

LATVIJAS UNIVERSITĀTE



**VALDIS GONČARS**

**CEĻA UN GŪŽAS LOCĪTAVAS OSTEOARTRĪTA  
ĀRSTĒŠANA IZMANTOJOT KAULU SMADZENU  
MONONUKLEĀRĀS ŠŪNAS**

PROMOCIJAS DARBS

Iesniegts doktora grāda iegūšanai medicīnas nozarē  
ortopēdijas apakšnozarē

Rīga, 2019

**Promocijas darbs izstrādāts  
VSIA Traumatoloģijas un ortopēdijas slimnīcā,  
Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā,  
Latvijas Universitātē**

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. med. **Andrejs Ērglis**,  
Latvijas Universitātes (LU) Medicīnas fakultātes profesors,  
LU Kardioloģijas un reģeneratīvās medicīnas institūta direktors,  
Latvijas Zinātņu akadēmijas viceprezidents,  
Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas centra vadītājs,  
Latvijas Kardiologu biedrības prezidents

Dr. habil. med. **Konstantīns Kalnbērzs**,  
Latvijas Universitātes (LU) Medicīnas fakultātes profesors,  
Latvijas Gūžas un ceļa locītavas endoprotezēšanas asociācijas prezidents

Darba recenzenti:

- 1) prof., *Dr. med.* **Pēteris Studers**, Rīgas Stradiņa universitātē
- 2) *Dr. med., PhD* **Uldis Kēsteris**, Lundas Universitātes klīniskā slimnīca, LU
- 3) prof. *Dr. habil. med.* **Narūnas Porvaneckas**, Viļņas Universitātes Medicīnas fakultātē

Promocijas darba aizstāvēšana notiks: 2019. gada 14. jūnijā

Latvijas Universitātes Medicīnas, farmācijas un bioloģijas nozares promocijas padomes atklātajā sēdē

LU medicīnas zinātņu nozares promocijas

padomes priekšsēdētājs \_\_\_\_\_ /Valdis Pīrāgs, Dr. med./

promocijas padomes sekretāre \_\_\_\_\_ /Līga Plakane, Dr. biol./

© Latvijas Universitāte, 2019  
© Valdis Gončars, 2019

## Anotācija

Ceļa un gūžas locītavas osteoartrīta (OA) agrīno stadiju ārstēšana ortopēdiskajā praksē ir joprojām sarežģīts uzdevums. Mezenhimālās cilmes šūnas (MCŠ), ņemot vērā to reģenerācijas un imūnmodulācijas spējas, varētu mums sniegt vienkāršu, drošu un minimāli invazīvu ārstēšanas iespēju, samazinot gan, iekaisuma procesu, gan deģeneratīvās izmaiņas audos. Sarkano kaula smadzeņu mononukleāro šūnu (KS-MNŠ) frakcija tika izmantota kā MCŠ avots. Pēc KS-MNŠ intraartikulārās injekcijas tika vērtētas OA simptomu un locītavas audu struktūru izmaiņas 32 pacientu grupai ar ceļa un 27 pacientu grupai ar gūžas locītavas II–III stadijas OA, kas saņēma vienreizēju intraartikulāru KS-MNŠ injekciju ceļa vai gūžas locītavās. Klīniskie rezultāti tika izvērtēti, izmantojot KOOS, KSS un HSS skalas 12 mēnešu novērošanas periodā. Strukturālās izmaiņas vērtēja, izmantojot magnētiskās rezonanses attēlus. Pēc KS-MNŠ injekcijas netika novērotas nevēlamas blakusparādības. Novērošanas perioda beigās visi skalu vidējie rezultāti bija uzlabojušies salīdzinājumā ar sākuma rādītājiem. Ceļa locītavas grupā minimāli pamanāmais klīniskais uzlabojums tika pārsniegts 65% pacientu 12 mēnešus pēc KS-MNŠ injekcijas. Salīdzinot ar kontroles grupu, tika novērots statistiski nozīmīgs ( $p < 0,05$ ) KS-MNŠ grupas pārsvars sāpju mazināšanā gan 6, gan 12 mēnešu periodā. Magnētiskās rezonanses izmeklējumus izvērtējot ar semikvantitatīvām metodēm, tika novērots uzlabojums – mazinājās kaula smadzeņu tūska un locītavas skrimšļa deģeneratīvās izmaiņas 6–7 mēnešu periodā.

Secinājumi: vienreizēja (KS-MNŠ) injekcija ir droša ārstēšanas metode, kas mazina ceļa un gūžas locītavas II–III stadijas osteoartrīta klīniskos simptomus un daļā gadījumu deģeneratīvās izmaiņas locītavu veidojošajos audos 12 mēnešu periodā. Var ieteikt šīs metodes plašāku izmantošanu ceļa un gūžas locītavas OA II–III stadijas ārstēšanā.

## Abstract

The treatment of early stage knee and hip joint osteoarthritis (OA) continues to present its challenges in orthopedic practice. Due to regenerative and immunomodulatory capacity of mesenchymal stem cells (MSCs), it seems to be a simple, safe and minimally invasive therapeutic approach to target the inflammatory process and degenerative structural changes at the early stages of osteoarthritis. The bone marrow mononuclear cell (BM-MNC) fraction has been used as a source of MSCs. The clinical effects on knee OA symptoms and tissue structure changes after a bone-marrow-derived mononuclear cell intraarticular injection were evaluated. The group of 32 patient knee joints and 27 hip joints with stage II – III osteoarthritis were treated by intra-articular injection of mononuclear cell suspension then evaluated. The clinical results were obtained by KOOS, KSS and HHS scores during a 12 month follow-up period. The structural changes were evaluated using magnetic resonance imaging. No adverse effects after the BM-MNC injection were observed. At the end point of the follow-up, all score results had improved as compared to the initial values. In the knee joint group 12 months after BM-MNC injection a 65% of patient's improvement level was over the minimal perceptible value. The magnetic resonance images evaluated by semi-quantitative scores showed improvement with decreased bone marrow oedema and cartilage degenerative changes at the 6-7 month assessment period. Comparing score results to the control group, a statistically significant ( $p < 0.05$ ) superiority in pain reduction at the 6 and 12 months of BM-MNC group was observed.

Conclusions: The single dose bone-marrow-derived mononuclear cell injection is a safe procedure which reduces the clinical signs of the stage II and III knee and hip osteoarthritis progression and in some cases decreases degenerative changes in the joint and displays structural improvements over a 12 months period. This method could be recommended for knee and hip joint OA stage II–III treatment.



## Saturs

1. Literatūras apskats .....	11
1.1. Ceļa locītavas osteoartrīts .....	11
1.2. Osteoartrīta klasifikācija .....	13
1.3. Epidemioloģija .....	14
1.4. Ceļa locītavas anatomija .....	16
1.5. Gūžas locītavas anatomija .....	17
1.6. Skrimšļa uzbūve .....	19
1.6.1. Hialīnais skrimslis .....	20
1.7. Ceļa locītavas virsmu anatomiskais iedalījums .....	24
1.8. Biomehānika .....	25
1.9. Skrimšļa reakcija uz slodzi .....	25
1.10. Subhondrālais kauls .....	26
1.11. Locītavas somiņa .....	26
1.12. Sinoviālais šķidrums .....	27
1.13. Osteoartrīta radīto morfoloģisko pārmaiņu diagnostika .....	27
1.14. Radioloģiskā diagnostika .....	30
1.14.1. Rentgenogramma .....	30
1.14.2. Ultrasonogrāfija (US) .....	30
1.14.3. CT .....	30
1.14.4. Skrimšļa izvērtēšana ar MR metodi .....	32
1.15. Šodien pieejamās OA ārstēšanas iespējas .....	34
1.16. Agrīna OA ārstēšana .....	37
1.16.1. Slimības gaitu modificējošas ārstēšanas iespējas .....	38
1.16.2. Reģeneratīvās ārstēšanas iespējas .....	38
1.17. Pētījuma zinātniskā novitāte .....	39
1.18. Pētījuma mērķis .....	39
1.19. Pētījuma mērķi, uzdevumi .....	39
1.20. Pētījuma hipotēze .....	39
1.21. Pētījuma metodes apraksts .....	40
1.22. Teorētiskais pamatojums .....	40
2. Materiāli un metodes .....	43
2.1. Kaula smadzeņu iegūšana un šūnu sagatavošana .....	44
2.2. Novērošana un KS-MNŠ injekcijas procedūra .....	45
2.3. Klīniskais novērtējums .....	45
2.4. Radioloģiskais novērtējums .....	46
2.5. Statistiskā analīze .....	47
3. Rezultāti .....	48
3.1. Ceļa locītavas OA grupa .....	48

3.1.1. KS-MNŠ un HS grupu salīdzinājums .....	51
3.1.2. Radioloģiskās izmeklēšanas rezultāti .....	53
3.1.3. Šūnu materiāla analīze .....	55
3.2. Gūžas locītavas OA grupa .....	57
3.2.1. Klīniskais novērtējums .....	57
3.2.2. MR izvērtēšana .....	59
3.3. Klīnisko gadījumu piemēri .....	61
4. Diskusija .....	66
4.1. Šūnu materiāla īpašības .....	66
4.2. Magnētiskās rezonanses izmeklējumi .....	68
4.3. HS un KS-MNŠ grupu salīdzinājums .....	69
5. Ierobežojumi.....	70
6. Secinājumi.....	70
7. Darba praktiskais pielietojums.....	71
Literatūras saraksts.....	72
Publikāciju saraksts.....	80
Konferences .....	80
Pateicības .....	83
Pielikumi.....	84
Pacienta informētas piekrišanas forma.....	84
Ceļa savienības skala (KSS) ( <i>Knee Society Score</i> ).....	87
Ceļa osteoartrīta un traumu iznākumu skala skala. (KOOS) ( <i>Knee injury and osteoarthritis outcome score</i> ) .....	90
Harisa gūžas skala (HHS). ( <i>Harris hip score</i> ) .....	97
Ētikas komisijas atļauja .....	100

## Attēlu satura rādītājs

Attēls 1. Ceļa osteoartrīta morfoloģiskās izmaiņas.....	11
Attēls 2. Artikulārā skrimšļa deģeneratīva OA izraisītas pārmaiņas .....	13
Attēls 3. Osteoartrīta dažādu lokalizāciju satopamība dažādas vecuma grupās.....	15
Attēls 4. Ceļa locītavas anatomija.....	17
Attēls 5. Gūžas locītavas anatomija .....	19
Attēls 6. Proteoglikāna molekulas strukturāls attēls.....	21
Attēls 7. Shematisks attēls, kas parāda dažādus skrimšļa slāņus.....	23
Attēls 8. ICRS asociācijas ieteiktais ceļa locītavas skrimšļa dalījums reģionos.....	24
Attēls 9. Cahill un Berg piedāvātais ceļa locītavas iedalījums.....	25
Attēls 10. CT artrogramma . Patellārā skrimšļa laterālās fasetas neliels III pakāpes skrimšļa bojājums.....	31
Attēls 11. Skrimšļa kolagēna šķiedru shematisks attēls.....	33
Attēls 12. Ceļa locītavas OA K-L III sānu un taisnajā rentgenogrammā.....	34
Attēls 13. Ceļa locītavas endoprotēze sānu un taisnajā rentgenogrammā.....	34
Attēls 14. Ceļa locītavas endoprotēzes sadīšana ar plašu metalozi apkārtējos audos.....	35
Attēls 15. Ceļa locītavas rentgenogramma, kur vērojama izkustēšanās un osteolīze sakarā ar dziļo infekciju.....	36
Attēls 16. Ceļa locītavas skats no priekšpuses ar periprotēzes dziļās infekcijas izraisītu mīksto audu defektu.....	36
Attēls 17. Gūžas locītavas rentgenogramma ar endoprotēzes acetabulārās daļas izdilušanu un plašu osteolīzes perēkli augšstilba kaulā.....	37
Attēls 18. Shematisks attēls, kas parāda hondroģenēzi, no mezenhimālām cilmes šūnām.....	41
Attēls 19. Zarnu kaula punkcija.....	44
Attēls 20. Kaula smadzeņu aspirācija.....	44
Attēls 21. Ceļa locītavas punkcija.....	45
Attēls 22. Gūžas locītavas punkcija RTG kontrolē.....	45
Attēls 23. Ceļu locītavas reģioni, kuros tiek izvērtēti parametri WORMS skalā.....	46
Attēls 24. Gūžas locītavas iedalījums pa reģioniem.....	47
Attēls 25. KOOS apakšsadaļu izmaiņas novērošanas periodā.....	50
Attēls 26. Pacientu skaits procentos, kam saglabājas minimāli klīniski nozīmīgs (10 punktu) uzlabojums, novērošanas periodā.....	50
Attēls 27. Izmaiņas KOOS skalā salīdzinot stāvokli pirms un 12 mēnešus pēc terapijas ar KS- MNŠ un HS grupām.....	53
Attēls 28. Pacientu skaits procentos ar rezultātu izmaiņām WORMS apakš skalās.....	54
Attēls 29. Atsevišķu pacientu iegūto šūnu skaits miljonos .....	55
Attēls 30. Mononukleāro šūnu skaita ietekme uz klīniskajiem rezultātiem .....	56
Attēls 31. Vidējie HHS lielumi KS MNŠ un kontroles grupām .....	58
Attēls 32. Acetabulum un ciskas kaula galviņas artikulārā skrimšļa stāvoklis pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas.....	59
Attēls 33. Augšstilba kaula galviņa 3 gadus pēc KS MNŠ injekcijas.....	59

Attēls 34. Kaulu smadzeņu tūskas izvērtējums pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas.....	60
Attēls 35. Subhondrālo cistu izvērtējums pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas. ....	60
Attēls 36. MR attēls. 1. klīniskais piemērs. Patellārā skrimšļa mediālās fasetes defekts .....	61
Attēls 37. MR attēls. 1. klīniskais piemērs. Patellārā skrimšļadefekts pola rajons.....	61
Attēls 38. MR attēls. 1. klīniskais piemērs. Skrimšļa atjaunošanās patellas mediālās fasetes rajonā.....	61
Attēls 39. MR attēls. 1. klīniskais piemērs. Skrimšļa atjaunošanās patellas pola rajonā.....	61
Attēls 40. MR attēls. 2. klīniskais piemērs. Kaulu tūska.....	61
Attēls 41. MR attēls. 2. klīniskais piemērs. Kaulu tūskas mazināšanās.....	61
Attēlu sērija 42. 3.klīniskais piemērs – skrimšļa defekts. MR pirms KS MNŠ terapijas.....	64
Attēlu sērija 43. 3. klīniskais piemērs – skrimšļa atjaunošanās. MR pēc KS MNŠ terapijas .....	64
Attēls 44. MR attēls. 4. klīniskais piemērs. Skrimšļa defekts un palielināts šķidruma daudzums locītavā.....	64
Attēls 45. MR attēls. 4. klīniskais piemērs. Skrimšļa defekta un šķidruma mazināšanās pēc KS MNŠ terapijas .....	64
Attēls 46. MR attēls. 5. klīniskais piemērs. Skrimšļa defekts, kaulu smadzeņu tūska un palielināts šķidruma daudzums.....	64
Attēls 47. MR attēls. 5. klīniskais piemērs. Skrimšļa defekta, kaulu smadzeņu tūskas un šķidruma daudzuma mazināšanās pēc KS MNŠ terapijas. ....	64

## Tabulu satura rādītājs

Tabula 1. OAklasifikācijas.....	14
Tabula 2. Skrimšļa veidi .....	20
Tabula 3. Normāla skrimšļa homeostāze .....	22
Tabula 4. Ceļa locītavas izmeklēšanas metodes.....	29
Tabula 5. Kellgren-Lawrence rentgenoloģiskā osteoartrīta klasifikācija .....	30
Tabula 6. MR protokols semikvanitatīvai ceļa locītavas osteoartrīta izvērtēšanai .....	32
Tabula 7. KOOS skalas rezultāti novērošanas periodā.....	49
Tabula 8. KSS skalas rezultāti novērošanas periodā .....	51
Tabula 9. KOOS un KSS skalas vidējās izmaiņas.....	52
Tabula 10. WORMS apakšdaļu rezultāti. ....	54
Tabula 11. HHS rezultāti KS-MNŠ grupai.....	58
Tabula 12. HHS rezultāti kontroles grupai .....	58

## Izmantotie saīsinājumi

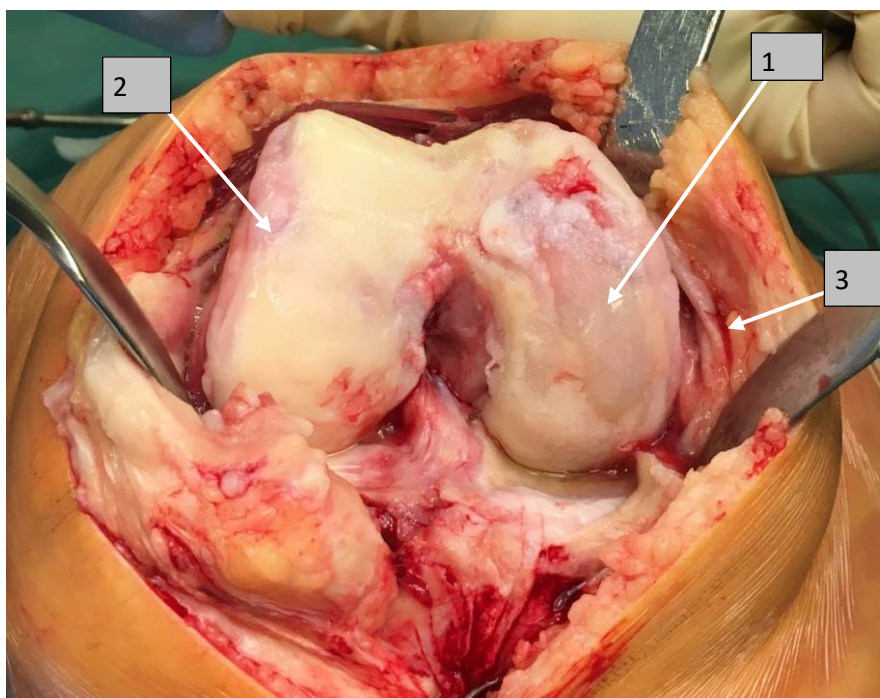
CT – datortomogrāfija  
DESS – *dual-echo steady state*  
ECS – embrionālās cilmes šūnas  
FACS – plūsmas citometrija  
FLASH – *fast low-angle shot*  
FSE – *fast spin-echo* sekvence  
GRE – *gradient echo*  
HHS – Harisa gūžas vērtējums  
HS – hialuronskābe  
ICRS – *International Cartilage Repair Society*  
IL – interleikīns  
IwFS – *intermediate-weighted fat-saturated*  
KL – *Kellgren-Lawrence* klasifikācija  
KOOS – ceļa traumu un osteoartrīta iznākuma vērtējums (*Knee injury and osteoarthritis outcome score*)  
KSAK – kaula smadzeņu aspirāta koncentrāts  
KS-MNŠ – kaula smadzeņu mononukleārās šūnas  
KSS – ceļa locītavas biedrības skala (*Knee society score*)  
LSS – locītavas spraugas sašaurinājums  
MCŠ – mezenhimālās cilmes šūnas  
MMP – matriksa metalloproteināze  
MR – magnētiskās rezonanses izmeklējums  
NSPL – nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi  
OA – osteoartrīts  
OARSI – *Osteoarthritis Research Society*  
OMERACT – *Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials*  
PDw – *proton-density-weighted*  
RTG – rentgenogrāfija  
SHOMRI – *Scoring hip osteoarthritis with MRI*  
SPGR – *spoiled gradient-echo*  
STIR – *short-tau inversion recovery*  
SYSODOA – simptomātiski lēnas darbības osteoartrīta medikamenti  
TBP – ar trombocītiem bagātināta plazma  
TE – *time of echo*  
TEP – totāla endoprotezēšana  
TNF  $\alpha$  – tumora nekrozes faktors alfa  
TSE – *turbo spin-echo*  
US – ultrasonogrāfija  
WORMS – *Whole Organ MRI Scoring*

# 1. Literatūras apskats

## 1.1. Ceļa locītavas osteoartrīts

Literatūras avotos ir atrodamas dažādas osteoartrīta (OA) definīcijas. OA ir grūti definēt. Bieži tiek izmantota OA definīcija, kas to apraksta kā ne-iekaisuma deģeneratīvu locītavas slimību, kurai raksturīga locītavas skrimšļa deģenerācija, kaula hipertrofija tā malās un sinoviālās membrānas izmaiņas (Miller-Keane et al., 2018).

1 – skrimšļa defekts, 2 – kaula hipertrofija – osteofīti tā malās, 3 – sabiezēta sinoviālā membrāna



1. attēls. Ceļa osteoartrīta morfoloģiskās izmaiņas (personiskais arhīvs)

Osteoartrītam raksturīga iekaisuma un kataboliskās kaskādes aktivizācija molekulārā līmenī, kas noved pie pakāpeniska locītavu bojājuma.

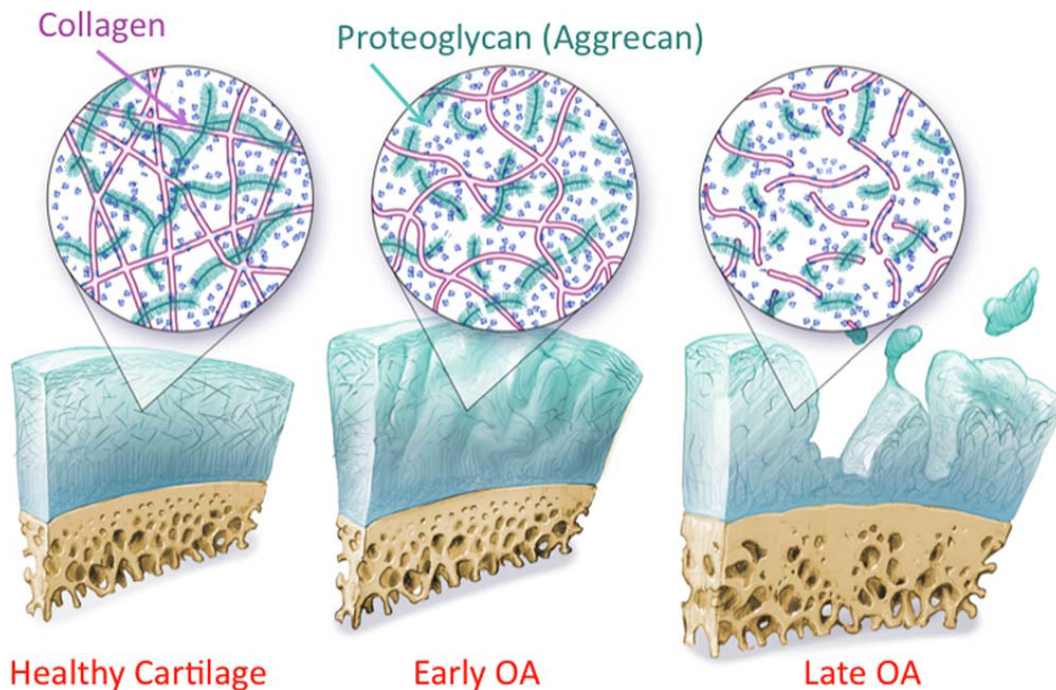
Sākotnējās OA stadijās pirmais tiek skarts locītavu klājošais skrimslis, slimības gaitā tā destrukcija progresē un pievienojas arī zemāk esošā subhondrālā kaula bojājums – tas sabiezē (kļūst sklerotisks) un veidojas cistiski defekti, savukārt svaru nenesošās zonas piedzīvo abnormālu kompensatoru augšanu – veidojas osteofīti. OA radītās pārmaiņas ietekmē arī sinoviālos audus, stabilizējošās saites, cīpslas un muskuļus.

Minēto struktūru bojājums rada sāpes locītavā un stīvumu. Visbiežāk OA attīstās ceļa, gūžas, kā arī plaukstu locītavās un mugurkaulā. Slimības sākums ir pakāpenisks un visbiežāk sāk attīstīties pēc 40 gadu vecuma.

Viena no agrīnajām hroniska OA pārmaiņām ir skrimšļa bojājumi. Sākotnēji skrimšļa degradācijas pārmaiņas raksturojas ar pastiprinātu hidratāciju un progresīvu kolagēna šķiedru sabrukumu, īpaši ar II tipa kolagēna denaturāciju (2. attēls). Procesam progresējot, mehāniska un bioķīmiska stresa rezultātā pieaug lokālu iekaisuma mediatoru (kā IL-1 $\beta$ , TNF  $\alpha$ , slāpekļa oksīds, prostaglandīni, citokīni, metaloproteāzes) un matricas degradācijas produktu veidošanās, kā rezultātā hondrocīti piedzīvo patoloģiskas pārmaiņas savā gēnu ekspresijā, un tas izmaina skrimšļa homeostāzi (samazinās matricas molekulu produkcija, palielinās matricas degradējošo enzīmu produkcija). Sākotnējās stadijās hondrocīti kļūst aktīvāki un pastiprināti sintezē proteoglikānus, bet vienlaikus norit arī pastiprināta proteoglikānu destrukcija. Aktivizēto hondrocītu sintezētās proteoglikānu molekulas izmainās – agrekāna monomēri kļūst mazāki un tiem samazinās spēja saistīt hialuronskābi. Pakāpeniski sākas matricas degradācijas process un nekrozes un apoptozes dēļ šūnas iet bojā. Minēto pārmaiņu rezultātā veidojas skrimšļa virsmas defekti – fibrilāras zonas un kabatas, kā arī skrimšļa kalcificētajā zonā invadē asinsvadi. Minēto bioķīmisko pārmaiņu rezultātā skrimšļa acelulārais rāmis kļūst uzņēmīgāks uz skrimšļa deģenerāciju, ļaujot bojājumam progresēt (Conaghan et al., 2012; Orth et al., 2014).

Subhondrālais kauls, ko neklāj skrimslis osteoartrīta pārmaiņu dēļ, piedzīvo pārmaiņas – sabiezē (kļūst sklerotisks) un tajā veidojas cistiski defekti, savukārt svaru nenesošās zonas piedzīvo abnormālu kompensatoru augšanu – veidojas osteofīti. Pārmaiņas subhondrālajā kaulā rodas no vaskularizācijas izmaiņām. Skrimšļa bojājumu radīto pārmaiņu dēļ pastiprināti izdalās vaskulārais endotēlija augšanas faktors, kas veicina kaula un skrimšļa angiogēzi un vaskularizāciju. Pārmaiņas subhondrālā kaula apasiņošanā raksturojas ar kaula smadzeņu hipertenziju un tūsku. Vaskulārais “sastrēgums” izraisa acidozi un hipoksiju, kas veicina kaula patoloģiju attīstību, t. sk. trombotiskas norises subhondrālā kaula asinsvados.





2. attēls. Artikulārā skrimšļa deģeneratīva OA izraisītas pārmaiņas (Conaghan et al., 2012)

Agrīnas pārmaiņas skrimslī raksturojas ar hidratāciju, proteoglikānu zudumu, kolagēna šķiedru daudzuma samazināšanos. Vēlīnās stadijās pārmaiņas raksturojas ar progresīvu proteoglikānu un kolagēna zudumu, dehidratāciju, skrimšļa plaisu veidošanos un biezuma samazināšanos, līdz skrimšļa pilna biezuma defektam, iesaistot subhondrālo kaulu (Li et al., 2013).

## 1.2. Osteoartrīta klasifikācija

Kellgrena un Lourensa klasifikācijā (*Kellgren and Lawrence (KL) classification*) ir piecas osteoartrīta pakāpes. Šo klasifikāciju pirmo reizi izmantoja Kellgrens ar līdzstrādniekiem 1957. gadā. 1961. gadā to atzina Pasaules Veselības organizācija (PVO). KL klasifikāciju klīnicisti ir plaši izmantojuši dažādos pētījumos (Felson et al., 1995).

Kellgrena un Lourensa klasifikācija (Kellgren et al., 1957):

- 0. pakāpe:** nav nekādu OA radiogrāfisko pazīmju.
- 1. pakāpe:** vāji izteikts locītavas spraugas sašaurinājums (LSS) un iespējama osteofītu veidošanās.
- 2. pakāpe:** skaidri osteofīti un iespējams LSS AP projekcijā ar svaru.
- 3. pakāpe:** multipli osteofīti, izteikta LSS, skleroze ar nelielu kaula deformāciju.
- 4. pakāpe:** lieli osteofīti, izteikts LSS, smaga skleroze un skaidra izteikta kaula deformācija.

Citu klasifikāciju piedāvāja Ahlbeks ar līdzstrādniekiem 1968. gadā. Tā galvenokārt pievērš uzmanību kaula defektiem un labāk raksturo ceļa locītavas OA vēlīnās stadijas (Wright et al., 2014).

Ir vairākas klasifikācijas (Outbridge, ICRS), kuras pievērš uzmanību locītavas skrimšļa histopatoloģiskām īpašībām. Tās ir piemērotākas agrīnām OA stadijām. ICRS (*International Cartilage*

*Repair Society*) iesaka skrimšļa bojājuma izvērtēšanas skalu (1. tabula) (ICRS – International Cartilage Regeneration and Joint Preservation Society, 2018).

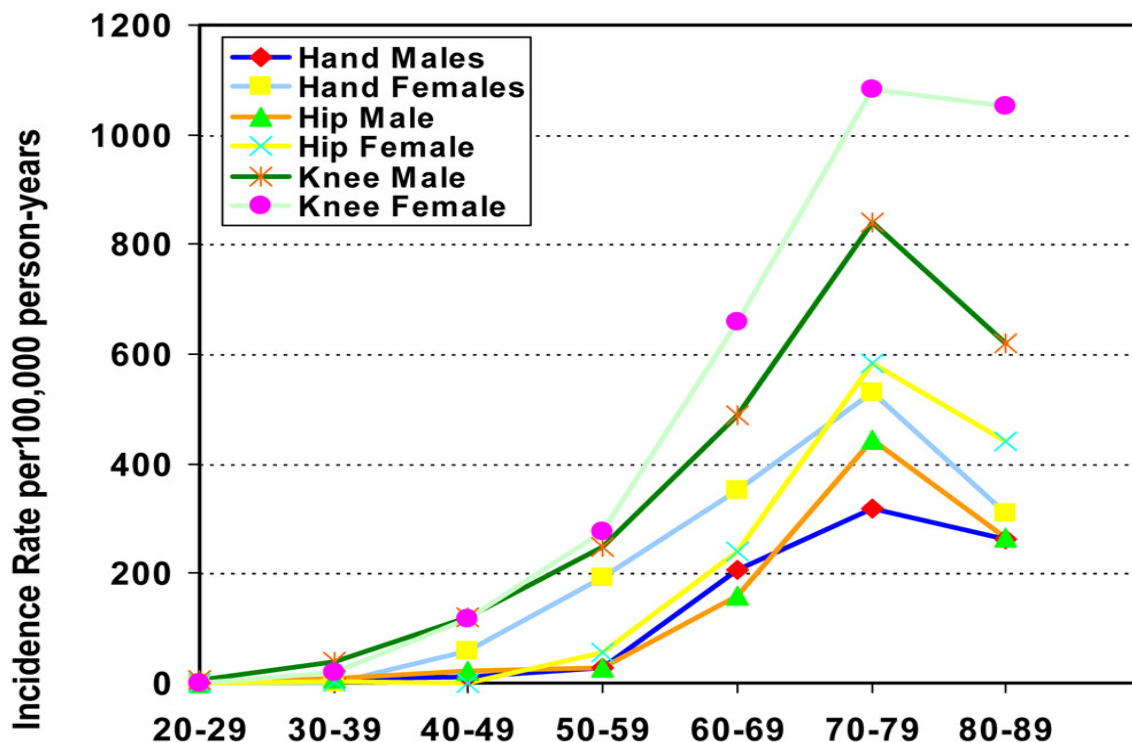
**1. tabula**

**OA klasifikācijas**

	<b>Outbridge klasifikācija</b>	<b>Modificētā Outbridge klasifikācija</b>	<b>ICRS klasifikācija</b>
<b>Pakāpe</b>	Artroskopiski	MR atradne	
<b>0</b>	Norma	Norma	Norma
<b>1</b>	Skrimšļa tūska, virsējā slāņa mīkstināšanās	Signāla intensitātes izmaiņas, bez virsmas defektiem	Virsējā slāņa mīkstināšanās un fibrillācija. B virspusējas plaisas
<b>2</b>	Skrimšļa plīsumi < 1,25 cm diametrā < 50% biezumā	Skrimšļa defekts < 50% biezuma; subhondrālais kauls neskarts	Skrimšļa defekts < 50% biezuma
<b>3</b>	Skrimšļa plīsumi > 1,25 cm diametrā > 50% biezumā	Skrimšļa defekts > 50% biezuma; subhondrālais kauls neskarts	Skrimšļa defekts > 50% biezuma A – neskarts kalcinētais slānis B – bojājums līdz subhondrālajam kaulam C – atslāņošanās
<b>4</b>	Pilna biezuma defekts, skarts subhondrālais kauls	Pilna biezuma defekts, skarts subhondrālais kauls	Osteohondrāls bojājums, pārrauta subhondrālā plātnīte.

**1.3. Epidemioloģija**

OA ir biežāk sastopamā artrīta forma. Tas var attīstīties daudzās locītavās, bet visbiežāk skar ceļa, plaukstas un gūžas locītavas. Parasti osteoartrīts sāk veidoties pēc 50 gadu vecuma, lai gan sekundārs OA iepriekšējas traumas vai citu identificējamu iemeslu dēļ var sākties arī jaunākā vecumā. Osteoartrīts ir viena no visbiežāk sastopamajām slimībām pasaulē. No visām osteoartrīta lokalizācijām biežāk sastopamā ir ceļa locītava. Sievietes slimo vairāk nekā vīrieši (3. attēls).



3. attēls. Osteoartrīta dažādu lokalizāciju satopamība dažādās vecuma grupās  
(Zhang et al., 2010)

Simptomātisks ceļa locītavas OA ir galvenais invaliditātes iemesls, kas skar vairāk nekā 9,3 miljonus pieaugušo ASV (Lawrence et al., 2008). OA ir multifaktoriāla slimība, kas rodas, mijiedarbojoties sistēmiskiem un lokāliem faktoriem. Faktori, kas ietekmē OA attīstību, ir vecums, sieviešu dzimums, liekais svars un aptaukošanās, ceļa locītavas trauma, atkārtotas locītavu pārslodzes, muskuļu vājums un locītavu saišu bojājums (Zhang et al., 2010).

Ceļa un gūžas locītavu OA sastopamības biežums palielinās dēļ biežāk sastopamām traumām, populācijas pieaugošanas novecošanās un aptaukošanās problēmu dēļ (Losina et al., 2013).

