системском лимфаденопатијом може бити непрепозната ако се не узме анамнеза о контакту са кућним љубимцима. Бартонелозу карактерише грануломатозна инфламација јетре и слезине.

Бруцелоза је узрокована конзумирањем непастеризованог млека или недовољно термички обрађеног меса. Карактерише се рекурентном температуром. Дијагностикује се тестом аглутинације или ПЦР методом. Данас је у Србији ретка појава бруцелозе. Екстрапулмонална туберкулоза (дисеминовани облик болести, туберкулоза уринарног тракта, хепатоспленична туберкулоза, изоловани перикардитис или перитонитис) је чест узрок ПФС у земљама у развоју.

Инфективна мононуклеоза је чест узрок ПФС. На продужено фебрилно стање узроковано Епштајн-Баровим вирусом требало би посумњати код деце са малаксалошћу у одсуству лимфаденитиса, периорбиталних едема, псеудомембранозног фарингитиса или органомегалије. У нашој групи од 90 болесника са ПФС инфективне етиологије, мононуклеоза је била дијагностикована код више од половине болесника (9). Цитомегаловирус је редак узрок ПФС код имунокомпетентне деце. Аденовируси (фарингоконјунктивална грозница, пнеумонија, дијареја, хепатитис) и ентеровируси (болест слична сепси) могу изазвати клиничку слику сличну бактеријским инфекцијама.

Маларија се може манифестовати данима и месецима после боравка у ендемским подручјима (2). Плазмодиум фалципарум и плазмодиум вивакс дају карактеристичне атаке грознице до 40 степени Целзијуса (пароксизми) после чега се температура нормализује уз профузно знојење. Температура је ремитентног типа, а атаци се јављају на 48 до 72 сата. У клиничком налазу се може утврдити спленомегалија. Дијагноза се поставља микроскопским прегледом размаза или густе капи крви. У нелечених болесника наступа тешко оштећење функције бубрега и јетре услед аглутинације еритроцита са оклузијом крвних судова. Висцерална лажшманијаза (кала-азар) се одликује ПФС са добрим општим стањем, хепатоспленомегалијом и развојем неутропеније и анемије. За дијагнозу је важан податак о боравку у ендемским подручјима (Црна Гора, Косово и Метохија) (9). Токсоплазмоза се одликује фебрилним стањем са умереном лимфаденопатијом. Конзумација сировог или недовољно термички обрађеног меса, затим поврћа или воде инфициране мачјим изметом или директним контактом су начини преношења токсоплазмозе. Код имунокомпромитованих болесника могућ је летални исход.

Аутоимунске и инфламационе болести

Аутоимунске болести и инфламационе болести су значајан узрок ПФС чија учесталост износи од 4% до 37% у различитим студијама (9,10,11). Јувенилни идиопатски артритис (ЈИА), системски еритемски лупус (СЕЛ) и васкулитиси су чести узроци ПФС непознате етиологије (Табела 2).

Системски облик ЈИА (сЈИА) је аутоинфламациона болест која настаје услед поремећај урођеног имунитета. Аутоантитела су одсутна код болесника са сЈИА. Температура је обавезан дијагностички критеријум и интермитентног је типа. Два од четири следећа критеријума су потребни за постављање дијагнозе: миграторна макулозна оспа, органомегалија, лимфаденопатија и захватање сероза. Артритис није обавезан критеријум за постављање дијагнозе (12). Дијагноза се поставља искључењем других узрока ПФС. Дијагноза је отежана ако је присутна само фебрилност и оспа.

Системски еритемски лупус има у својој основи васкулитис узрокован депоновањем имунских комплекса (аутоантитело- антиген; трећи тип преосетљивости) у зиду крвних судова различитих органа. Аутоимунске цитопеније су последица директне цитотоксичности посредоване аутоантителима (други тип преосетљивости). Фебрилност није дијагностички критеријум али је присутна код 50% болесника.

Артеритис Такајасу (болест без пулса) је болест младих жена, али се може срести и у детињству. У првом стадијуму се испољава као нејасно фебрилно стање. Пулс је ослабљен на горњим екстремитетима услед васкулитиса великих артерија у грудном кошу.

Вегенерова грануломатоза (грануломатоза са полиангитисом) је васкулитис малих крвних судова. На дијагнозу упућују фебрилно стање повезано са симптомима горњих и доњих дисајних путева и налазом цитоплазматских антинеутофилних антитела. Атипични или некомплетни облици Кавасакијеве болести могу отежати правовремену дијагнозу. Код атипичних облика може бити изражени менингизам, жутица, абдоминални болови који имитирају акутни абдомен, симптоми који подсећају на токсични шок синдром, артритис већих или малих зглобова, или миокардитис (2,5,9). Мултисистемски инфламациони синдром (МИС-Ц; САРС-КОВ-2) се може презентовати као нејасно фебрилно стање. Некомплетни облици Кавасакијеве болести су чешћи код одојчади. Лимфаденитис, оспа или едем и еритем шака и стопала могу бити одсутни што може довести до кашњења у постављању дијагнозе.

Системски еритемски лупус	Системски јувенилни артритис
Вегенерова грануломатоза	Кавасакијева болест
Полиартеритис нодоза	Бехчетова болест
Артеритис Такајасу	Реуматска грозница
Саркоидоза	Инфламаторне болести црева
Тиреоидитис	Хронични рекурентни остеомијелитис

Табела 2. Аутоимунске и инфламационе болести

Хематолошке и онколошке болести

У различитим студијама учесталост хематолошко-онколошких варира од 4% до 17% (11,13,14). Најчешћи узрок ПФС су лимфопрлиферативне болести, мијелодисплазични синдром, леукемије и лимфоми. Вилмсов тумор, неуробластом и саркоми су ређи узроци ПФС.

Мешовити узроци ПФС

Примарне имунодефицијенције, као што су поремећаји синтезе антитела или хронична грануломатозна болест, могу бити узрок ПФС. Аутоинфламационе болести (хипер-имуноглобулин Д синдром, уртикарија индукована хладноћом са фебрилним стањем, синдром повезан са рецептором за фактор некрозе тумора) су ретке болести код који се јавља периодична фебрилност (15). Хипохидротска ектодермална дисплазија се карактерише поремећеном терморегулацијом услед конгенитилног одсуства знојних жлезда. Коса је ретка, а очњаци су коничног облика. Кикучи-Фуцимото некротизујући лимфаденитис, Кастлеманова болест, фамилијарна дисаутономија и инсипидни дијабетес су ретки узроци продужене фебрилности.

Дијагнозу продуженог фебрилног синдрома индукованог лековима није лако поставити. Антибиотици и антивирусни лекови су најчешћи узрок. Код примене антиепилептика (фенобарбитон, карбамазепин), антиинфламационих

лекова (ибупрофен, аспирин), онколошких лекова (винкрестин, 6-меркаптопурин, блеомицин), блокатора неуромишићне спојнице или имуносупресива (микофенолат-мофетил, азатиоприн) фебрилност се обично појављује недељу дана од почетка примене и престаје по укидању лека.

Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (ХЛХ) је моногенско обољење које се карактерише фебрилним стањем, неконтролисаним активацијом макрофага и следственом продукцијом проинфламационих цитокина (16). Услед фагоцитозе крвних елемената настаје цитопенија. Повишене вредности серумских трансминаза, лактат-дехидрогеназе и билирубина са сниженим вредностима фибриногена указују на дисфункцију јетре. Серумски феритин и солубилни рецептор интерлеукина-2 су значајно повишени. Генетичке форме се обично испољавају у првој години живота и могу имитирати септично стање. Секударни облици ХЛХ су повезани са инфекцијама и малигним болестима. Смртни исход наступа у року од неколико недеља ако се не уведе специфична имунотерапија. У табели 3 су приказани мешовити узроци ПФС.

Имунодефицијенције	Инсипидни дијабетес
Свитов синдром (пустулоза)	Аутоинфламационе болести
Серумска болест	Фамилијарна дисаутономија
ПФС индукован лековима	Ектодермална дисплазија
Кастлеманова болест	Лимфаденитис Кичучи-Фуцимото
Минхаузенев синдром	Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза

Табела 3. Мешовити узроци ПФС

Клинички приступ детету са ПФС Анамнеза

Као прво, узимају се детаљни подаци о дужини трајања фебрилности, највишим измереним вредностима и начину испољавања фебрилности. Увек је потребно питати да ли постоје системски знаци или симптоми: анорексија, губитак у телесној маси, знојење, дрхтавица, свраб, абдоминални бол, мијалгије, артралгије, дијареја или мелена (нпр. леукемије, лимфоми, системски лупус, инфламационе болести црева, бактеријски ендокардитис, ХИВ инфекција).

Потребно је узети анамнезу путовања у ендемске крајеве (маларија, денга, лептоспироза, хепатитис, лајшманијаза, Лајмска болест, рикетиоза, туларемија). Питати да ли је било контакта са домаћим или дивљим животињама и поставити питања да ли је било уједа или огреботина. Важан је податак о убодима инсеката. Такође је важан податак о исхрани термички недовољно обрађеним месом, као и коришћењу свежег сира, непастеризованог млека (бруцела, листерија, ешерихија), козјег млека (бруцела, салмонела) или коришћењу бунарске воде (листерија).

Код деце са рекурентним типом фебрилности потребно је урадити испитивање на имунодефицијенције или аутоинфламационе синдроме.

Анамнезу је понекад потребно узети више пута зато што се понекад родитељи у првом тренутку не могу сетити свих детаља.

Клинички преглед

Клинички преглед мора бити детаљан и потребно га је понављати свакодневно зато што додатни симптоми и знаци могу упутити на дијагнозу. Изражено бледило може указати на хематолошке болести или аутоимунске болести. Промене сличне себороичном дерматитису виђају се код Лангерхансове хистиоцитозе. Петехијалне промене су карактеристичне за васкулитис, а „оспа слична лептиру“ за системски лупус. Лимфаденопатија је пратећи знак бактеријских и вирусних инфекција (стрептокок, стафилокок, мононуклеоза), малигних или аутоимунских болести. Булбарни несупуративни конјуктивитис се среће код Кавасакијеве болести и лептоспирозе. Супуративни конјуктивитис је одлика аденовирусне инфекције. Опсоклонус је знак неуробластома.

Хиперимија фаринкса се налази код бактеријских (стрептокок, фузобактеријум) и вирусних инфекција (аденовируси, мононуклеоза). Асиметрија тонзила и принудан положај врата могу указати на перитонзиларни или ретрофарингеални апсцес. Могуће је и присуство менингизма. Хипертрофија гингива се може уочити код леукемије.

Коштани или зглобни бол са или без црвенила коже може указати на остеомијелитис, септички артритис или на малигне болести. Бол у лумбосакралном делу кичменог стуба са ограниченом флексијом може указати на дисцитис или спондилодисцитис (пиогене инфекције, туберкулоза).

Детаљан преглед по системима и органима је неопходан код дијагностике локализованих инфекција (нпр. инфективни ендокардитис, абдоминални апсцес, пиомиозитис, остеомијелитис).

Лабораторијска и радиолошка испитивања

Правило је да се испитивање започне са основним лабораторијским анализама као што су крвна слика са диференцијалном леукоцитарном формулом, Ц-реактивни протеин, рутински преглед урина, биохемијске анализе (уреа, креатинин, АСТ, АЛТ, ЛДХ), рендгенски преглед плућа и преглед абдомена ултразвуком. Такође је неопходно узети два узорка за хемокултуре и узорак за уринокултуру. У случају локализованих симптома поребно је урадити културе из трахеалног аспирата, плеуралне течности, синовијалне течности, гастричног аспирата или цереброспиналне течности. Ако је фебрилност једини симптом индиковано је одређивање вредности прокалцитонина, имуноглобулина, феритина, мишићних ензима и мокраћне киселине. Убрзана седиментација еритроцита и ЦРП су повишени код бактеријских инфекција и инфламационих болести, док су код вирусних инфекција или синдрома Минхаузен нормалних вредности. Прокалцитонин је у самом почетку бактеријске инфекције сензитивнији параметар од Ц-реактивног протеина, али у даљем току инфекције смањује се његова сензитивност.

Симптоми, као што су погоршање општег стања, астенија, губитак тежине, знојење или свраб представљају алармантне знаке. У том случају је неопходно проширити испитивање на мијелопролиферативна обољења (леукемије, лимфоми) и аутоимунске болести и урадити аспирацију или биопсију коштане сржи. Радиолошки прегледи, као што су компјутеризована томографија (ЦТ) или нуклеарна магнетна резонанца (НМР) су неопходне радиолошке процедуре на другом нивоу испитивања ПФС. ЦТ је корисно дијагностичко средство код синуситиса или мастоидитиса. ЦТ је златни стандард ако се сумња на интраабдоминални апсцес или малигну болест.

Секундарни ниво испитивања обухвата туберкулинску пробу и квантиферонски тест, серолошка испитивања (нпр. моноклеоза, бартозелоза, парво вирус Б 19) или тест аглутинације на бруцелозу. Код сумње на аутоимунске болести одређују се аутоантитела (антинуклеусна антитела, антитела на дволанчану ДНК, антинеутофилна цитоплазматска антитела). Ако је ПФС повезан са абдоминалним болом потребно је одредити антитела на сахаромицес цервисисе (АСЦА) и калпротектин ради искључења односно потврде инфламационе болести црева. Ултразвучни преглед абдомена, ендоскопија или иригографија помоћу контраста су дијагностичке процедуре код сумње на инфламациону болест црева.

Ако се у току испитивања ПФС појаве нови знаци, као што је хепатоспленомегалија или лимфаденопатија, аспирација коштане сржи и/или биопсија лимфне жлезде могу бити корисни у дијагнози инфективних обољења (вируси, гљивице, лајшманијаза, туберкулоза, итд.).

Ако су сва дијагностичка средства исцрпљена, терцијарни ниво испитивања представља ЦТ или НМР целог тела или позитронска емисиона томографија флуороредоксиглукозом, нарочито у случају малигну болести.

Закључак

Педијатријски ПФС без јасних знакова локализације је значајан дијагностички проблем. Услед тога су неопходни детаљна анамнеза и понављани клинички прегледи. Лабораторијске анализе (од једноставних до најсложенијих) потребно је увек усмерити у правцу симптома и знакова који се појављују током трајања ПФС.

Литература

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: Report on 100 cases. *Medicine* 1961; 40:1–30.
2. Chusid MJ. Fever of Unknown Origin in Childhood. *Pediatr Clin N Am* 2017; 64: 205–230.
3. Lohr JA, Hendley JO. Diagnostic Review: Prolonged Fever of Unknown Origin. *Clin Pediatr* 1977; 16:768–773.
4. Pizzo PA, Lovejoy FH, Smith DH. Prolonged Fever in Children: Review of 100 Cases. *Pediatrics* 1975; 55:468–473.
5. Diaz Kane MM. “The Fever Is Still There!”: Workup and Management of Prolonged Fever. *Pediatr Ann* 2023; 52: e124–e126.
6. Attard L, Tadolini M, De Rose DU, et al. Overview of Fever of Unknown Origin in Adult and Paediatric Patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2018; 36 (Suppl. 110):10–24.
7. Szymanski AM, Clifford H, Ronis T. Fever of Unknown Origin: A Retrospective Review of Pediatric Patients from an Urban, Tertiary Care Center in Washington, DC. *World J Pediatr* 2020; 16:177–184.
8. Jacobs RF, Schutze GE. Bartonella Henselae as a Cause of Prolonged Fever and Fever of Unknown Origin in Children. *Clin Infect Dis* 1998; 26:80–84.
9. Pasic S, Minic A, Djuric P, et al. Fever of Unknown Origin in 185 Paediatric Patients: A Single-Centre Experience. *Acta Paediatr* 2006; 95:463–466.
10. Joshi N, Rajeshwari K, Dubey AP, et al. Clinical Spectrum of Fever of Unknown Origin among Indian Children. *Ann Trop Paediatr* 2008; 28:261–266.
11. Xu J, Ye Z, Ye LJ, et al. Etiology and Clinical Characteristics of Fever of Unknown Origin in 357 Pediatric Patients. *Chin J Pediatr* 2022; 60:41–45.
12. Chen K, Zeng H, Togizbayev G, et al. New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis. *Int J Rheum Dis* 2023; 26:1889–1892.
13. Chien YL, Huang FL, Huang, CM, et al. Clinical Approach to Fever of Unknown Origin in Children. *J Microbiol Immunol Infect* 2017; 50:893–898.
14. Antoon JW, Peritz DC, Parsons MR, et al. Etiology and Resource Use of Fever of Unknown Origin in Hospitalized Children. *Hosp Pediatr* 2018; 8:135–140.
15. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory Disease Reloaded: A Clinical Perspective. *Cell* 2010; 140:784–790.
16. Henter J-I, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:124–131.

7.2 АУТОИМУНСКЕ ЦИТОПЕНИЈЕ КАО ПРВА МАНИФЕСТАЦИЈА ИМУНОЛОШКИХ ОБОЉЕЊА

Милош Кузмановић

*Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“
Медицински факултет Универзитета у Београду*

Урођени поремећаји имунитета (енг. inborn errors of immunity – IЕIs) јесу хетерогена група моногенски узрокованих поремећаја са различитим начинима лабораторијског и клиничког испољавања. До данас је позната генетичка основа за више од 500 IЕI. Учесталост свих IЕI у општој популацији је 1/1-5000. Урођене имунодефицијенције су биле синоним обољења која се испољавају у форми понављаних, озбиљних инфекција уобичајеним или опортунистичким узрочницима. Новија класификација поремећаја имунитета која се базира на генетичким налазима значајно је изменила ово схватање (1).

Урођени поремећаји имунитета који се испољавају као аутоимуност, аутоинфламација и лимфопролиферативни синдроми означени су као примарни поремећаји имунске регулације (ПИРД; енг. primary immune regulatory disorder, PIRD). Чине хетерогену групу моногенских обољења у којима је доминантан поремећај изостанак контроле имунске толеренције и контроле инфламационих процеса. Од свих урођених поремећаја имунитета, поремећаји имунске регулације чине око 22%. Клинички сценарио који може да укаже на поремећај имунске регулације је истовремено постојање више аутоимунских поремећаја, хронична лимфаденопатија и/или хепатоспленомегалија, хемофагоцитна лимфохистиоцитоза, хронични колитис, васкулитиси и стерилна инфламација.

Најчешћи хематолошки поремећаји који су последица урођених поремећаја имунске регулације су аутоимунске цитопеније, лимфопролиферативне болести, малигне болести, хемофагоцитни синдром, аплазија коштане сржи, мијелодисплазни синдроми и ткивна (периферна) еозинофилија (1,2,3).

Цитопеније су дефинисане као смањене вредности једне или више ћелијских линија у узорку периферне крви. Испољавају се као имунска тромбоцитопенијска пурпура (ИТП), аутоимунска хемолитна анемија (АИХА) и аутоимунска неутропенија. Евансов синдром је дефинисан као постојање било које две цитопеније (претходна дефиниција је подразумевала само комбинацију ИТП и АИХА) које могу да се испоље истовремено или секвенцијално.

Код спорадично насталих ИТП и АИХА претпоставља се да је у основи патогенезе интеракција недефинисане полигенске констелације са факторима средине (најчешће су то уобичајене инфекције), што доводи до имунске дисрегулације усмерене ка стварању аутореактивних клонова Т и Б лимфоцита усмерених на

зреле ћелије крви. Терапијски одговор на имуносупресивну (преднизолон) и /или имуномодулаторну терапију (интравенски имуноглобулини) најчешће је позитиван, а рецидиви или резистентне цитопеније су по правилу реткост код педијатријских болесника. Код болесника са неадекватним терапијским одговором или понављаним епизодама цитопенија треба диференцијално дијагностички разматрати урођене поремећаје имунске регулације као основу обољења (4,5).

Патогенеза аутоимунских поремећаја у урођеним поремећајима имунитета

Аутоимуност је дефинисана као губитак имунолошке толеранције на сопствене антигене и може се развити различитим механизмима. Најчешћи начин настанка ауторективних клонова јесте губитак централне имунске толеранције, која се у случају Т лимфоцита одвија у тимусу, а за Б лимфоците у коштаном сржи. Постојање дисфункционалних, ауторективних Т лимфоцита, који не могу да уклоне аутореактивне клонове Б лимфоцита, доводи до развоја комбинованог аутоимунског поремећаја (6).

Аутоимунске цитопеније повезане са дефицитом Т ћелијског имунитета

Једна од улога тимуса је централна имунска толеранција којом се уклањају аутореактивни клонови Т лимфоцита. Овај процес се највећим делом одвија контактом Т лимфоцита са медуларним епителним ћелијама тимуса. Ове ћелије под утицајем транскрипционог фактора гена AIRE (енг. autoimmune regulator) експримију ткивно специфичне антигене. Лимфоцити који су активисани сопственим ткивним антигенима се уклањају у тимусу (негативна селекција). Мутација гена AIRE доводи до поремећаја негативне селекције и настанка синдрома аутоимунског полиендокриног синдрома тип 1, које се одликује мултиорганским аутоимунским оштећењима.

Код болесника с парцијалним Di George синдромом (pDGS), који је последица микроделеције 22q11.2, долази до делимичног развоја тимуса, као једог од начина испољавања недовољног развоја шкржних лукова. Парцијална аплазија тимуса има за последицу смањен број Т лимфоцита. Код деце са pDGS могу се појавити аутоимунске цитопеније, најчешће рефракторне на прву линију имуносупресивне и/или имуномодулаторне терапије. Око половине болесника испољава се као Евансов синдром, уз различит степен дефицита антитела. Удружено са аутоимунским цитопенијама, описано је испољавање синдрома који подсећа на аутоимунски лимфопролиферативни синдром. Дијагноза pDGS поставља се анализом секвенционирања целог егзома (енг. whole exome sequencing – WES) и/или MLPA анализом (енг. multiplex ligation-dependent probe).

Циљана генетичка дијагностика, уз друге радиографске и имунолошке налазе (лимфопенија, патолошки налаз фенотипа лимфоцита), индикована је код болесника с рефракторним аутоимунским цитопенијама. Иако не постоји циљана терапија, примена имуносупресивне терапије (ритуксимаб), ефикасна је код највећег броја оболелих (7).

Аутоимунске цитопеније повезане са дефицитом Б ћелијског имунитета

Код особа са дефицитом хуморалног имунитета аутоимунске манифестације најчешће су код комбиноване имунодефицијенције са различитим почетком (енг. common variable immune deficiency, CVID), док се код болесника са дефицитом IgA и хипер-IgM синдромом чешће налазе други аутоимунски поремећаји.

CVID се одликује хипогамаглобулинемијом (снижене вредности IgG и IgA, уз нормалне или снижене вредности IgM и неадекватан хуморални одговор на имунизацију). После IgA дефицијенције, ово је најчешћа симптоматска имунодефицијенција, с инциденцијом 1/25000-1/50000 и подједнаке полне дистрибуције. Аутоимунске цитопеније, најчешће ИТП, АИХА, Евансов синдром, а ређе аутоимунска неутропенија, налазе се код 20-30% оболелих, и често су прва манифестација обољења. Болесници са CVID и аутоимунским цитопенијама имају и већу учесталост компликација које нису инфективне етиологије, као што су гастроинтестиналне манифестације и формирање гранулома различитих ткива и органа.

Терапија аутоимунских цитопенија системским кортикостероидима је најчешће привремено ефикасна. Лечење ритуксимабом, моноклонским антителима које доводи до деплеције аутореактивних Б лимфоцита, даје одличне резултате, уз редовну надокнаду интравенским имуноглобулинима (8).

Литература

1. Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA et al., Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Hum Immun.* 2025;1: e20250003.
2. Tsilifis C, Slatter MA, Gennery AR. Too much of a good thing: a review of primary immune regulatory disorders. *Front Immunol* 2023; 14:1279201.
3. Nelson CS, Baloh CH. Immunodeficiency: Overview of primary immune regulatory disorders (PIRDs). *Allergy Asthma Proc* 2024; 45:332-9.
4. Cortesi M, Soresina A, Dotta L, et al., Pathogenesis of Autoimmune Cytopenias in Inborn Errors of Immunity Revealing Novel Therapeutic Targets. *Front Immunol* 2022; 13:846660.
5. Roberti G, Maestrini G, Polito B et al. Inborn Errors of Immunity in Pediatric Hematology and Oncology: Diagnostic Principles for Clinical Practice. *J Clin Med* 2025; 14:6295.
6. Taskin RB, Topyildiz E, Edeer Karaca N, et al. Autoimmune Cytopenias Are Highly Associated with Inborn Errors of Immunity and They May Be the Initial Presentations in Cases without Severe Infections. *Int Arch Allergy Immunol* 2024; 185:392-401.
7. Patel PK, Chinga ML, Yilmaz M, et al. Clinical and Treatment History of Patients with Partial DiGeorge Syndrome and Autoimmune Cytopenia at Multiple Centers. *J Clin Immunol* 2024; 44:42.
8. Cunningham-Rundles C, Casanova JL, Boisson B. Common variable immunodeficiency: autoimmune cytopenias and advances in molecular diagnosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2024 ;2024:137-42.

8.

Пулмологија

Модератор: Проф. др Гордана Вилотијевић Даутовић

8.1 ПРЕВЕНЦИЈА ТЕШКИХ РЕСПИРАТОРНИХ ИНФЕКЦИЈА – МОЖЕМО ЛИ БОЉЕ?

Гордана Вилотијевић Даутовић

Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине

Инфекције доњих дисајних путева су најчешћи узрок морбидитета код деце. До 5. године су други узрок смртности, после неонаталног морталитета. У овом узрасту најчешћи узрочници су вируси: респираторни синицијални вирус (RSV), Virus Influenzae, Rhinovirus, Metapneumovirus, Adeno virus, Virus Parainfluenzae, ређе остали. Код старије деце је то најчешће вирус грипа. Међу бактеријским узрочницима, након неонаталног узраста, Streptococcus pneumoniae (пнеумокок) је најчешћи узрочник пнеумонија, потом Haemophilus influenzae B, Staphylococcus aureus, Streptococcus групе А. Код старије деце чести су атипични узрочници Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia Pneumoniae. Bordetella Pertussis је и даље присутан узрочник у свим узрастима.

Превенција инфекција доњих респираторних путева код деце

Превенција респираторних инфекција код деце подразумева спровођење хигијенских мера и имунизације деце и/или трудница. Хигијенске мере подразумевају прање руку, смањен контакт са оболелима, ношење маски, остајање деце код куће током болести, често проветравање просторија. Имунизација деце се спроводи вакцинацијом, против узрочника за које постоји вакцина, применом пасивне имунизације (нпр. против РСВ) и/или вакцинацијом трудница у циљу пасивне имунизације деце до 6. месеца живота. Постојеће вакцине које могу превенирати инфекције дисајних путева код деце су против S. pneumoniae, Haemophilus influenzae B, вируса грипа, пертусиса, морбила, вакцине су ефикасне и сигурне. Примена пасивне имунизације деце се спроводи против РСВ, ређе код других узрочника. Вакцине које се примењују код трудница, у циљу пасивне имунизације деце до 6. месеца живота, су против РСВ, грипа и пертусиса.

Вакцинација против Streptococcus Пнеумоније

Streptococcus pneumoniae доводи до инвазивне или неинвазивне пнеумококне болести. Инвазивна пнеумококна болест (ИПБ) укључује менингитис, бактеријемiju/ сепсу и компликоване пнеумоније које су стечене ван болнице, дефинише се као изолација S. Pneumoniae из нормално стерилног места (крви или цереброспиналне течности, плеуралног пунктата, бронхоалвеоларног лавата). ИПБ су животно угрожавајуће болести, стопа морталитета је и даље висока, посебно код деце до 5. године. Око 75% ИПБ се јавља код деце узраста до 2. године, пнеумокок је узрочник 83% менингитиса. Неинвазивна пнеумококна болест укључује некомплицоване ванболничке пнеумоније, акутни отитис медиа (АОМ), синуситис, конђунктивитис,

друге болести ређе. Инциденција неинвазивних пнеумококних болести је висока, АОМ је водећи узрок посета педијатру и примене антибиотика код деце. Пнеумокок је најчешћи бактеријски узрочник ванболничких некомплицованих пнеумонија у свим узрасним групама, посебно код деце и старијих особа, као и компликованих пнеумонија код деце: емпијема, некротичних пнеумонија и плућног апсцеса (1, 2).

Пнеумококне коњуговане вакцине (PCV)

У циљу превенције пнеумококних болести постоје две врсте вакцина, пнеумококна полисахаридна вакцина (PPV) и пнеумококна коњугована вакцина (PCV). PPV је 23 валентна вакцина (PPV23) која је у употреби већ 40 година, примењивана је код веће деце и одраслих, последњих година је замењена PCV нове генерације које се примењују код деце и одраслих. Идентификовано је преко 100 серотипова *S. Pneumoniae*. Серотипови се разликују по својим капсуларним полисахаридима, који стимулишу синтезу тип-специфичних антитела која пружају заштитни имунитет. Поједини серотипови имају инвазиван потенцијал, ИПБ изазива око 20 серотипова. Основни циљ вакцинације PCV је смањење смртности (“life saving”), инциденције ИПБ, АОМ. Индиректно, вакцинација смањује колонизацију дисајних путева, резистенцију и примену антибиотика (2, 3).

Пнеумококне коњуговане вакцине су код деце у примени од 2000. године. Према подацима Светске здравствене организације (СЗО), пре увођења PCV, 6–11 серотипова узроковало је $\geq 70\%$ свих ИПБ. Прво је уведена седмовалентна PCV7 вакцина, потом десетовалентна PCV10. Примена ових вакцина је довела до значајног смањења инциденције ИПБ и неинвазивних пнеумококних болести, смањења клицоноштва и резистенције на антибиотике (3). Након увођења вакцина са 7 и 10 серотипова, у епидемиолошким и клиничким истраживањима уочена је “замена серотипова”, пораст броја оболелих од серотипова пнеумокока који нису у овим вакцинама. Потиснути су вакцинални и порасли невакцинални серотипови. То је довело до увођења PCV13, у коју су укључена 3 нова инвазивна серотипа, 3 и 19А, што је веома значајно. Данас у свету примена PCV 7 и PCV 10 више није препоручена у програмима имунизације. СЗО препоручује примену PCV са бар 13 серотипова (2, 3).

Обзиром на даље уочену “замену серотипова” након примене PCV 13, који нису у овој вакцини, од 2022. године уведене су PCV вакцине нове генерације са додатним серотиповима који су доминантно присутни као узочници ИПБ. Прво је уведена 15-валентна вакцина (PCV15) која садржи два додатна серотипа, потом 2023. године је уведена и PCV20 која садржи највећи број актуелно присутних серотипова, садржи PCV 15 серотипове и 5 додатних серотипова. Ове вакцине су одобрене од стране FDA и ЕМА и у протекле 2 године препоруке су ажуриране, PCV15 и/или PCV20 су препоручене за имунизацију деце у САД, ЕУ и већини развијених земаља. Вакцина PCV15 се препоручује у режиму 2+1, у појединим земљама 3+1, вакцина PCV20 се препоручује у режиму 3+1, у појединим земљама

се примењује у режиму 2+1 (на пример у Канади), обзиром на клиничке студије о ефикасности након примене у овом режиму. Примена PCV15 и PCV20 је сигурна, нежељени ефекти су ретки, пружа протекцију против највећег броја актуелних серотипова (4).

Значај избора PCV у одређеној популацији

Према препорукама СЗО од 2019. године, избор вакцине која ће се користити у одређеној земљи треба да се заснива на: карактеристикама програма за имунизацију, доступности вакцина са већим бројем серопитова, локалној и регионалној преваленцији серотипова, резистенције на антимикуробне лекове и цени вакцине. Веома је важно праћење актуелних серотипова пнеумокока који изазивају ИПБ и праћење “замене серотипова” у одређеној популацији, како би се применила најефикаснија вакцина. Искуства појединих земаља то и потврђују. У развијеним земљама због “замене серотипова” данас се примењују вакцине нове генерације са највећим бројем серотипова, то су PCV 15 и PCV20 (4).

Имунизација PCV у Србији

До 2018. године у Србији се спроводила само препоручена имунизација против пнеумокока, обухват је био врло мали. Од 2018. је започета обавезна имунизација деце од 2. месеца живота, прво се примењивала PCV10, по моделу 3+1, касније 2+1. Потом је 2022. године уведена PCV13 по моделу 2+1. Од априла 2024. године се поново прешло на примену PCV10, која не садржи значајне инвазивне серотипове који су присутни у нашој популацији и у другим земљама (5).

Према Извештају Института за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут” обухват обавезном вакцинацијом против пнеумокока за децу млађу од 2 године са три дозе PCV у 2022. години износио је 90,5%. Обухват већи од 95% је постигнут у шест од укупно 25 округа.

Подаци Националне лабораторије за С. Пнеумоније - серотипови С. пнеумоније у Србији

Национална лабораторија за стрептокок Србије, која се налази на Институту за микробиологију и имунологију Медицинског факултета Универзитета у Београду, од 2010. године спроводи праћење ИПБ, ради типизацију свих инвазивних изолата пнеумокока које шаљу микробиолози из целе Србије. С обзиром на већ поменути појаву измене серотипова, познавање циркулишућих серотипова је од великог значаја за одабир одговарајуће вакцине у складу са актуелним сероепидемиолошким подацима (5).

Према објављеним подацима Националне лабораторије, након увођења PCV10 2018. године, вакцинални серотипови су потиснути, али су други инвазивни серотипови значајно порасли. Краткотрајно је примењивана PCV 13, али је поново уведена PCV10. То је довело до пораста невакциналних серотипова које ова вакцина не садржи. Установиљен је значајан пораст серотипова који нису у PCV10, који су садржани у вишевалентним вакцинама - PCV 13, PCV 15 и PCV 20 (7=5).

Према годишњем извештају Европског центра за превенцију болести о ИПБ за 2018. годину, од 10 најчешћих инвазивних серотипова пнеумокока у земљама ЕУ, ни један није у PCV10, која се актуелно примењује код деце у Србији, највећи број серотипова је у вакцини PCV20.

Препоруке за PCV у Србији

У Србији су данас регистроване четири PCV за примену код деце: PCV10 (Synflorix®), PCV13 (Превенар13®), PCV15 (Vaxneuvance®) и PCV 20 (Превенар20®). Обзиром на литературне податке, препоруке СЗО регулаторних тела развијених земаља, податке Националне лабораторије за пнеумокок у Србији, препорука је да се PCV 10 више не примењује, да се примене PCV15 у режиму 2+1 (или 3+1) и PCV20 у режиму 3+1 (или 2+1), које ће обезбедити свеобухватну имунизацију деце већим бројем серотипова који циркулишу у нашој популацији у циљу превенције болести које изазива *S. pneumoniae*.

Имунизација против РСВ

Респираторни синцицијални вирус (RSV) је најчешћи узрочник акутних инфекција доњих дисајних путева код одојчади и мале деце, као и код старијих од 65 година. У ризику су и пацијенти са хроничним плућним, срчаним и метаболичким болестима свих узраста.

Код деце до 5. године РСВ често доводи до акутног вирусног бронхиолитиса или пнеумоније. Код школске деце и одраслих РСВ изазива благе симптоме инфекције горњих дисајних путева. У највећем ризику од тешких облика РСВ бронхиолитиса који захтевају хоспитализацију и лечење у јединицама интензивне неге су превремено рођена новорођенчад, деца са хроничном плућном болести прематуритета (бронхопулмонална дисплазија, БПД), хемодинамски значајним урођеним срчаним манама, имунодефицијенцијама, урођеним аномалијама дисајних путева, неуромишићним болестима, другим ређим болестима и стањима. Новија епидемиолошка истраживања су показала да је морбидитет и морталитет висок и код деце која су рођена у термину, без додатних фактора ризика, посебно код одојчади до 6. месеца живота. Тешка РСВ инфекција у раном узрасту може бити повезана са повећаним ризиком за понављане епизоде визинга током детињства и каснији развој астме, што додатно наглашава значај превенције.

Како не постоји каузална антивирусна терапија, имунизација је једина могућност превенције тешких облика РСВ болести код деце до 2. године живота, применом моноклонских антитела или вакцинацијом трудница у циљу пасивне имунизације новорођенчади и одојчади до 6. месеца живота, трансплаценталним преносом антитела.

Пасивна имунизација моноклонским антителим паливизумабом се у свету спроводи 30 година код деце у 1 и 2. години живота, која су у високом ризику, једном месечно, током 5 месеци у РСВ сезони, од октобра до марта. Препоруке су прво биле ограничене превремено рођену новорођенчад гестацијске старости (ГС) испод 29 недеља гестације, одојчад са БПД, хемодинамски значајним урођеним срчаним манама у 1. години, а у 2. години на децу са БПД (код које је 6 месеци пре почетка РСВ сезоне примењивана терапија за БПД), хемодинамски значајним урођеним срчаним манама, ређе за друге индикације. Накнадно су индикације проширене у 1. години на превремено рођене до 32, потом 35 недеља гестацијске старости до 6. месеца, са одређеним факторима ризика или стањима.

Нови приступи у РСВ имунизацији

Последњих година су развијена два нова приступа имунизације за превенцију РСВ инфекција код деце. То су: два дугоделујућа моноклонска антитела, нирсевимаб и цлесровимаб и вакцина за труднице РСВпреФ (6).

Нирсевимаб је одобрен од стране FDA у јулу 2023. године, потом и од стране ЕМА и регулаторних тела других земаља за примену у 1 и 2. години живота. Од 2025. године од стране FDA је одобрено и друго дугоделујуће моноклонско антитело цлесровимаб за примену у 1. години. Дугоделујућа моноклонска антитела нирсевимаб и цлесровимаб, примењују се у једној дози, за разлику од краткоделујућег моноклонског антитела паливизумаба, који се примењује једном месечно, током 5 месеци РСВ сезоне. Индикације за примену нирсевимаба и цлесровимаба су проширене на сву децу у 1. години, током њихове прве РСВ сезоне. У 2. години индикације су непромењене, имунизују се деца са БПД и хемодинамски значајним урођеним срчаним манама, примењује се само нирсевимаб. Нирсевимаб је регистрован у Србији (7).

Вакцинација трудница је се примењује у циљу превенције РСВ инфекција новорођенчади и одојчади до 6. месеца живота. РСВпреФ је једина одобрена вакцина за труднице, препоручена је од 24 до 36. недеље трудноће. Вакцина је одобрена 2023. године од стране FDA и ЕМА, регулаторних тела других земаља, регистрована је у Србији. Применује се у једној дози, интрамускуларно. У наредним трудноћама вакцинација се не препоручује, новорођенчад се имунизују моноклонским антителима. Вакцина је ефикасна и има добар сигурносни профил. Примењује се у ЕУ, САД и већини развијених земаља. У већини земаља је одобрена за вакцинацију трудница и вакцинацију старијих од 60 година и адултних који су повећаном ризику за тешку РСВ инфекцију (8).

Стратегије РСВ имунизације се спровode у зависности од доступности вакцине за труднице, нирсевимаба и цлесровимаба, од економских могућности, разликују од земаља до земаља. Препоруке СЗО из 2025. године су широка примена вакцинације трудница и/или моноклонских антитела, ако су доступна. Примена оба вида имунизације, вакцине и моноклонских антитела се саветује у посебним случајевима. У бројним земаљама препоручено је да вакцинација трудница треба да буде подстицана, посебно у подручјима где моноклонска антитела нису доступна,

или је доступан само паливизумаб. Уколико трудница не жели да се вакцинише, неопходна је имунизација детета током његове прве РСВ сезоне (6, 7, 8).

РСВ профилакса у Србији

У Србији је регистровано краткоделујуће моноклонско антитело паливизумаб, дугоделујуће моноклонско антитело нирсевимаб и вакцина против РСВпреФ за активну имунизације трудница и старијих од 60 година.

У Србији се од 2018. године спроводи пасивна имунизација паливизумабом све деце у високом ризику у 1 и 2. години живота. Према последњим препорукама из 2025. године, у првој години се имунизују превремено рођени <29 недеља гестациске старости (ГС), деца са БПД и хемодинамски значајним урођеним срчаним манама, као и деца која на почетку РСВ сезоне имају <6 месеци: <32 ГС и деца 32-35 ГС са једним или више фактора ризика или стања. У 2. години паливизумаб се примењује код деце са БПД (која су шест месеци пре почетка РСВ сезоне примала терапију за БПД), код деце са урођеним срчаним манама са хемодинамским поремећајима. У другим ретким индикацијама, паливизумаб се може применити по конзилијарној одлуци три лекара субспецијалиста у терцијарној педијатријској установи. Нирсевимаб и вакцина за труднице су регистровани у Србији, још увек се не примењују.

