

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové



**Význam konkomitující fibromyalgie
u revmatoidní artritidy a systémového lupus erythematoses**

Jan Tomš

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program Vnitřní nemoci

Hradec Králové

2019

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Vnitřní nemoci na Katedře interních oborů Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Jan Tomš
II. interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta
v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Školitel: prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.
IV. interní hematologická klinika, Lékařská fakulta
v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Oponenti: prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.
Revmatologický ústav, Praha
Klinika revmatologie 1. lékařské fakulty, Univerzity Karlovy, Praha

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.
III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická,
Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR dne
v od hod.

Tato práce vznikla za podpory výzkumného záměru MZ ČR 00179906.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty
v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel.
495 816 134).

prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Vnitřní nemoci
Garant studijního programu

Obsah

	Str.
1. Souhrn	4
2. Summary	5
3. Úvod do problematiky	6
4. Cíle disertační práce	6
5. Soubor a metodika	7
6. Výsledky	11
7. Diskuze	18
8. Závěr	22
9. Literatura	23
10. Přehled publikační činnosti autora	25

1. Souhrn

Úvod: Fibromyalgie (FM) je chronický syndrom charakterizovaný dysfunkcí zpracování a regulace bolesti. Poměrně často se vyskytuje v konkomitanci s difuzními nemocemi pojiva (DNP), zejména revmatoidní artritidou (RA) a systémovým lupus erythematoses (SLE). FM se tak může podílet na jejich výsledném klinickém obraze a mít významné důsledky pro diagnostiku a léčbu.

Cíl: Zjistit frekvenci FM u vybraných DNP, vliv FM na jejich klinickou manifestaci a vztah FM ke klinickému hodnocení aktivity DNP v regionální, monocentrické, průřezové, deskriptivní studii.

Metody: Hodnocené soubory tvoří 120 dospělých pacientů s RA, 91 s SLE, 30 s polymyozitidou/dermatomyozitidou (PM/DM) a 28 se systémovou sklerózou (SSc). Každý z pacientů byl vyšetřen na přítomnost konkomitující FM podle klasifikačních kritérií American College of Rheumatology (ACR 1990). U všech vyšetřených osob byly zaznamenány následující údaje: sociodemografická data, podrobná anamnéza zahrnující komorbidity, současná imunosupresivní terapie a analgetická léčba, vybrané laboratorní parametry (sérové zánětlivé markery, autoprotilátky). Bolest, únava a ztuhlost (za posledních 24 hodin) byly hodnoceny na horizontální 100 mm vizuální analogové škále. Funkční stav pacientů byl posouzen pomocí dotazníku HAQ (Health Assessment Questionnaire) a kvalita života pomocí dotazníku SF-36 (Short Form 36-items Health Survey). Každý z pacientů vyplnil také následující dotazníky: FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire), SDS (Zung's self rating depression scale) a originální dotazník zaměřený na klinické projevy FM. U každého pacienta byl zjištěn počet bolestivých bodů (TPC), které byly vyšetřeny jedním lékařem za standardizovaných podmínek podle protokolu MTPS (Manual Tender Point Survey). Pouze u pacientů ze souboru RA byl hodnocen jedním lékařem pro účely výpočtu indexu DAS-28 (Disease Activity Score s vyšetřením 28 kloubů) počet bolestivých kloubů (TJC) a počet oteklých kloubů (SJC). Aktivita nemoci byla v souboru SLE hodnocena pomocí indexu SLEDAI. Jednotlivé soubory s příslušnými DNP byly poté rozděleny na podskupiny bez FM a s konkomitující FM a navzájem porovnány v rámci souboru s příslušnými DNP.

Výsledky: Fibromyalgie byla zjištěna u pacientů s RA v 20,8 % případů, s SLE v 11,0 %, s PM/DM v 13,3 % a se SSc v 3,6 % případů. Mezi pacienty se zkoumanými DNP bez FM a s konkomitující FM nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly v demografických údajích zahrnujících věkové složení, poměr zastoupení pohlaví, délce trvání základního onemocnění. I když se nejednalo o signifikantní změny, pacienti s konkomitující FM měli sociální handicap ve smyslu nižší úrovně vzdělání, vyšší frekvence rozvedených manželství a vyšší frekvence státem uznané invalidity. Konkomitující FM se u pacientů se zkoumanými DNP podílí na vyšší intenzitě subjektivně vnímaných symptomů, jako jsou bolest, únava a ztuhlost. Klinický obraz je v přítomnosti FM modifikován zvýšeným výskytem nespecifických symptomů, které jsou pro FM charakteristické: cefalea, vertigo, parestázie a depresivní ladění. U všech DNP se konkomitující FM podílí na významně snížené kvalitě života a funkční disabilitě. Na zkoumaných souborech nebylo prokázáno, že by konkomitující FM ovlivňovala aktivitu základních DNP a ani opačný vztah, že by vyšší klinická aktivita DNP vedla k vyšší frekvenci FM. U pacientů s RA bylo zjištěno, že konkomitující FM vede k nadhodnocení aktivity RA měřené pomocí indexu DAS-28 (RAF- $3,67 \pm 1,4$ vs. RAF+ $5,35 \pm 1,1$; $p < 0,0001$).

Závěr: Konkomitující fibromyalgie se vyskytuje nejčastěji u pacientů s revmatoidní artritidou ve srovnání s ostatními DNP. Přítomnost FM může být zdrojem obtíží při klinickém hodnocení aktivity RA, neboť v tomto případě kompozitní index DAS-28 neodráží skutečnou zánětlivou aktivitu, ale hodnota je ovlivněna parametry závislými na individuální percepci bolesti. Tento faktor je nutné zohlednit při rozhodování o event. intenzifikaci protizánětlivé terapie se zvýšeným rizikem následných nežádoucích účinků. U pacientů s SLE může mít FM vliv na výslednou klinickou symptomatologii a činit potíže zejména při rozpoznání neuropsychiatrické manifestace SLE. FM u pacientů se všemi DNP má negativní vliv vedoucí k významnému poklesu kvality života a funkčnímu omezení (disabilitě).

2. Summary

Importance of Concomitant Fibromyalgia in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus

Background: Fibromyalgia (FM) is a chronic syndrom characterized by dysfunction of pain processing and regulation. It occurs relatively often in concomitance with the connective tissue diseases (CTD), in particular rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE). FM may be involved in their final clinical manifestation and may have important consequences for diagnosis and treatment.

Objectives: To examine frequency of FM in the prime CTD, FM impact on their clinical manifestation and relationship to assessment of the clinical activity in regional, monocentric, cross-sectional, descriptive study.

Methods: Study groups of 120 adult patients with RA, 91 with SLE, 30 with polymyositis/dermatomyositis (PM/DM) and 28 with systemic sclerosis (SSc) were evaluated. Each patient was examined on the presence of concomitant FM according to ACR (American College of Rheumatology) classification criteria (1990). The following data were recorded: sociodemographic data, history including comorbidities, contemporary immunosuppressive and analgesic therapy, laboratory parameters (serum inflammatory markers, relevant autoantibodies). Pain, fatigue and musculoskeletal stiffness were assessed on horizontal 100 mm visual analogue scale. Patients' function status was evaluated using HAQ (Health Assessment Questionnaire) and quality of patient's life by questionnaire SF-36 (Short Form 36-items Health Survey). All the patients filled up the other questionnaires: FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire), SDS (Zung's self rating depression scale) and original questionnaire focusing on clinical symptoms of FM. Tender point count (TPC) was examined by the same rheumatologist according to the standardized protocol MTPS (Manual Tender Point Survey). Composite index DAS-28 (Disease Activity Score, 28 joints) was assessed only in RA patients, counting tender joint count (TJC) and swollen joint count (SJC). Disease activity in SLE was evaluated by the index SLEDAI. Patient groups with CTD were divided into the subgroups without and with concomitant FM, then these subgroups of relevant CTD were compared to one another.

Results: The diagnosis of FM was established in 20.8% patients with RA, 11.0% with SLE, 13.3% with PM/DM and 3.8% patients with SSc. No statistically significant differences in demographic data including age, gender proportion, disease duration were found in CTD groups without FM compared to ones with FM. Patients with concomitant FM had social handicaps including lower education level, higher divorce rates and higher frequency of invalidity although these differences were not statistically significant. Concomitant FM had influence on higher intensity of subjective symptoms, such as pain, fatigue and stiffness. Clinical manifestation of CTD in the presence of associated FM is modified by increased occurrence of FM related symptoms: cafalea, vertigo, paresthesia and depressive mood. FM associated with CTD is involved in significantly reduced quality of life and function disability. In the analyzed population FM was not proved to influence disease activity od CTD and reversely higher clinical activity of CTD did not result in higher FM frequency. The patients with RA were found that concomitant FM led to overestimation of RA clinical activity measured by index DAS-28 (RAF- 3.67 ± 1.4 vs. RAF+ 5.35 ± 1.1 ; $p < 0.0001$).

Conclusions: Concomitant fibromyalgia occurs most frequently in the patients with RA in comparison to other CTD. FM presence may cause difficulties in clinical assessment of RA activity, for in this case the composite index DAS-28 does not reflect real inflammatory activity but it results from measurements dependent on an individual patient's pain perception. This factor should be taken account during decision making about potential intensification of antiinflammatory therapy with increased risk of subsequent adverse events. FM in SLE patients may influence final clinical symptomatology and generate troubles in identification of neuropsychiatric SLE manifestation. FM has negative impact in the patients with all CTD resulting in significant reduction of life quality and function disability.

3. Úvod do problematiky

FM je chronický syndrom charakterizovaný difuzní plošnou muskuloskeletální bolestí a přítomností vícečetných bodů zvýšené citlivosti na tlak [17]. FM přichází jednak ve formě primární, tj. jako samostatná nosologická jednotka, jednak jako konkomitující forma doprovázející zejména systémová autoimunitní onemocnění pojiva, označovaná podle obecně přijaté nomenklatury a klasifikace jako difuzní nemoci pojiva (DNP) [10]. Většina dosud publikovaných poznatků o FM se týká její primární formy.

Klinické projevy FM zahrnují kromě bolesti nejčastěji svalovou ztuhlost, únavu, kognitivní poruchy, poruchy spánku a nálady, ale také projevy vegetativní dysfunkce (např. syndrom dráždivého tračníku). FM nepředstavuje pravděpodobně striktně ohraničenou nosologickou entitu, ale je součástí spektra řady bolestivých syndromů, které se více či méně překrývají a mají podobnou patogenezi [45]. Na jednom konci tohoto spektra stojí regionální myofasciální bolestivé syndromy a na opačném pólu FM jako představitel generalizované plošné bolesti.

Etiologie FM není dosud jasná, ale řada současných výzkumných prací svědčí pro prominentní roli dysfunkce procesu zpracování bolesti včetně tzv. centrální senzitivace [28]. Ve Spojených státech a v zemích západní Evropy se prevalence FM v dospělé populaci pohybuje nejčastěji kolem 2 %. Ženy bývají postiženy daleko častěji než muži (7-9:1) [39]. Pacienti s FM tvoří v některých zemích až 5 % klientely praktických lékařů a až 20 % klientely revmatologů [3].

Diagnóza FM se opírá o klasifikační kritéria ACR vypracovaná v roce 1990 odbornou komisí na základě rozsáhlé multicentrické studie [43]. Stanovení diagnózy FM podle ACR kritérií vyžaduje splnění dvou podmínek: anamnéza plošné muskuloskeletální bolesti trvající nejméně 3 měsíce a tlaková bolestivost v topograficky definovaných bodech při digitální palpaci. V roce 2010 byla publikována Předběžná diagnostická kritéria ACR pro fibromyalgii [44], jejichž cílem není nahradit původní kritéria, ale poskytnout alternativní metodu ke stanovení diagnózy. Nově navržená kritéria nevyžadují fyzikální vyšetření pacienta, neboť vyšetření bolestivých bodů bylo nahrazeno výčtem symptomů a zhodnocením jejich intenzity.

FM a DNP mají chronický průběh a etiologie je v obou případech nejasná. Zatímco FM je považována za syndrom s poruchou regulace bolesti, DNP jsou charakterizovány zánětlivým procesem na autoimunitním podkladě, ve většině případů s tvorbou autoprotilátek více či méně typických pro dané systémové onemocnění. Přes zcela odlišné patogenetické mechanismy může být klinická symptomatologie DNP a FM v řadě aspektů velmi obdobná, zejména v projevech jako jsou myalgie, artralgie, ranní ztuhlost, únava, neuropsychiatrické příznaky nebo potíže se spánkem. Pacienti s FM také často mívají subjektivní pocit otoku kloubů, Raynaudův fenomén nebo jiné vazomotorické poruchy. V takovém případě může u dosud nerozpoznané FM dojít ze strany lékaře k nesprávné suspekci na DNP. Při současné koexistenci není jednoduché rozlišit, který symptom je dán konkomitující FM a který je projevem aktivity základního onemocnění, což je podstatné pro správnou indikaci léčby.

4. Cíle práce

Předmětem práce je příspěvek k mapování výskytu konkomitující FM u nemocných s DNP z pohledu regionálního klinického centra, což vychází z doporučení Vancouverského konsenzu o FM [40], jelikož odlišné geografické, etnické a socio-kulturní faktory mohou modifikovat prevalenci, klinický obraz, úroveň disability a také léčebný přístup k FM. Stejně tak posuzovaná DNP mají geograficky nestejné klinické a laboratorní charakteristiky.

Pracovní hypotéza vychází z předpokladu, že FM se vyskytuje frekventně v konkomitanci s DNP a v takovém případě by mohla ovlivňovat a modifikovat klinickou manifestaci základního (systémového) onemocnění, což může mít důsledky v oblasti diagnostiky, prognostiky a terapie DNP.

Cílem je přispět k objasnění vztahů mezi vybranými DNP, tj. revmatoidní artritidou (RA), systémovým lupus erythematoses (SLE), polymyozitidou/dermatomyozitidou (PM/DM), systémovou sklerodermií (SSc) a konkomitující FM formou monocentrické, průřezové, deskriptivní studie u pacientů ve východočeském regionu.

Vyšetření kohorty nemocných s výše zmíněnými DNP na přítomnost konkomitující FM by mělo přinést odpovědi na tyto konkrétní otázky:

1. Jaká je frekvence FM u těchto DNP ?
2. Jaké jsou socio-demografické rozdíly mezi pacienty s DNP bez FM a s konkomitující FM ?
3. Jak konkomitující FM ovlivňuje klinickou manifestaci DNP?
4. Jaký je vztah mezi konkomitující FM a aktivitou DNP a jak FM ovlivňuje klinické hodnocení této aktivity?

V České republice dosud na téma konkomitující FM u DNP nebyla provedena žádná komplexní badatelská sonda.

5. Soubor a metodika

Hodnocené soubory tvoří 120 dospělých nemocných s RA, 91 s SLE, 30 s PM/DM a 28 se SSc. Kritériem zařazení pacientů do hodnocených souborů bylo splnění příslušných klasifikačních kritérií. Všichni pacienti byli ambulantně a/nebo ústavně sledováni na II. interní gastroenterologické klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové. Vyšetření byla provedena v rozmezí od ledna 2009 do prosince 2012. Každý z účastníků podepsal informovaný souhlas s účastí ve studii, studie byla schválena lokální etickou komisí. Analýza má charakter regionální, monocentrické, průřezové, deskriptivní studie.

