

VOLUMEN SINOVIIJE: CILJ LIJEČENJA U OSTEOARTRITISU KOLJENA

Sinovitis je dobro znano obilježje osteoartritisa (OA) koljena. Pri artroskopiji koljena sinovitis se nalazi u oko 50% pacijenata s bolnim OA, a u još većem postotku nalazi se primjenom magnetske rezonancije (MR).

Dosadašnja su istraživanja pokazala da je usporedbom MR-a, histološkog i artroskopskog nalaza sinovije u osoba sa simptomatskim OA koljena opisana visoka korelacija između stupnja debljine sinovije mjerene MR-om i makroskopskog stupnjevanja sinovitisa koje provodi artroskopičar ($r = 0,58$). Debljina također korelira s infiltracijom upalnih stanica u potpovršinskom sloju sinovije ($r = 0,46$). Dakle, debljina sinovije promatrana MR-om uz aplikaciju gadolinija korelira s makroskopskim i mikroskopskim dokazom sinovitisa i potvrđuje sinovitis.

Također, objavljeno je da, uporabom beskontrastnog MR-a, sinovitis korelira obrnuto proporcionalno s jačinom boli u koljenu. Međutim, primjenom beskontrastne tehnike teško je razlikovati sinovitis od izljeva te pojedine zone sinovitisa od okolnih struktura. Kontrast poboljšava prikaz sinovije bez prikaza okolnih struktura i njegova je primjena važna za potvrdu sinovitisa. Prikaz sinovitisa primjenom MR-a uz kontrast značajno je povezan s boli.

Glukokortikoidi primijenjeni intraartikularno dugo su bili glavna terapijska linija u liječenju OA, primarno zbog svojega protuupalnog učinka. U usporedbi tako primijenjenih glukokortikoida i placeba nađena je znatna prednost glukokortikoidnih injekcija čiji je učinak bio dug, a broj potreban za postizanje cilja liječenja iznosio je 1,3 do 3,5. U reumatoidnom artritisu smanjenje volumena sinovije uočeno je nakon intraartikularne primjene glukokortikoidnih injekcija, ali učinak na sinovitis u OA nije još istraživao.

Cilj ove studije bio je utvrditi mijenja li se volumen sinovije intraartikularno primijenjenim glukokortikoidima, promatrano kontrastnim MR-om. Također, željelo se utvrditi korelira li promjena intenziteta boli s promjenom volumena sinovije (STV).

U studiju je bilo uključeno 127 osoba prosječne dobi 62,3 godine, od kojih 62 osobe ženskog spola. Svima je aplicirana injekcija glukokortikoida u koljeno, a potom je u njih 64 (50,4%) aspirirana tekućina iz koljena prosječnog volumena 4 ml. U 9 aspirata utvrđeni su kristali (kalcij pirofosfat – 5, apatit – 4). Većina ispitanika imala je radiološki stupanj 2 (38,5%) ili stupanj 3 (55,1%), a ostali su imali OA stupnja 4 (6,4%). Među onima s femorotibijalnim oštećenjem većina je imala medijalno (76,6%), a manji dio lateralno oštećenje (3,7%). Više od 2/3 ispitanika (64,9%) imalo je i znatno femoropatelarno oštećenje. Prosječna vrijednost KOOS (*Knee Injury and Osteoar-*

thritis Outcome Score) iznosila je 44,4 boda (36,1 – 55,6), a stupanj boli na 10-cm VAS-u (*Visual Analogue Scale*) bio je 7,0 (5,5 – 7,7). Prosječno vrijeme od početka do kontrole bilo je 8 dana (7,0 – 13,5). Prilikom prvog posjeta i na kontroli učinjen je kontrastni MR s gadolinijem uz izmjeru volumena sinovije koja je bila prosječne vrijednosti 8177 mm³ (5743 – 13.056 mm³).

Nakon instilacije glukokortikoida u 71% ispitanika bol u koljenu znatno se smanjila mjereno podskalom boli KOOS (+23,9 bodova) i VAS-om boli (-3,2 cm) uz redukciju sinovijalnog volumena (-1071 mm³). U ispitanika s evidentiranim kristalima u sinovijalnoj tekućini nisu utvrđene znatne promjene intenziteta boli i volumena sinovije.

