

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
ĀRSTNIECĪBAS PROGRAMMA
(Internās medicīnas katedra)

**ENTĒŽU AKTIVITĀTES IZVĒRTĒJUMS AR
ULTRASONOGRĀFIJAS (US) METODI
SPONDILOARTROPĀTIJU PACIENTIEM SLIMĪBAS
REMISIJĀ**

DIPLOMDARBS

Autore: **Lolita Gundareva**

Studenta apliecības Nr.: lg12030

Darba vadītāja: Lektore Inita Buliņa

RĪGA, 2019

SATURS

Apzīmējumu saraksts.....	4
Kopsavilkums.....	6
Summary.....	7
Ievads.....	8
1. Literatūras Apskats.....	10
1.1. Entēzes.....	10
1.1.1. Entēzes definīcija.....	10
1.1.2. Entēzes anatomija.....	11
1.1.3. Entēzes mikroanatomija.....	12
1.2. Muskuloskeletālā ultrasonogrāfija.....	13
1.2.1. Ultrasonogrāfijas darbības principi.....	13
1.2.2. Muskuloskeletālās US izmeklēšanas īpatnības.....	14
1.2.3. US parametri anatomiski neizmainītās entēzēs.....	15
1.2.4. Entezīta US parametri.....	16
1.3. Spondiloartropātijas.....	18
1.3.1. SpA definīcija.....	18
1.3.2. SpA klasifikācijas kritēriji.....	19
1.3.3. SpA aktivitātes izvērtējums.....	20
1.3.3.1. Ankilozējošā spondilīta funkcionālais indekss (BASFI).....	20
1.3.3.2. Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss (BASDAI).....	20
1.3.3.3. Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes kritēriji (ASDAS).....	21
1.3.3.4. Māstrihtas ankilozējošā spondilīta entezīta rādītājs (MASES).....	22
1.3.3.5. Glāzgovas ultraskaņas entezīta rādītāju sistēma (GUESS).....	22
1.3.3.6. Cilvēka leukocītu antigēni (HLA).....	24
1.4. SpA pacientu terapijas pamatprincipi.....	24
1.4.1. Sintētiskie medikamenti.....	24
1.4.2. Bioloģiskie medikamenti.....	25
1.4.3. Entēžu US SpA pacientu terapijas vērtēšanai.....	25
2. Materiāli un metodes.....	27
3. Rezultāti.....	29
4. Diskusija.....	39

5. Secinājumi.....	41
6. Pateicības.....	42
7. Izmantotā literatūra.....	43
8. Pielikums	48

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

AntiTNF - Anti-audzēja nekrozes faktors

AS – Ankilozējošais spondilīts

ASAS – Starptautiskā spondiloartropātiju sabiedrība

ASDAS - Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes kritēriji

AxSpA - Aksiālā spondiloartropātija

BASDAI - Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss

BASFI - Ankilozējošā spondilīta funkcionālais indekss

bDMARD - Bioloģiskie slimības modificējošie antireimatiskie medikamenti

CRO – C – reaktīvais olbaltums

EGĀ – Eritrocītu grimšanas ātrums

EULAR - Eiropas pretreimatisma līga

HLA – Cilvēka leikocītu antigēns

GUESS - Glāzgovas entezīta ultraskaņas rādītāju sistēma

IL– Interleikīns

LEI - Leeds entezīta indekss

MASEI - Madrides Sonogrāfijas Entezīta indekss

MASES - Māstrihtas ankilozējošā spondilīta entezīta rādītājs

MHC - Lielais audu saderības komplekss

MHz - Megaherci

MR – Magnētiskā rezonanse

MSKUS – Muskuloskeletālā ultrasonogrāfija

MTX - Metotreksāts

NPL – Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi

OMERACT – Pētījumu rezultātu pasākumi reimatoloģijā

sDMARD - Sintētiskie slimības modificējošie antireimatiskie medikamenti

SpA – Spondiloartropātijas

SPARCC - Kanādas Entezīta indeksa pētniecības konsorcijs

TNFi - Audzēja nekrozes faktora inhibitori

US - Ultrasonogrāfija

KOPSAVILKUMS

Darba aktualitāte: Entezīts ir viens no biežākajiem SpA pacientu sāpju iemesliem un nosaka funkcionālu invaliditāti un samazinātu dzīves kvalitāti. SpA terapijā būtiski ir regulāri izvērtēt slimības aktivitāti, lai mazinātu SpA komplikāciju attīstības risku. Noskaidrojot vai pacientiem esot klīniskā slimības remisijā 6 mēnešus un veicot US izmeklējumu un doplerogrāfijas izmeklējumu cīsplām, var iegūt nozīmīgu informāciju par terapijas efektivitāti.

Darba mērķis: Izvērtēt ultrasonogrāfiski entezītus 12 vietās pacientiem, kuri saņem anti-TNF α terapiju un atrodas klīniskā slimības remisijā vismaz 6 mēnešus. Tādējādi izvērtējot US konstatējamās hroniskās izmaiņas (kalcināti, entezofīti, erozijas) un akūtās izmaiņas (cīpslu ehogenitātes izmaiņas, doplerogrāfijas signāla aktivitāte, cīpslas biezuma izmērs).

Darba metodes un materiāli: Laika posmā no 2018.gada 1.decembra līdz 2019.gada 1.aprīlim reimatologa vizīšu laikā tika veikts prospektīvs pētījums, kurā tika iekļauti 16 dalībnieki, kas saņem bSMARM spondiloartropātiju (ankilozējošais spondilīts un psoriātisks artrīts) dēļ un kuriem ir slimības remisija 6 mēnešus un ilgāk. Šiem pacientiem tika veikta ultrasonoskopija 192 cīpslām atbilstoši MASEI protokolam. Katram pacientam tika veikta abpusēja entēžu ultrasonogrāfiska un doplerogrāfiska izmeklēšana sekojošajās vietās: Labā un kreisā augšdelma trīsgalvainā muskuļa (m. triceps brachii) cīpslas; Labā un kreisā augšstilba četrgalvainā muskuļa (m. quadriceps femoris) cīpslas; Labā un kreisā ceļgala patellārās cīpslas proksimālās daļas; Labā un kreisā ceļgala patellārās cīpslas distālās daļas; Labā un kreisā apakšstilba Ahileja cīpslas; Labās un kreisās pēdas plantārās fascijas.

Rezultāti un secinājumi: Mūsu pētījumā piedalījās 16 pacienti, no kuriem 81,3% bija vīrieši. Pacientu vidējais vecums bija 45,38 gadi un vidējais slimības ilgums 13,38 gadi. 56,3% pacienti savas dzīves laikā bija smēķējuši vai turpina smēķēt. Visiem pacientiem bija pozitīvs HLA B27. Pētījumā tika noskaidrots, ka vidējais BASDAI rādītājs pētāmajā grupā bija zems 2,8, vidējais BASFI rādītājs bija 1,9, arī vidējais MASES rādītājs bija zems 0,6 un vidējais CRO rādītājs bija 3 mg/dl, kas atbilst slimības remisijai, pēc noteiktajiem rādītājiem, tika apstiprināta zema slimības aktivitāte. Izvērtējot US rezultātus pēc MASEI, kopējais punktu skaits bija 46, vidējais - 2,88 (2,9), tika atklātas hroniskas strukturālas izmaiņas, tomēr, netika atklātas akūta iekaisuma izmaiņas, kas norāda uz slimības remisiju. Visbiežāk

iesaistītās hronisku izmaiņu pazīmes tika novērotas Ahileja cīpslu entēzēs. Entēžu US paplašina izpratni par entēžu strukturāliem bojājumiem SpA procesā.

Atslēgvārdi: Entezīts, ultrasonogrāfija

SUMMARY

The importance of the paper: Enthesitis is one of the most common causes of pain in patients with SpA and determines functional disability and quality of life. Regular assessment of disease activity is essential in SpA therapy to reduce the risk of developing SpA complications. Examining patients in clinical disease remission for 6 months in the US and Doppler examination can provide significant information on the effectiveness of the treatment.

The aim of the research: To evaluate ultrasonographic entheses at 12 sites in patients receiving anti-TNF α therapy for at least 6 months of clinical disease remission. Evaluating chronic changes in the US (calcified, entezophytes, erosions) and acute changes (tendon echogenicity changes, doppler signal activity, tendon thickness).