Každý z pacientů byl vyšetřen na přítomnost konkomitující FM podle klasifikačních kritérií ACR z r. 1990 [43]. Jednotlivé soubory s příslušnými DNP byly poté rozděleny na podskupiny bez FM a s konkomitující FM a navzájem porovnány v rámci souboru s příslušnými DNP a v některých parametrech porovnány navzájem i všechny podskupiny s danými DNP. U všech vyšetřených osob byly zaznamenány následující údaje: socio-demografická data, podrobná anamnéza zahrnující komorbiditu, současná imunosupresivní terapie a analgetická léčba. Bolest, únava a ztuhlost (za posledních 24 hodin) byly hodnoceny na horizontální 100 mm VAS (0 – bez obtíží, 100 – největší možné představitelné obtíže). Funkční stav pacientů byl posouzen pomocí dotazníku HAQ (Health Assessment Questionnaire) [23] a kvalita života pomocí dotazníku SF-36 (Short Form 36-items Health Survey) [38]. Každý z pacientů vyplnil také následující dotazníky: FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire) [8], SDS (Zung's self rating depression scale) [25] a originální dotazník zaměřený na klinické projevy FM vyplňovaný lékařem. U každého pacienta byl zjištěn počet bolestivých bodů (TPC), které byly vyšetřeny jedním lékařem za standardizovaných podmínek podle protokolu MTPS (Manual Tender Point Survey) [20]. Podle stejného protokolu bylo hodnoceno celkové skóre bolestivých bodů (SBB). Pouze u pacientů ze souboru RA byl hodnocen jedním lékařem pro účely výpočtu indexu DAS-28 (Disease Activity Score s vyšetřením 28 kloubů) počet bolestivých kloubů (TJC), počet oteklých kloubů (SJC) a VAS celkového zdraví na 100 mm stupnici (VAS-GH).

5.1. Charakteristika souboru pacientů s revmatoidní artritidou

Zkoumaná sestava zahrnuje 120 pacientů s RA splňující revidovaná klasifikační kritéria podle ACR (ARA 1987) [2]. Soubor je charakterizován věkovým průměrem $57,0 \pm 13,2$ roků (medián 57,0 roků) a věkovým rozmezím 22-74 let v době vyšetření. V souboru RA je 29 (24,2 %) mužů a 91 (75,8 %) žen, poměr mezi pohlavími 1:3,1. Průměrná doba trvání RA od stanovení diagnózy byla $11,2 \pm 9,9$ roků (medián 9,5 roků), rozmezí trvání RA 0,1-57,1 roků. Další vybrané klinické a laboratorní parametry souboru RA jsou uvedeny v Tab. 1.

Tab. 1: Vybrané charakteristiky souboru pacientů s revmatoidní artritidou v době klinického vyšetření na přítomnost fibromyalgie.

	n	%
Pozitivita revmatoidního faktoru (LFT, titr > 1:80)	88	73,3
Pozitivita aCCP (> 25 U/ml)	75	62,5
Pozitivita ANA/IF	34	28,3

Erozivní postižení (podle RTG)	86	71,7
Revmatoidní uzly	23	19,2
Disease Activity Score -28 (DAS-28)	4,02 ± 1,52	
Vizuální analogová škála (VAS) bolesti (mm)	38,4 ± 26,5	

LFT - latex fixační test; aCCP – protilátky proti cyklickému citrulinovanému proteinu;

ANA/IF – antinukleární protilátky metodou nepřímé imunofluorescence na Hep-2 buňkách (titr ≥ 1:40)

VAS – bolest v posledních 24 hodinách

5.2. Charakteristika souboru pacientů se systémovým lupus erythematoses

Zkoumanou skupinou je 91 nemocných s SLE splňující klasifikační kritéria ACR (ARA) z roku 1982 [31] revidovaná v roce 1997 [16]. Průměrný věk pacientů v souboru je 43,2 ± 13,9 roků (medián 43,0 roků) a věkové rozmezí 18-75 let. Soubor SLE zahrnuje 6 (6,6 %) mužů a 85 (93,4 %) žen. Průměrná doba trvání SLE od stanovení diagnózy byla 10,2 ± 7,7 roků (medián 8,8 roků, rozmezí trvání 0,3-36,0 let). Vybrané charakteristiky základního souboru SLE jsou uvedeny v Tab. 2.

Tab. 2: Vybrané klinické a laboratorní charakteristiky souboru pacientů se systémovým lupus erythematoses v době klinického vyšetření na přítomnost fibromyalgie.

SLEDAI (medián, 5.-95. percentil)	3 (0 – 13)	
	n	%
Pozitivita ANA/IF	78	85,7
Pozitivita anti dsDNA/IF	24	26,4
Klinická manifestace SLE	n	%
Ledviny	46	50,5
Centrální nervový systém	11	12,1
Srdce	29	31,9
Plíce	21	23,1
Klouby	71	78,0
Hematologické postižení	52	57,1
Kůže	47	51,6
Vaskulitida (včetně retinitidy)	12	13,2
Antifosfolipidový syndrom	17	18,7
Akcelerovaná arterioskleróza	6	6,6

ANA/IF – antinukleární protilátky metodou nepřímé imunofluorescence na Hep-2 buňkách (titr ≥ 1:40)

anti ds DNA/IF – protilátky proti dvouvláknové DNA metodou nepřímé imunofluorescence na Crithidia luciliae (titr ≥ 1:10)

5.3. Charakteristika souboru pacientů s polymyozitidou/dermatomyozitidou

Zkoumaná sestava zahrnuje 30 pacientů s definitivní nebo pravděpodobnou diagnózou PM/DM splňující diagnostická kritéria podle Bohana a Petera z roku 1975 [5]. 18 pacientů mělo PM a 12 pacientů DM. Soubor je charakterizován věkovým průměrem 49,3 ± 16,2 roků (medián 50,0 roků) a věkovým rozmezím 19-74 let v době vyšetření. V souboru PM/DM je 13 (43,3 %) mužů a 17 žen (56,7 %) žen. Průměrná doba trvání PM/DM od stanovení diagnózy byla 5,9 ± 5,6 roků (medián 3,6 roků), rozmezí trvání PM/DM 0,3-21,0 roků. Další parametry charakterizující základní soubor PM/DM jsou uvedeny v Tab. 3.

Tab. 3: Vybrané klinické a laboratorní parametry souboru pacientů s polymyozitidou/dermatomyozitidou v době klinického vyšetření na přítomnost fibromyalgie.

Sérová kreatinfosfokináza (μkat/l) (medián, 5.-95. percentil)	2,15 (0,55 – 30,9)	
Sérový myoglobin (μkat/l) (medián, 5.-95. percentil)	50,1 (22,3 – 650,5)	
	n	%
Pozitivita ANA/IF	13	43,3
Anti Jo-1 protilátky pozitivní	8	26,7
Dysfagie	14	46,7

Dušnost	14	46,7
Postižení plic (podle RTG)	4	13,3

ANA/IF – antinukleární protilátky metodou nepřímé imunofluorescence na Hep-2 buňkách (titr \geq 1:40)

5.4. Charakteristika souboru pacientů se systémovou sklerodermií

Zkoumanou skupinou je 28 nemocných se SSc splňující klasifikační kritéria ACR z roku 1980 [30]. Průměrný věk pacientů v souboru je $61,3 \pm 9,7$ roků (medián 61,5 roků) a věkové rozmezí 41-76 let. Soubor SSc zahrnuje 9 (32,1 %) mužů a 19 (67,9 %) žen. Průměrná doba trvání SSc od stanovení diagnózy byla $7,3 \pm 5,2$ roků (medián 6,0 roků, rozmezí trvání 1,0-25,0 let). Souhrn dalších parametrů, které charakterizují základní soubor SSc, je uveden v Tab. 4.

Tab. 4: Vybrané laboratorní a klinické charakteristiky souboru pacientů se systémovou sklerodermií v době klinického vyšetření na přítomnost fibromyalgie.

	n	%
ANA/IF pozitivita	17	60,7
Anticentromerové protilátky pozitivní	4	14,3
Anti Scl-70 protilátky pozitivní	13	46,4
Dysfagie	9	32,1
Dušnost	22	78,6
Plicní postižení (podle RTG)	20	71,4
Plicní hypertenze (podle echokardiografie)	3	10,7

ANA/IF – antinukleární protilátky metodou nepřímé imunofluorescence na Hep-2 buňkách (titr \geq 1:40)

5.5. Laboratorní vyšetření

Laboratorní vyšetření bylo provedeno v laboratoři Ústavu klinické imunologie a alergologie LF UK a FN (všechny autoprottilátky), v laboratoři Oddělení klinické hematologie LF UK a FN (krevní obraz) a v laboratoři Ústavu klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové (C-reaktivní protein, kreatinfosfokináza, myoglobin, kvantitativní proteinurie). U pacientů všech 4 souborů s DNP bylo provedeno stanovení sedimentace krevních erytrocytů v milimetrech za hodinu (SE) standardní metodou a (supersenzitivního) C-reaktivního proteinu (CRP) imunoturbidimetrickou metodou sety Flex reagent Cartridge RCRP (Dade Behring, USA) na analyzátoru Modular (Roche).

5.5.1. Laboratorní vyšetření u RA souboru a hodnocení aktivity RA

V době klinického vyšetření na přítomnost fibromyalgie byly u nemocných s RA provedeny tyto laboratorní testy: SE, CRP, revmatoidní faktor (RF), protilátky proti cyklickému citrulinovanému peptidu (aCCP) a antinukleární protilátky (ANA). Průkaz RF ve třídě IgM byl proveden latex fixačním testem s aglutinací za přítomnosti inertních latexových částic. Bylo provedeno stanovení maximálního titru, při kterém dochází k aglutinaci, za pozitivní byl považován titr s ředěním vyšším než 1:80 (set Serodia-RA, Fujirebio inc., Japonsko). aCCP (ACPA) protilátky byly stanoveny ELISA technikou pomocí setů Immunoscan RA (Euro-Diagnostica, Švédsko). Za pozitivní jsou považovány hodnoty nad 25 U/ml. Antinukleární protilátky „celkově“, tzv. „total“ ANA byly detekovány jednoznačnou imunofluorescencí (IF) při nepřímém IF testu na lidských proliferujících buňkách laryngeálního karcinomu (Hep-2 buňkách) setem Zellen kit (BIOS GmbH, Německo). Bylo provedeno stanovení maximálního titru, při kterém byla patrna IF s výchozím ředěním 1:40. Kromě laboratorních krevních testů byla u pacientů v souboru RA zjišťována přítomnost kloubních erozí na standardním rentgenovém snímku drobných kloubů rukou a nohou.

Aktivita nemoci byla u všech pacientů s RA hodnocena pomocí DAS-28 [22], což je validizovaný, kombinovaný index používaný v klinických studiích i v každodenní revmatologické praxi. DAS-28 v sobě zahrnuje čtyři následující komponenty: TJC, SJC, SE a VAS celkového zdraví (VAS-GH). 28 kloubů, které jsou hodnoceny z hlediska přítomnosti bolesti při digitální palpaci a přítomnosti otoku, zahrnují klouby ramenní, loketní, radiokarpální,

metakarpofalangeální, proximální interfalangeální klouby rukou a kolenní klouby. Výpočet indexu DAS-28 se provádí podle následujícího vzorce:

$$\text{DAS-28} = 0.56 * \sqrt{\text{TJC}} + 0.28 * \sqrt{\text{SJC}} + 0.70 * \ln(\text{SE}) + 0.014 * \text{VAS-GH}$$

Podle výsledných hodnot DAS-28 je aktivita RA hodnocena jako: nízká (DAS < 3,2), střední (DAS-28 3,2-5,1), vysoká (DAS-28 > 5,1). Hodnoty DAS-28 < 2,6 jsou v současné době definovány jako remise RA.

5.5.2. Laboratorní vyšetření u SLE souboru a hodnocení aktivity SLE

V době klinického vyšetření na přítomnost fibromyalgie byly u nemocných s SLE stanoveny tyto laboratorní parametry: SE, CRP, ANA, protilátky proti dvouvláknové deoxyribonukleové kyselině (anti dsDNA), C3 a C4 složka komplementu, antikardiolipinové protilátky (ACLA), kvantitativní proteinurie a krevní obraz (KO). ANA protilátky byly detekovány stejnou metodou jako v souboru RA. Anti dsDNA byly stanoveny imunofluorescenčním testem na kinetoplastu *Crithidia luciliae* setem dsDNA C. *luciliae* IFA Kit (INOVA Diagnostic Inc., USA). Bylo provedeno stanovení maximálního titru, jako pozitivní je uváděno ředění 1:10 a vyšší. Vyšetření ACLA ve třídě IgG a IgM bylo provedeno technikou ELISA pomocí setů Anti-Cardiolipin IgG/IgM (Orgentec, Německo). Fyziologická rozmezí uváděná laboratoří jsou ACLA IgG 0-10,0 U/ml a ACLA IgM 0-7,0 U/ml. C3 a C4 složky komplementu byly vyšetřeny imunonefelometrickou metodou, za normální hodnoty se považují 0,40-1,20 g/l u C3 a 0,20-0,40 g/l u C4. Kvantitativní proteinurie za 24 hod byla stanovena nefelometrickou metodou (analýzátor Modular firmy Roche), za normální jsou považovány hodnoty do 0,2 g/den. Počet krevních elementů (leukocytů, trombocytů) a množství krevního barviva hemoglobinu (g/l) byly stanoveny v rámci standardního krevního obrazu. U pacientů souboru SLE byla v době klinického vyšetření stanovena aktivita nemoci pomocí systému SLEDAI (SLE Disease Activity Score) [6].

5.5.3. Laboratorní vyšetření u PM/DM souboru

V době klinického vyšetření na přítomnost fibromyalgie byla u nemocných s PM/DM provedena tato laboratorní vyšetření: SE, CRP, stanovení sérových hladin kreatinfosfokinázy (CK) a myoglobinu (MYO), ANA, protilátky proti enzymu histidyl-tRNA syntetáze (anti Jo-1). Sérové hladiny CK byly stanoveny UV enzymatickou determinací sety Flex reagent cartridge CK (Dade Behring, USA) na analyzátoru Modular (Roche). Horní mez normálních hodnot uváděná laboratoří je 3,53 $\mu\text{kat/l}$. Stanovení sérových hladin MYO bylo provedeno technikou elektrochemiluminiscence (electrochemiluminiscence immunoassay, „ECLIA“) pomocí testu Myoglobin STAT (Roche, USA), analyzátor Modular (Roche). Horní mez normálních hodnot udávaných laboratoří je 72 $\mu\text{kat/l}$. Anti Jo-1 protilátky byly stanoveny metodou ELISA sety Varelisa ANA Profile (Phadia, Německo). ANA protilátky byly stanoveny stejnou metodou jako u souboru RA.

5.5.4. Laboratorní vyšetření u SSc souboru

V době klinického vyšetření na přítomnost fibromyalgie byly u nemocných s SSc stanoveny tyto laboratorní parametry: SE, CRP, ANA, protilátky namířené proti enzymu topoizoméráza I (anti Scl-70) a anticentromerové protilátky (ACA). ANA protilátky byly stanoveny stejnou metodou jako u souboru RA. Anti Scl-70 a anticentromerové protilátky byly vyšetřeny technikou ELISA sety Varelisa ANA Profile (Phadia, Německo). Plicní postižení bylo hodnoceno jako jednoznačná přítomnost plicní fibrózy na RTG snímku zhotoveném v zado-přední projekci nebo prokázána při vyšetření vysoce rozlišovací počítačovou tomografií (HRCT) provedenou na Radiologické klinice LF UK a FN Hradec Králové.

5.6. Statistická analýza dat

Statistické zpracování dat bylo provedeno Ústavem lékařské biofyziky Lékařské fakulty UK v Hradci Králové za použití softwaru NCSS 2007 (Kaysville, Utah, USA). Primární data všech proměnných byla hodnocena standardními statistickými parametry podle charakteru dat (průměr a směrodatná odchylka nebo medián a percentily). Pro parametry, které lze považovat za kvantitativní, se testovala nulová hypotéza shody parametru mezi podskupinami vůči alternativě neshody. Pro testování této hypotézy byl použit dvouvýběrový t-test (pokud byl splněn předpoklad normality) nebo neparametrické testy Mann-Whitney nebo Kolmogorov-Smirnov (pokud navíc nebyl splněn předpoklad

shody rozptylů mezi skupinami). Pro parametry kvalitativní se testovala nulová hypotéza nezávislosti v kontingenční tabulce vůči alternativě závislosti. K testování byl použit χ^2 test nezávislosti případně Fisherův přesný test nezávislosti v kontingenční tabulce (při minimální očekávané četnosti menší než 5). Při hodnocení všech testů byla zvolena hladina statistické významnosti 0,05. Ve vybraných proměnných byly navzájem porovnány všechny soubory DNP bez FM a s FM pomocí Kruskal–Wallisovy neparametrické analýzy rozptylu s následným mnohonásobným porovnáním s Bonferroniho modifikací. Při posouzení vztahu (závislosti) mezi proměnnými byl použit Spearmanův koeficient pořadové korelace jako míra lineární závislosti. Vybrané parametry charakterizující aktivitu RA byly analyzovány metodou vícenásobné lineární regrese.

