



Општи подаци и протокол истраживања

Назив Пројекта :

ЗНАЧАЈ АРТРОСОНОГРАФИЈЕ И БИОМЕРКЕРА КАРТИЛАГИНОЗНЕ ДЕГРАДАЦИЈЕ У КЛИНИЧКОЈ ПРОЦЕНИ ПОГОРШАЊА ОСТЕОАРТРОЗЕ КОЛЕНОГ ЗГЛОБА

Кључне речи :

остеоартроза, колено, ултрасонографија, биомаркери

Предмет, садржај и циљ истраживања

Сажетак:

Артрозе зглобова припадају групи најчешћих болести, узрок су интензивних тегоба које ремете обављање свакодневних активности, а могу да доведу и до инвалидности. Обзиром да је остеоартритис хронична болест која се карактерише прогресивном деструкцијом артикуларне хрскавице и субхондралне кости, као и синовијалном реакцијом, клинички и радиолошки налази који чине базу за постављање дијагнозе су слабо сензитивни да прикажу прогресију болести. Биолошки маркери рефлектују квантитативне и динамичке промене у зглобном ткиву. Услед брзих промена нивоа ових маркера под терапијом, они могу имати значајну улогу у даљем третману пацијената. Чињеница која знатно лимитира употребу ових маркера у свакодневној пракси је њихова висока цена.

Последњих неколико година, артросонографија је заузела значајно место у дијагностици болести зглобова. Користећи вишу резолуцију ултразвука, чак и површина кости и хрскавице се јасно визуализују. Ултразвук је најсензитивнија метода за детекцију зглобне ефузије и синовитиса, као и супрапателарног бурзитиса. Циљ истраживања је упоредна анализа и степен повезаности клиничких, ултразвучних и биохемијских параметара остеоартрозе у фази погоршања болести.

Испитивањем ће бити обухваћено 80 болесника са дијагнозом примарне остеоартрозе колена према критеријумима Америчког Колеца за реуматологију. Ултразвучни преглед колена урадиће реуматолог на апарату СДУ-1200 користећи линеарну сонду од 10Мегахерца. Анализа узорака серума вршиће се ELISA методом, коришћењем китова Serum KarttiLaps test Nordik Bioscience Diagnostica. Уколико се потврди постављена хипотеза истраживање би показало да у основи погоршања остеоартрозе колена постоји синовијална инфламација која се понекад тешко открива клиничком прегледом, што фаворизује артросонографију као приступачну, неинвазивну, сигурну и јефтину методу.



Циљ истраживања:

Циљ истраживања је упоредна анализа клиничких, ултразвучних и биохемијских параметара остеоартрозе у фази погоршања болести. Сагласно општем циљу постављени су следећи задаци:

1. Одредити степен погоршања на основу визуелне скале за бол, физикалног налаза и вредности ХАК индекса
2. Утврдити да ли постоји повезаност клиничких параметара са ултразвучно мереном величином ефузије и синовитиса у односу на концентрацију СОМР, колагена тип 2 и остеокалцина.
3. Утврдити да ли постоји повезаност дебљине хрскавице и дужине остеофита са величином зглобне ефузије и синовитиса у односу на концентрацију СОМР, колагена тип 2 и остеокалцина у серуму.
4. Одредити степен повезаности ултразвучних, физикалних и биохемијских параметара код пацијената са гонартрозом.

Актуелност истраживања

Артрозе зглобова припадају групи најчешћих болести, узрок су интензивних тегоба које ремете обављање свакодневних активности, а могу да доведу и до инвалидности. По истраживањима патолога артрозе постоје код више од 95% особа од четрдесет година, практично код свих преко шездесет, а радиографске промене има више од 80% људи старијих од 56 година. Обзиром да је остеоартритис хронична болест која се карактерише прогресивном деструкцијом артикуларне хрскавице и субхондралне кости, као и синовијалном реакцијом, клинички и радиолошки налази који чине базу за постављање дијагнозе су слабо сензитивни да прикажу прогресију болести. Биолошки маркери рефлектују квантитативне и динамичке промене у зглобном ткиву и представљају обећавајући алат у дијагностици напредовања болести. Услед брзих промена нивоа ових маркера под терапијом, они могу имати значајну улогу у даљем третману пацијената. Маркер коштане деградације је серумски и уринарни колаген тип 1, а коштане синтезе серумска коштанална фосфатаза и остеокалцин. Маркер деградације хрскавице је уринарни С телопептид тип 2 колаген и СОМР, а синтезе серумски С телопептид тип 2 колаген. Маркери синовијалне мембране су хијалиронска киселина, тип 3 колаген и протеазе. Олигомерни протеин матрикса хрскавице (СОМР) је неколагени протеин у матриксу артикуларне хрскавице, он гради колаген тип 2 и стабилизује колагену мрежу у хрскавичавом ткиву. Колаген тип 2 је најзначајнија компонента хрскавице, а његова дегградација представља критични и иреверзибилни догађај у патологији артритиса. Познат је феномен да хрскавица, када је захваћена патолошким процесом, отпушта протеинске фрагменте (матрикс протеине) у синовијалну течност. Ти протеини се касније нађу у циркулацији у крви, бивају детектовани и служе као монитор деградационог процеса на хрскавици. Растуће концентрације рефлектују прогресију болести у раним стадијумима и много су сензитивнији алат од радиолошких промена које могу бити детектоване тек у



каснијем стадијуму болести. Чињеница која знатно лимитира употребу ових маркера у свакодневној пракси је њихова висока цена и самим тим недоступност за већину пацијената.