The methods and materials: In the period from 1 December 2018 to April 1, 2019, a prospective study was conducted during rheumatologist visits involving 16 participants receiving bSMARM for spondyloarthropathies (ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis) and having disease remission for 6 months and longer. These patients underwent ultrasonography for 192 tendons according to the MASEI protocol. Each patient underwent an ultrasonographic and dopplerographic examination in the following locations: Olecranon tuberosity: triceps tendon enthesis (m. triceps brachii); Superior pole of the patella: quadriceps tendon enthesis (m. quadriceps femoris); Inferior pole of the patella: proximal patellar ligament enthesis; Tibial tuberosity: distal patellar ligament enthesis; Superior pole of the calcaneus: Achilles tendon enthesis; Inferior pole of the calcaneus: plantar aponeurosis enthesis.

The results and conclusions: Our study included 16 patients, of which 81.3% were male. The mean age of patients was 45.38 years and the average duration of the disease was 13.38 years. 56.3% of patients had smoked or continued smoking during their lifetime. All patients had a positive HLA B27. The study found that the mean baseline BASDAI score in the study group was low 2.8, the mean BASFI score was 1.9, the mean MASES score was low 0.6 and the mean CRO was 3 mg / dl corresponding to the remission of the disease, low disease activity was confirmed. Evaluating US results after MASEI, the total score was 46, the mean was 2.88 (2.9), chronic structural changes were discovered, however, no acute inflammatory changes were detected, according to the indicators that shows remission of the disease. The most common signs of chronic changes were observed in Achilles tendons.

Ultrasound for enthesitis expands understanding of enthesitis structural damage in the SpA process.

Keywords: enthesitis, ultrasound

IEVADS

Entežu iekaisums ir saistīts ar hroniskām sāpēm iekaisušās entēzēs. Aktīvs entezīts ir atrodams 30 - 50% SpA gadījumā (Araujo et al., 2018). Tā kā axSpA jēdziens un termins ir salīdzinoši jauns, pētījumi literatūrā un slimības aktivitātes izvērtēšanā, tiek izmantoti un aprakstīti arī par pacientiem ar ankirozējošo spondilītu. Daudzos pētījumos tika iekļauti pacienti ar visu axSpA spektru (Van der Heijde et al., 2016). Entezīts ir gan aksiālā SpA, gan perifērā SpA raksturojošā pazīme. Pasaulē ar vien tiek veikti pētījumi par aksiālo un perifēro spondiloartītu (SpA), īpaši pievēršot uzmanību entezīta diagnostikai, ārstēšanai un terapijas monitoringam. Pamatojoties uz to, ka entezīts ir viens no biežākajiem SpA pacientu sāpju iemesliem un nosaka funkcionālu invaliditāti un samazinātu dzīves kvalitāti, kādēļ būtiski nepieciešami SpA pacientu entezītu klīniskie pētījumi (Araujo et al., 2018).

Svarīgs noteikums SpA terapijā ir slimības aktivitāte, kas jāuzrauga, lai mazinātu SpA komplikāciju attīstības risku. Pieaugošā ultraskaņas izmeklējuma izmantošana ir palīdzējusi uzlabot SpA patoģenēzes un entezīta attīstības mehānisma atklāšanu un izpratni par ar to saistītā iekaisuma mehānismu (Polachek et al., 2016). Ņemot vērā autoru publikāciju datus par to, ka US ir jutīgāka un precīzāka metode par klīniskajām pazīmēm entezītu noteikšanā (D'Agostino et al., 2015), tad izvirzījām sava pētījuma mērķi, proti, izvērtēt ultrasonogrāfiski entezītus pacientiem ar ankirozējošo spondilītu (pēc Ņujorkas 1984. gada klasifikācijas kritērijiem), kuri saņem anti-TNF α terapiju un atrodas klīniskā slimības remisijā vismaz 6 mēnešus. Tādējādi, izvērtējot US konstatējamās hroniskās izmaiņas (kalcināti, entezofīti, erozijas) un akūtās izmaiņas (cīpslu ehogenitāte, doplerogrāfijas signāla aktivitāte, cīpslas ehogenitātes izmaiņas, cīpslas biezuma izmērs).

Iespējams, lietojot ultrasonoskopijas metodi entēžu izvērtēšanā spondiloartropātiju pacientiem, panākama precīzāka slimības un ārstēšanas uzraudzība.

Ārstēšanā ar DMARD ir jāuzrāda entēžu mērķa sasniegšana 6 mēnešu laikā pēc terapijas uzsākšanas (Smolen et al., 2017). Līdz ar to secināms, ka svarīgi noskaidrot vai pacientiem esot klīniskā slimības remisijā 6 mēnešus, veicot US izmeklējumu un doplerogrāfijas US apstiprināsies vai tiks noraidītas entezīta pazīmes. Noskaidrojot šos jautājumus, var arī iegūt nozīmīgu informāciju par terapijas efektivitāti.

Pētījuma mērķis: Izvērtēt ultrasonogrāfiski entezītus 12 vietās spondiloartropātiju pacientiem, kuri saņem bioloģisko slimību modificējošo antireimatisko medikamentu terapiju un atrodas klīniskā slimības remisijā vismaz 6 mēnešus.

Pētījuma uzdevumi:

1. Pacienti ar spondiloartropātijām (ankilozējošo spondilītu un psoriātisku artrītu) noteikt pacientu vecumu, dzimumu, slimības ilgumu, smēķēšanu, HLA B27, saņemto ārstēšanu un slimības aktivitātes kritērijus BASDAI, BASFI, MASES indeksu, CRO.
2. Izmantojot MASI indeksu, pacientiem ar spondiloartropātijām veikt ultrasonoskopisku entēžu aktivitātes novērtējumu un noteikt akūtas un hroniskas izmaiņas entēzēs.
3. Noskaidrot, kuru cīpslu entēzes visbiežāk tiek pakļautas spondiloartropātiju patoloģiskajam procesam pacientiem, kas ir slimības remisijā.
4. Noskaidrot, vai ultrasonoskopija ir noderīgs rīks entēžu strukturālo bojājumu izvērtēšanā spondiloartropātiju procesā pacientiem, kas ir slimības remisijā.

LITERATŪRAS APSKATS

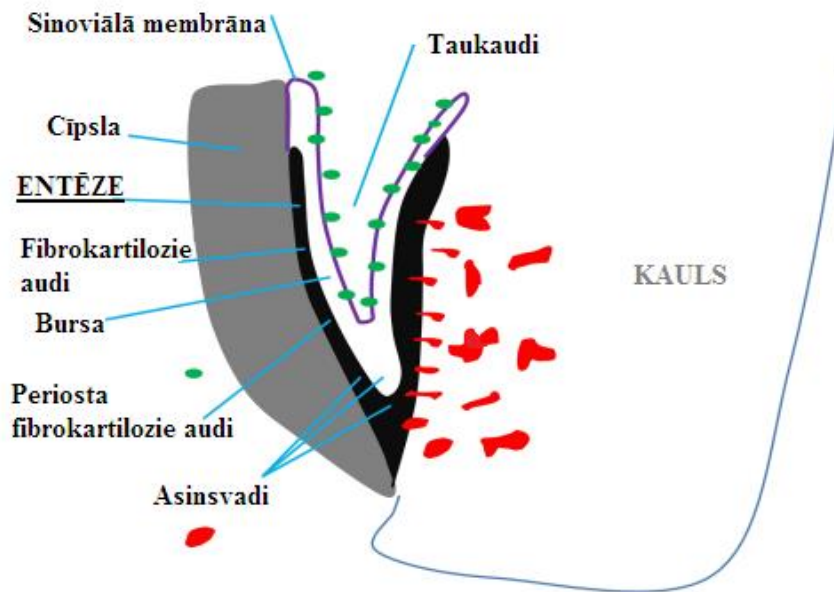
1.1 Entēzes

Entēze – ir orgāns, kas raksturo anatomiskās saskarsmes vietu, kur cīpsla, saite, locītavas kapsula vai fascija piestiprinās pie kaula (D'Agostino et al., 2016).

1.1.1 Entēzes un entezopātijas definīcija

D'Agostino MA ir aprakstījusi definīciju, kas skar entēžu iekaisumu. Proti, autore savā darba aprakstā piemin to, ka terminu entezopātijas izmanto, kad tiek runāts par jebkāda etioloģiska faktora ierosināta patoloģijas procesu entēzēs, kas var būt gan metabolu procesu, gan iekaisuma, tā pat arī traumu vai deģeneratīvu slimību rezultātā radušās patoloģiskās izmaiņas entēzēs (D'Agostino et al., 2016).