6. Výsledky

Po zjištění přítomnosti konkomitující FM byly jednotlivé soubory RA, SLE, PM/DM a SSc rozděleny na podskupiny bez konkomitující FM (RAF-, SLEF-, PDF-, SScF-) a porovnány s příslušnou podskupinou s konkomitující FM (RAF+, SLEF+, PDF+, SScF+). Zjištěné hodnoty vyšetřených laboratorních parametrů byly považovány za pozitivní nebo negativní podle uvedených referenčních mezí.

6.1. Výsledky – revmatoidní artritida

Ze 120 vyšetřených pacientů s RA splnilo ACR kritéria pro FM 25 (20,8 %), 4 muži (13,8 %) a 21 žen (23,1 %). Při porovnání pacientů s RAF- a RAF+ nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v poměru pohlaví, věkovém složení, trvání RA a body mass indexu (BMI). Při porovnání rodinného stavu nebyl zjištěn významný rozdíl mezi oběma soubory, i když ve skupině RAF- bylo více osob v manželství a ve skupině RAF+ více rozvedených. Pacienti s RA bez FM byli častěji pracující, naopak pacienti s RAF+ častěji pobírali starobní důchod. Signifikantně více pacientů s RAF+ dosáhlo pouze základního vzdělání.

Z tabulky 5 je patrné, že hodnocení aktivity RA pomocí DAS-28 ukazuje významně vyšší skóre ve skupině pacientů RAF+, což je dáno statisticky signifikantně vyšším TJC, SJC a VAS-GH u RAF+ oproti RAF-. Laboratorní markery zánětu (SE, CRP), přítomnost ANA a rentgenový průkaz erozivních kloubních změn jsou v obou souborech pacientů srovnatelné. Pacienti s RA bez asociované FM měli v séru významně častěji pozitivní průkaz RF a aCCP. Sérová hladina aCCP a reciproční hodnota titru revmatoidního faktoru byla u pacientů s RAF- vyšší než u RAF+, ale rozdíl nebyl statisticky významný. RAF+ byla diagnostikována u 12 (13,6 %) pacientů s RF séropozitivní RA a u 13 (40,6%) pacientů s negativním RF ($p = 0,0001$). U 12 (15,4 %) pacientů s RA a pozitivním průkazem aCCP v séru byla diagnostikována FM, u pacientů se séronegativitou aCCP byla FM zjištěna u 13 (44,8 %) osob s RA ($p = 0,045$).

Při porovnání imunosupresivní terapie pacienti v obou souborech užívali srovnatelný počet DMARD a frekvence biologické léčby se také nelišila. Pacienti s RAF+ byli častěji léčeni glukokortikoidy a zejména denní dávka glukokortikoidů (upraveno na ekvivalent prednisonu) byla v této skupině statisticky signifikantně vyšší. Pacienti s RAF+ užívali signifikantně častěji tramadol, antidepresiva, hypnotika a významně častěji vyhledávali pomoc v oblasti alternativní medicíny (léčitel, homeopatie) (Tab. 5). Extra-artikulární projevy RA včetně přítomnosti revmatoidních uzlů byly u pacientů v obou skupinách srovnatelné.

Pacienti s RAF- a RAF+ se významně odlišovali v hodnotě TPC, FIQ skóre, VAS bolesti, únavy a ztuhlosti (Tab. 6). Pacienti s RAF+ měli signifikantně nižší úroveň kvality života ve všech doménách ($p < 0,001$) hodnocených pomocí dotazníku SF-36 (Graf 1) a obdobně omezení funkční schopnosti (disabilita) posuzované na základě indexu HAQ se jevílo významně horší ve skupině RAF+ (Tab. 6). Pacienti s RAF+ oproti RAF- významně častěji udávali poruchy spánku, kognitivní poruchy, bolesti hlavy, vertigo a parestezie.

Anamnesticky udávané nebo v lékařské dokumentaci zanesené údaje o předchozích i současných přidružených nemocech: statisticky významně vyšší frekvence osteoporózy, onemocnění štítné žlázy, závažných infekcí a deprese byla zjištěna u pacientů s RAF+ na rozdíl od RAF-. Ve většině případů osteoporózy se jednalo o sekundární postižení při dlouhodobé kortikoterapii. Onemocnění

štítné žlázy bylo nejčastěji (75 %) způsobeno autoimunitním zánětem (Hashimotova thyreoiditida). Závažné infekce zahrnovaly bronchopneumonii nebo pleuritidu, pyelonefritidu, hepatitidu a abscesy různé lokalizace. Vyšší prevalence deprese u pacientů s RAF+ byla spjata se signifikantně vyšším skóre deprese dle SDS (Tab 6).

Tab. 5: Demografické charakteristiky, klinické a laboratorní parametry a antirevmatická léčba pacientů s revmatoidní artritidou bez fibromyalgie (RAF-) a s konkomitující fibromyalgií (RAF+).

	RAF- (n = 95)	RAF+ (n = 25)	Hodnota p
Pohlaví (muži : ženy)	25 : 70	4 : 21	0,431
Věk (roky)	55,9 ± 13,6	61,4 ± 10,7	0,063
Trvání RA (roky)	10,9 ± 9,1	12,8 ± 12,5	0,771
Disease Activity Score (DAS-28)	3,67 ± 1,4	5,35 ± 1,1	< 0,0001
Počet bolestivých kloubů	2,87 ± 3,6	14,10 ± 7,6	< 0,0001
Počet oteklých kloubů	2,98 ± 4,3	4,92 ± 3,9	0,022
VAS-GH (mm)	32,6 ± 21,6	60,4 ± 15,9	< 0,0001
Sedimentace erytrocytů (mm/hod)	20 (16 - 22)	16 (8 - 42)	0,410
C-reaktivní protein (mg/l)	7 (4 - 9)	5 (2 - 19)	0,941
RF seropozitivní (%)	80,0	48,0	0,002
RF (reciproční hodnota titru)	120 (40 - 160)	20 (0 - 80)	0,094
aCCP seropozitivní (%)	69,6	47,8	0,050
aCCP sérová hladina (U/ml)	285 (138 - 472)	12 (2 - 397)	0,147
ANA/IF seropozitivní (%)	30,9	20,8	0,333
Přítomnost kloubních erozí (%)	75,4	64,0	0,260
Extra-artikulární projevy RA			
Revmatoidní uzle (%)	20,0	16,0	0,781
Serozitida (%)	1,1	8,0	0,110
Intersticiální plicní proces (%)	3,2	8,0	0,278
Kloubní náhrada (%)	9,5	16,0	0,467
Léčba RA			
Současný počet DMARD	1,16 ± 0,7	1,12 ± 0,7	0,923
Glukokortikoidy (%)	68,4	80,0	0,257
Dávka prednisonu (mg/den)	8,11 ± 0,63	12,0 ± 1,42	0,006
Biologická léčba (%)	16,8	8,0	0,358
Analgetická a jiná léčba (%)			
Nesteroidní antirevmatika	83,2	80,0	0,769
Tramadol	13,7	40,0	0,005
Antidepresiva	3,2	16,0	0,034
Hypnotika	5,3	24,0	0,011
Alternativní medicína	20,0	44,0	0,014

Parametry charakterizované více čísly tvoří: průměr ± směrodatná odchylka nebo medián a 5.-95. percentil
 RF – revmatoidní faktor (latex fixační test, pozitivní titr > 1:80), aCCP – protilátky proti cyklickému citrulinovanému peptidu (pozitivní > 25 U/ml)
 ANA/IF – antinukleární protilátky metodou nepřímé imunofluorescence na Hep-2 buňkách (titr ≥ 1:40)
 VAS-GH – vizuální analogová škála celkového zdraví

Tab. 6: Klinická a funkční charakteristika a frekvence s fibromyalgií asociovaných projevů u pacientů s revmatoidní artritidou bez fibromyalgie (RAF-) a revmatoidní artritidou s konkomitující fibromyalgií (RAF+).

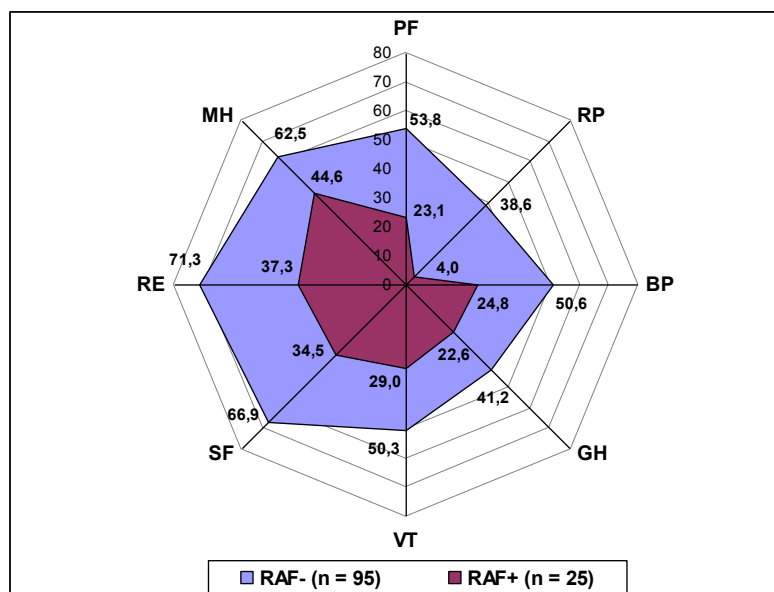
	RAF- (n = 95)	RAF+ (n = 25)	Hodnota p
Počet bolestivých bodů (TPC)	3,4 ± 3,5	14,2 ± 2,7	< 0,0001
Fibromyalgia Impact Questionnaire	28,0 ± 20,1	53,9 ± 18,1	< 0,0001
VAS bolesti (mm)	35,5 ± 25,2	63,7 ± 19,0	< 0,0001
VAS únavy (mm)	38,1 ± 27,6	58,0 ± 22,9	0,0001

VAS ztuhlosti (mm)	30,1 ± 27,7	60,3 ± 20,2	< 0,0001
Health Assessment Questionnaire index	0,87 ± 0,76	1,83 ± 0,64	< 0,0001
Skóre Zungova dotazníku pro depresi	0,325 ± 0,12	0,508 ± 0,01	< 0,0001
Klinické projevy asociované s FM			
Porucha spánku (%)	22,1	84,0	< 0,0001
Kognitivní porucha (%)	3,2	24,0	0,003
Bolest hlavy (%)	9,5	36,0	0,003
Vertigo (%)	3,2	29,2	< 0,0001
Parestezie (%)	12,6	60,0	< 0,0001
Dráždivý močový měchýř (%)	17,9	20,0	0,777
Syndrom dráždivého tračníku (%)	2,1	4,0	0,507
Dysmenorhea (%)	24,4	47,6	0,082
Raynaudův fenomén (%)	14,7	16,0	0,874

Parametry tvořené 2 čísly jsou průměr a směrodatná odchylka.

VAS – vizuální analogová škála (0 – 100 mm)

Graf 1: Paprskový graf zobrazující jednotlivé domény kvality života hodnocené pomocí dotazníku Short Form-36 Health Survey u pacientů s revmatoidní artritidou bez fibromyalgie (RAF-) a s konkomitující fibromyalgií (RAF+).



Hodnoty nanesené na jednotlivých osách jsou průměrným skóre dané domény kvality života (ve všech doménách signifikantní rozdíl, $p < 0,001$). PF – fyzická funkce, RP – fyzická role, BP – somatická bolest, GH – celkové vnímání zdraví, VT – vitalita, SF – sociální funkce, RE – emocionální role, MH – mentální zdraví.

Při rozdělení pacientů do skupin podle stoupající aktivity RA hodnocené indexem DAS-28 je patrné, že se stoupající aktivitou narůstá v dané skupině proporce pacientů s RAF+ na úkor RAF- (Graf 2). K posouzení vztahu mezi jednotlivými komponentami DAS-28 k jeho celkové hodnotě byla provedena korelační analýza, navíc je zobrazena i korelace s TPC a SDS indexem (Tab. 7). V souboru RAF- byla prokázána mezi jednotlivými komponentami DAS-28 a jeho celkovým skóre silná závislost ($r > 0,7$), zatímco v souboru RAF+ byly zjištěna jen středně silná závislost dle hodnoty korelačního koeficientu. V obou souborech nebyl prokázán vztah mezi hodnotou DAS-28 a počtem bolestivých bodů (TPC) nebo SDS indexem, který přibližně charakterizuje intenzitu deprese.

Při využití vícenásobné regresní analýzy byl zjištěn standardizovaný koeficient Cronbach alfa (α), který je mírou vnitřní konzistence testu. Pro RAF- skupinu vysoká hodnota Cronbach alfa ($\alpha = 0,748$) svědčí pro dobrou reliabilitu parametru DAS-28 k hodnocení aktivity nemoci. U RAF+ naopak $\alpha = 0,066$ ukazuje na nedostatečnou vnitřní konzistenci DAS-28 u pacientů s konkomitující FM, tj.

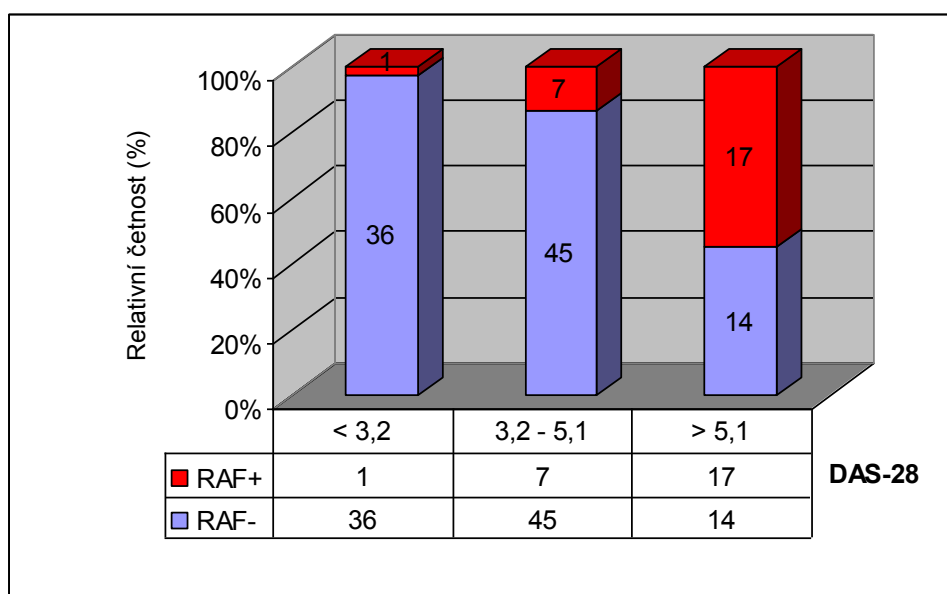
DAS-28 není v tomto případě dostatečně spolehlivým ukazatelem aktivity RA. Obdobný výsledek byl získán i z modelu závislosti DAS-28 na daných veličinách metodou vícenásobné lineární regrese, kdy v případě RAF+ vyšší hodnota konstanty regresní rovnice svědčí pro neidentifikované proměnné, které nejsou součástí modelu DAS-28. Jinými slovy u pacientů RAF+ poskytuje DAS-28 méně přesný obraz o skutečné aktivitě RA než v případě pacientů RAF-.