Pēdējā laikā tiek uzsvērts, ka tādi sistēmiski faktori kā ģenētika, estrogēnu lietošana, kaulu blīvums, ēšanas paradumi ir tikpat svarīgi OA attīstībā kā lokālie biomehāniskie faktori (piemēram, muskuļu vājums, aptaukošanās, locītavu saišu bojājumi, ass deformācijas, iepriekšējās traumas). Par laimi, vairumu no tiem var koriģēt un tādējādi vēlāk novērst ar OA saistītas sāpes un invaliditāti (Felson et al., 2000). Osteoartrīts ir slimība ar plašu medicīnisku un sociālekonomisku nozīmi. Atkarībā no individuālā dzīves stila un sporta aktivitātēm osteoartrīta biežums pieaug (Cross et al., 2014). Ar osteoartrīta diagnostiku un ārstēšanu saistītās izmaksas – tiešās (farmakoloģiskās/ķirurģiskās, ar rehabilitāciju un ar komplikāciju novēršanu saistītās) un netiešās izmaksas (darba nespēja, samazināta darba produktivitāte, pāragra invaliditāte u. c.) – tupina pieaugt (Chen et al., 2012). ASV ar osteoartrītu saistītie izdevumi sastāda 3,4–13,2 miljardus dolāru gadā (Giles et al., 2010). Rietumeiropas valstīs osteoartrīta ārstēšana sastāda 3% no valsts kopprodukta. Apmēram puse no tā tiek tērēta simptomātiskai ārstēšanai un sāpju samazināšanai vai locītavu endoprotezēšanai un rehabilitācijai.

#### 1.4. Ceļa locītavas anatomija

Ceļa locītava (latīņu: *articulatio genu*) ir kompleksa jeb salikta locītava, kas sastāv no trijām atdalītām locītavām vienā locītavas kapsulā: 1) femorotibiālā, ko veido 2 *condylus femoris* un plakana *condylus tibiae* virsma, 2) patellofemorālā locītava starp *trochlea femoris* un “V” veida *os patellae* artikulārajām facetām, 3) proksimālā tibiofibulārā, ko veido fibulas galvas mediālā faceta un atbilstoša tibijas faceta (4. attēls). Dažiem cilvēkiem ir vēl ceturta locītava starp *condylus laterālis* un *os fabellae*.

Ceļa locītava ir vienas ass locītava, tomēr, pateicoties 2 kondiļu artikulārai virsmai, locītava veic ne tikai uniaksilāru fleksiju un ekstensiju, bet arī rotāciju, ko palīdz nodrošināt meniski starp locītavu virsmām. Funkcionāli abas femorotibiālās locītavas spraugas var iedalīt meniskofemorālā un meniskotibiālā apakšnodalījumā. Patellofemorālā locītava ir sedlveida locītava.

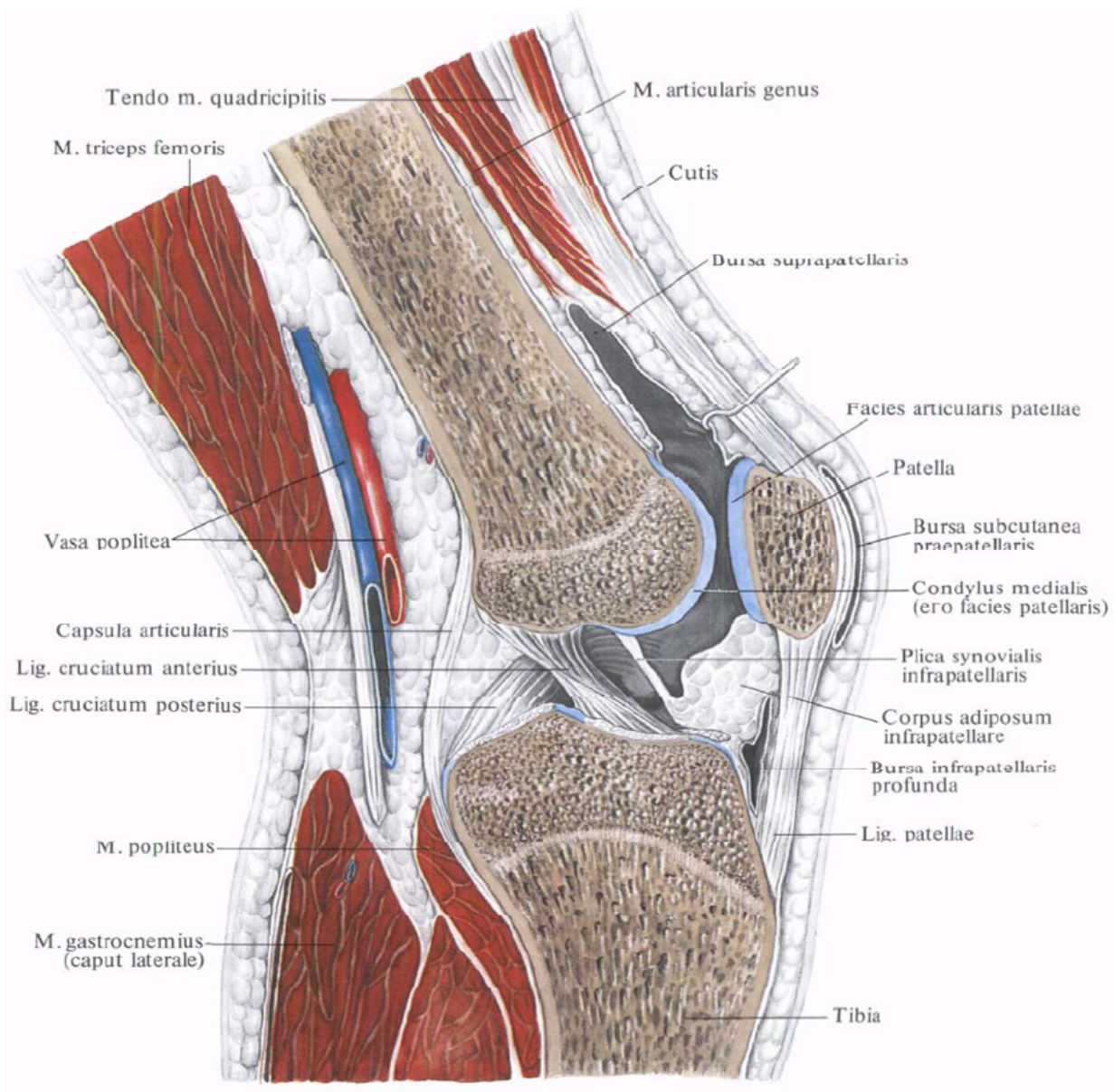
Ceļa locītavas stabilizējošais aparāts ir saites un cīpslas. Saites ir statiskie stabilizatori, piemēram, priekšējās un mugurējās krusteniskās saites, kā arī kolaterālās sānu saites. Par dinamiskajiem stabilizatoriem uzskatāmas fleksoru un ekstensoru muskuļu cīpslas.

Krusteniskās saites ir intrakapsulāras un ekstrasinoviālas struktūras. Priekšējā krusteniskā saite savieno tibijas priekšējo intrakondilāro zonu ar *os femur* laterālā kondiļa mediālo virsmu. Mugurējā krusteniskā saite savieno *os tibiae* mugurējo intrakondilāro zonu ar *os femur* mediālā kondiļa mediālo virsmu. Priekšējā krusteniskā saite stabilizē ceļa locītavu, novēršot priekšēju *os tibiae* subluksāciju, savukārt mugurējā krusteniskā saite novērš *os tibiae* mugurējo subluksāciju.

Meniski ir “C” formas fibroskrimšļa struktūras starp *os tibiae* un *os femur*. Šķērsgriezumā meniskiem ir trīsstūrveida forma, kur ārējā biezākā mala stiprinās pie locītavas kapsulas iekšējās brīvās malas. Meniska augšējā kontūra ir konvekta, bet apakšējā ir plakana, tiem izšķirami trīs segmenti: priekšējais rags, ķermenis un mugurējais rags. Menisku perifērās zonas ir labi vaskularizētas, vidējās – vāji, centrālās jeb iekšējās zonas ir avaskulāras, vaskularizācijas pakāpe nosaka dzīšanas potenciālu traumas gadījumā. Menisku galvenā funkcija ir kalpot par amortizatoriem jeb šoka absorbētājiem. Meniski palīdz nodrošināt ceļa locītavas stabilitāti fleksijas un ekstensijas laikā, kā arī lubricē locītavas skrimslis.

Ceļa locītavā visas kaulu daļas, kas veido locītavas virsmu, ir klātas ar hialīno skrimslis (5.attēls), kas normā ir gluds un spīdīgs, tā biezums variē no 2 līdz 4 mm, lielākas slodzes gadījumā skrimslis ir biezāks (Rodrigues et al., 2015).





4. attēls. Ceļa locītavas anatomija (Синельников, 1996)

### 1.5. Gūžas locītavas anatomija

Gūžas locītava ir sinoviāla locītava, kas nodrošina kustību starp iegurņa kaulu un augšstilba kaulu. To veido *caput femoris* jeb augšstilba kaula galva un *acetabulum*, kas apņem gūžas kaula galvu kā ligzda (Kishner, 2017).

Augšstilba kaula galva ir klāta ar skrimslī, izņemot *fovea capitis femoris* jeb augšstilba kaula galvas iedobi (Jones, 2018).

*Acetabulum* ir dziļš puslodes dobums laterālajā gūžas kaula daļā, tas ir vērsts uz leju un uz priekšu. *Acetabulum* ir veidots no *os ilium* jeb zarnkaula, kas veido *acetabulum* augšējās 2/5 *os ischium* jeb sēžas kaula, kas veido *acetabulum* mugurējās 2/5, un *os pubis* jeb kaunuma kaula, kas veido *acetabulum* priekšējo 1/5. Tā malas apakšējā daļā nesavienojas, un šo vietu sauc par *incisura acetabuli* jeb acetabulāro robu. Apakšējās malas savieno *ligamentum transversum* jeb šķērssaite. *Acetabulum* artikulējošā virsma ir pakavveida formas. Tā aizņem *acetabulum* priekšējo, augšējo un

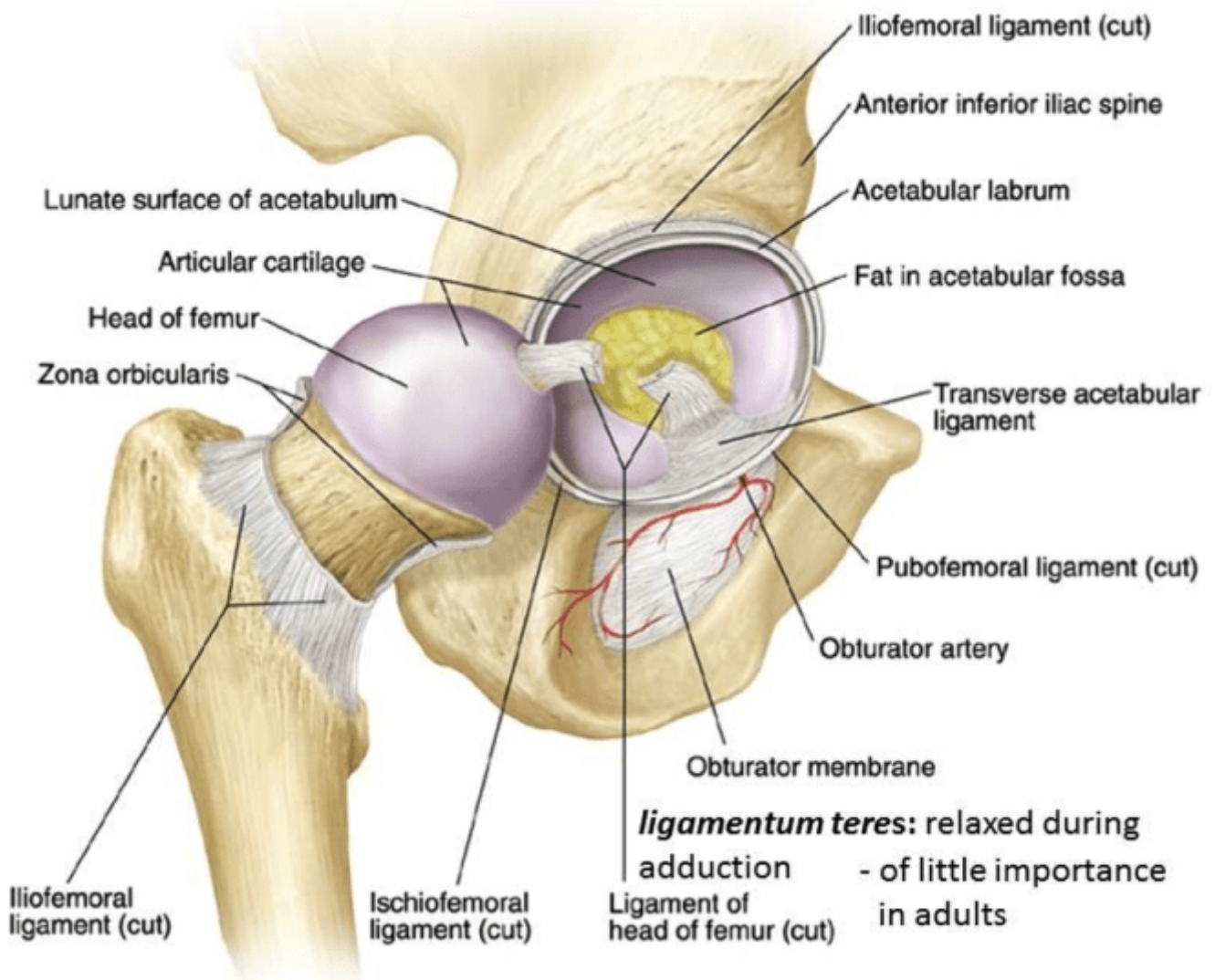
mugurējo virsmu un artikulē ar augšstilba kaula galviņu. *Acetabulum* padziļina *labrum acetabuli* (Singh, 2015; Kishner, 2017).

*Labrum acetabuli* ir fibroza skrimšļa mala, kam ir pakavveida struktūra, tā veido aploci ap *acetabulum* kaula ārējo malu, padziļinot acetabulāro dobumu. Apakšējās *labrum acetabuli* malas ir savienotas ar *ligamentum transversum acetabuli*. Priekšpusē radiālā daļā *labrum* ir trīsstūrveida formas. Mugurējā daļā tas ir vairāk izliekts un līdzīgs lūpai (Clohisy et al., 2014).

No *ligamentum transversum acetabuli* un *incisura acetabuli* uz augšstilba kaula galvu atiet *ligamentum teres femoris*, kur ievietojas augšstilba kaula galvas iedobē (Gaillard, 2018).

*Labrum acetabuli* sastāv no biežām I tipa kolagēna šķiedrām, kas orientētas paralēli acetabulārajam lokam. Histoloģiski *labrum* iedala 2 daļās – kapsulārā un artikulārā daļā. *Labrum* kapsulārā daļa sastāv no blīviem saistaudiem, satur I un III tipa kolagēnu, artikulārā daļa sastāv no fibroskrimšļa. Kapsulārā *labrum* puse ir labi vaskularizēta (Clohisy et al., 2014). *Labrum* priekšējā un augšējā daļa ir labi inervēta, jo sastāv no brīvajiem nervgaļiem un sensorajiem nerviem. Līdz ar to izmaiņas šajās daļās rada sāpes un spiediena sajūtu. *Labrum* biezums ir no 2–3 mm, tas ir plašāks un plānāks priekšējā reģionā un biežāks mugurpusē. *Labrum* mugurējā daļā ir rieva, ko, izvērtējot *labrum*, var sajaukt ar *labrum* patoloģiju (Groh et al., 2009).

*Labrum* bloķē šķidruma plūsmu gūžas locītavā, jo pilda izolācijas funkciju, lai saglabātu locītavas šķidrumu centrālajā daļā, rezultātā vienmērīgi izplatās spiedes spēki gūžas locītavā. *Labrum* nodrošina locītavas ieeļļošanu, piedalās gūžas locītavas stabilitātes nodrošināšanā un palielina locītavas virsmu par aptuveni 22% (Sutter et al., 2012; Naraghi et al., 2015).



5. attēls. Gūžas locītavas anatomija (dr arun pal singh, ms)

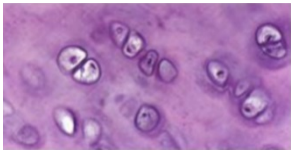
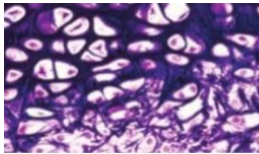
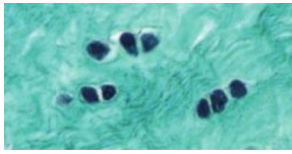
### 1.6. Skrimšļa uzbūve

Skrimslis ir avaskulāri audi, kas sastāv no hondrocītiem (hondroblastiem – jaunām šūnām, hondrocītiem – nobriedušām šūnām) un ekstracelulārā matricas. Skrimslis ir veidojies no mezenhimālā tipa šūnām. Vairāk nekā 95% no skrimšļa tilpuma sastāda ekstracelulārais matricss, kas ir skrimšļa funkcionālais elements. Hondrocīti ir izkaisīti ekstracelulārajā matricā un nodrošina tā producēšanu.

Cilvēka organismā ir 3 veidu skrimšļi, kam ir atšķirīgs izskats un mehāniskās īpašības, matricas atšķirības nosaka iedalījumu (2. tabula):

- Hialīnais skrimslis – matricss sastāv no II tipa kolagēna šķiedrām, glikozaminoglikāniem, proteoglikāniem un multiadhezīviem glikoproteīniem.
- Elastīgais skrimslis – raksturojas ar elastīgajām lamellām papildus hialīnā skrimšļa matricas veidojošiem elementiem.
- Fibroskrimslis – raksturojas ar palielinātu I tipa kolagēna šķiedrām papildus hialīnā skrimšļa matricas veidojošiem elementiem.

## Skrimšļa veidi

	Hialīnais skrimslis	Elastīgais skrimslis	Fibroskrimslis
			
<b>Lokalizācija</b>	Embrionālie skeleta audi, epifizeālās plātnītes, sinoviālo locītavu klājošais skrimslis, ribu skrimšļainie gali, deguna dobuma skrimšļainās daļas, larinks (tiroīdais, krikoīdais), trahejas gredzeni un bronhu plātnītes	Ārējās auss gliemežnīca, <i>eustachiana</i> , <i>epiglottis</i> .	Intervertebrālie diski, <i>pubis</i> , <i>symphysis</i> artikulējošie diski (sternoklavikulārā un temporomandibulārā locītava), meniski, triangulārā fibroskrimšļa komplekss, cīpslu stiprināšanās vietas
<b>Funkcija</b>	Kompresijas amortizēšana samazina berzi starp locītavu virsmām. Nodrošina strukturālu atbalstu respiratorajā sistēmā (larinks, traheja, bronhi). Pamats embrionālam skeletam	Nodrošina fleksiblu atbalstu	Samazina slodzi, novēršot deformāciju
<b>Perihondrija</b>	Jā (izņemot artikulējošo skrimslī un epifizeālās plātnītes)	Jā	Nē
<b>Kalcifikācija</b>	Endohondrālā kaula veidošanās	Nē	Jā
<b>Galvenie šūnu tipi</b>	Hondroblasti un hondrocīti	Hondroblasti un hondrocīti	Hondrocīti un fibroblasti
<b>Ekstracelulārais matrikss</b>	II tipa kolagēna šķiedras un agrekāns (galvenais proteoglikāns)	II tipa kolagēna šķiedras, elastīna šķiedras un agrekāns	I un II tipa kolagēna šķiedras un versikāns (proteoglikāns, ko sekretē fibroblasti)
<b>Augšana</b>	Intersticiāla un apozicionāra, limitēta pieaugušā vecumā		
<b>Dzišana</b>	Limitēta, parasti veidojot rētu, t. i., fibroskrimslī		

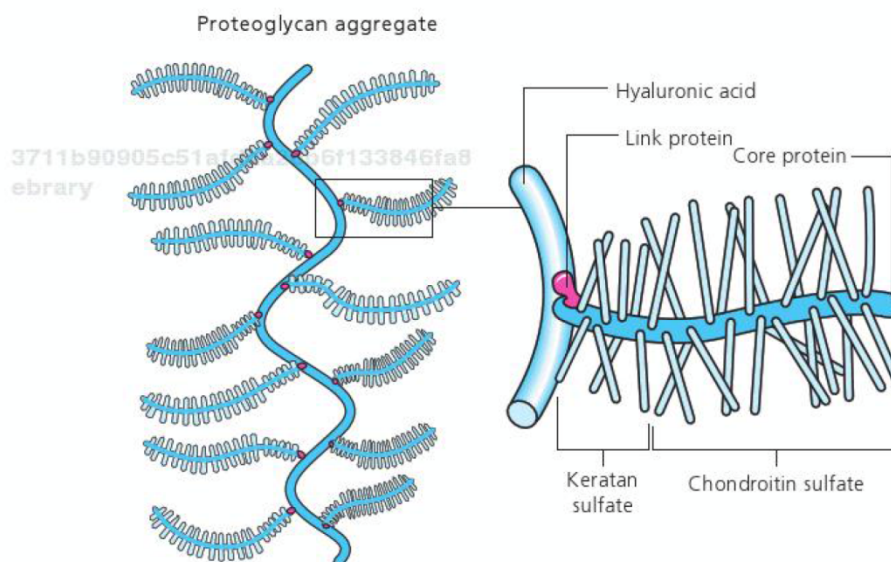
## 1.6.1. Hialīnais skrimslis

Jebkuras locītavu veidojošās kaulu virsmas klāj hialīnais skrimslis, tas nodrošina locītavu virsmu slīdi un pasargā subhondrālo kaulu no mehāniska stresa. Normāla artikulārā skrimšļa biezums variē atkarībā no lokalizācijas vienas locītavas ietvaros, un tam piemīt individuālās atšķirības atkarībā no cilvēka dzimuma un vecuma. Hialīnais skrimslis ir avaskulārs, aneirāls, un tam nav limfātiskās



drenāžas.

Hialīno skrimslī veido relatīvi maz hondrocītu (tikai 4% no skrimšļa masas), lielāko daļu tā masas veido hondrocītu sintezētais ekstracelulārais matrikss. Skrimšļa matrikss satur daudz proteoglikānu (3–10%) un kolagēna šķiedru, galvenokārt II tipa kolagēnu (15–20% no masas), bet nedaudz arī VI, IX, XI un XIV tipa, kā arī dažādas makromolekulas, piemēram, skrimšļa oligomerisko matriksa proteīnu (*cartilage oligomeric matrix protein*), savienojošo proteīnu (*link protein*), dekorīnu, fibromodulīnu, fibronektīnu un tenaktīnu. Vesels hialīnais skrimslis satur apmēram 70–80% ūdens, kas ir saistīts ar proteoglikāniem. Lielās proteoglikānu molekulas ir iesprostotas starp kolagēnu šķiedrām. Proteoglikāni ir kompleksas makromolekulas, kas sastāv no lineāra serdes proteīna, kas kovalenti ir saistīts ar glikozaminoglikānu sānu ķēdēm. Agregāns ir galvenais artikulārā skrimšļa proteoglikāns, kam ir proteīnu serde, pie kuras pievienojušās keratānsulfāta un hondroitīnsulfāta glikozaminoglikānu sānu ķēdes. Agregāna molekulas tiek stabilizētas ar savienojošo proteīnu un stiprinās pie hialuronskābes molekulas, kas arī ir ļoti liels glikozaminoglikāns. Viena hialuronskābes molekula var



**6. attēls. Proteoglikāna molekulas strukturāls attēls (Orth et al., 2014)**

saistīties ar līdz 200 agregāna molekulām, veidojot agregāta makromolekulas (6. attēls). Agregāns skrimslim piešķir elastīgās īpašības, mazinot kompresijas slodzes ietekmi. Proteoglikānu vidējais pussabrukšanas ilgums ir apmēram 25 dienas, salīdzinot ar II tipa kolagēnu, kuram tas ir vismaz 2 gadi (Goodwin, 2011; Conaghan et al., 2012; Orth et al., 2014).

Normālas skrimšļa homeostāzes uzturēšanai nepieciešams balanss starp skrimšļa ekstracelulārā matriksa sintēzes un degradācijas procesiem, ko nodrošina hondrocīti, un dažādu hondrocītu un sinovija ražotu mediatoru ietekme (skatīt 3. tabulu). Metalloproteināzes (matriksa metalloproteināze (MMP) un ADAMTS proteināze (*Disintegrin and metalloproteinases with thrombospondin motifs*) jeb agrekanāze galvenokārt ir atbildīgas par II tipa kolagēna un agregāna degradācijas procesiem. Metalloproteināžu aktivitāti pastiprinās citokīnu (IL-1) un tumora nekrozes faktors  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Citokīnu

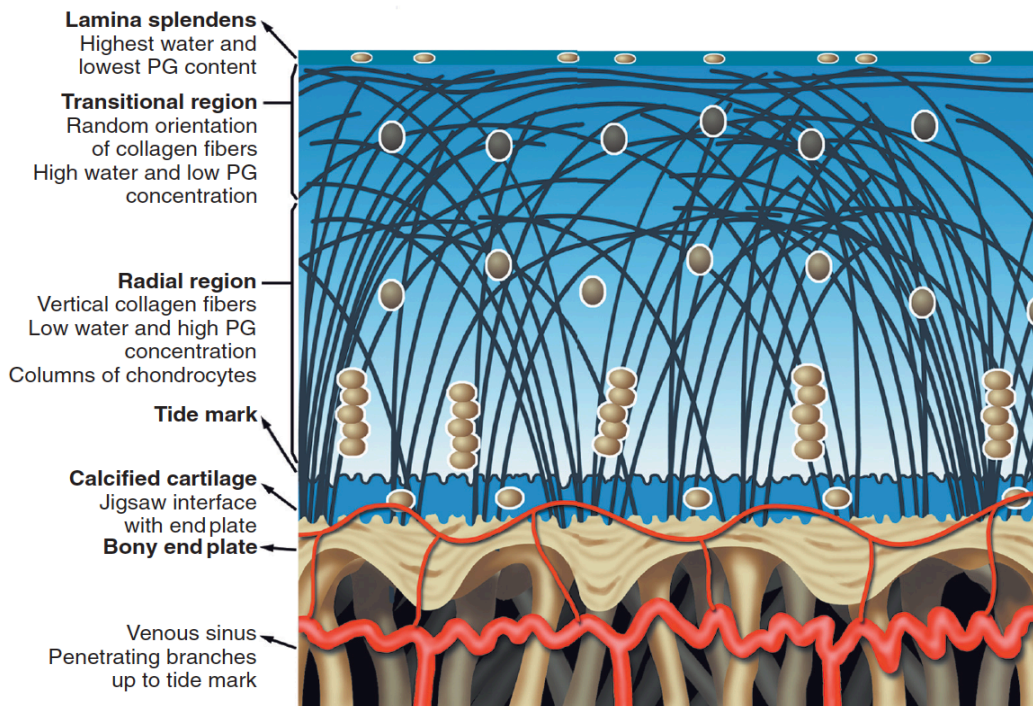
regulatori ir IL-1 receptoru antagonisti (IL-1 RA) un citokīnu sintēzes inhibitora faktors (IL-10). MMP aktivitāte tiek modulēta ar naturālajiem inhibitoriem, kā matricas metalloproteināzes audu inhibitors (TIMP). Mehāniskā slodze stimulē hondrocītus producēt proteoglikānus.

### 3. tabula

#### Normāla skrimšļa homeostāze – balanss starp matricas elementu degradāciju un sintēzi (Conaghan et al., 2012)

<p><b>Degradācijas/ kataboliskie faktori</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Citokīni: IL-1, TNF <math>\alpha</math>, LIF</li> <li>• Proteināzes: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Cisteīns (katepsīns K) un serina proteināzes (plazmīns, plazminogēna aktivators)</li> <li>– Metalloproteināzes: MMP-1 (intersticiāla kolagenāze), MMP-2 (gelatināze), MMP-3 (stromelizīns), MMP-13 (kolagenāze-3); ADAMTS-4 un -5 (agrekānāze -1 un -2)</li> <li>– Dickkopf-saistītais proteīns 1 (DKK-1)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Pro-sintēzes/anaboliskie faktori</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Citokīna inhibitori/regulators: IL-1 RA, IL-10</li> <li>• Proteināzes inhibitori: TIMP</li> <li>• Augšanas faktori: FGF, EGF, TGF – <math>\beta</math>, kaulu morfoģenētiskais proteīns</li> <li>• Mehāniskā slodze (inducē hondrocītus pastiprināti ražot proteoglikānus)</li> </ul>

Hialīno skrimslis funkcionāli iedala četros slāņos. Šādu dalījuma modeli pirmo reizi izvirzīja 1925. gadā Beninghofs (*Benninghoff*) (7. attēls). Virspusējo slāniveido *lamina splendens*, ko veido cieši sapakotas kolagēna šķiedras, kas sakārtotas paralēli viena otrai. Zemāk lokalizēts pārejas jeb vidējais slānis, kur kolagēna šķiedras ir izvietotas vairāk perpendikulāri, to diametrs ir lielāks, un tās satur nelielu hondrocītu daudzumu, šiem hondrocītiem ir apaļa forma.



**7. attēls. Shematisks attēls, kas parāda dažādus skrimšļa slāņus (Pope et al., 2015)**

Dziļā jeb radiālā zona lokalizēta starp pārejas zonu un plānu, kalcificētu slāni jeb skrimslī, kas klāj subhondrālo kaulu. Šajā slānī ir lielākā proteoglikānu koncentrācija, mazāk šūnu un kolagēna. Kolagēnu šķiedru diametrs ir vislielākais, tās ir orientētas pret kaula virsmu un sakārtotas lielās fibrillās.

Kalcinētā skrimšļa zona ir kā enkurs, kas stiprina kolagēna šķiedras pie subhondrālā kaula, un tam ir mehāniskas īpašības, kas kalpo kā starposms starp kaulu un skrimslī. Tas ir atdalīts no nekalcinētā skrimšļa ar asu robežu, tā ir viļņota līnija, kas reprezentē mineralizētā skrimšļa sākumu. Kalcificētā skrimšļa daļa ir cieši saistīta ar subhondrālā kaula plātnīti, ko sauc arī par kortikālo vai noslēdzošo, vai artikulāro plātnīti. Robeža starp abām struktūrām ir neregulāra, ar dziļiem recesiem un paaugstinājumiem – zig-zag veidā. Zem noslēdzošās plātnītes atrodas subkortikālā telpa, kas satur dzeltenās kaula smadzenes, vaskulārās struktūras un trabekulāro kaulu. Subhondrālā trabekulārā tīklojuma blīvums un asinsvadu daudzums ir atkarīgs no kompresijas spēkiem, kas iedarbojas uz skrimslī un subhondrālo kaulu. Tas ir atšķirīgs dažādos vecumos, kā arī variē atkarībā no individuālām īpatnībām. Tieši zem subhondrālās noslēdzošās plātnītes vaskulārās struktūras apvienojas, veidojot transverso sinusus. To baro terminālo artēriju zari, kas beidzas neregulāros sinusoīdos. Multipli sīki terminālie asinsvadu zariņi penetrē kortikālo noslēdzošo plātnīti un sasniedz kalcinēto skrimšļa zonu, tie beidzas uz robežas ar radiālo zonu. Terminālie asinsvadu zariņi nodrošina aptuveni 50% skābekļa un glikozes, kas nepieciešams skrimslim. Atlikušos 50% skrimslis saņem tiešā difūzijas ceļā no sinoviālā šķidrums (Pope et al., 2015).

## 1.7. Ceļa locītavas virsmu anatomiskais iedalījums

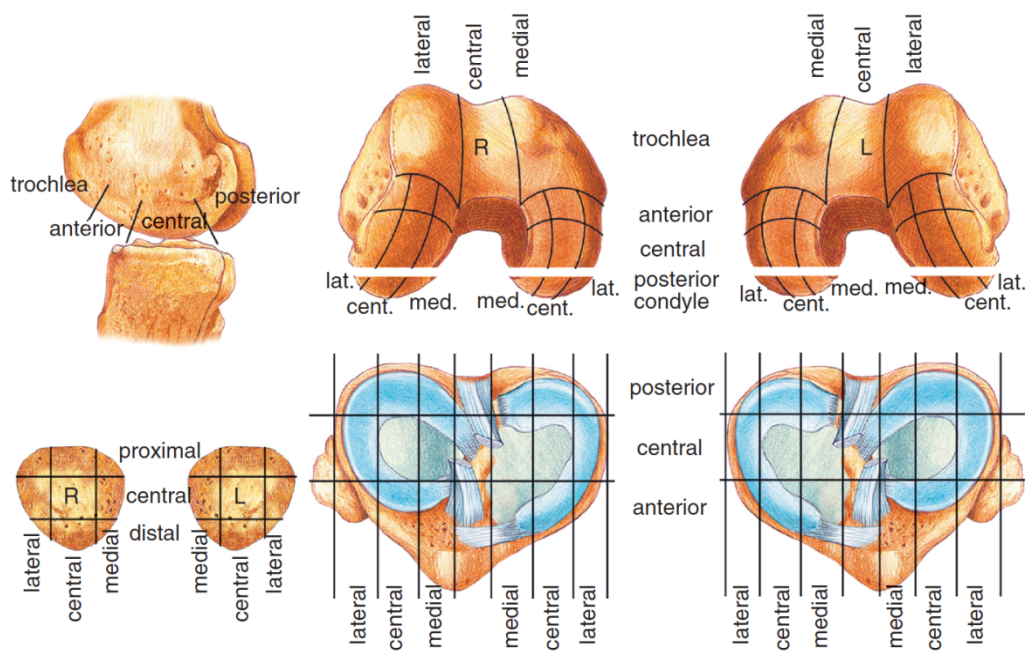
Makroskopiski ceļa locītavas skrimšļa artikulārā virsma iedalāma vairākos reģionos. ICRS asociācija ieteikusi femorālo, *tibial plateau* un patelāro fasetu skrimšļu kartēšanas sistēmu (8. attēls) (ICRS – International Cartilage Regeneration and Joint Preservation Society, 2018). Vislielākā slodze ceļa locītavā vertikālā pozīcijā vai fleksijā veidojas *femur* centrālajās un mugurējās daļās, tibijas kondiļu centrālajās daļās un patellas laterālajās fasetās. Minētajās lokalizācijās visbiežāk attīstās osteohondrālas patoloģijas.