Savukārt, raugoties uz terminu entezīts tiek domāts par iekaisumu cīpslas piestiprināšanās vietā jeb entēzes iekaisumu, tā savukārt, ir gan perifērā gan aksiālā SpA kopējā raksturojošā pazīme (Eder et al., 2013). Tomēr, šī pazīme ir sastopama arī pie citiem iekaisīgiem un neiekaisīgiem stāvokļiem (Bakirci et al., 2018), kas, savukārt, norāda uz to, ka izolēti raugoties uz entezītu nav iespējams spriest par SpA esamību, tomēr, entezīta esamība ir būtiski nozīmīga SpA sastāvdaļa un domājot par SpA entēžu iesaistīšanos patoloģiskajā procesā jāvērtē multisistēmiski, proti, kopā ar SpA klasifikācijas kritērijiem, kas tiks aplūkoti šajā darbā. Svarīgi atzīmēt, ka arī pēdējo gadu laikā tiek publicēti raksti, kas uzsver, ka pētījumi par entezīta diagnostiku un dinamisku novērtēšanu SpA pacientiem ir nepieciešami, jo entēžu iekaisums ir viens no svarīgākajiem ilgstošu sāpju iemesliem, tā pat arī funkcionālās fiziskās aktivitātes ierobežojumu iemesls un invaliditātes attīstības iemesls, kas būtiski samazina dzīves kvalitāti (Araujo et al., 2018).



1.1 attēls Entēzes anatomija (De Cata et al., 2015)

1.1.2 Entēzes anatomija

Literatūrā atrodami raksti par to ka tiek izdalīti divi anatomiskie entēžu veidi, sekojoši - šķiedru un fibroskrimšļa (*fibrocartilageous*) entēžu anatomiskais veids. Pirmajām jeb šķiedru entēzēm cīpslu vai saišu kolagēna šķiedras piestiprinās uzreiz pie kaula. Savukārt, fibroskrimšļa entēžu veids no iepriekš minētā atšķiras ar to, ka šīs entēzes sastāv no 4 pārejas zonām (Benjamin et al., 2001).

1) Kolagēna zona, raksturojas ar to, ka tā ir tieši atvasināta no saistītās cīpslas (vai saišu, kapsulu, cīpslu, aponeirozes vai gredzenveida) struktūras (D'Agostino et al., 2016). Šai zonai ir raksturīgs blīvs šķiedrveida saistaudu materiāls, proti, paralēlas kolagēna šķiedras, kas savstarpēji atdalītas ar fibroblastiem vai tenocītiem, kas izvietoti gareniski (Benjamin et al., 2001).

2) Nekalcinēta fibroskrimšļa audu zona (D'Agostino et al., 2016). Attiecīgi šajā zonā raksturīgas fibroskrimšļa šūnas, kas lielākajā daļā gadījumu, tomēr, ne vienmēr ir sakārtotas gareniskās rindās. Šūnas ir saistītas ar ekstracelulāru matrici, kas satur II tipa kolagēna šķiedras (Benjamin et al., 2001).

3) Saplūstošā (*tidemark*) – kalcificētā fibroskrimšļa zona (D'Agostino et al., 2016). Šī zona parasti izveidojas agrīnā pusaudža vecumā. Šajā zonā atrodas mazāk šūnu, nekā iepriekš aprakstītajā nekalcinētajā zonā. Šai zonai ir ekstracelulārā matrice, kas ir kalcinēta. Saplūstošā (*tidemark*) zona ir taisna saskarsmes vieta, kas atdala kalcificētu no nekalcificētās zonas, un tā ir mehāniskā robeža starp cietajiem un mīkstajiem audiem (Benjamin et al., 2001).

4) Subhondrālā kaulu zona (D'Agostino et al., 2016). Kaulu garoza pie fibroskrimšļa entēzēm ir smalka zona, piemēram, vienai no lielākajām cīpslām – Ahileja cīpslai, kaula plāksne parasti ir mazāka par vienu vai divām trabekulām (Benjamin et al., 2001). Tieši šo entēžu iesaistīšanās patoloģiskā procesā visbiežāk tiek aprakstīta literatūrā, vērtējot SpA slimību grupas. Normālai, neizmainītai entēzei ultrasonogrāfiski šīs zonas nav izšķiramas un par neizmainītu entēzi uzskata nepārtrauktību, cīpslai vai saitei piestiprinoties pie kaula (D'Agostino et al., 2016).

Šķiedru entēze parasti atrodas ievērojami attālāk no locītavas, tādējādi saites un cīpslas piestiprinās pie diafizes, tas, piemēram, raksturīgs deltveida muskuļiem (*m. deltoideus*) un apakšdelma apaļajam iekšpusgriezējam (*m. pronator teres*). Savukārt, fibroskrimšļa entēzēm raksturīgs tas, ka tās piestiprinās pie epifīzēm un apofīzēm. Tām raksturīga cīpslu un saišu piestiprināšanās tādā leņķī, kas seko līdzī locītavas kustībām. Šo entēžu veidu vislabāk raksturo Ahileja cīpslas un virsšķautnes muskuļu (*m. supraspinatus*) cīpslas. Svarīgi, ka SpA slimību gadījumos skartas ir fibroskrimšļa entēzes. SpA saistītais entezīts parasti ir fibroskrimšļa savienojumu slimība (Benjamin et al., 2001).

Fibroskrimšļa audi ir dinamiski audi, kas atrodas vietās, kur entēzes ir pakļautas bīdes un saspišanas spēkiem. Fibroskrimšļa entēzēm raksturīgs, ka tās izklidē stresa koncentrāciju piesaistes vietā. Entēzes apasiņojošie asinsvadi pārsvarā lokalizēti starp nekalcinētām un kalcinētām fibroskrimšļa audu zonām. Entēzes galvenokārt tiek apasiņotas ar asinsvadiem, kas apasiņo un iznāk no kaulu smadzenēm un papildus arī no cīpslas saistaudu apvalka (*peritenon*) esošajiem asinsvadiem (D'Agostino et al., 2016).

1.1.3 Entēzes mikroanatomija

Vēsturiski apskatot entēzi, tiek uzsvērts, ka entēze ir daļa no entēzes orgāna. Entēzes orgāns ir saistītu audu grupa, kas darbojas kopā, lai veiktu konkrētu uzdevumu (Benjamin et al., 2001). Šis komplekss tiek definēts kā audu grupa, pie kuras tiek pieskaitīts saistaudu skrimslis (*fibrocartilage*), gļotsomiņa (*bursa*), tauku spilventiņi (*fat pad*), blakus esošie trabekulārie kaulaudi, dziļā fascija un entēze (Watad et al., 2018). Sekojoši, ar definīciju „entēzes orgāns” tiek spriests par struktūrām, kas atrodas blakus entēzēm, ir saistīti ar tām un, kas palīdz samazināt stresa koncentrāciju jeb mazina mehānisko slodzi entēzes piesaistes vietā (Benjamin et al., 2001).