Имунизација против грипа

Вирус инфлуенце је значајан узрочник морбидитета и морталитета код деце. Поред респираторног морбидитета, може довести и до значајних неуролошких компликација, енцефалитиса. Обољевају деца свих узраста, у посебном ризику су деца до 5. године, деца са другим хроничним болестима, укључујући астму, као и гојазна деца. Веома је значајан и пренос инфекције вирусом грипа на старије чланове домаћинства. У ризику су и труднице, вакцинација трудница смањује њихов ризик од хоспитализације током трудноће 7х и истовремено пружа пасивну имунизацију одојчади до 6. месеца.

Вакцинација деце свих узраста од 6. месеца, смањује морбидет, утиче на смањење ризика за обољевање старијих од 65 година за 90%. Америчка академија за педијатрију (ААП) у препорукама за 2025/2026. године препоручује годишњу вакцинацију против грипа за сву децу, без посебних фактора ризика, ако не постоје медицинске контраиндикације, почевши од 6. месеца живота. Према препорукама ААП у 2024. години у САД је вакцинисано 49,2% деце од 6 месеци до 17 година. У Италији је у појединим регионима вакцинисано 19,4% школске деце која немају факторе ризика (9).

Антивирусно лечење грипа

За вирус грипа постоји каузална терапија, оселтамивир који се примењује од новорођенчаког узраста, занавимир код старијих од 5 година. Оселтамивир се применује се код деце са сумњом на грип или потврђеном инфекцијом, која су хоспитализована или имају друге хроничне болести које повећавају њихов ризик од компликација. Примену антивирусних лекова треба започети што је пре могуће јер скраћују трајање болести и ублажавају симптоме, смањују број и тежину компликација, потребу за хоспитализацијом пацијената. Ако се узму у прва два дана болести, може се готово потпуно зауставити грип. Антивирусна хемопрофилактика оселтамивиром се применује код деце која су изложена вирусу грипа, која су асимптоматска и имају висок ризик од компликација, али још нису вакцинисана.

Активна имунизација против грипа у Србији

Према Програму обавезне и препоручене имунизације становништва против одређених заразних болести у Србији, активна имунизација против грипа се спроводи ако постоји посебан ризик од тешке клиничке слике и компликација: код трудница, старијих од шест месеци живота са: хроничним поремећајима плућног система (укључујући астму), хроничним поремећајима кардиоваскуларног система (искључујући хипертензију), метаболичким поремећајима (укључујући шећерну болест, гојазност са БМИ >40), бубрежном дисфункцијом, хемоглобинопатијом, хроничним неуролошким поремећајима, малигним обољењима, без обзира на тренутни терапијски статус, имуносупресијом (укључујући лица са ХИВ/АИДС, особа са функционалном или анатомском аспленијом и др.), трансплантираним пацијентима или онима који су у припреми за трансплантацију. Имунизација је препоручена и код старијих од 65 година. Према епидемиолошким индикацијама вакцинација се спроводи: код деце, омладине и старих лица смештених у социјално-здравственим установама и код лица запослених у тим установама. За имунизацију се користе инактивисане инфлуенца вакцине (тривалентна или четворовалентна, сплит или субјунит). И поред наведених препорука, у Србији је обухват имунизације деце против грипа веома мали.

У Србији је одобрена тривалентна вакцина за одрасле и четворовалентна вакцина за децу од 6. месеца и труднице, старије од 60 година, посебно је важна примена код деце у ризику. Вакцина је ефикасна и сигурна код деце, смањује компликације. Обухват вакцинације деце у Србији је веома низак (10).

Закључак

Примена имунизације против узрочника најчешћих респираторних болести доњих дисајних путева значајно смањује морбидитет и морталитет. Против *Streptococcus pneumoniae* и у Србији треба применити најефикаснијег вакцине које садрже серотипове који циркулишу у нашој популацији, то су PCV15 и PCV20. У циљу превенције тешких РСВ инфекција примењују се нова дугодолујућа антитела нирсевимаб и цлесровимаб. У Србији је регистрован нирсевимаб, његова примена би била комфорна, проширењем индикација на сву одојчад у првој РСВ сезони

значајно б се смањило број оболеле и хоспитализоване деце, морталитет. Примена вакцине против РСВ за труднице је регистрована у Србији, сигурна И ефикасна заштита одојчади до 6. месеца. Вакцинација против грипа опште популације деце и одраслих, примењује се у свету код здраве деце, што значајно умањује морбидитет и морталитет. У Србији је вакцина за децу доступна, потребно је применити бар код ве деце у ризику. Поред значаја за педијатријску популацију, вакцинација значајно смањује компликације, као и притисак на здравствени system, током сезоне респираторних инфекција.

Литература

1. Ludwig E, et al. *European Respiratory Review*. *Eur Respir Rev*. 2012;21:57–65.
2. Mohanty S. *Incidence of pneumococcal disease in children ≤48 months old in the United States: 1998–2019*. *Vaccine*. 2024;42:2758–2769.
3. Hill HA, Chen M, Elam-Evans LD, Yankey D, Singleton JA. *Vaccination coverage by age 24 months among children born during 2018–2019: National Immunization Survey-Child, United States, 2019–2021*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(2):33–38.
4. *European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance atlas of infectious diseases Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>. Accessed 2026 Mar 1.*
5. Opavski N, Jovičević M, Kabić J, Kekić D, Gajić I; Study Group for Laboratory Surveillance of Invasive Pneumococcal Diseases. *Effect of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive disease serotypes in Serbia*. *Vaccines*. 2024;12:940.
6. Paramo V. *RSV prevention strategies: clinical and economic considerations*. *BCM J*. 2025;67(10):348–353.
7. Beusterien KM, Law AW, Maculaitis MC, et al. *Healthcare providers' and pregnant people's preferences for a preventive to protect infants from serious illness due to respiratory syncytial virus*. *Vaccines*. 2024;12(5):560.
8. *European Medicines Agency. Beyfortus (nirsevimab): Product information. Last updated 2026 Apr 1. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus> (ema.europa.eu in Bing)*
9. *American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2025–2026*. *Pediatrics*. 2025;156(6):e2025073620.
10. *Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS). VaxigripTetra – Sažetak karakteristika leka. Jul 2025. Available from: <https://www.alims.gov.rs>. Accessed 2026 Mar 15*

8.2 НОВИНЕ У ЛЕЧЕЊУ АСТМЕ КОД ДЕЦЕ

Невена Јовичић

Универзитетска децја клиника, Београд

Савремене промене у концепту дечје астме

Астма се у педијатријској популацији више не може посматрати као јединствена болест, већ као хетерогени клиничко-патофизиолошки синдром који обухвата различите ендотипове са варијабилним клиничким током, одговором на терапију и дугорочним исходима (1). У последњој деценији дошло је до суштинске трансформације терапијског приступа – од емпиријског („step-up“) модела ка концепту прецизне медицине који се заснова на идентификацији инфламаторних путева и употреби биомаркера (2).

Увођење у свакодневну клиничку праксу параметара као што су еозинофили у периферној крви, фракција азот-оксида у издахнутом ваздуху (FeNO) и серумски IgE омогућило је значајно прецизнију дијагностику и рационалнији избор терапије (3). Упоредо са тим, нове препоруке Global Initiative for Asthma наглашавају рану примену инхалаторних кортикостероида и напуштање “SABA” монотерапије, тј. примене краткоделујућих β_2 -агониста као монотерапије, што представља важан помак у превенцији астматичних егзацербација (4).

Тешка астма код деце

Тешка астма код деце се дефинише као астма која остаје неконтролисана упркос оптималној примени високих доза инхалационих кортикостероида у комбинацији са додатном контролном терапијом, или која захтева овакву терапију да би се одржала контрола. Иако чини релативно мали проценат укупне популације деце са астмом, група деце са тешком астмом носи диспропорционално велики терет болести, укључујући честе егзацербације, хоспитализације и значајно нарушен квалитет живота (5).

Из угла педијатра пулмолога, кључни изазов није само идентификација тешке астме, већ и диференцијација између истинске терапијски резистентне болести и такозване „псеудо-тешке“ астме, која је последица неадекватне адхеренције, неправилне инхалационе технике, присуства коморбидитета или перзистентне изложености тригерима (6). У том смислу, савремени приступ подразумева систематичну реевалуацију детета са астмом, при чему је неопходно прво потврдити дијагнозу, затим обезбедити оптималну примену терапије, а тек потом говорити о истинској тешкој астми. Ова разлика има кључни значај, јер спречава непотребну примену скувих и потенцијално ризичних терапијских опција.

Ендотипизација као основа персонализоване терапије

Савремени терапијски приступ подразумева класификацију астме према типу инфламације на еозинофилну (T2-high) и неутрофилну (T2-low) астму. T2-high астма карактерише се еозинофилном инфламацијом, повишеним IgE и FeNO, и добрим одговором на кортикостероидну и биолошку терапију (7). T2-low астма повезана је са неутрофилном инфламацијом и ограниченим терапијским опцијама (8). Увођење биомаркера у клиничку праксу омогућило је не само бољу дијагностику, већ и рационалнији избор терапије, што представља суштину савременог приступа лечењу астме код деце (3). Ова подела омогућава директно усмеравање терапије и представља основу за примену биолошких лекова. Биомаркери имају кључну улогу у овом процесу, јер омогућавају идентификацију пацијената који ће имати највећу корист од циљане терапије.

Биолошка терапија представља најзначајнији напредак у лечењу тешке астме код деце. Лекови усмерени на специфичне инфламаторне путеве, укључујући анти-IgE, анти-IL-5, анти-IL-4/13 и анти-TSLP, показали су значајно смањење егзацербација и побољшање плућне функције (9). Посебно је значајан развој терапија које делују на иницијалном почетном нивоу инфламаторне каскаде, као што је тезепелумаб, који показује ефикасност и код пацијената са ниском T2 инфламацијом (10).

Избор терапије код тешке астме мора бити заснован на више корака: потврда дијагнозе, процена адхеренције, ендотипизација, анализа биомаркера и индивидуализован избор терапије (6). Овај алгоритам представља динамичан процес који захтева континуирану реevaluацију и прилагођавање терапије у складу са клиничким одговором пацијента.

Активност болести наспрам структурног оштећења дисајних путева

Један од најзначајнијих концептуалних помака у савременој педијатријској пулмологији јесте јасно раздвајање активности болести од структурног оштећења дисајних путева, што има директан и далекосежан утицај на дијагностички и терапијски приступ код деце са тешком астмом (1).

Под активношћу болести подразумева се присуство текуће инфламације дисајних путева, која може бити T2-high или T2-low и која је у највећем броју случајева потенцијално реверзибилна уз адекватну антиинфламаторну терапију. Клинички, ова активност се манифестује варијабилним симптомима (кашаљ, визинг, отежано дисање), егзацербацијама, као и повишеним биомаркерима инфламације (FeNO, еозинофили). Супротно томе, структурно оштећење дисајних путева представља последицу хроничног, недовољно контролисаног инфламаторног процеса и обухвата ремоделовање бронхијалног зида, хиперплазију глатких мишића, субепителну фиброзу и трајно сужавање дисајних путева. Овај процес доводи до

фиксне опструкције, која се клинички испољава као перзистентно снижен FEV₁ (**форсирани експиријумски волумен у првој секунди**) са ограниченом реверзбилношћу на бронходилататоре (6).

Ова дисоцијација између функције и инфламације представља један од најчешћих разлога неадекватних терапијских одлука у клиничкој пракси. У свакодневном клиничком раду спирометрија не одражава увек степен инфламације. Дете може имати очувану плућну функцију уз изражену инфламацију, или снижене вредности FEV₁ као последицу ремоделинга, без значајно активне болести што има директан утицај на ефекат терапије.

Код активне инфламације постоји висок ризик од прогресије ка структурном оштећењу уколико се инфламација не контролише. Због тога је неопходан **агресиван антиинфламаторни приступ**, укључујући рану примену биолошке терапије код адекватно селектованих болесника. Код фиксне опструкције терапијски циљ није нормализација функције, већ стабилизација болести. Овај фенотип указује на већ развијено ремоделовање где је потенцијал за реверзбилност ограничен. У овим случајевима, даље појачавање антиинфламаторне терапије често не доводи до значајног побољшања функције. Треба избегавати прекомерно лечење и фокусирати се на контролу симптома и квалитет живот. Код мешовитих фенотипова неопходан је индивидуализован приступ. Овај фенотип је најчешћи у клиничкој пракси, захтева балансиран приступ – контролу инфламације уз реална очекивања у погледу реверзбилности. У овом случају нове терапије, као што је примена антитела против тимусног стромалног лимфопоетина (anti-thymic stromal lymphopoietin, anti-TSLP), могу бити добар избор.

Посебно у педијатријској популацији, концепт разликовања активне инфламације и структурног оштећења има додатну тежину, јер развој респираторне функције још увек траје и рано оштећење може довести до трајног функционалног дефицита у одраслом добу а код деце постоји „прозор могућности“ за превенцију ремоделовања. Ово оправдава препоруку за ранију и одлучнију терапијску интервенцију него код одраслих (1).

У свакодневном раду је од суштинског значаја интеграција FeNO (маркер еозинофилне инфламације), еозинофила у крви, клиничке динамике симптома и одговора на терапију. Ови параметри често имају већу дијагностичку вредност од саме спирометрије.

Закључак

Савремени приступ лечењу астме код деце, а нарочито тешке астме, заснива се на дубоком разумевању патофизиолошких механизма, примени биомаркера и индивидуализацији терапије. Биолошка терапија је значајно проширила могућности лечења, али њена ефикасност директно зависи од правилне селекције болесника (9). Не постоји универзални терапијски приступ, свако дете са астмом захтева пажљиво и континуирано клиничко вредновање. Разликовање активности болести од структурног оштећења, као и правилна ендотипизација, представљају основу савременог индивидуализованог приступа у лечењу дечје астме.

Литература

1. Bush A. Evaluating severe therapy-resistant asthma in children. *Medicina*. 2024;60:1799.
2. Global Initiative for Asthma. *Global strategy for asthma management and prevention*. 2024 [cited 2026 Mar 30]. Available from: <https://ginasthma.org>
3. Saglani S, Custovic A, Moffatt MF, et al. Pathophysiology of pediatric asthma. *Eur Respir J*. 2022;60:2102862.
4. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, et al. Global Initiative for Asthma strategy 2023 update: executive summary and rationale. *Eur Respir J*. 2023;61:2300588.
5. Fitzpatrick AM, Bacharier LB, Guilbert TW, et al. Phenotypes of severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10:1–10.
6. Bush A, Fleming L, Saglani S, et al. Severe asthma in children: diagnostic and therapeutic approaches. *Lancet Respir Med*. 2023;11:100–115.
7. Jackson DJ, Bacharier LB, Mauger DT, et al. Quintupling inhaled glucocorticoids to prevent childhood asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147:117–125.
8. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet*. 2021;397:350–400.
9. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, et al. Dupilumab in children with uncontrolled asthma. *Lancet Respir Med*. 2024;12:45–54.
10. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe asthma. *N Engl J Med*. 2021;384:1800–1809.

8.3 НЕОНАТАЛНИ СКРИНИНГ И МОДУЛАТОРНА ТЕРАПИЈА - МЕЊА ЛИ СЕ ЦИСТИЧНА ФИБРОЗА?

Гордана Вилотијевић Даутовић

Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине

Од када је цистична фиброза (ЦФ) описана као болест пре 88 година, уследила су значајна научна сазнања о патофизиологији болести. Проналазак гена за цистичну фиброзу 1989. године и идентификација најчешће мутације $\Phi 508$ дел је револуционарно откриће које је допринело разумевању механизма настанка болести, до сада је откривено преко 2000 мутација. Постоје базе података које пружају информације о генотипу, корелацији генотип-фенотип, највећа је база података ЦФТР2. Установљен је значај и начин дисфункције ЦФТР протеина, начињен је значајан помак у проналажењу нових дијагностичких поступака и лекова за лецење ЦФ. Уведени су панкресни ензими, потом антипсеудомонасни системски и инхалаторни антибиотици, RhDNA-за, липосолубилни витамини, одговарајућа исхрана. Установљени су стандарди дијагностике и лечења оболелих који укључују мултидисциплинарне тимове у центрима за лечење оболелих (1, 2, 3). Прогноза болести је значајно побољшана, посебно последњих 30-40 година. Болест је до друге половине XX века била искључиво педијатријска, данас у развијеним земљама има више адутних него педијатријских пацијената, средње преживљавање у појединим земљама је и до 58 година. Посебан допринос бољој прогнози болести је рано постављање дијагнозе неонаталним скринингом и даље лечење у центрима за ЦФ. Последњих година уведена је нова, веома ефикасна терапија модулаторима ЦФТР протеина (цистична фиброза трансмембрански регулатор), што ће уз рано постављање дијагнозе скринингом, значајно променити ток и прогнозу цистичне фиброзе у наредним годинама (4).

Неонатални скрининг на цистичну фиброзу

Рано постављање дијагнозе ЦФ путем неонаталног скрининга (НБС „new-born скреенинг“) омогућава постављање дијагнозе пре испољавања симптома, након рођења. Неонатални скрининг на ЦФ се последњих година спроводи у великом броју земаља. Постављање дијагнозе неонаталним скринингом омогућава рано увођење превентивних и терапијских мера, од 1. месеца живота, што значајно одлаже и успорава природан ток болести. Рано се уводе панкреасни ензими, нутритивна потпора, респираторна физиотерапија, врше редовне контроле, спроводе ерадикације Псеудомонаса, лече се егзацербације болести, рано детектују компликације. Добра ухрањеност одојчади је предиктивни фактор за бољу функцију плућа у 6. години. Подаци из литературе из земаља у којима се скрининг спроводи дуже, указују да оболели имају бољу плућну функцију, бољу ухрањеност, бољу прогнозу и живе дуже (5).

Установљени су протоколи по којима се НБС на ЦФ спроводи. Протоколи подразумевају више „степеница“ до постављања дијагнозе. У свету постоји већи број протокола, сви протоколи почињу истим тестом, одређивањем имунореактивног трипсиногена (ИРТ) из сасушених капи крви новорођенчета које су узете на картицу за неонатални скрининг. Са исте картице, из узорака сасушене крви, врши се и скрининг на друге болести, који се у одређеној земљи спроводе. Уколико су вредности ИРТ изнад референтне вредности, то још увек није довољно за постављање дијагнозе, спроводе се даље анализе – „друга степеница“ и даљи кораци до постављања дијагнозе. У даљем дијагностичком алгоритму скрининга, може се поновити ИРТ у 4. недељи живота, радити испитивање ограниченог дела ЦФТР мутација или одређивање панкреас специфичног протеина. Након обављања свих анализа увек је потребно урадити и одређивање хлорида у зноју, овај тест је стандардизован. У случајевима нејасних дијагноза спроводи се даље генетско испитивање. Развијени су и новији тестови како би се утврдио и додатно квантификовао електрофизиолошки дефект, недостатак транспорта хлоридних јона посредованог ЦФТР протеином. То су: тест назалне потенцијалне разлике (НПД) који испитује транспорт хлорида на површинском епителу носа и мерење интестиналног струјног тока (ИЦМ) који испитује функцију ЦФТР ех виво у ректалним биопсијама. Ова два теста се користе само у појединим ЦФ центрима (2, 5, 6).

Сваки центар за неонатални скрининг спроводи протокол који највише одговара техничким, кадровским, финансијским могућностима. Према установљеним стандардима циљ скрининга је постављање дијагнозе, није циљ откривање носилаца гена, патернитета, нејасних дијагноза, обзиром на етичке дилеме у овим случајевима. Након постављања дијагнозе, веома је важно укључивање целог мултидисциплинарног тима у центру за лечење ЦФ, који ће даље лечити дете, као и пружање психолошке подршке родитељима (5, 6, 7).

У Србији је неонатални скрининг на ЦФ прво уведен регионално, у Војводини, од 2009. године. У целој Србији се спроводи од 2021. године, као национални скрининг. У Србији се неонатални скрининг на ЦФ и друге болести, спроводи у два центра, на Институту за здравствену заштиту деце и омладине Војводине и на Институту за здравствену заштиту мајке и детета Србије „др Вукан Чупић“. Протокол који се примењује у Србији од 2021. године је одређивање ИРТ и потом 50 мутација ЦФТР гена, хлорида у зноју. Проширено генетско испитивање се спроводи ако је потребно.

Примена модулятора ЦФТР протеина

Највећи напредак у лечењу цистичне фиброзе је проналазак модулятора, јединих лекова који исправљају основни молекуларни дефект који изазива цистичну фиброзу, циљају основни дефект у ЦФТР протеину изазван мутацијама ЦФТР гена. Различите мутације доводе до различитих „грешака“ у синтези ЦФТР протеина, доводећи до смањене функције или структуре. Модулатори су коректори или

потенцијатори ЦФТР протеина. Коректори (лумакафтор, тезакафтор, елексакафтор, ванзакафтор) повећавају број ЦФТР протеина на површини ћелије, потенцијатори (ивацафтор, деутивацафтор) отварају канал ЦФТР протеина на површини ћелије. Први модулатор је уведен 2012. године је ивацафтор, за око само 4% особа са цистичном фиброзом са специфичним мутацијама у ЦФТР гену које утичу на отварање канала. Од тада су уведена још четири модулатора. Најзначајније је увођење тројне терапије, *eleksacaftor/tezacaftor/ivacaftor*, крајем 2019. године (*Trikafta*® у САД, *Kaftrio/Kalydeco*® у ЕУ). Применом ове тројне терапије је значајно проширена популација оболелих која може користити ову класу лекова, обзиром да је до сада одобрен за више од 90% мутација и од 2025. године се примењује и код деце од 2. године. Од краја 2024. године уведена је и друга трострука терапија (*vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor*, *Alyfrek*®), која се примењује код оболелих са додатним мутацијама, код којих је ефикасност доказана у клиничким студијама на оболелима или ин витро, укључујући и пацијенте код којих терапија прве трипл терапије није ефикасна или су имали нежељене реакције. Око 6% оболелих са одређеним мутацијама и даље нема „свој модулатор“, имају варијанте ЦФТР гена на које модулатори немају утицај (8).

Тројна терапија модулаторима је веома ефикасна, доводи до пада вредности хлорида у зноју, значајног побољшања плућне функције, индекса телесне масе, учесталости плућних егзацербација и квалитета живота. Код најтежих пацијената, са узнапредовалом болешћу, доводи до обустављања или смањења потребе за респираторном потпором, потребе за трансплантацијом пућа. Сигурносни профил модулатора се прати, спрам тога издају препоруке за праћење нежељених ефеката терапије, потребно је даље праћење сигурности примене (9). Модулатори су веома скупи лекови и нису доступни пацијентима у свим земљама, што ограничава њихову широку примену. У Србији се модулатори примењују од 2021. године (*Kaftrio/Kalydeco*®), из Фонда за све ретке болести, до сада терапију прима око 120 пацијената (8, 9).

Закључак

Напредак у лечењу и нези трансформисао је цистичну фиброзу. Некада сматрана дејом болести, данас више од половине свих особа са ЦФ има преко 18 година. Рана дијагноза путем неонаталног скринга уз рано увођење превентивних и терапијских мера, уз ефикасну терапију модулаторима мењају ток цистичне фиброзе. Након увођења модулатора и даље је препоручена примена претходне терапије. Очекује се да ће животни век бити значајно повећан, уз побољшање квалитета живота. Обзиром на значајно побољшање клиничког тока и успоравања прогресије болести након примене модулатора, предлажу се нови протоколи, посебно за лечење адултне популације у старијим годинама.

Литература

1. 1. *Clinical and Functional Translation of CFTR Database (CFTR2)*. Available from: <https://www.cftr2.org/>. Accessed 2026 Mar 1.
2. 2. Southern KW, Addy C, Bell SC, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis: establishing and maintaining health. *J Cyst Fibros.* 2024;23:12–28.
3. 3. Goetz DM, Brown RF, Filigno SS, et al. Cystic Fibrosis Foundation position paper: redefining the CF care model. *J Cyst Fibros.* 2024;23:1055–1065.
4. 4. Zolin A, Orenti A, Jung A, et al. *European Cystic Fibrosis Patient Registry (ECFSPR) Annual Report 2025*. Available from: <https://www.ecfs.eu/ecfspr/annual-reports> (ecfs.eu in Bing).
5. 5. Farrell PM, White TB, Howenstine MS, et al. Diagnosis of cystic fibrosis in screened populations. *J Pediatr.* 2017;181(Suppl):S33–S44.
6. 6. Barben J, Castellani C, Dankert-Roelse J, et al. The expansion and performance of national newborn screening programmes for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros.* 2016;16:207–213.
7. 7. Munck A, Southern K, Castellani C, et al. Defining key outcomes to evaluate performance of newborn screening programmes for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2021;20:820–823.
8. 8. Dwight M, Marshall B. CFTR modulators: transformative therapies for cystic fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2021;27(2):xxx–xxx.
9. 9. Kevin S. What does the expanding CFTR modulator programme mean for people with cystic fibrosis? *Lancet.* 2025;15:195–197.

9.

Неурологија

Модератор: Проф. др Ружица Крављанац
Комодератор: Проф. др Димитрије Николић

9.1 ГЛАВОБОЉА – ДИЈАГНОСТИЧКИ И ТЕРАПИЈСКИ ПРИСТУП

Татјана Рецек Мудринић

Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине

Главобоља је најчешћа форма доживљавања бола, најчешћи хронични, понављани симптом и субјективна патња. Широки етиолошки спектар главобоље ствара забринутост код деце и родитеља те представља врло чест разлог обраћања педијатру.

Епидемиологија

Главобоља је врло чест симптом код деце и адолесцената са преваленцијом око 60% крајем прошлог и почетком овог века (1) и значајном тенденцијом пораста на око 88% током последње деценије. Пре пубертета учесталост главобоље иста је код девојчица и дечака, да би у пубертету учесталост била два до три пута већа код девојчица. Преваленција мигрене је 7,81%, а тензионе главобоље 14,97%, а учесталост им расте са узрастом (2). Напади мигрене утичу на свакодневне активности, узрокују изостајање са наставе, снижен успех у школи и детериорацију квалитета живота (3).

Етиологија

Главобоље могу бити симптом различитих системских обољења праћених фебрилношћу; инфективних, малигних или васкуларних лезија ЦНС-а; нервних, васкуларних или мишићних дисфункција; токсичних или хормонских поремећаја; трауматских или јатрогених лезија или се могу испољавати као посебан ентитет.

Патофизиологија

Главобоља се најчешће схвата као симптом функционалног или анатомског поремећаја ЦНС-а и тумачи као упозорење на постојање интракранијалног или екстракранијалног поремећаја, психопатолошког одговора на емоционални конфликт или њихове комбинације.

Клиничка слика

Главобоље се класификују по актуелној Међународној класификацији главобоља, 3. издање (бета верзија) (Табела 1) (4).

Примарне главобоље
1. Мигрена
2. Тензиона главобоља
3. Тригеминална аутономна главобоља
4. Остале примарне главобоље
Секундарне главобоље
1. Главобоља која се приписује трауми главе и/или врата
2. Главобоља која се приписује кранијалним и/или цервикалним васкуларним поремећајима
3. Главобоља која се приписује не васкуларним интракранијалним поремећајима
4. Главобоља која се приписује примени или обустави психоактивних супстанција
5. Главобоља која се приписује инфекцији
6. Главобоља која се приписује поремећају хемостазе
7. Главобоља или бол лица које се приписује поремећају кранијума, врата, очију, ушију, носа, синуса, зуба, уста или осталих структура лица и врата
8. Главобоља која се приписује психијатријском поремећају
9. Болне кранијалне неуропатије и остали болови лица
10. Остале главобоље

Табела 1. Актуелна Међународна класификација главобоља

Дијагноза

Главобоља је симптом и самим тим нема маркер који би је објективно дефинисао нити специфични лабораторијски корелат. Главобоља код деце има врло мали распон између бенигног симптома и озбиљне органске болести, коју је увек неопходно искључити.

Детаљна анамнеза представља императив за разликовање примарне од секундарне главобоље, а код деце млађег узраста и изазов. Стандардна питања подразумевају:

Учесталост главобоље

Главобоље се код деце диференцирају према временском оквиру који се дефинише начином почетка и престанка главобоље, трајањем и рекурентношћу на акутне и хроничне, непрогресивне и прогресивне и мешовите главобоље.

- Акутна главобоља може бити узрокована: инфекцијом (инфекција горњих дисајних путева праћена фебрилношћу, синуситис, отитис, фарингитис, менингитис), субарахноидном/интракранијалном хеморагијом, инзултом, хипертензијом, метаболичким узроцима (хипогликемија, хиперкалнимија, хипоксија), постиктално, абзусом психоактивних супстанци, интоксикацијом и траумом.

- Акутна рекурентна главобоља подразумева: мигрену, тензиону главобољу, кластер главобољу, пароксизмалну хемикранију, главобољу провоцирану физичким напором и кранијалну неуропатију.
- Хронична прогресивна главобоља се развија током неколико месеци и може бити знак повећаног интракранијалног притиска услед: неоплазме ЦНС-а, апсцеса мозга, субдуралног хематома, хидроцефалуса или хроничног менингитиса.
- Хронична непрогресивна главобоља се дефинише осећајем главобоље више од 15 дана током једног месеца, у протекла три месеца, а свака епизода главобоље траје више од четири сата и подразумева: хроничну мигрену, хроничну тензиону главобољу, посттрауматску главобољу или депресију.
- Мешовита главобоља је примарна главобоља (хронична мигрена и/или хронична тензиона главобоља) удружена са секундарном главобољом (5).

Локализација главобоље

- окципитална главобоља удружена са неуролошким дефицитом је кардинални знак тумора задње лобањске јаме.
- упала средњег уха/дисфункција темпоромандибуларног зглоба
- оптички неуритис/максиларни или фронтални синуситис

Карактер главобоље

- пулсирање /тмулост

Интензитет главобоље

- опрез - бол је субјективни осећај и заснива се на претходном искуству бола, тинејџери могу да га оцене од 1 до 10

Удружени симптоми и знаци опсервирани од стране детета и родитеља:

- промене понашања или изгледа пре и током главобоље: бледило, умор, раздражљивост, зевање
- присуство позитивних или негативних симптома ауре, присуство симптома карактеристичних за мигрену: фотофобија, фонофобија, осмофобија, мучнина и/или повраћање
- Кранијални аутономни симптоми: иницираност конјунктива, лакримација, ринореја, птоза, црвенило лица су чести код деце са мигреном и обично билатералне презентације (6).

Соматски и неуролошки преглед може да буде информативан (7):

- витални параметри: артеријска хипертензија може да буде потенцијални узрок главобоље, фебрилност указује на акутну инфективну болест
- обим главе, палпација и аускултација главе и врата: макроцефалија може указивати на спору прогресију повишеног интракранијалног притиска, болност изнад Валеових тачака је знак синузитиса, нухална ригидност може бити знак менингитиса, а аускултаторни шум у пределу кранијума, орбите или врата указује на присуство васкуларне малформације
- прегледочног дна може показати едем папиле, одсуство пулсација венских крвних судова или ретиналну хеморагију као знакове повишеног интракранијалног притиска
- ментални статус: квалитативно и квантитативно измењено стање свести услед повишеног интракранијалног притиска, интракранијалног крварења или васкуларног инцидента
- неуролошки преглед: патолошки налаз на кранијалним нервима, позитивни знаци пирамидног, екстрапирамидног и церебеларног система указују на интракранијалну патологију
- кожа: хипопигментисане или *safe au lait* промене могу указивати на неурокутане синдроме, а осип на аутоимунске или инфективне болести.

Неурорадиолошко испитивање је неопходно ради искључивања органске етиологије главобоље у случају: појаве главобоље у периоду краћем од три месеца, упорног повраћања, коморбидитета високог ризика (нпр. психијатријског), повишене телесне температуре, фокалног неуролошког дефицита, промене обрасца понашања у протеклих неколико дана или недеља, алтерирајуће стање свести, конвулзија, абнормалности окулогира и патолошке реакције зеница, главобоља јаког интензитета, главобоље која буди дете из сна или се јавља непосредно по буђењу, атаксије, менингизма и окципиталне главобоље (8).

Мигрена без ауре

Мигрена без ауре је идиопатска, рекурентна главобоља обично фронтотемпоралне локализације. *Дијагностички критеријуми су:*

А. Најмање 5 напада који испуњавају критеријуме од Б до Г.

Б. Напади главобоље у трајању од 4 до 72 сата (код деце млађе од 15 година напади могу трајати од 2 до 72 сата); ако пацијент заспи и пробуди се без мигрене трајање напада се рачуна до тренутка буђења.

В. Главобоља са најмање две од следећих карактеристика:

1. унилатерална локализација, а код деце и билатерална локализација
2. пулсирање
3. умерен или јак интензитет који отежава или онемогућава дневне активности
4. погоршање током физичке активности

Г. Током главобоље јавља се бар једно од следећег:

1. мучнина и/или повраћање
2. фотофобија и/или фонофобија

Д. Не сугерише се главобоља немигренске етиологије према ИХС критеријумима

Мигрена са ауром

Мигрена са ауром идиопатски је рекурентни поремећај који се манифестује нападима неуролошких симптома, недвосмислено лоцираним у мозданој кори или мозданом стаблу. Видна аура је најчешћи тип ауре. Дијагностички критеријуми су:

А. Најмање два напада који испуњавају критеријуме Б и В.

Б. Један или више реверзибилних симптома видне, сензорне, говорне, моторне, ауре мозданог стабла или ретиналне

В. Најмање две од четири карактеристике:

1. најмање један од симптома ауре се развија постепено током 5 минута, или се два или више симптома јављају сукцесивно
2. појединачни симптом ауре траје од 5 до 60 минута
3. најмање један симптом ауре је унилатералан
4. главобоља прати ауру након интервала краћег од 60 минута (може да почне истовремено са ауром)

Г. Не сугерише се главобоља немигренске етиологије према ИХС критеријумима (4).

Терапија

Каузална терапија не постоји. Фармакотерапијски приступ код деце је двојак: прекидање мигренског напада и превентивни третман. За прекидање главобоље саветује се узимање нестероидних антиинфламационих лекова као и триптанских препарата, већ код првих знакова главобоље. Профилакса мигренских напада (комбиновани препарат магнезијума и витамина Б6, блокатори калцијумских канала, бета блокатори, топирамат, амитриптилин, валпроинска киселина, леветирацетам, зонисамид) саветује се када главобоља омета свакодневну активност више од четири дана месечно и када дете има главобољу јаког интензитета више од три дана месечно (9).

Литература

1. *1Abu-Arafek I, Razak S, Sivaraman B, et al. Prevalence of headache and migraine in children adolescents: a systematic review of population-based studies.Dev Med Child Neurol 2010;52:1088-97.*
2. *2Lu G, Xiao Sh, Wang Y, et al. Global epidemiology and burden of headache disorders in children and adolescents from 1990 to 2021. Headache 2025;65:1170-79.*
3. *3GBD 2016 Disease and injury incidence and prevalence colaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 disease and injuries for the Global Burden of Disease Study 2016.Lancet 2017;390:1211-59.*
4. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International classification of headache disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;38:1-211.*
5. *Rohner AD.The evaluation of headache in children and adolescents.Semin Pediatr Neurol 1995;2:109-18.*
6. *Szperka C.Headache in children and adolescents.Continuum 2021;27:703-31.*
7. *Merison K, Victorio CC.Approach to the diagnosis of pediatric headache. Semin Pediatr Neurol 2021;40:100920.*
8. *Manoyana A, Angkurawaranon S, Katib S, et al.Diagnostic values of red flags and a clinical prediction score for emergent intracranial lesions in non-traumatic pediatric headaches.Children (Basel) 2022;9:863.*
9. *Im HJ, Cho SJ.Pharmacotherapy of migraine prevetion based on the assessment of headache.J Korean Med Assoc 2020;63:644-9.*

9.2 СИНДРОМ МЛИТАВОГ ОДОЈЧЕТА

Димитрије М. Николић

Универзитетска деčја клиника

Медицински факултет Универзитета у Београду

Када педијатар или неуропедијатар први пут види дете које „клизи кроз руке“, без адекватног отпора и са слабом контролом главе, готово инстинктивно се поставља питање: да ли је проблем у мозгу или у мишићу?

Управо та почетна дилема представља суштину приступа синдрому млитавог одојчета. Иако је узрока много, клиничко размишљање може бити јасно структурисано и у великој мери вођено налазом прегледа.

Хипотонија у одојачком узрасту један је од најчешћих разлога за упућивање детета на неуропедијатријску евалуацију. Етиолошки спектар обухвата широк распон поремећаја – од бенигних и пролазних стања до прогресивних и потенцијално фаталних болести. Управо због тога рано препознавање и правилно усмерена дијагностика имају кључни значај.

Клиничке карактеристике

Хипотонија се дефинише као смањен отпор при пасивним покретима у зглобовима. Већ при првом контакту дете делује „меко“, са смањеном способношћу одржавања положаја тела против силе гравитације.

Типични клинички знаци укључују:

- „жабљи“ положај у лежећем ставу
- слабу контролу главе
- повећану покретљивост зглобова
- смањене спонтане покрете
- кашњење у моторичком развоју.

Посебно је важно проценити да ли је хипотонија праћена и мишићном слабошћу, јер управо овај податак значајно усмерава даљи дијагностички процес.

Код одређеног броја пацијената могу бити присутни и додатни знаци, као што су поремећаји дисања и храњења или дисморфне карактеристике које могу указати на генетску етиологију.

Етиолошки приступ

У клиничкој пракси основна подела хипотоније је на централну и периферну (Табела 1).

Централни узроци

Централна хипотонија је најчешћа и последица је поремећаја функције мозга. Узроци укључују хипоксично-исхемијско оштећење, генетичке синдроме, метаболичке поремећаје и развојне аномалије централног нервног система.

Ова група пацијената често има очуване или појачане рефлексе, уз присутно кашњење у развоју и евентуалне поремећаје свести и интеракције.

Периферни узроци

Периферна хипотонија настаје услед оштећења моторне јединице и обухвата болести предњих рогова кичмене мождине, периферне неуропатије, поремећаје неуромишићне спојнице и миопатије.

Карактеристични знаци су изражена мишићна слабост, смањени или одсутни рефлекси, као и често присутни респираторни проблеми.

Карактеристика	Централна	Периферна
Рефлекси	нормални или појачани	смањени или одсутни
Снага	релативно очувана	изразито смањена
Когнитивни развој	често поремећен	углавном очуван
Фасцикулације	нема	могу бити присутне
Респираторни проблеми	зависе од тежине и локализације оштећења	чешћи

Табела 1. Диференцијација централне и периферне хипотоније

Дијагностички приступ

Дијагностички процес започиње детаљном анамнезом и клиничким прегледом.

Анамнеза

Подаци о току трудноће, смањеним феталним покретима, компликацијама на порођају и породичној анамнези могу указати на етиологију.

Клинички преглед

Неуролошки преглед омогућава иницијалну диференцијацију између централних и периферних узрока и усмерава даљу дијагностику. Процена рефлекса, снаге, нивоа свести и присуства дисморфија од кљаучног је значаја.

Додатна дијагностика

Савремени дијагностички приступ обухвата:

- лабораторијске анализе (ЦК, лактати, метаболити)
- неурорадиолошка испитивања (магнетска резонанција мозга)
- електромионеурографију
- генетичка тестирања (НГС панели, секвенцирање егзома)

Увођење генетске дијагностике у раној фази значајно је повећало дијагностичку ефикасност и смањило потребу за инвазивним методама.

Диференцијална дијагноза

Група	Примери
Централни узроци	хипоксично-исхемијска енцефалопатија, генетски синдроми
Неуромишићне болести	спинална мишићна атрофија, конгениталне миопатије
Метаболичке болести	митохондријске болести
Синдромске хипотоније	<i>Prader-Willi</i> , Даунов синдром
Акутна стања	сепса, интоксикације

Табела 2. Најважнији узроци синдрома млитавог одојчет

Терапијски приступ

Терапија је првенствено етиолошка, али у великом броју случајева укључује и значајну потпору.

У последњој деценији дошло је до значајног напретка у лечењу неуромишићних болести, нарочито спиналне мишићне атрофије, у којој рана примена терапије значајно мења природни ток болести.

Потпорна терапија

Основ лечења чини:

- респираторна подршка
- нутритивна подршка
- рана физикална терапија

Рана и континуирана рехабилитација има кључну улогу у побољшању функционалног исхода.

Мултидисциплинарни приступ

Лечење захтева сарадњу више специјалности, укључујући педијатра, неуролога, генетичара, физијатра и др.

Прогноза

Прогноза зависи од етиологије, али је у последњим годинама значајно унапређена захваљујући развоју циљане терапије. Ипак, рана дијагноза остаје најважнији прогностички фактор.

Закључак

Синдром млитавог одојчета представља почетну клиничку манифестацију бројних различитих болести. Клинички преглед остаје основни алат у диференцијалној дијагностици, док савремене дијагностичке методе омогућавају прецизну етиолошку класификацију. Правремено препознавање и започињање терапије значајно утичу на исход и квалитет живота оболеле деце.