Klīniskajā praksē tiek lietoti arī citi veidi, kā lokalizēt osteohondrālus bojājumus. Balstoties uz līnijām gar *femur* korteksa mugurējo malu un *Blumensaat* līniju, *Cahill* un *Berg* ceļa locītavas laterālo projekciju iedala 3 segmentos (9. attēls):

A: ventrāli no *Blumensaat* līnijas;

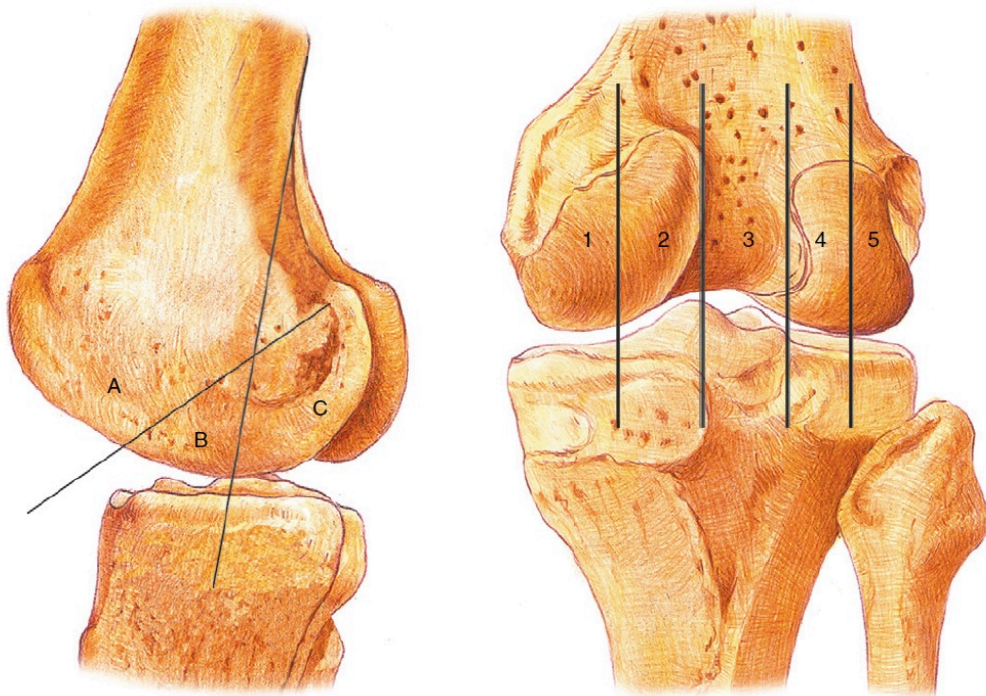
B: starp *Blumensaat* līniju un līniju gar *femur* diafīzes korteksa mugurējo malu;

C: dorsāli no līnijas, kas vilkta gar *femur* korteksa mugurējo malu.



8. attēls. ICRS asociācijas ieteiktais ceļa locītavas skrimšļa dalījums reģionos (ICRS – International Cartilage Regeneration and Joint Preservation Society, 2018)





**9. attēls. Cahill un Berg piedāvātais ceļa locītavas iedalījums (Pope et al., 2015)**

Koronārā plāknē celis iedalāms 5 segmentos, kur 1. un 2. sadala mediālo femorotibiālo kompartmentu divās vienādās daļās, 3. – *sulcus intercondylaris*; 4. un 5. sadala laterālo femorālo kompartmentu divās vienādās daļās (Pope et al., 2015).

## **1.8. Biomehānika**

Hialīnais skrimslis ir viskoelastīgs materiāls, uz kuru iedarbojas kompresijas un berzes spēki. Skrimslis slodzi neitralizē tikai par 1–3%, savukārt subhondrālais kauls samazina – ievērojami vairāk, līdz pat 30%. Skrimšļa galvenā funkcija ir izkliedēt slodzi lielākā laukumā.

## **1.9. Skrimšļa reakcija uz slodzi**

Kolagēna šķiedras veido rāmi, kurā lokalizēts negatīvi lādēts hialuronagrekāna komplekss, kas rada hidroelastīgu vidi. Slodzes laikā locītavu virsmas skrimšļa matiksā rodas šķidrums kustība, kas neitralizē un sadala slodzi starp skrimslī un subhondrālo kaulu. Skrimslis ir lieliski adaptējies hroniskai slodzei, kāda rodas, piemēram, staigājot. Šādas lēni mainīgas slodzes gadījumā ar proteoglikāniem saistītais ūdens tiek izspiests ārā no skrimšļa noslogotajām vietām uz skrimšļa zonām, kas netiek pakļautas slodzei. Slodzei beidzoties, osmotisko spēku ietekmē ūdens molekulas atgriežas skrimšļa matiksā.

## 1.10. Subhondrālais kauls

Skrimšļa dziļākā kalcinētā zona ir kā robežjosla, aiz kuras sākas subhondrālais kauls, kas kopā ar locītavas skrimslī piedalās slodzes pārnēsē. Līdzīgi kā skrimslis, arī subhondrālā kaula biezums variē atkarībā no vecuma un lokalizācijas locītavā, tas var būt biežāks centrālajās slodzi nesošajās locītavas daļās. Subhondrālā kaula blīvums ir līdzīgs kortikālā kaula blīvumam, bet trabekulas ir izvietotas citā virzienā.

Celulārais kaula elements ir osteoblasti, kas ir mezenhīmas izcelsmes šūnas un producē kolagēnu un kaula matriksu, un osteoklasti, kas ir kaula smadzeņu izcelsmes makrofāgiem līdzīgas šūnas, atbildīgas par kaulu rezorbciju. Kaula matriksu veido galvenokārt neorganisks materiāls un apmēram 25% organisks matrikss un šūnas. I tipa kolagēns ir galvenais organiskais kaulu komponents. Kaulu minerāli ir veidoti no hidroksiapatītiem. Kaula matriksa nekolagēna proteīni ir proteoglikāni, osteokalcīns un kaula sialoproteīns.

Subhondrālais kauls ir labi vaskularizēts ar plašām anostomozēm starp asinsvadiem. Asinsvadi piedalās kaula homeostāzes nodrošināšanā un remodelācijā. Haversa kanālos lokalizētas nervu šķiedras un kapilāri. (Conaghan et al., 2012).

Normāla kaula homeostāze, līdzīgi kā skrimslim, ir kontrolēts process, kas raksturojas ar prosintētisko un resorbīvo procesu balansu. Kaula remodelāciju ietekmē vairāki faktori – ģenētika, hormoni (dzimumhormoni, steroīdi, paratiroīdais hormons un augšanas faktors), vitamīns D, biomehānika (mehānoreceptori kaulā rada atbildes reakciju uz mehānisku kairinājumu) un sadzīvīkie faktori (nepietiekams kalcija daudzums uzturā, pārmērīga alkohola lietošana un smēķēšana ir riska faktori samazinātai kaula masai). Dzīves otrajā pusē kaula resorbcija dominē, radot osteoporozes prevalenci indivīdiem virs 65 gadu vecuma (Conaghan et al., 2012).

## 1.11. Locītavas somiņa

Sinoviālais apvalks jeb sinovijs ir membrāna, kas izklāj locītavas somiņu no iekšpuses, bet neizklāj artikulējošo skrimslī. Veselā locītavā ir neliels daudzums sinoviālā šķidrums – lubrificējošs šķidrums, kas skrimslī nodrošina ar barības vielām un skābekli. Sinovijs sastāv no intīmas jeb izklājošā slāņa un subintīmālā slāņa. Intīmas slāni veido divi šūnu tipi jeb sinoviocīti (aprakstīti tālāk tekstā), kas veido kompakto ekstracelulāro matriksu. Subintīmālais slānis sastāv no saistaudiem, kas var būt areolāri, fibrozi vai adipozi. Sinovijs var veidot krokas un bārkstiņas.

Sinovija subintīmālais slānis biezums variē no 100 μm līdz 5 mm atkarībā no lokalizācijas un individuālajām īpatnībām. Sinoviju izklājošais šūnu slānis parasti ir vienu vai divu šūnu biezumā (25–35 μm).

Intimas slānī lokalizētie sinoviocīti pēc ultrastrukturālām īpašībām tiek klasificēti makrofāgiem līdzīgajos (A tipa) un fibroblastiem līdzīgajos (B tipa). A tipa šūnas ir cēlušās no kaulu smadzenēm un ražo citokīnu IL-1 un TNF  $\alpha$ , kā arī citus makrofāgu specifiskos produktus. B tipa šūnas ir funkcionāli specializēta tipa šūnas. Tās ražo enzīmus, kas nepieciešami hialuronskābes sintēzei, un ekspresē uz savas virsmas CD44 (hialuronskābes) receptorus, kā arī piedalās ekstracelulārā matricas proteīna, adhēzijas molekulu, citokīnu IL-6 un IL-8, arahnoīdskābes derivātu, augšanas faktoru un MMP produkcijā. Mehāniskais faktors un virsmas stress nosaka virsmas fibroblastu fenotipu (Conaghan et al., 2012).

### **1.12. Sinoviālais šķidrums**

Sinoviālais šķidrums atrodas sinoviālā dobumā. Šūnas un molekulas ceļo iekšā un ārā caur sinoviālo intimas slāni un ir nepārtrauktā mikrocirkulācijā. Intimas matricam ir sietam līdzīga loma, difūzijas ceļā pārvietojas ūdens un citas mazās molekulas, bet lielās molekulas, piemēram, albumīni un hialuronskābe, nespēj šķērsot intimas šūnu barjeru.

Sinoviālais šķidrums atgādina plazmas ultrafiltrātu ar hialuronskābes piejaukumu. Tā galveno necelulāro sastāvu veido hialuronskābe un proteīni ar relatīvi mazu molekulāro svaru, kā albumīns un beta globulīns. Tas var saturēt arī nedaudz leikocītu.

Sinoviālais šķidrums ir ar augstu viskozitāti, un tā tilpums variē starp indivīdiem, normāls daudzums nav precīzi definēts. Intimas klājošās šūnas regulē sinoviālā šķidruma tilpumu ar hialuronskābes molekulu produkciju. Līdz 3 ml sinoviālā šķidruma var tikt aspirēts no normālas ceļa locītavas. Šķidruma tilpums fizioloģiski parasti palielinās pēc fiziskās slodzes, kā arī patoloģiska iekaisuma procesa, kā OA un citi artrīti. Patoloģiski izmainīta locītavas šķidruma sastāvā samazinās hialuronskābes daudzums un pieaug plazmas ultrafiltrāta daļa. Tādējādi tā reoloģiskās īpašības izmainās un tas nespēj pilnvērtīgi nodrošināt locītavas skrimšļa virsmu lubrikācijas funkciju (Conaghan et al., 2012).

### **1.13. Osteoartrīta radīto morfoloģisko pārmaiņu diagnostika**

Pieejamas dažādas izmeklēšanas metodes, kas palīdz noteikt fizioloģiskas un morfoloģiskas pārmaiņas, kas attīstās osteoartrīta izmainītā skrimslī. Pie fizioloģiskām jeb neradioloģiskām diagnostikas metodēm pieskaitāmas vibroartrogrāfija un elektriskās pretestības pletismogrāfija, radioloģiskas metodes: rentgenogramma, ultrasonogrāfija (US), datortomogrāfija (CT), nukleārā medicīna, magnētiskā rezonanse (MR) un kvantitatīvās radioloģiskās metodes, kā kvantitatīvā ultrasonogrāfija. MR ir atzīta par informatīvāko metodi, kas ar mūsdienu iespējām ļauj noteikt

strukturālās un molekulārās pārmaiņas, sniedzot kvantitatīvu informāciju par artikulāro skrimšli (Hani et al., 2015).

Pēdējās divās desmitgadēs vairums pētījumu ir veltīti skrimšļa degradācijas pazīmju raksturošanai un gradācijai, iedalot tās 3 kategorijās: 1) pazīmes, kas balstās uz artikulārā skrimšļa morfoloģiskajām pārmaiņām; 2) pazīmes, kas raksturo molekulāro skrimšļa sastāvu; 3) pazīmes, kas nosaka artikulārā skrimšļa mehāniskās un elektriskās īpašības. 4. tabulā apkopotas pazīmes, izmeklēšanas metodes un iespējas.



## Ceļa locītavas izmeklēšanas metodes

Izmeklēšanas metodes, kas nosaka morfoloģiskās pārmaiņas skrimslī		
		Atsauces
<b>Rtg</b>	Locītavas spraugas platums, osteofīti	(Kijowski et al., 2006a,b; Neogi et al., 2009)
<b>CT</b>	Locītavas spraugas platums, osteofīti, skrimšļa virsmas platība, skrimšļa integritāte (kvalitāte), skrimšļa tilpums,	(Alvarez et al., 2005; Palmer et al., 2006; Sniekers et al., 2008)
<b>Nukleārā medicīna</b>	Locītavas spraugas platums, iekaisums	(Appelboom et al., 2003; Mazzuca et al., 2004)
<b>US</b>	Iekaisums, osteofīti, skrimšļa redzamo daļu biezums, integritāte.	(Saarakkala et al., 2003; Spannow et al., 2007)
<b>MR</b>	Locītavas sprauga, osteofīti, skrimšļa biezums, skrimšļa virsmas platība, skrimšļa integritāte, skrimšļa tilpums,	(Graichen et al., 2004; Kornaat et al., 2005; Palmer et al., 2006; Williams et al., 2010)

## Izmeklēšanas metodes, kas nosaka skrimšļa molekulāro sastāvu

## MR izmeklēšanas metodes

	Izvērtējamie parametri	
<b>T2* kartēšana</b>	Ūdens sastāvs, kolagēna šķiedru rāmis skrimslī, zonējums atkarībā no skrimšļa bioķīmiskā sastāva	
<b>dGEMRIC</b>	Skrimšļa glikozaminoglikānu sastāvs, lādiņu blīvums skrimslī	
<b>T1rho imaging</b>	Ūdens sastāvs, glikozaminoglikānu sastāvs	
<b>Na MRI</b>	Skrimšļa glikozaminoglikānu sastāvs	
<b>gagCEST</b>	Skrimšļa glikozaminoglikānu sastāvs	
<b>Difūzijas MRI</b>	Ūdens molekulu kustīgums	

## Izmeklēšanas metodes, kas nosaka biomehāniskās/bioķīmiskās skrimšļa īpašības

<b>Kvantitatīvā ultrasonogrāfija</b>	Akustiskā rezistence, sfīvums	(Gelse et al., 2010)
<b>Vibro-artrogrāfija</b>	Vibrācijas signāla analīze	(Cai et al., 2013)
<b>Elektriskā pretestības pletismogrāfija</b>	Bioelektriskā pretestība	(Neves et al., 2010)

## 1.14. Radioloģiskā diagnostika

### 1.14.1. Rentgenogramma

Rentgenogrāfija (Rtg) ir visbiežāk veiktā izmeklēšanas metode pacientiem ar osteoartrītu. Rtg izmeklējums jāveic stāvus pozīcijā, lai iegūtu reālo priekšstatu par locītavas spraugu. Osteoartrīta tipiskā rentgenoloģiskā aina – margināli osteofīti, locītavas spraugas sašaurināšanās, subhondrāla skleroze, subhondrālas cistas. 1957. gadā *Kellgren-Lawrence* izstrādāja osteoartrīta rentgenoloģisko klasifikāciju (5. tabula). Rtg izmeklējumā locītavas spraugas sašaurināšanās netieši norāda uz locītavas skrimšļa destrukciju, bet agrīnas pārmaiņas ar šo metodi nav iespējams noteikt [63]. Jones et al. [64] pētījuma rezultāti parādīja, ka rentgenogrammas 1. pakāpe osteoartrīta pacientiem 11–13% gadījumu ir skrimšļa bojājumi [65].

5. tabula

#### *Kellgren-Lawrence* rentgenoloģiskā osteoartrīta klasifikācija

Pakāpe	Klasifikācija	Raksturojums
0	Norma	Nav OA pazīmes
1	Aizdomīgs	Sīks osteofīts, apšaubāma nozīme
2	Minimāls	Osteofīti, locītavas sprauga neskarta
3	Vidējs	Mēreni sašaurināta locītavas sprauga
4	Smags	Locītavas sprauga izteikti sašaurināta, ar subhondrālā kaula pārmaiņām.

### 1.14.2. Ultrasonogrāfija (US)

US ir laba metode, lai diagnosticētu ceļa locītavas virspusējās struktūras – saites un muskuļu cīpslas, kā arī palielinātu šķidrums daudzumu ceļa locītavā un kaula virsmu – marginālos osteofītus.

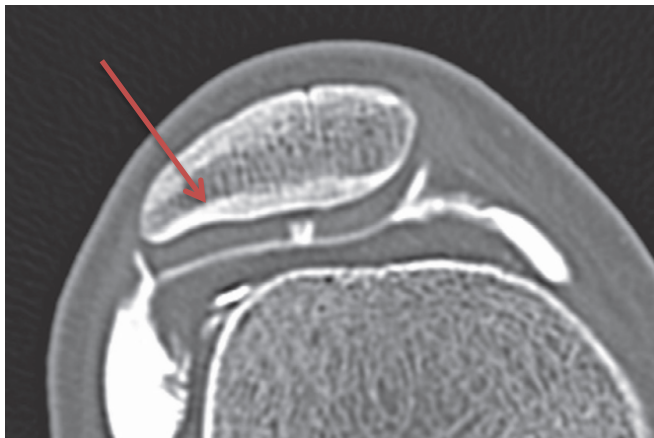
Ar ultrasonogrāfijas metodi iespējams vizualizēt šādas ceļa locītavas skrimšļainās daļas: *condylus femoralis* mugurējās malas, *trochlea femoris* un patellas mediālās fasetes skrimslis, bet nav iespējams vizualizēt centrālās svaru nesošās daļas.

#### 1.14.2.1. CT

Artikulārais skrimslis ir zemas densitātes audu josliņa blakus subhondrālajam kaulam. Nav novērotas hialīnā skrimšļa densitātes variācijas, bet tā biežums var būt atšķirīgs dažādās ceļa locītavas lokalizācijās, turklāt pastāv individuālas atšķirības. CT hialīnā skrimšļa densitāte ir līdzīga locītavas šķidrumam, kas apgrūtina skrimšļa virsmas izvērtēšanu bez intraartikulāras kontrastvielas izvērtēšanas. CT artrogrāfijā skrimšļa virsma ir labi izvērtējama. Sakarā ar augsto izšķiršanas spēju CT izmeklējums

ir ar augstu precizitāti, ļaujot vizualizēt arī nelielas plaisas. CT izmeklējuma trūkums ir metodes nejutīgums attiecībā uz kaula smadzeņu tūsku. CT artrogrāfijas izmeklējuma specifiskums un jutīgums ir tuvs MR izmeklējuma specifiskumam un jutībai skrimšļa defektu diagnostikā.

CT ir izvēles metode, lai diagnosticētu nelielus kortikālus defektus, nelielus lūzumus, tomēr ar CT metodi pagaidām nav iespējams diagnosticēt trabekulārus mikrolūzumus.



**10. attēls. CT artrogramma.**

**♦ Patellārā skrimšļa laterālās fasetas neliels III pakāpes skrimšļa bojājums**

### **1.14.3. MR**

Osteoartrīta izmainītā ceļa locītavā MR izmeklējums sniedz papildu informāciju par mīkstajiem audiem, piemēram, saitēm, cīpslām, sinoviālajiem audiem, kā arī par meniskiem, skrimšļiem un izmaiņām kaulu smadzenēs. Mūsdienās ir veikti plaši epidemioloģiski pētījumi, kuros ar MR metodi izvērtē potenciālos slimības riska faktoros (Altman et al., 2007). Pēdējā laikā ne tikai pētījumu līmenī, bet arī klīniskajā praksē ar MR metodi nosaka ne tikai morfoloģiskās pārmaiņas, bet arī fizioloģiskās un molekulārās.

2006. gadā OARSI (*Osteoarthritis Research Society*) sadarbībā ar OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials*) publicēja MRI protokolu, kuru iesaka lietot OA izvērtēšanai: izmeklējums jāveic ar ceļa spoli trijās ortogonālās plaknēs (koronāli, sagitāli, aksiāli) – *fast spin-echo* (FSE) jeb šķidrums jutīgās sekvencēs, kā PD vai T2 Fat Sat FSE (Peterfy et al., 2006). 6. tabulā uzskaitītas plaknes un sekvences, kurās vislabāk izvērtējamas OA radītās pārmaiņas MR izmeklējumā.

## MR protokols semikvantitatīvai ceļa locītavas osteoartrīta izvērtēšanai

Pazīme	Plakne	Ieteiktā sekvence
<b>Kaula bojājumi</b>	smadzeņu Aksiāli, sagitāli un koronāri	T2 FSE vai STIR IwFS FSE vai STIR PDw FSE
<b>Skrimšļa bojājumi</b>	Variabli	3D augstas izšķirtspējas GRE sekv. (piem., FLASH, DESS vai SPGR) un T2 FSE/TSE PD FSE un PD bez tauku nospiešana
<b>Osteofīti</b>	Aksiāli, sagitāli un koronāri	T1 3D augstas izšķirtspējas GRE sekv. (piem., FLASH, DESS vai SPGR)
<b>Hofa sinovīts</b>	Sagitāli	T2 FSE/TSE IwFS FSE/TSE PDw FSE/TSE
<b>Sinovīts</b>	Aksiāli	T2 FSE/TSE IwFS PDw FSE/TSE
<b>Meniski</b>	Sagitāli un koronāri	T1 FSE T2 FSE/TSE PDw FSE/TSE
<b>Saites</b>	Aksiāli, sagitāli un koronāri	IwFS FSE/TSE PDw FSE/TSE
<b>Cistas pacelē</b>	Aksiāli	T2 FSE/TSE PDw FSE/TSE

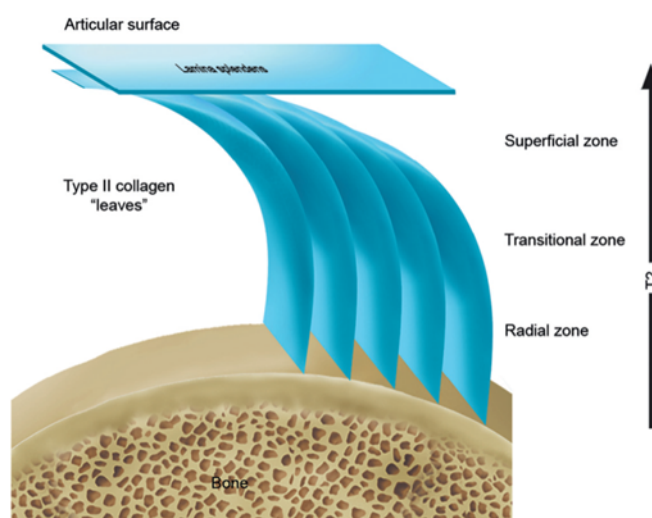
Abravītas: *DESS* – dual-echo steady state; *FLASH* – fast low-angle shot; *FSE* – fast spin-echo; *GRE* – gradient echo; *IwFS* – intermediate-weighted fat-saturated; *OA* – osteoartrīts; *PDw*-proton-density-weighted; *SPGR* – spoiled gradient-echo; *STIR* – short-tau inversion recovery; *TE* – time of echo; *TSE* – turbo spin-echo

#### 1.14.4. Skrimšļa izvērtēšana ar MR metodi

MR izmeklēšanas metode ir daudz jutīgāka un mūsdienās ir kļuvusi par zelta standartu skrimšļa patoloģiju diagnostikā gan klīniskā, gan pētnieciskā mērogā (Paunipagar et al., 2014). Morfoloģiskas pārmaiņas skrimslī visprecīzāk iespējams diagnosticēt ar MR metodi. Skrimšļa izvērtēšanai var tik lietota semikvantitatīva metode. Semikvantitatīvas izvērtēšanas gadījumā tiek lietotas klīniskajā praksē izmantotās konvencionālās sekvenču un patoloģiskās pārmaiņas tiek kategorizētas pēc skalas

atbilstoši bojājuma pakāpei. Kvantitatīvā izvērtēšana raksturojas ar audu kvantitātes izvērtējumu, piemēram, biezumu un tilpumu, jaunākās tehnoloģiskās iespējas ļauj noteikt arī kvalitatīvās pārmaiņas. 2011. gadā publicētā pētījumā izvērtēta skrimšļa un subhondrālā kaula tūska 24 mēnešu periodā ar semikvantitatīvu un kvantitatīvu metodi. Pētījuma rezultāti parādīja, ka kvantitatīva metode ir ar augstāku jutību (Stahl et al., 2011).

Skrimšļa kolagēna šķiedru strukturālais izvietojums ietekmē MR izmeklējuma attēlu. Skrimšļa radiālajā zonā kolagēna šķiedras ir izvietotas perpendikulāri kaulam, tā rezultātā T2 relaksācijas periods saīsinās. Tuvāk locītavas virsmai, kolagēna šķiedru slīpā orientācija un zemāka anizotropija pagarina T2 relaksācijas laiku, radot augstu signāla intensitāti T2 uzsvērtajos attēlos. Locītavas virspusē jeb *lamina splendens* kolagēna šķiedras ieņem horizontālu orientāciju. Šis slānis ir pārāk plāns, lai spētu iespaidot MR iegūtos attēlus (Pope et al., 2015).



11. attēls. Skrimšļa kolagēna šķiedru shematisks attēls (Pope et al., 2015)

Kaula smadzeņu tūska ir sekundāra pazīme, kas var būt saistīta ne tikai ar osteoartrīta radītām pārmaiņām skrimslī, bet arī ar traumu, osteonekrozi, iekaisumu, tumoru vai rasties bez zināma cēloņa, t. i., idiopātiski. Subhondrālā kaula tūska vizualizējama tikai ar MR izmeklēšanas metodi. Metodes, kas atspoguļo paaugstinātu glikozes metabolismu, uzrādīs augstāku radiofarmakoloģiskā preparāta uzkrāšanos, tomēr pārmaiņas ir nespecifiskas.

Subhondrālā kaula tūska MR izmeklējumā raksturojas ar vāji norobežotu paaugstinātas signāla intensitātes zonu šķidruma jutīgajās sekvencēs – T2, PD un STIR uzsvērtajos attēlos, T1 uzsvērtajos attēlos atbilstošās lokalizācijas zonā vērojams *hipointenss* signāls. Pēc kontrastvielas ievadīšanas vērojama kontrastvielas krāšanās sakarā ar hipervaskularitāti un audu atjaunošanās procesiem.

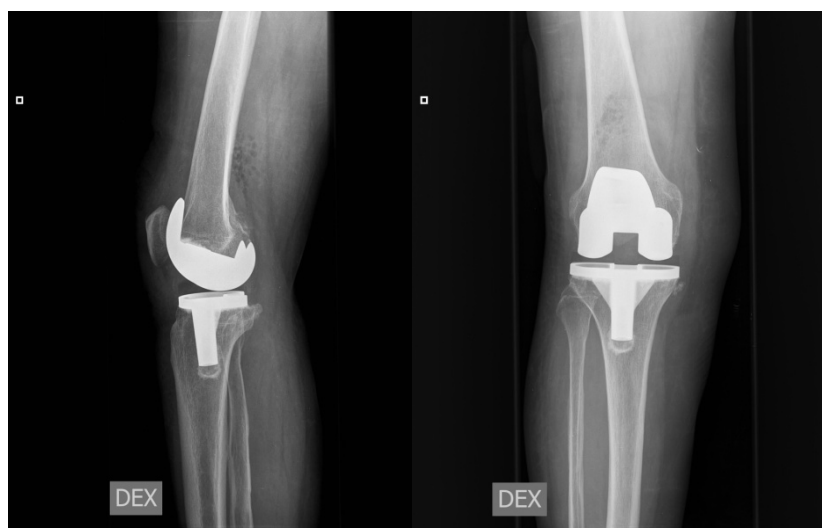
Vairāku pētījumu rezultāti liecina, ka pārmaiņas subhondrālā kaulā mēdz būt primāras, tām progresējot attīstās skrimšļa bojājumi, tomēr skrimšļa integritāte ir atkarīga no bojājuma mehānisma. Subhondrālā kaula smadzeņu bojājums, kas saistīts ar vaskularizācijas traucējumiem, var izraisīt samazinātu barības vielu piegādi skrimslim, novedot pie tā destrukcijas (Roemer et al., 2009; Wang et al., 2015).

## 1.15. Šodien pieejamās OA ārstēšanas iespējas

Līdz šim neviena tradicionālā OA terapijas metode nav pierādījusi efektivitāti, lai novērstu šīs deģeneratīvās locītavas slimības progresēšanu, tātad neviena terapija nav bijusi pietiekami efektīva, lai apturētu slimības progresēšanu vai slimību izārstētu. Pašreizējā terapija balstās uz slimības aktivitātes modifikāciju. Vadlīnijām atbilstošā ārstēšana secīgi ietver konservatīvu sāpju ārstēšanu, kortikosteroīdu injekcijas, totālu endoprotezēšanu (TEP) un revīzijas TEP.



12. attēls. Ceļa locītavas OA K-L III sānu un taisnajā rentgenogrammā (autora un Traumatoloģijas un ortopēdijas slimnīcas arhīvs)



13. attēls. Ceļa locītavas endoprotēze sānu un taisnajā rentgenogrammā (autora un Traumatoloģijas un ortopēdijas slimnīcas arhīvs)

Izsmelīga informācija par endoprotezēšanas operāciju daudzumu un rezultātiem dažādās valstīs pieejama to nacionālajos endoprotezēšanas reģistros. Viens no senākajiem un pasaulē atzītākajiem ir Zviedrijas reģistrs, kas jau 17 gadus apkopo ceļa locītavas un 19 gadus gūžas locītavas endoprotezēšanas datus. Ceļa locītavas endoprotezēšanas incidence uz 100 000 iedzīvotājiem Zviedrijā

ir 150 operāciju gadā sievietēm un 113 vīriešiem. Gūžas locītavu endoprotezēšanas operāciju incidence ir vēl augstāka, proti 173 endoprotezēšanas uz 100 000 iedzīvotājiem (Robertsson et al., 2016, 2017).

Latvijā 2015. gadā veiktas ap 1000 ceļa locītavas endoprotezēšanas operāciju. Ceļa un gūžas locītavas endoprotezēšanas operāciju incidence Latvijā ir ap 50 uz 100 000 iedzīvotāju, kas norāda uz iespējamu endoprotezēto pacientu skaita pieaugumu, ja pieejamība šai operācijai būs atbilstoša progresējošam OA slimnieku skaitam (Latvijas Gūžas un ceļa locītavas endoprotezēšanas asociācijas dati, 2016. gada atskaite, 2016).

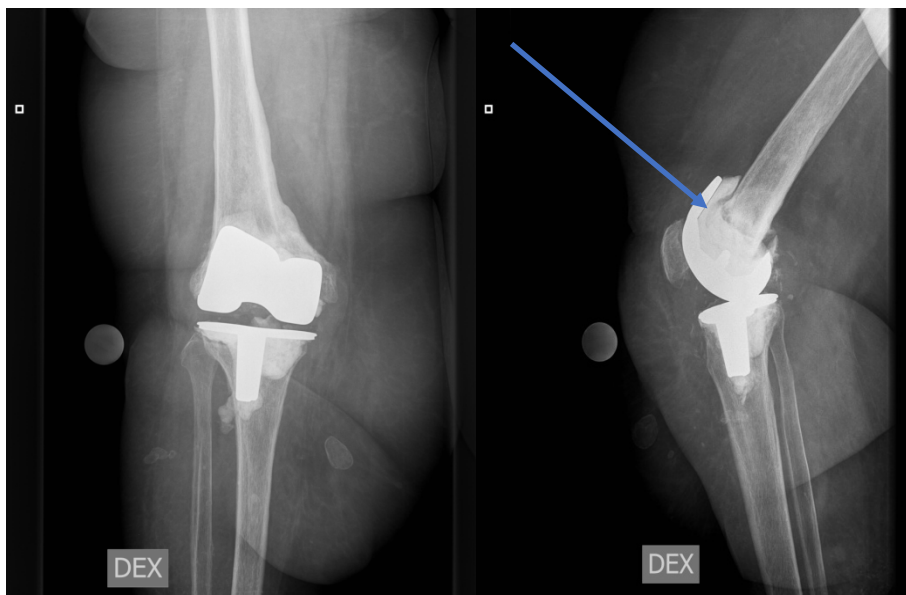
Ceļa un gūžas locītavas endoprotezēšanas izmaksas patlaban sastāda ievērojamu īpatsvaru valsts medicīnai paredzēto izdevumu budžetā.

Ķirurģiskā ārstēšana, izmantojot gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanu, ir efektīva vēlīno OA stadiju ārstēšana, taču ir saistīta ne tikai ar lielām veselības budžeta izmaksām, bet arī ar nopietnu komplikāciju riskiem, piemēram, infekcijām, dziļo vēnu trombozi, ar endoprotēzes izkustēšanos vai mehāniskiem endoprotēzes bojājumiem, sadīlšanu un sekojošu balstošā kaula osteolīzi, locītavas mežģījumiem un periprotēzes lūzumiem.



**14. attēls. Ceļa locītavas endoprotēzes sadīlšana ar plašu metalozi ♦ apkārtējos audos  
(autora arhīvs)**



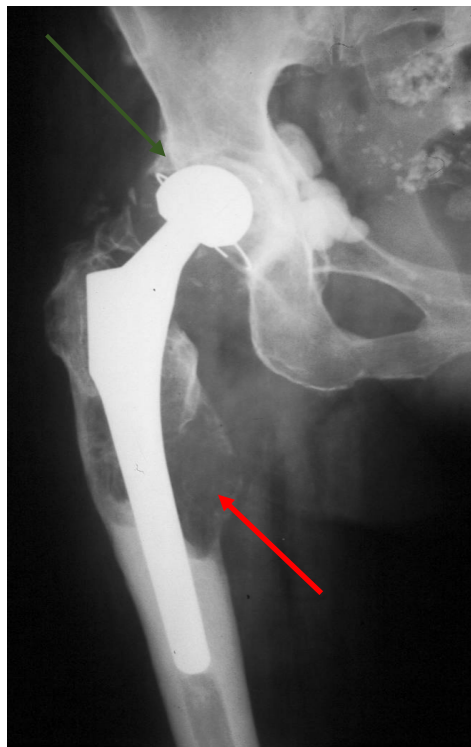


**15. attēls. Ceļa locītavas rentgenogramma, kur vērojama izkustēšanās un osteolīze ♦ sakarā ar dziļo infekciju (autora arhīvs)**



**16. attēls. Ceļa locītavas skats no priekšpuses ar periprotēzes dziļās infekcijas izraisītu mīksto audu defektu (autora arhīvs)**





**17. attēls. Gūžas locītavas rentgenogramma ar endoprotēzes acetabulārās daļas izdilumu ♦ un plašu osteolīzes perēkli augšstilba kaulā ♦ (autora arhīvs)**

Pēc Zviedrijas endoprotezēšanas reģistra datiem 15 gadu laikā atkārtota jeb revīzijas operācija bija nepieciešama 18,6% no primāri protezētajiem pacientiem. 22,3% bija nepieciešamas multiplas revīzijas operācijas. Ceļa locītavas osteoartrīta pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem, risks ceļa locītavas revīzijas operācijai pieauga 1,8 reizes, salīdzinot ar pacientu grupu, kas vecāki par 75 gadiem. Tas izskaidrojams ar jaunāko pacientu lielāku fizisko aktivitāti un augstākām prasībām pret klīnisko rezultātu, īpaši sāpju mazināšanu. Neatkarīgi no lietoto ceļa locītavas endoprotēžu veidiem revīziju risks pieaug, samazinoties endoprotezēto pacientu vecumam (Robertsson et al., 2016). Latvijā gadā veic ap 200 revīzijas operāciju, un nākotnē, pieaugot endoprotezēto pacientu skaitam un to vecumam, sagaidāms gan ceļa, gan gūžas locītavu atkārtotu revīzijas operāciju pieaugums. Tas savukārt radīs izmaksu pieaugumu OA pacientu grupas ārstēšanai valstī. Tādēļ jo svarīgāka ir agrīno OA stadiju ārstēšana laikus, lai samazinātu nepieciešamību pēc lielo locītavu endoprotezēšanas veikšanas vecuma grupā, kas jaunāki par 65 gadiem, un ierobežotu pieaugošo endoprotezēto pacientu skaitu populācijā.