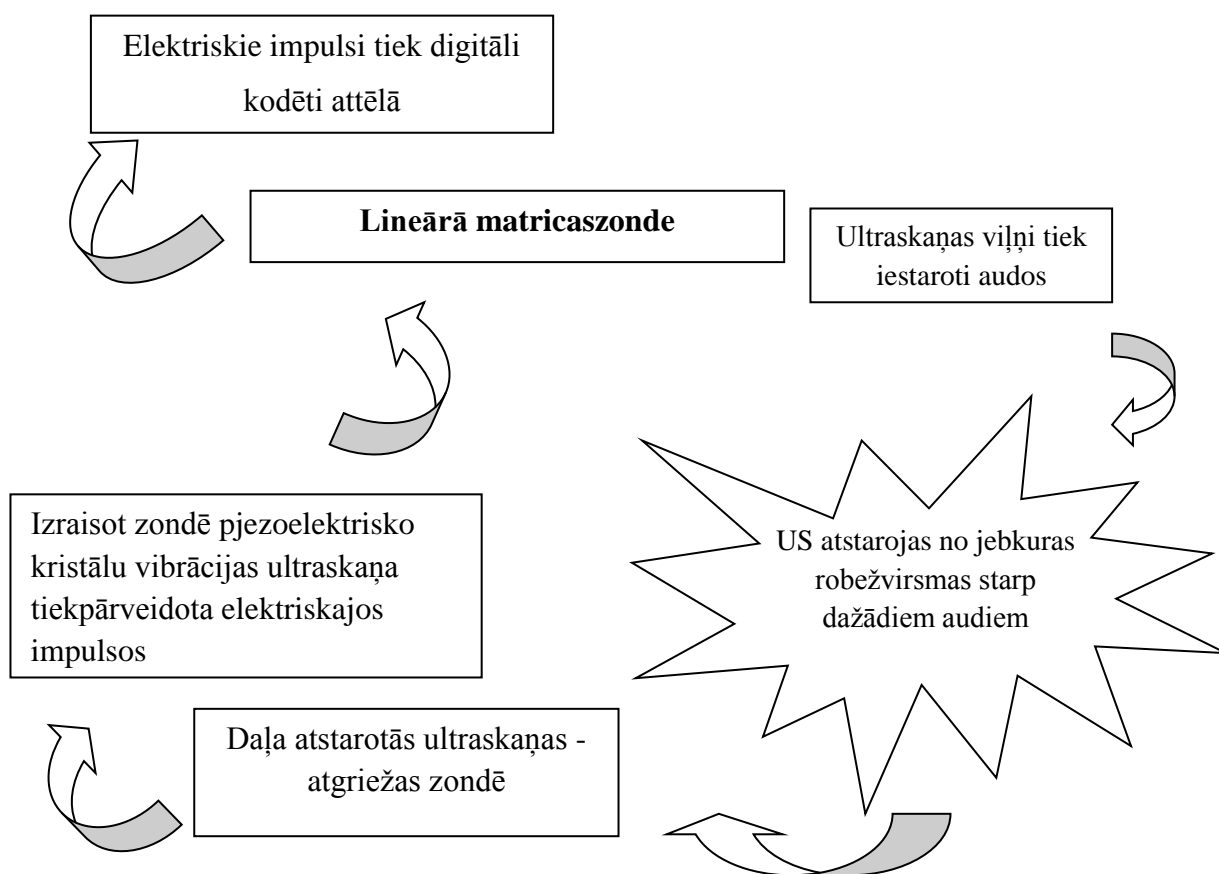
Turklāt, svarīgi atzīmēt sinovio- entezeālo kompleksu, ko atsevišķi izdala kā nozīmīgu kompleksu, jo gļotsomiņa ir izklāta ar sinoviju, kas savukārt baro fibroskrimšļa audus. Turklāt, būtiski ir tas, ka par veselu jeb neizmainītu entēzes orgānu liecina tāda pazīme, kā apasiņošanas pazīmju trūkums saistaudu skrimšļa apvidū. Savukārt entēzes orgāna bojājuma

rezultātā novērojama asinsvadu ieaugšana šajās zonās. Šo pazīmi nosaka, izmantojot doplerogrāfijas izmeklējumu (Benjamin et al., 2015).

1.2 MUSKULOSKELETĀLĀ ULTRASONOGRĀFIJA

1.2.1 Ultrasonogrāfijas darbības principi

Ultrasonogrāfijas darbības mehānisma un ultrasonogrāfijas attēlu ieguves pamatā ir ultraskaņa, kas ir izmeklējuma informācijas nesējs. US izmeklējumā izmantojamā zonde ir noklāta ar elastīgu membrānu, kas ir īpaši izgatavota tā, ka zem tās atrodas pjezoelektrisko kristālu rindas un tās, savukārt, ir pievienotas elektropadevei. Līdz ar ko, tad, kad pjezoelektriskajiem kristāliem tiek pievadīta elektrība, tiek ģenerēts ultraskaņas vilnis un, tas tālāk tiek nosūtīts audos. Ultraskaņai nonākot ķermenī, saskarē ar audiem, tā tiek atstarota, izkliedēta, lauza un absorbēta. Atstarotajam signālam, nonākot uz kristāliem, tiek radīts elektrības impulss, kas tiek uztverts un attēlots iekārtā (Zvīgule, 2011).



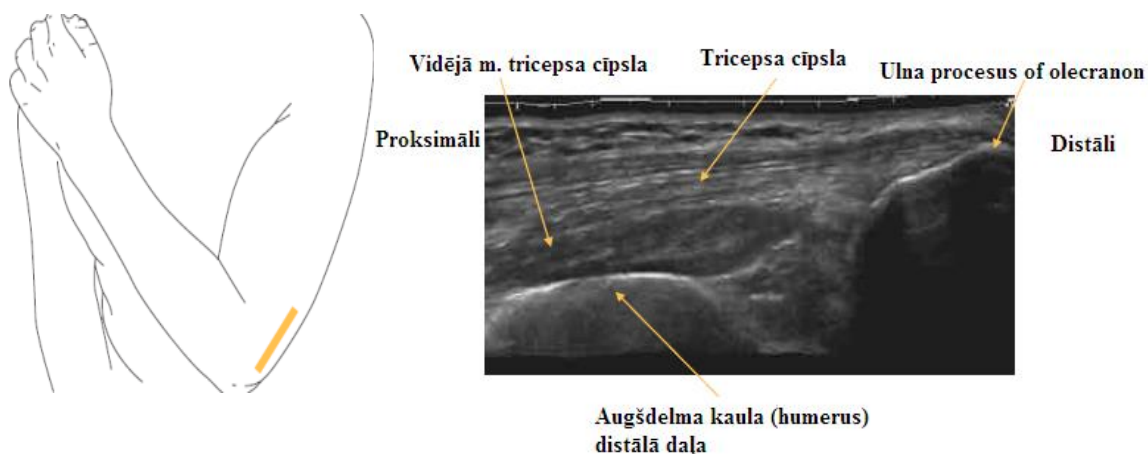
2.1 attēls Ultrasonogrāfijas attēla ieguves darbības principi (Zvīgule, 2011)

Ar pelēkās skalas attēlu jeb B režīmu izmeklējuma laikā iegūtos rezultātus uz ekrāna attēlo kā melnbaltu US attēlu, kas rodas, skenējot plakni, kas ekrānā tiek parādīta kā divdimensiju attēls. Papildus informāciju par asins plūsmu audos (krāsu skala) nosaka ar krāsu doplerogrāfiju. Informācija par asins plūsmas esamību tiek kodēta B režīma attēlā. Krāsu doplers ļauj izvērtēt asiņu pūsmu, uztverot kustību un to attēlojot (Radziņa un Sedleniece, 2010).

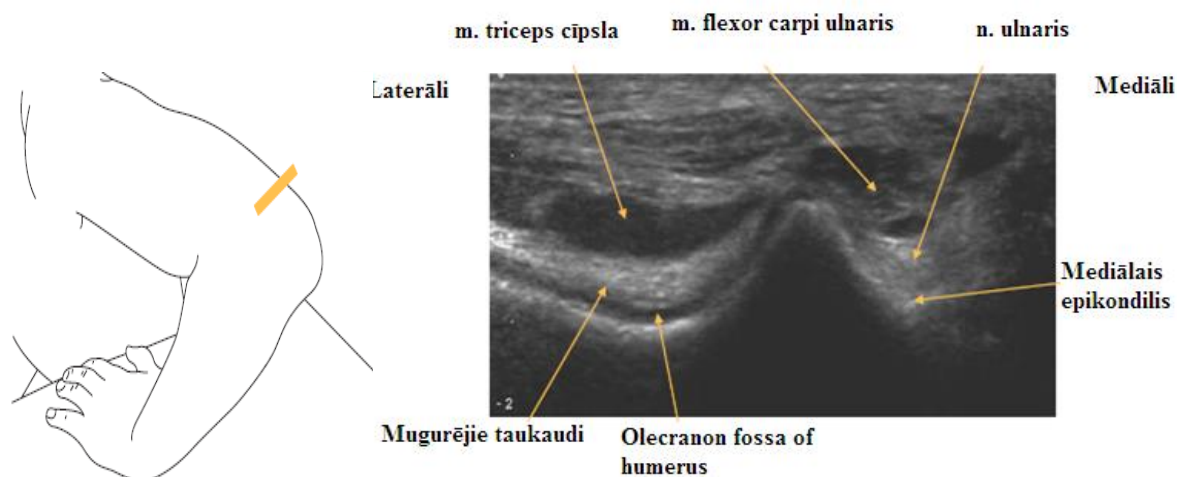
1.2.2 Muskuloskeletālās US izmeklēšanas īpatnības

Locītavu un mīksto audu struktūru, tādu kā cīpslu, saišu, muskuļu un citu struktūru patoloģiju izvērtēšanai nereti kā pirmā izmeklēšanas metode tiek pielietota muskuloskeletālā ultrasonogrāfija (Radziņa un Sedleniece, 2010). Tā pat arī MSKUS ir nozīmīgs un sensitīvs izmeklējums dažādu locītavu un mīksto audu struktūru patoloģiju ārstēšanas rezultātu novērtēšanai, to arvien apraksta vairākos pētījumos (Araujo et al., 2018).