Литература

1. Sparks SE. Neonatal hypotonia: diagnostic approach. *Clin Perinatol* 2020;47:337-352.
2. Verbruggen S et al. Hypotonia in infants: clinical approach. *Eur J Pediatr* 2021;180:1209-1218.
3. Mercuri E et al. Diagnosis and management of SMA. *Lancet Neurol* 2018;17:318-332.
4. Darras BT, Urion DK, Ghosh DS. Dystrophinopathies. *GeneReviews*, 2022.
5. Bodensteiner JB. The floppy infant revisited. *Neurol Clin* 2019;37:113-125.
6. Wang CH et al. Congenital myopathies consensus. *Neurology* 2017;89:1-13.
7. Kaplan JC, Hamroun D. Neuromuscular gene table. *Neuromuscul Disord* 2020;30:1008-1048.
8. Laugel V. Genetic diagnosis of hypotonia. *Arch Pediatr* 2016;23:1103-1108.
9. Mercuri E et al. SMA standards of care update. *Neuromuscul Disord* 2018;28:103-115.
10. Colombo I et al. Congenital myopathies. *Neuromuscul Disord* 2015;25:183-194.

9.3 ФЕБРИЛНЕ КОНВУЛЗИЈЕ

Ружица Крављанац

Фебрилне конвулзије (ФК) или фебрилни напади су најчешћи епилептички напади у детињству и јављају са учесталошћу од 2% до 5% деце популације узраста од 6 месеци до 5 година. Постоје дилеме који је термин исправнији: фебрилне конвулзије или фебрилни напади. Конвулзије представљају епилептичке нападе се моторичким манифестацијама. Међутим, често се ФК презентују као атонични напади уз губитак свести и немају моторичке манифестације. У том случају не би био исправан термин фебрилне конвулзије. Због тога је предложено да се за фебрилне конвулзије користи термин фебрилни напади, као превод са енглеског језика „febrile seizure“. За разлику од енглеског језика у којем реч „seizure“ искључиво има значење епилептички напад, у нашем језику реч „напад“ има шире значење и употребљава се и за друга стања као што је напад астме, напад панике и др. Због тога се данас користе оба термина - и фебрилне конвулзије и фебрилни напади, иако, како је објашњено, ни један од наведених није потпуно адекватан.

Дефиниција

Према дефиницији Светске здравствене организације и Америчке академије за педијатрију, фебрилни напади или фебрилне конвулзије (ФК) су напади провоцирани повишеном температуром код деце узраста између 6 и 60 месеци (или 5 година), у одсуству интракранијалне инфекције. Дефиниција искључује нападе друге етиологије, као што су, нпр. електролитни дисбаланс, хипогликемија или анамнеза о предходним афебрилним нападима. Иако се наводи да је висина телесне температуре при којој се јављају ФК преко 38°C, сматра се да није неопходно да се дефинише праг температуре, јер се конвулзивни праг разликује код сваког пацијента (1-3). Афебрилност у току напада није искључујући критеријум. Значајно је да је регистрована фебрилност унутар 24 сата од појаве напада. Бројна деца прво добију ФК, а тек потом се региструје повишена телесна температура.

Фебрилни епилептички статус је фебрилни напад који траје дуже од 30 минута и удружен је са више неповољних исхода у односу на једноставне ФК, укључујући епилептичне синдроме, као што је Дравеин синдром који може да почне са дуготрајним хемиконвулзивним фебрилним нападом у форми фебрилног епилептичког статуса.

Епидемиологија

Фебрилне конвулзије се јављају са учесталошћу од 2% до 5% деце узраста од 6 месеци до 5 година. Највећа инциденција је око 18. месеца, а значајно нижа после треће године живота (4).

Генетика и фебрилне конвулзије

Већа учесталост ФК у појединим породицама, као и спорадична појава ФК показују да у њиховом настанку имају улогу и генетика и фактори околине. Бројна истраживања су показала да је наслеђивање ФК најчешће мултифакторско, мада постоје подаци и о аутозомно-доминантном начину наслеђивања (5). Гени који имају улогу у појави ФК су FEB1, FEB2, док су гени SCN1A и SCN1B, SCN2A, SCN9A, STX1B, GABAA, GABRG2, HCN1 и PRRT2 удружени са појавом фебрилних напада после пете године живота и појавом афебрилних напада касније у детињству, тзв. генерализована епилепсија са фебрилним конвулзијама плус (5).

Патофизиолошки механизми

Патофизиолошки механизми који доводе до ФК још увек нису потпуно расветљени, али се сматра да најважнију улогу имају висока температура пер се и инфламаторни медијатори, тј. цитокини. Висока температура мења у мозгу неуроналну функцију, укључујући и јонске канале који су сензитивни на температуру и доводи до екцесивне активације неурона и појаве напада (6). Други важан механизам јесте секреција цитокина. Оба механизма су повезана и утичу на појаву напада: с једне стране, интерлеукин-1 β као пироген подстиче фебрилност и делујући преко глутамата и ГАБА појачава неуронску екситабилност, а са друге стране, фебрилност подстиче синтезу цитокина у хипокампусу (7). За поједине проузроковаче инфекције, као што је хумани херпес вирус типа 6, сматра се да могу директно да узрокују ФК (8).

Подела фебрилних конвулзија

Према карактеристикама напада, фебрилне конвулзије се деле на типичне и атипичне. Типичне или једноставне фебрилне конвулзије су генерализоване, трају до 15 минута и не понављају се унутар 24 сата. Атипичне или комплексне фебрилне конвулзије су фокалне по клиничким карактеристикама, трају дуже од 15 минута и понављају се унутар 24 сата. Код једне трећине деце, фебрилни напади се понављају током детињства, али веома мали проценат деце развије епилепсију. Ова класификација је значајна, с обзиром да даље збрињавање и препоруке зависи од тога да ли је дете доживело типичне или атипичне фебрилне конвулзије (1,9-11).

Испитивање деце са фебрилним конвулзијама

Типичне фебрилне конвулзије, чак иако се понављају током детињства, најчешће не захтевају допунско неуролошко испитивање као што је електроенцефалографија или магнетска резонанција. Код атипичних или понављаних типичних фебрилних конвулзија неопходно је праћење од стране педијатра и давање адекватног савета за поступак у фебрилности и у случају понављања напада. Став

по питању индикација за лумбалну пункцију код деце са ФК временом се мењао, на шта је значајно утицала имунизација против најчешћих узрочника бактеријског менингитиса, као што је хемофилус инфлуенце, стрептококус пнеумоније или најсерија менингитидис. Актуелна препорука за лумбалну пункцију код деце са ФК јесте да је неопходно „пажљиво размотрити“ индикацију код деце испод 12 месеци (1).

Индикације за упућивање деце са ФК у секундарну или терцијарну установу јесу: 1) уколико се менингитис или енцефалитис не могу искључити на основу анамнезе и прегледа; 2) ако ФК дуго трају или опоравак траје дуже од сат времена; 3) ако није јасан узрок фебрилности код одојчета; 4) атипичне фебрилне конвулзије; 5) лоши психосоцијални услови у породици; 6) постојање знакова неухрањености и неадекватне исхране код детета; 7) знаци кашњења у развоју или постојање неуролошких поремећаја (12).

Посебна обазривост педијатра неопходна је код деце са ФК и претходним неуролошким проблемима, поремећајем у развоју говора или успореним развојем. Код такве деце фебрилност је тригер за првоцирани напад који може да буде иницијални знак прогресивне болести (13).

Акутно збрињавање и препоруке код деце са фебрилним конвулзијама

Збрињавање деце са ФК обухвата акутно заустављање напада и давање препоруке за поступке при следећим фебрилним епизодама или фебрилним нападима.

Акутно збрињавање обухвата заустављање напада уколико није спонтано прошао пре доласка код педијатра, евалуацију актуелне инфекције и едукацију родитеља о природи ФК, о начину заустављања напада и мерама за снижавање телесне температуре у епизодама фебрилности.

Заустављање фебрилних напада се спроводи према препорукама као и за све друге епилептичке нападе, а које обухватају примену бензодиазепина као прве линије, а потом фенобарбитона ако не дође до заустављања напада ни после прве две дозе бензодиазепина. Приступ је различит, зависно од тога да ли јесте или није успостављена интравенска линија. Уколико интравенска линија није успостављена, најчешће се примењује диазепам за ректалну примену у виду микроклизме, у дози од 0,5 мг/кг или мидазолам за букалну примену у дози од 0,3 мг/кг или 0,2 мг/кг мидазолама у виду интрамускуларне ињекције. Ако после наведене терапије не дође до заустављања напада, саветује се понављање тј. примена друге дозе бензодиазепина, а ако се напад настави и после ове терапије, може се применити фенобарбитон интрамускуларно. Уколико је интравенска линија успостављена, лекови прве линије су бензодиазепини, као што је мидазолам у дози од 0,1-0,2 мг/кг, лоразепам 0,1 мг/кг или диазепам 0,3 мг/кг. Ако се напад не заустави, може

се поновити иста терапија, а ако се напад настави, применити фенобарбитон интравенски у дози од 20 мг/кг.

У ситуацији када је напад престао пре доласка код педијатра, неопходно је да се родитељи упознају са природом фебрилних конвулзија, да им се саветује да обезбеде диазепам микроклизме и да се едукују како да примене лек и у којој дози уколико се напад понови.

Други аспект у збрињавању јесте давање препоруке за будуће фебрилне епизоде или понављање напада. Препоруке зависе од тога да ли је дете имало прве типичне или атипичне фебрилне конвулзије.

Код деце са првим типичним фебрилним конвулзијама саветује се примена диазепама у виду микроклизме у дози од 0,5 мг/кг за заустављање напада уколико се ФК понове.

Код деце са атипичним ФК или са понављаним типичним ФК, саветује се интермитентна профилакса током трајања фебрилних епизода која се може спровести на више начина:

- ректалном применом диазепам микроклизме од 5 мг на 12 сати код деце са телесном масом мањом од 15 кг, или на 8 сати код деце са телесном масом већом од 15 кг
- пероралном применом диазепама у дози од 0,3 мг/кг на 12 сати код деце са телесном масом мањом од 15 кг, или на 8 сати код деце са телесном масом већом од 15 кг.
- пероралном применом клобазама (фризијум) у дози од 0,5-1 мг на кг дневно подељено у три дозе.

Данас се све ређе примењује континуирана терапија у циљу профилаксе фебрилних напада као што су лекови попут валпроата или фенобарбитона.

Ризик од епилепсије после фебрилних конвулзија

Фактори ризика за развој епилепсије после ФК јесу: (1) претходни неуролошки и развојни поремећаји, (2) позитивна породична анамнеза о епилепсији, атипичне ФК, и (3) понављане ФК. Ризик од епилепсије је значајно повећан, чак до 10% уколико су присутна два или више од горе наведених ризика (14).

Генерализована епилепсија са фебрилним нападима плус (ГЕФС+) јесте епилептични синдром који карактеришу фебрилни напади који почињу у детињству али се настављају и после пете године, чак и у одраслом добу. Дешавају се често код неколико генерација у истој породици, а чланови породице такође могу имати генерализоване епилепсије, као што су апсанс епилепсија, миоклонично-атоничка епилепсија или, ретко, Дравеин синдром. Фенотип и пенетрација варира међу

члановима породице. Фебрилне конвулзије су чешће код особа са темпоралном епилепсијом. Према литературним подацима, фебрилне конвулзије удружене са епилепсијом темпоралног режња услед мезијалне темпоралне склерозе могу бити повезаном са патогеним варијантама у гену SCN1A (5).

Закључак

Фебрилне конвулзије спадају у најчешће неуролошке поремећаје у педијатријској популацији. У највећем броју реч је о типичним фебрилним конвулзијама које имају добру прогнозу и мали ризик за развој епилепсије. Улога педијатра је веома важна у збрињавању деце са ФК, како у заустављању напада тако и у едукацији родитеља и давање адекватне препоруке за будуће фебрилне епизоде или поновљене нападе.

Литература

1. Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic Evaluation of the Child With a Simple Febrile Seizure. *Pediatrics* 2011; 127:389–94.
2. Xixis KL, Samanta D, Smith T, et al. Febrile Seizure. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026. Доступно на веб страници: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448123/> (преузето 30. мап 2026)*
3. Sawires R, Buttery J and Fahey M. A Review of Febrile Seizures: Recent Advances in Understanding of Febrile Seizure Pathophysiology and Commonly Implicated Viral Triggers. *Front. Pediatr* 2022; 9:801321.
4. Sugai K. Current management of febrile seizures in Japan: an overview. *Brain Dev.* 2010; 32:64–70.
5. Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL, Jr, Phillips HA, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel β 1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet.* 1998; 19:366–70.
6. Shibasaki K, Suzuki M, Mizuno A, Tominaga M. Effects of body temperature on neural activity in the hippocampus: regulation of resting membrane potentials by transient receptor potential vanilloid 4. *J Neurosci.* 2007;27:1566–75.
7. Cartmell T, Southgate T, Rees GS, Castro MG, Lowenstein PR, Luheshi GN. Interleukin-1 mediates a rapid inflammatory response after injection of adenoviral vectors into the brain. *J Neurosci.* 1999;19:1517–23.
8. Dube C, Vezzani A, Behrens M, Bartfai T, Baram TZ. Interleukin-1 beta contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Ann Neurol.* 2005;57:152–5.
9. Alsini H, Tabarki B, Wirrell E, Specchio N. Time to reconsider the complex febrile seizure entity. *Eur J Paediatr Neurol.* 2025 Dec 24;60:92-93. doi: 10.1016/j.ejpn.2025.12.005. Epub ahead of print. PMID: 41500043.
10. Stafstrom CE. Febrile Seizures: Clinical Insights From Decades of the National Institutes of Neurological Diseases and Stroke (NINDS) Support. *Epilepsy Curr.* 2026; 16:15357597251409455.
11. Jiang W, Cheng A, Wang J, Wang R, Zhang S, Huang Y. Early recurrence of febrile seizures during acute illness: risk factors and lack of association with long-term epilepsy in a Pediatric cohort. *Front Neurol.* 2026 Jan 6;16:1733941. doi: 10.3389/fneur.2025.1733941. PMID: 41567548; PMCID: PMC12815742.
12. Chung S. Febrile seizures. *Korean J Pediatr.* 2014 Sep;57(9):384-95.
13. Kravljanc R, Vucetic Tadic B. Provoked seizures at the onset of progressive disease contribute to diagnosis delay - A tertiary center experience in a cohort of 22 children with CLN2. *Eur J Paediatr Neurol.* 2022; 40:1-4.
14. Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia.* 1995;36:334–41.

9.

Ендокринологија

Модератор: Проф. др Ивана Воргучин

9.1 ЕНДОКРИНОЛОШКО ПРАЋЕЊЕ ПАЦИЈЕНАТА СА ДИШЕНОВОМ МИШИЊНОМ ДИСТРОФИЈОМ (ИЗ УГЛА НЕУРОЛОГА, ПЕДИЈАТРА И ЕНДОКРИНОЛОГА)

Маја Јешић^{1,2}, Смиљка Ковачевић¹, Вера Здравковић^{1,2}

¹Универзитетска дечја клиника

²Медицински факултет Универзитета у Београду

Дишенова мишићна дистрофија (ДМД) је тешка X-везана рецесивна болест узрокована недостатком дистрофина, што доводи до прогресивног пропадања мишића. Болест се манифестује мишићном слабашћу, кашњењем у моторичком развоју, губитком способности хода, респираторним оштећењем и кардиомиопатијом, а смрт најчешће настаје услед срчане или респираторне инсуфицијенције. Захваљујући мултидисциплинарној нези, преживљавање пацијената је продужено, па се све више примењују ране и превентивне мере лечења. Поред продужетка живота, велики значај имају квалитет живота, психосоцијална подршка и адекватна транзиција пацијената из детињства у адултно доба. Развој нових терапија, укључујући генетичке и молекуларне приступе, као и употреба глукокортикоида, захтевају праћење кроз поуздане биомаркере. Смернице за лечење обухватају 11 области: дијагнозу, неуромишићно лечење, рехабилитацију, гастроентеролошко и нутритивно збрињавање, респираторно и кардиолошко лечење, ортопедско и хируршко лечење, психосоцијалну подршку, као и нове области — примарну и хитну здравствену заштиту, ендокринолошко збрињавање и транзицију неге током читавог животног века.

Неуромишићно лечење

Након постављања дијагнозе, дечји неуролог има главну улогу у лечењу пацијента са ДМД и прати га током читавог детињства и адолесценције, координишући дијагностику и терапију. Редовне и стандардизоване клиничке процене мишићне функције су основа лечења. Важно је да тим здравствених радника сарађује како би се избегло дуплирање тестова и обезбедила доследност. Новије студије наглашавају значај поузданих функционалних тестова током целог живота, укључујући и пацијенате који више не могу да ходају (1,2). Основ лечења чине: физикална терапија и рехабилитација и глукокортикоиди (чак и након губитка способности хода) (1,3). Рана примена терапије даје боље резултате, али још увек није потпуно јасно који лек односно која доза су најбољи. Истовремено треба пратити и потенцијално нежељене ефекте лечења (Табела 1) (1).

Користи кортикостероида

Ефекат	Опис
Побољшање функције скелетних мишића	омогућава до 3 године дужег самосталног хода
Успоравање прогресије кардиомиопатије	
Одлагање појаве контрактура	
Превенција сколиозе	
Побољшање респираторне функције	Одлаже потребу за инвазивном вентилацијом

Нежељени ефекти кортикостероида

Ефекат	Опис
Застој у расту	Повезан са психолошким проблемима
Одложен пубертет	Скоро увек присутан
Повећање телесне тежине	Израженије код преднизолона
Промене на кожи	Стрије, успорено зрастање рана
Кушингоидне карактеристике	
Поремећаји понашања	
Супресија надбубрежне жлезде	Ризик од адреналне кризе
Смањена минерализација костију	Повећан ризик од прелома
Катаракта	
Метаболичке промене	Инсулинска резистенција, хипертензија

Табела 1. Ризици и користи кортикостероида код ДМД

Најчешће примењивани кортикостероидни препарати су пронизон и дефлазакорт (синтетски дериват пронизона). Истраживања показују да различити режими терапије могу продужити способност хода: свакодневна примена или алтернатна примена на други дан, примена лека првих 10 дана у месецу или само викендом (1, 2). Интезивна истраживања последњих деценија била су усмерена ка проналажењу нових терапијских модалитета, пре свега генске терапије. Техника прескакања егзона (exon skipping) је терапијски покушај који највише обећава и представља покушај да се мутације које узрокују тежи клинички облик болести преведу у мутације које узрокују блаже форме (2).

Ендокринолошко лечење

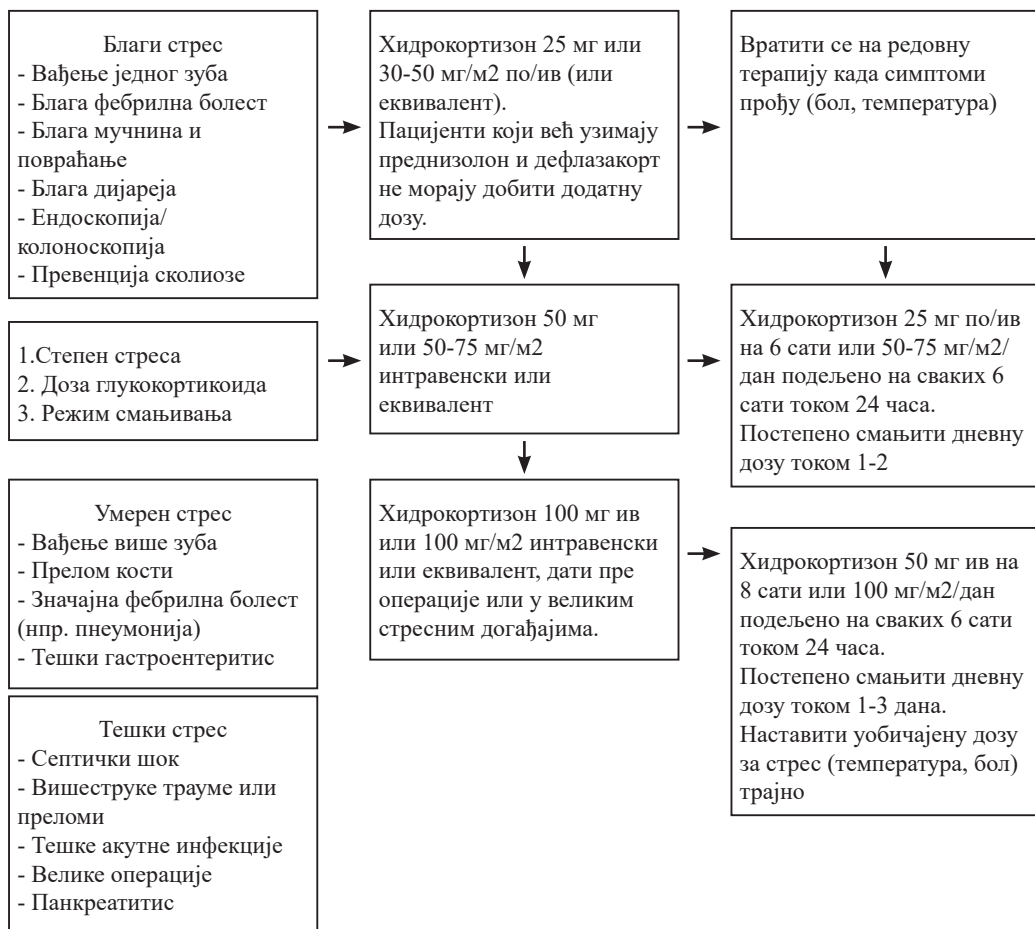
Код ДМД су честе ендокринолошке компликације: успорен раст, одложен пубертет и адренална инсуфицијенција. Циљ лечења јесте праћење раста, рано откривање хормонских поремећаја и спречавање озбиљних компликација (4,5).

Раст Често је успорен, посебно због глукокортикоида. Глукокортикоиди ремете осовину хормон раста/фактор раста сличан инсулину 1 (ХР/ИФР-1) и узрокују резистенцију миоцита на ендогени хормон раста. Хормон раста може бити користан код дечака са ДМД који имају успорен раст изазван глукокортикоидима, али се не користи рутински због недовољно доказа и могућих нежељених

ефеката (3). Рекомбиновани хумани ИФР-1 представља алтернативну стратегију за побољшање ХР/ИФР-1 осовине без нежељених метаболичких ефеката хормона раста. Он има важну улогу у расту, као и у одржавању и регенерацији мишићног ткива. Пилот студије код пацијената са ДМД показују да ИФР -1 ИФР може довести до већег пораста висине, уз минималне нежељене ефекте (4).

Пубертет Кашњење пубертета код дечака са ДМД је највероватније због високих доза глукокортикоида који инхибирају осовину хипоталамус-хипофиза-гонаде. Супституциона терапија тестостероном се може размотрити и код дечака на кортикостероидима старијих од 12 година а без знакова пубертета, јер раније увођење у пубертет може побољшати мишићну снагу, повећати густину костију и продужити способност ходања (2).

Адренална инсуфицијенција Ретка је али опасна: јавља се при наглom прекиду глукокортикоида, па се стога терапија мора постепено смањивати и пацијенти морају бити обучени за хитне ситуације (Табела 2.) (1).



Табела 2. Дозирање глукокортикоида и режим смањивања у зависности од степена стреса

Закључак

Не постоји консензус у погледу лечења ниског раста и одложеног пубертета код ДМД, упркос клиничком искуству које указује да су то важни проблеми. Постоји ограничен број података који подржавају примену хормона раста или ИФР-1 као адјувантне терапије, али су ове терапије скупе, сложене за примену и повезане са нежељеним ефектима, као што је хипогликемија. Тестостерон се тренутно примењује само код мањег броја адолесцената са ДМД, али ограничени докази указују да је то корисна и добро прихваћена интервенција. Потребно је спровести контролисана испитивања како би се код дечака са ДМД и одложеним пубертетом проценила прихватљивост и ефикасност тестостерона. Кључни правац будућих основних и клиничких истраживања треба да буде развој стероидних препарата и режима који смањују нежељене ефекте, уз очување њиховог повољног утицаја на мишићну функцију.

Литература

1. Bowden SA, Connolly AM, Kinnett K, et al. Management of adrenal insufficiency risk after long-term systemic glucocorticoid therapy in Duchenne muscular dystrophy: Clinical practice recommendations. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6:31–41.
2. Mendell JR, Sahenk Z, Lehman K, et al. AAV gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: EMBARK phase 3 randomized trial. *Nature Medicine.* 2025;31:332–341.
3. Rutter MM, Collins J, Rose SR, et al. Growth hormone treatment in boys with Duchenne muscular dystrophy and glucocorticoid-induced growth failure. *Neuromuscul Disord.* 2012;22:1046–1056.
4. Rutter MM, Wong BL, Collins JJ, et al. Recombinant human insulin-like growth factor-1 therapy for 6 months improves growth but not motor function in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2020;61:623-631.
5. Wood CL, Straub V, Guglieri M, et al. Corticosteroid-induced growth and pubertal delay in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child.* 2016;101:101–105.

9.2 ЕНДОКРИНОЛОШКЕ СЕКВЕЛЕ КОД ЛЕЧЕНИХ ОНКОЛОШКИХ ПЕДИЈАТРИЈСКИХ ПАЦИЈЕНАТА

Ивана Воргучин

*Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду*

Савременом онколошком терапијом, комбиновањем различитих модалитета лечења, постигнуто је успешније преживљавање деце, што представља једно од највећих достигнућа медицине у протеклих неколико деценија. Петогодишње преживљавање деце са малигним болестима у данашње време износи преко 80%. Напредак у преживљавању носи одређене последице које се односе, пре свега, на терапијски индуковане секвеле, које се у 50% случајева јављају као ендокринолошке секвеле.

Тумори у дечјем узрасту

Најчешћи малигне болести су леукемије, тумори централног нервног система и лимфоми, а ређе се јављају Вилмсов тумор, ретинобластом и саркоми костију. Терапија дечјих малигнитета укључује примену хирургије, терапије зрачењем и хемиотерапије. Напредак у преживљавању носи одређене последице, које се односе пре свега на терапијски индуковане секвеле. Већина ових последица се јавља неколико месеци или година након излечења, а студије показују да су преживела деца под повећаним ризиком од хроничних обољења као што су кардиоваскуларне и плућне болести, метаболички синдром и други примарни карциноми. Ендокринолошка обољења су међу најчешћим касним секвелама, јављају се са учесталошћу од 50%. Фактори ризика за настанак ендокринолошких секвела, поред модалитета и дужине терапије, јесу пол и узраст детета. Ове секвеле, са хормонским дисбалансом и гонадном дисфункцијом, поред телесних, имају и психичке и социјалне последице, што се све негативно одражава на квалитет живота преживелог пацијента. Многе од последица које се развијају код деце лако је клинички детектовати и пратити те се стога препоручује дугогодишње праћење заједно са скринингом обољења, превенцијом и лечењем касних секвела.

Терапијски модалитети

- Кранијална радиотерапија
- Зрачење врат, абдомена, карлице, целог тела
- Системска хемиотерапија
- Трансплантација хематопетске стем ћелије
- Имуномодулатори
- Инхибитори тирозин киназе

Ендокринолошке секвеле	Фактори ризика за настанак
Дефицит хормона раста	<ul style="list-style-type: none"> • >18 Gy дозе кранијалног зрачења • зрачење целог тела
Дефицит гонадотропина	<ul style="list-style-type: none"> • >30 Gy дозе кранијалне радиотерапије
Рани пубертет	<ul style="list-style-type: none"> • >18 Gy дозе кранијалне радиотерапије • женски пол
Дефицит тиреостимулишућег хормона	<ul style="list-style-type: none"> • >40 Gy дозе кранијалне радиотерапије
Дефицит адренкортикотропног хормона	<ul style="list-style-type: none"> • >30 Gy дозе кранијалне радиотерапије
Азооспермија	<ul style="list-style-type: none"> • 3-6 Gy дозе зрачења у пределу карлице
Оштећење ооцита	<ul style="list-style-type: none"> • >2 Gy дозе зрачења у пределу карлице
Андрогена инсуфицијенција	<ul style="list-style-type: none"> • >12 Gy дозе зрачења у пределу карлице
Прерана оваријална инсуфицијенција	<ul style="list-style-type: none"> • 10-20 Gy дозе зрачења у пределу карлице • примена алкилирајућих агенаса • старија доб приликом лечења
Гојазност	<ul style="list-style-type: none"> • кранијална радиотерапија • женски пол, бела раса
Дијабетес мелитус	<ul style="list-style-type: none"> • >36 Gy дозе зрачења у пределу абдомена
Смањена густина кости	<ul style="list-style-type: none"> • >24 Gy дозе кранијалне радиотерапије • кортикостероиди у дози > 9 г/м² • метотрексат у дози > 40 г/м²

Табела 1. Ендокринолошке секвеле и фактори ризика за њихов настанак

Ендокринолошке секвеле

Поремећаји хипоталамо-хипофизне осовине (ХХО)

Хипопитуитаризам представља недостатак једног или више хормона хипофизе. Редослед настанка дефицита у вези је са примењеном дозом и временом протеклим од завршетка лечења. Најпре ће се јавити дефицит хормона раста, а потом следе дефицити гонадотропина (фоликулостимулишућег и лутеинизирајућег хормона). Дефицити адренкортикотропног хормона и тиреостимулишућег хормона се дешавају након примене доза зрачења које су веће од 30-45 Gy.

Рани пубертет

Централни рани пубертет се дешава најчешће након примене кранијалне радиотерапије, подједнако код оба пола. Рано јављање пубертета зависи од примењене дозе зрачења и старости детета у време примене терапије.

Болести штитасте жлезде

Примарни хипотиреоидизам настаје у случају примене зрачења целог тела или врата, кранијалне радиотерапије или примене радиофармака и/или хемиотерапије. Представља најчешћу ендокринолошку секвелу која настаје након радиотерапије, која може да буде компензована и асимптоматска или клинички јасно испољена. Познато је да примена радиотерапије може одмах да доведе до пролазне

тиреотоксикозе, потом праћене еутиреоидизмом или хипотиреоидизмом. Аденоми штитасте жлезде након примене радиотерапије су често непрепозната секвела. Већина бенигних промена је клинички нема и ретко уочена ендокринолошка секвела, иако одређен број може малигно да алтерише у карцином. Око 80% тумора који се јаве након примене зрачења у пределу врата су бенигне природе, а 20% малигни. Алкилирајући хемиотерапеутици повећавају ризик за настанак малигних неоплазми штитасте жлезде.

Дисфункција гонада

Хемиотерапија и радиотерапија могу директно да оштете полне ћелије, што се може манифестовати одлагањем или изостанком почетка пубертета, развојем преране инсуфицијенције оваријума, тестикуларне инсуфицијенције и проблема са фертилитетом. Пре почетка онколошког лечења је потребно је проценити ризик за гонадно оштећење и размотрити презервацију гонадног ткива.

Метаболички поремећаји

Најчешћи метаболички поремећаји који се јављају код лечених онколошких пацијената су гојазност, дислипидемија и инсулинска резистенција, а такође се може јавити и метаболички синдром који представља кластер гојазности, дислипидемије, хипертензије и инсулинске резистенције. Дијабетес мелитус се може испољити код деце која су лечена од леукемије и лимфома, након посттерапијског панкреатитиса или после лечења зрачењем у пределу абдомена или целог тела.

Поремећај метаболизма костију

Фактори ризика за настанак оштећења костију укључују примену кортикостероида, метотрексата, интратекалне хемиотерапије, кранијалне радиотерапије и трансплантације хематопоезне стем ћелије. Малнутриција и смањена физичка активност такође могу да резултују губитком коштане густине, а најчешћи поремећаји који се јављају су остеопенија, остеопороза и остенекроза.

Након што су различита обољења препозната као компликација лечења малигнитета у дечјем добу, пажња је усмерена на њихово откривање и праћење. Актуелно у свету се користе више клиничких водича, праћење се заснива на откривању високоризичних група, примену скрининга и редовних контролних прегледа. Примена универзалног водича би требало да повећа квалитет живота и смањи појаву ендокринолошких секвела: промовишући здрав начин живота, континуираним праћењем пацијената, правовременом дијагнозом и применом терапије.

Литература

1. *Molony C, Pollock N, Mostoufi-Moab S, et al. Endocrine Late Effects: Consequence or Catalyst to Health Disparities in Childhood Cancer Survivors? Endocrinol Metab Clin North Am. 2025; 54:307-14.*
2. *Prasad M, Bhatia S, Arora RS. The Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers Version 6. Indian Pediatr. 2024; 61: 380–82.*
3. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Long term follow up of survivors of childhood cancer. A national clinical guideline. Healthcare Improvement Scotland 2013.*
4. *Guidelines for follow-up in survivors of childhood cancer 5 years after diagnosis. Dutch Childhood Oncology Group. Amsterdam:2010.*
5. *Casano-Sancho P, Izurieta-Pacheco AC. Endocrine Late Effects in Childhood Cancer Survivors. Cancers. 2022; 14:2630.*
6. *Casano Sancho P. Endocrine sequelae in childhood cancer survivors. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017; 64:498-505.*
7. *Schulte FSM, Patton M, Alberts NM, et al. Pain in long-term survivors of childhood cancer: A systematic review of the current state of knowledge and a call to action from the Children's Oncology Group. Cancer 2021; 127:35-44.*
8. *Tonning Olsson I, Alberts NM, Li C, et al. Pain and functional outcomes in adult survivors of childhood cancer: A report from the St. Jude Lifetime Cohort study. Cancer 2021; 127:1679-89.*
9. *van Atteveld JE, Mulder RL, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Bone mineral density surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: evidence-based recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021; 9:622-37.*

9.3 ПРИМЕНА КОРТИКОСТЕРОИДА ИЗ УГЛА ПЕДИЈАТРА

Сандра Станковић, Јелена Вучић

*Клиника за педијатрију, Универзитетски клинички центар Ниш
Медицински факултет Универзитета у Нишу*

Од увођења кортизона у терапију, средином XX века, кортикостероиди представљају једну од најчешће коришћених група лекова у педијатрији, захваљујући свом снажном антиинфламационом, имуносупресивном и антиалергијском дејству. Примењују се у широком спектру обољења, од акутних респираторних и алергијских стања до хроничних аутоимунских и малигних болести. Процењује се да око 1% популације користи дуготрајну терапију глукокортикоидима.

Механизам дејства и ефекти кортикостероида

Везивањем за специфичне цитоплазматске рецепторе, који су широко распрострањени у готово свим ћелијама тела, кортикостероиди започињу свој биолошки ефекат. Формирани комплекс лек-рецептор прелази у једру ћелије и директно мења експресију гена, што води до инхибиције стварања кључних проинфламационих цитокина попут IL-1, IL-6 и TNF алфа. Истовремено се супримира активност ензима COX-2 и iNOS, док се кроз процес трансактивације подстиче синтеза антиинфламационих протеина, пре свега анексина-1 и липокортина. Кортикостероиди остварују и негеномске, брзе ефекте преко мембранских рецептора, чиме се у врло кратком року стабилизују лизозомске мембране и смањује пролазак леукоцита у жариште инфламације. Кортикостероиди стимулишу глуконеогенезу и разградњу протеина, појачавају дејство катехоламина на крвне судове и доводе до пораста неутрофила, уз смањење броја лимфоцита и еозинофила (1).

Особине и биолошка потенција кортикостероида

У клиничкој пракси примењују се различити препарати кортикостероида који се међусобно разликују у односу на дужину деловања и односа глукокортикоидне (ГК), антиинфламационе (АИ) и минералокортикоидне (МК) потентности (Табела 1(2)).

Лек	Еквивалентна доза (mg)	ГК активност	МК активност	АИ активност	Полуживот (h)
Хидрокортизон	20	1	1	1	8–12
Кортизон ацетат	25	0.8	0.8	0.8	8–12
Дефлазакорт	6–7.5	3	1	2.6	<12
Преднизон	5	4	0.8	4	12–36
Преднизолон	5	4	0.8	4	12–36
Триамцинолон	4	5	0	5	12–36
Метилпреднизолон	4	5	0.5	5	36–72
Дексаметазон	0.75	25	0	30	36–72
Бетаметазон	0.8	25	0	25	36–72

Табела 1. Особине и биолошка потенција кортикостероида

Индикације за примену кортикостероида у педијатрији

Индикације за примену кортикостероида су бројне и класификују се по системима органа, приказани у Табели 2.

Група болести	Примери
Респираторне	астма, акутни ларингитис, бронхопулмонална дисплазија
Аутоимунске	јувенилни идиопатски артритис, системски лупус, васкулитиси
Алергијске	анафилаксија, тешке алергијске реакције
Онколошке	леукемије, лимфоми
Ендокринолошке	адrenalна инсуфицијенција, КАХ
Неуролошке	церебрални едем, инфантилни спазми

Табела 2. Индикације за примену кортикостероида у педијатрији

Нежељена деловања кортикостероида

Физиолошка дневна продукција износи 15–25 mg хидрокортизона (4–6 mg преднизона или 0,25–0,5 mg дексаметазона). Све изнад тога су супрафизиолошке дозе. Краткотрајна терапија (до 3–4 недеље) обично не изазива значајну супресију (хипоталамо-хипофизно-адrenalне (ХХА) осе, док дуготрајна примена (> 3–4 недеље) носи висок ризик од адrenalне инсуфицијенције индуковане глукокортикоидима (АИИГ) и других нежељених ефеката (2).

Будући да је терапијско деловање кортикостероида системско, њихови нежељени ефекти су бројни и обухватају готово све органске системе. На мускулоскелетном нивоу, кортикостероиди инхибирају линеарни раст супресијом пролиферације и диференцијације хондроцита у епифизним хрскавицама. У коштаном ткиву стимулишу активност остеокласта, уз истовремену инхибицију остеобласта и остеоцита, што доводи до смањења коштане густине, развоја стероидне остеопеније или остеопорозе, као и повећаног ризика од патолошких

фрактура. Метаболички ефекти обухватају појачану глуконеогенезу у јетри и смањену периферну искористљивост глукозе, што резултира хипергликемијом и, повремено, развојем стероидног дијабетеса. Истовремено долази до поремећаја метаболизма липида, са порастом укупног холестерола, фракције LDL и триглицерида. Редистрибуција масног ткива доводи до развоја карактеристичне центрипеталне гојазности, типичне за Кушингов синдром. Имуносупресивни ефекат се остварује инхибицијом функције Т-лимфоцита, смањеном продукцијом цитокина и супресијом инфламационог одговора, чиме се значајно повећава ризик од инфекција. Стимулација минералокортикоидних рецептора у бубрезима узрокује повећану реасорпцију натријума и воде уз губитак калијума, што може довести до артеријске хипертензије и хипокалемије. У гастроинтестиналном тракту долази до оштећења мукозне баријере, што повећава ризик од гастритиса и пептичког улкуса. Дуготрајна терапија може изазвати развој задње субкапуларне катаракте и секундарног глаукома услед поремећаја циркулације интраокуларне течности.

Најтежа компликација дуготрајне терапије јесте адренална инсуфицијенција индукована глукокортикоидима. Она настаје услед супресије хипоталамо-хипофизно-адреналне осовине, што доводи до смањене или потпуно инхибиране ендogene продукције кортизола.

Адренална инсуфицијенција индукована глукокортикоидима

АИИГ представља недовољно препознат проблем у педијатријској популацији. Пацијенти су често асимптоматски у базалним условима, али нису у могућности да адекватно одговоре на стрес. У условима недостатка кортизола, организам не може да одговори на изазове као што су инфекција, траума или хируршка интервенција, што доводи до испољавања симптома адреналне инсуфицијенције, а у најтежим случајевима и до развоја адреналне кризе (3).

Симптоми адреналне инсуфицијенције су често неспецифични и укључују умор, слабост, анорексију, мучнину, болове у мишићима и абдомену. Лабораторијски налази могу показати хипонатремију и хипогликемију, док је калијум најчешће у границама референтних вредности, с обзиром на то да је продукција минералокортикоида у АИИГ очувана. Значајан дијагностички изазов представља преклапање ових симптома са синдромом повлачења глукокортикоида, који се може јавити и уз нормалне вредности кортизола (умор, малаксалост, мијалгије, субфебрилност, мучнина).

Адренална криза представља акутно, животно угрожавајуће стање које захтева хитно препознавање и лечење. Карактерише се хипотензијом која може прогредирати у шок, поремећајем свести, повраћањем, дехидратацијом и често фебрилношћу. Посебно је важно нагласити да у овом стању хипотензија не реагује адекватно на примену течности и вазопресора. Стога се код сваке сумње на адреналну

кризу терапија глукокортикоидима мора започети без одлагања и без чекања лабораторијске потврде. Лечење адrenalне кризе подразумева хитну интравенску примену хидрокортизона у адекватној дози, уз агресивну надокнаду течности и корекцију електролитног дисбаланса.