### **1.16. Agrīna OA ārstēšana**

Ceļa un gūžas locītavas OA agrīno stadiju ārstēšana joprojām ortopēdiskajā praksē ir sarežģīts uzdevums. Ideālai terapijai jābūt vērstai gan uz iekaisuma procesa mazināšanu, gan audu reģenerācijas

procesa aktivizēšanu locītavu veidojošos audos. Parasti perorāli lietojamie NSPL un kortikosteroīdu injekcijas veiksmīgi mazina iekaisumu, tomēr nav konstatēta to pozitīva ietekme uz deģeneratīviem procesiem locītavas audos, piemēram, skrimslī, sinoviālajā membrānā un metafizārajā kaulā. Turklāt ilgstoša NSPL lietošana bieži ir saistīta arī ar kuņģa-zarnu trakta, aknu, nieru un sirds u. c. blakusparādībām (McAlindon et al., 2014).

Hondroprotektoru grupas medikamenti, kā glikozamīns, hondroitīns, sojas produkti, litozīns un citi, tiek plaši lietoti klīniskajā praksē jau vairāk nekā 30 gadus. Tomēr nav iegūti pietiekami pierādījumi to efektivitātei agrīna OA ārstēšanā. Multicentriskos pētījumos lielām pacientu grupām netika iegūti pierādījumi tieši par OA slimības gaitas izmaiņām. Neskatoties uz nepārliecinošiem pierādījumiem par to efektivitāti, to lietošana pacientiem ar agrīnu OA var tikt ieteikta salīdzinoši maznozīmīgo blakņu dēļ (McAlindon et al., 2014).

### ***1.16.1. Slimības gaitu modificējošas ārstēšanas iespējas***

Patlaban nav vispārpieņemtas apstiprinātas OA ārstēšanas metodes, kas spētu palēnināt ar OA saistītu deģeneratīvu strukturālu izmaiņu progresēšanu un tādējādi samazināt nepieciešamību pēc gūžas un ceļa locītavas endoprotezēšanas nākotnē.

Pēdējo 30 gadu laikā ortopēdijas praksē ceļa OA ārstēšanā tiek izmantota viskosuplementācija – metode, kas izmanto hialuronskābi (HS). Tā nodrošina locītavas virsmu ieeļļošanu, uzlabo triecienu absorbēšanu un darbojas kā pamats proteoglikāniem un ārpusšūnu matricei (Kon et al., 2012). Tomēr klīniskajos pētījumos iegūtie pierādījumi skaidri neapstiprina HS pozitīvo ietekmi OA progresijas palēnināšanā, tādēļ klīniskajās vadlīnijās HS netiek viennozīmīgi rekomendēta, iesakot to piesardzīgi lietošanai OA ārstēšanā (Hunter, 2015; van Tiel et al., 2016).

### ***1.16.2. Reģeneratīvās ārstēšanas iespējas***

Nesen ir izstrādātas jaunas bioloģiskās ārstēšanas iespējas, kurās izmanto ar trombocītiem bagātinātu plazmu (TBP) un mezenhimālās cilmes šūnas (MCS), lai ārstētu skrimšļa defektus un OA deģenerācijas procesu (Filardo et al., 2015b,a). Tika konstatēts, ka TBP trombocītu  $\alpha$ -granulas, kas satur augšanas faktorus un bioloģiski aktīvas molekulas daudz augstākā koncentrācijā, kāda ir asins plazmas sastāvā, t. sk., transformējošo augšanas faktoru- $\beta$ , trombocītu augšanas faktoru, insulīnam līdzīgo augšanas faktoru, fibroblastu augšanas faktoru, asinsvadu endoteliālo augšanas faktoru, epidermālo augšanas faktoru un daudzus citus (Nurden et al., 2008), injicētas ceļa locītavā, varētu stimulēt reģenerācijas procesa sākumu saimnieka audu šūnās (Filardo et al., 2015b). Daži publicētie nejaušinātie klīniskie pētījumi atbalsta TBP intraartikulāro injekciju izmantošanu OA ārstēšanā, jo tika konstatēta labāka efektivitāte salīdzinājumā ar placebo. Labākus rezultātus novēroja jaunākiem pacientiem un pacientiem deģenerācijas agrīnās stadijās (Kon et al., 2012). Tomēr viens no trūkumiem

ir uzlabojuma ierobežotais ilgums, kas vairumā gadījumu ir mazāk nekā viens gads. Tas nenodrošina locītavas audu reģenerācijas efektu, līdz ar to TBP nevar viennozīmīgi uzskatīt par efektīgāku nekā viskosuplementācija ar HS.

### **1.17. Pētījuma zinātniskā novitāte**

Ceļa un gūžas locītavas osteoartrīta pacientu grupu novērtējums 12 mēnešu ilgā periodā, kas ārstēti ar tīrām kaula smadzeņu mononukleārām šūnām, un locītavas audu izmaiņu analīze pirms un pēc ārstēšanas, izmantojot magnētiskas rezonanses (MR) metodi. Izmantoto šūnu kvantitātes un dzīvotspējas parametru analīze katram ārstētajam pacientam.

### **1.18. Pētījuma mērķis**

Atrast jaunu iespēju gūžas un ceļa locītavas II–III pakāpes osteoartrīta ārstēšanai, izmantojot kaula smadzeņu mononukleāro šūnu frakciju.

### **1.19. Pētījuma mērķi, uzdevumi**

1. Novērtēt drošību un nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar vienas devas intraartikulāru kaula smadzeņu mononukleāro šūnu (KS-MNŠ) injekciju KL II–III pakāpes skartās locītavās 12 mēnešu ilgā periodā.
2. Noskaidrot klīnisko efektivitāti, analizēt sāpes un OA simptomu izmaiņas un novērtēt locītavu veidojošo audu strukturālās izmaiņas, izmantojot magnētiskās rezonanses metodes 12 mēnešu ilgā novērošanas periodā
3. Salīdzināt klīnisko efektivitāti pacientu grupām, kas ārstēti ar vienu intraartikulāru KS-MNŠ injekciju un iepriekš ikdienas praksē lietotām metodēm.

### **1.20. Pētījuma hipotēze**

Kaula smadzeņu mononukleārās šūnas varētu veiksmīgi izmantot ceļa un gūžas locītavu osteoartrīta ārstēšanā mezenhimālo cilmes šūnu izteikto reģeneratīvo īpašību dēļ.

## 1.21. Pētījuma metodes apraksts

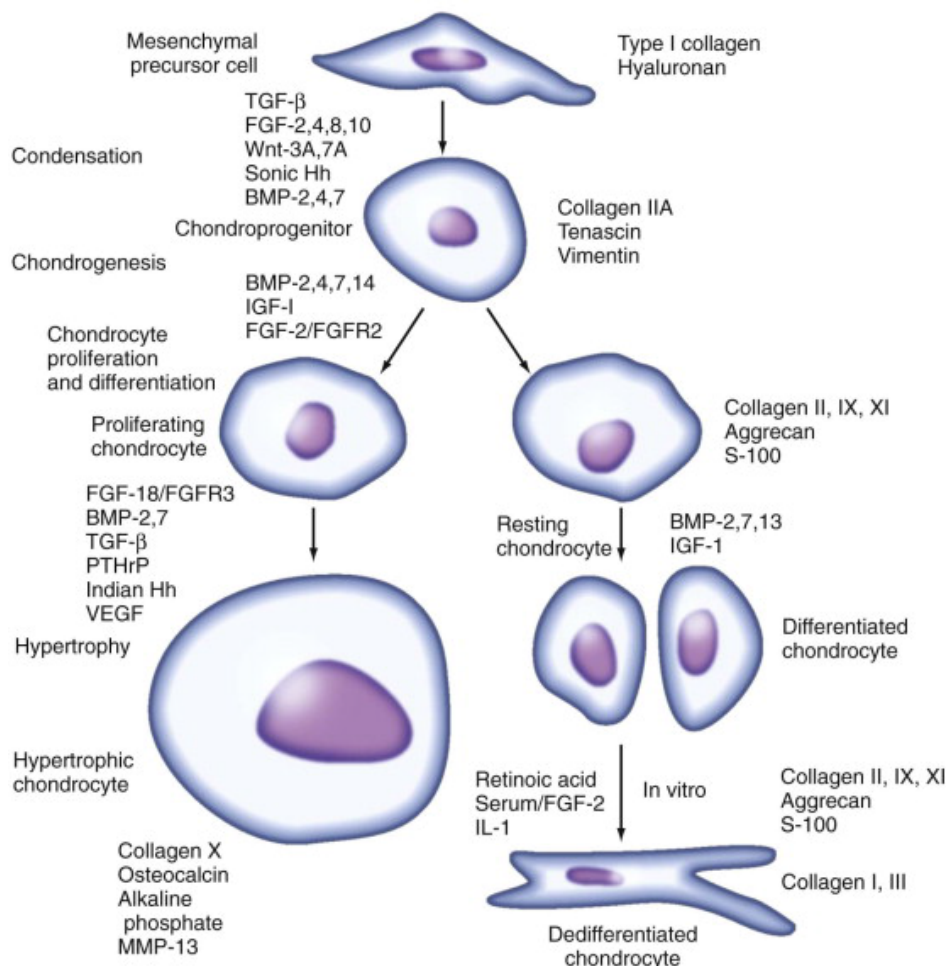
Šis bija nejaušināts kontrolēts pētījums ar II pierādījumu līmeni. KL II–III pakāpes ceļa locītavas OA pacientus izmeklēja un iekļāva pētījumā atbilstoši iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem. Ceļa locītavas pacientus nejaušināti iedalīja divās grupās: KS-MNŠ grupā un hialuronskābes (HS) grupā kā kontroles grupā. Klīniskos rezultātus novērtēja, izmantojot divus vērtējumus (KOOS un KSS) 12 mēnešu ilgā novērošanas periodā. Strukturālās locītavas audu izmaiņas analizēja, salīdzinot MR atradni pirms un 6 mēnešus pēc ārstēšanas. Gūžas locītavas pacientus nejaušināti iedalīja KS-MNŠ terapijas grupā un kontroles grupā, kas saņēma jau iepriekš lietoto simptomātisko ārstēšanu ar pretsāpju medikamentiem. Klīniskos rezultātus izvērtēja ar HHS skalu 12 mēnešu novērošanas periodā. Strukturālās locītavas audu izmaiņas analizēja, salīdzinot MR atradni pirms un 6 mēnešus pēc ārstēšanas.

## 1.22. Teorētiskais pamatojums

Cilmes šūnas ir pirmatnējas šūnas, kas to attīstības laikā spēj diferencēties specifiskās audu šūnu līnijās. Šīs šūnas audos to dzīves laikā aizvieto bojātās šūnu populācijas. Eksperimentālajos un klīniskajos pētījumos izmanto divu veidu cilmes šūnas – embrionālās cilmes šūnas un pieauguša cilvēka cilmes šūnas (atkarībā no donora sauktas arī par autologajām vai allogēnajām cilmes šūnām). Embrionālās cilmes šūnas (ECS) ir pluripotentas, t. i., tām piemīt spējas specializēties par jebkuru organismā sastopamo šūnu veidu, turklāt tās var neierobežoti pašatjaunoties *ex vivo*. Turpretim pieaugušo cilmes šūnas ir nediferencētas šūnas, kas atrodas audos un orgānos un nodrošina to atjaunošanu visas dzīves garumā. ECS konstatēts audzēju veidošanās risks, kas ierobežo to pielietošanu pacientu ārstēšanā. Tās var veidot audzēju, kas sastāv no visiem trīs embrija slāņiem (ektodermas, entodermas, mezodermas), ko sauc par teratomu (Blum et al., 2008).

Autogās cilmes šūnas ir multipotentas – tās spēj diferencēties vairākās konkrētām orgānam vai audiem raksturīgās šūnu līnijās. Pretēji embrija cilmes šūnām autologo šūnu dalīšanās spējas *ex vivo* ir ierobežotas. Autologām cilmes šūnām ir būtiskas praktiskā izmantojuma priekšrocības – nav audu nesaderības, kā arī nepastāv ētikas problēmas, jo izmanto paša pacienta šūnas (Riekstina, et al., 2007).

1970. gados Freidenšteins (*Freidenstein*) atklāja, ka no sarkanajām kaulu smadzenēm izdalītās šūnas *in vitro* uzrāda piesaistīšanās, koloniju veidošanas un osteoģenētiskās līnijas diferenciacijas īpašības (Friedenstein, 1976). Vēlāk 20. gs. 90. gados Kaplans (*Caplan*) šīs šūnas nosauca par “mezenhimālajām cilmes šūnām” (MCŠ) un izteica viedokli, ka tās varētu spēt diferencēties visos mezenhimālo audu veidos (Caplan, 1991).



18. attēls. Shematisks attēls, kas parāda hondroģenēzi no mezenhimālām cilmes šūnām

Dažādi regulējošie faktori iesaistās diferenciācijas stadijās: *BMP* – bone morphogenetic protein; *FGF* – fibroblast growth factor; *Hh* – hedgehog; *IGF* – insulin-like growth factor; *IL-1* – interleukin-1; *MMP* – matrix metalloproteinase; *PTHrP* – parathyroid hormone-related protein; *TGF-β* – transforming growth factor-β; *VEGF* – vascular endothelial growth factor; *Wnt* – wingless type. Avots: Filardo et al., 2013

Līdz šim šī teorija nav veiksmīgi pierādīta, un joprojām tiek spriests par kaula smadzeņu šūnām kā “cilmes” šūnām. Vēlāk Kaplans pārskatīja multipotento cilmes šūnu konceptu un izteica viedokli, ka pericīti – šūnas, kuras ir cieši saistītas ar kapilāriem un mikroasinsvadiem, – ir galvenais multipotento cilmes šūnu avots (Caplan, 2008). Starptautiskā Šūnu terapijas apvienība definēja MCŠ kā plastiski-adhezīvas šūnas, kas spējīgas diferencēties trīs līnijās un uz kurām konstatē virsmas antigēnus CD105, CD73 un CD90, bet nekonstatē CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79α, CD19 vai HLA-DR (Li et al., 2013). MCŠ pievilcību skrimšļa atjaunošanas procesos blakus reģeneratīvajām īpašībām nosaka to imūnmodulācijas spējas un trofisko faktoru produkcija. MCŠ piemīt spējas nomākt imūno šūnu proliferāciju un citokīnu atbrīvošanos (Chen et al., 2013). MCŠ ne tikai strukturāli maina audus, bet tām ir arī spēcīga imūnmodulējoša un pretiekaisuma ietekme (Chen et al., 2013). MCŠ spēj

nomākt T šūnu augšanu, tāpēc tās var samazināt dabisko OA iekaisuma reakciju. Šīs šūnas atbrīvo citokīnus, tādus kā EGF (*epidermal growth factor*), TGFβ (*transforming growth factor beta*), VEGF (*vascular endothelial growth factor*), kas ir svarīgi, lai cīnītos pret OA deģeneratīvo procesu. Iespējams, šīs cilmes šūnas atbrīvo arī citokīnus un proteīnus, kas varētu palīdzēt pret neiroģenām sāpēm. Tos parasti apzīmē par MCŠ parakrīniem efektiem (Burke et al., 2016).

Neskatoties uz teorētiskām pretrunām, klīniskie pētījumi, kuros pētīta MCŠ izmantošana skrimšļa traumu un OA ārstēšanā, ir uzrādījuši iedrošinošus klīniskos iznākus, kas pierādīti ar MR izmeklējumiem un histoloģiski, norādot uz hialīna veida skrimšļa atjaunošanos (Gobbi et al., 2014, 2016; Nakamura et al., 2014). Ir ziņots par locītavu veidojošo audu atjaunošanos un OA izraisītu deģeneratīvu procesu palēnināšanos. Sarkanās kaulu smadzenes satur lielu daudzumu dažādu multipotentu priekštečšūnu, kas pierādījušas spēju tālākai diferencijai gan par osteoblastiem, gan hondrocītiem (Friedenstein et al., 1966; Caplan et al., 2006).

No taukaudiem iegūtās MCŠ var iegūt no paša pacienta taukaudiem, visbiežāk ar ķirurģisku rezekciju vai liposakciju, kas ir taukaudu atsūkšana no zemādas tauku slāņa, var izmantot taukaudus no infrapatellārajiem tauku spilventiņiem, tā iegūstot šūnas ar augstāku hondroģenētisko potenciālu (Burke et al., 2016). Taukaudi tiek uzskatīti par labu cilmes šūnu avotu, salīdzinot ar kaulu smadzenēm, uz vienu gramu taukaudu var iegūt līdz 1000 reizēm vairāk MCŠ (Kristjánsson et al., 2014). Tomēr taukaudos esošās MCŠ tālākā diferencijā nav tik aktīvas hondroģenēzes līnijā kā sarkano kaulu smadzeņu MCŠ un galēji producēto glikozaminoglikānu daudzums ir mazāks.

MCŠ ir plaši izplatītas sinoviālajās locītavās, tāpēc MCŠ var iegūt arī no sinovija, bet pagaidām ir maz pētījumu par šādu MCŠ iegūvi, salīdzinot ar MCŠ iegūvi no kaulu smadzenēm vai taukaudiem (Kristjánsson et al., 2014; Burke et al., 2016).

MCŠ terapija šķiet vienkārša, droša un minimāli invazīva pieeja skrimšļa bojājumu un agrīno OA stadiju ārstēšanai. Kaula smadzeņu paraugu var sadalīt plazmā, eritrocītos, trombocītos un mononukleārās šūnās, izmantojot blīvuma gradienta centrifugēšanu. Mononukleāro šūnu frakcija satur arī visas audu paraugā esošās MCŠ. Samērā vienkāršā mononukleāro šūnu iegūšana ļauj tās izmantot klīniskajā praksē, tai skaitā arī locītavu ārstēšanā. MCŠ skaits kaulu smadzenēs pieaugušajiem svārstās no 1 MCŠ uz 50 000 līdz 1 MCŠ uz 100 000 šūnu, kas atbilst dažiem simtiem MCŠ uz mililitru kaulu smadzeņu (Qi et al., 2012). Pētījumā par autologu MCŠ intraartikulāru injekciju pacientiem ar OA, kur pacientu uzlabojumi tika vērtēti 30 mēnešu garumā pēc MCŠ injekcijas, tika secināts, ka 6 mēnešu laikā pēc MCŠ injekcijas skrimšļa biezums pieauga (Emadedin et al., 2015). Klīniskos pētījumos ir parādīts, ka kaula smadzeņu stromas šūnu izmantošanai ir daudzsoļi rezultāti sirds funkciju uzlabošanā pēc infarkta, veicinot neoangioģenēzi un kardiomiogēni (Riekstina, et al., 2007). Pētījumos ir izvērtēta skrimšļa bojājumu terapija ar mezenhimālajām cilmes šūnām, no 1994. gada līdz 2014. gadam publicēti 36 preklīniski *in vivo* pētījumi ar dzīvniekiem un 15 klīniskie pētījumi. Pētījumu rezultāti parāda labu terapeitisko efektu apmēram 24 mēnešus pēc cilmes šūnu implantācijas.

Neskatoties uz pieaugošo bioloģisko metožu pētījumu skaitu, pierādījumi par to efektivitāti ortopēdijas praksē joprojām ir ierobežoti. Joprojām nav vienota uz KS-MCŠ balstītas terapijas klīnisko ieguvumu novērtējuma lielākās OA pacientu grupās.

## 2. Materiāli un metodes

Šis bija nejaušināts kontrolēts pētījums ar II pierādījumu līmeni. Pētījums tika veikts Latvijas Valsts Traumatoloģijas un ortopēdijas slimnīcā un Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcas Šūnu transplantācijas centrā laika periodā no 2012. līdz 2017. gadam.

Iekļaušanas kritēriji bija šādi: ceļa un gūžas locītavas deģeneratīvs KL II–III pakāpes OA, vismaz 6 mēnešus ilgas pastāvīgas sāpes un daži no OA simptomiem. Izslēgšanas kritēriji bija šādi: vecums lielāks par 75 gadiem, onkoloģiskas saslimšanas, smagi nieru, plaušu vai aknu funkcionāli traucējumi, hematoloģiskas slimības, tostarp anēmija un trombocitopēnija, pirmā tipa cukura diabēts, ievērojami palielināts šķidruma daudzums locītavā, kontraktūra vai nestabilitāte un ass deformācijas vairāk nekā 10 grādi ceļa locītavā, septisks artrīts vai ādas slimības, kortikosteroīdu un imūnsupresīvu līdzekļu lietošana, iepriekšējās injekcijas mērķa ceļa locītavā pēdējo 2 mēnešu laikā. Pirms iekļaušanas tika ievākta klīniskā anamnēze, veikta fizikālā izmeklēšana, pilna asins ainas, bioķīmijas un koagulācijas laboratorijas analīzes, kalibrēti rentgena un MR izmeklējumi. Tika rūpīgi izvērtēta pētījumā iesaistīto pacientu iepriekšējā medicīniskā anamnēze. Injekciju veica ne agrāk kā 1 mēnesi pēc ķirurģiskas iejaukšanās tajā pašā ceļa locītavā.

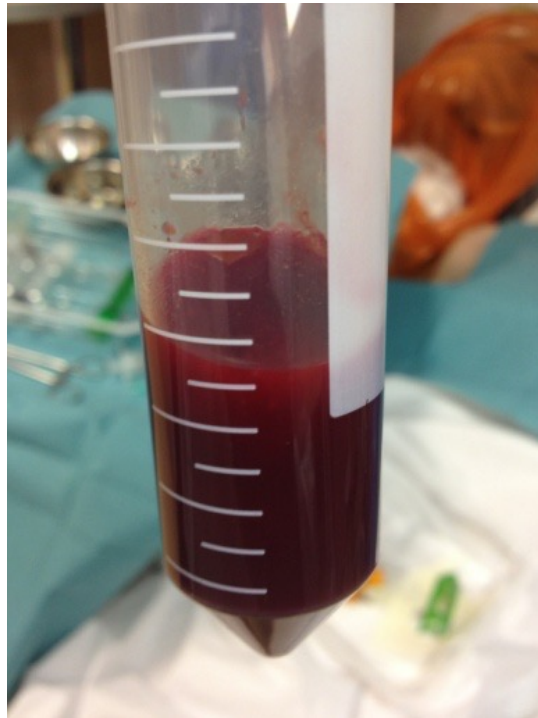
Klīniskā pētījuma protokolu apstiprināja Valsts centrālā medicīniskā ētikas komiteja. Visi pacienti sniedza informēto piekrišanu pētījumam saskaņā ar Helsinku deklarāciju, un visi pacienti brīvprātīgi piekrita piedalīties un parakstīja informētās piekrišanas veidlapu.

## 2.1. Kaula smadzeņu iegūšana un šūnu sagatavošana

Šajā pētījumā izmantotās šūnas izdalīja no paša pacienta sarkanajām kaula smadzenēm. Lokālajā anestēzijā veica zarnkaula šķautnes punkciju (19. attēls).



19. attēls. Zarnu kaula punkcija



20. attēls. Kaula smadzeņu aspirācija

(Autora arhīvs)

Kopumā ar heparīnu apstrādātās šļircēs aspirēja līdz 45 ml kaula smadzeņu (20. attēls). Kaula smadzeņu aspirātu transportēja istabas temperatūrā uz centrālo šūnu apstrādes laboratoriju. To apstrādāja saskaņā ar labas ražošanas prakses standartu. KS-MNŠ izolēja un bagātināja, izmantojot *Ficoll-Paque Premium* (GE Healthcare Ltd.) blīvuma gradienta centrifugēšanu. Mononukleāro šūnu frakcijas atdalīšanu veica ar 800 g 25 min. MNŠ skaloja 3 reizes ar 45 ml 0,9% NaCl, kas saturēja 10 V/ml heparīna, un atkārtoti atšķaidīja ar 10 000 V/l heparīna. Tā rezultātā tika iegūts 5cc MNŠ suspensijas. Gradienta centrifugēšanas laikā tika atdalīti plazmas faktori, eritrocīti un trombocīti. Injekcijai izmantotā šūnu suspensija saturēja tikai mononukleāro šūnu frakciju, un tai netika pievienotas nekādas citas bioloģiskas vielas.

MNŠ skaita un šūnu dzīvotspējas noteikšanai šūnu materiālā, kas bija paredzēts lietošanai, galaprodukta paraugus pakļāva plūsmas citometriskajai analīzei 2 stundas pēc apstrādes. Plūsmas citometrijas izmeklējumi ar mazāk nekā 50 000 mērījumu epizodēm tika izslēgti no šūnu skaita analīzes.

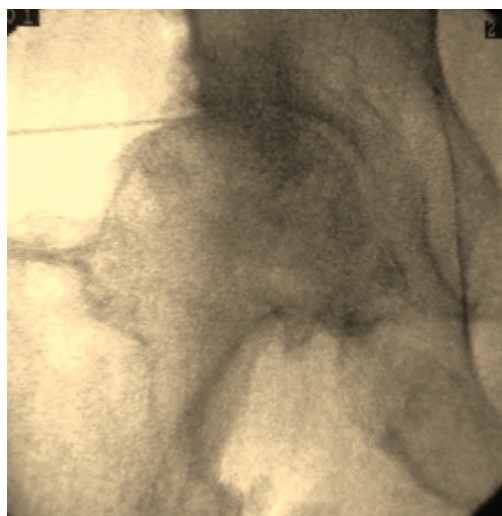


## 2.2. Novērošana un KS-MNŠ injekcijas procedūra

Pacientam tika veikta ceļa vai gūžas locītavas punkcija bez lokālās anestēzijas izmantošanas. Lai pārliecinātos par pareizu adatas novietojumu locītavas dobumā, tika injicēts 5 līdz 10 ml fizioloģiskā šķīduma (22. attēls). Ja fizioloģiskais šķīdums aspirējot brīvi izplūda, tika uzskatīts, ka adatas novietojums locītavas dobumā ir pareizs. Gūžas locītavā papildus tika izmantota rentgentelevīzijas iekārta (23. attēls). Nemainot adatas pozīciju, locītavā injicēja mononukleāro šūnu suspensiju.



21. attēls. Ceļa locītavas punkcija



22. attēls. Gūžas locītavas punkcija RTG kontrolē

(Autora arhīvs)

Pēc 1 stundas pavadīšanas gultā pacientus atlaida mājās. Netika doti nekādi ieteikumi par tālāko aktivitāšu ierobežošanu. Tika akceptēta īslaicīga pretsāpju līdzekļu lietošana 12 mēnešu ilgajā novērtēšanas periodā. Pacienti turpināja kā iepriekš lietot SYSODOA grupas preparātus un uzturēja iepriekšējo fizisko aktivitāšu līmeni. Pacientiem rekomendēja izvairīties no pārmērīgām fiziskām aktivitātēm un sporta nodarbībām, kas pārsniedz viņu parastās ikdienas aktivitātes un paradumus. Izmaiņas pacienta veselības stāvoklī kontrolēja vizītēs 1., 3., 6. un 12. mēnesī.

## 2.3. Klīniskais novērtējums

Klīniskais novērtējums pacientiem tika veikts ambulatoro vizīšu laikā. Ceļa locītavas stāvokļa izvērtēšanai izmantoja “Ceļa savienības vērtējumu” (*Knee society score (KSS)*). Tā ir ceļa vērtējuma modifikācija, kuru izstrādāja Dr. Džons Insalls (*John Insall*) 1993. gadā. Tā sastāv no Ceļa vērtējuma, kas balstīta uz klīniskajiem parametriem, novērtējot sāpes un OA simptomu izmaiņas, un Funkcionālā vērtējuma, kas reģistrē ceļa locītavas funkciju specifisku aktivitāšu laikā. Maksimālais Ceļa vērtējums,

kas atspoguļo pilnīgi veselu ceļa locītavu ir 100 balles un maksimālais Funkcionālais vērtējums arī ir 100 balles (John N. Insall, 1989). Vizīšu laikā pacienti aizpildīja “Ceļa traumu un osteoartrīta iznākuma vērtējumu” (*Knee injury and osteoarthritis outcome score (KOOS)*). KOOS sastāv no 5 apakšsadaļām: Sāpju, Simptomu, Ikdienas aktivitāšu (*Activities of the Daily Living (ADL)*), Sporta un izklaides (*Sports and recreation*) un ar ceļi saistītās Dzīves kvalitātes (*Quality of Life (QOL)*). KOOS vērtējums iznākums 100 balles norāda, ka nav nekādu simptomu, bet 0 norāda galējus OA simptomus (Roos et al., 1998).

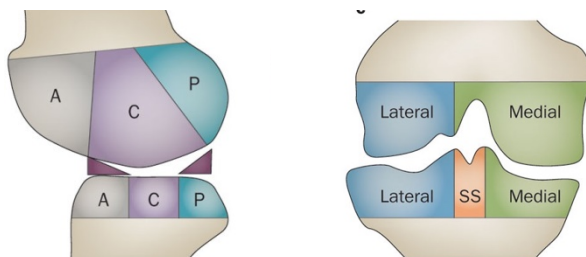
Gūžas locītavas pacientu klīniskā stāvokļa izvērtēšanai tika lietota Harisa gūžas vērtējums (HHS), kas sastāv no pacienta sūdzībām un objektīvās izmeklēšanas rezultātiem par kustību apjomu bojātajā gūžas locītavā. HHS vērtējumā 100 punkti ataino veselu gūžas locītavu, bet 0 punkti – galēji bojātu (Harris, 1969). Pacientu novērtējums tika veikts iekļaujot pētījuma vai kontroles grupā un 1, 3, 6 un 12 mēnešus pēc tā

## 2.4. Radioloģiskais novērtējums

Pirms šūnu injekcijas procedūras un 12 mēnešus pēc tās tika veiktas rentgenogrammas ar slodzi AP projekcijā un laterālā projekcijā pussaliektā stāvoklī. Rentgenogrammas novērtēja saskaņā ar K-L klasifikāciju. Pētījumā iekļāva pacientus ar II un III pakāpi.

MR veica tikai pētījuma grupā pirms KS-MNŠ injekcijas un 6 līdz 7 mēnešus pēc tās. MR izmeklējumus veica ar 1,5 T skeneri.

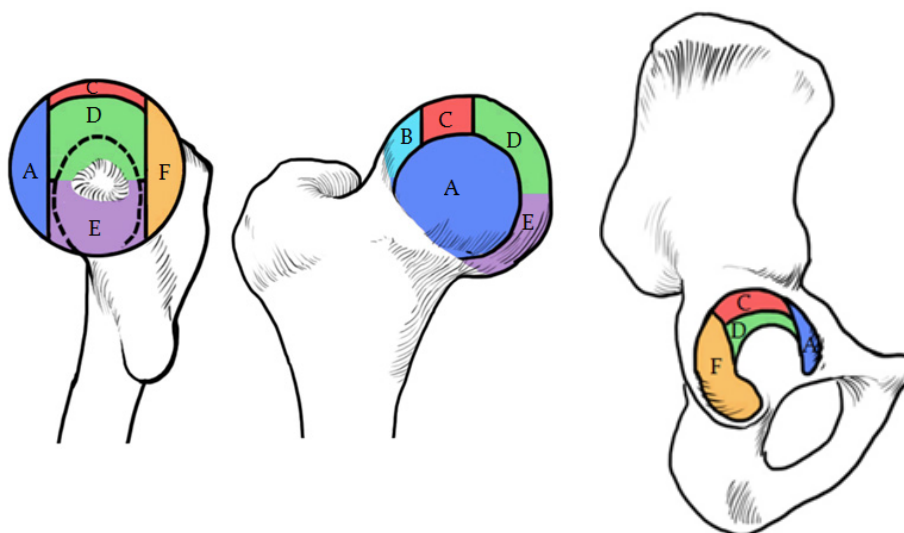
Visus rentgena un MR attēlus novērtēja muskuļu-skeleta radiologs no citas iestādes, nezinot klīniskos pacienta datus. MR novērtējumu veica, izmantojot semikvantitatīvu Kopēju locītavas MR skalu (*Whole Organ MRI Scoring (WORMS)*). WORMS vērtējums ļauj analizēt 14 dažādus parametrus pēc ballēm: locītavas skrimšļa veselumu (0–6), subartikulāro kaula smadzeņu patoloģiju (0–3), subartikulāras cistas (0–3), subartikulārā kaula nodilumu (0–3), marginālus osteofītus (0–7), mediālā un laterālā meniska veselumu (0–4), priekšējās un mugurējās krustveida saites un mediālās, laterālās un kolaterālās saites veselumu (0–1), sinovītu/izsvīdumu (0–3), intraartikulārus brīvus ķermeņus (0–3), periartikulāras cistas/bursītu (0–3). Ceļa locītavu iedalīja apakšrajonos (23. attēls).



23. attēls. Ceļu locītavas reģioni, kuros tiek izvērtēti parametri WORMS skalā (Peterfy et al., 2004)

Visi šie parametri katram apakšrajonam novērtēti atsevišķi, un katram iegūts vērtējuma rezultāts. Tālāk, tos summējot, iegūts skaitļos izsakāms MR attēla novērtējums, stāvoklis tika salīdzināts pirms un pēc ārstēšanas.