Būtiski ir tas, ka, veicot MSKUS izmeklējumus, ir jāievēro atbilstošās izmeklējamās anatomiskās struktūras izmeklējuma standarta pozīcijas un zonde ir jānovieto atbilstošās standarta plaknēs, sekojoši, garenvirzienā un šķērsvirzienā perpendikulāri pret izmeklējamo struktūru. Par piemēru 2.2 attēlā un 2.3 attēlā redzama trīsgalvainā muskuļā cīpslu US izmeklēšana. Obligāts noteikums, veicot MSKUS izmeklēšanu vienmēr salīdzināt simetriju starp abām ekstremitātēm, locītavām (Radziņa un Sedleniece, 2010).



2.2 attēls Trīsgalvainā augšdelma muskuļa (m.triceps) cīpslu US izmeklēšana longitudinālā plaknē (Bradley et al., 2002)



2.3 attēls Trīsgalvainā augšdelma muskuļa cīpslu US izmeklēšana transversālā plaknē (Bradley et al., 2002)

1.2.3 US parametri anatomiski neizmainītās entēzēs

Viens no pirmajiem literatūras aprakstiem 1994.gadā par US nozīmību vērtējot SpA pacientus veicis Leišteins (*Lehtinen*) ar kolēģiem un pēc tam 2002. gadā Balints ar kolēģiem. Šie autori aprakstīja izmaiņas US pelēkajā skalā, jeb B režīmā, kas entezīta gadījumā raksturojās ar normālas fibrillārās ehogenitātes zudumu, palielinātu entēzes biezumu, kalcinātu nogulsniem, periostālajām izmaiņām (erozijas vai jaunu kaulu audu veidošanos). Tādējādi tika aprakstīts, ka ar US pelēko skalu var attēlot gan akūtu, gan hronisku iekaisuma, kā arī strukturālus bojājumus (D'Agostino et al, 2016).

Apskatot entēžu anatomiskos US parametrus 2014.gadā tika veikts nozīmīgs Delfi pētījums un tā publikācija, kurā tika definēta anatomiski neizmainītu entēžu parametri. Kā jau iepriekš tika aprakstīts anatomiski entēze tiek apskatīta kā entēzes orgāns, kas iekļauj blakus esošo audu kompleksu. Attiecīgi pētījuma secinājumos tika iekļauti sekojoši parametri, tādi kā cīpslas, saišu un kapsulas vienmērīga, regulāra robeža piestiprināšanās vietā pie kaula virsmas. Un saglabāta fibrillārā ehotekstūra vai homogēna lineāra ehotekstūra, un citi parametri, kas tiks apskatīti šajā darbā. Savukārt, aprakstot normālu, patoloģiski neizmainītu gļotsomiņu, tika norādīts, ka US atradne atspoguļo hipoehogēnu slāni, ko ieskauj hiperehogēna līnija. Tika panākta vienošanās, ka normālos apstākļos gļotsomiņa ir redzama

tikai divās no aplūkotajām vietām: 1) Ceļa kaula (*patella*) cīpslas pievienošanās vietā pie lielā lielakaula (*tibia*) nelīdzenuma (*tuberositas tibiae, t.i.infrapatellar bursa*); 2) Papēža kaula (*calcaneus*) līmenī, pie Ahileja cīpslas (*retrocalcaneal bursa*). Tāpat tika panākta vienošanās par to, ka papēža kaula līmenī gļotsomiņa var saturēt izoehogēnu vai hiperehogēnu struktūru, kas atbilst taukaidu ehogenitātei (Terslev et al., 2014).

1.2.4 Entezīta US parametri

Ir atrodami daudzi entēžu US aprakstošie pētījumi vairāku gadu garumā, tomēr tajos izmantotās un aprakstītās entezīta pazīmes atšķiras. Ilgus gadus speciālistiem nebija vienota priekšstata par entezīta US raksturojošajiem elementiem, lai gan lielākā daļa no agrākajos pētījumos uzskaitītā arī šobrīd tiek izmantots, aprakstot entezīta US ainu. Līdz ar to entezīta US definīcijas izveidošana bija sarežģīts un gadiem ilgs process. Izdalīt entēzes raksturojošos parametrus būtiski sarežģīja tas, ka entezīta patoloģiskajā iekaisuma procesā tiek iesaistītas daudzas anatomiskās struktūras (Terslev et al., 2014).

Par entēžu US definīciju standartizēšanu pirmo reizi starptautiskā US speciālistu grupa lēma 2004.gadā Kanādā OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology*) reimatologu sanāksmē, kur tika apspriests šis jautājums un ierosināta definīcija, kas bija plaša un ietvēra vairākus mīksto audu un kaulu elementus, turklāt nebija vienprātības par to, kuras no US audu izmaiņām precīzāk raksturotu aktīvo iekaisumu (un tādējādi potenciāli atgriezenisko) un strukturālos bojājumus. Tomēr, 2014.gadā tika veikts Delfi pētījums un tika aprakstītas vienotas neizmainītas – anatomiski veselas entēzes US parametri un entezīta US pazīmes. Būtiskākās atšķirības starp šīm abām entēžu US aprakstošajām publikācijām bija tas ka tendinīts un bursīts netika iekļauts kā pārliecinošs kritērijs un līdz ar to arī netika iekļauts entezīta US definīcijā, lai gan nereti šo struktūru izmaiņas tiek aprakstītas iepriekšējos pētījumos. Līdzīgi arī kortikālā neregularitāte nav US entezīta definīcijas raksturojošā sastāvdaļa. Savukārt, saskaņā ar 2014.gadā OMERACT publicēto ziņojumu entezīta US definīcijā tika iekļauta skaidra robeža starp aktīvā un strukturālā bojājuma US pazīmēm (Terslev et al., 2014).

Kā jau iepriekš šajā darbā tika aprakstīts, strukturizējot un standartizējot entezīta US definīciju, saskaņā ar OMERACT 2014.gadā tika noteikts, ka entezīta vērtēšanai ar US metodi B režīmā (B mode) un Doplerogrāfiju tiek iekļauti sekojošie parametri:

- Entēzes orgāna hipoehogenitāte;
- Entēzes biezuma izmaiņas;
- Kalcināti entēzē;
- Entezofīti;

- Erozijas;
- Pastiprināta Dopplera US aktivitāte (Okur et al., 2017).

Šie parametri tika atzīti kā elementārie entezīta bojājuma raksturojošie lielumi. Savukārt, agrāk entezīta US pētījumos aprakstītā bursīta un tendinīta iesaiste netika iekļauti US definīcijas parametros (Terslev et al., 2014).

Ar hipoechogenitāti tiek raksturota samazināta ehogenitāte entēzes anatomiskajā lokalizācijā, ko izskaidro ar fibrillāro šķiedru izmaiņām. Savukārt, apskatot jēdzienu entēzes sabiezēšana, tiek spriests par cīpslas, saišu un kapsulas sabiezināšanos piestiprināšanās vietā pie kaula. Balstoties uz GUESS (*Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System*) tiek runāts par šādiem entēžu izmēru raksturlielumiem, kas definē entezīta esamību:

- Augšstilba četrgalvainā muskuļa (*m. quadriceps femoris*) cīpslas biezums piestiprināšanās vietā >6.1 mm
- Patellārās cīpslas biezums piestiprināšanās vietā >4 mm
- Kreisā apakšstilba Ahileja cīpslas biezums piestiprināšanās vietā >5.29 mm
- Kreisās pēdas plantārās fascijas cīpslas biezums piestiprināšanās vietā >4.4 mm (Okur et al., 2017).