Последњих неколико година, артросонографија је заузела значајно место у дијагностици како дегенеративних, тако и запаљенских болести зглобова. Користећи вишу резолуцију ултразвука, чак и површина кости и хрскавице се јасно визуализују. Феморална хрскавица је наш избор за истраживање због доказаних раних артритичних промена у овом подручју. Овај простор је лако доступан ултразвучном испитивању користећи скен перпендикуларан на зглобну површину над горњим пателарним полом при флексији ноге од 90 степени. Приказује се поље притиска на феморалним кондилима које је директно супротно тибјалном платоу.

Синовијална инфламација, дефинисана као хипертрофија или ефузија, је заједничка за остеоартритис и може бити значајан и важан узрок бола и структуралне прогресије. Ултразвук је најсензитивнија метода за детекцију зглобне ефузије и синовитиса, као и супрапателарног бурзитиса. Незаменљив је за приказивање структуре тетива и лигамената у миру и у покрету, при динамичком испитивању, промена на ентезама и у поплитеалној регији. Предност артросонографије је у њеној ниској цени и приступачности. То је неинвазивна техника, нешкодљива по пацијента, прецизна, сигурна и брза метода на путу до тачне дијагнозе.

Предмет и опис истраживања, задаци, методологија, очекивани резултати

Испитивањем ће бити обухваћено 80 болесника са дијагнозом примарне остеоартрозе колена према критеријумима Америчког Колеца за реуматологију. Препоручени дијагностички критеријуми су бол у колону и радиографски налаз остеофита и најмање један од три наведена критеријума: старост болесника преко 50 година, јутарња укоченост мања од 30 минута, крепитације при покретима. Критеријуми за искључење болесника из истраживања су повреда колена шест месеци пре укључивања у студију, пацијенти са тоталном или парцијалном остеомијом коленог зглоба, пацијенти са 4.тим степеном функционалног скорa по Стеинброкеру, артроскопија коленог зглоба последњих годину дана, интраартикуларна ињекција кортикостероида или хондропротектива дата последње четири недеље или интраартикуларна ињекција радионуклида дата три месеца пре укључивања у студију.

Клиничко погоршање остеоартрозе колена биће дефинисано:

1. појавом бола: при физичкој активности, нагло насталим погоршањем бола последње две недеље или појавом ноћног бола и дуготрајне укочености након мировања;
2. присуством излива
3. смањењем обима флексије.

Испитивање ће трајати годину дана, при чему ће бити примењен метод проспективне анализе.

Обележавањем места на визуелно аналогној скали (ВАС) од 0-100 мм нумерички ће се проценити јачина бола у колону од стране болесника и општа процена болести од стране болесника и лекара.



Клиничким прегледом утврдиће се присуство излива (артритис) колена који ће бити степеностан као: значајан, умерен, минималан или одсутан. Функција колена биће процењена обимом флексије и екстензије у степенима.

На основу ХАК индекса (упитник процене здравственог стања) процениће се укупно здравствено стање болесника и функционална способност ће бити означена као умерена, тежа или неопходна туђа нега и помоћ.

Ултразвучни преглед колена урадиће реуматолог на апарату СДУ-1200 користећи линеарну сонду од 10Мегахерца. Предњим лонгитудиналним приступом утврдиће се присуство или одсуство знакова синовијалне инфламације: ефузија, дефинисана као величина излива већа од 4мм у супрапателарном рецесусу колена; синовитис, дефинисан као нодуларно, дифузно или нодуларно-дифузно задебњање синовијалне мембране веће од 2mm. Мерење дебљине хрскавице урадиће се предњим трансверзалним приступом на медијалном и латералном кондилу фемура колена у флексији од 90 степени и задњим лонгитудиналним приступом на медијалном кондилу фемура колена у екстензији. Постојање и величина остеофита утврдиће се на медијалним и латералним кондилима фемура и тибије бочним приступом.

Анализа узорака серума вршиће се ELISA методом, коришћењем китова Serum KattriLaps test Nordik Bioscience Diagnostica.

За сва обележја посматрања рашунаће се елементи дескриптивне статистичке методе: аритметичка средина, стандардна девијација и коефицијент варијације као мера дисперзије скупова. За процену повезаности квантитативних параметара са појединим обележјима посматрања урадиће се корелациона анализа, при чему ће се користити тест једноструке линеарне корелације по Пирсону. Ниво значајности у свим примењеним методама био би у граници од 0,05.

Истраживање је конципирано са хипотезом да је клиничко погоршање, појава бола и отока и поремећаја функције коленог зглоба код болесника са остеоартрозом повезано са синовијалном инфламацијом и повећаном серумском концентрацијом биохемијских маркера у крви. Претпостављамо и да је оштећење зглобне хрскавице и кости повезано са синовијалном инфламацијом и повећаном концентрацијом биомаркера у крви.

Значај истраживања

Уколико се потврди постављена хипотеза истраживање би показало да у основи погоршања остеоартрозе колена постоји синовијална инфламација која се понекад тешко открива клиничком прегледом, што фаворизује артросонографију као приступачну, неинвазивну, сигурну и јефтину методу. Артросонографија би требало да буде метода избора за наше пацијенте за детекцију како дегенеративних, тако и запаљенских процеса на зглобу колена, као и за дијагнозу ране остеоартрозе.

Руководилац пројекта:

проф . др Милорад Јевтић

Главни истраживач:

прим. др Сандра Живановић

Ангажовани истраживачи:

доц. др Љиљана Рацков Петровић