Клиничка слика	Режим дозирања хидрокортизона
Стандардна супституција	8–10 mg/m ² /дневно у 2 или 3 дозе, при чему је највиша доза ујутру.
Блажа фебрилна стања / вакцинација	Удвостручити уобичајену дозу. Размотрити дуплирање 1 или 2 дозе.
Адренална криза	Почетни iv или im болус: - млађи од 1 год: 25 mg, новорођенче 4 mg/kg - 1–5 год: 50 mg - 6 год и старији: 100 mg Затим: хидрокортизон 50–75 mg/m ² /дневно подељено у болусе на сваких 6 сати (iv/im) или као континуирана iv инфузија.
Мање операције или процедуре	Удвостручити или утростручити дозу стероида пре и након процедуре

Табела 3: Терапија адrenalне инсуфицијенције индуковане глукокортикоидима

Дијагностика АИИГ у клиничкој пракси се примарно ослања на мерење јутарњег серумског кортизола (између 8 и 9 h), идеално 24 h након последње дозе глукокортикоида, при чему вредности изнад 300 nmol/L (10 µg/dL) указују на очувану функцију и омогућавају прекид терапије, док вредности између 150 и 300 nmol/L (5–10 µg/dL) захтевају наставак супституције хидрокортизоном у физиолошкој дози уз реevaluацију након неколико недеља или месеци; резултати испод 150 nmol/L (5 µg/dL) потврђују високу вероватноћу адrenalне инсуфицијенције и неопходност даље терапије уз каснију процену. Стимулациони тест помоћу адеренотропног хормона (АСТН) (250 µg Synacthen) представља златни стандард за процену функције надбубрежне жлезде. Уколико током овог теста вредност кортизола не порасте изнад 500 nmol/L (18 µg/dL), дијагноза адrenalне инсуфицијенције је потврђена. Ниво DHEA-S може бити снижен код дуготрајне супресије осе.

У периоперативним и другим стресним ситуацијама, од посебног је значаја адекватна примена терапије у „стресној дози“. Свако дете које је на терапији глукокортикоидима или је недавно завршило терапију, а код којег није документован опоравак ХХА осе, треба сматрати да је потенцијално под ризиком за адrenalну инсуфицијенцију.

Дуготрајна терапија (дужа од 3–4 недеље) захтева постепено смањивање дозе глукокортикоида које има за циљ омогућавање опоравка ХХА осе и превенцију симптома инсуфицијенције. Започиње се тек након контроле основне болести (Табела 4).

Тренутна доза еквивалента преднизона	Смањење преднизона
<ul style="list-style-type: none"> • >40 mg • 20-40 mg • 10-20 mg • 5-10 mg • 5 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • -10 mg сваке недеље • 5 mg сваке недеље • 2,5 mg сваке 1–4 недеље • 1 mg сваке 1–4 недеље • Уколико се не јаве клинички симптоми АИ или није потврђена АИ, наставити смањење за 1 mg или применити 20 mg хидрокортизона, па смањивати за 5 mg недељно на mg недеље

Табела 4. Препоручени режим смањивања дозе кортикостероида

Опоравак ХХА осе након дуготрајне терапије може трајати месецима, па и годинама, током којих пацијенти остају у ризику од адреналне инсуфицијенције у стресним ситуацијама. Због тога је едукација родитеља и пацијената од суштинског значаја, укључујући препознавање симптома и адекватно прилагођавање дозе. Понекад се препоручује ношење писаног упозорења на ову могућност.

Фактори који повећавају ризик од нежељених ефеката кортикостероида

Инциденција и тежина нежељених ефеката кортикостероидне терапије директно су повезане са примењеном дозом, трајањем лечења и индивидуалном осетљивошћу пацијента. Иако су системски (орални и парентерални) облици најчешће повезани са њима, важно је нагласити да и инхалациони, топикални (локални) и интраартикуларни глукокортикоиди, нарочито при дуготрајној примени или у високим дозама, могу довести до клинички значајних нежељених ефеката (Табела 3).

Апсолутни фактори ризика	<ul style="list-style-type: none"> • Критеријуми
Трајање терапије	<ul style="list-style-type: none"> • Дужина лечења > 2 недеље • ≥ 3 кумулативне недеље системске терапије у последњих 6 месеци • ≥ 3 месеца високих доза инхалационих глукокортикоида (≥ 400–500 μg/дневно флутиказона или ≥ 800–1000 μg/дневно будезонида или беклометазона)
Додатни фактори ризика	<ul style="list-style-type: none"> • Истовремена примена других лекова који модификују метаболизам ГК (CYP3A4) • Висока дневна или кумулативна супрафизиолошка доза • Кортикостероиди са дугим полуживотом • Дуготрајна употреба на инфламираној кожи, слузокожи, капцима и скротуму • Истовремена примена оралних или интраназалних глукокортикоида (укључујући и повремену употребу). • Вечерње дозе • Кушингоидни хабитус

Табела 5: Фактори који повећавају ризик од нежељених ефеката кортикостероида

Метаболизам кортикостероида примарно се одвија у јетри преко изоензима СУ-РЗА4, па примена његових инхибитора попут кларитромицина, итраконазола, кетоконазола или ритонавира значајно подиже ниво лека у крви и ризик од токсичности, док индуктори као што су карбамазепин, фенобарбитон, фенитоин, рифампицин и кантарион убрзавају разградњу и смањују ефикасност терапије, што може провоцирати појаву адrenalне инсуфицијенције.

Закључак

Глукокортикоиди су незаменљива терапија у педијатрији, али њихова примена захтева индивидуалну процену односа користи и ризика, као и пажљиво праћење и правовремено препознавање адrenalне инсуфицијенције.

Литература

1. Ferrara G, Petrillo MG, Giani T, Marrani E, Filippeschi C, Oranges T, Simonini G, Cimaz R. *Clinical Use and Molecular Action of Corticosteroids in the Pediatric Age. Open Access J Sports Med.* 2019;10:11-21.
2. Improda N, Chioma L, Capalbo D, Bizzarri C, Salerno M. *Glucocorticoid treatment and adrenal suppression in children: current view and open issues. J Endocrinol Invest.* 2025;48:37-52. doi:10.1007/s40618-024-02461-9. *Canadian Paediatric Society. Adrenal suppression from exogenous glucocorticoids. Paediatr Child Health.* 2021;26(4):242-247.
3. Beuschlein F, van Hulsteijn L, Husebye ES, Karavitaki N, Prete A, Vaidya A, Yedinak C, Dekkers OM. *European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. Eur J Endocrinol.* 2024;190:G25-G51. doi:10.1093/ajendo/lvae029.

9.4 ДИЈАГНОЗА, СКРИНИНГ И ПРЕВЕНЦИЈА ДИЈАБЕТЕСА

Вера Здравковић^{1,2}, Маја Д. Јешић^{1,2}, Сандра Станковић³

¹Универзитетска деџа клиника

²Медицински факултет Универзитета у Београду

³Клиника за педијатрију, Универзитетски клинички центар Ниш

Дијабетес мелитус (ДМ) је хронични поремећај метаболизма којег карактерише хипергликемија узрокована недостатком или поремећејем деловања инсулина (1). Инциденција дијабетеса код деце је у порасту, а Србија спада у земљу са високом инциденцијом дијабетеса: према подацима Института за јавно здравље “Милан Јовановић Батут” из 2022. године она износи 14 -21%. Критеријуми за потврду дијагнозе су приказани у Табели 1 (2).

1. Класични симптоми дијабетеса, гликемија $\geq 11,1$ mmol/L
или
2. Гликемија после гладовања од минимум 8 сати (наште) $\geq 7,0$ mmol/L
или
3. Гликемија након 2 сата од оптерећења глукозом током oGTT $\geq 11,1$ mmol/L
Тест оралног оптерећења глукозом - oGTT (подразумева раствор 1,75 г/кг глукозе до највише 75 г
или
4. HbA1c $\geq 6,5\%$

Табела 1. Критеријуми за дијагнозу дијабетеса мелитуса

Патогенеза болести

Хронична, аутоимунска деструкција панкреасних β ћелија узрокује парцијални, а потом и потпуни недостатак инсулина. Рана фаза болести је процес који пролази кроз стадијуме приказане у Табели 2, пре испољавања манифестног дијабетеса. Фазу 1 карактерише нормогликемиа уз β ћелијску аутоимуност, фазу 2 карактерише асимптоматски поремећај гликорегулације. Фазу 3 карактерише почетак симптома дијабетеса (полиурија, полидипсија, полифагија, губитак у тежини), јавља се након што је 90% β ћелија уништено, а четврта фаза представља манифестни дијабетес (2) . Скрининг и праћење деце у првим стадијумима дијабетеса смањује инциденцију дијабетесних кетоацидоза и омогућава извесно очување функције бета ћелија. Неопходна је едукација породице да у првој и другој фази повремено одређују насумичне гликемије, гликемије након оброка и HbA1c (3,4).

	Предијабетес		Дијабетес
Фазе болести	Прва фаза	Друга фаза	Трећа фаза
Карактеристике	Аутоимуност	Аутоимуност	Аутоимуност
	Нормогликемија	Дисгликемија	Хипергликемија
	Пресимптоматски	Пресимптоматски	Симптоматски
	Очувана толеранције глукозе	Повишена гликемија наште (ПГН) и/или поремећај толеранције глукозе (ПТГ)	Дијабетес
		ПГН 5.6–6.9 mmol/L	
		ПТГ (гликемија у другом сату оGTT) 7,8–11,0 mmol/L	
		HbA1c 5,7–6,4%	

Табела 2. Фазе дијабетеса

Етиологија

Етиологија типа 1 дијабетеса (Т1Д) је мултифакторска и укључује генетичку предиспозицију, факторе средине, аутоимуност и др. Антитела која се могу детектовати су серолошки маркери β- ћелијске аутоимуности: GAD и IA2 (код старије деце), IAA и ZnT8 (код деце <10 година). Аутоантитела се јављају веома рано, а редослед јављања се повезује са HLA-DR-DQ генотипом (највећи ризик: DR3-DQ2 и DR4-DQ8). У општој популацији, деца са овим хаплотипом имају 5% ризик да развију Т1Д, док је овај ризик код блиских рођака повећан на 20% . Анализом целог генома (GWAS) идентификовани су гени (INS, PTPN22, CTLA4 и ILRA) који учествују у имунској регулацији β-ћелија. Ризик од настанка дијабетеса опада са узрастом. Блиски рођаци особа са дијабетесом имају 15 пута већи ризик од добијања дијабетеса, а када се развије аутоимуност, степен прогресије је исти као и у општој популацији. Највећи број деце (80-90%) која имају мултипла антитела прогредира до трећег стадијума за 15 година, док се за децу са само једним позитивним антителом за дијабетес препоручује само надзор. Фактори спољашње средине (инфективни, нутритивни и/или хемијски) остају непознаница, али процес започиње месецима и годинама пре појаве симптома. Са развојем аутоимуности повезују се инфекције ентеровирусима, цитомегаловирусом, ротавирусом, конгенитална рубела, заушке, инфлуенца (3-5).

Процењује се да од дијабетеса годишње оболи око 96 000 деце млађе од 15 година. Такође се уочава сезонска варијабилност, са „пиком“ у зимским месецима. Инциденција Т1Д показује велике варијације између земаља: највећа је у Финској, потом у северној Европи и Канади, а најмања је на азијском континенту (Јапан, Кина и Тајван). Србија спада у подручје са високом инциденцијом (10- 21/100 000 становника) (1,3). Последњих деценија уочава се пораст инциденције дијабетеса,

нарочито у неразвијеном делу света, указујући на значај фактора спољашње средине.

Клиничка слика

Сва деца испољавају типичне симптоме шећерне болести: полидипсију и полиурију (често са енурезом). Уколико полиурија и гликозурија дуго трају настаје губитак у телесној маси због губитка калорија урином. Полифагија настаје као последица надокнаде калорија изгубљених урином и недостатка енергије. Деца се жале на умор и бол у ногама, честа је монилијаза вулве, односно баланитис. У раној фази дијабетеса клинички налаз је неспецифичан, али са порастом гликемије и осмотске диурезе, јављају се знаци дехидратације и болест се може презентовати дијабетесном кетоацидозом (6).

Терапија дијабетеса

Терапију инсулином треба започети одмах након постављања дијагнозе, да би се спречила метаболичка декомпензација и кетоацидоза. Златни стандард код деце свих узраста је примена интензивираних инсулинске терапије (брзоделујући инсулини пре оброка и базални инсулин пред спавање) или терапија инсулинском пумпом. Инсулинска терапија мора бити индивидуално прилагођена сваком пацијенту у циљу избегавања акутних и хроничних метаболичких компликација дијабетеса. И поред значајног напретка у инсулинској терапији, постизање оптималне гликемијске контроле није једноставно. Потребна доза инсулина зависи од узраста, телесне масе, пубертета, трајања и фазе дијабетеса, планиране физичке активности, интеркурентне инфекције, менструалног циклуса (7).

Примарна и секундарна превенција дијабетеса

Примарна превенција се односи на мере које спречавају настанак аутоимуности, док се секундарна превенција односи на одлагање прогресије из првог и другог стадијума у трећи. Теплизумаб је моноклонско антитело, делује на CD3 маркер који се налази на површини Т ћелија, а које је у клиничким студијама показало ефикасност у одлагању прогресије из другог у трећи стадијум. Контролисана „дупло слепа“ контролисана студија са плацебом, спроведена код рођака са дијабесом, узраста 8-50 година у другом стадијуму дојабетеса, показала је да је трећи стадијум дијабетеса одложен за 2-3 године. Интервенције у трећем стадијуму болести имају за циљ да зауставе болест, тј. очувају функцију бета ћелија, код деце са новооткривеним дијабетесом у току прва три месеца, након постављања дијагнозе. Известан ефекат су показали циклоспорин, теплизумаб, абатацепт, алефацепт, ритуксимаб, голимумаб и нискодозни анти-тимоцитни глобулин, а бројне друге студије су у току, са циљем да се сачува ниво С-пептида, који код деце брже опада него код одраслих. Најефикаснијом превенцијом сматра се персонализована медицина која би укључивала индивидуални генетички ризик и анализу биомаркера

и примену правовремене терапије (8-9).

Дијабетес код деце и адолесцената је у порасту, нарочито у млађим узрасним групама. Скрининг блиских рођака може омогућити додатну едукацију оне деце која су у ризику, у циљу смањења морбидитета и морталитета од дијабетесне кетоацидозе.

Литература

1. *Incidencija i mortalitet od dijabetesa u Srbiji. Registar za dijabetes 2022. Institut za javno zdravlje „Dr Milan Jovanović Batut”.*
2. *American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care 2025; 48 (Suppl 1): S27–S49.*
3. *Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2022;1-13*
4. *Haller MJ, Bell K J, Besser RE, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: screening, staging, and strategies to preserve beta-cell function in children and adolescents with type 1 diabetes. Horm Res Paediatr 2025; 97: 529-545.*
5. *Sims EK, Besser REJ, Dayan C, et al. Screening for type 1 diabetes in the general population: a status report and perspective. Diabetes. 2022;71:610-623.*
6. *Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. JAMA 2013;309:2473-2479.*
7. *Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al. The 6-year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. Diabetologia. 2015;58:980-987.*
8. *Bonifacio E, Beyerlein A, Hippich M, et al. Genetic scores to stratify risk of developing multiple islet autoantibodies and type 1 diabetes: a prospective study in children. PLoS Med 2018;15:e1002548*
9. *Shah AS, Nadeau KJ. The changing face of paediatric diabetes. Diabetologia. 2020;63:683-691.*
10. *Cengiz E, Danne T, Ahmad T, et al; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Insulin and Adjunctive Treatments in Children and Adolescents with Diabetes. Horm Res Paediatr 2024; 97:584–614*
11. *Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An anti-CD3 antibody, Teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. N Engl J Med 2019;381:603-613.*
12. *Haller MJ, Schatz DA, Skyler JS, et al. Low-dose anti-thymocyte globulin (ATG) preserves β -cell function and improves HbA1c in new-onset type 1 diabetes. Diabetes Care 2018;41:1917-1925.*

10.

Стоматологија

Модератор: Проф. др Зоран Мандинић

10.1 ФЛУОРИДИ У ОЧУВАЊУ ОРАЛНОГ ЗДРАВЉА ДЕЦЕ: СИГУРНОСТ И КОНТРОВЕРЗЕ

Зоран Мандинић

Клиника за дечју и превентивну стоматологију

Стоматолошки факултет Универзитет у Београду

Програми јавног здравља настоје да обезбеде максималан учинак у очувању оралног здравља применом флуорида уз истовремени напор да се умање штетни ефекти прекомерног уноса флуорида. Употреба флуорида у води, храни, суплементима, може значајније да поправи квалитет зуба и повећа њихову отпорност према кариогеним ноксама. Истраживања која датирају још од тридесетих година прошлог века, указала су да постоји директна зависност између присуства флуорида у води за пиће и смањене распрострањености каријеса. Конзервативном терапијом овог обољења нису постигнути задовољавајући резултати, те су бројна истраживања усмеравана да се пронађу начини и средства да се ово обољење спречи, између осталог и стварањем отпорнијег зубног ткива применом флуорида. Уколико се у почетној фази деминерализације промене услови средине (уклони дентални биофилм, коригује исхрана, користе флуориди), фаворизују се процеси реминерализације, успоставља биолошка равнотежа на површини gleђи и онемогућава стварање каријесне шупљине стварањем флуороопатита. Истраживања указују да је кариостатички постеруптивни ефекат флуорида заснован на њиховој локалној примени. Овај ефекат може да буде снажнији уколико се комбинује са добром оралном хигијеном уз употребу пасте за зубе и осталих суплемената са флуоридима. Са друге стране, познато је да прекомерна употреба флуорида са собом носи и штетне ефекте код хроничне експозиције у локалитетима са високим нивоом флуорида у води за пиће – ендемска флуоротична подручја у смислу настанка флуорозе зуба и скелетене флуорозе током критичног периода амелогенезе млечних и сталних зуба у периоду од рођења до осме године живота са изузетком трећих сталних молара код којих се сазревање gleђи завршава између 12 и 16 године живота. Механизми токсичности обухватају утицај флуорида на активност бројних ензимских система попут киназа, енолаза, мутаза, фосфатаза и хидролаза, компетицију са јонима Mg^{2+} или Ca^{2+} , инхибицију трансмембранског протонског градијента дејством на транспортне пумпе, активацију сигналних молекула, оксидативни стрес и сл. Токсични ефекти флуорида могу бити посредовани механизмима који укључују и неуроендокрине систем, што их сврстава у ендокрине ометаче или ендокрине модулаторе – молекуле које имитирају, модулирају, блокирају и интерагују са хормонима ендокриног система узрокујући поремећај нивоа хормона у крви. Студије указују да флуориди повећавају ниво серумског тиронина, смањују ниво тироксина и ТСХ. У анималним студијама показан је утицај на смањење нивоа тестостерона.

Истовремено, епидемиолошка истраживања показала су да се преваленца флуорозе зуба код деце последњих година повећала у развијеним земљама света, не само у локалитетима са високим, већ истовремено и у локалитетима са ниским природним садржајем флуорида због распрострањене употребе суплемената са флуоридима. Ипак, када се клинички дијагностикује флуороза зуба, најчешће представља само благи естетски проблем, који није од здравственог значаја у односу на бенефите које флуориди према дози коју прописује дечји стоматолог пружају у превенцији и профилакси каријеса, нарочито у нашој земљи где су воде за пиће у централним водоводима сиромашне флуоридима, те не постоји опасност од прекомерног уноса флуорида.

Профилактичке дозе флуорида дефинише Европска академија за дечју стоматологију (ЕАПД), на основу високог нивоа научног доказа по коме је употреба флуорида у профилакси каријеса подједнако сигурна, односно безбедна и високо ефективна профилактичка мера. ЕАПД је последњи протокол за примену флуорида донела 2019. године. Светска здравствена организација (СЗО) употребу флуорида и даље убраја у десет највећих мера превентивне медицине.

Литература

1. *Toumba KJ, Twetman S, Splieth C, Parnell C, van Loveren C, Lygidakis NA. Guidelines on the use of fluoride for caries prevention in children: an updated EAPD policy document. Eur Arch Paediatr Dent. 2019 Dec;20(6):507-516. doi: 10.1007/s40368-019-00464-2. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31631242.*
2. *Mandinic Z, Curcic M, Antonijevic B, Carevic M, Mandic J, Djukic-Cosic D, Lekic CP. Fluoride in drinking water and dental fluorosis. Sci Total Environ. 2010 Aug 1;408(17):3507-12. doi: 10.1016/j.scitotenv.2010.04.029. PMID: 20580811.*
3. *Mandinic Z, Curcic M, Antonijevic B, Lekic CP, Carevic M. Relationship between fluoride intake in Serbian children living in two areas with different natural levels of fluorides and occurrence of dental fluorosis. Food Chem Toxicol. 2009 Jun;47(6):1080-4. doi: 10.1016/j.fct.2009.01.038. PMID: 19425228.*
4. *Antonijevic E, Mandinic Z, Curcic M, Djukic-Cosic D, Milicevic N, Ivanovic M, Carevic M, Antonijevic B. "Borderline" fluorotic region in Serbia: correlations among fluoride in drinking water, biomarkers of exposure and dental fluorosis in schoolchildren. Environ Geochem Health. 2016 Jun;38(3):885-96. doi: 10.1007/s10653-015-9769-x. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26423526.*
5. *Radovanović J, Antonijević B, Kolarević S, Milutinović-Smiljanić S, Mandić J, Vuković-Gačić B, Bulat Z, Ćurčić M, Kračun-Kolarević M, Sunjog K, Kostić-Vuković J, Marić JJ, Antonijević-Miljaković E, Đukić-Čosić D, Djordjević AB, Javorac D, Baralić K, Mandinić Z. Genotoxicity of fluoride subacute exposure in rats and selenium intervention. Chemosphere. 2021 Mar;266:128978. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.128978. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33298328.*

10.2 ЗНАЧАЈ ПРЕВЕНЦИЈЕ И РАНЕ ТЕРАПИЈЕ ОРАЛНИХ ОБОЉЕЊА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА УРОЂЕНИМ КОАГУЛОПАТИЈАМА

Сања Вујков

Универзитет у Новом Саду

Медицински факултет, Катедра за денталну медицину

Урођене коагулопатије, попут хемофилије А и Б, вон Виллебрандове болести и других ретких поремећаја хемостазе, представљају значајан изазов у педијатријској и стоматолошкој пракси због повећаног ризика од крварења током и након оралних интервенција. Деца са овим обољењима често имају ограничен приступ стоматолошкој заштити, што додатно повећава учесталост каријеса, гингивитиса и других оралних обољења.

Превенција и рана терапија оралних обољења имају кључну улогу у смањењу потребе за инвазивним стоматолошким процедурама, чиме се значајно умањује ризик од крварења и компликација. Индивидуализовани превентивни програми, који укључују едукацију родитеља и деце, правилну оралну хигијену, употребу флуорида, редовне стоматолошке контроле и блиску сарадњу педијатра, хематолога и стоматолога, представљају основ савремене здравствене заштите ових пацијената.

Циљ овог рада је да се истакне значај раног укључивања стоматолога у мултидисциплинарни тим, као и важност правовремене дијагностике и неинвазивних терапијских поступака у очувању оралног и општег здравља деце са урођеним коагулопатијама. Посебан акценат стављен је на улогу превентивне стоматологије у побољшању квалитета живота и смањењу здравствених ризика код ове осетљиве популације.

1. *Vujkov S, Bajkin B, Blagojević D, Nešković I, Komšić J, Ana Tadić A*, Petrović B. Dental considerations in Children with Inherited Bleeding Disorders and Inhibitors: A Systematic Review. J. Clin. Med. 2025, 14, 7743*
2. *Srivastava, A.; Santagostino, E.; Dougall, A.; Kitchen, S.; Sutherland, M.; Pipe, S.W.; Carcao, M.; Mahlangu, J.; Ragni, M.V.; Windyga, J.; et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia 2020, 26 (Suppl. S6), 1–158. Recht, M.; Konkle, B.A.; Jackson, S.; Neufeld, E.J.; Rockwood, K.; Pipe, S. Recognizing the need for personalization of haemophilia patient-reported outcomes in the prophylaxis era. Haemophilia 2016, 22, 825–832.*
3. *Mannucci, P.M. Hemophilia treatment innovation: 50 years of progress and more to come. J. Thromb. Haemost. 2023, 21, 403–412.*
4. *de Azevedo Kinalski, M.; Sarkis-Onofre, R.; Dos Santos, M.B.F. Inherited bleeding disorders in oral procedures. Assessment of prophylactic and therapeutic protocols: A scoping review. Aust. Dent. J. 2021, 66, 150–158.*
5. *Yagyuu, T.; Yata, S.; Imada, M.; Funayama, N.; Imai, Y.; Yada, K.; Nogami, K.; Kirita, T. Risk factors for post-extraction bleeding in patients with haemophilia: A retrospective cohort study. Br. J. Oral Maxillofac. Surg. 2021, 59, 341–346.*

11.

Неонатологија

Модератор: Проф. др Георгиос Константиnidис

Комодератор: Проф. др Јелена Мартић

11.1 ВАНТЕЛЕСНО ОПЛОЂЕЊЕ – ИЗАЗОВИ САВРЕМЕНЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ

Стеван Милатовић

*Гинеколошко акушерска клиника, Клинички центар Војводине
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду*

Асистиране репродуктивне технологије (АРТ) представљају један од најзначајнијих напредака савремене репродуктивне медицине. Од увођења вантелесне оплодње, крајем прошлог века, ове методе су омогућиле остварење родитељства великом броју парова код којих спонтана концепција није била могућа или је била мало вероватна. Истовремено, развој АРТ није подразумевао само повећање успешности у постизању трудноће, већ и постепену промену циљева лечења – од саме концепције ка остваривању здравог живорођеног детета уз минималан ризик за мајку и плод.

Упркос значајном технолошком напретку, кључна ограничења успеха АРТ-а и даље остају претежно биолошка. Старост жене, квалитет ооцита, ембрионална компетентност и рецептивност ендометријума имају централну улогу у одређивању исхода, док клинички и лабораторијски протоколи представљају покушај да се ови биолошки потенцијали оптимално искористе. Због тога савремена пракса АРТ-а све више почива на индивидуализованом приступу, пажљивој селекцији пацијената и рационалном доношењу терапијских одлука.

Истовремено, рутинска примена АРТ-а отворила је нова питања у вези са индикацијама, избором протокола, безбедношћу лечења и интерпретацијом исхода. Савремени изазов више није само како постићи трудноћу, већ како одабрати оптималну стратегију за конкретну пацијенткињу и остварити најбољи могући репродуктивни и перинатални исход. Из тога разлога, анализа изазова и исхода АРТ има посебан значај у савременој репродуктивној медицини (1).

Савремени изазови у АРТ-у

Један од кључних изазова савремене праксе АРТ представља изражена хетерогеност пацијенткиња. Разлике у старости, оваријумској резерви, етиологији инфертилитета и претходном одговору на стимулацију захтевају индивидуализован приступ у сваком појединачном случају. Стандардизовани протоколи имају ограничену примену, док се све већи значај придаје персонализацији терапије.

Основно ограничење успеха АРТ често не представља број добијених ооцита, већ њихов квалитет и способност развоја компетентног ембриона. Истовремено, контрола одговора на стимулацију и минимизација ризика од компликација остају кључни аспекти планирања терапије.

Оптимизација протокола стимулације представља посебан изазов и обухвата избор одговарајуће дозе и типа гонадотропина, стратегију превенције преране лутеинизације, као и адекватну индукцију финалне матурације ооцита. Упркос јасно дефинисаним принципима, одговор на стимулацију остаје делимично непредвидљив, што додатно наглашава потребу за флексибилним и индивидуализованим приступом (1).

Ембриолошки сегмент АРТ-а такође носи значајну комплексност. Иако је постигнут значајан напредак у култури ембриона у лабораторијским условима, селекција ембриона се и даље у великој мери заснива на индиректним параметрима. Генетички скрининг ембриона (ПГТ-А) представља потенцијално користан алат у одређеним групама пацијенткиња, али његова рутинска примена и даље остаје предмет дискусије (2).

Додатни изазов представља одређивање оптималног тренутка за примену АРТ-а. У томе контексту, правилна процена индикација и тајминга лечења има кључну улогу у постизању оптималних исхода.

Исходи АРТ-а у савременој пракси

Успешност АРТ-а најчешће се изражава стопом клиничке трудноће и живорођења по циклусу, али се у савременој пракси све већи значај придаје кумулативној стопи живорођења, која представља реалнији показатељ укупног исхода лечења. Овакав приступ подразумева посматрање више узастопних циклуса и боље одражава стварни репродуктивни потенцијал пацијенткиње (1).

Један од кључних детерминаната успеха АРТ-а јесте старост пацијенткиње. Са порастом старости долази до смањења квалитета ооцита и повећања учесталости хромозомских абнормалности, што директно утиче на стопу имплантације и повећава ризик од спонтаних побачаја. Овај биолошки фактор представља основно ограничење успеха, упркос значајном технолошком напретку.

Савремена пракса АРТ-а значајно је унапредила безбедност лечења. Историјски посматрано, већа учесталост вишеплодних трудноћа била је један од главних узрока неповољних перинаталних исхода, укључујући превремени порођај и неонатални морбидитет. Увођењем стратегије селективног трансфера једног ембриона (СЕТ), овај ризик је значајно смањен, уз очување укупне успешности лечења (3).

Важно је нагласити да неповољнији перинатални исходи у популацији из АРТ-а нису искључиво последица саме процедуре, већ су у великој мери повезани са карактеристикама пацијенткиња и основним узроком инфертилитета. Када се исходи анализирају у односу на гестациону старост и друге релевантне факторе, разлике између трудноћа из АРТ-а и спонтано остварених трудноћа значајно се смањују.

Поред клиничких параметара, савремени приступ све више наглашава значај кумулативног исхода, односно вероватноће остваривања живорођења кроз више циклуса, што представља реалнији и клинички релевантнији циљ лечења

Општи осврт на АРТ у савременој пракси

Савремена примена АРТ захтева сагледавање не само клиничке ефикасности, већ и ширег контекста који укључује безбедност, доступност, комуникацију са пацијентима и укупно оптерећење које лечење инфертилитета носи.

Успешност АРТ-а данас се не посматра искључиво кроз стопу трудноће по појединачном циклусу, већ кроз кумулативну вероватноћу живорођења, која представља реалнији и клинички релевантнији показатељ исхода лечења. Овакав приступ омогућава боље планирање терапије и реалнију процену очекиваних резултата.

Безбедност

Безбедност у асистираним репродуктивним технологијама представља кључни аспект савремене клиничке праксе, обухватајући ризике за пацијенткињу, фетус/новорођенче, као и лабораторијске и процедуралне стандарде. Иако је АРТ значајно унапредио исходе лечења инфертилитета, примена ових технологија носи специфичне медицинске, етичке и техничке изазове.

Најзначајнији и потенцијално животно угрожавајући компликациони догађај у поступцима АРТ-а јесте оваријумски хиперстимулациони синдром (OHSS). Развој савремених протокола, нарочито употреба ГнРХ антагониста и „freeze-all“ стратегије, довео је до значајног смањења инциденције тешких облика OHSS-а. Примена ГнРХ triggera агониста уместо хЦГ додатно редукује ризик код пацијенткиња са високим одговором на стимулацију (4).

У дугорочном смислу, досадашњи подаци не указују на значајно повећање ризика од малигнитета јајника, дојке или ендометријума повезано са АРТ-ом, иако су потребна даља лонгитудинална истраживања (2).

Трудноће остварене АРТ-ом повезане су са повећаним ризиком од компликација у поређењу са спонтаним трудноћама, међутим важно је нагласити да је део ових ризика повезан са основним узроком инфертилитета, а не искључиво са процедуром АРТ. Мултипла трудноћа представља један од главних фактора повећаног перинаталног морбидитета и морталитета. Увођење стратегије трансфера једног ембриона (eSET) значајно је смањило стопу мултиплих трудноћа без компромитовања кумулативних стопа живорођених (5).

Доступност

Доступност асистираних репродуктивних технологија представља један од кључних изазова савремене репродуктивне медицине. Упркос значајном технолошком напретку и побољшаним исходима, приступ процедурама АРТ-а и даље је неравномерно распоређен, како глобално тако и унутар појединачних здравствених система. Постоје изражене разлике у доступности АРТ-а између развијених и земаља у развоју. У високоразвијеним земљама АРТ је широко

доступан и често делимично или у потпуности финансиран из јавних средстава, док је у многим земљама приступ ограничен високим трошковима и недостатком специјализованих центара (6).

Трошкови циклуса АРТ-а представљају значајну баријеру. У већини земаља, пацијенти сnose велики део или комплетан финансијски терет лечења, што доводи до одлагања терапије, смањеног броја покушаја и селекције пацијената према социоекономском статусу.

Увођење националних програма финансирања показало је повећање доступности и побољшање кумулативних стопа живорођених на популационом нивоу. Доступност АРТ-а значајно зависи од организације здравственог система и законског оквира. Разлике се односе на:

- критеријуме за укључивање у програм (старосна граница, БМИ, број покушаја),
- доступност донорских гаметата и ембриона,
- могућност примене преимплантационе генетичке дијагностике/тестирања (ПГТ),
- регулацију криопрезервације и чувања репродуктивног материјала.

Рестриктивни закони могу значајно ограничити приступ одређеним методама, док либералнији системи омогућавају шири спектар терапијских опција. Све већи тренд одлагања родитељства додатно повећава потребу за процедурама АРТ-а. Међутим, старосна ограничења у финансираним програмима често доводе до ситуације да управо пацијенткиње са највећом потребом имају ограничен приступ терапији. Поред тога, доступност АРТ-а може бити ограничена и за одређене групе: самосталне жене, истополне парове и пацијенте са специфичним медицинским стањима. Ове разлике рефлектују шире друштвене и етичке ставове унутар појединих система (6).

Доступност АРТ-а остаје један од кључних изазова савремене репродуктивне медицине. Иако су технолошки и клинички аспекти значајно унапређени, економске, географске и регулаторне баријере и даље ограничавају приступ великом броју пацијената. Даљи развој здравствених политика, проширење финансирања и унапређење организације система неопходни су за обезбеђивање равноправнијег приступа овим терапијама.

Комуникација са пацијентима има кључну улогу у савременој пракси АРТ-а. Јасно дефинисање очекивања, реална процена шанси за успех и континуирана подршка током лечења од посебног су значаја, имајући у виду емоционално оптерећење које инфертилитет носи.

Бреме лечења инфертилитета превазилази медицински аспект и укључује психолошке, социјалне и економске факторе. Управо због тога, савремени приступ захтева интеграцију медицинског и психолошког модела бриге о пацијентима, са циљем постизања оптималног исхода не само у смислу трудноће, већ и укупног квалитета живота.

Закључак

Асистиране репродуктивне технологије представљају један од најзначајнијих напредака савремене медицине, али упркос технолошком развоју, основна ограничења њиховог успеха остају претежно биолошке природе. Старост пацијенткиње, квалитет гамета и ембрионална компетентност и даље су кључни детерминанти исхода, док клинички и лабораторијски протоколи имају улогу оптимизације постојећег биолошког потенцијала, а не његовог превазилажења. Савремена пракса АРТ-а захтева померање фокуса са појединачног циклуса на кумулативни исход лечења, уз нагласак на индивидуализован приступ, рационално одређивање индикација и оптимално темпирање терапије. Истовремено, унапређење безбедности поступака и смањење перинаталних ризика постали су интегрални део дефиниције успеха.

АРТ данас не представља само техничку процедуру, већ комплексан клинички процес који захтева интеграцију биолошких, клиничких и организационих фактора. У том контексту, савремени циљ лечења инфертилитета није максимализација броја циклуса или трудноћа, већ постизање здравог живорођеног детета кроз безбедан, индивидуализован и рационално вођен терапијски приступ.

Литература

1. Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, et al. Assisted reproductive technology in Europe: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open* 2020;2020:hoz038.
2. McLernon DJ, Maheshwari A, Lee AJ, Bhattacharya S. Predicting the chances of a live birth after one or more complete cycles of in vitro fertilisation: population based study of linked cycle data. *BMJ*. 2016;355:i5735.
3. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, et al. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:485–503.
4. ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation. Ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open* 2020;2020:hoaa009.
5. Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, et al. The health of children conceived by ART: a systematic review of current evidence. *Hum Reprod Update* 2019;25:137–158.
6. Chambers GM, Sullivan EA, Ishihara O, et al. The economic impact of assisted reproductive technology: a review of selected developed countries. *Fertil Steril* 2009;91:2281–2294.

11.2 УЗРОЦИ МОРБИДИТЕТА НОВОРОЂЕНЧАДИ ИЗ ТРУДНОЋА ЗАЧЕТИХ МЕТОДОМ АСИСТИРАНЕ РЕПРОДУКТИВНЕ ТЕХНОЛОГИЈЕ

Јелена Мартић

Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, Београд

Медицински факултет Универзитета у Београду

Асистирана репродуктивна технологија (АРТ) током последњих деценија бележи континуирани пораст на глобалном нивоу, од преко 500.000 порођаја годишње. У Европи се удео новорођенчади зачете овим путем креће до 6,4%, док подаци за Србију из 2019. године указују на то да је око 3,7% деце (2401 од укупно 64717 живорођених) из трудноћа остварених помоћу АРТ-а. Већина ове деце се рађају здрава, без предиспонирајућих фактора за морбидитет у педијатријском и адултном добу. Ипак, специфични фактори повезани са самом процедуром, одређеним карактеристикама родитеља и перинаталним компликацијама, утичу на повећање неонаталног морбидитета и морталитета.

Узроци неповољног утицаја АРТ-а на неонатални исход

Повећан ризик за неповољан исход код трудноћа из АРТ-а је мултифакторски и не може се приписати искључиво лабораторијским процедурама. Кључни фактори укључују основни биолошки узрок инфертилности родитеља, који често носи и генетичке ризике, као и рађање у познијим годинама мајке. Лабораторијска манипулација гаметима и ембрионима, ефекти медијума за култивацију, као и разлике у процесима ране имплантације и плацентације такође играју значајну улогу. Код мајки се чешће бележе компликације попут гестационог дијабетеса, прееклампсије и плацентних аномалија, што додатно угрожава плод.

Вишеплодне трудноће

Вишеплодне трудноће представљају један од водећих фактора ризика у популацији новорођенчади рођене из трудноћа из АРТ-а. У САД, учесталост мултиплих трудноћа након АРТ-а је чак десет пута већа него у општој популацији (31,5% према 3,4%). Чак трећина свих близанаца и три четвртине трудноћа са три и више плодова зачете су поступцима лечења инфертилности. Неонатални и одојачки морталитет код близанаца је 4,5 пута већи, док је код тројки тај ризик увећан чак 12,8 пута.

Посебан проблем код близаначких трудноћа из АРТ-а представља тзв. синдром несталог близанца (енг. vanishing twin), рана интраутерусна смрт једног близанца (обично у првих 12 недеља), који је значајно чешћи у овој популацији (наводи се учесталост и до 30%). Појава синдрома несталог близанца, удружена је са повећаним ризиком од прематуритета, мале телесне масе (ТМ) и конгениталних

аномалија код преживелог једноплодног новорођенчета, али и акутних акушерских компликација (крварења, патолошка плацентација). Као примарна стратегија за смањење ових ризика истиче се трансфер једног ембриона.

Прематуритет и неонаталне компликације

Добро је познато да је прематуритет водећи узрок неонаталног морбидитета. Студија на преко 34 милиона испитаника у САД показала је стопу прематуритета од 14,3% код трудноћа из АРТ-а у односу на 6,2% код спонтаних зачећа, док поједини извештаји из Кине бележе стопу и до 20,4%. Непосредне компликације обухватају респираторни дистрес синдром (РДС), који се код веома незреле новорођенчади из трудноћа из АРТ-а јавља у 76,9% до чак 100% случајева, интракранијалну хеморагију са инциденцијом до 69%, некротизирајући ентероколитис и сепсу. Значајан број новорођенчади из трудноћа из АРТ-а захтева лечење у одељењима интензивне неге (ОИН) због прематуритета, асфиксије и системских инфекција.

Мала телесна маса и интраутерусни застој у расту

Ризик од рађања деце са малом телесном масом ($TM < 2500$ г) значајно је већи код трудноћа из АРТ-а (8,1% vs. 4,7%), чак и код једноплодних трудноћа. Посебан изазов представља интраутерусни застој у расту, који носи ризик од перинаталне асфиксије, синдрома аспирације меконијума и транзиторних метаболичких поремећаја, попут хипогликемије и хипокалцемије. Перинатални морталитет је најизраженији код деце чија је ТМ испод 1. перцентила. Код новорођенчади из трудноћа из АРТ-а забележен је нешто већи ризик од великих конгениталних аномалија, посебно кардиоваскуларних и урогениталних.