Od 80 ispitanika s utvrđenim učinkom nakon injekcije glukokortikoida u kojih je učinjen treći MR, u 57 je nastupio relaps bolesti do 6 mjeseci nakon injekcije, sa znatnim pogoršanjem intenziteta boli i porastom volumena sinovije. U preostala 23 ispitanika (29%), u kojih nije nastupio relaps, ipak je nastupilo manje pogoršanje intenziteta boli, ali bez znatne promjene volumena sinovije. Utvrđena je znatna povezanost između volumena sinovije i intenziteta boli te između promjena u stupnju sinovitisa i promjena razine intenziteta boli.

U ovoj otvorenoj studiji bolesnika obaju spolova sa simptomatskim OA koljena utvrđeno je znatno smanjenje boli u koljenu i smanjenje volumena sinovije nakon intraartikularne aplikacije glukokortikoida, uz znatnu povezanost između promjena intenziteta boli i volumena sinovije. U onih s ponovnom pojavom boli u roku od 6 mjeseci i bol i volumen sinovije su se povećali. Nije utvrđena značajna korelacija između volumena aspirirane sinovijalne tekućine i smanjenja volumena sinovije prije i nakon intraartikularne aplikacije od početka pa do kontrole, iz čega proizlazi da sinovijalni volumen nije sadržavao slobodnu tekućinu u zglobo. Ovo je najveća studija o intraartikularnom liječenju OA koljena i jedina u kojoj je obavljen kontrastni MR (CE MRI). Podaci sugeriraju da je kvantitativna analiza volumena sinovijalnog tkiva (STV) pouzdana i vrijedna metoda u procjeni sinovitisa kod OA koljena. Povezanost intenziteta boli i volumena sinovije malena je jer i drugi strukturalni i nestrukturalni čimbenici bitno utječu na bol u OA koljena. Ipak, prema rezultatima ove studije, sinovitis bi trebalo uzeti u obzir kao cilj liječenja protuupalnim lijekovima u OA koljena.

Upala je već dugo priznato svojstvo OA koljena, što recentne studije i potvrđuju, jer je MR obradom u 90% bolesnika opisan porast volumena sinovije. Ona je vjerojatno sekundarno posljedica oslobađanja produkata dege-

neracije hrskavice u zglobovima, što aktivira upalnu kaskadu koja rezultira sinovitisom. Zahvaljujući produljenom učinku steroida, manji broj pacijenata s OA koljena mogao bi biti, zbog kontinuirane supresije sinovitisa, uspješno liječen intermitentno primijenjenim injekcijama glukokortikoida.

U zaključku, sinovitis se u OA koljena smanjuje nakon liječenja glukokortikoidima i njegova je fluktuacija pove-

zana s intenzitetom boli u koljenu. Sinovitis bi trebalo uzeti u obzir kao strukturalni cilj liječenja (*treatment target*) simptomatskog OA koljena.

Priredila: MONIKA RADOLOVIĆ VIDOVIĆ, dr. med.

(Izvor: O'Neill TW, Parkes MJ, Maricar N, Marjanović EJ i sur. *Synovial tissue volume: a treatment target in knee osteoarthritis (OA)*. *Ann Rheum Dis* 2016;75:84–90.)

UČINCI AKUTNE AEROBNE VJEŽBE NA GENSKU EKSPRESIJU UPALNIH LEUKOCITA U SISTEMSKOM ERITEMATOZnom LUPUSU

Sistemska eritematozni lupus (SLE) autoimunosna je reumatska bolest karakterizirana perzistentnom sistemskom upalom. Iako patogeneza SLE-a nije potpuno razjašnjena, u bolesnika s aktivnim i inaktivnim SLE-om postoji drukčija genska ekspresija u odnosu prema zdravoj populaciji. Moguće je da je ova molekularna disfunkcija posljedica produkcije autoantitijela, depozita imunokompleksa i aktivacije komplementa. Posljedična egzacerbacija upalnog odgovora povezana je i s nekim komorbiditetima udruženima sa SLE-om kao što su ateroskleroza i endotelna disfunkcija, koje su i glavni uzroci smrtnosti u oboljelih od SLE-a.