Regresní rovnice modelu DAS-28:

RAF- : $DAS-28 = 1,622 + 0,0127 * TJC + 0,0496 * SJC + 0,0269 * SE + 0,0227 * VAS-GH$

RAF+ : $DAS-28 = 1,923 + 0,0852 * TJC + 0,0949 * SJC + 0,0238 * SE + 0,0178 * VAS-GH$

Graf 2: Distribuce pacientů s revmatoidní artritidou bez fibromyalgie (RAF-) a s konkomitující fibromyalgií (RAF+) podle nízké, střední a vysoké aktivity nemoci hodnocené indexem DAS-28.



Tab. 7: Korelační analýza vztahu komponent DAS-28 a dalších vybraných parametrů k celkové hodnotě DAS-28.

RAF-	TJC	SJC	VAS-GH	SE	TPC	SDS index
R	0,726	0,693	0,730	0,791	0,313	0,356
P	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,002	< 0,001
RAF+	TJC	SJC	VAS-GH	SE	TPC	SDS index
r	0,433	0,635	0,338	0,515	0,080	0,172
p	0,030	< 0,001	0,098	0,008	0,702	0,410

6.2. Výsledky – systémový lupus erythematoses

Deset (11,0 %) z 91 vyšetřených pacientů splnilo ACR klasifikační kritéria pro FM - 0 (0 %) mužů, 10 (11,8 %) žen. Ve skupině pacientů s SLE s trváním nemoci do 5 let splnilo kritéria pro FM 3,7 % pacientů, s trváním SLE nad 5 let se prevalence zvýšila na 14,1 % ($p = 0,271$).

Pacienti SLEF- a SLEF+ se nelišili statisticky významně v poměru pohlaví, věkovém složení, době trvání SLE, BMI a v sociodemografických parametrech, i když vyšší procento osob s FM pobíralo invalidní důchod a mělo pouze základní vzdělání.

Při porovnání aktivity SLE hodnocené pomocí indexu SLEDAI nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi pacienty SLEF- a SLEF+ (Tab. 8). Další vybrané laboratorní parametry byly v obou skupinách také srovnatelné s výjimkou C3 a C4 složky komplementu, které vykazaly signifikantně nižší hodnoty ve skupině SLEF- oproti SLEF+ (Tab. 8). Pacienti s SLEF+ byli častěji

léčení glukokortikoidy, denní dávka prednisonu byla u nich ale nižší, v obou případech však nebyl statistický rozdíl významný (Tab. 8). Počet současně užívaných chorobu modifikujících léků (DMARD) byl v obou skupinách obdobný, detailní porovnání jednotlivých DMARD neukázalo vzhledem k velikosti souboru SLEF+ žádné významné diference (tato analýza není zobrazena). Frekvence postižení jednotlivých orgánů a další klinické projevy SLE se v obou souborech významně nelišily s výjimkou renálního postižení, které je častější u pacientů se SLEF- ($p = 0,007$).

Pacienti SLEF+ měli signifikantně vyšší hodnoty parametrů užívaných k hodnocení intenzity obtíží u FM, tj. TPC, FIQ, VAS bolesti a ztuhlosti (Tab. 9). Pouze v případě VAS únavy nedosáhl rozdíl oproti SLEF- statistické významnosti ($p = 0,06$). Hodnocení kvality života s využitím dotazníku SF-36 prokázalo významně nižší úroveň v několika doménách (Graf 3), nejvýznamnější rozdíl se týkal domény somatické bolesti a sociální funkce ($p = 0,002$; $p = 0,003$). Funkční postižení posuzované pomocí indexu HAQ se jevílo významně horší ve skupině s FM (Tab. 9). Při analýze symptomů asociovaných s FM se potvrdila ve skupině SLEF+ významně vyšší frekvence spánkových poruch, závratí, parestezií, projevů dráždivého močového měchýře a Raynaudova fenoménu (Tab. 9). Deprese (dokumentovaná psychiatrem) byla u pacientů s FM také signifikantně častější, ale při hodnocení intenzity depresivního ladění pomocí SDS indexu se významný rozdíl mezi oběma soubory nezjistil ($p = 0,07$). Rozbor výskytu sledovaných komorbidit nepotvrdil mezi oběma soubory pacientů signifikantní rozdíl s výjimkou hematologických onemocnění (jedná se převážně o anémii).

Tab. 8: Demografická charakteristika, porovnání indexu aktivity, laboratorních parametrů a terapie u pacientů se systémovým lupus erythematoses bez fibromyalgie (SLEF-) a systémovým lupus erythematoses s konkomitující fibromyalií (SLEF+).

	SLEF- (n = 81)	SLEF+ (n = 10)	Hodnota p
Pohlaví (muži : ženy)	6 : 75	0 : 10	0,616
Věk (roky)	43,0 ± 14,3	44,8 ± 9,7	0,620
Trvání SLE (roky)	10,1 ± 7,8	11,1 ± 7,0	0,493
Body mass index (kg/m ²)	23,6 ± 4,9	24,4 ± 5,2	0,732
SLEDAI skóre	3,0 (2,0 – 4,0)	3,5 (0 – 9,0)	0,777
Sedimentace erytrocytů (mm/hod)	23,0 (14 – 27)	13,5 (3 – 48)	0,451
C-reaktivní protein (mg/l)	4,0 (2 – 8)	3,0 (1 – 42)	0,952
Pozitivní ANA (%)	87,7	70,0	0,151
Pozitivní anti dsDNA (%)	27,2	20,0	0,726
Lupus antikoagulans	1,10 ± 0,35	0,96 ± 0,13	0,308
ACLA IgG (U/ml)	3,3 (2,5 – 4,4)	1,5 (0,2 – 8,4)	0,240
ACLA IgM (U/ml)	3,0 (2,4 – 3,3)	2,3 (0,2 – 3,7)	0,301
C3 složka komplementu (g/l)	0,842 ± 0,32	0,990 ± 0,14	0,018
C4 složka komplementu (g/l)	0,142 ± 0,06	0,193 ± 0,05	0,015
Hemoglobin (g/l)	122,7 ± 20,3	125,1 ± 18,2	0,721
Proteinurie (g/l)	0,205 (0,170 – 0,230)	0,155 (0,090 – 0,260)	0,639
Léčba SLE			
Glukokortikoidy (%)	88,9	90,0	1,00
Dávka prednisonu (mg/den)	12,42 ± 9,32	10,50 ± 8,56	0,644
Monoterapie glukokortikoidy (%)	80,2	60,0	0,217
Současný počet DMARDs	0,91 ± 0,57 (medián 1,0)	0,80 ± 0,78 (medián 1,0)	0,573
Analgetická a jiná léčba			
Nesteroidní antirevmatika (%)	34,6	70,0	0,041
Tramadol (%)	3,7	40,0	0,002
Antidepresiva (%)	9,9	50,0	0,005
Hypnotika (%)	3,7	30,0	0,016
Alternativní medicína (%)	28,4	40,0	0,476

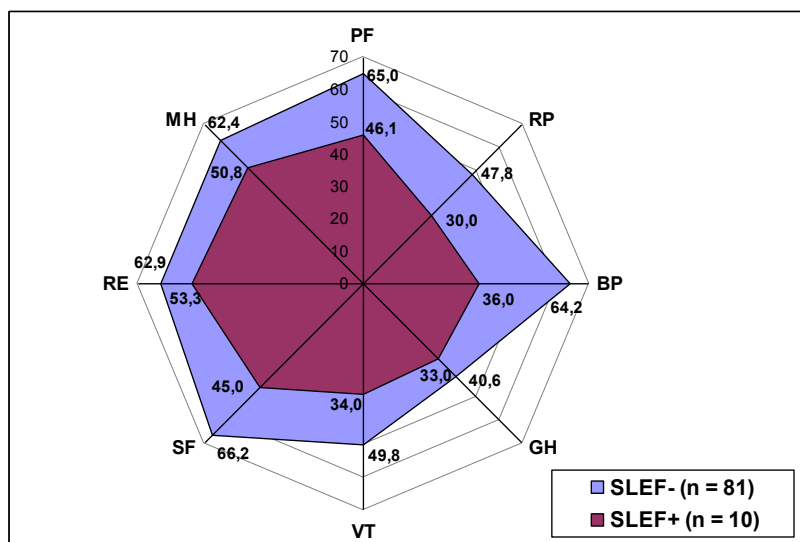
Parametry charakterizované více čísly tvoří: průměr ± směrodatná odchylka nebo medián a 5.-95. percentil.
 ANA/IF – antinukleární protilátky metodou nepřímé imunofluorescence na Hep-2 buňkách (titr ≥ 1:40),
 anti dsDNA – protilátky proti dvouvláknové desoxyribonukleové kyselině metodou nepřímé imunofluorescence na Crithidia luciliae (titr ≥ 1:10), ACLA – antikardiolipinové protilátky (ELISA), DMARD – chorobu modifikující antirevmatické léky

Tab. 9: Klinická a funkční charakteristika a frekvence s fibromyalgií asociovaných projevů u pacientů se systémovým lupus erythematoses bez fibromyalgie (SLEF-) a s fibromyalgií (SLEF+).

	SLEF- (n = 81)	SLEF+ (n = 10)	Hodnota p
Počet bolestivých bodů (TPC)	2 (2 – 3)	12,5 (11 – 17)	< 0,0001
Skóre bolestivých bodů	5 (2 – 7)	52 (40 – 84)	< 0,0001
Fibromyalgia Impact Questionnaire	21,7 (13,8 – 29,5)	45,4 (2,0 – 68,7)	0,004
VAS bolesti (mm)	12 (7 – 26)	59 (40 – 73)	0,0002
VAS únavy (mm)	47 (28 – 55)	70 (27 – 81)	0,067
VAS ztuhlosti (mm)	8 (2 – 18)	53 (0 – 70)	0,012
Health Assessment Questionnaire index	0,13 (0 – 0,25)	0,76 (0,25 – 1,50)	0,001
Skóre Zungova dotazníku pro depresi	0,331 ± 0,13	0,440 ± 0,18	0,07
Klinické projevy asociované s FM			
Porucha spánku (%)	22,2	100,0	0,0001
Kognitivní porucha (%)	11,1	30,0	0,124
Bolest hlavy (%)	25,9	50,0	0,142
Vertigo (%)	14,8	50,0	0,020
Parestezie (%)	12,3	60,0	0,002
Deprese (%)	18,5	50,0	0,038
Dráždivý močový měchýř (%)	5,0	30,0	0,030
Syndrom dráždivého tračníku (%)	2,5	10,0	0,298
Dysmenorhea (%)	26,0	40,0	0,453
Raynaudův fenomén (%)	19,8	50,0	0,047

Parametry charakterizované více čísly tvoří: průměr ± směrodatná odchylka nebo medián a 5.-95. percentil. VAS – vizuální analogová škála.

Graf 3: Paprskový graf zobrazující jednotlivé domény kvality života hodnocené pomocí dotazníku Short Form-36 Health Survey u pacientů se systémovým lupus erythematoses bez fibromyalgie (SLEF-) a s konkomitující fibromyalgií SLEF+).



Hodnoty nanesené na jednotlivých osách jsou průměrným skóre dané domény kvality života.

PF – fyzická funkce, RP – fyzická role, BP – somatická bolest, GH – celkové vnímání zdraví, VT – vitalita, SF – sociální funkce, RE – emocionální role, MH – mentální zdraví.

Statistická významnost rozdílů při porovnání SLE a SLE/FM: PF ($p = 0,04$), BP ($p = 0,002$), SF ($p = 0,003$), RP, MH, RE, VT, GH – nesignifikantní rozdíl ($p > 0,05$).

Korelační analýza dokumentovala středně silnou závislost mezi aktivitou SLE hodnocenou indexem SLEDAI a zánětlivým ukazatelem (SE) (SLEF+: $r = 0,669$; SLEF-: $r = 0,419$). V souboru SLEF+ na

rozdíl od SLEF- navíc aktivita SLE vykazuje středně silnou závislost na hodnotě TPC ($r = 0,556$ vs. $r = -0,007$). Grafy s korelační analýzou nejsou v autoreferátu zobrazeny.

6.3. Výsledky – polymyozitida/dermatomyozitida

Čtyři (13,3 %) z 30 vyšetřených pacientů splnilo ACR klasifikační kritéria pro FM – 0 (0 %) mužů, 4 (23,5 %) ženy. Pacienti PDF- a PDF+ se nelišili statisticky významně v poměru pohlaví, věkovém složení, době trvání PM/DM a BMI. 2 (7,7 %) pacienti s PM/DM udávali plošnou bolest charakteristickou pro FM, ale nedosáhli dostatečně vysokého počtu bolestivých bodů (TPC 0, 7) pro naplnění FM kritérií. Naopak u 1 (3,8 %) pacientky s PM/DM byla bolestivost ve 12 definovaných bodech, ale pacientka neměla plošnou bolest. V podsouboru polymyozitida byla FM diagnostikována u 3 (16,7 %) pacientů, v podsouboru dermatomyozitida to bylo u 1 (8,3 %) pacienta ($p = 0,632$). Vyšší zastoupení FM u PM než DM souvisí s vyšším podílem žen v podsouboru PM.

Při porovnání hodnot sérových svalových enzymů, které často (i když ne vždy) odráží aktivitu PM/DM, nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi pacienty PDF- a PDF+ (Tab. 10). Oba soubory se významně neodlišovaly ani frekvencí průkazu pozitivitu antinukleárních protilátek a anti Jo-1 protilátek. Při dané velikosti souboru PM/DM byla srovnatelná v obou podskupinách také léčba DMARD, glukokortikoidy i analgetiky. Statisticky významný rozdíl byl zjištěn pouze ve vyšší spotřebě antidepresiv u pacientů s PDF+.

Pacienti PDF+ měli signifikantně vyšší hodnoty TPC a skóre bolestivých bodů, ostatní parametry užívané k posouzení intenzity obtíží u FM jako je FIQ, VAS bolesti, únavy nebo ztuhlosti nedosáhli signifikantních rozdílů mezi PDF+ a PDF- (Tab. 11). Rozdíly v úrovni funkčního postižení hodnoceného indexem HAQ a kvalitě života posuzované dotazníkem SF-36 se neprokázaly jako statisticky významné, ale u pacientů s PDF+ byly výsledky v těchto dvou oblastech horší než u PDF- (Tab. 11).

Z klinických projevů asociovaných s FM se signifikantně častěji objevují ve skupině PDF+ pouze poruchy spánku a Raynaudův fenomén. Rozbor výskytu různých přidružených nemocí PM/DM neprokázal statisticky odlišnou frekvenci u PDF- oproti PDF+.

Tab. 10: Demografická charakteristika, porovnání laboratorních parametrů a terapie u pacientů s polymyozitidou/ dermatomyozitidou bez fibromyalgie (PDF-) a s fibromyalgií (PDF+).

	PDF- (n = 26)	PDF+ (n = 4)	Hodnota p
Pohlaví (muži : ženy)	13 : 13	0 : 4	0,112
Věk (roky)	48,5 ± 16,8	54,3 ± 11,5	0,464
Trvání PM/DM (roky)	2,5 (0,9 – 8,0)	11,2 (3,1-12,6)	0,152
Body mass index (kg/m ²)	25,0 ± 3,7	24,4 ± 3,0	0,767
Sedimentace erytrocytů (mm/hod)	9,5 (6 – 22)	7,5	0,855
C-reaktivní protein (mg/l)	2,0 (0 – 7,0)	7,0	0,594
Kreatinfosfokináza (μkat/l)	2,0 (1,3 – 5,1)	2,2	0,604
Myoglobin (μkat/l)	52,6 (30,0 – 135,0)	37,2	0,513
Pozitivní ANA (%)	38,5	75,0	0,290
Anti Jo-1 (%)	27,2	25,0	0,726
Léčba SLE			
Glukokortikoidy (%)	84,6	100,0	0,621
Dávka prednisonu (mg/den)	22,6 ± 12,0	11,5 ± 9,9	0,130
Monoterapie glukokortikoidy (%)	34,6	50,0	0,462
Současný počet DMARDs	1,0 (0 – 2)	0,5 (0 - 1)	0,519
Analgetická a jiná léčba			
Nesteroidní antirevmatika	23,1	75,0	0,069
Tramadol	15,4	50,0	0,169
Antidepresiva	3,8	50,0	0,039
Hypnotika	7,7	25,0	0,360
Alternativní medicína	23,1	0,0	0,562

Prámetry charakterizované více čísly tvoří: průměr ± směrodatná odchylka nebo medián a 5.-95. percentil. ANA/IF – antinukleární protilátky metodou nepřímé imunofluorescence na Hep-2 buňkách (titr ≥ 1:40), DMARD – chorobu modifikující antirevmatické léky

Tab. 11: Klinická a funkční charakteristika a frekvence s fibromyalgií asociovaných projevů u pacientů s polymyozitidou/dermatomyozitidou bez (PDF-) a s konkomitující fibromyalgií (PDF+).