Конгениталне аномалије и епигенетички поремећаји

Истраживања документују благи пораст конгениталних аномалија код деце из трудноћа из АРТ-а, са прилагођеним односом шанси од око 1,32. Најчешће су кардиоваскуларне (дефекти срчаног септума), урогениталне и мускулоскелетне аномалије. Посебан изазов представљају поремећаји геномског импринтинга, као што су синдроми Beckwith-Wiedemann и Angelman, чији је ризик код трудноћа из АРТ-а повећан (aOR 1,35–2,84) услед епигенетичких измена током ране лабораторијске манипулације ембрионом.

Дугорочне последице и метаболичко програмирање

Компликације не престају у неонаталном периоду. Неповољни интраутерусни услови и прематуритет воде ка антенаталној епигенетичкој модификацији, познатој као метаболичко програмирање, што води повећању ризика за развој „метаболичког синдрома X“ - дијабетес мелитуса тип 2, хипертензије, гојазности и исхемијске болести срца у одраслом добу. Такође су учесталији неуроразвојни поремећаји, као што су церебрална парализа (ризик увећан скоро двоструко), поремећај пажње са хиперактивношћу, поремећаји из спектра аутизма и когнитивна оштећења. Ипак, када се резултати коригују за прематуритет и вишешлодност, већина ових ризика се значајно смањује.

Начин порођаја и утицај царског реза

Учесталост царског реза (ЦР) код трудноћа из АРТ-а скоро двоструко је већа (1,9 до 2,3 пута) у поређењу са спонтаним зачећима. Елективни ЦР доводи до изостанка „физиолошког стреса” који постоји код нормалног порођаја, што резултује нижим нивоима катехоламина и цитокина. Због тога је код новорођенчади рођене елективним ЦР отежана кардиореспираторна адаптација на екстраутерусне услове, са повећаним ризиком од транзиторне тахипнеје новорођенчета, РДС-а и перзистентне плућне хипертензије.

Посебно је значајан утицај на цревну дисбиозу новорођенчета. Рођење ЦР спречава природну колонизацију „добрим“ бактеријама попут *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, што дугорочно повећава ризик од атопије, астме, инфламационих болести црева и дијабетеса, као и неуроразвојних поремећаја. Рана примена антибиотске терапије и одложени контакт „кожа на кожу“ додатно отежавају успостављање нормалне цревне микробиоте.

Национални подаци и специфичности у Србији

Анализа неонатолошке праксе у Србији (Институт за неонатологију и Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине) показује да значајан број деце из трудноћа из АРТ-а захтева лечење у ОИИ. Подаци из Института за здравствену заштиту мајке и детета Србије ”Др Вукан Чупић” за период 2023 - 2025. година, показују да је од укупног броја новорођенчади лечене у ОИИ 6,1% било из трудноћа из АРТ-а, што је значајно више од њиховог удела у нашој популацији (3,7%). Најчешћи разлози хоспитализације били су прематуритет (57,5%), асфиксија (52,5%) и конгениталне аномалије (32,5%). У Србији се и даље бележи висок проценат трансфера три ембриона (преко 50%), што директно доприноси високој стопи тројки (4,4%) и пратећем морбидитету.

Закључак

Већина деце из трудноћа из АРТ-а рађа се без компликација. Међутим, због повећаних ризика од прематуритета, вишесплодности и патолошке плацентације, неопходан је пажљив мониторинг током трудноће и по рођењу. Стратегија трансфера једног ембриона намеће се као кључна мера за смањење неонаталног морбидитета. Дугорочно праћење ове деце током одраслог доба за сада даје охрабрујуће резултате, али захтева даљи научни фокус на епигенетичке промене и њихов утицај на здравље у каснијем животном добу.

Литература

1. Konstantinidis G, Spasojević S, et al. Newborns from in vitro fertilization conceived pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(S3):110-112.
2. Rašević M, Sedlecki K. Infertility and assisted reproductive technologies in Serbia. *Stanovništvo.* 2022;60:19-36.
3. Wu P, et al. In-Hospital Complications in Pregnancies Conceived by Assisted Reproductive Technology. *J Am Heart Assoc.* 2022;11:e022658.
4. Tai W, et al. Maternal and Neonatal Outcomes After Assisted Reproductive Technology: A Retrospective Cohort Study in China. *Front Med.* 2022;9:837762.
5. Wennerholm UB, Bergh C. Perinatal outcome in children born after assisted reproductive technologies. *Ups J Med Sci.* 2020;125:158-166.
6. De Geyter C, et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod.* 2018;33:1586–601.
7. Luke B, et al. The risk of birth defects with conception by ART. *Hum Reprod.* 2021;36:116-29.
8. Sunderam S, et al. Assisted reproductive technology surveillance – United States, 2016. *MMWR Surveill Summ.* 2019;68:1–23.
9. Lodge-Tulloch NA, et al. Caesarean section in pregnancies conceived by assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21:244.
10. Salem W, et al. Assisted reproductive technology: Infant and child outcomes. *UpToDate.* 2025; (Nov 12).

11.3 ТРЕТМАН СТЕРИЛИТЕТА - ИЗАЗОВ ЗА МЕНТАЛНО ЗДРАВЉЕ МАЈКЕ И ДЕТЕТА

Маја Милосављевић Марковић^{1,2}, Оливера Вуковић^{1,2}, Чедо Миљевић^{1,2}

¹Институт за ментално здравље

²Медицински факултет Универзитета у Београду

Неплодност представља озбиљан телесни и емоционални изазов за жену, а истраживања показују да жене које су укључене у процедуре лечења стерилитета често доживљавају значајан степен психолошког дистреса. Само сазнање о тешкоћама у остваривању трудноће, бројне медицинске процедуре и примена терапије, као и неизвесност у погледу резултата, представљају велики психолошки притисак. Стерилитет и психолошко стање жене су у двосмерној интеракцији: неплодност и њено лечење могу изазвати психолошки дистрес, док одређена ментална стања могу утицати на успешност процедура за лечење стерилитета.

Последњих деценија посебан изазов представља дугорочно праћење психомоторичког развоја деце рођене из трудноћа након лечења стерилитета. Према првим подацима, нису откривене разлике у расту и развоју, али поједине студије сугеришуе већу учесталост настанка менталних поремећаја код деце рођене након примене метода за лечење стерилитета.

Психолошки дистрес као последица стерилитета

Спознаја да жена не може спонтано да остане трудна и да ће морати да пролази кроз процедуре за потврду неплодности и лечење представља значајно психолошко оптерећење и ствара дистрес (1). Остајање без детета је трауматско искуство које отвара бројна питања — преиспитивање система вредности, личног самопоштовања, кривице и слично — и представља прекретницу у животу жене. Процес туговања због неплодности обухвата различите фазе као што су порицање, бес, туговање, кривица, стид, срам и осећај губитка контроле над сопственим животом. Често се жене фокусирају искључиво на циљ да затрудне, што може довести до дисфункционалности у другим аспектима живота — професионалном, партнерском или социјалном. Због опште неприхваћености тема везаних за плодност, парови се могу осећати изопштено, избежавано или дистанцирано од стране других. Брачна динамика може бити нарушена, а сексуални односи се у периоду лечења стерилитета најчешће дешавају „на захтев“, што доводи до удаљавања партнера и губитка блискости. Посебан проблем представљају трудноће остварене уз помоћ донације генетичког материјала.

Утицај неплодности на ментално здравље

Преваленција психичких проблема код парова који се лече од стерилитета износи 25-60% (2). Утицај овог лечења је значајнији на жене него на њихове партнере. Учесталост депресивних епизода код жена које пролазе кроз процедуре дијагностиковања и лечења неплодности креће се од 20% до 40% (3). Најзначајнији фактор ризика за настанак депресивног поремећаја је постојање претходних депресивних епизода. Недовољна или неадекватна социјална подршка такође има снажан утицај на настанак депресије код жена које се лече због стерилитета. Већа депресивност може довести до одлагања започињања процедура за лечење стерилитета или њиховог превременог прекидања.

Анксиозни поремећаји су чешћи код жена које пролазе процедуре дијагностиковања и лечења стерилитета него у општој популацији. Учесталост анксиозних поремећаја је од око 25% до 50% код жена које се лече због стерилитета (4). Специфичне фобије као што су страх од игле (ињекције) или токофобија могу бити посебан проблем.

Питање суицидности у вези са стерилитетом је слабо истражено. Студија из Данске на узорку од 50.000 жена без претходне психијатријске хоспитализације показала је да је учесталост суицида два пута већа код жена које су после лечења стерилитета остале без деце у односу на жене које су успеле да роде бар једно дете (5).

Ментално здравље деце рођене из трудноћа остварених након лечења стерилитета

Са порастом броја процедура за лечење стерилитета, нарочито ин витро фертилизације (ИВФ), све више се истражује развој и психичко здравље деце рођене из ових трудноћа. Ране студије су показале да се раст, развој и когнитивно функционисање деце рођене применом методом ИВФ не разликују значајно од оног код деце рођене из спонтаних трудноћа (6,7). Ипак, резултати истраживања су различити — од оних који не налазе разлике у развоју и постигнућима деце рођене после лечења стерилитета у односу на децу из природних трудноћа, до радова који указују на повећан ризик за појаву менталних поремећаја код деце из ИВФ-а. Најчешће се међу овим поремећајима издвајају депресија и поремећај хиперактивности са дефицитом пажње (АДХД). Као фактори који могу утицати на настанак ових поремећаја наводе се старија животна доб мајке, превремено рођење, као и мања телесна маса при рођењу.

Третман психичких поремећаја у контексту стерилитета

Персонализован приступ је неопходан у лечењу менталних поремећаја, посебно у раду са женама које лече стерилитет. Мултидисциплинарно сагледавање пацијенткиње (психијатар, гинеколог, ендокринолог и други, по потреби) и интегративан приступ третману — који укључује психотерапију и фармакотерапију — од је велике важности (1). Психотерапија може бити индивидуална или групна, а групе подршке су се показале као веома корисне у светском контексту.

Жене које су у процедурама за лечење неплодности често одбијају фармакотерапију због страха да би лекови могли да штете плоду или да би због терапије могле бити одбијене на комисијама за лечење стерилитета. Најпрописиванија група лекова за лечење депресије и анксиозних поремећајатом лечења стерилитета јесте група селективних инхибитора поновног преузимања серотонина (SSRI) (8). Студије показују да примена антидепресива из групе SSRI нема негативан ефекат на параметре значајне за фертилизацију ин витро, као што су просечан број добијених ооцита, број ембриона за трансфер, стопа имплантације и слично.

Закључак

С обзиром на све већи пад плодности и учесталу потребу за методама лечења стерилитета, питање утицаја на ментално здравље, како мајке тако и детета, постаје све значајније. Жене које пролазе процедуре дијагностиковања и лечења неплодности имају чешће депресивне и анксиозне епизоде него жене у општој популацији. С друге стране, психички дистрес или постојећи психички поремећаји могу довести до одлагања или прекида процедура. О менталном здрављу, дугорочном развоју и когнитивним перформансама деце рођене након примене метода за лечење стерилитета немамо довољно сазнања. Због свега наведеног, важно је посветити посебну пажњу менталном здрављу жене током спровођења процедура и, уколико постоје индикације, упутити је на психолошко–психијатријску процену ради детаљног сагледавања, дијагностиковања и, по потреби, лечења.

Литература

1. Sharma A, Shrivastava D. *Psychological Problems Related to Infertility*. *Cureus*. 2022; 15;140:e30320.
2. De Berardis D, Mazza M, Marini S, et al. *Psychopathology, emotional aspects and psychological counselling in infertility: a review*. *Clin Ter*. 2014;165:163-9.
3. Kiani Z, Simbar M, Hajian S, et al. *The prevalence of depression symptoms among infertile women: a systematic review and meta-analysis*. *Fertil Res Pract*. 2021;4;7:6.
4. Kiani Z, Simbar M, Hajian S, et al. *The prevalence of anxiety symptoms in infertile women: a systematic review and meta-analysis*. *Fertil Res Pract*. 2020;15;6:7.
5. Kjaer TK, Jensen A, Dalton SO, et al. *Suicide in Danish women evaluated for fertility problems*. *Hum Reprod*. 2011;26:2401-7.
6. Wilson CL, Fisher JR, Hammarberg K, et al. *Looking downstream: a review of the literature on physical and psychosocial health outcomes in adolescents and young adults who were conceived by ART*. *Hum Reprod*. 2011; 26:1209–19.
7. Islam MI, Chaffey OA, Chadwick V. *Mental health in children conceived by Assisted Reproductive Technologies (ARTs): Insights from a longitudinal study of Australian children*. *PLoS One*. 2024;19:e0304213
8. Dawid S, Pawel J, Dominika A, et al. *Psychopharmacological interventions among people who use Assisted Reproductive Technology (ART) - a scoping review*. *Reprod Biol Endocrinol*. 2025;23:65.

12.

Дечја хирургија

Модератор: Проф. др Радоје Симић
Комодератор: Проф. др Сениша Дучић

12.1 УЈЕДНЕ РАНЕ КОД ДЕЦЕ

Радоје Симић, Немања Ранковић

*Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић”,
Београд*

У недостатку прецизне статистике у нашој земљи, у циљу истицања значаја уједних рана, служи податак да се у САД годишње региструје 4,5 милиона уједа од паса, 400 хиљада уједа од мачака и 250 хиљада људских уједа (За поређење, Србија има око 50 пута мање становника од САД). Деца су изложенија од одраслих повредама од паса. Око 10% свих уједа налази се на лицу, али се зато 2/3 ових повреда налази код деце млађе од 10 година. На екстремитетима се дешава око 3/4 свих уједа, са преминацијом повреда на шакама (1-3). У развијеним земљама око половина до 2/3 становништа има регистроване кућне љубимце, а у мање развијеним државама, укључујући и Србију, сведоци смо великог броја напуштених кућних љубимаца, где доминирају улични пси (2-4).

Кључно у збрињавању свих уједних рана (које су по типу углавном: убодне, лацерације или авулзије, али могу бити од огуљотина до краш повреда и ампутација) је: адекватна обрада рана, превенција инфекције (локалне и системске) и по потреби вакцинација и примена имуноглобулина против тетануса и беснила (1-3,5,6).

Ујед пса

Од свих уједа људи на уједе пса односи се 80-90% повреда. Најчешће су повређена деца мушког пола, узраста 5-9 година, а ране су раздерне (лацерације) или авулзионе. У овом узрасту глава је веома често изложена повреди због висине детета, пропорционално веће главе, смањених одбрамбених способности екстремитетима и одсуством искуства. Код старије деце, као код одраслих, чешће су повреде екстремитета, посебно шака (мажење и храњење животиња и одбрана рукама). Већом висином повређеног и ноге су изложене повређивању. Повреде могу бити од огреботина до краш повреда, ампутација делова тела и смртних случајева. У САД смртно страда око 20-35 особа годишње, углавном мала деца. Расе паса које су посебно агресивне према људима су: ротвајлер, немачки овчар, пит бул и други, али и, углавном мирољубиви, далматинци. Инфекције се јављају код око 20% повређених, а најчешћи изазивачи су из рода *Pasteurella* sp., посебно *P. canis*. Код мале деце налазимо и фрактуре костију лобање са повредом мозга, а код свих узраста и друге тешке повреде великих крвних судова, нерава, зглобова и тетива (1, 3, 5, 10).

Ујед мачке

На уједи мачака односи се 5-15% свих уједа животиња. Најчешће су повређена деца и одрасле особе женског пола, а ране су по типу огреботине или убодне. Руке, посебно шаке, су повређене код 60% пацијената. Око 5% повређених се хоспитализује. Повреде су наизглед безазлене огреботине и убоди од зуба и канци. Инфекције, са изоловањем бактерије *Pasteurella multocida* су веома честе и дешавају се код око половине повређених. Смртност од системске инфекције дешава се код 1% повређених (3, 4, 6, 7, 10).

Ујед човека

Око 5-20% свих уједа су од другог човека. Најчешће су повреде на шапи од удараца песницом у зубе, код особа мушког пола, старости од 10 до 35 година. Повреде се дешавају у тучама, спорту, злостављањем или током секса. Типичне су уједне елиптичне повреде од низа зуба, у виду подлива, абразије и лацерације. Компликације у смислу инфекција, код 10% повређених, поред коже и поткожног ткива, могу захватити и тетивне омотаче и мале зглобове на шакама. Због присуства великог броја анаеробних бактерија у устима човека инфекције код ових уједа теже су од оних које су изазвале животиње (3, 5).

Збрињавање уједних повреда

Анамнеза

Ако је животиња узрок уједа описује се њена врста, здравље, вакцинални статус, да ли је животиња провоцирана или не. Ако је ујед од човека описује се његово здравствено стање, подаци о инфекцијама ХИВ, ХБВ и ХЦВ. Здравствени статус повређеног у погледу имуног статуса, могуће аспленије, тежих болести, вакциналног статуса против тетануса и ХБВ (2, 3).

Евалуација (статус) повређеног

Одређују се витални знаци и опште стање по редоследу АБЦД. За рану се описује локализација, дубина, проширеност, оток, црвенило, постојање страних тела, серосангвинолетна или гнојна секреције. Процењује се неуроваскуларни статус повређене регије. Пожељно је фотографисати повреде у циљу праћења тока лечења и као медикологални документ. Ране на лицу се степенују по комплексности и повређеном ткиву од површних, преко повреда мишића и оралне мукозе, ткивних дефеката, лезија носне и ушне хрскавице до лезија фацијалног нерва и паротидног канала и прелома костију (1, 3, 4).

Иницијално лечење (обрада рана)

Ране, осим убудних, испирају се физиолошким раствором. Примењује се испирање шприцем од најмање 20-50 ml, не под јаким притиском (некад се користи штитник од прскања у млазу, да се инфективни садржај не би ширио у околна ткива и шупљине). Не препоручује се примена јодних препарата и хлорхексидин. Антисептик октенидин са феноксиетанолом може изазвати едем, еритем и некада некрозу ткива, ако се користи за испирање џепова рана и ткивних шупљина. Код сумње на постојање страних тела и прелома костију ради се рендген снимање, некад УЗ преглед или КТ. Брис ране за микробиолошки преглед узима се обавезно код рана насталих пре више од 8 сати.



Слика 1. Уједне ране (лацерације, авулазија и прелом кости орбите) од пса расе стафорд теријера код девојчице од 7 година (лево). Обрада ране (средина). Изглед лица 10 месеци од повреде (десно).

Дебридман (уклањање некротичног ткива) изводи се оштрим инструментима (скалпел, маказе), страна тела се уклањају из ране и поставља се дренажа (слика 1.) (1,3,4-7).

Ушивање рана

Дозвољено је примарно ушивање рана на глави и врату (због добре васкуларизације и из естетских разлога). Секундарни шавови (одложено ушивање) раде се код рана на шасти, инфицираних рана и када је прошло више од 8 часова од повреде. Поткожни шавови се не пласирају (потпуно затварање ране погодује развоју инфекције, посебно анаеробне)(1, 3-6).

Профилактика (против тетануса, беснила и бактеријских инфекција)

Уколико је прошло више од пет година од вакцинације против тетануса (вакцинални статус је познат и документован да је примљено више од три дозе вакцине) спроводи се само вакцинација. Ако је повређени примио мање од три дозе вакцине или је вакцинални статус непознат или је прошло 10 година од редовне вакцинације, поред вакцине, обавезно се ординира и хумани антитетанусни имуноглобулин. Уколико су пас или мачка од непознатог власника и недоступни за процену ризичности постојања беснила у регији дешавања уједа консултују се инфектолози, Завод за јавно здравље и по потреби директно ветеринарска служба. Ако су животиње са симптомима беснила или се на беснило сумња животиња се еутаназира и раде се тестови имунофлуоресценције, а повређени добија антирабичну профилактику. Прецизније, деца која су раније комплетно вакцинисана или имају добар ниво антирабичних антитела у серуму добијају само бустер дозу вакцине. Невакцинисана имунокомпететна деца добијају четири дозе вакцине (0, 4, 7 и 14 дана) и хумани антирабични имуноглобулин, који се инфилтрира око ране. Ниво антирабичних антитела у серуму повређеног проверава се 7-14 дана од примања последње дозе вакцине. Уколико је животиња редовно вакцинисана и здрава је, она се опсервира 10 дана. Профилактику против беснила повређени добија само ако се у том периоду развију знаци беснила код животиње (3,9). Антимикробна профилактика у трајању од најмање 3-5 дана даје се имунокомпромитованим, аспленичним и пацијентима са тежим болестима (јетра и други важни органи), код рана које су: умерене и тешке, убудне (посебно које пенетрирају кости, зглобове, тетивне омотаче), на лицу, шакама, стопалима и ано-гениталној регији и за ране које се обрађују после осам сати од уједа (1,3,5,7-10).

Инфекције уједних рана – микробиологија

Инфекције рана потичу од флоре животиње, са жртве или из околине и најчешће су мешовите (аеробне и анаеробне). Бактерије, изазивачи инфекција из орофаринкса животиње, углавном су из рода *Pasteurella* (факултативни анаероб, Грам негативни коко бацил). Код уједа паса изазивач инфекције је *P. canis* и налази се у 50% повређених, а код уједа мачке доминира *P. multocida*, која се изолује код 75% повређених. Озбиљнију инфекцију изазива *P. multocida* и њу карактерише интензивнији бол, оток и црвенило, већ 12-18 сати од уједа (1, 3, 5, 8). Инфекције изазаване бактеријом *Carnocytophaga canimorsus* веома су тешке и главни су узрочници сепсе и смртог исхода. Код уједа човека доминантна је мешовита флора, посебно анаеробна. Инфекције код ових уједа изазивају и: стрептокок, стафилокок, посебно МРСА, *Eikenella corrodens*, *Naemophilus inf.* и др. Инфекције изазаване стрептококама и стафилококама су са мање израженим симптомима, јављају се после неколико дана и целулитис је дифузнији. Инфекције на меких ткивима главе могу да се искомпликују целулитисом орбите, менингитисом и апсцесом мозга. Веома су озбиљне инфекције малих зглобова и тетива насталих од наизглед малих

огуљотина и посебно убудних рана на шакама (често од мачке или ударца песницом у зубе другог човека). Поред рана на кожи и слузницама могу се развити и системске инфекције: тетанус, беснило, „болест мачјег огреба”, туларемија, бруцелоза, лептоспироза, ХБВ, ХЦВ, ЦМВ, ХИВ и друге инфекције (1,3-5,8,10).

Лечење инфекција и антибиотска профилакса

Лечење инфекција заснива се на емпирији и клиничком налазу до добијања антибиограма. Инфекције меких ткива лече се 7-10 дана, теже инфекције 10-14 дана, а инфекције костију и зглобова 4-6 недеља. За антибиотску профилаксу, као и почетном лечењу инфекције до добијања микробиолошког налаза препоручује се орална примена амоксицилина са клавуланском киселином или цефподиксим, а код алергичних, триметоприм-сулфаметоксазол са клиндамицином. Интравенски се примењују ампицилин-сулбактам или пиперацилин-тазобактам са ванкомицином (за МРСА инфекције). Такође, примењују се цефалоспорини или триметоприм-сулфаметоксазол са клиндамицином или меропенемом. Не примењују се цефалоспорини као монотерапија. Поред ових лекова, према клиничком и микробиолошком налазу, ординирају се доксицилин, азитромицин и флуорохинолони. За повреде на глави са ризиком на интракранијалну инфекцију препоручују се цефалоспорини треће генерација са метронидазоломом или само меропенем. Ванкомицин се додаје код сумње на инфекцију МРСА (1, 3-5, 7-10).

Код изучавања уједа деце од стране животиња или другог људског бића треба увек размишљати о превенцији и едукацији одраслих и деце и психолошкој потпори повређеној деци. Рана се збрињава у првих осам сати од повреде физиолошким раствором под умереним притиском. Дебридман девитализованог ткива је поштедан само на лицу. Лек првог избора у антибиотској профилакси је амоксицилин са клавулонском киселином. Добра анамнеза и документован вакцинални статус су неопходни у процени за постекспозициону профилаксу тетануса и вирусних инфекција од беснила до хепатитиса Б и ХИВ.

Литература

1. *Cunningham A, Camilon T, Chao S. Surgical management od pediatric dog bites: A systematic review and treatment guideline. J Pediatr Surg. 2025;60:161984.*
2. *Murphy J, Qaisi M. Management of human and animal bites. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2021;33:373-80.*
3. *Bula-Rudas FJ, Olcott JL. Human and animal bites. Pediatr Rev. 2018;39:490-500.*
4. *Aziz H, Rhee P, Pandit V et al. The current concepts in management of animal (dog, cat, snake, scorpion) and human bites wounds. J Trauma Acute Care Surg. 2015; 78:641-8.*
5. *Rothe K, Tsokos M, Handrick W. Animal and human bite wounds. Dtsch Arztebl Int. 2015;112:433-42.*
6. *Polan C, Kraus SC, Herten M, et al. Bite injuries at a level 1 trauma center in Germany. Trauma Surg Acute Care Open. 2025; 10:e001613.*
7. *Patterson KN, Horvath KZ, Minneci PC, et al. Pediatric dog bite injuries in the USA: A systematic review. World J Pediatr Surg. 2022; 5:e000281.*
8. *Septelici D, Carbone G, Cipri A, et al. Management strategies for common animal bites in pediatrics: A narrative review on the latest progress. Microorganisms. 2024; 12:924.*
9. *Vodopija R, Primorac D, Boneta J, et al. From the archives of the Zagreb antirabies clinic: Hospitalized persons due to animal bites from 2007 to 2021 (part two). Acta Clin Croat. 2024; 63:784-94.*
10. *Ortiz DD, Lezcano FO. Dog and cat bites: Rapid evidence review. Am Fam Physician. 2023; 108:501-5.*

12.2 РАЗВОЈНИ ПОРЕМЕЋАЈ КУКА У ПРВИХ 12 МЕСЕЦИ

Синиша Дучић, Бојан Буква, Микан Лазовић

Универзитетска Дечја клиника, Београд

Медицински факултет, Универзитет у Београду

Развојни поремећај кука (РПК) представља спектар поремећаја у развоју зглоба кука, који се различито манифестују у различитим добним групама. Клисић 1989. уводи термин развојна диспласзија кука („developmental displacement of the hip”) који објашњава динамични процес поремећаја који се може током времена побољшавати или погоршавати (1). Дисплазија као најмање изражен облик мане, представља слабији развој зглоба са плитким и стрмим ацетабулумом, као и недовољним развојем осификацијског језгра главе бутне кости. Сублуксација (полуишчашење) је дефинисана слабијим развојем ацетабулума, делимичним контактом артикуларних површина зглоба кука и тенденцијом главе фемура ка дислокацији. Дислокација (луксација, ишчашење) представља најтежи степен мане и дефинисана је као комплетни диспласмент зглоба, без контакта артикуларних површина, и касније формирањем нове чашице (неоацетабулум) на илијачној кости.

Етиологија

Бројни предиспонирајући фактори утичу на развојни поремећај кука. Етиологија РПК је мултифакторијална и зависна од хормоналних и генетских фактора, као и механичких деловања. Најчешће помињани су: лигаментарна лабавост, пренатална позиција плода (карлична презентација), постнатална позиција и расна припадност.

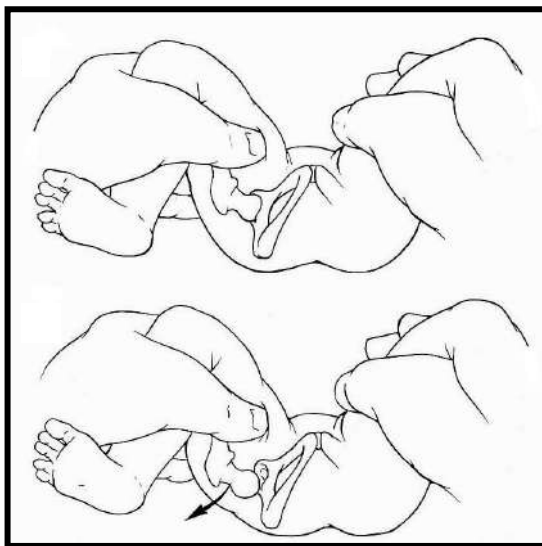
Клиничка слика РПК

Клиничка слика пацијената са РПК има своје особености у зависности од узраста детета.

Новорођенчад

РПК у новорођеначком периоду клинички се дијагностикује постојањем Ортоланијевог и Барловљевог знака, те на основу позитивног ултрасонографског налаза (5, 6). Најизразитији и најпоузданији физикални налаз је мануелно изазвано клизање главице бутне кости у чашицу и из чашице. Тај налаз је заправо репозицијски феномен праћен релуксацијским излажењем главе преко задње ивице ацетабулума. Први га је описао Ортолани као феномен трзаја, који се јавља при абдукцији флектираног кука у часу кад се ишчашена главица враћа у ацетабулум. Преглед по Барлову има обрнут ток, приликом довођења флектираног кука у положај адукције глава искаче из ацетабулума изазивајући идентичан феномен трзаја

демонстрирајући нестабилан кука. Ова два теста су комплементарна, па је потребно да се примене на сваком новорођеначком куку. У даљем току може доћи до спонтане стабилизације нестабилног кука или временом до погоршања у правцу дисплазије и дислокације.

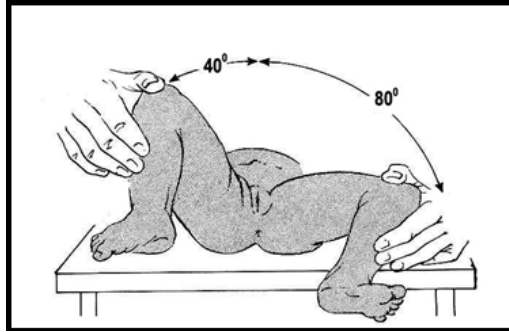


Слика 1. Тест провоциране сублуксације по Барлову (6)

Одојчад

С растом детета клинички знаци ишчашеног кука постају израженији. Специфичан клинички налаз у овом периоду карактеришу: ограничена абдукција, и то је најсигурнији клинички знак развојног поремећаја кука. Поред ограничене абдукције могу бити присутни и други знаци, као што су: скраћење натколенице, проксимализација великог трохантера и асиметрија кожных бразди.

Ограничена абдукција је најзначајнији знак ишчашеног кука у дојеначком узрасту. Преглед се врши абдукцијом оба кука истовремено, а затим посебно, при куковима и коленима флектираним под углом од 90 степени. Код одојчади се абдукција креће између 60 и 70 степени. Код дисплазије и ишчачења кука абдукција обично не прелази 45 до 50 степени. Абдукција је ограничена ако је испод 60 степени и оправдава даље било ултразвучно или радиографско испитивање, зависно од узраста детета.



Слика 2. Клинички преглед – ограничена абдукција на страни ишчашења кука (6)

Дијагностичке методе

Ехосонографија

Представља суверено средство у дијагностиковању и контролисању РПК, нарочито у првих 12 месеци живота. Мекоткивне структуре се одлично приказују ехосонографски. Пионирске радове у ултразвучној дијагностици кукова поставио је Граф, који је такође утврдио класификациони систем базиран на одређеним угловима које формирају сонографске структуре кука (4). Иако је у више наврата Графов класификациони систем модификован, ипак је због своје једноставности широко прихваћен. Поједностављено, према ултразвучном налазу и узрасту детета Граф је кукове новорођенчета и одојчета сврстао у четири основне групе и њима додао одговарајуће подгрупе.

Радиографија

У првих 6 месеци живота апсолутну предност у дијагностици РПК има ехосонографија. Развојем модерне ехосонографије, радиографија нема значај у дијагностиковању РПК у првих 12 месеци, као што је имала у прошлости, али се повремено примењује, нарочито после проходавања детета.

Лечење развојног поремећаја кука

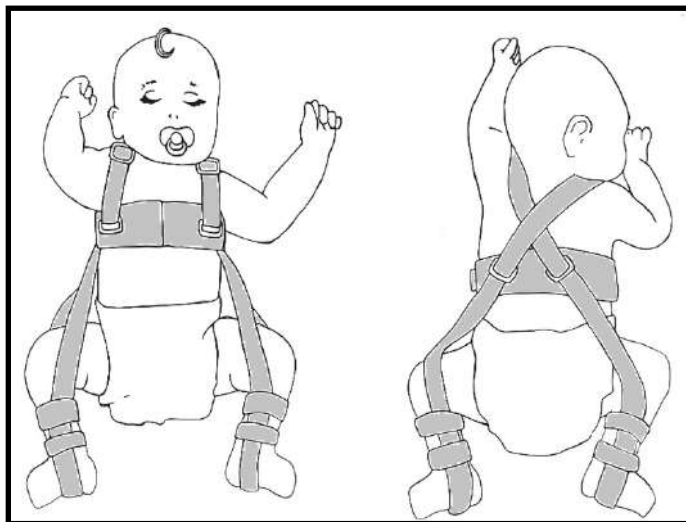
Основни циљ лечења развојног поремећаја кука је постизање концентричне репозиције и спречавање аваскуларне некрозе као узрока трајног инвалидитета код ових пацијената (5).

Лечење РПК код новорођенчади

Павликови каишеви су метода избора за лечење РПК код новорођенчади и дојенчади. Код новорођенчади са ризичним и нестабилним куковима, чија је дијагноза постављена још у породилишту у првих 24 сата по рођењу не треба журити са лечењем и треба урадити контролну ЕХО налаз. Врло често се дешава да налаз након две недеље буде уредан, те да не би применили лечење које је непотребно.

Ако након две недеље живота новорођенчета ехосонографски утврдимо дисплазију можемо започети лечење Павликовим каишевима, нарочито ако је позитивна породична анмнеза, позитиван клинички налаз и утврдимо ехосонографски налаз II ц и II д.

Новорођенчад са комплетном дислокацијом се хоспитализују и након репозиције кука перкутаном тракцијом, обично у трајању од две недеље, поставе се Павликови каишеви. Павликове каишеве носе 24 сата дневно, неколико седмица док се дислоцирани кук не стабилизује, обично након 3 недеље, а каишеви се могу скидати пола сата дневно ради хигијене. Они се носе док се клинички и ехосонографски налаз на куковима не нормализује. На почетку лечења контролни прегледи се праве седмично (контрола каишева и ехосонографија), а потом на три недеље. Приликом контролног прегледа, поред ехосонографског прегледа, лекар подешава дужину ременова који могу постати кратки због раста детета или дугачки због истегања материјала од ког су направљени. Обично новорођенче за 3 до 4 недеље прерасте Павликове каишеве.



Слика 3. Павликови каишеви (6)

Лечење РПК код одојчади

Одојчад са ацетабуларном дисплазијом са и без луксације кукова лече се, такође, Павликовим каишевима. Пре постављања каишева, ако постоји абдукциона контрактура, она се мора решити постављањем кутаних тракција у трајању од две недеље. Одојчад са дисплазијом носе Павликове каишеве 23 сата дневно, и лечење траје док се клинички, ехосонографски и радиографски не нормализује налаз.

Одојчад са луксацијом кукова лече се, такође, Павликовим каишевима. Пре постављања каишева, спроведе се лечење кутаним тракцијама у трајању од две до три недеље. Циљ лечења кутаним тракцијама је да се постепеним истезањем скраћених меких ткива у пределу кука и натколенице, доведе главица бутне кости на ниво ацетабулума, уз постепену адаптацију васкуларних елемената, те потом омогући ненасилна репозиција проласком главице испод лимбуса. Након спроведених кутаних тракција клинички и радиографски се процењује успех и стабилност репозиције. Ако је постигнута репозиција стабилна, апликују се Павликови каишеви. У случајевима да је постигнута репозиција нестабилна (главица бутне кости се лако релуксирала) постави се гипсана имобилизација у „хуманом положају” у трајању од три недеље колико је потребно да се главица стабилизује, а потом се лечење настави Павликовим каишевима.

Ако након спроведеног лечења кутаним тракцијама није успостављена репозиција главе, следећи терапијски поступак је ортопедска репозиција у општој анестезији, након које следи гипсана имобилизација у „хуманом положају” у трајању од 4 недеље, а потом се лечење наставља Павликовим каишевима. Павликове каишеве можемо безбедно постављати до 6 месеци живота дојенчета. После тог узраста постоји могућност оштећења крвних судова који исхрањују главицу бутне кости и последичног развоја аваскуларне некрозе, која представља једно од најозбиљнијих компликација лечења кука и увек је јатрогене природе. Код касно дијагностикованог РПК користе се друге ортозе, има их више по различитим ауторима.

Код пацијената код којих нисмо успели репонирати кук треба хируршким лечењем отклонити препреку репозицији главице бутне кости. Постоје различити хируршки приступи зглобу кука у овом узрасту. Предности ових метода су бројне. Препарација и ресекција мекоткивних структура није велика. Губитак крви је минималан. Време трајања операције није дуго. Медијални приступ омогућава директан приступ мекоткивним структурама које представљају препреку репозицији, а то су тетива илиопсоаса, лигаментум трансверсум ацетабули те инфериорноантериорни део капсуле у облику пешчаног сата. Поред тога постоји могућност операције оба кука у једном акту.

Поред предности медијалног приступа постоје и недостаци због чега поједини аутори оспоравају лечење РПК отвореном репозицијом. Један од

недостатака овог приступа је немогућност потпуне визуелизације и експлорације зглоба кука. Због онемогућеног ваљаног прегледа капсуле зглоба кука, хирург није у могућности да уради адекватну капсулорафију, тако да перзистирање лабавости капсуле може довести до сублуксације, као и слабијег развоја ацетабулума. По Tachdjian-у код 40% пацијената рађене су додатне операције (Салтерова иноминатна остеотомија, феморална остеотомија), након отворене репозиције (6). Постоперативно, аваскуларна некроза се јавља у 10 до 40% случајева код различитих аутора (7, 8, 9). Екссесивна феморална антеверзија као и антеверзија ацетабулума не може бити решена овим приступом, тако да је понекад потребно урадити додатне операције као што је остеотомија бутне кости и ацетабулопластика по Салтеру. Управо због тога не постоји консензус на нивоу наше земље о оперативном лечењу луксације кука медуијалним приступом у првих 12 месеци. Углавно већина ортопеда је прихватило став да кук који се не може репонирати перкутанм тракцијама као и ортопедско репозицијом не треба лечити до друге године живота када се примењују велики оперативни захвати на карлици, тзв ацетабулопластике.

У закључку можемо нагласити да је потребно што раније дијагностиковати и започети лечење РПК. Код пацијената код којих је луксација дијагностикована после шестог месеца живота и код којих након ортопедске репозиције нисмо успели репонирати главицу препорука је сачекати узраст од две године и тада оперисати дете.

Литература

1. Klisic P. Congenital dislocation of the hip: a misleading term. *J Bone Joint Surg.* 1989;71-B:750. Klisic P.J. Congenital dislocation of the hip--a misleading term: brief report. *J Bone Joint Surg Br.* 1989 Jan;71(1):136.
2. Ortolani M. Congenital hip dysplasia in the light of early and very early diagnosis. *Clin Orthop.* 1976;119:6. Ortolani M. Congenital hip dysplasia in the light of early and very early diagnosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1976 Sep;(119):6-10. PMID: 954324
3. Barlow T.G. Early diagnosis and treatment of congenital dislocation of the hip. *Proc R Soc Med.* 1963;56(9):804-6.
4. Graf R. Hip ultrasonography. Basic principles and current aspects. *Orthopade.* 1997;26(1):14-24.
5. Method of functional therapy with strap braces as a principle of conservative therapy of congenital dislocation of the hip in infants. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 1957;89(3):341-52.
6. Herring AJ. Developmental dysplasia of the hip. In: Herring AJ (rev 3rd ed): *Tachdjian s pediatric orthopedics.* Philadelphia; WB Saunders; 2002. pp 513-654.
7. Kalamachi A, Schmidt TL, MacEwen GD. Congenital dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg Am.* 1997;79:810-7.
8. Koizumi W, Moriya H, Tsuchiya K, et al. Ludloffs medial approach for open reduction of congenital dislocation of the hip. A 20-year follow-up. *J Bone Joint Surg Br.* 1996;78:924-9.
9. Mankey MG, Arntz GT, Staheli LT. Open reduction through a medial approach for congenital dislocation of the hip. A critical review of the Ludloff approach in sixty-six hips. *J Bone Joint Surg Am.* 1993;75:1334-45.

12.3 СТЕНОЗЕ ЈЕДЊАКА КОД ДЕЦЕ И МОГУЋНОСТИ ЕНДОСКОПИЈЕ У ЊИХОВОМ РЕШАВАЊУ

Иван Миловановић

Универзитетска дечја клиника, Београд

Стенозе једњака представљају значајно оптерећење здравственог система у савременом свету. У дечјем узрасту оне се манифестују, не само отежаним гутањем (дисфагија) и нутритивним дефицитом, већ и ненапредовањем у телесној маси и заостајањем у расту и развоју. Деца која имају овај поремећај захтевају честе хоспитализације и ендоскопске дилатације (1). Стенозе се на основу морфолошких карактеристика могу класификовати на једноставне и комплексне. Једноставне стенозе су кратког сегмента, дужине до 2 cm, концентричног лумена, док су комплексне стенозе дуже од 2 cm, изувијане конфигурације и често имају облитерисан лумен. За једноставне стенозе ендоскопска терапија је довољна, док су комплексне стенозе знатно теже за лечење и често су рефрактарне на ендоскопске терапијске процедуре (2-5).