Morfoloģiskās pārmaiņas gūžas locītavā tika izvērtētas ar semikvantitatīvu metodi, izmantojot SHOMRI skalu (Lee et al., 2015). Ar SHOMRI sistēmu izvērtēti astoņi parametri gūžas locītavā – locītavu skrimšļa zudums, kaulu smadzeņu tūskas esamība, subhondrālās cistas, *labrum* izmaiņas, paralabrālas cistas, intraartikulārie ķermeņi, izsvīdums/sinovīts, *ligamentum teres* izmaiņas (Lee et al., 2015). Locītavu skrimšļa zudums, kaulu smadzeņu tūskas esamība un subhondrālās cistas tika izvērtētas 10 reģionos – ciskas kaula galviņas priekšējā daļā, vidējā laterālā, superolaterālā, superomediālā, apakšējā daļā, kā arī mugurējā daļā; *acetabulum* priekšējā artikulējošā virsmā, vidējā superolaterālā, superomediālā virsmā un mugurējā artikulējošā virsmā (Lee et al., 2015).



24. attēls. Gūžas locītavas iedalījums pa reģioniem (Lee et al., 2015)

Tika izvērtēta punktu starpība pirms un pēc KS-MNŠ injekcijas, un šī starpība pēc tam tika izteikta procentuāli, 100% bija maksimālais bojājums.

## 2.5. Statistiskā analīze

Visi dati tika analizēti, izmantojot IBM SPSS 22.0. Vispirms tika veikta datu sadalījuma analīze, izmantojot asimetriju un ekscesu, kā arī histogrammu un Q-Q grafiku. Ja dati bija sadalīti normāli, tika veikts pāra vai neatkarīgais Stjūdenta t-tests. Katrā grupā tika analizētas KSS, HHS un KOOS apakšskalas laika posmā starp sākumu un un, 1, 3, 6 un 12 mēnešus pēc tā, izmantojot pāra t-testu.  $p$  vērtība  $< 0,05$  tika uzskatīta par statistiski nozīmīgu. Homogenitātes novērtēšanai starp divām pētījuma grupām tika izmantots *Levene* tests. Neatkarīgais Stjūdenta tests izmantots KS-MNŠ un kontroles grupu salīdzināšanai. Ja dati nebija normāli sadalīti, tika izmantots Manna–Vitnija (*Mann Whitney*) U-tests.

### 3. Rezultāti

#### 3.1. Ceļa locītavas OA grupa

Pētījuma I fāzē tika iekļauti 72 pacienti ar KL II–III pakāpes ceļa locītavas OA, no tiem 56 atbilda iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem. Pacienti nejaušināti tika iedalīti divās grupās: kaula smadzeņu mononukleāro šūnu (KS-MNŠ) grupā 28 pacienti un hialuronskābes (HS) kā kontroles grupā arī 28 pacienti. Visi abu grupu pacienti sekmīgi pabeidza 12 mēnešu novērojuma periodu. KS-MNŠ grupā bija 15 vīriešu un 13 sievietes, to vidējais vecums bija  $53,44 \pm 15$  gadi. K-L II pakāpes OA bija 9, bet K-L III pakāpes OA bija 19 pacientiem. HS grupā bija 10 vīriešu un 18 sievietes, to vidējais vecums bija  $58,5 \pm 13$  gadi, K-L II OA bija 7, bet K-L III 21 pacientam. Pēc klīnisko rezultātu salīdzināšanas starp abām grupām II fāzē KS-MNŠ grupa tika paplašināta līdz 32 pacientiem atbilstoši tiem pašiem iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem. Vidējais jaunās pētījuma grupas vecums bija  $53,96 \pm 14,15$  gadi, 16 bija vīrieši, 16 – sievietes. Divi no 32 pacientiem saņēma MNŠ injekcijas abās ceļa locītavās. Saskaņā ar iepriekšējo medicīnisko anamnēzi totāla ceļa endoprotezēšana pretējā ceļa locītavā bija veikta 10 pacientiem, totāla gūžas locītavas endoprotezēšana – 1 pacientam. Artroskopija ar meniska rezekciju tajā pašā celī bija veikta 11 pacientiem, un 1 gadījumā iepriekš tika veikta priekšējās krustveida saites (PKS) plastika. Diviem jaunākajiem kohortas pacientiem anamnēzē bija ceļa kaula mežģījumi.

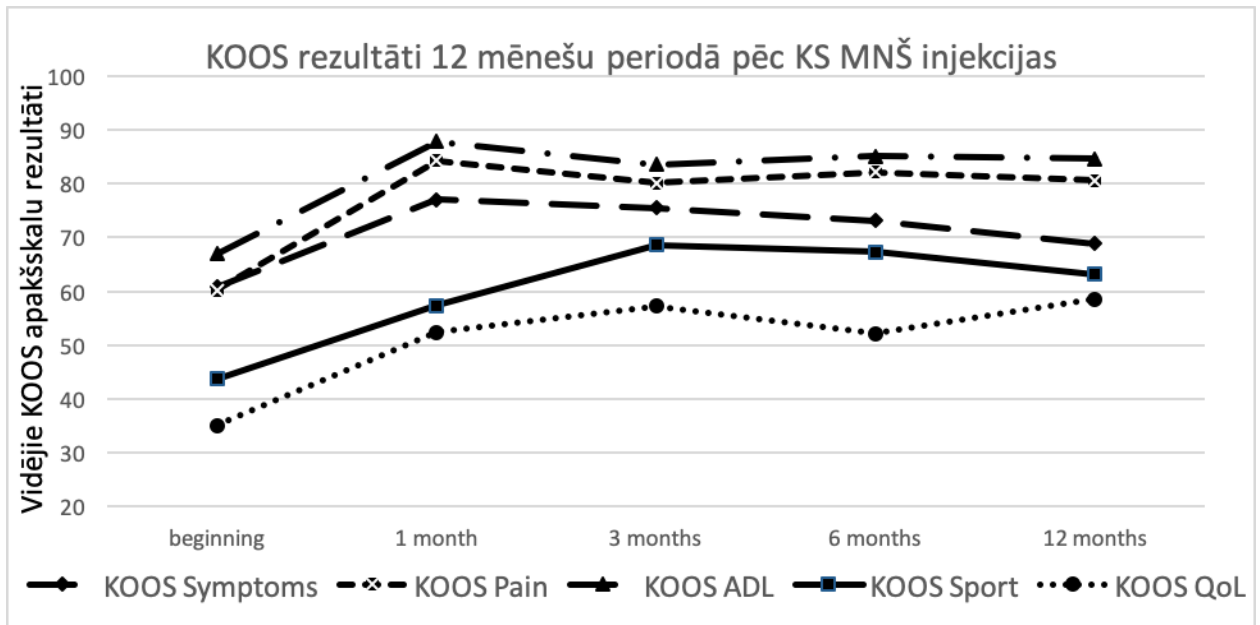
Pēc KS-MNŠ injekcijas netika novērotas nekādas nevēlamas blakusparādības. Pacienti zarnkaula šķautnes punkciju atzina par nesāpīgu, un donora vietas komplikācijas netika novērotas. Sāpes un tūska ceļa locītavā punkcijas un KS-MNŠ injekcijas dēļ vairumam pacientu mazinājās pirmo 24 stundu laikā. Pozitīvu atbildes reakciju pēc KS-MNŠ injekcijas novēroja 97% ceļa locītavu. Novērošanas beigu punktā visu apakšskalu rezultāti salīdzinājumā ar sākuma punktu bija uzlabojušies. Kopējā KOOS vērtējums uzlabojās par +15,3 ballēm, simptomu apakšsadaļa par +9,3 ballēm, sāpju apakšsadaļa par +20,5 ballēm, aktivitāšu un ikdienas aktivitāšu apakšsadaļa par +18,4 ballēm, sporta apakšsadaļa par +18,5 ballēm un dzīves kvalitātes apakšsadaļa par +23,9 ballēm.

## KOOS vērtējuma rezultāti novērošanas periodā

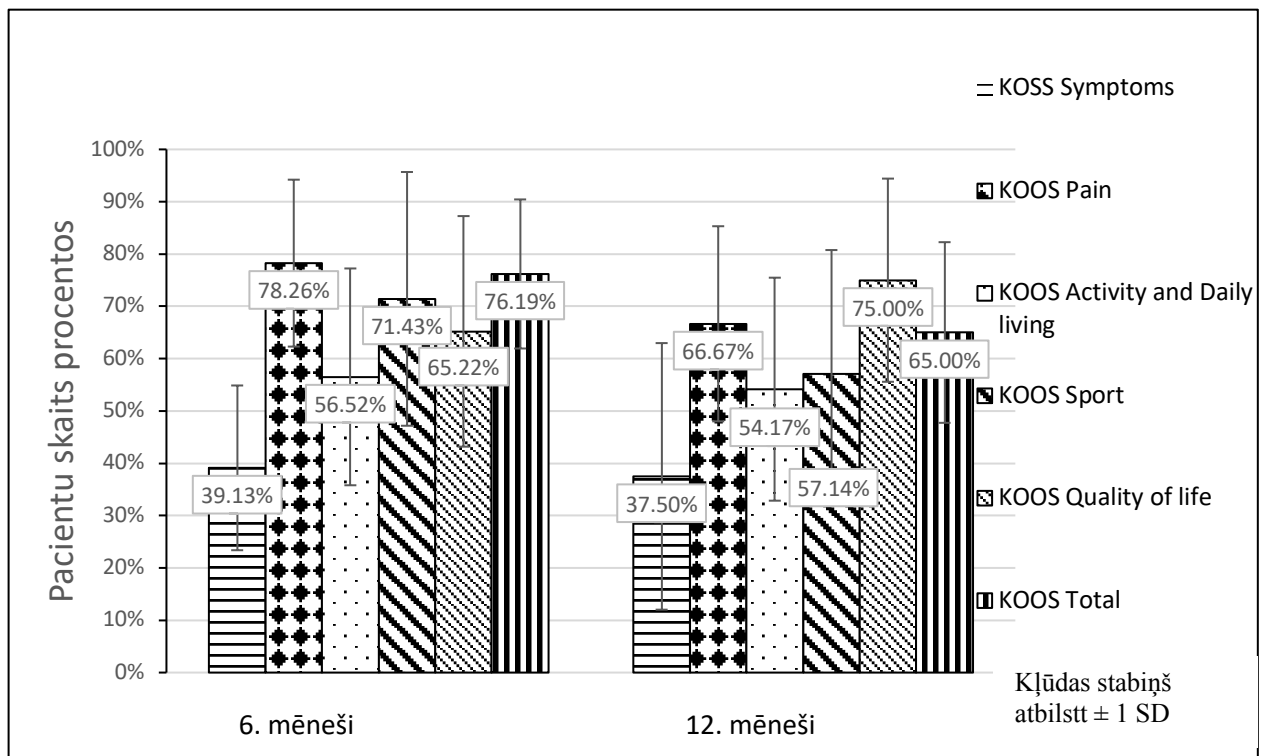
Novērojuma periods.	KOOS simptomi, vidējais ±SN	KOOS sāpes, vidējais ± SN	KOOS ikdienas aktivitātes, vidējais ± SN	KOOS sports, vidējais ± SN	KOOS dzīves kvalitāte, vidējais ± SN	KOOS kopējā, vidējais ± SN
<b>Sākums</b>	60,8±20,1	60,2±19,0	66,9±20,3	43,7±24,8	35,1±20,0	61,6±15,0
<b>1. mēnesis</b>	77,0±16,6	84,3±10,1	87,9±10,3	57,4±18,3	52,4±22,7	71,3±15,1
<b>3. mēnesis</b>	75,5±18,3	80,1±16,7	83,6±16,2	68,7±22,4	57,3±23,4	78,3±16,0
<b>6. mēnesis</b>	72,2±19,8	81,5±16,2	84,7±15,2	67,3±19,8	50,9±22,7	78,7±12,2
<b>12. mēnesis</b>	70,1±19,7	80,7±16,8	85,0±14,1	65,2±18,7	59,0±18,9	76,9±13,3

KOOS vērtējuma rezultāti visās apakšskalās laikā no sākuma līdz visiem novērošanas laika periodiem uzrādīja statistiski nozīmīgu uzlabojumu ( $p < 0,05$ ) visās apakšsadaļās, izņemot simptomu apakšsadaļu laika posmā 12 mēneši un sporta skalu 1 mēnesi pēc KM-MNŠ injekcijas.

Pirmo mēnešu laikā pēc KS-MNŠ injekcijas lielāko uzlabojumu novēroja sāpju un ikdienas aktivitāšu apakšsadaļās, tomēr sporta un dzīves kvalitātes apakšsadaļu rezultāti uzlabojās pakāpeniski visu 12 mēnešu perioda laikā.



25. attēls. KOOS apakšsadaļu izmaiņas novērošanas periodā



26.attēls. Pacientu skaits procentos, kam saglabājas minimāli 10 punktu uzlabojums, novērošanas periodā

Klīniski nozīmīgas simptomu izmaiņas vai minimāli uztveramais klīniskais uzlabojums, kas mērīts ar KOOS vērtējumu, sākas no 8–10 ballu atšķirības (Roos et al., 1998).

12 mēnešu noslēguma punktā 65% pacientu joprojām bija KOOS kopējā vērtējuma uzlabojums par vairāk nekā 10 ballēm. 6 mēnešu periodā 78,26% pacientu bija uzlabojums sāpju apakšsadaļā par vairāk nekā 10 ballēm, un pēc 12 mēnešiem tas samazinājās uz 66,67%. Tomēr dzīves kvalitātes vērtējuma uzlabojums par vairāk nekā 10 ballēm palielinājās no 65,22% 6 mēnešos līdz 75% 12 mēnešu laika periodā (26. attēls).

OA klīniskās pazīmes, kas mērītas ar KSS, uzlabojās gan ceļa, gan funkcionālā vērtējuma apakšsadaļā (8. tabula). 12 mēnešu periodā KSS ceļa apakšsadaļā rezultāts uzlabojās par +21,45, bet funkcionālās apakšsadaļas rezultāts par +27,08 ballēm.

## 8. tabula

### KSS vērtējuma rezultāti novērošanas periodā ( $p < 0,05$ )

KSS vērtējuma rezultāti	KSS ceļa vērtējums, vidējais $\pm$ SN	KSS funkcija, vidējais $\pm$ SD
sākums	60,25 $\pm$ 18,52	62,55 $\pm$ 22,81
1. mēnesis	80,81 $\pm$ 13,37	79,91 $\pm$ 19,40
3. mēnesis	80,41 $\pm$ 15,84	87,44 $\pm$ 16,65
6. mēnesis	80,39 $\pm$ 18,24	87,68 $\pm$ 14,75
12 mēnesis	81,70 $\pm$ 18,56	89,63 $\pm$ 14,27

KSS ceļa vērtējuma apakšsadaļā novēro līdzīgu izmaiņu modeli kā KOOS vērtējumā. KSS ceļa vērtējumā bija ietverti jautājumi par sāpēm un simptomiem, kas liecināja par uzlabojumu īpaši pirmajā mēnesī, bet funkcijas vērtējums uzlabojās pakāpeniskāk.

#### 3.1.1. KS-MNŠ un HS grupu salīdzinājums

Nejaušināto 28 KS-MNŠ grupas pacientu un HS grupas pacientu klīnisko rezultātu izmaiņas 12 mēnešu laika periodā tika salīdzinātas, balstoties uz KOOS un KSS vērtējuma rezultātiem (9. tabula). Visi rezultāti KS-MNŠ grupā uzrādīja lielāku uzlabojumu nekā HS grupā, izņemot KOOS simptomu apakšskalu.

KOOS un KSS vērtējuma vidējās izmaiņas, salīdzinot sākuma rādītāju ar 12 mēnešu rezultātu

N28

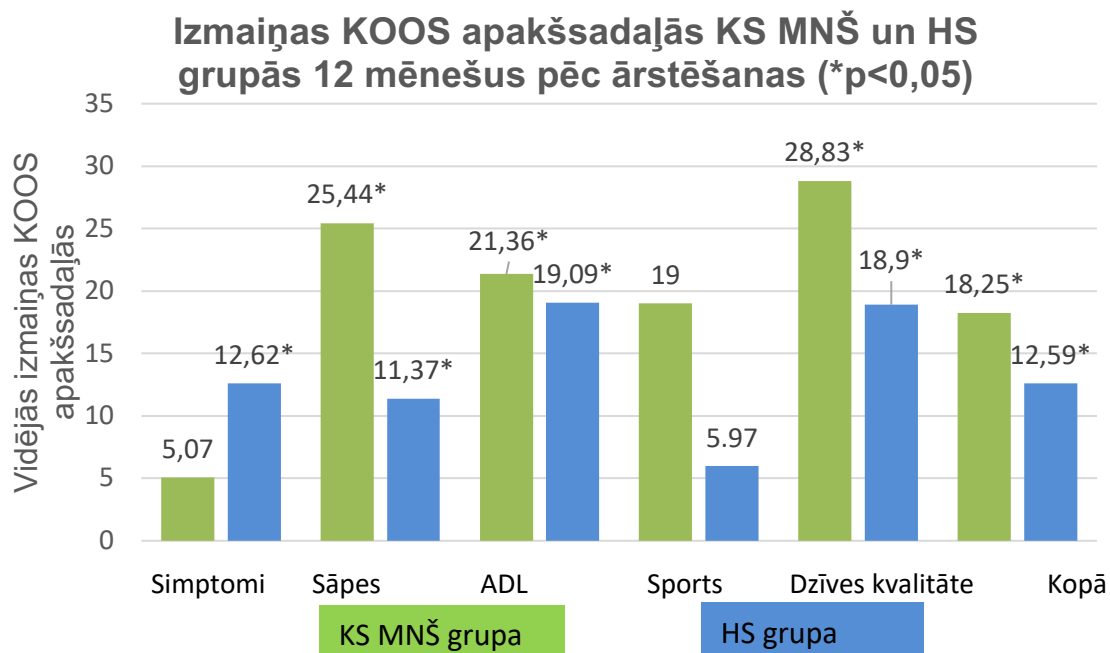
KS-MNŠ un HS grupām

Vērtējuma apakšsadaļas	KS-MNŠ grupa	HS grupa
KOOS simptomi	5,07	12,62*
KOOS sāpes	25,44*	11,37*
KOOS ikdienas aktivitātes	21,36*	19,09*
KOOS sports	19,00	5,97
KOOS dzīves kvalitāte	28,83*	18,90*
KOOS kopējā	18,25*	12,59*
KSS ceļa vērtējums	25,42*	10,73*
KSS funkcija	38,32*	17,5*
		* $p < 0,05$

Lielāko atšķirību starp KS-MNŠ un HS grupu konstatēja KOOS sāpju apakšsadaļā un KSS funkciju apakšsadaļā. KS-MNŠ grupa uzrādīja statistiski nozīmīgu ( $p < 0,05$ ) pārkumu par HS grupu 6 un 12 mēnešu novērojuma periodā pēc injekcijas.

Visās citās vērtējuma apakšsadaļās rezultātu atšķirības liecināja par šūnu terapijas grupas pārkumu par HS grupu, izņemot simptomu apakšsadaļu (27. attēls). Atšķirības starp grupām nebija statistiski nozīmīgas.





**27. attēls.**

### **3.1.2. Radioloģiskās izmeklēšanas rezultāti**

Rentgenogrammas taisnajās un sānu projekcijās neuzrādīja tālākas OA attīstības pazīmes un izmaiņas K-L pakāpē 12 mēnešus pēc KS-MNŠ injekcijas. Nebija novērojamas neparedzētas kaula struktūras izmaiņas vai jebkāda periosta reakcija.

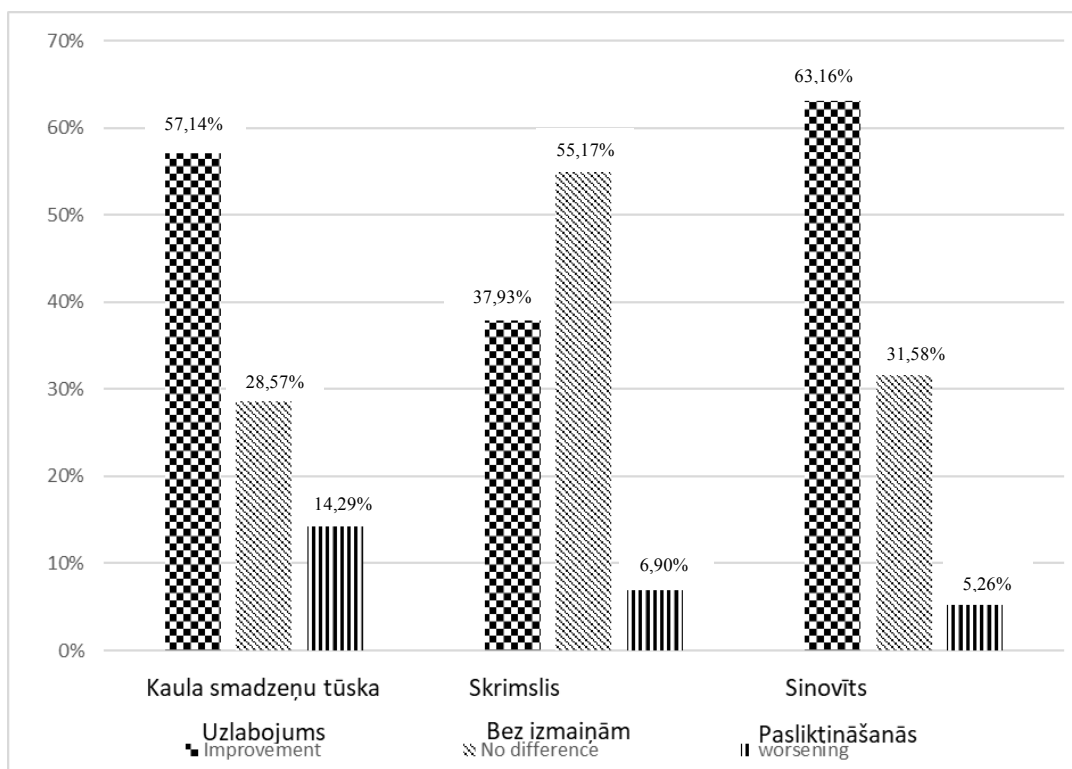
MR veica 30 no 34 paplašinātās pētījuma grupas pacientiem. Diemžēl 4 pacienti atteicās veikt galējo MR izmeklējumu dažādu iemeslu dēļ. MR tika novērtēts, izmantojot WORMS skalu. Vidējais vērtējuma rezultāts pirms injekcijas bija 44,31 balles, un pēc 6 mēnešiem novērots statistiski nozīmīgs ( $p < 0,05$ ) uzlabojums – 42,93 balles.

Tika konstatētas izmaiņas šādos WORMS vērtējumu parametros: locītavas skrimslī, subartikulārās kaula smadzenēs un locītavas šķidrums daudzumā (10. tabula). Visos citos WORMS vērtējuma parametros novērošanas periodā nenovērojām būtiskas izmaiņas.

## WORMS apakšsadaļu rezultāti

	WORMS skrimšļa rezultāti*	WORMS kaula smadzeņu patoloģijas rezultāti	WORMS sinovīta rezultāti*
<b>Pirms</b>	17,69±14,61	1,58±2,579	1.24±0.7
<b>Pēc</b>	17,13±14,71	0,97±1,94	0,67±0,86
* $p < 0,05$			

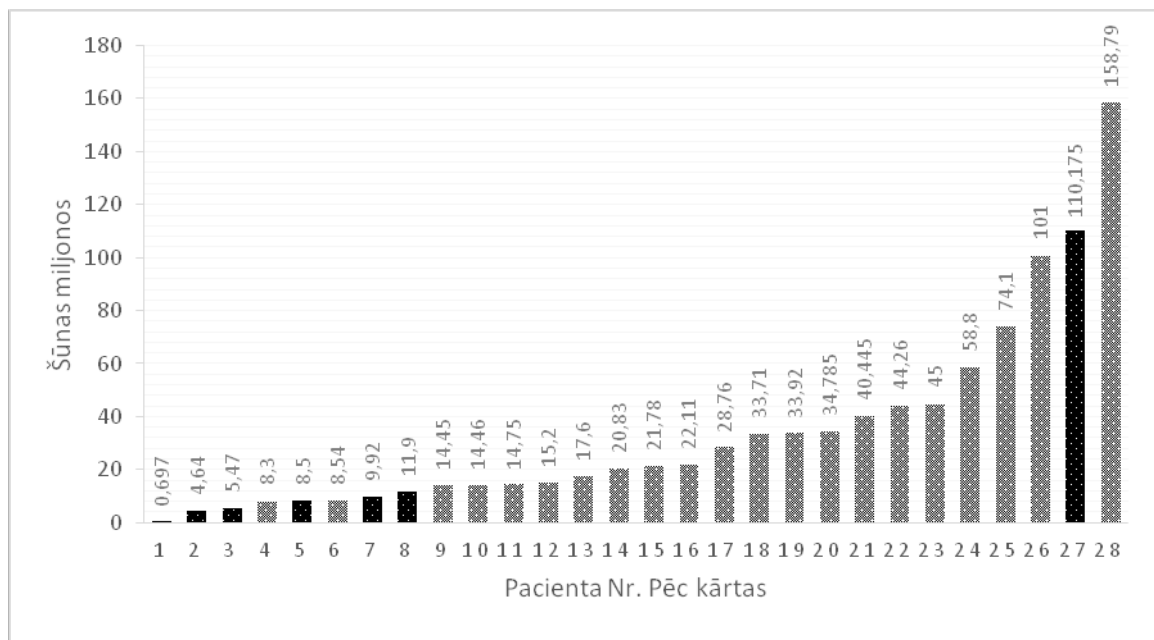
Tālāka WORMS kaula smadzeņu patoloģijas sadaļas analīze parādīja kaula smadzeņu tūskas samazināšanos 57,14% pacientu pēc 6 mēnešu perioda, bet 28,75% nebija nekādu izmaiņu, savukārt 14,29% pacientu novērota pasliktināšanās. Skrimšļa izmaiņas MR izmeklējumā pēc 6 mēnešu perioda uzlabojās 37,93%, nekādas izmaiņas nebija 55,17% un tālāku deģenerāciju varēja vērot 6,90% gadījumu. MR izmaiņas, kas saistītas ar sinovītu, uzlabojās 63,16% gadījumu, nekādas atšķirības nebija vērojamas 31,58% gadījumu, un stāvoklis pasliktinājās 5,26% gadījumu (28. attēls).



28. attēls. Pacientu skaits procentos ar rezultātu izmaiņām WORMS apakšskalās

### 3.1.3. Šūnu materiāla analīze

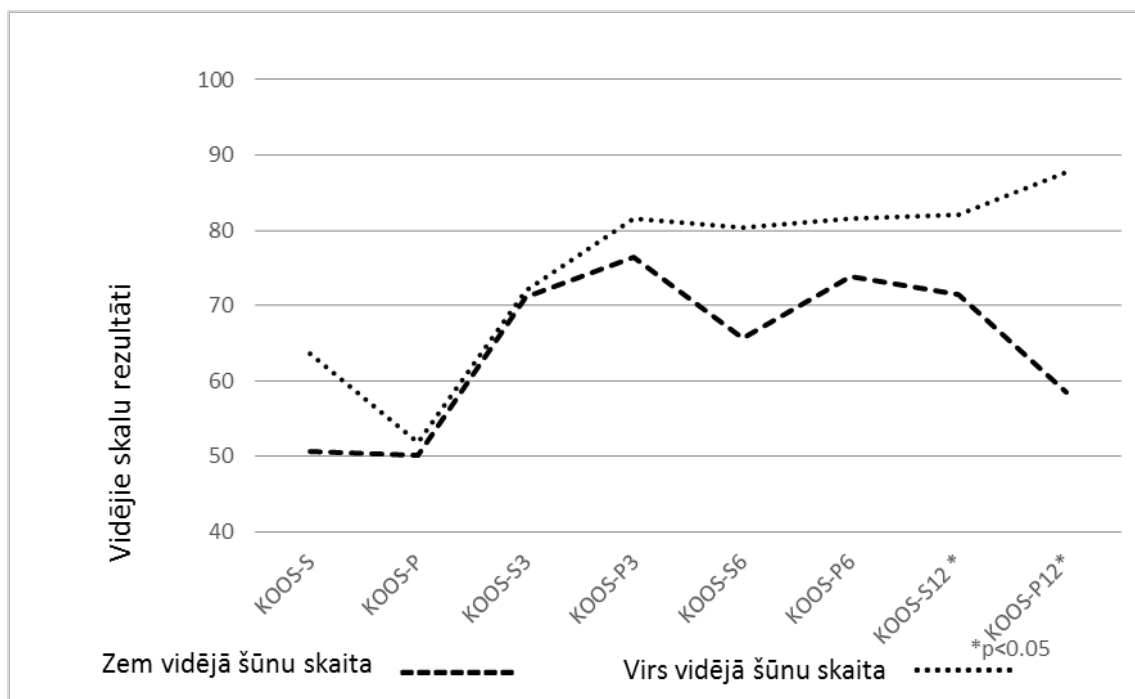
Pirmo 28 pacientu iegūtais šūnu materiāls pēc apstrādes saturēja vidēji  $38,64 \pm 33,7 \times 10^6$  mononukleāro šūnu. Šūnu skaits dažādos apstrādātajos kaula smadzeņu paraugos ievērojami atšķirās ( $8,3 \times 10^6$  līdz  $158,79 \times 10^6$ ).



29. attēls. Atsevišķu pacientu iegūto šūnu skaits miljonos

Šūnu skaita mērījumi, kas atzīmēti ar melnu krāsu, netika ņemti vērā FACS protokola pārkāpšanas dēļ. Izmeklējumus ar mazāk nekā 50 000 mērījumu epizodēm izslēdza no datu analīzes.

Ņemot vērā lielo atšķirību starp augstāko un zemāko injicēto mononukleāro šūnu daudzumu, tika analizēta korelācija starp šūnu skaitu un klīnisko iedarbību (30. attēls). Terapijas grupas pacienti bija iedalīti divās grupās, balstoties uz injicēto mononukleāro šūnu skaitu: virs un zem vidējā šūnu skaita. Grupai ar vidējo augstāko KS-MNŠ skaitu bija lielāks uzlabojums nekā tai, kurā šūnu skaits bija zemāks par vidējo KS-MNŠ skaitu, tomēr statistiski nozīmīgas ( $p < 0,05$ ) izmaiņas bija vērojamas tikai 12 mēnešu novērošanas periodā.



**30. attēls. Mononukleāro šūnu skaita ietekme uz klīniskajiem rezultātiem**

KOOS S – ceļa traumas un osteoartrīta iznākuma vērtējuma simptomu apakšsadaļa pirms injekcijas

KOOS P – ceļa traumas un osteoartrīta iznākuma vērtējuma sāpju apakšsadaļa pirms injekcijas

KOOS S3 – ceļa traumas un osteoartrīta iznākuma vērtējuma simptomu apakšsadaļa 3 mēnešus pēc injekcijas

KOOS P3 – ceļa traumas un osteoartrīta iznākuma vērtējuma sāpju apakšsadaļa 3 mēnešus pēc injekcijas

KOOS S6 – ceļa traumas un osteoartrīta iznākuma vērtējuma simptomu apakšsadaļa 6 mēnešus pēc injekcijas

KOOS P6 – ceļa traumas un osteoartrīta iznākuma vērtējuma sāpju apakšsadaļa 6 mēnešus pēc injekcijas

KOOS S12 – ceļa traumas un osteoartrīta iznākuma vērtējuma simptomu apakšsadaļa 12 mēnešus pēc injekcijas

KOOS P12 – ceļa traumas un osteoartrīta iznākuma vērtējuma sāpju apakšsadaļa 12 mēnešus pēc injekcijas

Lai novērtētu OA procesa progresēšanas pakāpes ietekmi, tika salīdzinātas K-L II un III pakāpes OA pacientu grupas. Statistiski nozīmīgas atšķirības klīniskajā uzlabojumā netika konstatētas. Nebija arī nozīmīgas korelācijas starp vecumu un klīnisko uzlabojumu.

Paplašinātajā pacientu grupā pirms injekcijas katram mononukleāro šūnu paraugam tika veikti plūsmas citometrijas testi. Tika analizēts mononukleāro šūnu skaits un šūnu dzīvotspēja. No 34 šūnu materiāliem 24 veikti plūsmas citometrijas testi, 10 izslēgti saskaņā ar protokolu, jo mērījums

nesasniedza 50 000 notikumus. Vidējais galējais šūnu ekstrakta materiāls bija  $45,56 \times 10^6 \pm 34,94 \times 10^6$  MNŠ, kas saturēja  $1,04 \times 10^6 \pm 1,61 \times 10^6$  CD34+ šūnas. Pirms šūnu ekstrakcijas procesa sarkanajās kaula smadzenēs un pēc šūnu galējās sagatavošanas tika pārbaudīta šūnu dzīvotspēja. Vidējā šūnu dzīvotspēja sarkanajās kaula smadzenēs bija  $74,36 \pm 9,85\%$ , bet pēc sagatavošanas procesiem dzīvotspēja uzlabojās līdz  $79,75 \pm 11,28\%$ , kas izskaidrojama ar bojāto šūnu atdalīšanu skalošanas etapos.

### **3.2. Gūžas locītavas OA grupa**

Laika posmā no 2015. līdz 2017. gadam 54 pacienti ar gūžas locītavas OA K-L II–III pakāpi tika izmeklēti atbilstoši iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem. Pētījumā tika iekļauts 41 pacients, kas atbilda iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem. Tālāk pacienti tika nejaušināti sadalīti grupās attiecībā 2 : 1. Terapijas grupā tika iekļauti 27 un kontroles grupā 14 pacienti.

Terapijas grupas pacienti saņēma KS-MNŠ injekciju gūžas locītavā rentgentelevīzijas iekārtas kontrolē un tika novēroti 12 mēnešu periodā. Kontroles grupas pacienti tika nozīmēti gūžas locītavas endoprotezēšanas gaidīšanas rindā un speciālu ārstēšanu nesaņēma. Terapijas grupā bija 15 vīrieši un 12 sievietes, vidējais vecums  $58,1 \pm 10$  gadi, 5 pacientiem tika veikta KS-MNŠ injekcija abās gūžas locītavās. Kontroles grupā bija 9 vīrieši un 6 sievietes, vidējais vecums  $59,4 \pm 8$  gadi.

KS-MNŠ tika iegūtas no iegurņa sarkanajām kaula smadzenēm 15 pacientiem atbilstoši metodikai, kāda tika lietota ceļa locītavas ārstēšanā. Savukārt 12 pacientiem KS-MNŠ ieguvei tika izmantotas endoprotezēšanas laikā savāktās asinis. To apstrāde tika veikta pēc iepriekš aprakstītā mononukleāro šūnu ekstrakcijas protokola. Šūnu ievadīšana tika veikta neprotezētajā locītavā. Pēc šūnu ekstrakcijas tika veikta to skaita noteikšana, izmantojot plūsmas citometrijas metodi. Vidēji gūžas locītavas grupas pacientam ievadīto mononukleāro šūnu daudzums bija  $53,35 \pm 41,57 \times 10^6$  šūnu.