	PDF- (n = 26)	PDF+ (n = 4)	Hodnota p
Počet bolestivých bodů (TPC)	1 (0 – 3)	15 (medián)	0,001
Skóre bolestivých bodů	1,5 (0 – 7)	63,5 (medián)	0,0001
Fibromyalgia Impact Questionnaire	23,0 ± 19,2	41,0 ± 22,5	0,098
VAS bolesti (mm)	25,8 ± 28,2	47,1 ± 26,9	0,167
VAS únavy (mm)	36,7 ± 32,1	61,8 ± 28,2	0,151
VAS ztuhlosti (mm)	20,0 ± 23,6	9,0 ± 2,7	0,363
Health Assessment Questionnaire index	0,69 (0,13 – 1,5)	1,76 (medián)	0,339
Skóre Zungova dotazníku pro depresi	0,331 ± 0,13	0,440 ± 0,18	0,07
Short Form-36 Health Survey	0,291 ± 0,15	0,417 ± 0,16	0,128

*Parametry charakterizované více čísly tvoří: průměr ± směrodatná odchylka nebo medián a 5.-95. percentil.
VAS – vizuální analogová škála*

Pacienti s PDF+ udávají významně častěji dechové obtíže než pacienti s PDF- (100 % vs. 38,4 %; $p = 0,037$), přestože frekvence rentgenově prokázaného postižení plic se mezi těmito soubory významně neliší ($p = 1,00$). Vzhledem k malému rozsahu souboru nebyla provedena korelační analýza vztahu mezi veličinami. Dysfagie je častěji přítomna u PDF+ oproti PDF- (75,0 % vs. 42,3 %), rozdíl není ovšem významný ($p = 0,315$).

6.4. Výsledky – systémová sklerodermie

Z 28 vyšetřených pacientů se SSc splnil ACR kritéria pro FM pouze 1 (3,6 %) pacient (1 žena – 5,3 %). 1 muž uvedl plošnou bolestí odpovídající definici ACR, ale neměl žádné bolestivé body. Naopak 2 pacienti (1 žena a 1 muž) měli vyšší počet bolestivých bodů (11 a 14), ale nespĺnili kritéria pro definici plošné bolesti dle ACR. Uvedený muž bez plošné bolesti a se 14 bolestivými body splňoval dle lékařské dokumentace klasifikační kritéria pro FM 1 rok před vyšetřením v této studii. Vzhledem k nízké frekvenci konkomitující FM v souboru SSc nebylo provedeno statistické porovnání.

7. Diskuze

7.1. Diskuze k problematice konkomitující fibromyalgie u revmatoidní artritidy

Ve zkoumaném souboru 120 pacientů s RA byla zjištěna 20,8% frekvence konkomitující FM. V České republice nebyl dosud tento vztah cíleně zkoumán. Zjištěná frekvence FM je o něco vyšší, než byly uváděné údaje z předchozích zahraničních studií. Wolfe et al. v první studii na toto téma vyšetřil 280 pacientů s RA s prevalencí FM 13,7 %, ale v době, kdy ještě nebyla k dispozici ACR klasifikační kritéria [41]. Jedním z parametrů, který nejlépe ve Wolfově studii sloužil jako diskriminant mezi pacienty s RAF- a RAF+, byla hodnota sedimentace erytrocytů, což je odlišné od výsledků z vlastní sestavy, kdy se sedimentace v obou skupinách významně nelišila a navíc srovnatelné byly také hodnoty CRP. Naranjo et al. diagnostikovali mezi pacienty s RA 14,8 % případů s konkomitující FM dle kritérií ACR 1990 a neprokázali významné odlišnosti ve výskytu extraartikulárních projevů [19] obdobně jako v naší studii, ale pacienti s RAF+ byly léčení významně větším počtem DMARD. Ve španělské studii se frekvence séropozitivity RF nelišila mezi pacienty s RA s FM a bez FM, zatímco ve vlastní sestavě bylo nalezeno významně více pacientů s konkomitující FM u RA s negativním RF a negativním aCCP v séru. Pacienti s RAF+ měli také nižší hodnoty hladiny sérového aCCP a nižší hodnoty titru RF, ale tyto nálezy nedosáhly statistické významnosti. Erozivní kloubní změny na standardním rentgenovém snímku byly častěji patrné u pacientů s RA bez FM, ačkoliv rozdíl oproti RAF+ nebyl významný. V publikované práci Couryho et al. (2009) byla prokázána významně větší kloubní destrukce v souboru pacientů RAF- oproti RAF+ [9]. Tento nálezn jsme sice nepotvrdili, ale koresponduje se sérologickými výsledky vlastní studie ohledně vyšší frekvence séropozitivity RF a aCCP i jejich vyšších sérových hladin u RAF-, neboť v současné době se RF a zejména aCCP považují za rizikové faktory erozivního průběhu RA [37]. Coury et al. zvažují hypotézu, že konkomitující FM by mohla mít u pacientů s RA

jistý protektivní vliv na rozvoj kloubní destrukce. V úvahu ale připadá i druhá hypotetická možnost, tj. představa, že naopak seronegativita RF a aCCP může pacienty s RA dosud neznámým mechanismem chránit před rozvojem konkomitující FM. Objasnění vztahu RF a FM a jejich možné protektivní úlohy si vyžaduje potvrzení výše popsaných nálezů na obsáhlejší souboru pacientů. Pragmatickým vysvětlením Couryho zjištění méně významných destruktivních kloubních změn u RAF+ pacientů by mohl být dlouhodobá „těsná“ kontrola zánětlivé aktivity RA u pacientů s FM, protože mají větší frekvenci návštěv u lékaře, jak dokládají farmakoekonomická data [18].

Pacienti ve zkoumaném souboru RAF+ měli oproti RAF- významně vyšší stupeň aktivity RA při hodnocení pomocí indexu DAS-28 (Tab. 5). Vysoké hodnoty DAS-28 v této skupině jsou ovlivněny zejména 2 komponentami DAS - TJC a VAS-GH (do něhož pacienti projikují úroveň bolesti). Překvapivým nálezem ve skupině RAF+ byla i signifikantně vyšší hodnota SJC ukazující na vyšší aktivitu synovitidy, ale rozdíl nebyl tak markantní jako u TJC. Naopak z hlediska laboratorních známek zánětlivé aktivity (SE, CRP) byly obě skupiny pacientů srovnatelné. Protože difuzní plošná bolest (spolu s hyperalgií a allodynii) je dominujícím projevem FM, dá se předpokládat, že právě tato charakteristika ovlivňuje výsledný vysoký počet bolestivých kloubů a hodnotu VAS u pacientů s konkomitující FM a že hodnota DAS-28 neodráží skutečnou úroveň aktivity RA. Pro to svědčí i výsledky provedené korelační a regresní analýzy, které potvrdily nízkou vnitřní konzistenci DAS-28 ve skupině RAF+ a vyšší míru vlivu faktorů nezávislých na jednotlivých komponentách DAS-28. Porovnáním hodnot DAS-28 u pacientů s RA a u pacientů s primární FM se zabývali Leeb et al. [18]. Přestože DAS-28 je validizovaným hodnotícím nástrojem pouze pro RA pacienty a přestože u pacientů s primární FM není prokazatelná žádná zánětlivá kloubní aktivita, tak hodnoty DAS-28 byly v obou případech srovnatelné (RA $4,23 \pm 1,20$ vs. FM $4,04 \pm 1,13$). Při podrobnější analýze jednotlivých komponent DAS-28 se ukázalo, že pacienti s FM mají sice signifikantně nižší hodnoty SE a SJC, ale díky jednoznačně vyšším hodnotám TJC a VAS-GH se konečná hodnota DAS-28 dostala na úroveň pacientů s RA.

Podle doporučení České revmatologické společnosti patří vyhodnocení aktivity nemoci k základním pilířům léčby RA a doporučenou metodikou k tomuto hodnocení je právě výpočet indexu DAS [22]. Index DAS-28 se stal nejen všeobecně přijímaným standardem hodnocení klinické aktivity RA, ale také hodnocení efektu terapie a remise [34, 35]. V řadě evropských zemí slouží DAS-28 jako jedno z kritérií pro indikaci biologické léčby [26]. Fakt, že se v 88 % případů zkoumané sestavy RAF+ jednalo o nově diagnostikovanou FM, svědčí o tom, že FM je dosud nedořešený problém. Podcenění výskytu konkomitující FM u RA může vést k mylné interpretaci parametrů využívaných k hodnocení klinické aktivity a následně k neadekvátní indikaci intenzivní imunosupresivní nebo biologické terapie s možnými následnými nežádoucími účinky. Právě mezi pacienty s vysokou aktivitou artritidy (DAS-28 > 5,1) je významný podíl pacientů s RAF+ [32].

Sociodemografická data dokumentují nižší úroveň vzdělání u osob s RAF+, jiné signifikantní rozdíly nebyly prokázány, ačkoliv pacienti s RAF+ byli o něco častěji rozvedeni nebo ovdověli. Největší část pacientů s RAF+ byla již ve starobním důchodu, to má souvislost s mírně vyšším věkovým průměrem v této skupině a s tím související hranicí důchodového věku v České republice. Rozsáhlá americká sociodemografická studie RA s konkomitující FM potvrdila „handicap“ těchto pacientů ve smyslu nižšího vzdělání, vyšší rozvodovosti, nižšího finančního příjmu a vyššího stupně chudoby [42].

Kvalita života pacientů s RAF+ byla jednoznačně horší při porovnání s RAF- pacienty, a to se týká všech jejích aspektů sledovaných pomocí dotazníku SF-36 (Graf 1). Index HAQ hodnotící funkční omezení (disabilitu) ukázal mnohem závažnější postižení u pacientů s RAF+. Na zhoršené kvalitě života u RAF+ se mohou podílet s FM asociované symptomy (zejména spánkové poruchy, bolesti hlavy, nestabilita při vertigu, parestézie, problémy s dysmenoreou u žen) a přidružené nemoci. Birtane et al. prokázali, že FM má stejně významný negativní dopad na kvalitu života jako RA, avšak mentální zdraví je u pacientů s RAF+ výrazně horší [4]. Z této studie ovšem byli vyloučeni pacienti se závažnými přidruženými chorobami jako cukrovka, srdeční selhání apod. Právě tyto komorbidity, které mohou přispívat k dalšímu zhoršení kvality života, jsou u pacientů s RAF+ častější než u RAF, jak uvádí analýza souboru 11 tisíc pacientů s RA, z nichž 17,1 % mělo FM [42]. Z vlastní studie vyplývá, že pacienti s RAF+ mají významně vyšší frekvenci některých dalších komorbidit: tyreopatii, osteoporózy, závažnějších infekcí a podle očekávání také deprese (Tab. 6). Vyšší prevalence osteoporózy je zřejmě ve vztahu k vyšší denní dávce glukokortikoidů v této skupině. Přestože FM

a onemocnění štítné žlázy sdílejí některé klinické příznaky a podle některých autorů je tyreopatie u FM běžným nálezem, dosud nebyla u FM prokázána specifická porucha funkce štítné žlázy. Významně častý výskyt závažnějších infekcí může být rovněž důsledkem vyšších dávek glukokortikoidů nebo může souviset i s obecně vyšší prevalencí FM u některých infekcí (borelióza, hepatitida C, HIV aj.) a postinfekčních stavů. V tomto kontextu se věnuje výzkumná pozornost u FM změnám cytokinů a jejich funkce (IL-1ra, IL-2, IL-2r, IL-6 a IL-8) [14].

Ačkoliv fibromyalgie sama o sobě nezhoršuje prognózu pacientů s RA ve smyslu závažnějšího průběhu s destruktivními změnami kloubů, její důsledky, kterými jsou významné omezení funkčních schopností (disabilita) a celková decondice, se mohou stát negativními faktory ovlivňujícími celkovou prognózu těchto pacientů.

Při vzájemném porovnání všech souborů DNP bez FM a s FM (Kruskal-Wallisova neparametrická analýza) se projevilo, že pacienti s RA a konkomitující FM mají nejvyšší úroveň bolesti, disability a deprese oproti ostatním zkoumaným skupinám s DNP.

7.2. Diskuze k problematice konkomitující fibromyalgie u systémového lupus erythematoses

Při této studii byla zjištěna frekvence konkomitující FM u pacientů s SLE 11,0 %. Přestože byli pacienti sledováni v terciárním revmatologickém centru, pouze u 40 % pacientů s FM byla tato diagnóza známá ještě před zahájením studie, což ukazuje na podhodnocení problému FM asociované k SLE. Dosud provedené epidemiologické studie uvádějí prevalenci FM u SLE v rozmezí 5-40 %. Rozdíly v prevalenci mohou souviset s odlišnými geografickými a socio-kulturními faktory, které mohou mít vliv jak na manifestaci SLE, tak FM. Middleton et al. zjistili 22% prevalenci FM u 102 pacientů s SLE, navíc dalších 23 % sledovaných mělo klinický obraz FM, ale nesplnilo klasifikační kritéria dle ACR 1990. Podobně jako v naší sestavě se ukázalo, že přítomnost konkomitující FM nemá vztah k aktivitě SLE (hodnoceno pomocí SLAM – Systemic Lupus Activity Measure), ale má významný vliv na úroveň funkční disability pacientů s SLE.

Při analýze nespecifických laboratorních zánětlivých ukazatelů a autoprotilátek, jejichž přítomnost je charakteristickým imunologickým znakem SLE, jsme neprokázali významné rozdíly mezi SLE bez FM a SLEF+ (Tab. 8). Podle několika prací z počátku 90. let 20. století se pohybuje frekvence ANA positivity u FM mezi 11,5 % a 30 % [7, 11], ale novější studie zjistila prevalenci srovnatelnou s nálezy u osteoartrózy (8,8 % vs. 8,9 %) a navíc se jednalo vždy o pozitivitu ANA v nízkém titru [1]. Vyšší frekvence FM u pacientů s SLE s délkou trvání nad 5 let by mohla svědčit pro jistý vztah k chronickému poškození, ale ani toto se nepotvrdilo, když v kanadské studii (prevalence SLEF+ 21 %) nebyl prokázán vztah přítomnosti FM k indexu poškození (SLICC/ACR Damage Index) [13].

Novým zjištěním je signifikantně menší deplece C3 a C4 složky komplementu (Tab. 8), která je v souladu i s klinickým nálezem významně nižší frekvence lupusové nefritidy u SLEF+, oproti tomu se neprokázal významný rozdíl v kvantitativní proteinurii. Srovnatelná aktivita SLE u pacientů s a bez FM (hodnoceno indexem SLEDAI) byla popsána také indickými autory [15], ale přes obdobnou velikost SLEF+ souboru (n = 13) nepotvrdili nižší frekvenci nefritidy u asociované FM (renální postižení u 46 % pacientů s SLEF+). Kromě malého rozsahu skupiny SLEF+ zůstává vysvětlení tohoto nálezu v našem souboru nejasné. Hypotetickým vysvětlením by mohla být úloha interleukinu 6 (IL-6), který bývá jako prozánětlivý cytokin zvýšený u pacientů s autoimunitní nefritidou a na druhé straně je podle posledních výzkumů zvažováno, že deficit IL-6 může hrát jistou roli v patogenezi FM a modulaci bolesti [24]. IL-6 byl dokonce úspěšně podáván pacientům s FM s následným (dočasně) podstatným zmírněním symptomů [33].