Етиологија

Стенозе једњака код деце су по својој природи већином бенигне и у односу на узрок се могу поделити на конгениталне, секундарне и дискинетичне (Табела 1). Инциденција конгениталних стеноза једњака је од 1/2500 до 1/50000 живорођене деце, а клиничка презентација може бити варијабилна (6, 7). Може се јавити повраћање након млечних оброка или касније након увођења кашица. Узраст јављања је различит и зависи од степена стенозе. Конгениталне стенозе су типично локализоване у средњем и доњем делу једњака. У ову групу спадају: фибромускуларно задебљање једњака (54%), трахеобронхијални остаци у делу једњака (30%) и мембранозна опна (15%) (2).

Секундарне стенозе су знатно чешће у дечијем узрасту. У највећем броју случајева су последица корозивне лезије једњака услед ингестије корозивне супстанце или батерије, па након операција атрезии једњака са или без трахеоезофагусне фистуле, услед гастроезофагусне рефлуксне болести (ГЕРБ), еозинофилног езофагитиса и булозне епидермолизе.

Конгениталне стенозе	Секундарне стенозе	Стенозе узроковане поремећајем мотилитета
Фибромускуларно задебљање једњака Трахеобронхијални остатак у једњаку Мембранозна опна у једњаку	Корозивна лезија једњака Гастроезофагусна рефлуксна болест једњака (ГЕРБ) Еозинофилни езофагитис (ЕоЕ) Постоперативна стеноза на месту анастомозе Булозна епидермолиза Езофагусна ганглионеуроматоза Радијационо оштећење једњака	Ахалазија

Табела 1. Врсте стеноза једњака

Најзначајније секундарне стенозе једњака су оне које су последица ингестије корозивне супстанце. Приликом ингестије јаких киселина настаје коагулациона некроза, која доводи до последичног ожиљавања слузнице једњака. Са друге стране, базе пенетрирају дубље у зид једњака и доводе до коликвационе некрозе. Ткивно оштећење прогредира, док се базе не неутралишу у самом ткиву. Обично након три недеље долази до пролиферације фибробласта и формирања ожиљног ткива у субмукозном или мишићном слоју зида једњака, које доводи до стенозе. Корозивна оштећења стварају и дугмасте батерије које на свом негативном полу праве коликвациону некрозу. Њих најчешће гутају деца у узрасту од једне до три године (3). Стенозе након операције атрезии једњака, са или без трахеоезофагеалне фистуле, представљају најчешће постоперативне компликације ових оперативних захвата. Поред тога, до 70% деце која су оперисана од ове аномалије имају ГЕРБ, који значајно доприноси ожиљавању анастомозе и последични развој стенозе. Еозинофилни езофагитис, који представља хронично, имунолошки посредовано обољење једњака, карактерише се упалним процесом у зиду једњака, који оштећује слузницу и доводи до прогресивне епителне фиброзе (2). Фиброза са своје стране може довести до стенозе једњака. Стенозе узроковане поремећајем мотилитета једњака су последица смањене релаксације доњег езофагусног сфинктера и често су праћене поремећајем перисталтике једњака, што се виђа код ахалазије (4).

Клиничка презентација и дијагностика

Симптоми код деце са стенозом варирају и зависе од локализације и степена стенозе једњака. Дисфагија, односно отежано гутање, је главни клинички симптом и карактерише се отежаним гутањем чврсте, а понекад и кашасте хране. Код одојчади и мање деце овај симптом се презентује као одбијање obroка, појачана саливација и последично ненапредовање у телесној маси. Код неке деце могу се јавити и респираторни симптоми, попут кашља, визинга или пнеумоније. Приликом узимања анамнезе морају се узети детаљни подаци о начину исхране, нутритивном статусу, историји задављивања или загрцњавања са храном или течношћу, као и подаци о предходним оперативним захватима (1).

У дијагностици се користе езофагографија или проксимална гастроинтестинална ендоскопија којом се утврђује локализација, тип, обимност и степен стенозе. Ендоскопијом се могу узети и биопсије слузнице у циљу искључивања малигнитета или упале. У дијагностици се користи цервикоторакална компјутеризована томографија у циљу анализе зида једњака или пак процене компресије једњака суседним структурама, као што је на пример васкуларни ринг. Ендоскопски ултразвук, са ултразвучном сондом која пролази кроз ендоскоп, користи се код веће деце у циљу анализе свих структура зида једњака и разликовања остатака трахеобронхијалног стабла од других типова стеноза (1). Езофагусна манометрија високе резолуције је златни стандард за дијагнозу поремећаја мотилитета једњака као што су: ахалазија или неефективни мотилитет једњака (4).

Лечење

Циљ лечења стенозе једњака је нестанак или смањивање интензитета симптома, успостављање нормалног уноса хране и течности, као и смањивање ризика од плућне аспирације. Оно може бити спороведено конзервативним, односно медикаментозним мерама, ендоскопијом или хирургијом. Ендоскопско лечење за циљ има третман луминалне опструкције понављаним дилатацијама, као и третман основног узрока стенозе, уколико је то могуће. Успех лечења зависи не само од етиологије стенозе, већ и од њене локализације и дужине, као и од присуства коморбидитета. У сваком случају лечење мора бити мултидисциплинарно и индивидуализовано.

Ендоскопска дилатација

Она представља прву опцију избора код већине пацијената, због успешности у лечењу и малог ризика од компликација. У пракси се најчешће примењују два начина дилатације: бужијама и ендоскопским балон дилататорима. Балон дилататори апликују униформу радијалну силу на сужење, док бужије апликују и радијалну и лонгитудиналну силу смицања на место стенозе. Бужије омогућавају оператору да процени степен отпора током дилатације и на тај начин испланира дијаметар бужија у следећим дилатацијама, док балон дилататори омогућавају директну визуализацију стенозе током процедуре и могу бити флуороскопски или ендоскопски вођени. Флуороскопску дилатацију обично изводи интервентни радиолог, док ендоскопску дилатацију балоном изводи гастроентеролог-ендоскописта (5). Апсолутна контраиндикација за дилатацију је перфорација зида једњака.

Приликом извођења дилатације започиње се малим дијаметром балона или бужије и полако повећава ка већим дијаметрима, док се не постигне циљани дијаметар једњака или до нестанка симптома. Код планирања дилатације користи се правило „тројке”, које подразумева да се дилатира максимално до три пута од дијаметра стенозе, са три дилатације по сесији и са минималним размаком између

две дилатације од три недеље. Поред тога, дилатација балоном у свакој сесији не би требало да траје дуже од три минута (6). Најчешће компликације ендоскопске дилатације су перфорација, крварење и бактеријемја. Литературни подаци показују да су у случају корозивних стеноза, као и код стеноза након операција атрезиије једњака, дилатације буџијама и балон дилатације показале високу успешност и до 98,67% са компликацијама које су биле у распону од 0,5% до 2,4% (7). Једна студија је поредила успешност ендоскопских и радиолошких балон дилатација и показала да су обе методе поједнако успешне, са нешто већим процентом компликација код радиолошких (5). Са друге стране, ретроспективне студије су показале сличну ефикасност и безбедности између дилатација буџијама и балоном (2). Код пацијаната са оперисаном атрезиијом једњака лоши прогностички фактори који су утицали на неуспех лечења дилатацијама били су: понављане дилатације (више од седам), старији узраст и присуство ексцентричне стенозе.

Примена стентова

Терапијски ефекат пласирање стента заснива се на чињеници да стент обезбеђује примену континуиране силе на месту стенозе, која доводи до ремоделовања стенозе и снижава ризик од перфорације и крварења. Због високе цене и компликација представља другу линију ендоскопског лечења код рефрактарних стеноза, фистула једњака или перфорација. Још увек не постоје јасне препоруке за примену стентова код деце због разноликости величина и типова стентова који се користе. Мали број студија је анализирао примену пласирања стента код деце са рефрактарним стенозама и показао успешност од 54%, а делимичну успешност од 28% (8). Компликације код примене стентова укључују: миграцију стента, формирање гранулационог ткива, улцерација на месту примене, болове у грудима и отежано дисање.

Ендоскопска инцизиона терапија

Ендоскопска инцизиона терапија (ЕИТ) је опција за рефрактарне стенозе једњака која се може узети у обзир пре извођења хирурушке интервенције. Овај вид лечења подразумева примену електрохируршког ножа који се пласира кроз радни канал ендоскопа. Ова метода се користи код кратких и асиметричних стеноза са тврдим и фибротичним деловима. Показала се ефикасном како код нерепаративних стеноза са успешношћу од 100%, тако и код рефрактарних стеноза где је успешност 61% (9). Најчешћа компликација била је перфорација једњака. С обзиром на проценат компликација, који је већи него код стандардне дилатације, саветује се да ову методу изводи само искусан и добро едукован ендоскописта.

Фармаколошка терапија

Ендоскопија може служити и за примену различитих лекова на месту стенозе и на тај начин омогућити локално дејство лека. Најчешће се изводи инјекцијом триамцинолон ацетата у четири квадранта једњака, након ендоскопске дилатације, чима се утиче на формирање ожиљног ткива на месту анастомозе. Студија на одраслим пацијентима показала је да група која је примила интралезионо триамцинолон ацетат касније захтева мањи број дилатација у односу на групу које их није примила. Код рекурентних стриктура једњака, заједно са стероидима у стенозу је могуће ендоскопски убризгати и митомицин Ц. Он делује тако што инхибира деобу ћелија у ткиву, пре свега фибробласта, чиме се смањује стварање ожиљка. Када се примењује као адјувантна терапија уз дилатацију, убризгавање митомицина Ц код дугачких стеноза може повећати успех дилатације на 85,7%, чиме је могуће избећи хирурушки захват у решавању ових стеноза (10). Са друге стране, постоји бојазан због карциногеног ризика приликом употребе митомицина Ц, као и због непостојања јасних стандарда о дозама и фреквенцији примене.

У закључку можемо рећи да је ендоскопска дилатација једна од првих опција у лечењу стенозе једњака код деце, да представља сигуран и успешан начин лечења, али да успешност у великој мери зависи од типа, локализације и дужине стенозе, као и од броја дилатација и искуства оператора.

Литература

1. Shahein AR, Krasaelap A, Ng K, et al. Esophageal dilation in children: A state of the art review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;76:1-8.
2. Angelino G, Tambucci R, Torroni F, et al. New therapies for esophageal strictures in children. *Curr Opin Pediatr.* 2021;33:503-8.
3. Uygun I, Bayram S. Corrosive ingestion managements in children. *Esophagus.* 2020;17:365-75.
4. Nita AF, Chanpong A, Nikaki K, et al. Recent advances in the treatment of gastrointestinal motility disorders in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;17:1285-300.
5. Marom A, Davidovics Z, Bdolah-Abram T, et al. Endoscopic versus fluoroscopic esophageal dilatations in children with esophageal strictures: 10-year experience. *Dis Esophagus* 2022;36:doac048.
6. Boregowda U, Goyal H, Mann R, et al. Endoscopic management of benign recalcitrant esophageal strictures. *Ann Gastroenterol.* 2021;34:287-99.
7. Fakioglu E, Guney LH, Otgun I. Esophageal dilation through bouginage or balloon catheters in children, as the treatment of benign esophageal strictures: Results, considering the etiology, and the methods. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2023;29:574-81.
8. Sohoulı MH, Alımadađı H, Rohanı P, et al. Esophageal stents for the management of benign esophageal strictures in children and adolescents: A systematic review of observational studies. *Dysphagia.* 2023;38:744-55.
9. Manfredi MA, Clark SJ, Medford S, et al. Endoscopic electrocautery incisional therapy as a treatment for refractory benign pediatric esophageal strictures. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:464-8.
10. El-Asmar KM, Hassan MA, Abdelkader HM, et al. Topical mitomycin C can effectively alleviate dysphagia in children with long-segment caustic esophageal strictures. *Dis Esophagus.* 2015;28:422-7.

13.

Хематоонкологија

Модератор: Проф. др Нада Крстовски

Комодератор: Проф. др Милош Кузмановић

13.1 ИНОВАТИВНЕ ТЕРАПИЈЕ У ПЕДИЈАТРИЈСКОЈ ХЕМАТОЛОГИЈИ И ОНКОЛОГИЈИ

Нада Крстовски, Горан Милошевић

Медицински факултет Универзитета у Београду

Универзитетска дечја клиника, Београд

Педијатријска хематологија и онкологија последњих деценија бележи значајан напредак, не само у погледу преживљавања, већ и у квалитету живота деце оболеле од малигних и хематолошких болести. Захваљујући бољем разумевању биологије тумора и имунског система, развијени су нови терапијски приступи који омогућавају прецизније, ефикасније и мање токсично лечење (1, 2). За разлику од класичне хемотерапије, која делује неселективно на све брзоделеће ћелије, иновативне терапије су: селективније, усмерене на специфичне молекуларне мете, често повезане са мањим бројем нежељених ефеката и прилагођене индивидуалним карактеристикама пацијента (персонализована медицина) (3). Иновативна терапија се може класификовати на имунотерапију, биолошку терапију, циљану терапију и генску и ћелијску терапију док се под термином персонализована терапија подразумева концепт који обједињује све наведене приступе.

Имунотерапија

Имунотерапија представља вид лечења који користи сопствени имунски систем пацијента за препознавање и уништавање малигних ћелија. Најзначајнији облици имунотерапије у педијатрији укључују моноклонска антитела, инхибиторе контролних тачака и CAR-T ћелијску терапију (Табела 1) (4).

- Моноклонска антитела, као што су ритуксимаб, блинатумомаб и динотуксимаб, везују се за специфичне антигене на површини ћелија и доводе до њихове деструкције. Механизми деловања су: директна цитотоксичност, активација имунског одговора, блокада сигналних путева. Примењују се у лечењу лимфома, леукемија, неуробластома и других тумора (4, 5).
- CAR-T терапија представља један од највећих помака у лечењу рефрактерних и рецидивних леукемија. Код ове методе Т лимфоцити пацијента се генетски модификују да препознају туморске ћелије, након чега се враћају у организам и делују као „жива терапија“ (6). Иако је високо ефикасна, повезана је са специфичним нежељеним ефектима као што су синдром ослобађања цитокина и неуротоксичност, што захтева лечење у специјализованим центрима (7).
- Checkpoint инхибитори тј. инхибитори контролних тачака: ови лекови блокирају инхибиционе механизме имунског система, омогућавајући Т-лимфоцитима да делују против тумора (4).

Подгрупа	Мета деловања	Механизам	Примери	Примена
Моноклонска антитела	Површински антигени (CD20, CD19)	Везују се за туморске ћелије → активирају имуни одговор и цитотоксичност	Ритуксимаб, Даратумумаб	Лимфоми, леукемије
CAR-T терапија	Специфични туморски антигени (нпр. CD19)	Генетски модификовани Т лимфоцити препознају и уништавају туморске ћелије	Tisagenlecleucel	Рефрактерна/ релапс акутна лимфобластна леукемија
Биспецифична антитела (BiTE)	CD3 (Т ћелије) + CD19 (тумор)	„Мост“ између Т ћелије и туморске ћелије → директна активација Т ћелија	Блинатумомаб	Акутна лимфобластна леукемија
Checkpoint инхибитори	PD-1, PD-L1, CTLA-4	Уклањају „кочнице“ имуног система → појачавају анти-туморски одговор	Ниволумаб, Пембролизумаб Интерлеукин-2,	Хоџкинов лимфом, солидни тумори
Цитокинска терапија	Имуне ћелије	Стимулација имуног одговора	Интерферон	Ограничена примена

Табела 1. Имунотерапија у педијатријској онкологији

Биолошка терапија

Биолошка терапија обухвата примену супстанци природног порекла или њихових деривата који утичу на биолошке процесе у организму. У педијатријској хематологији, ово укључује примену фактора раста, интерферона и других имуномодулаторних агенаса (8). Фактори раста, као што је G-CSF, користе се за стимулисање продукције неутрофила код пацијената са неутропенијом, чиме се смањује ризик од инфекција и омогућава континуитет цитотоксичне терапије. Цитокини се користе се за модулацију имуног одговора, али су данас ограничени због нежељених ефеката. Диференцијациона терапија је посебно значајна код одређених леукемија, где подстиче сазревање малигнућ ћелија. Биолошка терапија има важну улогу и у лечењу неких не-малигнућ хематолошких болести. Ту нпр спадају агонисти тромбоектинских рецептора (ромиплостин, елтромбопаг), који стимулишу коштану срж да производи више тромбоцита и рекомбинантни фактори коагулације, фактори VIII и IX, који замењују недостајуће протеине у крви.

Циљана терапија

Циљана терапија подразумева примену лекова који делују на специфичне молекуларне мете у ћелијама тумора. За разлику од класичне хемотерапије, која делује неселективно, циљана терапија омогућава већу ефикасност уз мање нежељених ефеката (3, 9). Ту спадају тирозин-киназни инхибитори који се користе у лечењу хроничне мијелоидне левкемије и неких других малигнитета (NTRK инхибитори), инхибитори сигналних путева (mTOR, MEK, ALK), инхибитори ангиогенезе (Табела 2). Такође у ову групу лекова спадају и инхибитори ензима укључених у поправку ДНК тзв PARP инхибитори (Poly ADP-ribose polymerase) доводећи до њихове селективне смрти. Код тумора са дефектом у поправци ДНК (нпр. BRCA мутације) блокада PARP доводи до акумулација оштећења ДНК и смрти ћелије. Ово је класичан пример тзв „synthetic lethality“ концепта да две појединачне промене саме по себи нису фаталне за ћелију, али њихова комбинација доводи до смрти ћелије (9). Увођење молекуларне дијагностике омогућило је прецизнију селекцију пацијената за ову врсту лечења, што представља основу персонализоване медицине (3).

Подгрупа	Мета деловања	Механизам	Примери лекова	Примена
Тирозин-киназни инхибитори (TKI)	Тирозин-киназни рецептори	Блокирају сигнале раста и пролиферације	Иматиниб, Дасатиниб	CML, Ph+ ALL
Инхибитори сигналних путева	mTOR, MEK, ALK	Инхибирају унутарћелијске сигналне каскаде	Еверолимус Траметиниб	Тумори са специфичним мутацијама
PARP инхибитори	Ензими поправке ДНК	Онемогућавају репарацију ДНК → смрт ћелије	Олапариб, Нирапариб	BRCA/HRD тумори
Антиангиогени лекови	VEGF/VEGFR	Спречавају стварање нових крвних судова	Бевацизумаб	Солидни тумори
ALK инхибитори	ALK рецептор	Блокирају онкогени сигнал	Кризотиниб	Неуробластом ALK+ тумори
BRAF/MEK инхибитори	MAPK пут	Инхибирају раст тумора	Вемурафениб, Дабрафениб	Тумори са BRAF мутацијом
CDK инхибитори	Циклин-зависне киназе	Заустављају ћелијски циклус	Палбоциклиб	Истраживања/ селектовани случајеви

Табела 2. Циљана терапија у педијатријској хематологији и онкологији

Генска и ћелијска терапија – „лечење на нивоу ДНК“

Генска терапија и генетски модификоване ћелије омогућавају исправљање генетских дефеката који доводе до болести, што је већ нашло примену код неких наследних анемија и имунодефицијенција (10). Терапија матичним ћелијама је увелико нашла своје место у хематоонкологији. Будућност педијатријске хематологије и онкологије заснива се на даљем развоју генске терапије и нових имунотерапијских приступа

Персонализована медицина

Савремени приступ лечењу подразумева индивидуализацију терапије на основу: генетског профила тумора (секвенцирање генома), биомаркера и одговора на терапију (минимална резидуална болест – МРД) . Развој нових биомаркера омогућиће бољу процену ризика, праћење одговора на терапију и рано откривање рецидива. Такође, очекује се да ће комбинација различитих терапијских приступа довести до даљег побољшања исхода лечења (3, 9). Кључна идеја је „прави лек за правог пацијента“

Улога лекара примарне здравствене заштите

Лекари у примарној здравственој заштити имају кључну улогу у раном препознавању симптома, благовременом упућивању пацијената и праћењу током и након лечења. Познавање основа иновативних терапија омогућава бољу комуникацију са терцијарним центрима и адекватну подршку пацијентима (5).

Закључак

Иновативне терапије значајно су унапредиле лечење деце са хематолошким и онколошким болестима. Имунотерапија, биолошка и циљана терапија представљају основу савременог лечења, док будућност доноси даљи развој персонализованих приступа и генске терапије (3, 9).

Литература

1. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378:439–48.
2. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med.* 2018;379:64–73.
3. Mullighan CG. Genomic characterization of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol.* 2020;57(1):10–17.
4. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med.* 2021;385:1541–52.
5. O’Leary M, Krailo M, Anderson JR, et al. Progress in pediatric oncology: recent advances. *J Clin Oncol.* 2022;40(22):2437–45.
6. Louis CU, Savoldo B, Dotti G, et al. Advances in cellular therapy for pediatric malignancies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17:455–70.
7. Ladle BH, Li Y, Phillips MJ, et al. Biomarkers and precision medicine in pediatric oncology. *Nat Med.* 2023;29:1234–42.
8. Mackall CL, Miklos DB. CNS complications of CAR-T therapy and management. *Blood.* 2021;138(21):1938–48.
9. Brown PA, Shah B, Advani A, et al. Novel therapies in pediatric leukemia. *Blood.* 2022;140(9):1013–26.
10. Park JR, Bagatell R, London WB, et al. Children’s Oncology Group’s 2013 blueprint for research: neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:985–93.

13.2 ХЕРЕДИТАРНЕ АНЕМИЈЕ

Милош Кузмановић

*Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“
Медицински факултет Универзитета у Београду*

Херeditарне анемије су хетерогена група болести која настају као последица мутација гена који су одговорни за интегритет еритропоезе (ћелијска мембрана - цитоскелет, енергетски метаболизам, структура хемоглобина, структура генома у еритробластима,) или као део системских генетичких обољења као што су Дајмонд Блекфанов (Diamond Blackfan) синдром и Пирсонов (Pearson) синдром.

Урођена сфероцитоза

Урођена сфероцитоза (УС) је једна од најчешћих урођених хемолизних анемија. С обзиром на то да се карактеристике УС - спленомегалија, хемолиза и зависност од трансфузија - не испољавају у истом степену код свих оболелих, прецизну честалост није могуће установити. На основу доступних података процењује да је учесталост у Северној Америци и Европи око 1/5-2.000 у општој популацији. Учесталост УС у Кини је значајно мања и процењује са на 1/70.000 у општој популацији. Код око 75% оболелих наслеђивање је аутозомно доминантно, док је код осталих рецесивно или је последица нових мутацијама (1, 2).

Патофизиологија хемолизе код урођене сфероцитозе

Еритроцити напуштају синусоиде коштане сржи у облику биконкавних ћелија без једра дискоидног облика (дискоцити), са већом површином мембране у односу на запремину. Ова карактеристика, уз специфичну конструкцију цитоскелета еритроцита, омогућава флексибилност приликом проласка кроз микроциркулацију, пре свега у слезини. Због особине да имају већу површину мембране у односу на запремину, при проласку кроз микроциркулацију промена облика се одвија без промене запремине. Уколико постоји мутација протеина цитоскелета еритроцита долази до смањене флексибилности и губитка делова мембране у облику микровезикула. На тај начин настају сфероцити, који не могу да прођу кроз микроциркулацију у слезини, због чега се превремено разграђују (1,3).

Клиничка слика урођене сфероцитозе

На основу степена хемоллизе препозната су четири клиничка облика УС:

1. Блага УС – постоји код око 20-30% оболелих и одликује се компензованом хемоллизом, благом анемијом или нормалним вредностима хемоглобина, као и умереном ретикулоцитозом.
2. Умерена УС – карактерише се анемијом у распону 80-110г/Л, ретикулоцитозом од 6-10%, а спеномегалија се налази код око половине болесника. Овај облик УС има око 60-70% болесника.
3. Умерено тешка УС – одликује се вредностима хемоглобина 60-80г/Л, ретикулоцитозом од преко 10% и потребом за регуларним трансфузијама концентрованих еритроцита. Налази се код око 10% оболелих.
4. Тешка УС – одликује се израженом хемоллизом и потребом за честим трансфузијама, а препознаје се најчешће од неонаталног узраста.

Дијагностика урођене сфероцитозе

Код значајног броја оболелих постоји податак о позитивној породичној анамнези, било као дефинисана дијагноза или податак о трансфузијама, спленектомији и/или билијарној калкулози у млађем животном добу. Цитолошки преглед периферне крви и налаз сфероцита нису специфични за УС, јер сфероцити могу да постоје код аутоимуне хемолизне анемије, дефицита глукозо 6 фосфат дехидрогеназе или код микроангиопатских хемолизних анемија. Поред ретикулоцитозе и биохемијских параметара хемоллизе, у прилог дијагнозе УС су и повећана концентрација хемоглобина у еритроцитима (MCHC) као и повећана вредност RDW. Тест осмотске резистенције је непозудан код 10-20% оболелих. Лажно негативни резултати могу да постоје код дефицита гвожђа и холестазае. Лажно позитивни тест осмотске резистенције може да постоји код урођене елиптоцитозе и аутоимуне хемолизне анемије. Тест са 5-еозин-малеамидом, који се изводи методом проточне цитометрије, знатно је сензитивнији од метода које физички мере фрагилност еритроцита, али је позитиван и код херидитарне елиптоцитозе. Могућност прецизне дијагностике је генетичка анализа секвенционирањем генома (4).

Генетска основа урођене сфероцитозе

Генетска основа УС је хетерогена, али је патофизиолошки поремећај исти. Мутације се догађају у генима који кодирају протеине цитоскелета еритроцита, и то: α и β спектрини, анкирин-1, Band 3 и 4.2 протеин. Код око 25% оболелих мутације постоје у више од једног гена. Дефекти у протеинима који кодирају ови гени доводе до ослабљене везе цитоскелета са мембраном еритроцита, смањене еластичности мембране и губитком делова мембране у виду микровезикула и формирањем

сфероцита. Заступљеност мутација у овим генима разликује се од географског подручја (1).

Компликације урођене сфероцитозе

Компликације УС су билијарана калкулоза и последично, могућност панкреатитиса. Инфекција вирусом parvoB19 доводи до апластичне кризе која се одликује наглим погоршањем анемије, али без повећања билирубина И ретикулоцита (за разлику од хемолитичке кризе). Апластична криза настаје због лизирања еритробласта у коштаном сржи, који имају рецепторе за parvo B19.

Спленектомија

Спленектомија је индикована код потреба за сталним трансфузијама, спленомегалије, и билијарне калкулозе. Не препоручује се пре шесте године живота.

Поремећаји енергетског метаболизма у еритроцитима

Синтеза аденозин три фосфата (АТФ) у еритроцитима се одвија посредством анаеробног метаболизма – гликолизе и пентозног шанта - с обзиром на то да еритроцити немају митохондрије, што је јединствена околност у ћелијама сисара. Дефицит неког од ензима који сачињавају ове метаболичке путеве доводи до настанака урођених несфероцитних хемолитичких анемија. Најчешће се налази дефицит глукозо 6-фосфат дехидрогеназе (Г6ПД), која доводи до интермитентне хемолитичке кризе при излагању оксидативном стресу (инфекције, поједини лекови и храна). Друга по учесталости је дефицит пируват киназе (ПК), која се испољава као хронична хемолитичка различитог интензитета. Спленектомија код болесника с ПК смањује интензитет хемолитичке кризе (5).

Поремећаји хемоглобина

Генетички условљени поремећаји хемоглобина могу бити квантитативни – таласемије или квалитативни – анемија српастих ћелија.

Таласемије

Таласемије су хетерогена група урођених хемолитичких анемија које настају због неадекватне синтезе глобинског ланца, а деле према типу глобинског ланца који недостаје - α и β таласемије. Патогенеза је истоветна без обзира на тип глобинског ланца који недостаје. Небалансирана синтеза глобинских ланаца доводи до преципитације глобинског ланца који је у вишку. Ови преципитати генеришу слободне радикале кисоника, који доводе до оштећења ћелијске мембране, односно протеина цитоскелета еритроцита. Код болесника с β таласемијом агрегати протеина

су токсични за еритроидне прекурсоре у коштаног сржи, што доводи до неефикасне еритропоезе. Еритроцити који су оштећени на овај начин превремено се разграђују у слезини или интраваскуларно.

Таласемије се налађују рецесивно. Носиоци мутираних гена имају благу анемију, која не захтева трансфузиолошку потпору. Значај препознавања и дијагностике таласемија је диференцијална дијагноза према сидеропенијској анемији или анемији због хроничне инфламације. Дијагноза се поставља електрофорезом хемоглобина, уз одређивање концентрације феталног хемоглобина. Дијагностика се може допунити генетичким испитивањима – секвенционирањем генома.

Најчешћи таласемијски синдром у Србији је β таласемија, односно, хетерозиготно стање мутираног гена за β глобински ланац. Учесталост је око 1.9% у општој популацији, а најчешће се налази хемоглобин Лепоре. У крвној слици се налази микроцитоза са нормалним или чешће повишеним бројем еритроцита. Анемија код хетерозигота за β таласемију се не коригује применом препарата гвожђа, што је једна од индикација за испитивање у правцу таласемијских синдрома (6, 7).

Анемија српастих ћелија

Анемија српастих ћелија (енгл. Sick cell disease) настаје због формирања хемоглобина С (HbS). Ова варијанта β глобинског ланца настаје због тачкасте мутације која доводи до замене глутаминске киселине валином. Хемоглобин S се полимеризује при сниженим вредностима парцијалног притиска кисеоника, доводећи до хемолize и микроваскуларних компликација. Анемија српастих ћелија у нашем окружењу није актуелна. Међутим, у неким срединама као што су земље Субсахарске Африке, Сједињене Америчке Државе, Француска и Велика Британија скрининг на HbS се спроводи на рођењу са циљем раног збрињавања специфичних здравствених компликација.

Конгениталне дисеритропетске анемије

Конгениталне дисеритропетске анемије (енгл. Congenital dyserythropoetic anemia – CDA) су хетерогена група болести које настају због урођеног поремећаја диференцијације еритробласта. Лабораторијски се CDA испољавају анемијом, различитим степеном хемолize, спленомегалијом и последицама оптерећења гвожђем. Поједни облици могу да се испоље тек у одраслом животном добу. С озиром на то да су у питању ретки облици анемија, важна је диференцијална дијагноза према чешће заступљеним урођеним хипопродиферативним анемијама, као и према стеченим, клонским болестима коштане сржи (мијелодиспластичне неоплазме) (8).

Системски генетички поремећаји који се испољавају као урођене анемије Дајмонд Блекфанов синдром

Дајмонд Блекфанов синдром (ДБА) најчешће је последица мутација протеина и/или рибонуклеинских киселина одогворних за биогенезу рибозома. Хематолошки се испољава као урођена еритробластопенија (што је и један од синонима за ову болест), а препознаје се у првим недељама живота као макроцитна хипопротрофативна анемија. Еволуција анемије је различита – код неких болесника долази до престанка зависности од трансфузиолошке потпоре, спонтано или уз примену преднизолонa. Поред еритробластопеније, код болесника с ДБА постоји значајан број удружених аномалија, као и склоност ка развоју хематолошких неоплазми, остеосаркома и карцинома колона.

Пирсонов синдром

Пирсонов синдром настаје због великих делеција митохондријалних гена, а испољава се као хипопротрофативна анемија код деце у првој години живота, праћена значајним бројем мултисистемских поремећаја. Најчешће се Пирсонов синдром испољава прво као изолована анемија. До спонтане резолуције анемије долази код око две трећине оболелих, док други поремећаји – лактична ацидоза, инсуфицијенција егзокриног панкреаса, ненапредовање, хипотонија, Фанконијев синдром и срчана инсуфицијенција имају прогресиван ток (10).

Литература

1. Turpaev K, Bovt E, Shakhidzhanov S, et al. An overview of hereditary spherocytosis and the curative effects of splenectomy. *Front Physiol.* 2025;16:1497588.
2. Wang C, Cui Y, Li Y, et al. A systematic review of hereditary spherocytosis reported in Chinese biomedical journals from 1978 to 2013 and estimation of the prevalence of the disease using a disease model. *Intractable Rare Dis Res.* 2015;4:76-81.
3. Corrons JLV, Casafont LB, Frasnado EF. Concise review: how do red blood cells born, live, and die? *Ann Hematol.* 2021;100:2425-33.
4. Wu Y, Liao L, Lin F. The diagnostic protocol for hereditary spherocytosis-2021 update. *J Clin Lab Anal.* 2021;35:e24034.
5. Luzzatto L. Diagnosis and clinical management of enzymopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021;2021:341-52.
6. Harteveld CL, Achour A, Arkesteijn SJG, et al. The hemoglobinopathies, molecular disease mechanisms and diagnostics. *Int J Lab Hematol.* 2022;44 Suppl 1(Suppl 1):28-36.
7. Pavlovic S, Urosevic J, Poznanic J, et al. Molecular basis of thalassemia syndromes in Serbia and Montenegro. *Acta Haematol.* 2005;113:175-80.
8. Iolascon A, Andolfo I, Russo R. Congenital dyserythropoietic anemias. *Blood.* 2020;136:1274-83.
9. Wlodarski MW, Vlachos A, Farrar JE et al. Diagnosis, treatment, and surveillance of Diamond-Blackfan anaemia syndrome: international consensus statement. *Lancet Haematol.* 2024;11:e368-e382.
10. Yoshimi A, Ishikawa K, Niemeyer C et al. Pearson syndrome: a multisystem mitochondrial disease with bone marrow failure. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17:379.

14.
***Развојна педијатрија са
адолесцентном
медицином***

Модератор: Проф. др Александра Стојадиновић

14.1 СОЦИЈАЛНЕ МРЕЖЕ И ЗДРАВЉЕ МЛАДИХ

Александра Стојадиновић

Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине

Социјалне мреже или социјални медији (СМ) су компјутерски програми који омогућавају људима да комуницирају и деле информације преко интернета, користећи компјутер или мобилни телефон. У информатичком смислу, социјалне мреже су веб-сајтови и апликације које омогућавају корисницима да се повежу, комуницирају, деле информације и остварују интерперсоналне односе.

Данашњи адолесценти, рођени између 2007. и 2016. године, у контакту су са дигиталним технологијама од најранијег детињства и у литератури се називају дигиталним домороцима (енг. digital natives). Паметни телефони су постепено ушли у живот читаве популације, укључујући и адолесценте који их користе од детињства. Према истраживању спроведеном у САД, проценат деце узраста до 8 година која користе мобилне телефоне порастао је са 38% (2011.) на 72% (2013.), а удео деце узраста до 2 године која их користе са 10% на 38% (1). Иако већина социјалних медија има узрастна ограничења (13 година) чак 13% родитеља деце узраста до 11 година наводи да њихово дете користи ТикТок, 10% Снепчет (енг. Snapchat) и 5% Инстаграм (2).) Када се посматра популација адолесцента, Јутјуб (енг. YouTube) је најпопуларнија друштвена мрежа међу младима; користи га 90% адолесцената, а након њега следе Тик Ток, (61%), Инстаграм (60%) и Снепчет (55%) (2). Према подацима из 2024. године, око 70% адолесцената у САД посећује Јутјуб свакодневно, а 15% константно. Једна трећина адолесцената је на некој од друштвених мрежа скоро стално. Према резултатима HBSC (Health Behaviour School Survey) за 2021/2022. годину за Европу, Централну Азију и Канаду, 36% петнаестогодишњака је континуирано у онлајн контакту са пријатељима и другима, чешће девојке (44%), него младићи (34%). У Србији је у континуираном онлајн контакту чак 63% девојака и 46% младића (3).

Утицај друштвених мрежа на здравље и благостање адолесцента зависи од начина на који их користе, од времена проведеног на друштвеним мрежама, као и од индивидуалних карактеристика адолесцента и окружења у којем живи. Оне имају потенцијал да утичу на адолесценте и позитивно и негативно.

Позитиван утицај социјалних медија

Социјалне мреже односно медији омогућавају адолесцентима да комуницирају, размењују идеје, покажу своје способности, буду креативни, да се повежу са вршњацима и успоставе пријатељства са различитим групама вршњака. Преко социјалних мрежа адолесценти могу да дођу до информација и да стекну различите вештине и знања. У ситуацијама када се суоче са проблемима адолесценти могу да добију подршку и корисне савете, укључујући и савете везане за здравље или здравствене услуге које су им потребне. Овака подршка може да буде посебно значајна за адолесценте који су маргинализовани.

Категорије корисника социјалних медија

У оквиру HBSC студије дефинисане су четири категорије корисника социјалних мрежа или социјалних медија на основу учесталости употребе социјалних медија и симптома проблематичне употребе ових медија: неактивни корисници – једном недељно или ређе имају контакт са другима и немају симптоме проблематичне употребе социјалних мрежа; активни корисници – имају свакодневне контакте са другима али не све време и немају симптоме проблематичне употребе социјалних медија; интензивни корисници- имају онлајн контакт са другима скоро све време током дана и немају симптоме проблематичне употребе социјалних мрежа; проблематични корисници – имају шест или више симптома проблематичне употребе социјалних мрежа независно од онлајн контакта са другима. Проблематична употреба социјалних мрежа је процењивана помоћу скале за процену поремећаја употребе социјалних медија (енг. Social Media Disorder Scale) (4).

Симптоми проблематичне употребе социјалних медија јесу: 1) адолесцент редовно не може да размишља ни о чему другом осим о томе када ће поново моћи да користи социјалне мреже (прекупираност); 2) редовно осећа незадовољство јер жели да на друштвеним мрежама проводи више времена (толеранција); 3) често се осећа лоше када не може да користи друштвене мреже (симптоми апстиненције); 4) покушао је да проводи мање времена на социјалним мрежама, али није успео (истрајност); 5) редовно занемарује друге активности (нпр. хоби, спорт, школске задатке) јер је желео да користи друштвене мреже (замена); 6) често има сукобе са другима због употребе социјалних мрежа (проблеми); 7) редовно лаже родитеље и пријатеље о дужини времена које проводи на социјалним мрежама; 8) често користи социјалне мреже да би избегао непријатна осећања (избегавање), 9) имао је озбиљне конфликте са родитељима, братом, сестром, пријатељима, партнером због употребе социјалних мрежа (конфликт). Према резултатима HBSC, оквиру целог узорка који је обухватио око 280.000 адолесцената узраста 11 до 15 година у 44 земље, знаке проблематичне употребе социјалних мрежа имало је 11% адолесцената, док је у Србији знаке проблематичне употребе социјалних мрежа имало 10% испитаника (4).

Негативан утицај социјалних медија

Социјални медији и спавање

Резултати HBSC су показали да постоји повезаност између употребе социјалних мрежа и обрасца спавања. Неактивни корисници СМ дуже су спавали, раније одлазили у кревет и имали мањи социјални „дет-лег“, односно несклад између свог биолошког сата и дневних обавеза, као што је школа или посао, у односу на активне кориснике, али разлика није била статистички значајна. Интензивни корисници и проблематични корисници СМ су краће спавали, касније одлазили на спавање радним данима и викендом и имали су значајан несклад између биолошког сата и дневних обавеза (5).

Према подацима National Health Interview Survey-Teen (NHIS-Teen) којим су обухваћени адолесценти узраста 12 до 17 година у САД, око 50,4% адолесцента је проводило 4 или више сати уз екране (ТВ, паметни телефон, рачунар, друге електронске уређаје). Они су ређе били физички активни, имали су мање одмора и неправилан режим спавања у поређењу са адолесцентима који ји су користи екране мање од 4 сата дневно (6). Предуго време проведено уз екране је повезано са каснијим одласком на спавање, недовољно дугим спавањем, лошијим квалитетом сна, слабијом концентрацијом и умором током дана и поремећајима циркадијалног ритма.

Социјални медији и физичка активност

Социјални медији имају комплексан дуални утицај на физичку активност адолесцената. Они могу да делују као фактор који утиче на смањење физичке активности услед вишесатне употребе социјалних медија сваког дана или могу да подстакну адолесценте на физичку активност кроз објаве („постове“) које промовишу фитнес, онлајн заједнице које подржавају физичку активност или услед инспирације коју адолесценти добијају од инфлуенсера. Умерена употеба социјалних мрежа је повезана са бољом, а претерана са смањеном физичком активношћу (7).