Attiecīgi, entezofītus raksturo patoloģiska kaulu formācija (izciļņi), kas izjauc normālu kaulu kontūru, turklāt, svarīgi atcerēties, ka, lai spriestu par entezofītiem US izmeklējumā, tiem jābūt redzamiem divās perpendikulārās plaknēs, ar vai bez akustiskās ēnas. Aprakstot kalcifikācijas klasiski tās tika definētas kā hiperehogēni (spilgti) lokāli veidojumi entēzēs, kas atbilst kalcinātu nogulsniem, un līdzīgi kā tika aprakstīts nedaudz augstāk par entezofītiem, arī kalcinātiem jābūt redzamiem divās perpendikulārajās plaknēs, ar vai bez akustiskās ēnas. Lai gan lielākajā daļā gadījumu augstāk aprakstītās hiperehogēnās patoloģijas veido akustisko ēnu, nelielu patoloģisko noviržu gadījumā tā var nebūt novērojama. Savukārt, par eroziju pēc OMERACT definīcijas tiek spriests tad, kad US entēzes apvidū konstatējams kortikālā slāņa bojājums, arī tam ir jābūt redzamam divās perpendikulārās plaknēs (Terslev et al, 2014).

Kā jau iepriekš tika minēts doplerogrāfijas izmeklējums ir aktuāls rādītājs vērtējot entēžu iekaisumu SpA gadījumā. Attiecīgi pēc OMERACT definīcijas Doplerogrāfijas US aktivitāte tiek vērtēta aptuveni 2 mm attālumā no kaula ārējās malas (*cortex*). To ir svarīgi uzsvērt, jo doplerogrāfijas izmeklējuma signāls jānosaka entēzē un tas jāatšķir no atstarojošās virsmas artefakta vai anatomiski apasiņojošo asinsvadu uztvertā signāla. Turklāt, nemazāk svarīgs ieguvums, par ko izdevās vienoties aprakstītajā Delfi pētījumā pēc OMERACT kritērijiem ir tāds, ka parametri, kas atspoguļo akūtu vai aktīvu iekaisumu un parametri, kas attēlo strukturālos bojājumus tika iedalīti attiecīgās divās klasēs. Sekojoši, par aktīvu

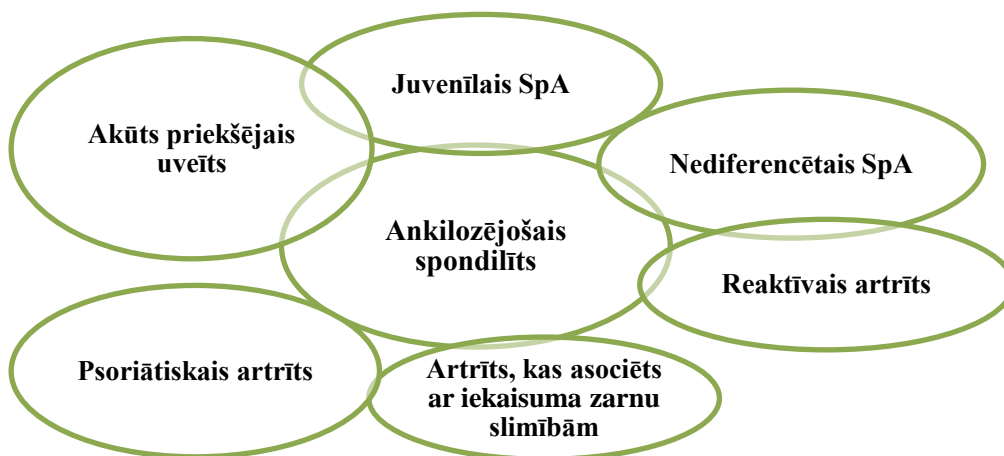
iekaisumu liecina entēzes hipoehogenitāte, entēzes sabiezēšanās un doplerogrāfijas izmeklējuma signāla pastiprināšanās, attiecīgajās augstāk aprakstītajās entēzes anatomiskajās lokalizācijas vietās. Savukārt, par strukturāliem bojājumiem liecina erozijas, entezofīti un kalcināti entēzēs un arī neregularitāte entēžu piestiprināšanās vietā pie kaula. Tomēr, lai gan speciālistiem ir izdevies vienoties par skaidru robežu starp aktīvā un strukturālā bojājuma US pazīmēm, šos rādītājus nevar iedalīt kā akūtus un hroniskus (Terslev et al., 2014).

Ir vērts atzīmēt, ka pēc OMERACT definīcijas vērtējot US entēzēm atšķirībā no citiem iepriekš literatūrā aprakstītiem pētījumiem netika iekļautas tādu struktūru kā bursīta, tendinīta un kaula ārējās malas neregularitātes vērtēšana runājot par entezīta definīciju (Terslev et al., 2014).

1.3 SPONDILOARTROPĀTIJAS

1.3.1 SpA definīcija

SpA ir hroniska iekaisuma slimība ar variablu slimības gaitu, kas būtiski ietekmē dzīves kvalitāti (Kaeley et al., 2018). To raksturo attiecīgas klīniskas, radioloģiskas un ģenētiskas pazīmes. Tā ir sarežģīta un neviendabīga fenotipiski atšķirīgu (Dougados et al., 2011) reimatisku stāvokļu grupa ar raksturīgiem klasifikācijas kritērijiem (Bakker et al., 2017). Apskatot SpA tiek runāts par sekojošām slimību grupām - ankilozējošo spondilītu, psoriātisko artrītu, artrītu, kas asociēts ar iekaisuma zarnu slimībām un reaktīvo artrītu, tā pat arī akūtu priekšējo uveītu un arī juvenīlo SpA un nediferencēto SpA.¹



1.1 attēls SpA slimību grupas (ASAS Slide Library)

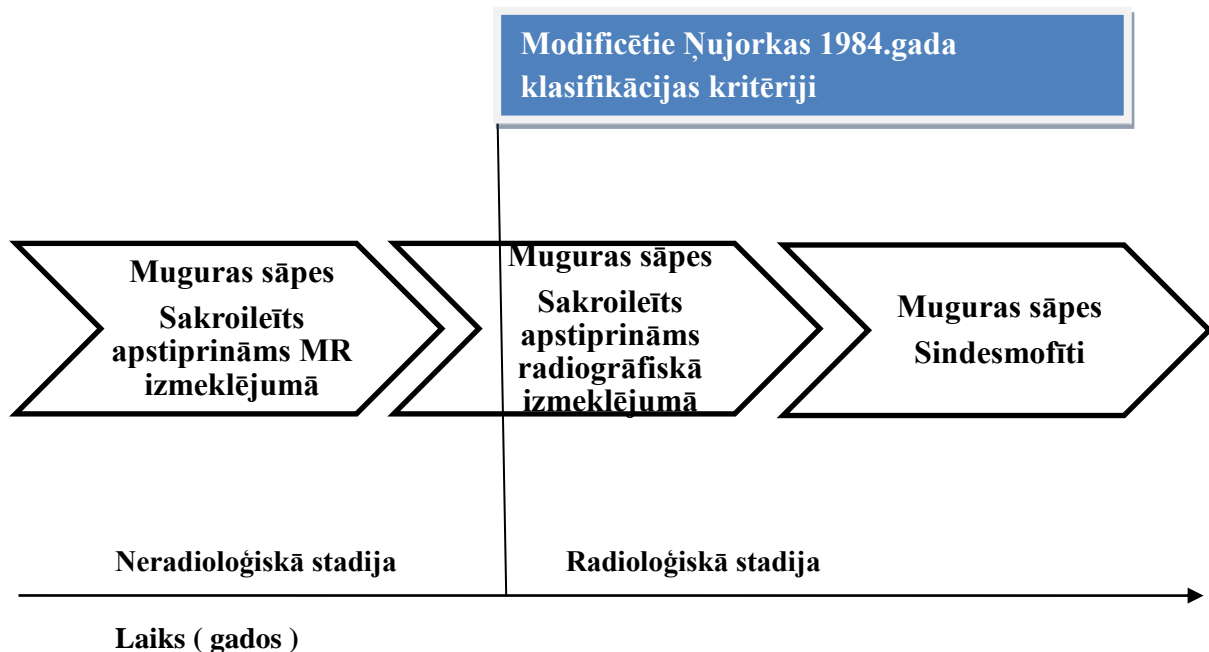
¹ASAS (Assessment of Spondylo Arthritis international Society) ASAS Slide Library, Spondyloarthritis.