Pacienti s SLE asociovaným s FM mají nižší úroveň kvality života v některých doménách hodnocených dotazníkem SF-36 (Graf 3). Bolest a únava jsou hlavní faktory ovlivňující kvalitu života u těchto pacientů [12], i když v případě zkoumaného souboru SLEF+ nedosáhl rozdíl v intenzitě únavy statistické významnosti. Dalšími prvky, které mají negativní dopad na kvalitu života pacientů s SLEF+ jsou přidružené nespecifické, ale pro FM charakteristické symptomy jako cefalea, vertigo a parestázie. Právě tyto symptomy by mohly v případě opominutí možné asociované FM evokovat dojem aktivity SLE s neuropsychiatrickým postižením. Proto v případě SLEF+ s neuropsychiatrickými projevy, ale i s dalšími klinickými symptomy, které by mohly svědčit pro aktivní SLE, je nutné se řídit spíše objektivními klinickými a laboratorními parametry, aby četné subjektivní stížnosti pacienta nevedly

lékaře k nesprávné indikaci a intenzifikaci imunosupresivní léčby s možnými následnými nežádoucími účinky.

7.3. Diskuze k problematice konkomitující fibromyalgie u polymyozitidy/dermatomyozitidy

Soubor pacientů s PM/DM vzhledem k svému nevelkému rozsahu nedovoluje ze získaných výsledků odvozovat jednoznačné závěry. V tomto případě se jednalo o badatelskou sondu, která se může stát východiskem pro budoucí rozsáhlejší studie, protože dosud bylo zveřejněno jen velmi málo prací o konkomitující FM u PM/DM [27]. Ve zkoumaném souboru byla zjištěna frekvence konkomitující FM 13,3 %. O něco vyšší frekvence byla u podskupiny s PM než u DM (16,7 % vs. 8,3 %, $p = 0,632$), rozdíl však nebyl statisticky významný a dal by se vysvětlit větším zastoupením žen v podskupině PM, neboť ženy mají mnohem vyšší riziko rozvoje primární i asociované FM než muži.

Aktivita PM/DM byla hodnocena na základě sérových hodnot svalových enzymů CK a myoglobinu, i když je známo, že ne vždy musí jejich hladiny reflektovat skutečnou zánětlivou aktivitu ve svalech [36]. Při porovnání aktivity nemoci mezi PDF+ a PDF- nebyly prokázány signifikantní rozdíly. Při hodnocení aktivity PM/DM by nemělo dojít ke zkrácení vlivem konkomitující FM, protože u tohoto DNP se vychází převážně z objektivních parametrů (svalové enzymy, elektromyografické vyšetření, svalová biopsie, magnetická rezonance aj.). Pacienti s PDF+ dosáhli horších výsledků v řadě hodnocených parametrů (bolest, únava, ztuhlost, omezení fyzických funkcí, kvalita života), ale při dané velikosti souboru nebyly rozdíly oproti PDF- statisticky významné. Na podkladě získaných dat lze ovšem předpokládat, že při hodnocení rozsáhlejšího souboru by rozdíly mohly být signifikantní. Pacienti s PDF+ uvedli častěji dysfagické obtíže a pocit dušnosti, ale objektivní vyšetření pomocí RTG hrudníku neprokázalo rozdíly ve frekvenci plicního postižení. V souboru PDF+ byl také významně častěji přítomen Raynaudův fenomén a chronické poruchy spánku, které mohou negativně ovlivňovat kvalitu života a modifikovat vnímání bolesti.

7.4. Diskuze k problematice konkomitující fibromyalgie u systémové sklerodermie

Obdobné poznámky o rozsahu souboru jako u PM/DM platí pro zkoumanou sestavu SSc. Zde navíc průkaz pouze jednoho případu konkomitující FM nedovoluje provést statistické porovnání. Stejně jako u souboru PM/DM měla tato šetření význam jako předběžné sondy předcházející analýzu rozsáhlejšího souboru. Zjištěná frekvence 3,6 % případů konkomitující FM u SSc je srovnatelná s výsledkem italské studie (2 %) [21]. Zdá se, že konkomitující FM přichází u pacientů s SSc daleko méně často než u ostatních DNP a její frekvence se blíží hodnotám prevalence FM v běžné populaci.

U všech ostatních, zde diskutovaných DNP je frekvence FM mnohem vyšší než je její výskyt v populaci. To může svědčit o tom, že nejde pouze o náhodnou asociaci. Příčinou časté konkomitance FM u DNP by mohla být chronická nociceptivní stimulace (např. při chronické artritidě) vedoucí za určitých podmínek k procesu centrální senzitivace a rozvoji generalizované bolesti [29]. Proč konkrétně u SSc dochází k rozvoji konkomitující FM méně často, není zřejmé. Hypoteticky lze uvažovat o nižší intenzitě chronické bolesti u SSc. Ta byla sice ve zkoumané sestavě o něco vyšší než u SLE, ale u SLE přispívá k vyšší frekvenci FM vysoký podíl žen. Dalšími faktory, o nichž se uvažuje, že hrají roli v patogenezi konkomitující FM a mohou se podílet na její vyšší prevalenci u autoimunitních nemocí, mohou být cytokiny, ale dosud nejsou k dispozici žádné konzistentní informace [14].

8. Závěr

8.1. Odpovědi na cíle práce

Získaná data umožňují zodpovědět cíle vytčené v úvodu práce.

Ad 1. FM přichází v konkomitanci se všemi čtyřmi zkoumanými DNP (RA, SLE, PM/DM, SSc). Nejvyšší frekvence byla zjištěna u RA (20,8 %), zatímco frekvence u SSc (3,6 %) se blíží k údajům o prevalenci FM v běžné populaci. V případě 13,3% frekvence FM u PM/DM jde o prioritní pozorování.

Ad 2. Mezi pacienty se zkoumanými DNP bez FM a s konkomitující FM nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly v demografických údajích zahrnujících věkové složení, poměr zastoupení pohlaví, délce trvání základního DNP a BMI. I když se nejednalo o signifikantní změny, pacienti s konkomitující FM měli sociální handicap ve smyslu nižší úrovně vzdělání, vyšší frekvence rozvedených manželství a vyšší frekvence státem uznané invalidity.

Ad 3. Konkomitující FM se u pacientů se zkoumanými DNP podílí na vyšší intenzitě subjektivně vnímaných symptomů, jako jsou bolest, únava a ztuhlost. Klinický obraz je v přítomnosti FM modifikován zvýšeným výskytem nespecifických symptomů, které jsou pro FM charakteristické: cefalea, vertigo, parestázie a depresivní ladění. V souboru pacientů s RAF+ byl navíc prokázán významně vyšší výskyt dalších komorbidit jako je osteoporóza, poruchy funkce štítné žlázy a závažnější infekce. Pacienti SLEF+ se od SLEF- odlišovali ve významně méně častém výskytu lupusové nefritidy. U všech DNP se konkomitující FM podílí na významně snížené kvalitě života a funkční disabilitě.

Ad 4. Na zkoumaných souborech nebylo prokázáno, že by konkomitující FM ovlivňovala aktivitu základních DNP a ani opačný vztah, že by vyšší klinická aktivita DNP vedla k vyšší frekvenci FM. Přítomnost konkomitující FM u RA může však být zdrojem obtíží při klinickém hodnocení této aktivity. U pacientů s RA bylo zjištěno, že konkomitující FM vede k nadhodnocení aktivity RA měřené pomocí kompozitního indexu DAS-28, což je způsobeno sníženým prahem bolesti u FM a z toho plynoucím ovlivněním subjektivně vnímaných parametrů jako je počet bolestivých kloubů a VAS celkového zdraví nebo bolesti. Toto zjištění je závažné z hlediska nastavení optimální farmakoterapie aktivní formy RA. V případě konkomitující FM u SLE by mohlo dojít k nadhodnocení aktivity SLE vlivem významně častějšího výskytu fibromyalgických příznaků podobných jako u neuropsychiatrické manifestace SLE, jež je hodnocena v systému SLEDAI vysokými parametry váženého skóre.

8.2. Závěr pro praxi týkající se hodnocení aktivity revmatoidní artritidy

V současné době je považováno hodnocení aktivity RA za zcela zásadní pro správné rozhodování o adekvátní léčbě jak na samém počátku onemocnění, tak v průběhu dlouhodobého sledování [22]. Index DAS-28 složený z několika parametrů se stal standardem užívaným k hodnocení aktivity RA v běžné klinické praxi i v klinických studiích. Při používání DAS-28 a ostatních komplexních indexů aktivity je nutné si uvědomit limity, které v sobě skrývají. Intenzita bolesti u RA je závislá na individuálním vnímání a může být alterována v přítomnosti dalších bolestivých stavů, z nichž na prvním místě stojí právě konkomitující FM s generalizovanou bolestí a difúzně sníženým prahem bolesti. DAS-28 v případě nízkých hodnot poskytuje užitečné informace o dlouhodobě stabilní RA v klidové fázi. V případě vysokých hodnot je ale nutné analyzovat, které parametry vedly k tomuto zvýšení. Zda objektivní ukazatele zánětlivého procesu (počet oteklých kloubů, sedimentace) nebo spíše parametry, které mohou být zkresleny subjektivním vnímáním pacienta a které mohou způsobit nadhodnocení skutečné aktivity [32].

Na přítomnost konkomitující FM bychom měli pomyslet zejména v případě dlouhodobě perzistujících obtíží bez přítomnosti objektivních známek aktivity zánětlivého procesu. Za této situace by se mělo vyšetření fibromyalgických bolestivých bodů nebo využití nových diagnostických kritérií ACR (bez palpce bolestivých bodů) [44] stát rutinní záležitostí v každé revmatologické praxi. Možné opominutí konkomitující FM může vést v případě nedostatečné (analgetické) léčby k tomu, že je

pacient nucen dlouhodobě snášet silné bolesti a eventuálně žít ve strachu ze závažného onemocnění, nebo na opačném pólu může vést lékaře k nesprávně indikované intenzifikaci protizánětlivé léčby RA se zvýšeným rizikem následných nežádoucích účinků.

9. Literatura

1. Al-Allaf AW, Ottewell L, Pullar T. The prevalence and significance of positive antinuclear antibodies in patients with fibromyalgia syndrome: 2-4 years' follow-up. *Clin Rheumatol* 2002; 21(6): 472-477.
2. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF et al. The American Rheumatology Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(3): 315-324.
3. Bennett RM. The fibromyalgia syndrome. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S et al. *Textbook of rheumatology*. W.B. Saunders, Philadelphia, 5th ed, 1997, s. 511-519.
4. Birtane M, Uzunca K, Tastekin N, Tuna H. The evaluation of quality of life in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis by using SF-36 Health Survey. *Clin Rheumatol* 2007; 26(5): 679-684.
5. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292: 344-347.
6. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35(6): 630-640.
7. Bridges AJ. Fibromyalgia, antinuclear autoantibodies and clinical features of connective tissue disease. *Clin Exp Rheum* 1993; 11(6): 696-697.
8. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol* 1991; 18(5): 728-733.
9. Coury F, Rossat A, Tebib A, Letroublon MC, Gagnard A et al. Rheumatoid arthritis and fibromyalgia: A frequent unrelated association complicating disease management. *J Rheumatol* 2009; 36(1): 58-62.
10. Decker JL, Esdaile J, Hathaway DE, Levinson JE, Liang MH et al. American Rheumatism Association Nomenclature and Classification of Arthritis and Rheumatism. *Arthritis Rheum* 1983; 26(8): 1029-1032.
11. Dinerman H, Goldenberg DL, Felson DT. A prospective evaluation of 118 patients with fibromyalgia syndrome: Prevalence of Raynaud's phenomenon, ANA, low complement and IgG deposition at the dermal-epidermal junction. *J Rheumatol* 1986; 13(2): 368-373.
12. Giovengo SL, Russell IJ, Larson AA. Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1999; 26(7): 1564-1569.
13. Gladman DD, Urowitz MB, Gough J, MacKinnon A. Fibromyalgia is a major contributor to quality of life in lupus. *J Rheumatol* 1997; 24(11): 2145-2148.
14. Halleugua DS. Fibromyalgia in inflammatory and endocrine disorders. In: Wallace DJ, Clauw DJ (ed). *Fibromyalgia & other central pain syndromes*. 1st edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, s. 187-195, ISBN 0-7817-5261-2
15. Handa R, Aggarwal P, Wali JP, Wig N, Dwivedi SN. Fibromyalgia in Indian patients with SLE. *Lupus* 1998; 7(7): 475-478.
16. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(9): 1725.
17. Hrnčíř Z. Fibromyalgie. In: Rokyta R. *Bolest: monografie algeziologie*. Praha, Tigris, 2012, s. 561-567, ISBN 978-80-87323-02-1.

18. Leeb BF, Andel I, Sautner J, Nothnagl T, Rintelen B. The DAS28 in rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients. *Rheumatology* 2004; 43(12): 1504-1507.
19. Naranjo A, Ojeda S, Francisco F, Erausquin C, Rúa-Figueroa I et al. Fibromyalgia in patients with rheumatoid arthritis is associated with higher scores of disability. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(7): 660-661.
20. Okifuji A, Turk DC, Sinclair JD, Starz TW, Marcus DA. A standardized manual tender point survey. I. Development and determination of a threshold point for the identification of positive tender points in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1997; 24(2): 377-383.
21. Ostuni P, Botsios C, Sfriso P, Bertagnin A, Cozzi F et al. Prevalence and clinical features of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and Sjögren's syndrome. *Minerva med* 2002; 93(3): 203-209.
22. Pavelka K, Vencovský J. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. *Čes Revmatol* 2010; 18(4): 182-191.
23. Pincus T, Summey JA, Soraci SA Jr, Wallston KA, Hummon NP. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum* 1983; 26(11): 1346-1353.
24. Russell OI. Neurotransmitters, cytokines, hormones, and the immune system in chronic nonneuropathic pain. In: Wallace DJ, Clauw DJ (ed). *Fibromyalgia & other central pain syndromes*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2005, s. 63-79, ISBN 0-7817-5261-2.
25. Silverman SL, Martin SA: Assessment tools and outcome measures used in the investigation of fibromyalgia. In: Wallace DJ, Clauw DJ (ed). *Fibromyalgia & other central pain syndromes*. 1st edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, s. 309-319, ISBN 0-7817-5261-2.
26. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Combe B, Emery P et al. Concensus statement on the initiation and continuation of tumour necrosis factor blocking therapies in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(7): 504-505.
27. Souza FH, Levy-Neto M, Shinio SK. Prevalence of clinical and laboratory manifestations and comorbidities in polymyositis according to gender. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51(5): 428-483.
28. Staud R. Evidence of involvement of central neural mechanisms in generating FM pain. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4(4): 299-305.
29. Staud R. Neurobiology of chronic musculoskeletal pain (including chronic regional pain). In: Wallace DJ, Clauw DJ (ed). *Fibromyalgia & other central pain syndromes*. 1st edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, s. 45-62, ISBN 0-7817-5261-2.
30. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23(5): 581-590.
31. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25(11): 1271-1277.
32. Tomš J, Soukup T, Bradna P, Hrnčíř Z. Disease activity composite indices in patients with rheumatoid arthritis and concomitant fibromyalgia. *J Rheumatol* 2010; 37(2): 468.
33. Torpy DJ, Papanicolaou DA, Lotsikas AJ et al. Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000; 43(4): 872-880.
34. van Gestel AM, Haagsma CJ, Van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998; 41(10): 1845-1850.
35. van Riel PL, van Gestel AM. Clinical outcome measures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (Suppl): 28-31.
36. Vencovský J. Idiopatické zánětlivé myopatie. In: Pavelka K, Rovenský J et al. *Klinická revmatologie*, Galén, Praha, 2003, s. 285-291, ISBN 80-7262-174-2.

37. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, Kafkova J, Gatterova J et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(5): 427-430.
38. Ware J, Sherbourne C. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). *Med Care* 1992; 30(6): 473-481.
39. White KP, Harth M. Classification, epidemiology and natural history of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5(4): 320-329.
40. Wolfe F. The fibromyalgia syndrome: a consensus report on fibromyalgia and disability. *J Rheumatol* 1996; 23(3): 534-539.
41. Wolfe F, Cathey MA, Kleinhexel SM. Fibrositis (fibromyalgia) in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984; 11(6): 814-818.
42. Wolfe F, Michaud K. Severe rheumatoid arthritis (RA) worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004; 31(4): 695-700.
43. Wolfe F, Smythe A, Yunus MB, Bennet RM, Bombardier C et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33(2): 160-172.
44. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M, Goldenberg DL, Katz RS et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care Res* 2010; 62(5): 600-610.
45. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36(6): 339-356.

10. Přehled publikační činnosti autora

Původní vědecké práce v impaktovaném časopise:

1. Soukup T, Nekvindová J, Doseděl M, Brtková J, **Tomš J**, Baštecká D, Bradna P, Vlček J, Pávek P. Methotrexate impact on radiographic progression in biologic-treated rheumatoid arthritis under clinical remission: A case report on monozygotic Caucasian twins. In *J of Immunopathol Pharmacol* 2016; 29(4): 790-795. ISSN 0394-6320. (**IF 2,347**)
2. **Toms J**, Soukup T, Bradna P, Hrcir Z. Disease activity composite indices in patients with rheumatoid arthritis and concomitant fibromyalgia. *J Rheumatol* 2010; 37(2): 468. ISSN 0315-162X (print); 1499-2752 (on-line). (**IF 3,551**)

Ostatní práce v impaktovaném časopise:

1. Soukup T, Dosedel M, Nekvindova J, **Toms J**, Vlcek J, Pavek P. Genetic polymorphisms in metabolit pathways of leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(3): 426-432. ISSN 0392-856X. (**IF 2,495**)
2. Cyrany J, Melek J, Dedek P, **Toms J**, Rejchrt S. Cylindrical battery ingested by a 1-year-old baby – does the voltage matter ? *Endoscopy* 2014; 46: E543-544. ISSN 0013-726X (**IF 5,104**)
3. Bureš J, Kopáčová M, Douda T, Bártová J, **Tomš J**, Rejchrt S, Tachecí I. Whipple's Disease: Our Own Experience and Review of the Literature. *Gastroenterology Res Pract* 2013; 478349, doi: 10.1155/2013/478349. ISSN: 1687-6121 (print), ISSN 1687-630X (on-line). (**IF 1,502**)

4. Cibickova L, Soukup T, **Toms J**. The manifestation of systemic vasculitis in the central nervous system - a case report. *Acta Neurol Belg* 2011; 111(2): 149-151. ISSN 0300-9009 (print) 2240-2993 (online). (**IF 0,535**)

Původní vědecké práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise:

1. Bradna P, Maňák J, Soukup T, Kodeda M, Drahošová M, **Tomš J**. Difuzní alveolární hemoragie - akutní, život ohrožující stav v revmatologii. *Vnitr Lék* 2018; 64(2): 169-172. ISSN 0042-773X (print), 1801-7592 (on-line).
2. Kopáčová M, Bureš J, Rejchrt S, Vávrová J, Bártová J, Soukup T, **Tomš J**, Tachecí I. Risk Factors of Acute Pancreatitis in Oral Double Balloon Enteroscopy. *Acta Medica* 2016; 59(3): 84-90. ISSN 1211-4286 (print), 1805-9694 (on-line).
3. Hrnčír Z, Drahošová M, Soukup T, **Tomš J**. B buňky aktivující faktor (BAFF) v séru a hodnocení aktivity u systémového lupus erythematoses. *Rheumatologia* 2015; 29(1): 1-7. ISSN 1210-1931
4. Soukup T, Kubinova K, Dusek J, Pudil R, Hromadkova L, **Toms J**. The screening of mitral regurgitation in patients with systemic sclerosis. *Exp Clin Cardiol* 2014; 20(10): 6579-6585. ISSN 1205-6626.
5. Hrnčír Z, Drahošová M, Soukup T, **Tomš J**. Imunoglobulinové volné lehké řetězce v séru jako biomarker aktivity u systémového lupus erythematoses. *Čes Revmatol* 2013; 21(1): 4-10. ISSN 1210-7905 (print), 1805-4463 (on-line).
6. Hrnčír Z, Drahošová M, Bradna P, Soukup T, **Tomš J**. Jaccoudova artropatie u systémového lupus erythematoses. *Čes Revmatol* 2010; 18(2): 68-72. ISSN 1210-7905 (print), 1805-4463 (on-line).
7. **Tomš J**, Bradna P, Soukup T, Hrnčír Z. Konkomitující fibromyalgie u pacientů se systémovým lupus erythematoses. *Rheumatologia* 2009; 23(4): 143-149. ISSN 1210-1931.
8. **Tomš J**, Soukup T, Bradna P, Hrnčír Z. Konkomitující fibromyalgie u pacientů s revmatoidní artritidou. *Čes Revmatol* 2009; 17(3): 120-126. ISSN 1210-7905 (print), 1805-4463 (on-line).
9. Soukup T, Cibíčková L, Drahošová M, **Tomš J**, Bradna P, Hrnčír Z. Protilátky proti tyreoglobulinu a tyreoperoxidáze u pacientů s revmatoidní artritidou se zaměřením na pacienty léčené biologickou léčbou. *Lékařské zprávy* 2006; 51(4): 293-298. ISSN 0457-4206.

Ostatní práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise:

1. **Tomš J**. Fibromyalgie - současná koncepce a terapie. *Postgraduální medicína* 2017; 19(1): 93-100. ISSN 1212-4184.
2. Soukup T, Tachecí I, **Tomš J**, Raupach J, bělobrádek Z, Kopáčová M, Bureše J. Postižení tenkého střeva u revmatických nemocí.. *Postgraduální medicína* 2017, 19(1): 64-74. ISSN 1212-4184.
3. Bělobrádková M, **Tomš J**, Bělobrádek Z, Soukup T. Polymyalgia rheumatica a obrovskobuněčná arteritida. *Prakt Lekaren* 2015; 11(5): 160-163. ISSN 1801-2434 (print), ISSN 1803-5329 (on-line).
4. Soukup T, Vlček J, **Tomš J**, Tošovský M, Bradna P. Úspěšné zhojení akrálního defektu prstu při léčbě bosentanem u nemocné se smíšeným onemocněním pojiva. *Klin Farmakol Farm* 2013; 27(1): 48-50. ISSN - 1212-7973 (print) ; ISSN 1803-5353 (on-line)
5. **Tomš J**. Aktuální pohled na fibromyalgii. *Čas Lék Českých* 2012; 151: 415-419. ISSN 0008-7335 (print), 1805-4420 (on-line).

6. **Tomš J**, Soukup T, Polák J, Bradna P. Multiorgánové selhání a syndrom aktivovaných mikrořágů u Stillovy nemoci v dospělosti. *Čes Revmatol* 2012; 20(3): 115-119. ISSN 1210-7905 (print), 1805-4463 (on-line).
7. **Tomš J**. Okamžitý a dlouhodobý účinek golimumabu v terapii pokročilé ankylozující spondylitidy. *Farmakoterapie* 2012; 8: 12-13. ISSN 1801-1209.
8. Bradna P, Soukup, **Tomš J**. Obtížně léčitelný řipad revmatoidní artritidy s mimokloubními projevy a mnohočetnou intolerancí léčby. *Acta Medicinæ*, 2012; 1(5): 45-47. ISSN 1805-398X.
9. Cibířková L, Soukup T, **Tomš J**, Klzo L, Abdalla AM, Bradna P. Centrální pravostranná hemiparéza jako dominující projev systémové vaskulitidy. *Vnitr Lek* 2010; 56(11): 1194-7. ISSN 0042-773X (print), 1801-7592 (on-line).
10. **Tomš J**. Současný pohled na etiopatogenezi řibromyalgie. *Čes Revmatol* 2009; 17(3): 162-166. ISSN 1210-7905 (print), 1805-4463 (on-line).
11. **Tomš J**, Tořovský M, Prixová M, Tyčová V, Soukup T. Amyloidová myopatie imitující polymyozitidu. *Rheumatologia* 2009; 23: 1137-141. ISSN 1210-1931.
12. Hrnčir Z, **Tomš J**. Vaskulární endotelový růstový faktor u zánětlivých revmatických nemocí. *Čes Revmatol* 2009; 17(3): 168-172. ISSN 1210-7905 (print), 1805-4463 (on-line).
13. Tořovský M, Soukup T, Bradna P, Maisnar V, Tyčová V, **Tomš J**, Prixová M. Myopatie a hyperlipoproteinémie jako první projev systémové AL-amyloidózy. *Vnitr Lek* 2008; 54(10): 1014-1019. ISSN: 0042-773X (print), 1801-7592 (on-line).
14. Kloudová M, **Tomš J**, Chovanec V, Vodňanský P, Eliáš P, Rejchrt S, Bradna P, Bureř J. Takayasu Arthritis in Crohn's Disease: Report of Three Cases. *Folia Gastroenterologica et Hepatologica* 2005; 3: 92-98. ISSN 1214 - 4088.

Kapitola v monografii:

1. Soukup T, **Tomš J**, Oreská S, řařfránek R. Renal involvement in systemic sclerosis. In: Tomčik et al. *New Insights into Systemic Sclerosis*. London, IntechOpen - řijato k punlikaci (červen 2019).
2. **Tomš J**, Tořovský M, Prixová M, Tyčová V, Soukup T. Amyloidová myopatie imitující polymyozitidu. In: Rovenský J et al. *Reumatológia v kazuistikách*. 1. vyd. Bratislava: SAP, 2017, 293 s. ISBN 978-80-89607-56-3, s. 181-187.

Abstrakta (pouze v impaktovaném řasopise):

1. **Toms J.**, Soukup T, Bradna P, Hrnčir Z. Acute polyarticular gout with systemic inflammatory response - a single tertiary centre cohort. *Ann Rheum Dis* 2019; 78 (Suppl. 2): A1913. ISSN 0003-4967 (print), 1468-2060 (on-line). (**IF 12,350**)
2. **Toms J**, Bradna P, Soukup T, Hrnčir Z. Concomitnat Fibromyalgia Impact on Disease Activity Composite Indices in Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol* 2016; 45 (Suppl.128): 50. ISSN 0300-9742. (**IF 2,527**)
3. **Toms J**, Soukup T, Tosovsky M, Bradna P, Hrnčir Z. Increasing proportion of concomitant fibromyalgia in rheumatoid arthritis cohort corresponds to growing arthritis activity assessed by composite indices. *Ann Rheum Dis* 2014; 72(Suppl): 291. ISSN 0003-4967 (print), 1468-2060 (on-line). (**IF 9,111**)

4. **Toms J**, Dankova M, Hrnčíř Z. Patients with rheumatoid arthritis in comparison to other connective tissue diseases are mostly influenced by concomitant fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(Suppl. 3): 716. ISSN 0003-4967 (print), 1468-2060 (on-line). (**IF 9,111**)
5. **Toms J**, Bradna P, Soukup T, Hrnčíř Z: DAS-28, SDAI and CDAI in the patients with rheumatoid arthritis and concomitant fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(Suppl. 3): 272. ISSN 0003-4967 (print), 1468-2060 (on-line). (**IF 8,727**)
6. **Toms J**, Soukup T, Bradna P, Hrnčíř Z. Concomitant fibromyalgia in patients with polymyositis/dermatomyositis and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(Suppl. 3): 707. ISSN 0003-4967 (print), 1468-2060 (on-line). (**IF 9,082**)
7. **Tomš J**, Soukup T, Daňková M, Bradna P, Hrnčíř Z. Fibromyalgia impact on the patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Dis Rheum* 2009; 68(Suppl 3): 689. ISSN 0003-4967 (print), 1468-2060 (on-line). (**IF 8,111**)
8. **Tomš J.**, Soukup T., Bradna P., Daňková M., Hrnčíř Z. Fibromyalgia impact on the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008; 67(Suppl. 2): 262. ISSN 0003-4967 (print), 1468-2060 (on-line). (**IF 7,188**)
9. **Toms J**, Vodnansky P, Soukup T, Bradna P, Hrnčíř Z. Takayasu's arteritis and Crohn's disease - a rare association. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; 63(Suppl.1): 308-309. ISSN 0003-4967 (print), 1468-2060 (on-line). (**IF 3,916**)
10. **Toms J**, Benesova P, Soukup T, Bradna P, Hrnčíř Z. Giant cell arteritis with an ascending aortic aneurysm: Long-term follow-up after vascular surgery. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(Suppl.): 449-150. ISSN 0003-4967 (print), 1468-2060 (on-line). (**IF 3,827**)

Odborné přednášky:

1. Tomš J. Akutní polyartikulární dna a artritida se systémovou zánětlivou reakcí. XIII. slapské sympozium, Měříň, 6.-8.6.2019
2. Tomš J. Léky indukovaný lupus. 16. setkání východočeských revmatologů, Kuks, 30.5.-1.6.2019
3. Tomš J. Fibromyalgie - kazuistiky z revmatologické praxe. Seminář Velká vizita – Fibromyalgie z pohledu různých oborů, Praha, 19.3.2019
4. Tomš J. Léčba revmatoidní artritidy u pacientů s anamnézou maligního onemocnění. Regionální seminář východočeských revmatologů, Hradec Králové, 13.3.2019
5. Tomš J. Hyperurikémie a nové metody léčby. Východočeský urologický seminář, Hradec Králové, 19.11.2018
6. Tomš J. Fibromyalgie - současná koncepce a léčba. 15. setkání východočeských revmatologů, Kuks, 1.-2.6.2018
7. Tomš J. Vybraná revmatická onemocnění - základy pro interní praxi. Regionální internistický seminář, Jičín, 3.4.2018
8. Tomš J. Dna - vybrané aspekty a příklady z klinické praxe. Krajský seminář prakt. lékařů, Hradec Králové, 8.3.2018
9. Tomš J. Fibromyalgie – vývoj koncepce a terapie. XII. slapské symposium, Měříň, 8.-10.6.2017
10. Tomš J. Osteoporóza & inhibitory protonové pumpy. Regionální seminář východočeských revmatologů, Hradec Králové, 23.11.2016
11. Tomš J. Akutní polyartikulární dna. 14. setkání východočeských revmatologů, Velká Úpa, 19.-20.5.2017