Социјални медији и пушење

Према подацима из Велике Британије, код адолесцената узраста 10 до 17 година који више од 7 сати дневно користе ове медије постоји 5 пута већи ризик да започну употребу цигарета и четири пута већи ризик да започну употребу е-цигарета (8). Социјални медији повећавају ризик за пушење кроз нормализацију употребе никотина уз садржаје које постављају млади, кроз рекламирање преко инфлуенсера и кроз излагање промоцијама дуванских производа које су усмерене на младе. Садржаји у којима се ово приказује су широко распрострањени на социјалним медијима, а употреба ови производа се чешће се приказује у позитивном него у негативном светлу.

Социјални медији и употреба алкохола

Према подацима Миленијумске кохортне студије (Millenium Cohort Study, MCS) у Великој Британији, време које су адолесценти узраста 14 година проводили на социјалним мрежама/медијима је било повезано са већом вероватноћом да адолесценти у узрасту од 17 година користе алкохол и да имају епизоде прекомерне употребе алкохола (5 или више пића у низу). Адолесценти који су проводили на социјалним мрежама више од 2 сата дневно имали су 2 пута већу вероватноћу да су током претходних 30 дана користил алкохол и три пута веће шансе да су имали прекомерну епизодну употребу алкохола. Ефекат је би израженији код девојака него код младића (9).

Адолесценти употребу алкохола “уче” посматрајући и опонашајући понашање других као и последице њиховог понашања. Вршњаци, постављањем различитих садржаја на СМ, могу да инспиришу и мотивишу адолесценте да почну да користе алкохол. Други могући разлог за повезаност између употребе СМ и алкохола јесте да су адолесценти често изложени рекламирању алкохола на социјалним мрежама.

Социјални медији и поремећаји исхране

На социјалним мрежама се често промовишу нереални стандарди лепоте, попут мршавости, што адолесценте може да подстакне на држање дијета, гладовање и претерану физичку активност (10). Инстаграм и Тик Ток алгоритми прилагођавају садржај односу на претходну активност корисника. Због тога могу да функционишу као зачарани круг: ако особа почне да гледа штетан садржај, добијаће све већи број сличних садржаја. Када социјална мрежа буде преплављена садржајима који се односе на изглед, телесну масу, храну, за корисника постаје веома тешко да се томе одупре, што може да буде један од фактора који доприносе настанку поремећаја исхране. Ипак треба истаћи да утицај СМ на изглед код адолесцента може да буде двојак. Профили који подстичу позитивну слику тела и који подржавају различит изглед тела као нормалан, су повезани са побољшаним расположењем код девојака и задовољством својим телом.

Закључак

Утицај СМ на здравље адолесцената зависи од многих фактора, као што су дужина времена коју адолесцент проводи на СМ, садржаји које прати, активности на мрежама и интеракција које остварује и степена у ком коришћење СМ ремети активности које су значајне за здравље.

Интервенције усмерене на спречавање негативног утицаја социјалних медија на здравље адолесцента требало би да буду прилагођене узрасту и полу

адолесцента и културним нормама друштва у којем адолесцент живи. Требало би да буду усмерене на развијање дигиталне писмености, промовисање здравих стилова живота и пружање подршке адолесцентима који су у ризику за проблематичну употребу социјалних медија.

Литература

1. Rideout V, Saphir M, Pai S, Rudd A. Zero to eight: Children's media use in America 2013. Доступно на: <https://www.common sense media.org/sites/default/files/research/report/zero-to-eight-2013.pdf>
2. Pew Research Center: Teens, Social Media and Technology 2024. Dostupno na: <https://www.pewresearch.org/internet/2024/12/12/teens-social-media-and-technology-2024/>; преузето 12.3.2026
3. Гудељ Ракић Ј, Јовановић В, Килибарда Б и сар. Резултати истраживања понашања у вези са здрављем деце школског узраста у Републици Србији 2022. године (Health Behaviour in School-aged Children Survey, HBSC). Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батум”, Београд, 2023; 64.
4. Boniel-Nissim M, Marino C, Galeotti T, et al. A focus on adolescent social media use and gaming in Europe, central Asia and Canada. Health Behaviour in School-aged Children international report from the 2021/2022 survey. Volume 6. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2024:31.
5. Dostupno na: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/f787fae6-e564-477c-a0e6-d54f24b38f0b/content>; преузето 28.2.2026.
6. Boniel-Nissim M, Tynjälä J, Inchley J, van den Eijnden RJ, et al. Adolescent use of social media and associations with sleep patterns across 18 European and North American countries. Sleep Health. 2023;9:314–21.
7. Zablotsky B, Ng AE, Black LI, et al. Associations Between Screen Time Use and Health Outcomes Among US Teenagers. Prev Chronic Dis 2025;22:240537.
8. Wang W, Wang J, Liu Y. et al. Exploring the relationship between physical activity and social media addiction among adolescents through a moderated mediation model. Sci Rep. 2025;15(1):22209
9. Laverty AA, Parnham JC, McKee M, et al. Social media use and child cigarette smoking and e-cigarette use: A cohort study 2015–2023. Tob Induc Dis. 2025;23. Kaur Purba A, Henderson M, Baxter A, et al. The relationship between time spent on social media and adolescent alcohol use: a longitudinal analysis of the UK Millennium Cohort Study, Eur J Public Health. 2023;33: 1043–51.
10. Chung A, Vieira D, Donley T, et al. Adolescent peer influence on eating behaviors via social media: scoping review. J Med Internet Res 2021;23:e19697.

14.2 ДРУШТВЕНЕ МРЕЖЕ И МЕНТАЛНО ЗДРАВЉЕ МЛАДИХ

Миодраг Станковић

Медицински факултет Универзитета у Нишу,

Центар за заштиту менталног здравља, УКЦ Ниш

Дигитална комуникација и друштвене мреже су интегрални део свакодневног живота адолесцената и младих одраслих особа. У последњих десет година развоја интернета и вештачке интелигенције значајно је трансформисан начин остваривања социјалних односа, односно стварања парасоцијалне реалности (претерана везиваност за дигиталног партнера), све до условљавања и нових психијатријских дијагноза (нпр. зависност од екрана, интернета, online куповине). Иако се друштвене мреже често у јавном дискурсу представљају као примарни узрок погоршања менталног здравља деце и младих, савремена литература указује на знатно сложенији и вишедимензионални однос између дигиталне комуникације и менталног функционисања (1).

Актуелни истраживачки фокус је усмерен на питање: „да ли друштвене мреже штете менталном здрављу младих, у којим околностима, код којих појединаца и путем којих механизма?“. Истовремено, објективан приступ отвара и питања да ли дигитална комуникација може имати и заштитне ефекте (1).

Повезаност друштвених мрежа и психолошког дистреса

Доступна литература јасно указује да интензивна или проблематична употреба друштвених мрежа може бити повезана са повећаним нивоима депресивности, анксиозности код адолесцената и младих одраслих (2-5). Међутим, важно је нагласити да су ови ефекти релативно мали у општој популацији, али клинички значајнији код психолошки рањивих адолесцената (1). Најчешће идентификовани механизми укључују социјално поређење са идеализованим вршњацима, изложеност дигиталном насиљу (eng. cyberbullying), потребу за екстерном валидацијом (нпр. „лајкови“, коментари), поремећаје циркадијалног ритма услед ноћне употребе уређаја, компулзивне обрасце проверавања садржаја (3-5).

Проблематична употреба дигиталних технологија подразумева се образац понашања који карактерише губитак контроле над употребом, преокупираност дигиталним садржајем, наставак коришћења упркос негативним последицама и функционално оштећење у свакодневном животу (нпр. у социјалном, академском или професионалном домену) (5). Образац је близак бихејвиоралним зависностима и често укључује елементе емоционалне регулације путем дигиталних медија (нпр. коришћење за смањење анксиозности, беса или усамљености). Кључно је нагласити да није сама време (нпр. време проведено online) примарни предиктор неповољних исхода, већ начин на који се дигиталне технологије користе, функција за појединца и очувана способност вољног обустављања коришћења (1,5).

Само мерење времена проведеног online има ограничену предиктивну вредност, за разлику од бихејвиоралних образаца (квалитативни аспект) коришћења, који укључују: пасивну конзумацију садржаја, социјално поређење, компулзивно проверавање и избегавање „offline“ интеракција (3,5). Пасивна конзумација садржаја (неинтерактивно коришћење дигиталних платформи, при чему корисник углавном „скролује feed“ и пасивно посматра туђе објаве), је повезана са повећаним осећајем усамљености и депресивности и одсуство реалне социјалне повезаности (3,5). Социјално поређење (процењује сопствени живот, изглед или успех у односу на друге, на основу садржаја који види online), смањење самопоуздање, ствара осећај инфериорности и појачава симптоме депресије ((3). Компулзивно проверавање (често аутоматско проверавање нотификација, порука, друштвених мрежа), доводи до краткотрајног олакшања непријатности, али брзо враћа неодојиву потребу (5). Коришћење online комуникације помаже анксиозним адолесцентима да избегну директне социјалне контакте и смање анксиозност у реалним ситуацијама, а избегавање реалних (eng. „offline“) интеракција дугорочно је повезано са смањења квалитета социјалних веза, слабљењем социјалних вештина, повећање социјалне анксиозности и доживљаја усамљености и дугорочне изолације (1,3-5). Сви наведени обрасци су значајно повезани са симптомима депресије и анксиозности (3,5). Додатно, индивидуални фактори, као што су већ постојећа психолошка вулнерабилност (нпр. депресивност, социјална анксиозност), дисфункционални стилови регулације емоција и потреба за социјалном валидацијом, значајно обликују однос између дигиталне употребе и менталног здравља (1,4). Другим речима, исти ниво дигиталне активности може имати заштитни или штетни ефекат у зависности од психолошког профила корисника и контекста употребе (1,4).

Општи закључак је да проблематична употреба не произилази из саме технологије, већ из њеног коришћења као замене за адаптивне стратегије суочавања и реалне социјалне односе (1,5).

Екстремни ризици коришћења друштвених мрежа

Друштвене мреже и шире интернет заједнице могу допринети ширењу насилних образаца понашања код рањивих појединаца. Постоје online заједнице и форуми нормализују и романтизују насиље, уз укључујући глорификацију претходних починилаца и наративе о „хероизацији“ кроз чин насиља преа другима и/или према себи. Такви садржаји подстичу процес идентификације, антисоцијално учења и валидацију насилног понашања (6). У том контексту, описан је имитациони (сорусат) ефекат, где интензивно и сензационалистичко извештавање о насилним инцидентима преко друштвених мрежа може повећати вероватноћу сличних догађаја у кратком временском периоду (7).

Међутим, друштвене мреже саме по себи нису узрок насилног понашања, већ могу представљати катализатор или амплификатор постојећих ризичних фактора (6,7). Кључну улогу имају индивидуалне карактеристике корисника, укључујући претходне менталне поремећаје, фрустрацију, осећај неправде, као и потребу за идентитетом и припадањем (6). Механизми путем којих дигитално окружење може допринети ескалацији ризика укључују: а) алгоритамску амплификацију садржаја, где корисници бивају изложени све екстремнијем материјалу кроз препоруке; б) појачање постојећих уверења без критичког преиспитивања (eng. echo chamber ефекат); в) деиндивидуацију и анонимност, које смањују социјалне инхибиције и олакшавају радикализацију; г) парасоцијалну идентификацију са починиоцима насиља (6).

У контексту развоја вештачке интелигенције (AI) и дигиталних интервенција, додатни изазов представља могућност да алгоритми ненамерно појачају изложеност насилном садржају или немогућност да адекватно реагује на ране сигнале дистреса корисника. Стога, друштвене мреже и дигитално окружење потенцијално могу имати улогу у ескалацији екстремних понашања, али искључиво у интеракцији са постојећим индивидуалним и друштвеним факторима (6,7).

Позитивни ефекти, заштитна улога и потенцијални бенефити друштвених мрежа и дигиталног окружења

Друштвене мреже и шире дигитално окружење могу имати значајну заштитну и фацилитирајућу улогу у менталном здрављу, посебно код социјално изолованих, стигматизованих или маргинализованих група. Њихов потенцијал се огледа у више међусобно повезаних домена: социјалној подршци, доступности информација, развоју идентитета и приступу дигиталним интервенцијама (AI-вођене интервенције). Активна online комуникација доприноси осећају повезаности и смањењу усамљености, за разлику од пасивне употребе (1,3). Дигиталне платформе омогућавају одржавање и проширење социјалних мрежа, укључујући контакт са вршњацима било где у свету, породицом приликом одвајања и са заједницама које деле слична искуства (нпр. форуми за за ментално здравље). Активна партиципација (комуникација, дељење садржаја, интеракција) повезана је са већим осећајем припадности и смањењем усамљености, за разлику од пасивне конзумације садржаја која може имати неутралне или негативне ефекте (1,3). Овај аспект је посебно важан за особе са ограниченим приступом реалним вршњачким социјалним мрежама (1,2).

Потенцијални бенефити дигиталног окружења се огледају у контексту AI-посредованих интеракција и дигиталне психотерапије. Дигитално окружење повећава доступност психоедукативних садржаја и омогућава раније препознавање симптома путем информација о менталном здрављу и алата за самопроцену (нпр. PHQ-9), чиме се смањују баријере за тражење помоћи, нарочито у срединама са

израженом стигматизацијом менталних поремећаја (1). Друштвене мреже и дигиталне платформе представљају кључну инфраструктуру за имплементацију интервенција заснованих на доказима, укључујући дигиталну когнитивно-бихејвиоралну терапију (КВТ), вођене самопомоћне програме и АИ-асистирани системи. У савременим истраживањима, АИ-конверзацијски агенти и дигиталне терапије могу допринети смањењу симптома депресије и анксиозности, посебно у благим до умереним случајевима (8,9). Млади узраста од 16 до 25 година, који су у великој мери урођени у дигитално окружење, изгледа да су најотворенији за коришћење платформи вештачке интелигенције за психолошку подршку (9). У том контексту, дигитално окружење не представља само контекст комуникације, већ и потенцијални терапијски простор. Интеграција друштвених мрежа са АИ алатима омогућава континуирано праћење симптома, персонализацију интервенција и пружање подршке између сесија, чиме се адресира кључни проблем недоступности психотерапије и преоптерећености терапеута (8,9). Такође, дигиталне платформе могу имати улогу у раној детекцији ризика кроз анализу образаца понашања и комуникације (уз одговарајуће етичке и правне оквире), што отвара могућност за правовремену интервенцију (9). Међутим, имплементација ових технологија захтева строгу заштиту приватности, транспарентност и јасно дефинисане границе одговорности (8,9).

У целини, ефекти друштвених мрежа и дигиталног окружења нису искључиво позитивни или негативни, већ зависе од начина употребе, индивидуалних карактеристика корисника, окружења и ширег социјалног контекста (1,3-5,8,9).

Лимитираност разумевања значаја друштвених мрежа код адолесцената

У новијој литератури, све више се напушта поједностављен модел који квантификују време проведено на друштвеним мрежама као примарни предиктор исхода, а фокус се помера на квалитативне обрасце коришћења, индивидуалне разлике, контекст употребе и лонгитудиналне промене (1,4,5). Акцент се ставља на разликовање функције коју друштвене мреже имају за појединца (нпр. социјална подршка наспрам избегавања). Такође, лонгитудиналне студије указују да су ефекти друштвених мрежа често ниског интензитета на нивоу популације, али да имају значајан утицај на специфичне групе, посебно код адолесцената са постојећом психолошком вулнерабилношћу (нпр. депресивност, социјална анксиозност) (1,4). Све је јасније да постоји тенденција да се негативни ефекти друштвених мрежа најизразитији код рањивих младих особа, док су код већине корисника ефекти неутрални или чак позитивни, нарочито када се дигиталне платформе користе за одржавање социјалних односа, изражавање идентитета и тражење подршке, па и терапијских интервенција (1,9).

Све више истраживања прати улогу алгоритама и дигиталних интервенција, укључујући АИ системе који персонализују садржај и потенцијално утичу на обрасце

понашања сваке индивидуе. Са те стране, ови системи могу имати двоструку улогу, као фактор ризика (нпр. кроз појачавање негативних образаца) или као алат за подршку (нпр. детекција дистреса и фацитација пружања помоћи) (8,9).

Закључак

Друштвене мреже представљају комплексан феномен са истовременим ризичним и заштитним потенцијалом. Кључни фактор није сама употреба, већ проблематична употреба, која је повезана са психолошким дистресом и функционалним оштећењем. Насупрот томе, активна и сврховита комуникација може имати заштитну улогу кроз јачање социјалне повезаности и доступности подршке. Разумевање индивидуалних карактеристика, контекста употребе и образаца дигиталног понашања кључно је за развој ефикасних превентивних и интервенционих стратегија. У том оквиру, интеграција дигиталних технологија и AI алата, уз одговарајући надзор и етичке стандарде, представља потенцијал за унапређење доступности и квалитета менталноздравствене подршке, посебно код адолесцената.

Литература

1. *Odgers CL, Jensen MR. Annual research review: Adolescent mental health in the digital age: facts, fears, and future directions. J Child Psychol Psychiatry. 2020;61(3):336-48. doi:10.1111/jcpp.13190.*
2. *Višnjić A, Veličković V, Sokolović D, Stanković M, Mijatović K, Stojanović M, et al. Relationship between the manner of mobile phone use and depression, anxiety, and stress in university students. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(4):697. doi:10.3390/ijerph15040697.*
3. *Keles B, McCrae N, Grealish A. A systematic review: the influence of social media on depression, anxiety and psychological distress in adolescents. Int J Adolesc Youth. 2020;25(1):79-93. doi:10.1080/02673843.2019.1590851.*
4. *Thorisdottir IE, Sigurvinsdottir R, Asgeirsdottir BB, Allegrante JP, Sigfusdottir ID. Longitudinal association between social media use and psychological distress among adolescents. Prev Med. 2020;141:106270. doi:10.1016/j.ypmed.2020.106270.*
5. *Shannon H, Bush K, Villeneuve PJ, Hellemans KGC, Guimond S, Newsome J, et al. Problematic social media use in adolescents and young adults: systematic review and meta-analysis. JMIR Ment Health. 2022;9(4):e33450. doi:10.2196/33450.*
6. *Raitanen J, Oksanen A. Global online subculture surrounding school shootings. Am Behav Sci. 2018;62(2):195-209. doi:10.1177/0002764218755835.*
7. *Towers S, Gomez-Lievano A, Khan M, Mubayi A, Castillo-Chavez C. Contagion in mass killings and school shootings. PLoS One. 2015;10(7):e0117259. doi:10.1371/journal.pone.0117259.*
8. *Fitzpatrick KK, Darcy A, Vierhile M. Delivering cognitive behavior therapy to young adults with symptoms of depression and anxiety using a fully automated conversational agent (Woebot): randomized controlled trial. JMIR Ment Health. 2017;4(2):e19. doi:10.2196/mental.7785.*
9. *Stanković M, Stojanović A. Exploring usability, safety, and preliminary efficacy of novel digital interventions in adolescent psychotherapy: a narrative review. AFMN Biomedicine. 2025;42(4):443-449. doi:10.65641/afmnai-2025-123.*

14.3 ГЕНИТАЛНЕ ИНФЕКЦИЈЕ У ДЕТИЊСТВУ И АДОЛЕСЦЕНЦИЈИ

Зоран Станковић, Катарина Седлецки

Ординација АКУГИН

Центар за едукацију у дечијој и адолесцентној гинекологији,

Болница Еуромедик, Београд

Вулвовагинитис

Вулвовагинитис је најчешће гинеколошко обољење девојчица, а веома је често и код адолесценткиња. У зависности од етиолошког чиниоца инфламаторни процес може да почне на вулви или вагини, али због анатомских и физиолошких особености репродуктивног система у препубертетском узрасту запаљењем су обично захваћена оба органа. У дечијем узрасту је услед недостатка естрогена епител вулве танак и склон мацерацијама и инфекцији. Велике стидне усне немају длачице и поткожно масно ткиво, а мале стидне усне су слабије развијене тако да не постоји заштита интроитуса вагине. Зато се инфекција са вулве брзо шири у вагину, чији је епител такође танак и неотпоран на запаљење (1,2).

Са наступањем пубертета епител вагине постаје под утицајем естрогена дебљи, а у епителним ћелијама се накупља гликоген. Тиме се стварају услови за развој колонија лактобацилуса које продукују млечну киселину и повећавају киселост вагиналног секрета, што онемогућава неконтролисани раст других микроорганизама.

Упоредо са сазревањем репродуктивног система током пубертета, вагинална секреција постаје обилнија - појављује се физиолошка леукоореја. Тај секрет представља мешавину течности настале трансудацијом кроз вагиналне зидове и секрета жлезда грлића материце. Физиолошка леукоореја је најчешћи разлог појачане вагиналне секреције код девојака пубертетског узраста. Она, међутим, смањује киселост у вагини и може да предиспонира настанак инфекције (1,3,4).

Симптоми и клиничке манифестације вулвовагинитиса

На вулвовагинитис указују болна осетљивост спољашњих гениталија, пецкање, свраб, тегобе при мокрењу и присуство гениталног секрета неуобичајене боје и мириса. Клиничким прегледом могуће је на спољашњим гениталијама запазити хиперемију, едем, ексоријације и ефлоресценције различитих карактеристика (веруке, макуле, папуле, везикуле, улцерације, крусте), као и појачану вагиналну секрецију.

Неспецифични вулвовагинитис

Неспецифични вулвовагинитис није условљен одређеним инфективним узрочником, већ неодговарајућом хигијеном спољашњих гениталија, перинеума и подручја ануса (1,5). Та врста запаљења вулве и вагине заступљена је код око 70% вулвовагинитиса дечијег узраста. Праћена је смеђим или зеленим секретом непријатног мириса. У микробиолошким брисевима из вагине најчешће се изолују колиформне бактерије, а ређе *Streptococcus haemolyticus* или коагулаза-позитиван стафилокок, који су обично последица аутоинокулације из назофаринкса девојчице. Осим недовољно развијених хигијенских навика, настанку неспецифичног вулвовагинитиса доприноси ношење синтетичког доњег рубља и тесне одеће, као и излагање спољашњих гениталија иритантном деловању шампона, пенушавих купки и различитих хемијских препарата (1,3,6).

Најважније терапијске мере код девојчица са неспецифичним запаљењем вулве су седеће купке у млакој води и наношење неутралне масти на подручје вестибулума вагине и стидних усана. Ако је иритација вулве изражена, у почетној фази ће помоћи локална примена крема са 1% хидрокортизона (1,2).

Превенцији вулвовагинитиса доприноси адекватна техника брисања од гениталија ка анусу и добра хигијена перинеума, аналног и перианалног подручја, уз чешће мењање памучног доњег рубља. Потребно је избегавати пенушаве купке и друге врсте хемијских и физичких иритација вулве, а препоручује се ношење комотне одеће. Када вулвовагинитис рецидивира, а не постоји дерматолошко обољење, може се размотрити системска примена пеницилинских или цефалоспоринских антибиотика, као и локално наношење естрогенског крема.

Лихен склерозус је хронично дерматолошко обољење вулве вероватно аутоимунске природе и понекад се компликује вулвовагинитисом. Обично се јавља пре седме године живота и спонтано пролази са уласком у пубертет (1,7, 8).

Специфични вулвовагинитис

Специфични вулвовагинитис настаје инокулацијом респираторних или ентералних микроорганизама из других ткива и органа. Респираторне патогене бактерије које могу да изазову запаљење вулве и вагине јесу: *Streptococcus pyogenes*, (група А бета-хемолитичког стрептокока), *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Branhemella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* и ретко *Neisseria meningitidis*. Ентерални проузроковачи вулвовагинитиса су бактерије из рода шигела и јерсинија. До настанка вулвовагинитиса могу да доведу и поједине врсте аденовируса и еховируса, као и неке протозое (*Trichomonas vaginalis*) и хелминти (*Enterobius vermicularis*) (1,7).

Вулвовагинитис изазван β -хемолитичким стрептококусом групе А обично се развија у раном узрасту, с највишом учесталошћу броја оболелих у кишовитим и зимским месецима. Претпоставља се да настаје преношењем пиогеног стрептококуса са инфицираног назофаринкса на перианално подручје, перинеум, вулву и вагину. Ова бактерија обично има патогена својства и доводи до инфекције на месту инокулације, односно ретко колонизује спољашње гениталије девојчица. Зато се лечи системском применом пеницилина током 10 дана. Лечење треба да траје од 14 до 21 дан ако је стрептококусна инфекција захватила перинеум и перианално подручје.

Бактерија *Haemophilus influenzae* може да доведе до рекурентних запаљења вулве и вагине, а *Staphylococcus aureus* се сматра узрочником инфекције када је једини изоловани патоген. Инфекције гениталних органа ентеропатогеним бактеријама су ретке, а настају контаминацијом вагине фецесом у којем се налазе узрочници заразе.

Генитална кандидијаза је честа компликација тзв. дерматитиса пелена. Иначе се ретко развија до почетка пубертета, осим после примене антибиотика широког спектра или као пратећа појава код девојчица са дијабетесом мелитусом или имунодефицијенцијом. Са наступањем пубертета вагинални епител кумулира гликоген и постаје погодан за размножавање квасница. Генитална кандидијаза се лечи локалном применом антимикотика, а када рецидивише или поприми хронични облик и њиховом системском применом (1).

Вулвовагинитис проузрокован паразитима

Цревни паразит *Enterobius vermicularis* може да буде узрок рекурентног вулвовагинитиса. Женка паразита полаже јаја на анус, што код девојчице изазива свраб и чешање током ноћи. Болест се дијагностикује налазом јаја паразита на пластичној самолепљивој траци са ануса, а лечи се антихелминтицима.

Вулвовагинитиси проузроковани сексуално преносивим микроорганизмима

Ова врста вулвовагинитиса у препубертетском узрасту чешће настаје као последица сексуалног злостављања девојчице, а ређе перинаталне трансмисије с мајке на новорођенче.

Генитална инфекција вирусом *херпес симплекс* (ХСВ) може да настане при сексуалном злостављању или самоинокулацијом узрочника код девојчица с херпетичним стоматитисом. Карактерише се папулама које прелазе у везикуле испуњене бистром течношћу. По њиховом прскању остају плитке улцерације. Дијагноза се поставља на основу вирусолошке анализе садржаја везикула. Претходно треба искључити херпес зостер. Локална примена ацикловира убрзава залечење (1,2).

Инфекција *хуманим папилома вирусом* (ХПВ) у препубертетском узрасту обично се манифестује брадавичастим израштајима у аногениталној регији. С обзиром на дуг латентни период од настанка инфекције до појаве првих клиничких манифестација, постојање гениталних брадавица код девојчица узраста до две године не указује увек на сексуално злостављање, већ може да буде резултат перинаталне трансмисије. У диференцијалној дијагнози треба искључити често вирусно кожно обољење *молускум контагиозум*, које се презентује куполастим папулама са умбиликацијом. Код обе вирусне инфекције препоручује се уклањање кожних промена.

Са мајке на новорођенче могу да се пренесу и *хламидија трахоматис* и *трихомонас вагиналис*. Због особености репродуктивног система девојчица тога узраста, инфекције изазване овим узрочницима обично спонтано пролазе. Код адолесценткиња те заразне болести примарно настају путем сексуалног односа и захтевају лечење.

Вулвовагинитис може да се развије и код девојчица и девојака које болују од себореје, псоријазе, аутоимунских булозних дерматоза, атопијског дерматитиса, осипних грозница, скабиеса и Крнове болести.

Закључак

У пременархалном узрасту, најчешће инфекције у гениталној регији су у пределу вулве и вагине. Након наступања менархе, вагинална флора има доминантну киселу средину. Потенцијалне инфекције у гениталној регији могу бити у регији вулве и вагине: неспецифичне и специфичне инфекције, хидраденитис, инфекције Бартолијевог жлезде. Код адолесценткиња које су имале искуство сексуалног односа, могу дијагностиковати инфекције изазване ХПВ као и бројне сексуално преносиве инфекције. Дијагностика и третман инфекција вулве и вагине се значајно разликују у дечијем у односу на адолесцентни узраст.

Литература

1. Sedlecky K, Stanković Z (ur:poglavlja). *Dečija i Adolescentna ginekologija*. U: Bogdanović R, Radlović N, ur. *Pedijatrija*. Akademski misao, Beograd, 2022:1811-49.
2. Wood PL, Yoost J. *Holistic assessment in pediatric and adolescent gynecology practice. Gynecological history taking and clinical examination in the child and adolescent*. In: Creighton SM, Balen A, Breech L, Liao LM, editors. *Pediatric and Adolescent Gynecology. A Problem Based Approach*. Cambridge; New Your: Cambridge University Press; 2018: 15-30.
3. Dowlut-McElroy T, Higgins J, Williams KB, et al. *Treatment of Prepubertal Labial Adhesions: A Randomized Controlled Trial*. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2019; 32:259-63.
4. Emans SJ. *Vulvovaginal problems in the prepubertal child*. In: Emans SJH, Laufer MR, Di-Vasta A, editors. *Emans, Laufer, Goldstein's Pediatric and Adolescent Gynecology, 7th ed*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2019: 83-119.
5. Goje O, Munoz JL. *Vulvovaginitis: Find the cause to treat it*. *Cleve Clin J Med* 2017; 84:215-24.
6. Jarienė K, Drejerienė E, Jaras A, et al. *Clinical and microbiological findings of vulvovaginitis in prepubertal girls*. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2019; 32:574-8.
7. Loveless M, Myint O. *Vulvovaginitis - presentation of more common problems in pediatric and adolescent gynecology*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 48:14-27.
8. Morrel B, van Eersel R, Burger CW, et al. *The long-term clinical consequences of juvenile vulvar lichen sclerosus: A systematic review*. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82:469-77.

НЕУРОФИБРОМАТОЗА ТИП 1

Основни клинички водич за дијагностику и
праћење пацијената



Водич је намењен како здравственим професионалцима, тако и пацијентима и породицама оболелих. На 25 страна, уз 35 фотографија и илустрација, публикација представља преглед биолошких и клиничких карактеристика неурофиброматозе тип 1, као и савремених могућности дијагностике и праћења ових пацијената. По први пут у домаћој литератури приказане су препоруке за праћење пацијената са неурофиброматозом тип 1 у зависности од узраста и изражености болести. Посебно је истакнут значај редовних контрола, правовременог препознавања компликација и мултидисциплинарног приступа. У публикацији су јасно објашњени механизми настанка болести, начин наслеђивања и значај генетичког саветовања за породице у којима постоје чланови оболели од неурофиброматозе тип 1. Приказани су најчешћи, али и најтежи облици болести, уз детаљан опис симптома, њихове разноврсности и значаја специјалистичке дијагностике, нарочито у дечјем узрасту. Водич даје преглед клиничких манифестација на основу којих педијатри и лекари опште праксе могу посумњати на болест чак и када подаци из породичне анамнезе нису доступни. Текст је написан јасним, прегледним и уједначеним стилем, разумљивим како здравственим радницима, тако и широј јавности. Ова публикација попуњава празнину која је дуго постојала у нашој стручној литератури, а њена највећа вредност јесте чињеница да се на једном месту налазе најважније информације неопходне за разумевање и праћење пацијената са неурофиброматозом тип 1. Аутори публикације су стручњаци који се активно баве дијагностиком и лечењем различитих манифестација ове комплексне болести. Остаје нада да ће будућа издања додатно обухватити и савремене иновативне терапијске могућности, у складу са напретком светске науке и медицине. Водич представља значајан допринос домаћој медицинској литератури и треба да буде препоручена литература здравственим радницима различитих специјалности.

проф. др Даница Грујичић
редовни професор у пензији Медицинског факултета Универзитета у Београду

Овај водич о неурофиброматози тип 1 представља свеобухватан и стручно утемељен преглед савремених сазнања о клиничким карактеристикама, дијагностичким критеријумима и терапијским приступима код ове комплексне мултисистемске болести. Посебна вредност публикације огледа се у јасном повезивању најновијих научних доказа са практичним препорукама за свакодневни клинички рад и праћење пацијената. Текст је конципиран тако да буде подједнако користан лекарима различитих специјалности, али и пацијентима и њиховим породицама. Аутори успешно приказују хетерогеност клиничке слике и изазове у раном препознавању компликација, уз наглашавање значаја индивидуализованог приступа сваком пацијенту. Водич представља значајан допринос медицинској литератури из области ретких генетичких болести и може имати важну улогу у унапређењу квалитета дијагностике, терапије и континуиране здравствене заштите особа са неурофиброматозом тип 1.

проф. др Горан Чутурило
ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду

Уредник

клинички асистент др Иван Богдановић, Клиника за неурохирургију Универзитетског клиничког центра Србије, Медицински факултет Универзитета у Београду

Аутори

клинички асистент др Иван Богдановић, Клиника за неурохирургију Универзитетског клиничког центра Србије, Медицински факултет Универзитета у Београду

проф. др Ружица Крављанац, Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, Медицински факултет Универзитета у Београду

др Бранкица Босанкић, Универзитетска дечја клиника, Медицински факултет Универзитета у Београду

доц. др Росанда Илић, Клиника за неурохирургију Универзитетског клиничког центра Србије, Медицински факултет Универзитета у Београду

др Весна Илић, Институт за онкологију и радиологију Србије
доц. др Јелена Лазић, Универзитетска дечја клиника, Медицински факултет Универзитета у Београду

др Марија Мијаљевић, Институт за онкологију и радиологију Србије

др Снежана Милошевић, Клиника за неурохирургију Универзитетског клиничког центра Србије

др Јасна Богдановић, Клиника за неурохирургију Универзитетског клиничког центра Србије

Важно је нагласити да се од 2022. године термин „неурофиброматоза тип 2“ (НФ2) више званично не користи, већ је болест преименована у НФ2- повезану шваноматозу (енгл. НФ2-релатед сцхванноматосис).

Реч је о генетички и клинички различитом обољењу у односу на неурофиброматозу тип 1, које се најчешће карактерише развојем билатералних вестибуларних шванома и других тумора нервног система. Овај водич се не бави наведеном болешћу.

Шта је неурофиброматоза тип 1?

Неурофиброматоза тип 1 (НФ1) је хронична, наследна, мултисистемска генетичка болест која припада групи неурокутних синдрома. Настаје као последица патогених варијанти гена НФ1, смештеног на хромозому 17, који кодира протеин неурофибромин.

Неурофибромин је важан регулатор интрацелуларних сигналних путева укључених у контролу раста, пролиферације и диференцијације ћелија. Недостатак функције неурофибромина доводи до поремећаја у регулацији ћелијског раста и представља основни патогенетски механизам болести.

НФ1 се наслеђује аутозомно доминантно, са готово потпуном пенетрантношћу*, али изразито варијабилном експресивношћу**.

Код око 50% особа, НФ1 се јавља услед наново (де ново) насталих мутација у НФ1 гену, односно родитељи оболеле особе су здрави.

Болест је присутна од рођења, траје цео живот и може имати прогресиван ток. Због генетичке основе, мултисистемског карактера и непредвидивог тока болести, особе са НФ1 захтевају дуготрајно, планско и систематско праћење током читавог живота.

***Пенетрантност** неког гена односи се на „све или ништа“ експресију. На пример, ген може бити потпуно пенетрантан, што значи да ће све особе које наследе мутацију тог гена развити неку карактеристику/стање/болест која се за тај ген везује, или непотпуно пенетрантан, када има и оних особа које су наследиле мутацију гена, али никада током живота неће испољити нити једну од карактеристика/ стање/болест који се повезују са оштећењем функције тог гена.

****Експресивност** означава степен испољавања фенотипа неког гена, односно клиничких манифестација које можемо очекивати у склопу оштећења функције неког гена. Варијабилна експресивност означава различит степен (тежину) испољавања клиничких проблема код различитих особа са оштећењем функције истог гена. Па тако, чак и у оквиру исте фамилије са више особа са идентичном мутацијом неког гена можемо запазити да неки чланови имају сасвим благе проблеме, док неки чланови имају тежу клиничку слику са скоро свим типичним симптомима и знацима оштећења тог гена.

НФ1 се клинички испољава широким и разноврсним спектром знакова и симптома, са израженом варјабилношћу у погледу комбинације, тежине и времена појављивања појединих манифестација. Клиничка слика може значајно да се разликује међу оболелима, чак и унутар исте породице, што одражава променљиву експресивност болести. Неке манифестације су присутне већ у раном детињству, док се друге развијају током раста, адолесценције или у одраслом добу. На основу ревидираних међународних дијагностичких критеријума из 2021. године (енгл. ревисед НИХ критерија (1)), клиничка испољавања НФ1 обухватају следеће карактеристичне манифестације које се користе и у дијагностичке сврхе:

1. Мрље боје беле кафе или “Цаффе-ау-лаит макуле (ЦАЛМ)”

Присуство шест или више цаффе-ау-лаит макула (мрља боје беле кафе) пречника најмање 5 мм код деце пре пубертета или најмање 15 мм после пубертета.

2. Аксиларне или ингвиналне пеге (фрецклинг)

Вишеструке ситне пеге локализоване у пазушним или препонским регијама, које нису повезане са излагањем сунцу и обично се јављају у раном детињству.

3. Неурофиброми

Присуство два или више неурофиброма било ког типа или постојање једног плексиформног неурофиброма.

4. Тумори оптичког пута

Оптички глиом, потврђен клиничким прегледом и/или одговарајућим радиолошким методама.

5. Офталмолошки знаци

Присуство два или више Лишових нодула (Лисцх нодули), који представљају хамартоме ириса, или две или више хориоидалних абнормалности потврђених савременим офталмолошким методама.

6. Коштане промене

Карактеристичне коштане лезије, укључујући сфеноидну дисплазију или антеролатералну закривљеност тибије, са или без развоја псеудо артрозе.

7. Породична анамнеза

НФ1 дијагностикована код једног од родитеља према важећим критеријумима.

8. Молекуларно-генетички критеријум.

Доказана патогена или вероватно патогена варијанта НФ1 гена, потврђена молекуларно-генетичким тестирањем.

Пигментне промене представљају најранију и најчешћу манифестацију НФ1. Хиперпигментоване промене које су тамније у односу на боју коже, имају боју беле кафе, због чега се називају “**Café-au-lait makule**”. Најчешће се јављају у првим годинама живота, често већ у неонаталном периоду или раном детињству. Њихов број се прогресивно повећава током раног детињства, обично до узраста од пет до шест година, после чега су видљиве готово код преко 95% пацијената са НФ1. После тога се број макула углавном стабилизује, док величина макула расте пропорционално расту детета. Као критеријум за величину макуле се прихвата промер већи од 5 мм пре пубертета, а после пубертета већи од 15 мм, при чему број хиперпигментних мрља би требало да буде већи од шест.

Аксиларне и ингвиналне пеге се типично појављују касније од café-au-lait макула, најчешће између треће и пете године живота. Њихова појава има високу дијагностичку специфичност, односно истовремено постојање обостраних мрља боје беле кафе (у значајном броју и величини за узраст) и аксиларне и/или ингвиналне пегавости указује на највероватнију дијагнозу НФ1. У адолесценцији и одраслом добу пигментне промене обично не напредују значајно и немају клинички значај осим дијагностичког. Учесталост аксиларних и ингвиналних пеге у популацији пацијената са НФ1 износи приближно 70–90%.

Кожни неурофиброми се ретко виђају у раном детињству. Њихова појава је најчешће везана за пубертет и адолесценцију, што указује на могућу улогу хормоналних фактора у њиховом развоју. Током адолесценције њихов број се постепено повећава, а у одраслом добу кожни неурофиброми често постају доминантна манифестација болести, тако да су присутни код преко 95% пацијената старијих од 30 година.

Поткожни неурофиброми се могу јавити нешто раније и често су клинички значајнији због локалне осетљивости или бола. Током одраслог доба долази до прогресивног повећања броја и величине ових лезија, што код многих пацијената представља главни извор функционалног и психолошког оптерећења.

Плексиформни неурофиброми су развојне лезије које су често присутне већ при рођењу или се развијају у раном детињству, иако могу остати клинички непрепознати годинама. Ови неурофиброми расту дифузно и захватају обично више нерава или нервних грана. Њихов раст је најинтензивнији током првих година живота, детињства и адолесценције, паралелно са растом организма. На клиничком прегледу се региструју код приближно 30% пацијената, док студије које користе магнетну резонанцу целог тела показују да њихова стварна учесталост може достићи и преко 50%.

У адолесценцији и раном одраслом добу плексиформни неурофиброми могу показати прогресију у виду повећања запремине, појаве бола или функционалних сметњи. Управо у овом периоду расте и ризик од атипичне трансформације, као и од

развоја малигног тумора периферне нервне овојнице (енгл. малигрант перипхерал нерве схеатх тумор, МПНСТ). У каснијем одраслом добу, иако стопа раста може опасти, кумулативни ризик од малигнух компликација остаје присутан. Процењује се да целоживотни ризик за развој малигног тумора периферне нервне овојнице код особа са НФ1 износи око 8-13%.

Лишови нодули (Лисцх нодули) на дужици ока се ретко виђају у раном детињству. Њихова учесталост расте током школског узраста и адолесценције, а у одраслом добу се уочавају код преко 90% пацијената са НФ1. Иако немају функционални значај, представљају користан дијагностички маркер у старијем узрасту.