#### **3.2.1. Klīniskais novērtējums**

Pozitīva atbildes reakcija tika konstatēta 24 no 27 pacientiem. Sakarā ar klīnisko simptomu pasliktināšanos novērojuma periodā 3 pacientiem bija nepieciešams veikt citu ārstēšanu, ieskaitot endoprotezēšanas operāciju. Tie tika izslēgti no pētījuma. Pozitīva atbildes reakcija uz KS-MNŠ ievadīšanu gūžas locītavā tika konstatēta 89% gadījumu. Netika novērotas nopietnas blaknes pēc šūnu ievadīšanas, sāpes pēc injekcijas un pārejošs stīvums vairumam pacientu izzuda pēc 2 dienām bez īpašas iejaukšanās.

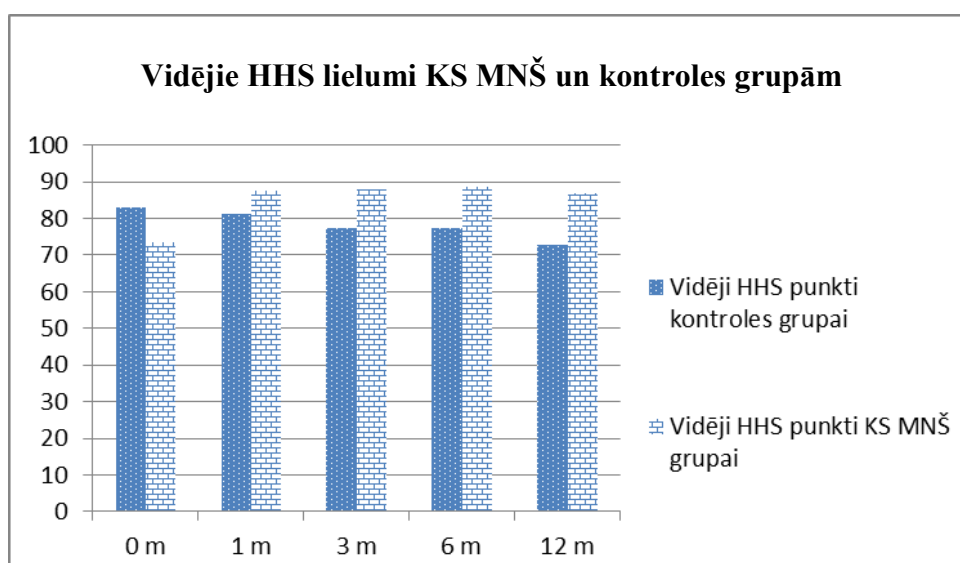
## HHS rezultāti KS-MNŠ grupai

	0 m	1 m	3 m	6 m	12 m
<b>Vidēji HHS punkti</b>	73,65	87,65	88,06	88,75	86,97
<b>Standartnovirze</b>	10,79	7,72	8,35	9,04	11,33

## HHS rezultāti kontroles grupai

	0 m	1 m	3 m	6 m	12 m
<b>Vidēji HHS punkti</b>	83,00	81,5	77,54	77,64	73,00
<b>Standartnovirze</b>	12,31	9,16	12,95	14,00	16,01

Pēc 12 mēnešiem no KS-MNŠ ievadišanas vidēji pacientu stāvoklis bija uzlabojies par 13,32 HHS punktiem. Kontroles grupas pacientiem tika novērota OA simptomu progresēšana, kas atspoguļojās HHS punktu samazinājumā. Sakarā ar klīnisko simptomu pasliktināšanos 2 pacientiem no kontroles grupas 12 mēnešu novērojuma periodā bija nepieciešams veikt endoprotezēšanas operāciju. Tie tika izslēgti no kontroles grupas. Kontroles grupas pacientiem pēc 12 mēnešiem klīniskais stāvoklis bija pasliktinājies par 10 HHS punktiem (31.attēls).

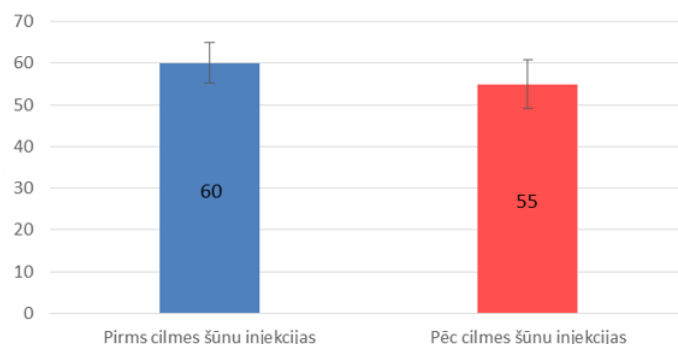


31. attēls. Vidējie HHS lielumi KS MNŠ un kontroles grupām

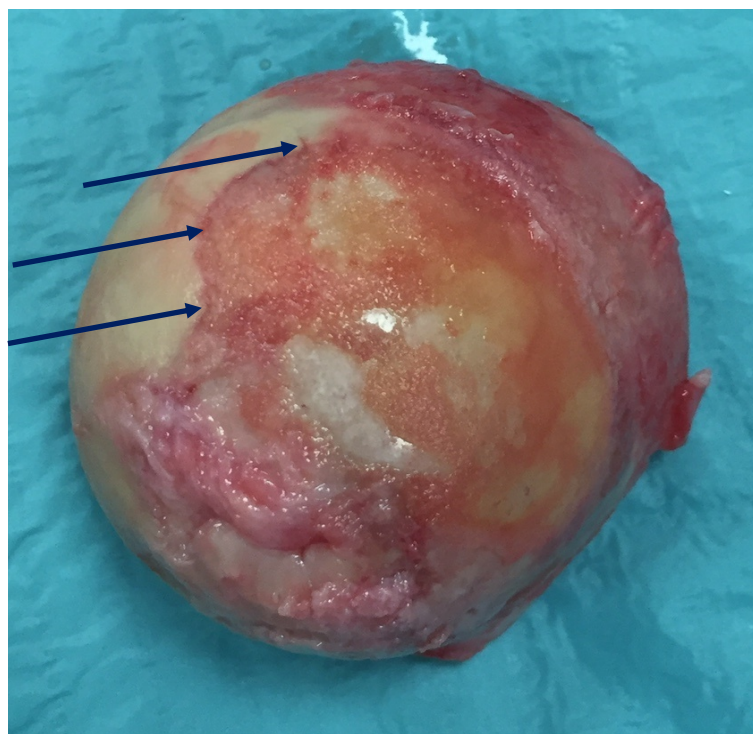
### 3.2.2. MR izvērtēšana

Darba ietvaros tika izvērtēti 17 pacientu MR attēli pirms un 6–7 mēnešus pēc KS-MNŠ intraartikulāras injekcijas gūžas locītavā. 10 pacientu MR izmeklējumus dažādu iemeslu dēļ izvērtēt nebija iespējams. Kontroles grupas pacientiem MR izmeklēšana netika veikta.

Izvērtējot ciskas kaula galviņas un *acetabulum* artikulārā skrimšļa zudumu, varēja konstatēt: pirms KS-MNŠ injekcijas skrimšļa zudums bija 204 punkti, 6 mēnešus pēc injekcijas skrimšļa zudums bija 192 punkti. Tātad skrimšļa zudums pēc punktu vērtējuma pēc cilmes šūnu injekcijas bija uzlabojies par 12 punktiem jeb 5%.



32. attēls. *Acetabulum* un ciskas kaula galviņas artikulārā skrimšļa stāvoklis pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas

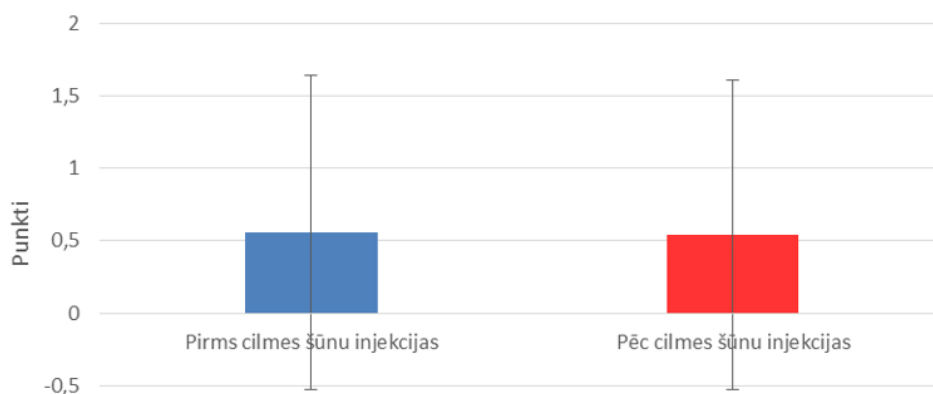


33. attēls. ♦ Augšstilba kaula galviņa 3 gadus pēc KS MNŠ injekcijas. Skrimšļa defekts robežojas ar neizmainītu skrimslī

Klīniskais piemērs: pacientei SJ 57 g.v. 3 gadus pēc KS-MNŠ ievadīšanas sakarā ar OA simptomu pieaugšanu veikta endoprotezēšana. Endoprotezēšanas operācijas laikā rezecētajā augšstilba kaula galviņā vērojamas skrimšļa defektu zonas līdz subhondrālajam kaulam un vietām pilnībā saglabāts skrimslis.

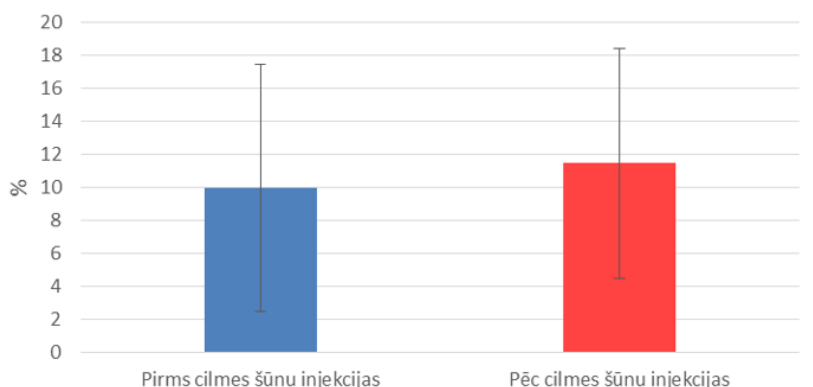


Izvērtējot kaulu smadzeņu tūsku, maksimālais punktu skaits pirms KS-MNŠ injekcijas bija 95 punkti, 6 mēnešus pēc injekcijas kaulu smadzeņu tūskas rādītājs bija 92 punkti. Tātad kaulu smadzeņu tūska pēc cilmes šūnu injekcijas bija uzlabojusies par 3 punktiem jeb 1%.



**34. attēls. Kaulu smadzeņu tūskas izvērtējums pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas**

Izvērtējot subhondrālas cistas 17 pacientiem, punktu skaits pirms KS-MNŠ injekcijas bija 34 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas – 39 punkti. Tātad subhondrālas cistas novērojuma periodā bija pasliktinājušās par 5 punktiem jeb 1,5%.



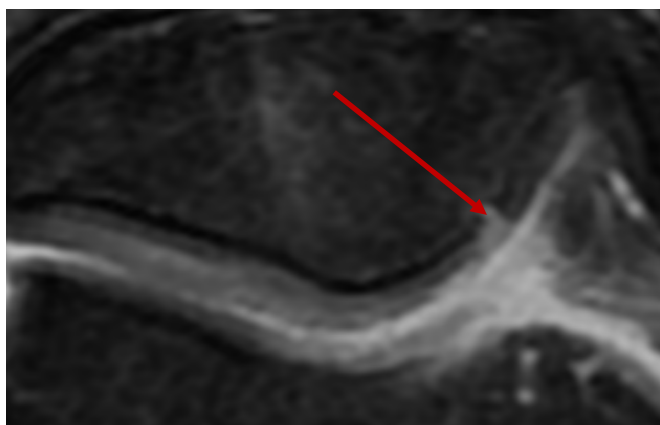
**35. attēls. Subhondrālo cistu izvērtējums pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas**

Pirms KS-MNŠ injekcijas *labrum* bojājumiem bija 134 punkti, 6 mēnešus pēc injekcijas – 135 punkti. Tātad *labrum* stāvoklis pēc cilmes šūnu injekcijas bija pasliktinājies par 1 punktu jeb 0,5%. Novērotā atšķirība starp grupām pēc Hī kvadrāta testa ir statistiski ticama ( $p < 0,05$ ).

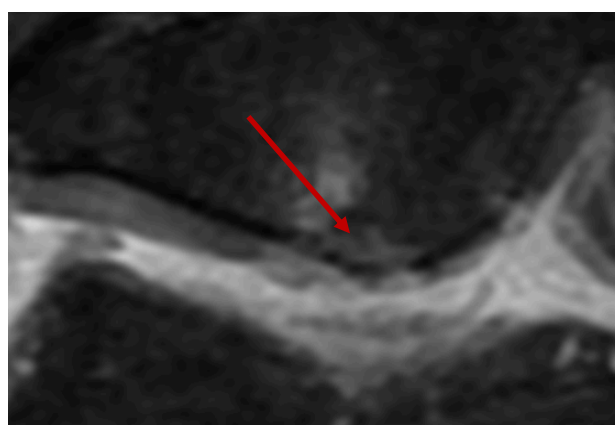
### 3.3. Klīnisko gadījumu piemēri

#### 1. Klīniskais piemērs.

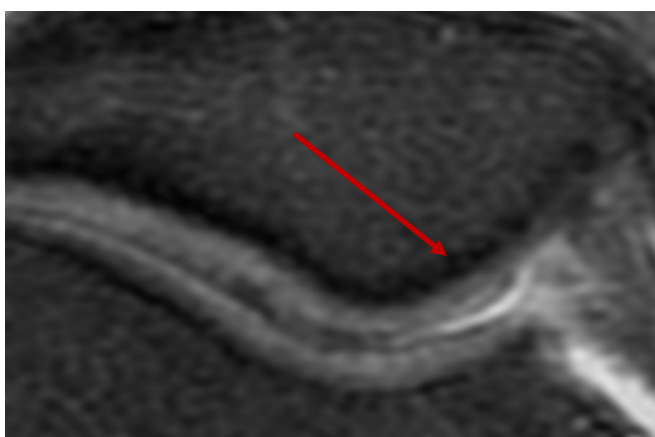
62 gadus veca sieviete ar K-L III stadijas OA. MR skenēšanā (35. un 36. attēls) rāda patellārā skrimšļa defektu, kas atbilst WORMS 3. MR skenēšana (37. un 38. attēls) 7 mēnešus pēc KS-MNŠ injekcijas. Novēroja skrimšļa atjaunošanos uz WORMS 0. Kopējā KOOS vērtējums pēc 12 mēnešiem uzlabojās par + 28 ballēm.



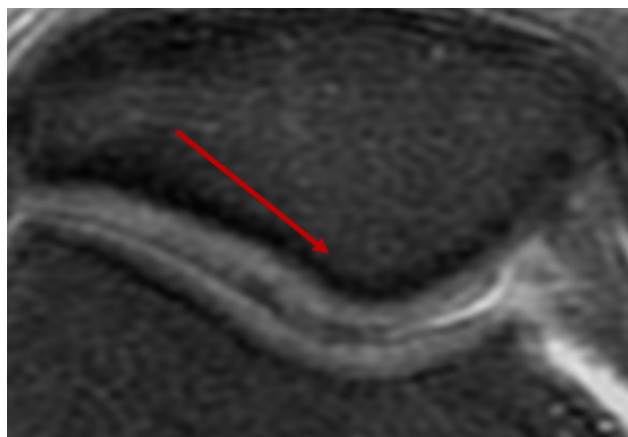
35. attēls. ♦ Patellārā skrimšļa mediālās fasetes defekts pirms terapijas



36. attēls. ♦ Patellārā skrimšļa defekts pola rajonā pirms terapijas



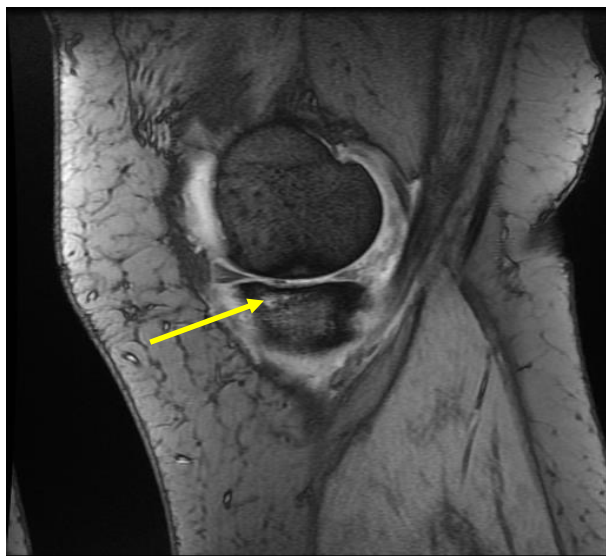
37. attēls. ♦ Skrimšļa atjaunošanās patellas mediālās fasetes virsmā 6 mēnešus pēc KS-MNŠ injekcijas



38. attēls. ♦ Skrimšļa atjaunošanās pola rajonā 6 mēnešus pēc KS-MNŠ injekcijas

## 2. Klīniskais piemērs.

56 gadus veca sieviete ar K-L III stadijas OA. MR skenēšana (39. attēls) rāda lielā liela kaula kaulu smadzeņu tūska, kas atbilst WORMS 3 un sinovītam 3. MR skenēšana (40. attēls) 6 mēnešus pēc KS-MNŠ injekcijas. Kaula smadzeņu tūska samazinājusies uz WORMS 0 un sinovīts – uz WORMS 1. Kopējā KOOS skala pēc 12 mēnešiem uzlabojusies par + 25 punktiem.



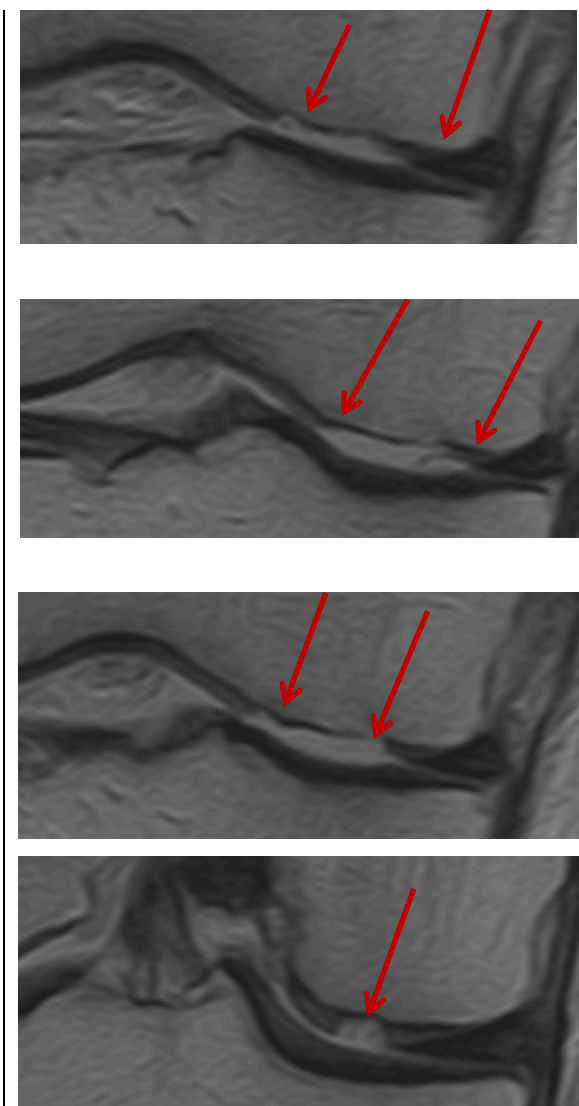
39. attēls. ♦ Kaulu tūska pirms terapijas.



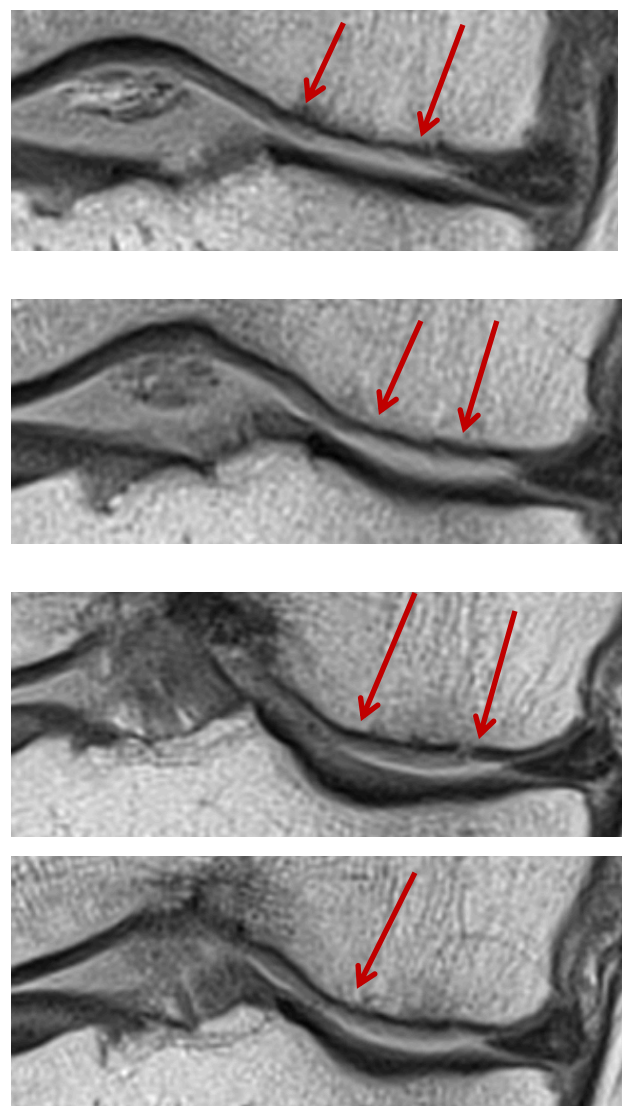
40. attēls. ♦ Kaulu tūskas samazināšanās 6 mēnešus pēc KS-MNŠ injekcijas.

### 3. Klīniskais piemērs.

69 gadus vecs vīrietis sūdzas par hroniskām sāpēm labajā ceļā locītavā. Pēc rtg-grammas labās ceļa locītavai 3. pakāpes OA pēc Kellgren-Lawrence skalas. Pacientam KS MNŠ iegūtas no iegurņa kaula un injicētas labajā ceļa locītavā. MR izmeklējumā pirms KS MNŠ terapijas (attēlu sērija 41 ) Femur mediālā kondiļa centrālās daļas defekts WORMS 5 (multiplas pilna biezuma zonas, kas skar vairāk kā 75% no subreģiona ). MR izmeklējums 7 mēnešus pēc KS MNŠ terapijas (attēlu sērija 42) bojājums mazinājies līdz WORMS 3 (multiplas parciāla defekta zonas, kas skar mazāk kā 75% no subreģiona). KOOS skala uzlabojusies par 22 punktiem.



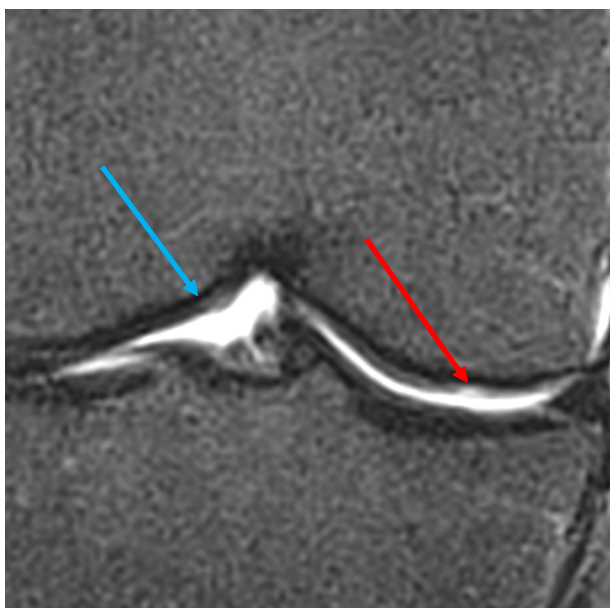
Attēlu sērija 41. MRI pirms KS MNŠ terapijas.



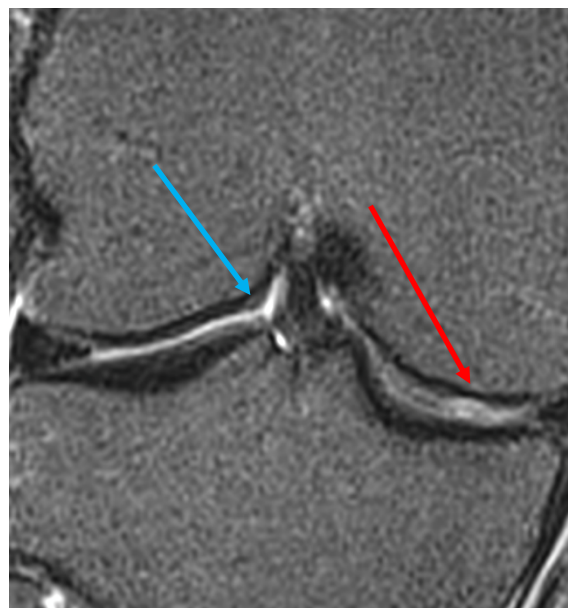
Attēlu sērija 42. MRI 6 mēnešus pēc KS MNŠ terapijas.

#### 4. Klīniskais piemērs.

71 gadu veca sieviete sakarā ar sāpēm ceļa locītavā pie slodzes. Pēc rtg-grammas labās ceļa locītavai 3. pakāpes OA pēc Kellgren-Lawrence skalas. KS-MNŠ ievadītas ceļa locītavā. MR izmeklējums pirms KS MNŠ terapijas (attēls 43) skrimšļa defekts tibijas mediālajā kondila virsmā WORMS 2.5 (pilna biezuma fokāls defekts < par 1 cm lielākajā izmērā). Palielināts šķidruma daudzums WORMS 1 locītavā. Attēls 45: 6 mēnešus pēc KS MNŠ terapijas skrimšļa bojājums mazinājies uz WORMS 1 – (skrimslis normāla biezuma, paaugstinātu signāla intensitāti šķidruma jūtīgajās sekvencēs). Samazinājies šķidruma daudzums ceļa locītavā uz WORMS 0. KOOS skala uzlabojusies par 22 punktiem.



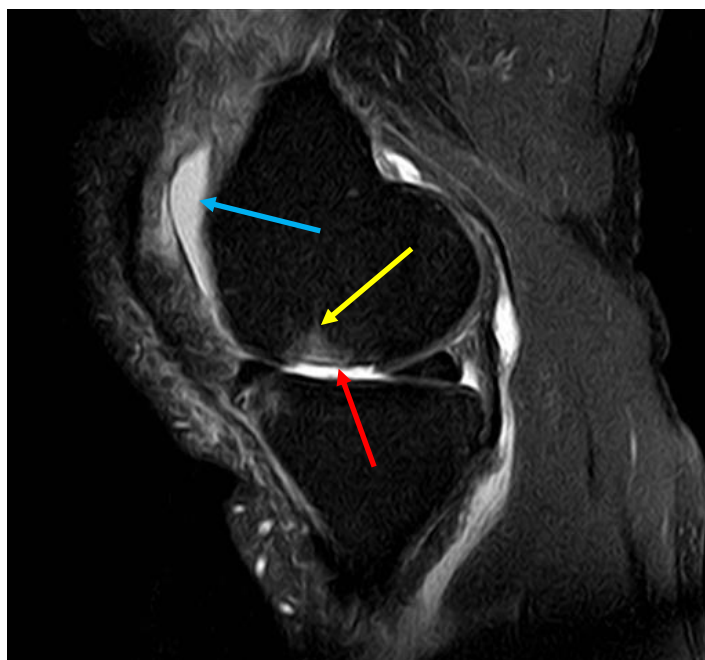
43. attēls. Skrimšļa defekts ♦ un palielināts šķidruma daudzums ♦ locītavā pirms terapijas uzsākšanas.



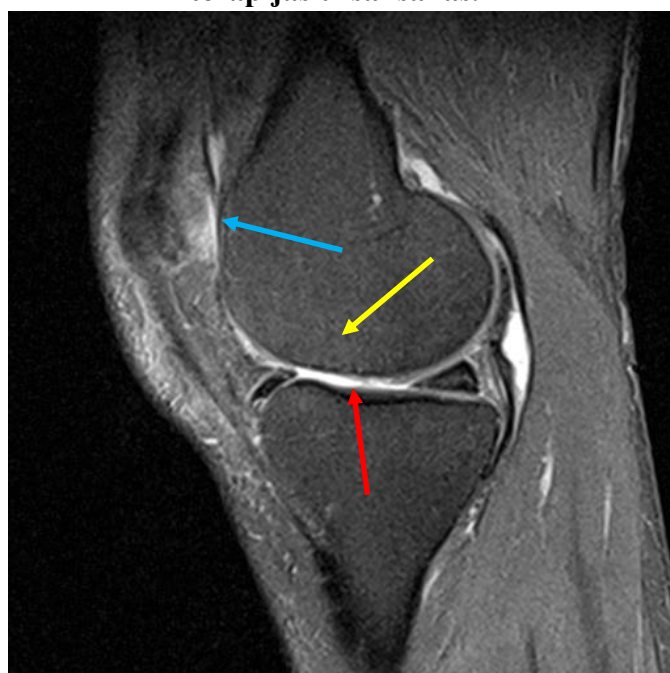
44. attēls. Skrimšļa defekta ♦ un šķidruma mazināšanās ♦ 6 mēnešus pēc terapijas.

## 5. Klīniskais piemērs.

71gadu vecs vīrietis sūdzas par sāpēm labajā ceļa locītavā. MR izmeklējumā (attēls 45) konstatē femur mediālā kondila skrimšļa virsmas bojājumu atbilstoši WORMS 4. Kaulu smadzeņu tūska atbilstoši WORMS 2, un palielinātu locītavas šķidruma daudzumu WORMS 3. 6 mēnešus pēc KS-MNŠ ievadīšanas (attēls 46) vērojama skrimšļa bojājuma mazināšanās uz WORMS 1, kaulu smadzeņu tūska pilnībā izzudusi, samazinājies locītavas šķidruma daudzums uz WORMS 1. KOOS skalas punktu summa pieaugusi par 18 punktiem.



45. attēls. Skrimšļa defekts ♦, kaulu smadzeņu tūska ♦ un palielināts šķidruma daudzums ♦ pirms terapijas uzsākšanas.



46. attēls. Skrimšļa defekta ♦, kaulu smadzeņu tūska ♦, un šķidruma daudzuma ♦ mazināšanās 6 mēnešus pēc KS-MNŠ ievadīšanas.



## 4. Diskusija

### 4.1. Šūnu materiāla īpašības

MCŠ var izolēt no vairākiem cilvēka organisma avotiem, piemēram, kaula smadzenēm, taukaudiem, sinoviālās membrānas, sinoviālā šķidrums, nabassaites asinīm, periosta, dermas, trabekulārā kaula, infrapatellāriem taukaudiem, locītavas skrimšļa u. c. (Filardo et al., 2013; Perdisa et al., 2015). Starp tiem visbiežāk klīniskajā praksē lieto šūnas, kas iegūtas no kaula smadzenēm vai taukaudiem. Pēc ekstrakcijas MCŠ var pavairot kultivējot, vai tās var lietot kā šūnu koncentrātu. Kultivētām šūnām ir raksturīgs lielāks homogēno šūnu skaits, savukārt koncentrēto šūnu ir mazāk un tā ir heterogēnas, bet tās atrodas to oriģinālajā audu nišā, tādēļ to efekts, iespējams, ir labāks (Filardo et al., 2016).

Vispiemērotākā stratēģija joprojām nav skaidra. MCŠ, kas ekstrahētas no taukaudiem, ir vairāk salīdzinājumā ar tām, kas aspirētas no kaula smadzenēm. Neskatoties uz MCŠ lielāko skaitu taukaudos, atsevišķos pētījumos ir pierādīts, ka KS-MCŠ spēj producēt vairāk kolagēna II un sulfatētos glikozaminoglikānus, kas var veicināt labāku skrimšļa ekstracelulārās matricē veidošanos (Afizah et al., 2007; Frisbie, et al., 2007). Vairums kaula smadzeņu cilmes šūnu pieder hematopoētiskai līnijai, bet MCŠ, kas spējīgas diferencēties kaula, skrimšļa un sinoviālos audos, ir ļoti maz (Centeno et al., 2014). Aprēķinātais MCŠ sastopamības biežums KS mononukleāro šūnu populācijās variē robežās no 0,0017 līdz 0,034% (Alvarez-Viejo et al., 2013). Viegļā piekļuve mononukleāro šūnu frakcijai, kas satur visas kaula smadzeņu cilmes šūnas (KSCŠ), izmantojot kaula smadzeņu koncentrēšanu, ļauj tās sekmīgi izmantot klīniskajā praksē.

Šūnu daudzuma korelācija ar klīnisko ietekmi ir aktīvi diskusijas temati visās nozarēs, kurās izmanto MCŠ. Līdz šim nav skaidras atbildes. Mēs novērojām iegūtā šūnu daudzuma nevienmērīgu sadalījumu ( $8,3 \times 10^6$  līdz  $158,79 \times 10^6$ ) starp pacientiem. Ekstrahētais mononukleāro šūnu materiāls varēja būt atkarīgs no pacienta individuālā stāvokļa vai kaula smadzeņu iegūšanas un šūnu apstrādes kvalitātes. Iepriekšējā pētījumā par KS-MNŠ apstrādes efektivitāti tika konstatēta līdzīga mononukleāro šūnu daudzuma variācija (E. Jakobsons, 2013). Nebija vērojama izteikta korelācija starp izmantoto mononukleāro šūnu daudzumu un klīnisko uzlabojumu 12 mēnešu laikā, kaut arī atsevišķai ceļa locītavas pacientu grupai tā bija statistiski ticama 12 mēnešu periodā.

Pētnieku grupa Jo vadībā izmantoja no taukaudiem iegūtas MCŠ (T-MCŠ). 18 pacientus ar ceļa osteoartrītu iedalīja 3 grupās un ārstēja ar dažādām MCŠ devām:  $1 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^7$  un  $1 \times 10^8$  šūnas. Tika novērota rezultātu lielāka uzlabošanās augstas devas grupai (Jo et al., 2014).

Lielākā pētāmo grupa un plašāks izmantoto šūnu daudzumu diapazons varētu palīdzēt atrast optimālos šūnu devu modeļus, lai sasniegtu labākos klīniskos rezultātus.