Tjelesna aktivnost pojavljuje se kao potencijalni alat s učincima na komorbiditete disfunkcije endotela, aerobne nekondicije, kardijalne disautonomije i upale. Poznato je da fizičke vježbe imaju protuupalni učinak u brojnim kroničnim bolestima, uključujući upalne reumatske bolesti. Kao odgovor na vježbu skeletni mišići eksponencijalno oslobađaju, ovisno o trajanju i intenzitetu vježbanja, interleukin 6 (IL-6), proupalni citokin koji primarno izlučuju monociti i makrofagi. Međutim, porastu razine IL-6 ne prethodi porast razine čimbenika nekroze tumora-alfa (TNF-alfa) i što je još važnije, praćen je porastom razine protuupalnih citokina, primarno IL-1 receptor-antagonista i IL-10. Protuupalna uloga IL-6 povezana je s njegovom prolazno povećanom sekrecijom iz mišića kao odgovora na vježbu, dok je perzistentno visoka serumska razina IL-6 povezana s upalnim odgovorom i kroničnim invaliditetom.

Ipak, nema mnogo dokaza o tome da redovita tjelesna vježba može smanjiti upalu u kroničnim bolestima, jer su rijetke studije koje uključuju oboljele od autoimunskih bolesti. Proturječni su učinci tjelesne vježbe na upalu u autoimunskim upalnim reumatskim bolestima.

Nedavno je grupa autora proučavala učinak aerobnog treninga tijekom 12 tjedana (2 puta na tjedan po 30 do 50 minuta) u bolesnika sa SLE-om u fazi remisije, pri čemu vježba nije uzrokovala egzacerbaciju, već je oslabila postojeći upalni milje i tako upozorila na potencijalno pozitivni homeostatski imunomodulatorni učinak u SLE-u.

U ovu su studiju bile uključene po 4 žene u grupi SLE-a s aktivnom i inaktivnom bolešću te 4 žene iz zdrave populacije (*HC group*), u dobi od 20 do 40 godina, fizički neaktivne bar 6 mjeseci prije uključivanja. Grupa s aktivnim SLE-om imala je visok SLEDAI (*systemic lupus erythematosus disease activity index*) u usporedbi s grupom inaktivnom na SLE, a nižu razinu C3 i C4-komponente komplementa u usporedbi s grupom zdravih ispitanica. Sedamdeset i dva sata nakon testiranja kardiopulmonalnog kapaciteta provedeno je 30-minutno aerobno vježbanje. Uzorci krvi uzeti su prije, netom nakon vježbanja te nakon 3 sata uz posljedično izoliranje i analizu RNA iz leukocita. Kao genski odgovor na vježbu u zdravoj (kontrolnoj) skupini izolirani su IL-2, IFNG, TNF, IL-18, IL-23A, IL-1B, IFNAR1, IL-1R1, jak2, STAT1, STAT3, STAT4, TYK2, IRF3, NFKB1 i MYD88. U grupi s aktivnim SLE-om izolirani su IL-2, IL-13, IL-18, GATA3, STAT4, CCL5, LY96, TLR4, TLR7, TLR8 i TLR9, a u grupi s inaktivnim SLE-om IL-2, IFNG, IL-18, GATA3, STAT4 i CCL5. Iz studije proizlazi da i u oboljelih od SLE-a i u zdravih nakon vježbanja nastupaju promjene u ekspresiji leukocitnih gena povezanih s upalom te da vježba regulira nekoliko imunosno povezanih gena u pacijentica sa SLE-om u odnosu prema zdravima.

U zaključku autori navode da aerobna vježba mijenja razinu genske ekspresije u cirkulirajućim leukocitima i u zdravih i u oboljelih od SLE-a, bez obzira na aktivnost bolesti. Odmah nakon vježbanja uočena je u svim grupama smanjena genska ekspresija, a nakon odmora ona je pojačana. Leukociti u oboljelih od SLE-a imaju smanjenu mogućnost aktivacije imunosnog odgovora. Potrebne su daljnje studije kako bi se procijenila povezanost molekularnih promjena potaknutih vježbama s mogućim pozitivnim učincima i rizicima od vježbanja u liječenju SLE-a.

Priredila: MONIKA RADOLOVIĆ VIDOVIĆ, dr. med.

(Izvor: Perandini LA, Sales-de-Oliveira D, Almeida DC i sur. *Effects of acute aerobic exercise on leukocyte inflammatory gene expression in systemic lupus erythematosus*. *Exerc Immunol Rev* 2016;22:64–81.)