1.3.2 SpA klasifikācijas kritēriji

Pēc ASAS (*Assessment of Spondylo Arthritis international Society*) atbilstošajiem kritērijiem SpA tiek iedalīti aksiālā SpA un perifērā SpA. Kā arī aksiālā un perifērā SpA tipa kombinācijā. Pēc ASAS publicētajiem datiem šo klasifikācijas kritēriju sensitivitāte sastāda 79.3% un specifitāte 83.3%.²

Aksiālais SpA

Par Aksiālo SpA diagnozi, vadoties pēc ASAS klasifikācijas kritērijiem, tiek domāts, ja pacientiem sākušās muguras sāpes pirms tiek sasniegts 45 gadu vecums un tās ilgst vismaz 3 vai vairāk mēnešus, turklāt jābūt arī radioloģiski apstiprinātam sakroileītam. Iepriekš aprakstītais pēc ASAS SpA klasifikācijas kritērijiem tiek noteikts kā pamata kritērijs, lai runātu par aksiālo SpA, turklāt jābūt arī vismaz vienam vai vairākiem no papildus kritērijiem, vai arī pozitīvam HLA-B27. Savukārt, ja HLA-B27 ir negatīvs, tādā gadījumā jābūt vismaz diviem pozitīviem papildus kritērijiem. Par papildus kritērijiem aksiālā SpA gadījumā pēc ASAS tiek uzskatīti sekojošie parametri tādi kā iekaisuma muguras sāpes, artrīts, entezīts (papēža), uveīts, daktilīts, psoriāze, iekaisīgās zarnu slimības, laba atbildes reakcija uz NPL terapiju, ģimenes anamnēzē SpA saslimšanas, HLA-B27 pozitīvs, paaugstināts CRO līmenis (ASAS Slide Library).



3.2 attēls Aksiālas Spondiloartropātijas diagnostika. Modificētie Ņujorkas 1984.gada klasifikācijas kritēriji (ASAS Slide Library)

²ASAS (*Assessment of Spondylo Arthritis international Society*) ASAS) Slide Library, Spondyloarthropaty

Perifērais SpA

Savukārt, perifērā SpA ASAS izvirzītie pamata klasifikācijas kritēriji nosaka to ka pacientam ir tikai perifērie simptomi, tādi kā artrīts vai entezīts, vai daktilīts un vismaz viens no papildus kritērijiem uveīts, psoriāze, iekaisīgās zarnu slimības, iepriekšējās infekcijas esamība, pozitīvs HLA-B27, radioloģiski apstiprināts sakroileīts vai vismaz divi no tālāk nosauktajiem kritērijiem - artrīts, entezīts, daktilīts, jebkad bijušas vai esošas iekaisuma muguras sāpes, ģimenes anamnēzē SpA (ASAS Slide Library).

1.3.3 SpA aktivitātes izvērtējums

Jāmin tas, ka kopumā SpA slimības aktivitātes izvērtēšana ir sarežģīta, to iespaido gan SpA iekļauto slimību grupu daudzveidība, gan arī slimībai raksturīgās gaitas atšķirības katram indivīdam atsevišķi. SpA slimības aktivitāti raksturo iekaisuma aktivitātes izmaiņas.

1.3.3.1 Ankilozējošā spondilīta funkcionālais indekss (BASFI)

Šobrīd kā vienu no SpA slimības aktivitātes izvērtēšanas indeksiem izmanto ankilozējošā spondilīta funkcionālo indeksu BASFI (*The Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) (Roussou et al., 2010). Ankilozējošā spondilīta funkcionālais indekss (BASFI) ir apstiprināts instruments, lai novērtētu funkcionālo ierobežojumu pakāpi pacientiem ar ankilozējošo spondilītu. Tas sastāv no 10 jautājumiem par ierobežojumiem ikdienas aktivitāšu veikšanā iepriekšējā nedēļā. Pacientam jāatbild 10 punktu intervālā uz katru no uzdotajiem jautājumiem, kas ir 0 - viegli, bez ierobežojumiem, savukārt 10 - darbību veikt bija neiespējami. Šis indekss iekļauj dažādus jautājumus kā piemēram, vai iepriekšējās nedēļas laikā pacients varēja bez palīdzības vai palīglīdzekļiem uzvilkt sev zeķes vai zeķubikses. Tāpat arī jautājumu par pilnas dienas aktivitāšu veikšanu gan mājās, gan darbā. Vērtējot iegūto punktu skaitu tiek secināts par rezultātu, jo vairāk punkti tiek iegūti, jo tas norāda uz augstāku funkcionālo ierobežojumu līmeni pacientam (Calin et al., 2019).

1.3.3.2 Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss (BASDAI)

Jāpiemin arī nemazāk ārstu praksēs izmantotais slimības aktivitātes indekss BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), kas ir ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss, tas ir zelta standarts slimības aktivitātes vērtēšanai (Roussou et al., 2010). Tas sastāv no 6 jautājumiem par 5 pamata slimības simptomiem, proti, nogurumu, muguras sāpēm, locītavu sāpēm, pietūkumu, entēžu punktiem, rīta stīvuma intensitāti un ilgumu, uz kuriem ir jāatbild pacientam, vērtējot jautājumos nosauktās sūdzības 10 punktu sistēmā, kur 0 nav raksturīgs, un 10 ļoti raksturīgi (Bobek et al., 2012). Jautājumi tiek uzdoti par sūdzībām

pēdējās nedēļas laikā. Pirmais jautājums ir par nogurumu pēdējās nedēļas laikā, otrais par kakla, muguras un iegurņa apvidus sāpēm pēdējās nedēļas laikā, trešais jautājums ir par to, kā pacients raksturotu sāpju / pietūkuma kopējo līmeni locītavās, izņemot kaklu, muguru vai iegurni, pēdējās nedēļas laikā. Ceturtais jautājums - kā pacients raksturotu vispārējo diskomforta līmeni, kāds ir bijis pieskaroties vai izdarot spiedienu uz kādu no konkrētajiem apvidiem. Piektais jautājums par – stīvumu norīta pamostoties. Pēdējais sestais jautājums – cik ilgs ir rīta stīvums pēc pamošanās, kas atšķirībā no pārējiem jautājumiem jānorāda laika intervālā, nevis 10 punktu skalā. Vērtējot rezultātus tiek saskaitīta summa no pirmo 4 jautājumu atbildēm (maksimums 40 punkti) un summa no atlikušajiem diviem jautājumiem, kas tiek dalīta ar divi. Kopējais gala rezultāts BASDAI ir pirmo četru un otro divu jautājumu summa, kas tiek dalīta ar pieci (Garrett et al., 2019).

1.3.3.3 Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes kritēriji (ASDAS)

Lai uzlabotu slimības aktivitātes novērtēšanu ir izstrādāti kritēriji, kur tiek izmantoti objektīvi laboratorijas parametri, tādi ka CRO un EGĀ (Kiltz et al., 2018). ASDAS (*The Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), kas ir salikts indekss, lai novērtētu ankilozējošā spondilīta slimības aktivitāti. Šis indekss ietver slimības simptomu novērtējumu un laboratoriskos rādītājus tādus kā CRO vai EGĀ. Kritērijos tiek iekļauts jautājums par perifērām sāpēm / pietūkumu 10 punktu sistēmā, kas varētu atspoguļot entēžu iesaisti. Literatūrā atrodami vairāki pētījumi, kuros tiek aprakstīta ASDAS iekļauto laboratorisko rādītāju CRO un EGĀ korelācija ar entezīta US atradni un Doplerogrāfijas aktivitātes paaugstinātiem rādītājiem (Machado et al., 2018). Apskatot SpA iesaistītos bioķīmiskos marķierus, tādus kā CRO un EGĀ literatūras apskatā atrodami vairāki pētījumi, kas apraksta šo rādītāju izmaiņu korelāciju ar slimības aktivitātes izmaiņām un to būtisko nozīmi. Tā par piemēru vēlos atzīmēt Falcao S ar kolēģiem veikto pētījumu aprakstu, kur, pētot SpA slimības aktivitāti, veicot doplerogrāfijas izmeklējumu entēzēm, tiek atzīmēta saikne starp paaugstinātiem CRO un EGĀ rādītājiem un pastiprinātu doplerogrāfijas izmeklējuma aktivitāti, izmeklējot entēzes. Šie rezultāti atspoguļo saikni starp bioķīmiskiem vai imunoloģiskiem aspektiem arī turpmākajos mēnešos. Kopumā autore ar kolēģiem secināja, ka doplerogrāfijas izmeklējums kopā ar citiem slimības aktivitātes rādītājiem ir vērtīgs izmeklējums, lai konstatētu un uzraudzītu iekaisuma esamību entēzēs. Tā pat arī autores darbā tika aprakstīts, ka ASDAS salīdzinot ar BASDAI entēžu iekaisumu atspoguļo precīzāk. Svarīgi atzīmēt, ka kā jau iepriekš tika aprakstīts SpA slimības izvērtēšana ir komplekss pasākums, kur tiek ņemti vērā vairāki parametri, tostarp doplerogrāfijas izmeklējums, kam ir būtiska nozīme entēžu iekaisuma diagnostikā un slimības uzraudzībā. Pēdējo desmit gadu