12. Tomš J, Soukup T, Bradna P. Emergentní stavy při postižení gastrointestinálního traktu u revmatických nemocí. 60. výroční sjezd čs. revmatologů, Brno, 29.9.-1.10.2016
13. Tomš J. Lokálně limitovaná vaskulitida. XIII. seminář mladých revmatologů, Špindlerův Mlýn, 26.-28.5.2016
14. Tomš J. Gravidita a laktace u difuzních nemocí pojiva. Regionální setkání východočeských revmatologů, Hradec Králové, 30.3.2016
15. Tomš J. Moderní postupy v léčbě fibromyalgického syndromu. Odborný seminář pro praktické lékaře a neurology, Rychnov nad Kněžnou, 19.11.2015
16. Tomš J. Současný pohled na fibromyalgii. Odborný seminář pro praktické lékaře a neurology, Rychnov nad Kněžnou, 8.10.2015
17. Tomš J. Psychiatrické komplikace léčby glukokortikoidy. 13. setkání východočeských revmatologů, Velká Úpa, 29.-30.5.2015
18. Tomš J. Belimumab v léčbě SLE – sedm let zkušeností. 13. setkání východočeských revmatologů, Velká Úpa, 29.-30.5.2015
19. Tomš J. Glukokortikoidy v perioperační ortopedické péči. Revmato-ortopedický seminář, Hradec Králové, 15.4.2015
20. Tomš J. Revmatologie a personalizovaná medicína. 58. sjezd českých a slov. revmatologů, Hradec Králové, 17.-20.9.2014
21. Tomš J, Soukup T, Bradna P, Tachecí I, Douda T. Gastrointestinální manifestace Behcetovy nemoci. 58. sjezd českých a slov. revmatologů, Hradec Králové, 17.-20.9.2014
22. Tomš J. Certolizumab v terapii psoriatické artritidy. Regionální setkání východočeských revmatologů, Hradec Králové, 4.6.2014
23. Tomš J. Nefrogenní systémová skleróza. 12. setkání východočeských revmatologů, Dětenice, 16.-17.5.2014
24. Tomš J. Postavení belimumabu v rámci doporučení pro léčbu SLE. 12. setkání východočeských revmatologů, Dětenice, 16.-17.5.2014
25. Tomš J. Co je nového v terapii golimumabem. 12. setkání východočeských revmatologů, Dětenice, 16.-17.5.2014
26. Tomš J. Dna a současné možnosti léčby. Krajský seminář Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP, Hradec Králové, 17.4.2014
27. Tomš J. Obtížně léčitelná revmatoidní artritida. Regionální setkání východočeských revmatologů, Hradec Králové, 16.4.2014
28. Tomš J. Zajímavé případy z praxe revmatologického konziliáře. X. seminář mladých revmatologů, Velké Bílovice, 12.-14.9.2013
29. Tomš J. Co dokáže protilátka? Regionální seminář pro revmatology, gastroenterology a dermatology, Hradec Králové, 19.6.2013
30. Tomš J. Co by měl revmatolog vědět o personalizované medicíně ? 11. setkání východočeských revmatologů, Dvůr Králové, 17.-18.5.2013
31. Tomš J. Febuxostat - moderní terapie dny. 11. setkání východočeských revmatologů, Dvůr Králové, 17.-18.5.2013
32. Tomš J. Golimumab v revmatologii - unikátní anti TNF molekula. 11. setkání východočeských revmatologů, Dvůr Králové, 17.-18.5.2013
33. Tomš J, Bradna P. Rheumatology and personalized medicine. Israeli Medical Association World Conference, Tel Aviv, Izrael, 11.-14.12.2012

34. Tomš J. Statinová myopatie. VI. Siřajovo symposium, Pieřřany, 30.11.-1.12.2012
35. Tomš J. Myopatie indukovaná statiny. Regionální setkání východočeských revmatologů, Hradec Králové, 7.11.2012
36. Tomš J. Polymyalgia rheumatica a/nebo revmatoidní artritida se začátkem ve vyšším věku. X. sjezd českých a slovenských revmatologů, Olomouc, 19.-21.9.2012
37. Tomš J. Setrvání pacientů na léčbě infliximabem – výstupy z registru Corrona. 10. setkání východočeských revmatologů, Dvůr Králové n. L. , 25.-26.5.2012
38. Tomš J. Polymyalgia rheumatica versus revmatoidní artritida se začátkem ve vyšším věku. 10. setkání východočeských revmatologů, Dvůr Králové n. L. , 25.-26.5.2012
39. Tomš J. Systémová skleróza komplikovaná purulentní mediastinitidou. 10. setkání východočeských revmatologů, Dvůr Králové n. L. , 25.-26.5.2012
40. Tomš J. Dysfagie u pacienta se sklerodermií. Regionální setkání východočeských revmatologů, Hradec Králové, 29.2.2012
41. Tomš J. Postřehy z kongresu ACR 2011. Regionální setkání východočeských revmatologů, Hradec Králové, 29.2.2012
42. Tomš J, Bradna P. Systémový lupus a postižení gastrointestinálního traktu. Jáchymovské revmatologické dny, Jáchymov, 7.-9.12.2011
43. Tomš J. Gastroenterologická manifestace SLE. V. Siřajovo symposium, Pieřřany, 2.-3.12.2011
44. Tomš J, Bradna P., Soukup T., Hrnčír Z. Concomitant Fibromyalgia Impact on the Patients with Rheumatoid Arthritis. 7. fakultní konference studentů doktorského studia, Hradec Králové, 17.10.2011
45. Tomš J, Bradna P, Soukup T, Hrnčír Z. Konkomitující fibromyalgie u pacientů se systérovým lupus. XXX. dny mladých internistů, Olomouc, 2.-3.6.2011
46. Tomš J. Gastrointestinální projevy SLE. 9. setkání východočeských revmatologů, Špindlerův Mlýn, 6.-7.5.2011
47. Tomš J. Golimumab – účinné a bezpečné biologikum. 9. setkání východočeských revmatologů, Špindlerův Mlýn, 6.-7.5.2011
48. Tomš J. Infliximab a golimumab v indikaci ankylozující spondylitida. Seminář „Infliximab a golimumab v léčbě revmatických onemocnění“. Praha, 23.11.2010
49. Tomš J., Soukup T., Bradna P. Multiorgánové selhání jako první projev Stillovy nemoci v dospělosti. VIII. seminář mladých revmatologů, Svratka, 14.-16.10.2010
50. Tomš J. Behcetův syndrom. 8. setkání východočeských revmatologů, Špindlerův Mlýn, 28.-29.5.2010
51. Tomš J. Konkomitující fibromyalgie. 54. výroční sjezd českých a slovenských revmatologů, Plzeň, 12.-15.5.2010
52. Tomš J. Současný pohled na etiopatogenezi fibromyalgie. III. Siřajovo symposium, Pieřřany, 4.-5.12.2009
53. Tomš J, Soukup T, Bradna P, Baštecká D, Hrnčír Z. Konkomitující fibromyalgie u vybraných systérových onemocnění pojiva. 7. setkání východočeských revmatologů, Špindlerův Mlýn, 25.-26.9.2009
54. Tomš J. Nové přístupy k léčbě zánětlivých revmatických onemocnění. Regionální revmatologický seminář, Velichovky, 28.7.2009
55. Tomš J, Bradna P, Soukup T, Hrnčír Z. Systémový lupus a konkomitující fibromyalgie. 53. sjezd slovenských a českých revmatologů, Starý Smokovec, 25.-27.6.2009

56. Tomš J, Soukup T, Bradna P, Hrnčíř Z. Fibromyalgie a její vliv na hodnocení aktivity revmatoidní artritidy. XXVIII. dny mladých internistů, Olomouc, 4.5-6.2009 **Cena děkana za přednášku**
57. Tomš J. Current situation on the management of fibromyalgia in EU countries: the Czech Republic. 6th Entretiens du Carla Meeting (Consensus meeting on the management of fibromyalgia), Sorese, Francie, 1.-3.4.2009
58. Tomš J, Soukup T, Bradna P, Baštecká D, Daňková M, Hrnčíř Z. Revmatoidní artritida a konkomitující fibromyalgie. Třeboňské revmatologické dny, Třeboň, 7.-9.1.2009
59. Tomš J. Novinky v etiopatogenezi fibromyalgie. Třeboňské revmatologické dny, Třeboň, 7.-9.1.2009
60. Tomš J. Co je nového v etiopatogenezi fibromyalgie? 6. setkání východočeských revmatologů, Špindlerův Mlýn, 31.5.2008
61. Tomš J. Difuzní alveolární hemoragie = urgentní stav v revmatologii. VII. seminář mladých revmatologů, Telč, 9.10.2008
62. Tomš J. Rheumatoid Arthritis Activity Assessment Can Be Influenced by Concomitant Fibromyalgia. IV. fakultní konference studentů doktorského studia, Hradec Králové, 21.10.2008
63. Tomš J. Amyloidová myopatie imitující myozitidu. Třeboňské revmatologické dny, Třeboň, 3.-5.1.2007
64. Tomš J. Vliv fibromyalgie na posuzování aktivity revmatoidní artritidy. 4. vědecká konference doktorandů, Jesseniova Lékařská fakulta UK, Martin, 22.-23.10.2007
65. Tomš J. Ankylozující spondylitida - rozdíly u mužů a žen. 5. setkání východočeských revmatologů, Seč, 12.-13.10.2007
66. Tomš J., Hrnčíř Z. Léčba fibromyalgického syndromu. 4. setkání východočeských revmatologů, Schindlerův Háj (Svitavy), 12.-13.5.2006
67. Tomš J. Inaparentní a fatální průběh diseminované aspergilózy u imunosuprimovaného pacienta se syndromem Churg-Straussové. VI. seminář mladých revmatologů, Skalní Mlýn, 18.-20.5.2006 **Cena za nejlepší kazuistiku**
68. Tomš J, Bradna P, Soukup T, Podhola M, Hrnčíř Z. Sweetův syndrom s neerozivní polyartritidou a smíšenou paraparézou dolních končetin. 50. výroční sjezd českých a slovenských revmatologů, Zlín, 20.-23.9.2006
69. Tomš, Vodňanský P, Nová M. Asociace Takayasu artritidy a Crohnovy nemoci. V. seminář mladých revmatologů, Kutná Hora, 22.1.-23.1.2004
70. Tomš J., Soukup T., Benešová P.: Obrovskobuněčná artritida s aneurysmatem ascendentní aorty. Třeboňské revmatologické dny, Třeboň, 15.-17.1.2003
71. Tomš J. Hematom musculus psoas při antiagregační terapii Anopyrinem. IX. konference mladých lékařů, Olomouc, 12.6.2002

Plakátová sdělení na odborných setkáních v zahraničí:

1. **Toms J**, Bradna P, Soukup T, Hrnčíř Z. Concomitant Fibromyalgia Impact on Disease Activity Composite Indices in Rheumatoid Arthritis. 1.-3.9.2016, 36th Scandinavian Congress of Rheumatology, Reykjavik, Island
2. Bradna P, Manak J, Soukup T, **Toms J**, Kodeda M. Diffuse alveolar hemorrhage, diagnosis, treatment and 3-year prognosis in a group of 32 cases of tertiary centre. 8.-11.6.2016, EULAR kongres, Londýn

3. Hrnčíř Z, Drahosova M, Soukup T, **Toms J**. Impact of free light-chain immunoglobulins in serum as biomarkers of disease activity in systemic lupus erythematosus. 2.-5.9.2015, kongres LUPUS 2015, Vídeň
4. Hrnčíř Z, Drahosova M, Soukup T, **Toms J**. B cell activation factor (BAFF) in serum and systemic lupus erythematosus disease activity usány SLEDAI-2K scoring systém (East Bohemian regional study). 2.-5.9.2015, kongres LUPUS 2015, Vídeň
5. **Toms J**, Soukup T, Tosovsky M, Bradna P, Hrnčíř Z. Increasing proportion of concomitant fibromyalgia in rheumatoid arthritis cohort corresponds to growing arthritis activity assessed by composite indices. 11.-14.6.2014, EULAR kongres, Paříž
6. Bradna P, Tacheci I, Bures J, Rejchrt S, Soukup T, Bastecka D, Douda T, **Toms J**. Small intestine enteropathy in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis, taking regularly NSAIDs. Has the main disease effect on incidence and degree of damage ? 25.-30.10.2013, ACR/ARHP Annual Congress, San Diego, USA
7. **Toms J**, Dankova M, Hrnčíř Z. Patients with rheumatoid arthritis in comparison to other connective tissue diseases are mostly influenced by concomitant fibromyalgia. 12.-15.6.2013, EULAR kongres, Madrid
8. Hrnčíř Z, Drahosova M, Soukup T, **Toms J**. Free light chains of immunoglobulins in serum as biomarkers of activity in systemic lupus erythematosus. 12.-15.6.2013, EULAR kongres, Madrid
9. **Toms J**, Bradna P, Soukup T, Hrnčíř Z: DAS-28, SDAI and CDAI in the patients with rheumatoid arthritis and concomitant fibromyalgia. 6.-9.6.2012, EULAR kongres, Berlín
10. **Tomš J**, Soukup T, Daňková M, Bradna P, Hrnčíř Z. Fibromyalgia impact on the patients with systemic lupus erythematosus. 10.-13.6.2009, EULAR kongres, Kodaň
11. **Tomš J**, Soukup T, Bradna P, Daňková M, Hrnčíř Z. Fibromyalgia impact on the assessment of rheumatoid arthritis activity. 11.-14.6.2008, EULAR kongres, Paříž
12. **Toms J**, Kloudova M, Chovanec V, Bradna P, Hrnčíř Z. Large vessel vasculitis associated with Crohn's disease - a case report series. 4.-6.5.2006, 6th Central European Congress of Rheumatology, Bled, Slovinsko
13. **Toms J**, Bradna P, Soukup T, Podhola M, Hrnčíř Z. Sweet's syndrome with non-erosive polyarthritis and paraparesis of lower limbs. 4.-6.5.2006, 6th Central European Congress of Rheumatology, Bled, Slovinsko
14. **Tomš J**, Báčová M, Podhola M. ANCA pozitivní rychle progredující glomerulonefritida - mikroskopická polyangiitida. 1.-4.10.2003, 47. výroční sjezd českých a sloven. revmatologů, Košice
15. **Tomš J**, Hornychová H, Soukup T, Bradna P, Hrnčíř Z. Fatálně probíhající diseminovaná aspergilóza, cytomegalovirová pneumonie a salmonelová sepe u imunosuprimovaného pacienta se syndromem Churga-Straussové. 14.-17.3.2005, 49. výroční sjezd slovenských a českých revmatologů, Piešťany
16. **Toms J**, Vodnansky P, Soukup T, Bradna P, Hrnčíř Z. Takayasu's arteritis and Crohn's disease - a rare association. 9.-12.6.2004, EULAR kongres, Berlín
17. **Toms J**, Benesova P, Soukup T, Bradna P, Hrnčíř Z. Giant cell arteritis with an ascending aortic aneurysm: Long-term follow-up after vascular surgery. 18.-22.6.2003, EULAR kongres, Lisabon, Portugalsko

Plakátová sdělení na odborných setkáních v ČR:

1. **Tomš J**, Daňková M, Bláhová A, Bradna P, Hrnčíř Z. Kompozitní indexy aktivity (DAS-28, CDAI, SDAI) u pacientů s revmatoidní artritidou a konkomitující fibromyalgií. 17.-20.9.2014, 58. sjezd českých a slovenských revmatologů, Hradec Králové

2. **Tomš J**, Soukup T, Bradna P. Spontánní ruptura jícnu u pacienta se systémovou sklerózou. SSc a ruptura jícnu. 19.-21.9.2012, 56. sjezd českých a slovenských revmatologů, Olomouc
3. **Tomš J**, Soukup T, Bradna P, Baštecká D, Hrnčíř Z. Fibromyalgie a její vliv na hodnocení aktivity revmatoidní artritidy. 7.5.2009, 52. výroční sjezd českých a slovenských revmatologů, Praha
4. **Tomš J**, Bradna P, Hrnčíř Z. Concomitant fibromyalgia affects rheumatoid arthritis activity assessment. 8.10.5.2008, 7th Central European Congress of Rheumatology, Praha
5. **Tomš J**, Soukup T, Hornychová H, Bradna P. Disseminated aspergillosis, cytomegalovirus pneumonia and salmonella sepsis in the immunocompromised patient with Churg-Strauss syndrome. 8.10.5.2008, 7th Central European Congress of Rheumatology, Praha
6. **Tomš J**, Tyčová V, Tošovský M, Soukup T, Bradna P, Hrnčíř Z. Amyloid myopathy feigning polymyositis. 8.10.5.2008, 7th Central European Congress of Rheumatology, Praha
7. **Tomš J**, Soukup T, Bradna P, Nožička Z, Málek V. Extraordinary manifestation of Wegener's granulomatosis: the inflammatory infiltration resulting in the cervical spine compression and quadroplegia. 8.-10.5.2008, 7th Central European Congress of Rheumatology, Praha
8. **Tomš J**, Dvořák P. Asymetrická bolest v dolní části zad a hematom m. psoas při antiagregační terapii Anopyrinem. 2.-5.10.2002, 46. výroční sjezd českých a slovenských revmatologů, Liberec