Хороидалне промене, препознате савременим офталмолошким дијагностичким методама, такође постају израженије са узрастом и додатно доприносе дијагностичкој сигурности у адолесцентном и одраслом добу. Присутне су код преко 80% одраслих пацијената.

Тумори ЦНС-а повезани са НФ1 имају карактеристичну узрасну дистрибуцију. **Оптички глиоми** су спорорастући, нискоградусни тумори мозга који настају дужином оптичког нерва и/или других делова оптичког пута.

Најчешће се јављају код мање деце узраста до 8 година. Већина ових тумора су индолентни, стабилни а може доћи и до спонтане регресије туморских промена током адолесценције. Оптички глиоми се јављају код око 15–20% пацијената са НФ1, док се клинички значајни, симптоматски оптички глиоми јављају код мањег броја пацијената (5–7%). У адолесценцији и одраслом добу појава нових оптичких глиома је ретка.

Особе са НФ1 су током живота у повећаном ризику за развој **других тумора ЦНС-а** укључујући нискоградусне глиоме можданих хемисфера, можданог стабла или кичмене мождине (најчешће пилоцитични астроцитом) и високоградусне глиоме (астроцитом и глиобластом). Симптоматски тумори централног нервног система у одраслом добу захтевају посебан опрез јер могу имати агресивнији биолошки потенцијал него дечји оптички глиоми. Учесталост оваквих тумора је 2-5% код пацијената са НФ1.

Скелетне манифестације НФ1 често имају рани почетак. **Конгенитална псеудоартроза тибије и сфеноидна дисплазија** јављају се у раном детињству и представљају високо специфичне, али релативно ретке налазе, са учесталошћу од око 1–5%. **Сколиоза** се може јавити у детињству, али често постаје клинички значајна током пубертетета. Сколиоза је најчешћа коштана манифестација НФ1 и јавља се код приближно 20–30% пацијената. Ове промене имају велики клинички значај због раног почетка и потенцијално тешких деформитета.

У одраслом добу скелетне манифестације укључују **хроничне деформитете, болове и повећан ризик од остеопеније и остеопорозе**, што додатно доприноси тежини болести.

Васкуларне компликације код пацијената са НФ1 представљају клинички значајан, али често недовољно препознат аспект болести. Јављају се код 5-10% пацијената. Оне могу бити присутне већ у детињству, али се у пракси често дијагностикују тек у адолесценцији или одраслом добу. Најчешће су последица НФ1-повезане васкулопатије, која захвата крвне судове различитог калибра и локализације. **Стеноза бубрежних артерија** је једна од најчешћих васкуларних манифестација и може довести до секундарне артеријске хипертензије. Поред бубрежних артерија, промене се могу јавити и на другим великим и средњим крвним судовима, укључујући **коарктацију аорте, стенозу или анеуризматске промене каротидних и церебралних артерија, као и интракранијалне васкулопатије**. Посебан облик цереброваскуларне захваћености код НФ1 је моуамоуа болест или моуамоуа-синдром, који се карактерише прогресивном стенозом интракранијалних артерија и развојем колатералне циркулације, са повећаним ризиком од исхемијских и хеморагијских цереброваскуларних догађаја, нарочито у дечјем узрасту.

Феохромоцитом се најчешће јавља у одраслом добу, али може бити присутан и код млађих пацијената. Ризик за појаву феохромоцитома расте са годинама, што захтева повећану клиничку сумњу код одраслих пацијената са НФ1 и **новонасталом или резистентном хипертензијом**. Јавља се код 1-3% пацијената.

Пацијенти са НФ1 могу имати **низак раст**, чак и када је ендокринолошки статус нормалан. Учесталост недостатка хормона раста је виша него у општој популацији. Појава **прераног пубертета** је најчешће повезана са постојањем оптичко-хијазматско-хипоталамусног глиома.

Код пацијената са НФ1, поред поменутих тумора централног и периферног нервног система, јавља се и повећан ризик за развој **других бенигну и малигну тумора** а најчешће саркома меких ткива укључујући МПНСТ, рабдомиосарком, гастроинтестинални стромални тумор (ГИСТ) и гломус тумор. Учесталост развоја МПНСТ се повећава са годинама и износи око 8-13%. ГИСТ се јавља код одраслих пацијената, углавном је локализован у танком цреву, често са мултиплим променама. У дечјем узрасту описан је повећан ризик за неуробластом, рабдомиосарком, док је НФ1 у раном детињству повезана и са појавом јувенилне мијеломоноцитне леукемије. Такође, жене са НФ1 имају повећан ризик за развој карцинома дојке, што има значајне импликације за дугорочно праћење и скрининг. Од ендокриних неоплазми, осим феохромоцитома, могу се јавити параганглиоми.

*<https://www.nature.com/articles/pr2005835>

Неурокогнитивни поремећаји често постају уочљиви у раном детињству, али њихов пуни клинички значај долази до изражаја са поласком у школу. Поремећаји пажње, говора, извршних функција и визуоспацијалних способности могу имати дугорочне последице на образовање и професионално функционисање. Интелектуалне потешкоће се ређе јављају код особа са НФ1 и оне су углавном благе, изузев код особа код којих постоји делеција (недостатак) целог НФ1 гена када се могу очекивати интелектуалне потешкоће средње тешког или тешког степена.

Код приближно 40–60% деце са НФ1 присутни су **симптоми поремећаја пажње са или без хиперактивности (АДХД)** или формално постављена **дијагноза АДХД**. У адолесценцији и одраслом добу психолошке манифестације, укључујући анксиозност, депресију и социјалну изолацију, често постају израженије, нарочито код пацијената са видљивим телесним променама или хроничним болом.

Све пацијенте са потврђеном дијагнозом НФ1, као и оне код којих постоји клиничка сумња на болест, потребно је упутити у здравствену установу која располаже стручњацима са искуством у дијагностици и праћењу НФ1 пацијената. У Републици Србији тренутно не постоји јединствени, централизован НФ1 центар, те се деца са НФ1 најчешће упућују у референтне установе, као што су:



Универзитетска дечја клиника



Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије



Клиника за неурологију и психијатрију за децу и омладину (Београд)



Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине у Новом Саду



Клиника за педијатрију Универзитетског клиничког центра Крагујевац



Клиника за педијатрију Универзитетског клиничког центра Ниш

Препоручени минимални **интервали клиничког праћења** од стране лекара са искуством у лечењу НФ1 пацијената обухватају годишње контроле код деце до 10 година, контроле једном у две године код деце и адолесцената узраста од 11 до 18 година, као и контроле једном у три године код одраслих пацијената. Пацијенти код којих су присутне значајне или прогресивне компликације болести захтевају чешће контроле, у складу са клиничком проценом и индивидуалним потребама.



У одсуству специјализованог НФ1 центра у Србији, одрасле особе са сложеним или озбиљним компликацијама болести, нарочито онима које захватају централни и периферни нервни систем, могу бити упућене на разматрање и даље збрињавање на Конзилијум за туморе централног нервног система Клинике за неурохирургију Универзитетског клиничког центра Србије. Поред тога, од суштинског значаја је да пацијенти, родитељи, педијатри и лекари опште праксе имају приступ поузданим и ажурираним информацијама о НФ1, а у постојећем систему питања и недоумице у вези са болешћу могу се упућивати Удружењу за неурофиброматозу Србије путем електронске поште, чиме се додатно унапређује комуникација и координација у збрињавању ових пацијената.



Клиника за педијатрију Универзитетског клиничког центра Крагујевац

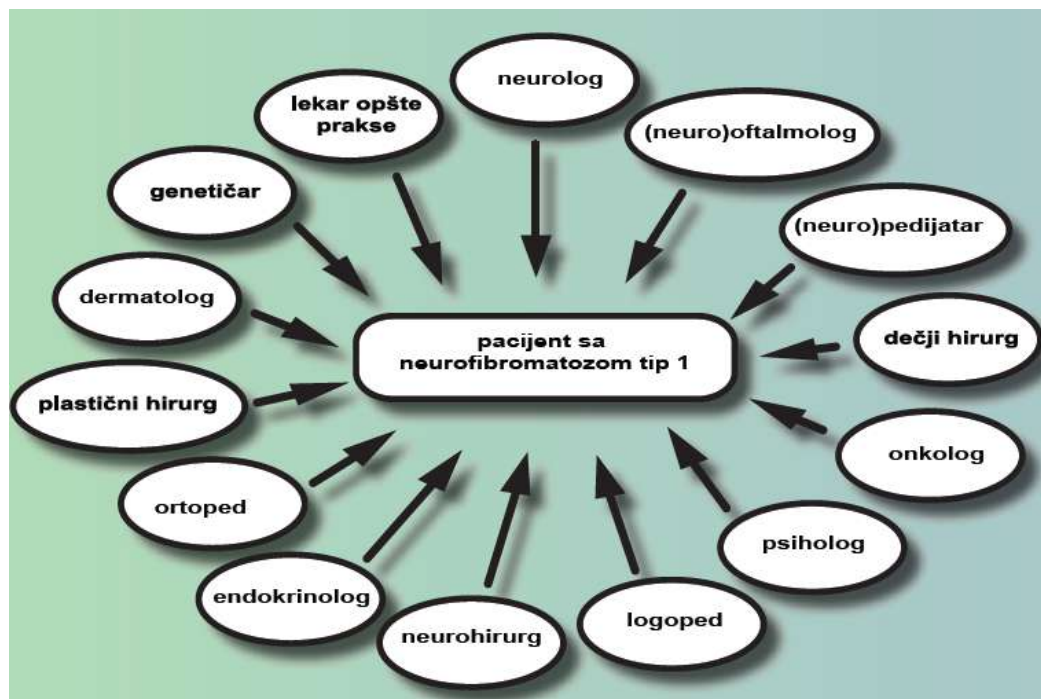


udruzenjenfsrbije@gmail.com
unfs.rs

Општа системска процена представља основу сваког контролног прегледа пацијента са НФ1 и спроводи се у свим узрастима, са циљем раног препознавања компликација и праћења тока болести. На сваком прегледу бележе се **телесна висина и телесна маса, уз обавезно мерење обима главе код деце и адолесцената, као и мерење крвног притиска**, имајући у виду да су поремећаји раста, релативна или апсолутна макроцефалија и артеријска хипертензија чести и клинички значајни налази код НФ1. Ови параметри се прате лонгитудинално и упоређују са претходним мерењима и одговарајућим перцентилним вредностима, како би се на време уочила одступања од очекиваног обрасца раста и развоја.

Током клиничког разговора лекар активно и циљано испитује појаву нових симптома или промену постојећих тегоба, са посебним освртом на присуство **бола, промене његовог карактера или интензитета, сметње вида, неуролошке симптоме попут главобоља, епилептичких напада или фокалних испада, као и психолошке и бихејвиоралне тегобе.**

Процена укључује и питања везана за опште функционисање, школске или радне обавезе, понашање и квалитет живота, уз јасно дефинисање потребе за даљим упућивањем одговарајућем специјалисти. Овако структурисан и систематски приступ омогућава благовремено препознавање компликација НФ1 и представља кључни елемент координисаног, мултидисциплинарног праћења ових пацијената.



Новорођенче и дојенче (0–2 године)

У најранијем узрасту клиничка пажња усмерена је на препознавање **раних кожных манифестација и праћење неуролошког развоја**. Генетичко испитивање код сумње на НФ1 у најранијем узрасту може бити од значаја за постављање дијагнозе, имајући у виду да је болест добно зависна, те да деца у овом узрасту најчешће немају испуњене клиничке критеријуме за дијагнозу. На сваком прегледу документују се број, величина и распоред кафе-ау-лаит макула, мери се обим главе и прати психомоторни развој детета. **Офталмолошки преглед** се спроводи након постављања дијагнозе, а потом у размацама од 6 до 12 месеци, у циљу раног откривања поремећаја оптичког пута. Рутинска примена магнетне резонанце мозга се не препоручује се у одсуству клиничких симптома. Родитељима се пружа информација о природи болести, начину наслеђивања и значаја генетичког испитивања и дугорочног праћења.

Рани дечји узраст (3–8 година)

У овом периоду деца се прате најмање **једном годишње**. Током прегледа бележе се **телесна висина, телесна маса, обим главе и вредности крвног притиска, уз процену општег здравственог и неуролошког статуса**. Посебна пажња посвећује се **развоју и евентуалној прогресији плексиформних неурофиброма**, нарочито у регијама са израженим кафе-ау-лаит макулама или локалним појачаним растом длака. До осме године живота **офталмолошки прегледи** се препоручују у размацама од 6 до 12 месеци. Код деце млађе од четири године, код које је клиничка процена вида непоуздана, разматра се примена визуелно евоцираних потенцијала, при чему патолошки налаз представља индикацију за магнетну резонанцу ендокранијума. **Развој говора, пажње, учења и понашања** процењује се на сваком прегледу, уз благовремено упућивање на додатне процене по потреби.

Школски узраст (9–10 година)

Годишње контроле се настављају и у овом узрасту, са нагласком на праћење неуролошког статуса и школског функционисања. Офталмолошки преглед се спроводи једном годишње. Неуролошка процена је битна код појаве главобоља, епилептичких напада или промене понашања и школског успеха. Сколиоза се активно тражи клиничким прегледом, уз разматрање ортопедске процене у случају сумње на деформитет кичменог стуба или прогресије постојеће кривине.

Адолесценти (11–18 година)

Током адолесценције клинички прегледи се препоручују једном у две године, уз чешће контроле код пацијената са постојећим компликацијама. Офталмолошки преглед се препоручује једном годишње до навршене 18. године. Посебан значај има процена психолошког стања, самопоуздања и социјалног функционисања, уз активно препознавање симптома анксиозности или депресије. Период транзиције између 16. и 18. године захтева додатну пажњу, јер се у том узрасту разматра процена укупног туморског оптерећења применом магнетне резонанце целог тела, као и магнетна резонанца мозга и целе кичме уколико раније нису урађене, у циљу планирања даљег праћења у одраслом добу.

Одрасли

У одраслом добу лекар опште праксе има централну улогу у годишњем, циљаном НФ1 прегледу, који обухвата мерење крвног притиска и активно испитивање нових или промењених симптома. Препоручује се периодично саветовање и преглед код НФ1 стручњака или у терцијарном центру, у правилу једном у три године, а раније уколико се јаве клиничке тегобе или сумња на компликације болести. Рутинска примена магнетне резонанце не препоручује се код асимптоматских пацијената, а даља дијагностика се спроводи индивидуално, на основу клиничког налаза.

Кожа и поткожно ткиво

Кожне и поткожне манифестације код пацијената са НФ1 представљају чест и клинички значајан аспект болести и захтевају систематско праћење и јасно дефинисан пут упућивања. Основни клинички преглед коже и поткожног ткива спроводи педијатар или лекар опште праксе у оквиру редовних контрола, уз процену броја, величине и распореда кафе ау лаит макула, као и присуства кожних и поткожних неурофиброма и плексиформних неурофиброма. У случају нејасних или атипичних кожних промена, пацијент се упућује дерматологу ради детаљне дерматолошке процене. Код пацијената са кожним и поткожним неурофибромима који изазивају естетске тегобе, психосоцијално оптерећење или локалне функционалне сметње, препоручује се упућивање пластичном хирургу ради процене могућности хирушког или реконструктивног лечења.



Појава бола, наглог раста, промене конзистенције или локалне осетљивости тумора, као и појава неуролошког дефицита захтева даље упућивање неурохирургу или дечјем хирургу, као и неурологу, у зависности од узраста и дубине промене, ради процене захваћености нервних структура и потребе за додатном дијагностиком. Сумња на дубоке, опсежне или прогресивне плексиформне неурофиброме, као и промене које доводе до неуролошког или функционалног дефицита, захтева упућивање у референтни центар са искуством у лечењу НФ1, уз укључивање неуропедијатра, неуролога, радиолога и онколога.

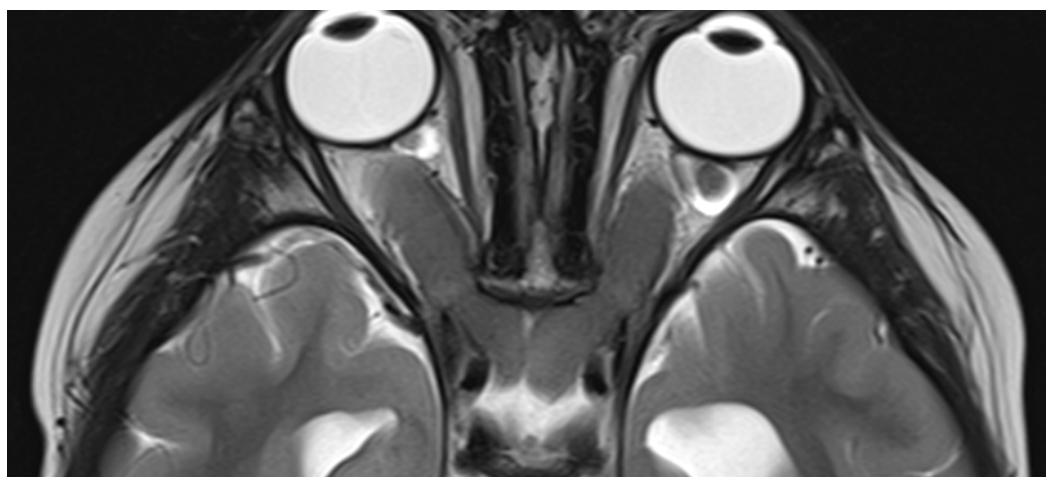
Неуролошки симптоми

Упућивање неуропедијатру или неурологу препоручује се код појаве нових епилептичких напада или промене учесталости, трајања или семиологије постојећих напада, нарочито ако су праћени променама у понашању и когнитивним способностима, као и код прогресивних, атипичних или терапијски резистентних главобоља које одступају од уобичајеног обрасца. Неуропедијатар или неуролог су такође први специјалисти коме се пацијент упућује у случају фокалних неуролошких испада, попут слабости екстремитета, поремећаја сензибилитета, координације или хода, као и код сумње на централне узроке поремећаја вида. Упућивање неурохирургу је индиковано код изражених или прогресивних фокалних неуролошких дефицита, знакова повишеног интракранијалног притиска, сумње на туморске лезије централног нервног система или клиничких налаза који указују на захваћеност кичмене мождине или спиналних коренова. Код поремећаја вида, нарочито у комбинацији са другим неуролошким симптомима, пацијент се истовремено упућује неурологу (односно неуропедијатру) и офталмологу, уз даљу координацију са неурохирургом по потреби. У свим наведеним ситуацијама, даљи дијагностички поступци, укључујући магнетну резонанцу ендокранијума и кичменог стуба, спроводе се на основу процене наведених специјалиста, у циљу разјашњења узрока симптома и планирања даљег праћења или лечења у оквиру мултидисциплинарног приступа.

Код пацијената са НФ1 примену компјутеризоване томографије треба свести на минимум и користити је само када магнетна резонанца није доступна, није индикована или се не може безбедно спровести.

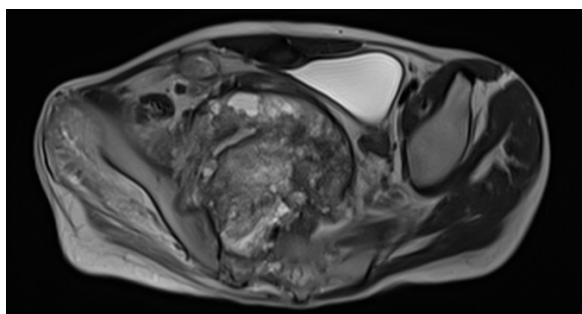
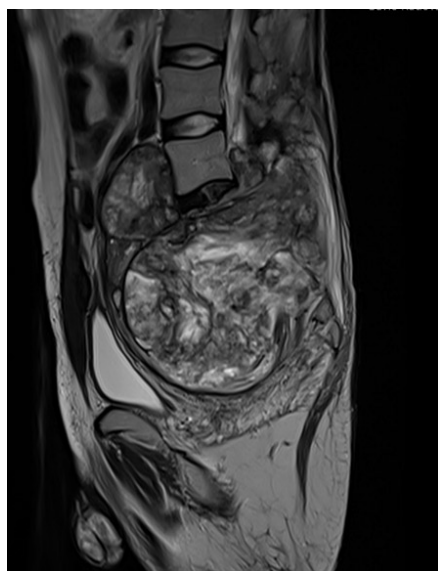
Офталмолошки симптоми

Код деце су редовни офталмолошки прегледи кључни због ризика од појаве оптичког глиома. Проптоза или сфено-орбитална асиметрија могу указивати на сфеноидну дисплазију или орбитални плексиформни неурофибром. Офталмолошки преглед пацијента са НФ1 усмерен је на рано откривање и праћење неуроофталмолошких манифестација болести, пре свега дисфункције оптичког нерва и оптичких путева, које могу имати дуг асимптоматски ток у дечјем узрасту. Преглед обухвата процену видне оштрине монокуларно и бинокуларно, уз методе прилагођене узрасту детета. Када год је могуће, процењују се колорни вид и видно поље, нарочито код старије и кооперативне деце. Биомикроскопским прегледом предњег сегмента ока испитује се присуство Лишових нодула као честог и дијагностички значајног знака НФ1. Офталмоскопијом се процењује фундус, са посебном пажњом на изглед папиле оптичког живца, присуство знакова атрофије или едема, као и евентуалне ретиналне или васкуларне промене. Процена неуроофталмолошког статуса укључује преглед окуломоторике, положаја и покретљивости очију, присуства страбизма или нистагмуса, као и процену пупилних рефлекса, укључујући искључивање релативног аферентног пупилног дефекта. Употреба ОЦТ (оптичке кохерентне томографије) је веома корисна, објективна и неинвазивна метода у офталмолошком праћењу НФ1 и у корелацији је са видном оштрином. Визуелно евоцирани потенцијали користе се по индикацији, нарочито код мале деце код које стандардна процена вида није поуздана, а патолошки налаз може указивати на субклиничку дисфункцију оптичких путева. Офталмолог даје препоруку за даљу дијагностику, пре свега магнетну резонанцу мозга и орбита, и учествује у даљем праћењу пацијента у оквиру мултидисциплинарног тима. Код одраслих, иако су оптички глиоми ретки, сваки новонастали визуелни симптом захтева офталмолошку процену.



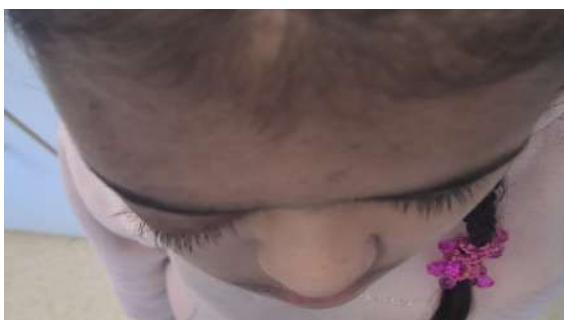
Бол

Појава бола код пацијената са НФ1 има посебан клинички значај због могућности развоја малигног тумора периферног нервног омотача (енгл. малигнант перипхерал нерве схеатх тумор, МПНСТ), једне од најтежих и прогностички најнеповољнијих компликација ове болести. Док су бенигни неурофиброми често безболни или изазивају благе тегобе, новонастали бол, нарочито ако је упоран, прогресиван, ноћни или независан од механичког притиска, као и нагло погоршање или промена карактера раније присутног бола, представља алармантан знак који може указивати на малигну трансформацију, најчешће плексиформног неурофиброма. Сумњу додатно појачава бол удружен са брзим увећањем туморске масе, појавом локалне тврдоће или осетљивости, као и развојем неуролошког дефицита, укључујући слабост, сензорне сметње или функционално ограничење захваћеног региона. За разлику од бенигнух лезија, бол код МПНСТ често има изражен неуропатски карактер, може бити интензиван, континуиран и слабије реаговати на стандардну аналгетску терапију, док се код деце и адолесцената може испољити неспецифично, кроз промене понашања, поремећај сна или избегавање коришћења захваћеног екстремитета. У клиничком контексту НФ1, појава или промена карактера бола захтева хитну и пажљиву клиничку процену, уз упућивање пацијента неурохирургу ради процене захваћености нервних структура и потребе за даљом обрадом, а у случајевима изражене сумње на малигну трансформацију и онкологу, уз укључивање неуролога у процену неуролошког статуса. Оперативно лечење плексиформних неурофиброма и МПНСТ је захтевно и обзиром да овакви тумори могу бити локализовани у разним деловима тела често је потребна мултидисциплинарна сарадња специјалиста разних хируршких грана.



Коштано-скелетни систем

Промене коштано-скелетног система код пацијената са НФ1 честе су и могу имати значајан функционални и дугорочни клинички утицај, због чега захтевају систематско праћење током раста и у одраслом добу. Сколиоза се активно прати током детињства и адолесценције, уз редовне клиничке прегледе и процену прогресије деформитета, при чему се пацијент упућује ортопеду већ при сумњи на развој сколиозе или уоченој асиметрији трупа, рамена или карлице. Псеудоартроза, која најчешће захвата тибију, али се може јавити и на другим дугим костима, обично настаје у раном детињству и захтева рано препознавање; у случају клиничких знакова попут деформитета, патолошке покретљивости, бола или понављаних прелома, пацијент се без одлагања упућује децом ортопеду или ортопеду са искуством у лечењу НФ1. Смањена минерална густина костију и повећан ризик од остеопеније или остеопорозе чешћи су код НФ1 и разматрају се нарочито код пацијената са понављаним преломима, хроничним боловима у костима или ограниченом покретљивошћу; у тим случајевима препоручује се упућивање ендокринологу или педијатру-ендокринологу ради процене метаболизма костију, оптимизације статуса витамина Д и, по потреби, индиковања мерења минералне густине костију методом ДХА.



Развој, раст и ендокринолошке компликације

Код пацијената са НФ1 чести су поремећаји раста и развоја, који могу укључивати нижи раст у односу на вршњаке, убрзан или успорен пубертетски развој, као и друге ендокринолошке абнормалности. Праћење телесне висине, телесне масе и пубертетског развоја треба спроводити редовно током детињства и адолесценције, уз поређење са стандардним перцентилним кривама. Посебну пажњу захтева појава успореног или убрзаног раста, знаци превременог или одложеног пубертета, као и несклад између хронолошког и коштаног узраста, што може бити повезано са централним нервним системом или хормонским дисбалансом. У случају одступања од очекиваног обрасца раста и развоја, препоручује се упућивање педијатру-ендокринологу ради даље процене, укључујући разматрање хормонског статуса и могућих централних узрока.

Крвни притисак и васкуларне компликације

Праћење крвног притиска представља саставни део рутинског праћења пацијената са НФ1 у свим узрастима, с обзиром на повећан ризик од различитих васкуларних компликација. Мерење крвног притиска треба спроводити редовно током сваког клиничког прегледа, уз посебну пажњу на вредности које одступају од узрасних норми или показују тенденцију раста током времена. Код појаве пароксизмалне хипертензије, изразито повишених или флукутирајућих вредности крвног притиска, као и код хипертензије која је слабо контролисана стандардном терапијом, неопходно је размотрити секундарне узроке повезане са НФ1, пре свега феохромоцитом и реноваскуларну хипертензију. У таквим ситуацијама пацијент се упућује ендокринологу ради даље хормонске обраде и искључивања феохромоцитома, као и нефрологу ради процене бубрежне функције и могућих реноваскуларних узрока хипертензије. У зависности од клиничког налаза, у даљу процену може бити укључен и кардиолог.

Дојке

Жене са НФ1 имају повећан ризик од карцинома дојке, нарочито у доби између 30. и 50. године, због чега је важан редован скрининг. Препоручује се започињање годишњег праћења дојки магнетном резонанцом од 30. године живота, имајући у виду већу осетљивост ове методе код млађих жена и густог жлезданог ткива дојке. Уколико овакву праксу није могуће спровести обавезни су мамографски годишњи прегледи. Праћење се спроводи у сарадњи са локалним центром за преглед дојки или референтном установом за дијагностику и лечење болести дојке, уз укључење радиолога и, по потреби, онколога или хирурга. Пацијенткиње треба додатно едуковати о значају редовних контрола и јављања лекару у случају појаве нових палпабилних промена или других симптома, чиме се омогућава правовремено откривање и лечење малигних промена.

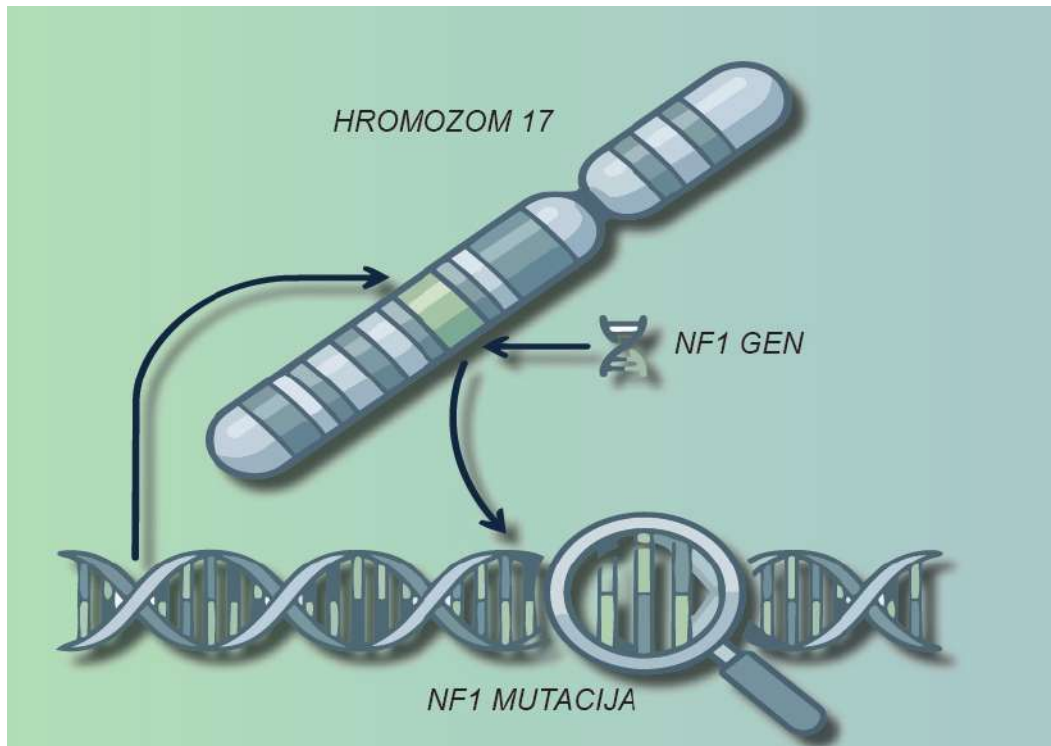
Гастроинтестинални симптоми и други малигнитети

Код пацијената са НФ1 постоји повећан ризик од развоја појединих малигнитета, нарочито гастроинтестиналног стромалног тумора (ГИСТ), који може имати дуг асимптоматски ток или се испољити неспецифичним тегобама. Појава гастроинтестиналних симптома, као што су хронични бол у стомаку, надимање, промене у ритму пражњења црева, необјашњива анемија, знаци гастроинтестиналног крварења, ненамерни губитак телесне масе или палпабилна абдоминална маса, захтева пажљиву клиничку процену и даље усмеравање пацијента. У таквим ситуацијама препоручује се упућивање гастроентерологу ради даље дијагностичке обраде и процене порекла симптома, док се код налаза који побуђују сумњу на малигни процес или код потврђених туморских промена пацијент упућује онколошком тиму ради планирања даљег лечења. Ултразучни преглед абдомена се препоручује код појаве абдоминалних тегоба, палпабилне масе, необјашњиве анемије, гастроинтестиналног крварења, губитка телесне масе или сумње на интраабдоминалне плексиформне неурофиброме или гастроинтестинални стромални тумор. Такође, ултразвук може имати улогу у иницијалној процени код сумње на реноваскуларну хипертензију или друге васкуларне компликације.

Планирање потомства и праћење трудноће

НФ1 се наслеђује аутозомно доминантно, што значи да особа са НФ1 у свакој трудноћи коју оствари има ризик од 50% да НФ1 пренесе и на своје потомство, због чега се генетичко информисање препоручује свим особама са НФ1 пре планирања породице. У оквиру саветовања разматрају се обрасци наслеђивања, варијабилна клиничка експресија болести и могућности пренаталне или преимплантационе генетичке дијагностике, уз индивидуализован приступ свакој породици.

Током трудноће може доћи до пораста броја и величине неурофиброма, као и до погоршања постојећих васкуларних компликација, нарочито хипертензије, због хормонских и хемодинамских промена. Труднице са НФ1 захтевају пажљиво праћење крвног притиска у сарадњи са гинекологом и интернистом, а у случају перзистентно повишених или пароксизмалних вредности крвног притиска потребно је размотрити секундарне узроке, пре свега феохромцитом или стенозу бубрежне артерије, уз укључивање ендокринолога и нефролога.



Образовање и понашање

Код пацијената са НФ1 повећана је учесталост тешкоћа у учењу, специфичних поремећаја учења и проблема у понашању, нарочито поремећаја пажње, укључујући синдром поремећаја пажње са или без хиперактивности (АДХД), као и поремећаја из спектра аутизма. Треба имати у виду да ови поремећаји нису последица лошег васпитања, већ део неуробиолошког фенотипа НФ1. Психосоцијална добробит, неуропсихолошко функционисање и образовне или бихејвиоралне потребе треба да се разматрају при свакој клиничкој контроли, са циљем раног препознавања тешкоћа које могу утицати на школско постигнуће и социјалну адаптацију детета. У случају уочених или пријављених проблема, као и у развојним периодима од посебног значаја, попут поласка у основну или средњу школу, препоручује се упућивање на професионалну процену образовних потреба, уз укључивање школског психолога, педагога, дефектолога - логопеда или дечјег психијатра, у зависности од доминантних сметњи, како би се обезбедила адекватна подршка и одговарајући образовни ресурси.

Психолошко оптерећење

Психолошки и емоционални терет НФ1 често је потцењен, иако телесне деформације, хронична болест и неизвесност тока могу довести до осећаја социјалне изолације, смањеног самопоуздања, анксиозности и депресије. Психолошки проблеми су чести код оба пола, али пацијенти неретко избегавају да спонтано говоре о овим потешкоћама, због чега је важно активно их охрабривати да изнесу своје бриге током клиничких прегледа. У случају уочених знакова психолошког дистреса, промена расположења, повлачења или смањеног квалитета живота, препоручује се упућивање клиничком психологу или психијатру, ради формалне процене и пружања адекватне психолошке или психијатријске подршке у оквиру мултидисциплинарног приступа.

Literatura

1. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med.* 2021;23(8):1506–1513
2. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, et al. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *Eur J Hum Genet.* 2023;31(8):901–915.
3. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ.
4. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17004.
5. Stewart DR, Korf BR, Nathanson KL, Stevenson DA, Yohay K, Reilly KM, et al. Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2018;20(7):671–682.
6. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR, et al. Health supervision for children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics.* 2019;143(5):e20190660.
7. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):834–843.
8. Akshintala S, Baldwin A, et al. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1. *Neuro Oncol.* 2020;22(10):1414–1422.
9. Higham CS, Dombi E, Rogiers A, et al. The characteristics of atypical neurofibromas as precursors to neurofibromatosis type 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Neuro Oncol.* 2018;20(6):818–825.
10. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1430–1442.
11. Fisher MJ, Avery RA, Allen JC, et al. Functional outcome measures for NF1-associated optic pathway glioma clinical trials. *Neurology.* 2013;81:S15–S24.
12. Avery RA, Fisher MJ, Liu GT. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1: current concepts and management recommendations. *J Neuroophthalmol.* 2011;31(3):269–278.
13. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, et al. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1. *J Clin Oncol.* 2016;34(17):1978–1986.
14. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, et al. Cancer and central nervous system tumor surveillance in pediatric neurofibromatosis 1. *Clin Cancer Res.* 2017;23(12):e46–e53.
15. Peltonen S, Kallionpää RA, Rantanen M, et al. Pediatric malignancies in neurofibromatosis type 1: a population-based cohort study. *Int J Cancer.* 2019;145(11):2926–2932.
16. Prada CE, Rangwala FA, Martin LJ, et al. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr.* 2012;160(3):461–467.



Koselugo[®]

(selumetinib)

10 mg / 25 mg, kapsule, tvrde

Kao monoterapija za lečenje simptomatskih, inoperabilnih pleksiformnih neurofibroma (PN) kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa neurofibromatozom tipa 1 (NF1) uzrasta 3 godine i starijih



Koselugo[®], 10 mg i 25 mg, kapsula, tvrda, Sažetak karakteristika leka, ALIMIS, februar 2026



Pre propisivanja leka Koselugo[®], molimo pročitajte poslednji odobreni sažetak karakteristika leka, ALIMIS, februar 2026.

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbedonosnih informacija. Zdravstveni radnici trebada prijaviti svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek.

AstraZeneca 

Predstavništvo AstraZeneca UK Ltd
Milutina Milankovića 1i, Beograd, tel: 011 3336 900
SAMO ZA STRUČNU JAVNOST • RS-8557, maj 2026.



GARDASIL.9

**9-ovalentna vakcina protiv
humanog papilomavirusa
(rekombinantna, adsorbovana)**



Samo za stručnu javnost.

Pre propisivanja MSD lekova, molimo Vas da proučite Sažetke karakteristika lekova.

Gardasil® 9, suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, **9-ovalentna vakcina protiv humanog papilomavirusa (rekombinantna, adsorbovana)**

Datum prve dozvole za stavljanje leka u promet: 04.04.2017.

Datum poslednje izmene/obnove dozvole za stavljanje leka u promet: **06.08.2022.**

Način izdavanja leka: Lek se može upotrebljavati u zdravstvenoj ustanovi.

Naša ad dozvole: MERCK SHARP & DOHME D.O.O. Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd-Novl Beograd

MERCK SHARP & DOHME D.O.O.

Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd-Novl Beograd, Srbija tel: 011 44 10 200; fax: 011 44 10 203

Vesva code: RS-GSL-00180 | Pripremljeno u Srbiji, maj, 2025. | Sva prava zadržana.
Copyright © 2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. All rights reserved.



MSD



Nutrino

Sve je to prirodno



KADA POČNE DIJAREJA,

NE POKUŠAVAJTE SAMO DA JE ZAUSTAVITE,
VEĆ PRISTUPITE REŠENJU PROBLEMA U POTPUNOSTI

1 ZAUSTAVLJA
sve vrste dijareja



2 POMAŽE
u eliminaciji
virusa i bakterija



3 OBLAŽE
i pomaže u
obnavljanju
oštećenih creva



**IZABERITE smectaGo[®]
ZA KOMPLETAN TRETMAN**



Oralna suspenzija u kesicama, spremna za upotrebu. SmectaGo[®] se upotrebljava za: terapiju akutne dijareje (proliva) kod odraslih i dece starije od 8 godina, kod dece terapiju akutne dijareje mora biti udružena sa primenom oralnih rastvora za rehidraciju kako bi se izbegla dehidracija; terapiju hronične dijareje ili abdominalnog bola kod odraslih. Ovlašteni predstavnik proizvođača: PharmaSwiss d.o.o., Batajnčki drum 5 A, 11080 Beograd, Srbija. Broj rešenja: 001554004/2024/59010/009/000/515/059/04/004.

Pre upotrebe pročitati uputstvo! O nameni i neželjenim reakcijama na medicinsko sredstvo posavetujte se sa lekarom ili farmaceutom.



4U pharma
SWISS COMPANY

Savremeno rešenje za
sideropenijsku anemiju

for you!
Ferrolly®

Savremeno rešenje
Čvrstoće (II) bisglicinat helet
Nova generacija električno
neutralnog molekula za
potpunu resorpciju.

Klinički efikasan
Izuzetna bioraspodivnost,
odlična podnošljivost |
jednostavna precizna
primena.

Patentirana Tehnologija
TRAAACE™ heletni želez
The Real Amino Acid Chelate
System obezbeđuje potpuno
heletanu stabilnu molekulu
kroz celi GI trakt | omogućava
dvostruki put apsorpcije.



Efikasan. Dobro podnošljiv. Pouzdan.

Za nežne junake od prvog dana!

Samo za stručnu javnost.

Copyright © 2026 4U Pharma GmbH. All rights reserved.

Adacel®



Amicus
A culture of human connection

Samo za situaciju javnosti
re-aktivirani

sanofi




Curosurf[®]

poraktant alfa




PROVIDENS

СПОНЗОРИ


AstraZeneca 

 **Nelt**
Pharmaceuticals

 **MSD**

 **ABBOTT**

 **4U pharma**
SWISS COMPANY

 **PHARMA**SWISS

 **Amicus** SRH

 **NEW MED**

 **PROVIDENS**
CHRONIC CARE

ISBN-978-86-85527-36-4