Vairumā klīnisko pētījumu ir pierādīts KSCŠ lietošanas klīniskais ieguvums izolētu skrimšļa bojājumu un OA pacientu ārstēšanā neatkarīgi no šūnu avota, indikācijas vai lietošanas metodes, turklāt labāki rezultāti tika sasniegti grupā, kur pacienti bija jaunāki, viņiem bija zemāks KMI, mazāks bojājuma izmērs un agrīnākas OA stadijas (Gupta et al., 2012; Jo et al., 2014). Netika ziņots par nevēlamu blakusparādību esamību, kas būtu skaidri saistīta ar ārstēšanu (Filardo et al., 2016). Gobi ar līdzstrādniekiem izmantoja transplantācijai ar kaula smadzeņu aspirāta koncentrātu (KSAK) pārklātu kolagēna matrici 15 pacientiem, kas operēti IV pakāpes ceļa skrimšļu bojājumu dēļ. Tika ziņots par ievērojamu uzlabojumu visās skalās, un īpaši uzlabojās KOOS rādītāji par aptuveni 20 ballēm (Gobbi et al., 2011).

Salīdzinot klīnisko efektu, kas mērīts ar KOOS skalu, mēs konstatējām līdzīgu uzlabojuma līmeni kā *Kristin S. Oliver* ar līdzstrādniekiem (Oliver et al., 2015). Aptuveni par 10 ballēm augstāku uzlabojuma līmeni ziņoja Kims J. D. ar līdzstrādniekiem. Abas komandas izmantoja KSAK un lipoaspirāta kombināciju, kuru injicēja OA skartās ceļa locītavās (Kim et al., 2014).

Mūsu pacientu grupas vērtējumu rezultāti rāda statistiski nozīmīgu sāpju samazinājumu. KOOS un KSS vērtējuma uzlabojums par aptuveni 20 ballēm joprojām turpinājās 12. novērošanas mēnesī. Labvēlīgās ietekmes maksimums, piemēram, sāpju un OA simptomu samazināšanās un ikdienas aktivitāšu uzlabošanās, tika sasniegts pirmajā mēnesī pēc procedūras, un tas saglabājās tajā pašā līmenī vai nedaudz samazinājās 12 mēnešu laikā novērošanas periodā. Neskatoties uz to, dzīves kvalitāte uzlabojās nepārtraukti un sasniedza savu maksimumu 12. mēnesī. Lielāko uzlabojumu novēroja ceļa locītavas sāpju ziņā. Mazāko uzlabojumu novēroja OA simptomu, piemēram, stīvuma un locītavas krepitācijas, ziņā. Tomēr mūsu pacientu grupā nevēroja uzlabojuma korelāciju ar vecumu vai OA K-L stadiju.

Senteno ar līdzstrādniekiem savā pētījumā analizēja lielāko pacientu materiālu – 681 pacientus un 840 ceļa locītavas. Šis pētījums parādīja gan ceļa sāpju samazinājumu, gan funkcionālo uzlabojumu pēc KSAK, kas attīrīts un bagātināts ar PRP un taukaudiem, izmantošanas OA ārstēšanā. Tomēr tika ziņots par vairākām nevēlamām blakusparādībām, piemēram, ceļa sāpēm un tūsku, gan grupā, kur izmantoja tikai KSAK, gan grupā, kur izmantoja KSAK kopā ar taukaudiem. Netika konstatētas atšķirības starp grupām klīniskā uzlabojuma ziņā. Mūsu pētījumā kaula smadzeņu aspirāts tika apstrādāts, lai izolētu mononukleārās šūnas un mazinātu piesārņojumu ar eritrocītiem un eritrocītu lizātu. Mēs pieņemam, ka šūnu suspensijas attīrīšana ir iemesls, kāpēc nenovēroja tādas blakusparādības kā tūska un sāpes pēc šūnu injekcijas. Tāpat Senteno ar līdzstrādniekiem analizēja vairāk nekā 160 pacientu grupu ar gūžas locītavas osteoartrītu, kas tika ārstēts ar KSAK, un, līdzīgi kā mūsu gūžas locītavas pacientu grupā, tika konstatēts klīniskais uzlabojums par 6,4 Oksfordas gūžas vērtējuma punktiem 12 mēnešu periodā, kas aptuveni saskan ar mūsu konstatēto 13 punktu uzlabojumu HHS skalā (Centeno et al., 2014).

Literatūra, kurā aprakstīta dabiska ceļa OA progresija, rāda: ja OA process ir sācies, progresija ir nenovēršama. Framingama (*Framingham*) osteoartrīta pētījumā ar 869 indivīdiem ir ziņots par ceļa osteoartrīta K-L progresēšanas ātrumu 3% līdz 4% gadā vīriešiem un sievietēm (Felson et al., 1995). Citā pētījumā ar 942 pacientiem, kurus novēroja 4 gadus, tika secināts: locītavas spraugas platuma sašaurināšanās ir saistīta ar sāpju pieaugumu atbilstoši KOOS vērtējumam. Arī dabiskā locītavas spraugas sašaurināšanās gaita ceļa OA pacientiem ir pētīta vairākos gadījumos (Mazzuca et al., 2001; Bingham et al., 2006). Ir ziņota aprēķinātā locītavas spraugas sašaurināšanās no 0,1 līdz 0,3 mm/gadā, tomēr šie dati ir mainīgi. Mūsu terapijas pacientu grupā mēs nenovērojam locītavas spraugas sašaurināšanos 12 mēnešu ilgajā novērošanas periodā, bet gūžas locītavas kontroles grupā bija vērojama skalu rezultātu pasliktināšanās atbilstoši OA dabiskajai progresijai.

#### **4.2. Magnētiskās rezonanses izmeklējumi**

Jon-Gon Kohs (*Yong-Gon Koh*) izmantoja no taukaudiem iegūtas kultivētas mezenhimālās cilmes šūnas (MCS) pacientiem ar ceļa OA. Šī pētījuma rezultāti, kurus analizēja ar MR, izmantojot WORMS vērtējumu, uzrādīja uzlabojumu no 60,0 ballēm uz 48,3 ballēm ( $p < 0,001$ ). Īpaši ievērojamas bija skrimšļa izmaiņas WORMS vērtējumā, tās uzlabojās no 28,3 ballēm uz 21,7 ballēm ( $p < 0,001$ ) (Koh et al., 2013).

Arī mūsu MR dati pēc WORMS vērtējuma norādīja uz nozīmīgu sinoviālā izsvīduma un kaula smadzeņu tūskas samazinājumu. Dažiem indivīdiem novēroja skrimšļa virsmas atjaunošanos, bet vairumā gadījumu tas netika konstatēts. Līdzīga tendence tika konstatēta gūžas locītavas MR, izmeklējot ar SHOMRI skalu. Kaula smadzeņu tūska parasti ir saistīta ar sāpēm un deģenerācijas procesa aktivitāti (Lee et al., 2015). Kaula smadzeņu veseluma zudums traucē locītavas skrimšļa atjaunošanos un veicina ātrāku deģenerāciju.

Tomēr kontroles grupas trūkums ierobežo iespēju novērtēt MR izmaiņas pēc lietotās ārstēšanas. Salīdzināšanai var tikt ņemta vērā dabiskā osteoartrīta progresēšanas vēsture. Reinalds J. ar līdzstrādniekiem ziņoja, ka, ceļa osteoartrītam dabiski progresējot, MR var konstatēt skrimšļa defektus ar atbilstošu skrimšļa tilpuma zudumu 3,8% un 6,1% 6. un 24. mēnesī (Raynauld et al., 2004). Citā pētījumā 33% pacientu ar ceļa osteoartrītu pasliktinājās skrimšļa defekta vērtējums, bet 37% pacientu novēroja uzlabojumu 2 gadu periodā (Ding et al., 2006). Devisa-Taka un līdzstrādnieku pētījums rāda, ka skrimšļa defekta vērtējuma rezultāts pazeminājās pat 81% pacientu 2 gadu periodā, un uzlabojumu novēroja tikai 4% (Davies-Tuck et al., 2008). Mūsu pētījumā skrimšļa stāvoklis bija uzlabojies 37,93% pacientu, tomēr tālāka deģenerācija notika tikai 6,9% gadījumu, bet pārējiem nebija nekādu izmaiņu.

Salīdzinot literatūras datus par dabisku ceļa un gūžas locītavu osteoartrīta progresēšanu, kā rāda MR izmeklējumi, mēs nevaram tiešā veidā secināt, ka locītavu struktūru stāvokļa uzlabojums bija saistīts ar izmantoto ārstēšanas metodi. Tomēr šķiet, ka KS-MNŠ injekcija var palēnināt skrimšļa deģenerācijas progresēšanu (Oak et al., 2013). Salīdzinot mūsu rezultātus par dabisku OA progresēšanu ar literatūrā atrodamajiem, var secināt, ka mūsu iegūtie rezultāti norāda uz skaidru un ievērojamu OA klīnisko pazīmju un audu deģeneratīvo izmaiņu uzlabojumu. Tādēļ visticamāk KS-MNŠ injekcija ir saistīta ar šiem uzlabojumiem.

### **4.3. HS un KS-MNŠ grupu salīdzinājums**

HS terapijas ietekme uz OA ārstēšanu ir labi zināma un dokumentēta (Gobbi et al., 2016). Nesen veiktajās HS injekciju, kas lietotas viegla līdz vidēja ceļa OA ārstēšanai, klīniskās efektivitātes meta-analīzēs ziņots, ka terapeitiskais efekts bija neliels ar maksimumu aptuveni 6–8 nedēļās, un tas saglabājās līdz 6 mēnešiem bez jebkādam smagām blakusparādībām (Friedenstein et al., 1966; Insall, 1989). Mūsu vērtējumu rezultāti kontroles grupā uzrādīja uzlabojumu par aptuveni 20 ballēm 1–3 mēnešos ar sekojošu pasliktināšanos līdz 10 punktiem, un tas saglabājās nemainīgs līdz 12 mēnešiem. Šie dati visumā atbilst pētījumiem par HS klīnisko efektivitāti, bet uzrādīja pat ilgāku klīnisko efektu noturību, nekā ziņots metaanalīzēs. Tas ļāva mums pieņemt, ka, paplašinot pētījuma grupas, atšķirība starp KS-MNŠ grupu un hialuronskābes grupu klīniskā efekta 6-12 mēnešu periodā palielinātos (Bannuru et al., 2011; Navarro-Sarabia et al., 2011; Trigkilidas et al., 2013; Richette et al., 2015).

HS un KS-MNŠ grupas salīdzinājums parādīja skaidru KS-MNŠ grupas pārkumu KOOS sāpju apakšskalas rezultātos. Citas apakšskalas arī uzrādīja augstāku uzlabojuma līmeni KS-MNŠ grupā, bet bez statistiska nozīmīguma. Tikai KOOS simptomu apakšskala uzrādīja tendenci būt labāka HS grupā. Sāpju mazināšanās efekts varēja būt saistīts ar KS-MNŠ suspensijā esošo MNŠ pretiekaisuma iedarbību, tomēr locītavu stīvumu, kuru parasti izraisa osteofīti, iekaisuma procesu mazināšana locītavā varēja ietekmēt mazāk. Lielāks sāpju remdēšanas ilgums KS-MNŠ pacientu grupai pret HS grupu norāda, ka bijusi reģeneratīvā ietekme uz locītavu veidojošajiem audiem, un tādēļ mēs varam pieņemt, ka pacientu grupā, kas ārstēti ar KS-MNŠ, novēroja gan pretiekaisuma, gan reģeneratīvu iedarbību.

## 5. Ierobežojumi

Šajā pētījumā nebija MR kontroles grupas. Lai izvērtētu skrimšļa pārmaiņas, nepieciešams MR attēlus visiem iegūt pēc viena algoritma. Bieži MR izmeklējuma attēli nebija iegūti visās plaknēs, respektīvi, izmeklējums nebija veikts sagitālā griezumā, tas sarežģīja iespēju kvalitatīvi izvērtēt struktūru izmaiņas.

Pacientu subjektīvā pašnovērtēšanas procesā lomu varēja spēlēt placebo efekts. Dažas ar vērtējuma palīdzību mērītās atšķirības nebija statistiski nozīmīgas rezultātu lielā mainīguma dēļ. Protams, lielāks pacientu skaits un ilgāks novērošanas periods varētu uzlabot mūsu secinājumu ticamību un palīdzēt iegūt norādes par faktoriem, kas ietekmē terapijas iznākumu.

## 6. Secinājumi

KS-MNŠ intraartikulāra injekcija ir droša manipulācija bez blakusparādībām 12 mēnešu ilgā novērošanas periodā.

KS-MNŠ injekcija mazina ceļa un gūžas II–III stadijas osteoartrīta simptomus un daļēji mazina locītavas skrimšļa, subhondrālā kaula un sinoviālā apvalka deģeneratīvās izmaiņas.

Ceļa locītavas osteoartrīta ārstēšanai ar KS-MNŠ ir raksturīgs labāks atsāpinošs efekts ilgtermiņā salīdzinājumā ar hialuronskābi.

## 7. Darba praktiskais lietojums

1. Pētījuma rezultāti ļauj secināt, ka pacienti, kam konstatēts gūžas vai ceļa locītavas OA sākuma stadijās, var tikt ārstēti ar KS-MNŠ injekcijām bojātajā locītavā, lai attālinātu nepieciešamību veikt endoprotezēšanas operāciju un samazinātu pret sāpju līdzekļu lietošanas apjomu. Tādējādi var samazināt pacientu invaliditāti un ietaupīt veselības aprūpes budžeta līdzekļus.
2. Darbā izmantotais multidisciplinārais sadarbības modelis starp traumatologiem ortopēdiem un šūnu transplantācijas laboratorijas biotehnoloģiju speciālistiem radījis priekšnoteikumus biotehnoloģijas jomas speciālistu iekļaušanai praktiskajā ortopēdijas profila pacientu veselības aprūpē.
3. Metodes tūlītēju lietojumu osteoartrīta pacientu ārstēšanā ierobežo salīdzinoši augstās izmaksas KS-MNŠ iegūšanai un vienīgās Latvijā Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Šūnu transplantācijas laboratorijas kapacitāte. Lai samazinātu izmaksas un padarītu pieejamu šo metodi plašam pacientu lokam, būtu nepieciešams izveidot specializētu centru ar laboratoriju šūnu izdālei un ambulatorās medicīnas dienas stacionāru, kur varētu griezties pacienti ar agrīnām osteoartrīta stadijām, lai saņemtu ārstēšanu, izmantojot šūnu terapiju.

## Literatūras saraksts

- Advancing Science & Education of the Prevention & Treatment of Cartilage Disease Worldwide. 2018. Pieejams: <<https://cartilage.org/>>. [Skatīts 10/12/2018].
- Afizah, H., Yang, Z., Hui, J.H.P., Ouyang, H.-W., Lee, E.-H. 2007. A comparison between the chondrogenic potential of human bone marrow stem cells (BMSCs) and adipose-derived stem cells (ADSCs) taken from the same donors. *Tissue Engineering*, 13(4), pp. 659–666.
- Altman, R.D., Gold, G.E. 2007. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. *Osteoarthritis and Cartilage*, 15 Suppl A, pp. A1-56.
- Alvarez, C., Chicheportiche, V., Lequesne, M., Vicaut, E., Laredo, J.-D. 2005. Contribution of helical computed tomography to the evaluation of early hip osteoarthritis: a study in 18 patients. *Joint Bone Spine*, 72(6), pp. 578–584.
- Alvarez-Viejo, M., Menendez-Menendez, Y., Blanco-Gelaz, M.A., Ferrero-Gutierrez, A., Fernandez-Rodriguez, M.A., Gala, J., Otero-Hernandez, J. 2013. Quantifying mesenchymal stem cells in the mononuclear cell fraction of bone marrow samples obtained for cell therapy. *Transplantation Proceedings*, 45(1), pp. 434–439.
- Appelboom, T., Emery, P., Tant, L., Dumarey, N., Schoutens, A. 2003. Evaluation of technetium-99m-ciprofloxacin (Infecton) for detecting sites of inflammation in arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 42(10), pp. 1179–1182.
- Bannuru, R.R., Natov, N.S., Dasi, U.R., Schmid, C.H., McAlindon, T.E. 2011. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 19(6), pp. 611–619.
- Bingham, C.O., Buckland-Wright, J.C., Garnero, P., Cohen, S.B., Dougados, M., Adami, S., Clauw, D.J., Spector, T.D., Pelletier, J.-P., Raynald, J.-P., Strand, V., Simon, L.S., Meyer, J.M., Cline, G.A., Beary, J.F. 2006. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. *Arthritis and Rheumatism*, 54(11), pp. 3494–3507.
- Blum, B., Benvenisty, N. 2008. The tumorigenicity of human embryonic stem cells. *Advances in Cancer Research*, 100, pp. 133–158.
- Bornes, T.D., Adesida, A.B., Jomha, N.M. 2014. Mesenchymal stem cells in the treatment of traumatic articular cartilage defects: a comprehensive review. *Arthritis Research & Therapy*, 16(5), pp. 432.
- Burke, J., Hunter, M., Kolhe, R., Isales, C., Hamrick, M., Fulzele, S. 2016. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell based therapy for osteoarthritis. *Clinical and Translational Medicine*, 5.
- Cai, S., Yang, S., Zheng, F., Lu, M., Wu, Y., Krishnan, S. 2013. Knee joint vibration signal analysis with matching pursuit decomposition and dynamic weighted classifier fusion. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2013, pp. 904267.
- Caplan, A.I. 1991. Mesenchymal stem cells. *Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, 9(5), pp. 641–650.

- Caplan, A.I. 2008. All MSCs are pericytes? *Cell Stem Cell*, 3(3), pp. 229–230.
- Caplan, A.I., Dennis, J.E. 2006. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *Journal of Cellular Biochemistry*, 98(5), pp. 1076–1084.
- Centeno, C., Pitts, J., Al-Sayegh, H., Freeman, M., Centeno, C., Pitts, J., Al-Sayegh, H., Freeman, M. 2014. Efficacy of Autologous Bone Marrow Concentrate for Knee Osteoarthritis with and without Adipose Graft, Efficacy of Autologous Bone Marrow Concentrate for Knee Osteoarthritis with and without Adipose Graft. *BioMed Research International, BioMed Research International*, 2014, 2014, pp. e370621.
- Chen, A., Gupte, C., Akhtar, K., Smith, P., Cobb, J. 2012. The Global Economic Cost of Osteoarthritis: How the UK Compares. *Arthritis*, 2012, pp. 698709.
- Chen, W.C.W., Park, T.S., Murray, I.R., Zimmerlin, L., Lazzari, L., Huard, J., Péault, B. 2013. Cellular kinetics of perivascular MSC precursors. *Stem Cells International*, 2013, pp. 983059.
- Clohisy, J.C., Beaulé, P.E., Della Valle, C.J., Callaghan, J.J., Rosenberg, A.G., Rubash, H. 2014. *The adult hip: Hip preservation surgery*.
- Conaghan, P., Nelson, A.E. 2012. *Fast Facts: Osteoarthritis. 2nd edition*. Abingdon, United Kingdom: Health Press Limited.
- Cross, M., Smith, E., Hoy, D., Nolte, S., Ackerman, I., Fransen, M., Bridgett, L., Williams, S., Guillemin, F., Hill, C.L., Laslett, L.L., Jones, G., Cicuttini, F., Osborne, R., Vos, T., Buchbinder, R., Woolf, A., March, L. 2014. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(7), pp. 1323–1330.
- David D. Frisbie, DVM, PhD, Diplomate ACVSA, Brent A. Hague, DVM, Diplomate ACVSB, John D. Kisiday, PhD. 2007. STEM CELLS AS A TREATMENT FOR OSTEOARTHRITIS, pp. 39–42.
- Davies-Tuck, M.L., Wluka, A.E., Wang, Y., Teichtahl, A.J., Jones, G., Ding, C., Cicuttini, F.M. 2008. The natural history of cartilage defects in people with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 16(3), pp. 337–342.
- Ding, C., Cicuttini, F., Scott, F., Cooley, H., Boon, C., Jones, G. 2006. Natural History of Knee Cartilage Defects and Factors Affecting Change. *Archives of Internal Medicine*, 166(6), pp. 651–658.
- Jakobsons, I.C. 2013. Bone marrow mononuclear cell separation yield in myocardium infarction, coronary disease and type 2 diabetes and dilated cardiomyopathy patient groups. *Cytotherapy*, 15(4), pp. S31.
- Emadedin, M., Ghorbani Liastani, M., Fazeli, R., Mohseni, F., Moghadasali, R., Mardpour, S., Hosseini, S.E., Niknejadi, M., Moeininia, F., Aghahosseini Fanni, A., Baghban Eslaminejhad, R., Vosough Dizaji, A., Labibzadeh, N., Mirazimi Bafghi, A., Baharvand, H., Aghdami, N. 2015. Long-Term Follow-up of Intra-articular Injection of Autologous Mesenchymal Stem Cells in Patients with Knee, Ankle, or Hip Osteoarthritis. *Archives of Iranian Medicine*, 18(6), pp. 336–344.
- Felson, D.T., Lawrence, R.C., Dieppe, P.A., Hirsch, R., Helmick, C.G., Jordan, J.M., Kington, R.S., Lane, N.E., Nevitt, M.C., Zhang, Y., Sowers, M., McAlindon, T., Spector, T.D., Poole, A.R., Yanovski, S.Z., Ateshian, G., Sharma, L., Buckwalter, J.A., Brandt, K.D.,

- Fries, J.F. 2000. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Annals of Internal Medicine*, 133(8), pp. 635–646.
- Felson, D.T., Zhang, Y., Hannan, M.T., Naimark, A., Weissman, B.N., Aliabadi, P., Levy, D. 1995. The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis and Rheumatism*, 38(10), pp. 1500–1505.
- Filardo, G., Di Matteo, B., Di Martino, A., Merli, M.L., Cenacchi, A., Fornasari, P., Marcacci, M., Kon, E. 2015a. Platelet-Rich Plasma Intra-articular Knee Injections Show No Superiority Versus Viscosupplementation: A Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Sports Medicine*, 43(7), pp. 1575–1582.
- Filardo, G., Kon, E., Roffi, A., Di Matteo, B., Merli, M.L., Marcacci, M. 2015b. Platelet-rich plasma: why intra-articular? A systematic review of preclinical studies and clinical evidence on PRP for joint degeneration. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA*, 23(9), pp. 2459–2474.
- Filardo, G., Madry, H., Jelic, M., Roffi, A., Cucchiaroni, M., Kon, E. 2013. Mesenchymal stem cells for the treatment of cartilage lesions: from preclinical findings to clinical application in orthopaedics. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA*, 21(8), pp. 1717–1729.
- Filardo, G., Perdisa, F., Roffi, A., Marcacci, M., Kon, E. 2016. Stem cells in articular cartilage regeneration. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 11, pp. 42.
- Friedenstein, A.J. 1976. Precursor cells of mechanocytes. *International Review of Cytology*, 47, pp. 327–359.
- Friedenstein, A.J., Piatetzky-Shapiro, I.I., Petrakova, K.V. 1966. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *Journal of Embryology and Experimental Morphology*, 16(3), pp. 381–390.
- Gaillard, F. 2018. The ligamentum teres is located within the hip joint and is of dubious structural significance in the adult. It ranges from a well-formed structure in some to not being visualised in others. In the infant, it has a significant role so far as it t... *Radiopaedia* [online] Pieejams: <<https://radiopaedia.org/articles/ligamentum-teres-of-the-hip>>. [Skatīts 10/12/2018].
- Gelse, K., Olk, A., Eichhorn, S., Swoboda, B., Schoene, M., Raum, K. 2010. Quantitative ultrasound biomicroscopy for the analysis of healthy and repair cartilage tissue. *European Cells & Materials*, 19, pp. 58–71.
- Giles, W., Klippel, J.H. 2010. A National Public Health Agenda for Osteoarthritis 2010, pp. 62.
- Gobbi, A., Karnatzikos, G., Sankineani, S.R. 2014. One-step surgery with multipotent stem cells for the treatment of large full-thickness chondral defects of the knee. *The American Journal of Sports Medicine*, 42(3), pp. 648–657.
- Gobbi, A., Karnatzikos, G., Scotti, C., Mahajan, V., Mazzucco, L., Grigolo, B. 2011. One-Step Cartilage Repair with Bone Marrow Aspirate Concentrated Cells and Collagen Matrix in Full-Thickness Knee Cartilage Lesions: Results at 2-Year Follow-up. *Cartilage*, 2(3), pp. 286–299.
- Gobbi, A., Whyte, G.P. 2016. One-Stage Cartilage Repair Using a Hyaluronic Acid-Based Scaffold With Activated Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Compared With Microfracture. *The American Journal of Sports Medicine*, 44(11), pp. 2846–2854.



- Goodwin, D.W. 2011. MRI appearance of normal articular cartilage. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, 19(2), pp. 215–227.
- Graichen, H., Eisenhart-Rothe, R. von, Vogl, T., Englmeier, K.-H., Eckstein, F. 2004. Quantitative assessment of cartilage status in osteoarthritis by quantitative magnetic resonance imaging: technical validation for use in analysis of cartilage volume and further morphologic parameters. *Arthritis and Rheumatism*, 50(3), pp. 811–816.
- Groh, M.M., Herrera, J. 2009. A comprehensive review of hip labral tears. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, 2(2), pp. 105–117.
- Gupta, P.K., Das, A.K., Chullikana, A., Majumdar, A.S. 2012. Mesenchymal stem cells for cartilage repair in osteoarthritis. *Stem Cell Research & Therapy*, 3(4), pp. 25.
- Hani, A.F.M., Kumar, D., Malik, A.S., Ahmad, R.M.K.R., Razak, R., Kiflie, A. 2015. Non-invasive and in vivo assessment of osteoarthritic articular cartilage: a review on MRI investigations. *Rheumatology International*, 35(1), pp. 1–16.
- Harris, W.H. 1969. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 51(4), pp. 737–755.
- Hunter, D.J. 2015. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee. *New England Journal of Medicine*, 372(11), pp. 1040–1047.
- Jo, C.H., Lee, Y.G., Shin, W.H., Kim, H., Chai, J.W., Jeong, E.C., Kim, J.E., Shim, H., Shin, J.S., Shin, I.S., Ra, J.C., Oh, S., Yoon, K.S. 2014. Intra-Articular Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Proof-of-Concept Clinical Trial. *STEM CELLS*, 32(5), pp. 1254–1266.
- Insall, John N. 1989. Rationale of the Knee Society Clinical Rating System. *Clin Orthop Relat Res. Clinical orthopaedics and related research*, 248(248), pp. 13–4.
- Jones, J. 2018. The femur (plural: femora) is the longest, most voluminous and strongest bone in the human body. It is composed of the upper extremity, body and lower extremity and provides several muscular origins and insertions. Proximal portion The upper e... *Radiopaedia* [online] Pieejams: <<https://radiopaedia.org/articles/femur>>. [Skatīts 10/12/2018].
- Kellgren, J.H., Lawrence, J.S. 1957. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 16(4), pp. 494–502.
- Kijowski, R., Blankenbaker, D., Stanton, P., Fine, J., De Smet, A. 2006a. Arthroscopic validation of radiographic grading scales of osteoarthritis of the tibiofemoral joint. *AJR. American journal of roentgenology*, 187(3), pp. 794–799.
- Kijowski, R., Blankenbaker, D., Stanton, P., Fine, J., De Smet, A. 2006b. Correlation between radiographic findings of osteoarthritis and arthroscopic findings of articular cartilage degeneration within the patellofemoral joint. *Skeletal Radiology*, 35(12), pp. 895–902.
- Kim, J.-D., Lee, G.W., Jung, G.H., Kim, C.K., Kim, T., Park, J.H., Cha, S.S., You, Y.-B. 2014. Clinical outcome of autologous bone marrow aspirates concentrate (BMAC) injection in degenerative arthritis of the knee. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology: Orthopédie Traumatologie*, 24(8), pp. 1505–1511.
- Kishner, S. 2017. Hip Joint Anatomy: Overview, Gross Anatomy.

- Koh, Y.-G., Jo, S.-B., Kwon, O.-R., Suh, D.-S., Lee, S.-W., Park, S.-H., Choi, Y.-J. 2013. Mesenchymal stem cell injections improve symptoms of knee osteoarthritis. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery: Official Publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*, 29(4), pp. 748–755.
- Kon, E., Filardo, G., Drobic, M., Madry, H., Jelic, M., Dijk, N. van, Della Villa, S. 2012. Non-surgical management of early knee osteoarthritis. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA*, 20(3), pp. 436–449.
- Kornaat, P.R., Reeder, S.B., Koo, S., Brittain, J.H., Yu, H., Andriacchi, T.P., Gold, G.E. 2005. MR imaging of articular cartilage at 1.5T and 3.0T: comparison of SPGR and SSFP sequences. *Osteoarthritis and Cartilage*, 13(4), pp. 338–344.
- Kristjánsson, B., Honsawek, S. 2014. Current perspectives in mesenchymal stem cell therapies for osteoarthritis. *Stem Cells International*, 2014, pp. 194318.
- Latvijas gūžas unceļa locītavas endoprotezēšanas asociācijas dati, 2016. gada atskaite*. 2016.
- Lawrence, R.C., Felson, D.T., Helmick, C.G., Arnold, L.M., Choi, H., Deyo, R.A., Gabriel, S., Hirsch, R., Hochberg, M.C., Hunder, G.G., Jordan, J.M., Katz, J.N., Kremers, H.M., Wolfe, F., National Arthritis Data Workgroup. 2008. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis and Rheumatism*, 58(1), pp. 26–35.
- Lee, S., Nardo, L., Kumar, D., Wyatt, C.R., Souza, R.B., Lynch, J., McCulloch, C.E., Majumdar, S., Lane, N.E., Link, T.M. 2015. Scoring hip osteoarthritis with MRI (SHOMRI): A whole joint osteoarthritis evaluation system. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 41(6), pp. 1549–1557.
- Li, X., Majumdar, S. 2013. Quantitative MRI of articular cartilage and its clinical applications. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*, 38(5), pp. 991–1008.
- Losina, E., Daigle, M.E., Suter, L.G., Hunter, D.J., Solomon, D.H., Walensky, R.P., Jordan, J.M., Burbine, S.A., Paltiel, A.D., Katz, J.N. 2013. Disease-modifying drugs for knee osteoarthritis: can they be cost-effective? *Osteoarthritis and Cartilage*, 21(5), pp. 655–667.
- Mazzuca, S.A., Brandt, K.D., Dieppe, P.A., Doherty, M., Katz, B.P., Lane, K.A. 2001. Effect of alignment of the medial tibial plateau and x-ray beam on apparent progression of osteoarthritis in the standing anteroposterior knee radiograph. *Arthritis and Rheumatism*, 44(8), pp. 1786–1794.
- Mazzuca, S.A., Brandt, K.D., Schauwecker, D.S., Buckwalter, K.A., Katz, B.P., Meyer, J.M., Lane, K.A. 2004. Bone scintigraphy is not a better predictor of progression of knee osteoarthritis than Kellgren and Lawrence grade. *The Journal of Rheumatology*, 31(2), pp. 329–332.
- McAlindon, T.E., Bannuru, R.R., Sullivan, M.C., Arden, N.K., Berenbaum, F., Bierma-Zeinstra, S.M., Hawker, G.A., Henrotin, Y., Hunter, D.J., Kawaguchi, H., Kwoh, K., Lohmander, S., Rannou, F., Roos, E.M., Underwood, M. 2014. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, 22(3), pp. 363–388.
- Miller-Keane, Marie O'Toole. 2018. Pieejams: <<https://www.elsevier.com/books/miller-keane-encyclopedia-and-dictionary-of-medicine-nursing-and-allied-health/miller-keane/978-0-7216-9791-8>>. [Skatīts 08/16/2018].

- Nakamura, N., Hui, J., Koizumi, K., Yasui, Y., Nishii, T., Lad, D., Karnatzikos, G., Gobbi, A. 2014. Stem cell therapy in cartilage repair-culture-free and cell culture-based methods. *Scopus*.
- Naraghi, A., White, L.M. 2015. MRI of Labral and Chondral Lesions of the Hip. *American Journal of Roentgenology*, 205(3), pp. 479–490.
- Navarro-Sarabia, F., Coronel, P., Collantes, E., Navarro, F.J., Serna, A.R. de la, Naranjo, A., Gimeno, M., Herrero-Beaumont, G. 2011. A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(11), pp. 1957–1962.
- Neogi, T., Felson, D., Niu, J., Nevitt, M., Lewis, C.E., Aliabadi, P., Sack, B., Torner, J., Bradley, L., Zhang, Y. 2009. Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: results from two cohort studies. *BMJ*, 339, pp. b2844.
- Neves, E.B., Pino, A.V., Almeida, R.M.V.R. de, Souza, M.N. de. 2010. Knee bioelectric impedance assessment in healthy/with osteoarthritis subjects. *Physiological Measurement*, 31(2), pp. 207–219.
- Nurden, A.T., Nurden, P., Sanchez, M., Andia, I., Anitua, E. 2008. Platelets and wound healing. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library*, 13, pp. 3532–3548.
- Oak, S.R., Ghodadra, A., Winalski, C.S., Miniaci, A., Jones, M.H. 2013. Radiographic joint space width is correlated with 4-year clinical outcomes in patients with knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis and Cartilage*, 21(9), pp. 1185–1190.
- Oliver, K.S., Bayes, M., Crane, D., Pathikonda, C. 2015. Clinical Outcome of Bone Marrow Concentrate in Knee Osteoarthritis. *Journal of Prolotherapy*.
- Orth, P., Rey-Rico, A., Venkatesan, J.K., Madry, H., Cucchiarini, M. 2014. Current perspectives in stem cell research for knee cartilage repair. *Stem Cells and Cloning : Advances and Applications*, 7, pp. 1–17.
- Palmer, A.W., Guldborg, R.E., Levenston, M.E. 2006. Analysis of cartilage matrix fixed charge density and three-dimensional morphology via contrast-enhanced microcomputed tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(51), pp. 19255–19260.
- Paunipagar, B.K., Rasalkar, D. 2014. Imaging of articular cartilage. *The Indian Journal of Radiology & Imaging*, 24(3), pp. 237–248.
- Perdisa, F., Gosty, Ska, N., Roffi, A., Filardo, G., Marcacci, M., Kon, E. 2015. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Articular Cartilage: A Systematic Review on Preclinical and Clinical Evidence. *Stem Cells International*, 2015, pp. e597652.
- Peterfy, C.G., Gold, G., Eckstein, F., Cicuttini, F., Dardzinski, B., Stevens, R. 2006. MRI protocols for whole-organ assessment of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 14 Suppl A, pp. A95-111.
- Peterfy, C.G., Guermazi, A., Zaim, S., Tirman, P.F.J., Miaux, Y., White, D., Kothari, M., Lu, Y., Fye, K., Zhao, S., Genant, H.K. 2004. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 12(3), pp. 177–190.
- Pope, T., Beltran, J., Morrison, W., Wilson, D. 2015. Internal Derangement of the Knee.

- Qi, Y., Feng, G., Yan, W. 2012. Mesenchymal stem cell-based treatment for cartilage defects in osteoarthritis. *Molecular Biology Reports*, 39(5), pp. 5683–5689.
- Raynauld, J.P., Martel-Pelletier, J., Berthiaume, M.J., Labonté, F., Beaudoin, G., Guise, J.A.D., Bloch, D.A., Choquette, D., Haraoui, B., Altman, R.D., Hochberg, M.C., Meyer, J.M., Cline, G.A., Pelletier, J.P. 2004. Quantitative Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Knee Osteoarthritis Progression over Two Years and Correlation with Clinical Symptoms and Radiologic Changes. *Arthritis and Rheumatism*, 50(2), pp. 476–487.
- Richette, P., Chevalier, X., Ea, H.K., Eymard, F., Henrotin, Y., Ornetti, P., Sellam, J., Cucherat, M., Marty, M. 2015. Hyaluronan for knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of trials with low risk of bias. *RMD Open*, 1(1), pp. e000071.
- Riekstina, U., Cakstiņa, I., Ancāns, J. 2007. Cilmes šūnas un šūnu terapijas iespējas. *Latvijas Ārsts*, Latvijas Ārsts, (5), pp. 56.
- Robertsson, O., Lidgren, L., Sundberg, M., W-Dahl, A. 2017. *The Swedish Knee Arthroplasty Register Annual Report 2017*.
- Robertsson, O., Sundberg, M., Lidgren, L., W-Dahl, A. 2016. *Annual report 2016 - The Swedish Knee Arthroplasty Register*.
- Roemer, F.W., Frobell, R., Hunter, D.J., Crema, M.D., Fischer, W., Bohndorf, K., Guermazi, A. 2009. MRI-detected subchondral bone marrow signal alterations of the knee joint: terminology, imaging appearance, relevance and radiological differential diagnosis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 17(9), pp. 1115–1131.
- Roos, E.M., Roos, H.P., Lohmander, L.S., Ekdahl, C., Beynnon, B.D. 1998. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)--development of a self-administered outcome measure. *The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, 28(2), pp. 88–96.
- Saarakkala, S., Laasanen, M.S., Jurvelin, J.S., Törrönen, K., Lammi, M.J., Lappalainen, R., Töyräs, J. 2003. Ultrasound indentation of normal and spontaneously degenerated bovine articular cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage*, 11(9), pp. 697–705.
- Singh, A.P. 2015. Hip Bone Anatomy. *Bone and Spine*.
- Sniekers, Y.H., Intema, F., Lafeber, F.P.J.G., Osch, G.J.V.M. van, Leeuwen, J.P.T.M. van, Weinans, H., Mastbergen, S.C. 2008. A role for subchondral bone changes in the process of osteoarthritis; a micro-CT study of two canine models. *BMC musculoskeletal disorders*, 9, pp. 20.
- Spannow, A.H., Stenboeg, E., Pfeiffer-Jensen, M., Herlin, T. 2007. Ultrasound measurement of joint cartilage thickness in large and small joints in healthy children: a clinical pilot study assessing observer variability. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 5, pp. 3.
- Stahl, R., Jain, S.K., Lutz, J., Wyman, B.T., Le Graverand-Gastineau, M.-P.H., Vignon, E., Majumdar, S., Link, T.M. 2011. Osteoarthritis of the knee at 3.0 T: comparison of a quantitative and a semi-quantitative score for the assessment of the extent of cartilage lesion and bone marrow edema pattern in a 24-month longitudinal study. *Skeletal Radiology*, 40(10), pp. 1315–1327.
- Sutter, R., Zanetti, M., Pfirrmann, C.W.A. 2012. New Developments in Hip Imaging. *Radiology*, 264(3), pp. 651–667.

- Tiel, J. van, Kotek, G., Reijman, M., Bos, P.K., Bron, E.E., Klein, S., Nasserinejad, K., Osch, G.J.V.M. van, Verhaar, J.A.N., Krestin, G.P., Weinans, H., Oei, E.H.G. 2016. Is T1ρ Mapping an Alternative to Delayed Gadolinium-enhanced MR Imaging of Cartilage in the Assessment of Sulphated Glycosaminoglycan Content in Human Osteoarthritic Knees? An in Vivo Validation Study. *Radiology*, 279(2), pp. 523–531.
- Trigkilidas, D., Anand, A. 2013. The effectiveness of hyaluronic acid intra-articular injections in managing osteoarthritic knee pain. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 95(8), pp. 545–551.
- VSLA Traumatoloģijas un Ortopēdijas slimnīcas dati*. n.d. .
- Wang, J., Antony, B., Zhu, Z., Han, W., Pan, F., Wang, X., Jin, X., Liu, Z., Cicuttini, F., Jones, G., Ding, C. 2015. Association of patellar bone marrow lesions with knee pain, patellar cartilage defect and patellar cartilage volume loss in older adults: a cohort study. *Osteoarthritis and Cartilage*, 23(8), pp. 1330–1336.
- Williams, T.G., Holmes, A.P., Bowes, M., Vincent, G., Hutchinson, C.E., Waterton, J.C., Maciewicz, R.A., Taylor, C.J. 2010. Measurement and visualisation of focal cartilage thickness change by MRI in a study of knee osteoarthritis using a novel image analysis tool. *The British Journal of Radiology*, 83(995), pp. 940–948.
- Wright, R.W., MARS Group. 2014. Osteoarthritis Classification Scales: Interobserver Reliability and Arthroscopic Correlation. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 96(14), pp. 1145–1151.
- Zhang, Y., Jordan, J.M. 2010. Epidemiology of osteoarthritis. *Clinics in Geriatric Medicine*, 26(3), pp. 355–369.
- Синельников, Р.. 1996. *Атлас Анатомии человека (первый том)*.
-

## Publikāciju saraksts

1. Valdis Goncars, Eriks Jakobsons, Kristaps Blumse, Ieva Briede, Liene Patetko, Kristaps Erglis, Martins Erglis, Konstantins Kalnberzs, Indriķis Muiznieks, Andrejs Erglis. The comparison of knee osteoarthritis treatment with single-dose bone marrow-derived mononuclear cells vs. hyaluronic acid injections. *Medicina*, Volume 53, Issue 2, 2017, pp. 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.medici.2017.02.002>
2. Valdis Goncars, Konstantins Kalnberzs, Eriks Jakobsons, Ilze Enģele, Ieva Briede, Kristaps Blums, Kristaps Erglis, Martins Erglis, Liene Patetko, Indriķis Muiznieks, and Andrejs Erglis. Treatment of Knee Osteoarthritis with Bone Marrow–Derived Mononuclear Cell Injection: 12-Month Follow-up. *Cartilage* 1–10 2018 DOI: 10.1177/1947603517746721journals.sagepub.com/home/CAR
3. Valdis Goncars, Konstantins Kalnberzs, Eriks Jakobsons, Ilze Enģele, Ieva Briede, Kristaps Blums, Kristaps Erglis, Martins Erglis, Liene Patetko, Indriķis Muiznieks, and Andrejs Erglis. New Modalities in Knee Osteoarthritis Treatment Using Autologous Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells. *PROCEEDINGS OF THE LATVIAN ACADEMY OF SCIENCES. Section B*, Vol. 72 (2018), No. 3 (714), pp. 20–30. DOI: 10.2478/prolas-2018-00XX
4. Jakobsons Eriks, Erglis Kristaps, Patetko Liene, Erglis Martins, Rasma Dortane, Beatrise Rupaine, Simona Krapse, Briede Ieva, Valdis Goncars, Muiznieks Indriķis, Erglis Andrejs. Tissue evacuated during joint replacement procedure as a source of mononuclear cells. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology* November 2017 DOI 10.1007/s00590-017-2067-9

## Konferences

1. 5. Baltijas traumatologu un ortopēdu konferencē. “Bone Marrow derived mesenchymal Stem Cell therapy for The Hip and Knee Osteoarthritis: safety and short-term clinical results.” Gončars V, Jakobsons E, Ramata-Stunda A, Boroduskis M, Vorobjeva V, Grīne L, Čakstina I, Erglis K, Erglis M, Pīrniece L, Zulenkovs D, Goncars V, Jegere S, Narbutė I, Briede I, Erglis A MD, PhD. 20.–21. septembris, 2013. Rīga. Publicēts: konferences kopsavilkumu grāmatā.
2. Baltijas traumatologu un ortopēdu konferencē. “Bone marrow mononuclear cell separation yield in osteoarthritis patients.” Jakobsons E, Goncars V, Kalnberzs K Prof., Erglis A MD, PhD Mutiska prezentācija. Prezentē: Valdis Gončars. 20.–21. septembris, 2013, Rīga. Postera referāts.

3. Baltijas traumatologu un ortopēdu konferencē. “Intraarticular injections in treatment of knee osteoarthritis: clinical results with combined antioxidant and viscosupplement product.” Valdis Gončars, Rihards Piņķis. 20.–21. septembris, 2013, Rīga. Postera referāts.
4. “Latvijas ārsts”. “Kaulu smadzeņu mononukleāro šūnu transplantācija gūžas un ceļa locītavas osteoartrīta ārstēšanai: īstermiņa klīniskie rezultāti un drošība.” Valdis Gončars, Ēriks Jēkabsons, Ilze Laila Laudere, Edgars Ginevičs, Konstantīns Kalnbērzs, Andrejs Ērglis. 2013. gada novembris, 3.–8. lpp.
5. 7. Ikgadējā Latvijas traumatologu ortopēdu konference. “Osteoartrīta procesa dinamika 6 mēnešus pēc vienreizējas mononukleāro šūnu ievadīšanas locītavā.” Valdis Gončars, Ēriks Jēkabsons, Ilze Laila Laudere, Edgars Ginevičs, Konstantīns Kalnbērzs, Andrejs Ērglis. Mutiska uzstāšanās, prezentē V. Gončars. 2014. gada 10. maijs, Rīga.
6. 3rd International symposium Intraarticular treatment. “Use of viscosupplement Synolis V-A for treatment of knee osteoarthritis. 52 weeks follow – up.” Valdis Gončars, Rihards Piņķis, Kristaps Blums. Budapest 1–3 oct. 2015. Postera referāts.
7. Latvijas Ārsts 2015. “Mezenhimālo cilmes šūnu lietojums traumatoloģijā un ortopēdijā – līdzšinējie mēģinājumi un nākotnes perspektīva.” Valdis Gončars, Rita Turkina,
8. LU zinātniskā konference 2016. “Cilmes šūnu pielietojums osteoartrīta ārstēšanā.” Valdis Gončars. Mutiska prezentācija. Prezentē: Valdis Gončars.
9. LU zinātniskā konference 2016. “Ceļa locītavas osteoartrīta ārstēšanas klīniskie rezultāti pēc Vienreizējas mononukleāro šūnu ievadīšanas locītavā”. Gončars Valdis, Kalnbērzs Konstantīns MD, PhD, Jakobsons Eriks, Briede Ieva MD, Blūms Kristaps, Čakstina Inese, Dr Biol., Ērglis Kristaps, Ērglis Martins, Pirtiece Liene, Krūmiņa Elina, Smolova Rita MD, Muižnieks Indriķis PhD, Ērglis Andrejs MD., PhD.
10. LU zinātniskā konference 2016. “Hialuronskābes un sorbitola kombinētas terapijas rezultāti ceļa locītavas osteoartrīta ārstēšanā 2 gadu laikā.” Valdis Gončars, Kristaps Blūms, Traumatoloģijas un ortopēdijas slimnīca, Rīga, Latvija.
11. ILTOK ikgadējā Latvijas traumatologu ortopēdu konference. “Cilmes šūnām bagātināta transplantāta pielietošana abu pleca kaula galviņu avaskulāras nekrozes ārstēšanā Klīniskā gadījuma apraksts.” Rita Turkina, dr. Valdis Gončars, dr. Normunds Pavlovs, Kristaps Blūms. Mutiska prezentācija, prezentē R. Turkina. 2016 maijs.
12. ILTOK ikgadējā Latvijas traumatologu ortopēdu konference. “Ceļa locītavas osteoartrīta ārstēšanas klīniskie rezultāti pēc Vienreizējas mezenhimālo cilmes šūnu ievadīšanas.” Gončars Valdis, Kalnbērzs Konstantīns MD, PhD, Jakobsons Eriks, Briede Ieva MD, Blūms Kristaps Čakstina Inese, Dr Biol., Ērglis Kristaps, Ērglis Martins, Pirtiece Liene, Krūmiņa Elina, Smolova Rita MD, Muižnieks Indriķis PhD, Ērglis Andrejs MD., PhD. Mutiska prezentācija, prezentē V. Gončars. 2016 maijs.

13. EFFORT Congress 2017 “Bone Marrow-Derived Mononuclear Cell Therapy Comparison To Hyaluronic Acid Injections In Knee Osteoarthritis Treatment.” Valdis Goncars, Eriks Jakobsons, Ieva Briede, Kristaps Erglis, Martins Erglis, Indrikis Muiznieks, Andrejs Erglis, Konstantins Kalnberzs, Kristaps Blums. Prezentē V. Gončars. Vienna. 31. maijs – 2. jūnijs.
14. “Abpusēja gūžas locītavas osteoartrīta ārstēšanas klīniskie rezultāti pēc endoprotezēšanas un vienreizējas mononukleāro šūnu ievadīšanas locītavā” Gončars Valdis, Deičmanis Kaspars, Ērglis Andrejs MD., PhD, Jakobsons Eriks. 8. Latvijas Ārstu kongress, 21.–23. septembris, 2017.
15. World Congress of Regenerative Medicine & Stem Cell-Singapore. “Bone Marrow-Derived Mononuclear Cell Therapy Comparison To Hyaluronic Acid Injections In Knee Osteoarthritis Treatment.” Valdis Goncars, Eriks Jakobsons, Ieva Briede, Kristaps Erglis, Martins Erglis, Indrikis Muiznieks, Andrejs Erglis, Konstantins Kalnberzs, Kristaps Blums. Prezentē Dr. Valdis Goncars. 14.–16. novembris, 2017.
16. 38 th SICOT orthopaedic world congress. “One Stage Bilateral Hip Osteoarthritis Treatment with Mononuclear Cell Injection and Total Hip Arthroplasty” Gončars Valdis, Deičmanis Kaspars, Ērglis Andrejs MD., PhD, Jakobsons Eriks. 30. novembris – 3. decembris, 2017. Keiptauna, DĀR.



## **Pateicības**

Paula Stradiņa Klīniskajai universitātes slimnīcai

Latvijas Universitātei

LU Kardioloģijas un reģeneratīvās medicīnas institūtam

Traumatoloģijas un ortopēdijas slimnīcai

Finansiāli pētījumu atbalstīja: AS “Sistēmu Inovācijas” pētniecības grants, Latvijas Nacionālā pētniecības programma “Biomedicīna sabiedrības veselībai”

## Pielikumi

### Pacienta informētas piekrišanas forma

Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīca. Klīniskais pētījums: **“Ceļa un gūžas locītavas osteoartrīta ārstēšana izmantojot kaulu smadzeņu mononukleārās šūnas.”**

### Informētas piekrišanas forma

Pētījuma mērķis ir transplantēt mononukleārās cilmes šūnas pacientiem ar gūžas vai ceļa locītavas osteoartrītu. Novērtēt locītavas skrimšļa audu reģenerāciju un iekaisuma procesa aktivitātes izmaiņas sinoviālajā apvalkā.

Pētījuma būtība ir noskaidrot no paša pacienta iegūto kaula smadzeņu mononukleāro šūnu spēju atjaunot locītavas skrimslī un citas struktūras, kā arī lietotās metodes drošumu un klīnisko efektu. Veikt mononukleāro šūnu iegūšanu, ievadīšanu locītavā un pacienta ilgtermiņa novērošanu pēc procedūras veikšanas. Procedūras norise: tiek novērtēta potenciālā pētījuma dalībnieka atbilstība pētījuma iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem. Pacients tiek iekļauts pētījumā, ja saņemts pacienta rakstveida apliecinājums par iepazīšanos ar pētījuma būtību, metodēm, norisi, sagaidāmajiem rezultātiem, iespējamajiem riskiem un piekrišana piedalīties pētījumā.

Pacients tiek sagatavots kaula smadzeņu punkcijai no iegurņa spārna kaula, kas tiek veikta vietējā anestēzijā RKS 32. nodaļā. Punkciju veic ārsts traumatologs-ortopēds. Punkcijas apjoms – līdz 40 ml. Iegūto materiālu transportē uz Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas šūnu transplantācijas centra laboratoriju, kur tiek veikta šūnu apstrāde un sagatavošana ievadīšanai locītavā.

Pēc šūnu sagatavošanas tās tiek nogādātas stacionāra nodaļā un nodotas ārstniecības personai, kas veiks to ievadīšanu locītavā. Šūnu ievadīšana locītavā notiek, veicot locītavas punkciju rentgena TV iekārtas kontrolē. Vienu stundu pēc procedūras pacients turpina ievērot gultas režīmu un tiek novērots. Pēc tam tiek izrakstīts no dienas stacionāra. Pēc izrakstīšanas tiek veikta pēcprocedūras apsekošana viena, trīs, sešu un 12 mēnešu periodā. Pacienti aizpilda gūžas vai atbilstoši ceļa locītavu novērtēšanas skalas par tā subjektīvo stāvokli. Tās ir jautājumu kopas, kas raksturo Jūsu slimās locītavas funkciju traucējuma pakāpi punktu izteiksmē. Punktu skaits ļauj novērtēt ārstēšanas rezultātus.

Veicot procedūras risku izvērtēšanu, kas saistīta ar pašu manipulāciju, tika konstatēts, ka iespējamās komplikācijas varētu būt: iekaisuma process punkcijas vietā gan locītavā, iegurnī, asiņošana no iegurņa kaula punkcijas vietas, asinsizplūdums locītavā. Pati šūnu ievadīšana,

iespējams, varētu izsaukt osteohondrālu ķermeņu veidošanos locītavā vai audzēja veidošanos. Esošajā literatūrā šādas komplikācijas pēc MNŠ transplantācijām nav aprakstītas.

Es, \_\_\_\_\_, esmu informēts (a), ka  
(Vārds, uzvārds, personas kods)

MNŠ tiks iegūtas, punktējot spārna kaulu vai no endoprotezēšanas operācijas audiem (vajadzīgo pasvītrot), un manas sasilšanas – gūžas vai ceļa (vajadzīgo pasvītrot) – locītavas osteoartrīta ārstēšanai var izmantot manis paša mononukleārās šūnas transplantācijai klīniskā pētījuma “Kaulu smadzeņu mononukleāro šūnu transplantācija osteoartrīta ārstēšanai gūžas vai ceļa locītavā” būtību, metodēm, norisi, sagaidāmajiem rezultātiem un iespējamajiem riskiem. Esmu informēts(a) par klīniskā pētījuma mērķi un potenciālo ieguvumu pacientiem. Esmu arī informēts(a), ka transplantācijas operācija ir jauna eksperimentāla medicīnas metode tās izstrādāšanas stadijā un pastāv blakņu iespēja. Ņemot vērā, ka pētījumā lietotā metode ir eksperimentāla, riski, kas saistīti ar fizisko un mentālo veselību, nav zināmi.

Ētiskie aspekti – pētījums tiks realizēts saskaņā ar pētījuma protokolu, pārraudzības iestāžu izdotajiem normatīvajiem aktiem un Helsinku deklarācijas ētiskajiem principiem. Pētījuma veicējs apliecina, ka tam ir atbilstošu risku apdrošināšana, pamatojoties uz Latvijas Republikas un Eiropas Savienības reglamentējošiem dokumentiem par labu klīnisko praksi. Pētījuma dalībniekam ir iespēja izstāties no pētījuma jebkurā laikā, nesniedzot pētniekam izstāšanās iemesla skaidrojumu. Izstājoties no pētījuma, pacienta tālāka terapija nekādā veidā netiks ietekmēta. Pētījumā iekļauto pacientu dati ir konfidenciāli un netiks nodoti trešajām personām. No pētījuma dalībnieka ņemtais bioloģiskais materiāls netiks izmantots citiem nolūkiem, kas nav norādīti pētījumā. Esmu informēts (a), ka transplantējamās kaulu smadzeņu mononukleārās šūnas tiks iegūtas saskaņā ar Latvijas Republikas likumdošanas aktiem.

Kaulu smadzeņu mononukleāro šūnu iegūšanai un transplantācijai osteoartrīta skarto locītavas audu reģenerācijai klīniskā pētījuma ietvaros piekrītu. Piekrītu izmeklēšanām un manipulācijām, kas nepieciešamas, lai novērtētu manu veselības stāvokli pētījuma veikšanas laikā – tas ir, 12 mēneši pēc šūnu ievadīšanas.

### **Laboratoriskie izmeklējumi**

Pirms, 3 un 6 mēnešus pēc ievadīšanas tiek veikti laboratoriskie izmeklējumi, kas sastāv no pilnas asinsainas; bioķīmiskie izmeklējumi – bilirubīns, ASAT, ALAT, kreatinīns, CRO, K, Na, TNF alfa asinīs.

### **Radioloģiskie izmeklējumi**

Terapijas un kontroles grupai pirms un 6 un 12 mēnešus pēc ievadīšanas tiek veiktas digitālas kalibrētas rentgenogrammas iegurņa pārskata un gūžas locītavas aksiālā vai ceļa locītavai 2 projekcijās.

MR izmeklējumu tiek veikti pirms un 6 mēnešus pēc transplantācijas gūžas vai ceļa locītavai.

Datums

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(Paraksts)

\_\_\_\_\_  
(Paraksta atšifrējums)

Datu ievadīšanai pētījuma datu bāzēs:

Piekrītu \_\_\_\_\_  
(ierakstīt)

\_\_\_\_\_  
(Paraksts)

\_\_\_\_\_  
(Paraksta atšifrējums)

Datu ievadīšanai pētījuma datu bāzēs:

Nepiekrītu \_\_\_\_\_  
(ierakstīt)

\_\_\_\_\_  
(Paraksts)

\_\_\_\_\_  
(Paraksta atšifrējums)

## Ceļa savienības vērtējums (KSS) (*Knee Society Score*)

PACIENTA Vārds Uzvārds \_\_\_\_\_

Datums:

KSS knee score:

KSS function score:

### 1. daļa – ceļa locītavas novērtējums

#### Sāpes

- nav
- nelielas / neregulāri
- nelielas (tika pa kāpnēm)
- nelielas (staigājot un pa kāpnēm)
- vidējas - neregulāri
- vidējas pastāvīgas
- stipras

#### Fleksijas kontraktūra (ja ir)

- 5°-10°
- 10°-15°
- 16°-20°
- >20°

#### Ekstenzijas iztrūkums (ja ir)

- <10°
- 10-20°
- >20°

#### Fleksijas apjoms

- 0-5
- 6-10
- 11-15

- 16-20
- 21-25
- 26-30
- 31-35
- 36-40
- 41-45
- 46-50
- 51-55
- 56-60
- 61-65
- 66-70
- 71-75
- 76-80
- 81-85
- 86-90
- 91-95
- 96-100
- 101-105
- 106-110
- 111-115
- 116-120
- 121-125

**Varus & Valgus**

- 0
- 1
- 2
- 3

- 4
- 5-10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- Virs 15°

**Stabilitāte (maksimālais kustīgums jebkurā pozīcijā)**

Antero-posterior

- <5 mm
- 5-10 mm
- 10+ mm

Mediolaterāla

- <5°
- 6-9°
- 10-14°
- 15°

**2. daļa - Funkcija**

**Staigāšana**

- Neierobežota
- > 2 km
- 1-2 km
- < 1 km
- Pa māju
- Nespēj

**Kāpnes**

- bez grūtībām augšup un lejup
- augšup bez grūtībām, lejup pieturoties pie margām
- augšup un lejup pieturoties pie margām
- augšup pieturoties, lejup nespēj

nespēj

### Palīglīdzekļi

Spieķis

Viens kruķis

2 kruķi

### Ceļa osteoartrīta un traumu iznākumu vērtējums. (KOOS) (*Knee injury and osteoarthritis outcome score*)

Šodienas datums: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Dzimšanas datums: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Vārds: \_\_\_\_\_

**NORĀDĪJUMI:** šīs aptaujas mērķis ir noskaidrot Jūsu domas par Jūsu ceļa locītavas problēmām. Šī informācija mums palīdzēs analizēt sajūtas Jūsu ceļī un to, kā Jūs spējat veikt savas ierastās darbības.

Atbildiet uz katru jautājumu, atzīmējot attiecīgo lodziņu, tikai vienu lodziņu katram jautājumam. Ja neesat pārliecināts(-a) par atbildi, lūdzu, sniedziet labāko iespējamo atbildi.

### Simptomi

Atbildot uz jautājumiem, domājiet par sava ceļa simptomiem **pagājušajā nedēļā**.

S1. Vai jūtat pietūkumu savā ceļī?

Nekad

Reti

Dažreiz

Bieži

Vienmēr



S2. Vai tad, kad Jūsu celis kustas, jūtama gurstēšana, dzirdami klikšķi vai kāda cita veida skaņas?

Nekad	Reti	Dažreiz	Bieži	Vienmēr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

S3. Vai tad, kad Jūs pārvietojaties, Jūsu celis ieķeras vai nobloķējas?

Nekad	Reti	Dažreiz	Bieži	Vienmēr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

S4. Vai varat pilnībā iztaisnot savu celi?

Vienmēr	Bieži	Dažreiz	Reti	Nekad
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

S5. Vai varat pilnībā saliekt savu celi?

Vienmēr	Bieži	Dažreiz	Reti	Nekad
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### **Stīvums**

Turpmākie jautājumi saistīti ar locītavu stīvumu, ko esat jutis(-usi) **pagājušajā nedēļā** savā celī. Stīvums ir kustību ierobežojuma vai kūtruma sajūta, kad Jūs kustināt ceļa locītavu.

S6. Cik stiprs ir Jūsu ceļa locītavas stīvums pēc pamošanās no rīta?

Nav	Viegls	Vidējs	Smags	Ārkārtīgs
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

S7. Cik stiprs turpmāk **dienas gaitā** ir Jūsu ceļa locītavas stīvums pēc apsēšanās, apgulšanās vai atpūtas?

Nav	Viegls	Vidējs	Smags	Ārkārtīgs
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Sāpes

P1. Cik bieži Jūs jūtat sāpes savā ceļī?

Nekad	Vismaz reizi mēnesī	Vismaz reizi nedēļā	Vismaz reizi dienā	Vienmēr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Cik stipras sāpes Jūs jūtat ceļī **pagājušajā nedēļā**, veicot turpmāk aprakstītās darbības?

P2. Griežoties uz ceļa

Nemaz	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P3. Pilnībā iztaisnojot ceļi

Nemaz	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P4. Pilnībā saliecot ceļi

Nemaz	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P5. Staigājot pa līdzenu virsmu

Nemaz	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P6. Kāpjot augšup vai lejup pa kāpnēm

Nemaz	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P7. Naktī atrodoties gultā

Nemaz	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P8. Sēžot vai guļot

Nemaz	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P9. Stāvēt

Nemaz	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Funkcijas ikdienas dzīve

Turpmākie jautājumi ir saistīti ar jūsu fiziskajām funkcijām, ar to mēs domājam spēju pārvietoties un rūpēties par sevi. Katrai no turpmākajām darbībām, lūdzu, norādiet grūtības pakāpi, kādu esat izjutis(-usi) saistībā ar savu celi **pagājušajā nedēļā**.

### A1. Kāpjot lejup pa kāpnēm

Grūtību nav	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### A2. Kāpjot augšup pa kāpnēm

Grūtību nav	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Katrai no turpmākajām darbībām, lūdzu, norādiet grūtības pakāpi, kādu esat izjutis (-usi) saistībā ar savu celi **pagājušajā nedēļā**.

### A3. Ceļoties no sēdus stāvokļa

Grūtību nav	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### A4. Stāvēt

Grūtību nav	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### A5. Noliecoties līdz grīdai/paceļot kādu priekšmetu (no grīdas)

Grūtību nav	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### A6. Staigājot pa līdzenu virsmu

Grūtību nav	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### A7. Iekāpjot/izkāpjot no mašīnas

Grūtību nav	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### A8. Dodoties iepirkties

Grūtību nav	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A9. Uzvelkot zeķes/garās zeķes

Grūtību nav	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A10. Pieceļoties no gultas

Grūtību nav	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A11. Novelkot zeķes/garās zeķes

Grūtību nav	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A12. Guļot gultā (apgrīžoties, saglabājot ceļa stāvokli)

Grūtību nav	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A13. Iekāpjot/izkāpjot no vannas

Grūtību nav	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A14. Sēžot

Grūtību nav	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A15. Apsēžoties/pieceļoties no tualetes poda

Grūtību nav	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Katrai no sekojošajām darbībām, lūdzu, norādiet grūtības pakāpi, kādu esat izjutis (-usi) saistībā ar savu ceļu **pagājušajā nedēļā**.

A16. Smagi mājsaimniecības darbi (pārvietojot smagas kastes, beržot grīdas utt.)

Grūtību nav	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A17. Viegli mājsaimniecības darbi (gatavojot ēst, slaukot putekļus utt.)

Grūtību nav	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Funkcijas, sporta un izklaides aktivitātes

Turpmākie jautājumi ir saistīti ar Jūsu fizisko funkcionēšanu, veicot darbības ar augstu aktivitātes līmeni. Atbildot uz jautājumu, domājiet par grūtības pakāpi, kādu **pagājušajā nedēļā** esat izjutis(-usi) saistībā ar savu ceļu.

#### SP1. Pietupienos

Grūtību nebija	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### SP2. Skrienot

Grūtību nebija	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### SP3. Lecot

Grūtību nebija	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### SP4. Griežoties uz sava savainotā ceļa

Grūtību nebija	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### SP5. Stāvēt uz ceļiem

Grūtību nebija	Vieglas	Vidējas	Spēcīgas	Ārkārtīgas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Dzīves kvalitāte

Q1. Cik bieži Jūs iedomājaties par sava ceļa problēmu?

Nekad	Vismaz reizi mēnesī	Vismaz reizi nedēļā	Vismaz reizi dienā	Pastāvīgi
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Q2. Vai esat mainījis(-usi) savu dzīves stilu, lai izvairītos no darbībām, kas iespējami varētu kaitēt Jūsu ceļim?

Nē	Nedaudz	Vidēji	Ievērojami	Pilnībā
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Q3. Cik ļoti Jūs traucē pašāvības trūkums uz Jūsu ceļi?

Nemaz

Nedaudz

Vidēji

Ievērojami

Ārkārtīgi

Q4. Kopumā, cik lielas grūtības Jums sagādā Jūsu celis?

Tādu nav

Vieglas

Vidējas

Spēcīgas

Ārkārtīgas

**Liels paldies par to, ka esat atbildējis(-usi) uz visiem šīs anketas  
jautājumiem!**

## Harisa gūžas skala (HHS). (*Harris hip score*)

Vārds

Uzvārds

Apskates brīdis

Apskates datums

Kopējais punktu skaits:

### Sāpes

- Nav sāpes vai tās ignorē
- Vieglas, neierobežo kustību
- Mērenas – netraucē pie parastām kustībām vai reti mērenas sāpes pie neparastām kustībām, tā kā jāieņem aspirīns vai paracetamols
- Mērenas – ciešamas, bet traucē pie parastām kustībām, jālieto pretsāpju medikamenti stiprāki par aspirīnu vai paracetamolu
- Izteiktas sāpes, nopietni kustību ierobežojumi
- Galīgi nespējīgs sāpju dēļ, guļ uz gultas

### Funkcija

#### Gaita

Klībošana

- Nemaz
- Viegli
- Mēreni
- Smagi

Atbalsts (kruķis, spieķis)

- Bez
- Lieto spieķi garākām ceļa gabalam
- Gandrīz vienmēr lieto spieķi

- Ar vienu kruķi
- Ar diviem spieķiem
- Ar diviem kruķiem vai nespēj staigāt

Noietais attālums

- Neierobežots
- Var noiet 1 km (30 min)
- Var noiet 0,5 km (10-15 min)
- Telpā
- Gulta, krēsls

### **Aktivitāte**

Trepes

- Normāli, bez pieturēšanās
- Ar pieturēšanos
- Jebkura veida ar grūtībām
- Nevar pa trepēm uziet

Kurpes un zeķes

- Viegli uzvelk un novelk
- Ar grūtībām
- Nespēj

Sēdēšana

- Var ērti sēdēt 1 stundu parastā krēslā
- Uz paaugstināta krēsla ½ stundu
- Nav ērti sēdēt jebkurā krēslā

Sabiedriskais transports

- Var iekāpt sabiedriskajā transportā
- Nevar iekāpt sabiedriskajā transportā



## **Kustību ierobežojums**

Deformācija

- Fiksēta fleksijas kontraktūra < 30°
- Fiksēta abdukcija < 10°
- Fiksētā iekšējā rotācija ekstensijā < 10°
- Kāju garuma starpība < 3,2 cm

Kustību apjoms

Grādos

Fleksija

Abdukcija

Addukcija

Ārējā rotācija

# Centrālā medicīnas ētikas komiteja

Brīvības iela 72, Rīga, LV-1011 • Tālrunis 67876182 • Fakss 67876071 • E-pasts: vm@vm.gov.lv

Rīgā

26.09.2012. Nr.01-29.1/7

Latvijas Kardioloģijas centram

*Atzinums Nr.01-29.1/7 par pieteikuma projektu „Autologu kaulu smadzeņu mononukleāro šūnu transplantācija gūžas un ceļa osteoartrīta ārstēšanai”*

Centrālā medicīnas ētikas komiteja 2012.gada 26.septembrī izskatīja Latvijas Kardioloģijas centra iesniegto pieteikuma projektu „Autologu kaulu smadzeņu mononukleāro šūnu transplantācija gūžas un ceļa osteoartrīta ārstēšanai”.

Pamatojoties uz Centrālās medicīnas ētikas komitejas 2012. gada 26.septembra sēdes protokola Nr.3 punktu 3, tiek izsniegts atzinums, ka Latvijas Kardioloģijas centra pieteikuma projekts „Autologu kaulu smadzeņu mononukleāro šūnu transplantācija gūžas un ceļa osteoartrīta ārstēšanai” nav pretrunā ar bioētikas normām.

Centrālās medicīnas ētikas komitejas priekšsēdētājs



R.Muciņš

G.Jermacāne, 67876167  
guna.jermacane@vm.gov.lv