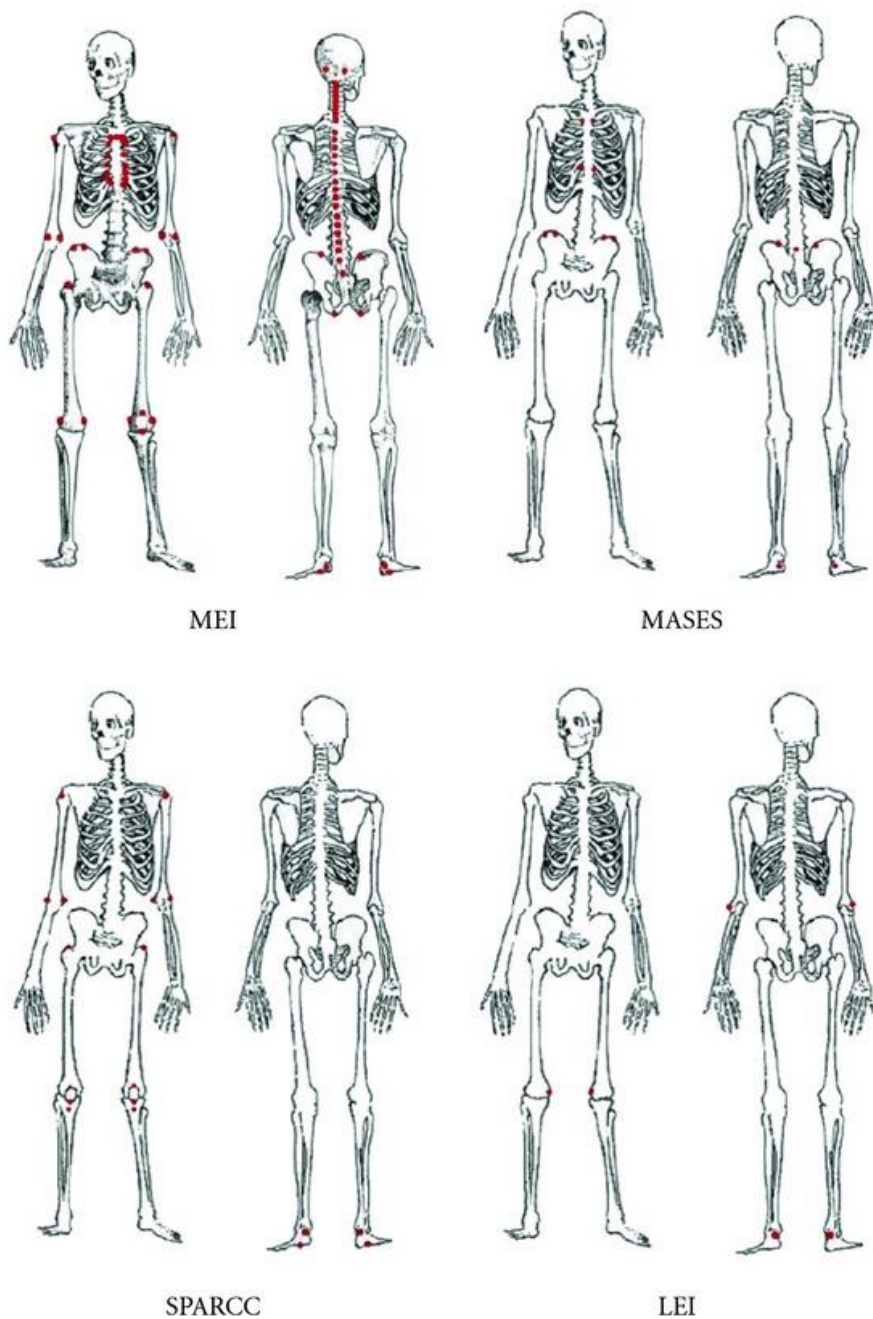
laikā aprakstīti vairāki pētījumi, kur tiek spriests par US nozīmīgumu SpA diagnostikā un ir ticis aktualizēts jautājums par entēžu US iekļaušanu SpA terapijas uzraudzībā. Vērtējot SpA slimības aktivitāti tiek izmantoti divi saliktie indeksi BASDAI un ASDAS. Par neaktīvu slimību jeb "zema slimības aktivitāte" tiek runāts, ja (ASDAS <1,3), savukārt, ja iegūtais rezultāts ir > 3,5 tiek runāts par "ļoti augstu slimību aktivitāti" (Yu et al., 2019).

1.3.3.4 Māstrihtas ankilozējošā spondilīta entezīta rādītājs (MASES)

Māstrihtas ankilozējošā spondilīta entezīta rādītājs (MASES) ietver 13 entēžu vietas un tika ieviests kā iespējamais terapeitiskās novērošanas instruments. Tiek vērtēta abpusēja pirmās un septītās kostohondrālās entēzes vietas iesaiste, abpusēja priekšējā un mugurējā iegurnā kaula virsotne, abu kāju proksimālā Ahileja cīpslas piesaistes vieta, piektā lumbālā skriemeļa entēzes piestiprināšanās vieta pie smailā izauguma (*procesus spinosus*). Tā pat arī vairākos pētījumos ir aprakstīts, ka klīniskais entezīta novērtējums, salīdzinot ar attēlveidošanas metodēm, piemēram, magnētiskās rezonanses attēlveidošanu un US ir mazāk jutīgs. US var izmantot, lai novērtētu iekaisumu entēzēs kopā ar doplerogrāfijas izmeklējumu (Hartung et al., 2018).

1.3.3.5 Glāzgovas ultraskaņas entezīta rādītāju sistēma (GUESS)

Medicīnas zinātniskajā literatūrā ir atrodami vairāki kritēriji, kuru pamatā ir entēžu iekaisuma US novērtējums. Kā, piemēram, GUESS - Glāzgovas ultraskaņas entezīta rādītāju sistēma (*Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System*), kas ir apstiprināts un noderīgs rīks ultrasonogrāfisko datu vērtēšanai. Tas sastāv no vairākiem punktiem, kas liecina par entezītu, piemēram, cīpslu biezuma izmaiņas, bursīts vai eroziju esamība u.c.(Okur et al., 2017). Līdzīgi, ir izstrādāti vairāki citi vērtēšanas pasākumi, tādi kā MEI (*Mander Enthesitis indekss*), SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*), Entezīta indekss (*Enthesitis Index*) un LEI (*Leeds Enthesitis Index*), un citi (Smolen, 2017) (skat. 3.2 att.).



3.2 attēls Entēžu iekaisuma vērtēšanas metodes MEI (*Mander Enthesis indeks*), MASES (*Māstrihtas ankilozējošā spondilīta entezīta rādītājs*), SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*), LEI (*Leeds Enthesitis Index*) (Wong et al., 2019).

1.3.3.6 Cilvēka leukocītu antigēni (HLA)

SpA slimību grupas etiopatogēnās īpašības vēl nav pilnībā izpētītas, lai gan ir zināms, ka SpA pamatā ir sarežģīta mijiedarbība starp ģenētiskajiem un vides faktoriem, to sekas, kas var atšķirties atkarībā no dažādām SpA formām. Dažiem HLA (cilvēka leukocītu antigēna) sistēmas gēniem (*Major Histocompatibility Complex*) īpaši I klases gēniem (HLA-A / B / C) un II klases gēniem (HLA-DP / DQ / DR), ir izšķiroša loma šo slimību autoimūnā reakcijā. Viena no nozīmīgākajām un literatūrā aprakstītajām saiknēm ir starp HLA-B27 alēli. Ir ziņots, ka gandrīz 90% pacientu ar AS ir HLA-B27 alēle, lai gan tikai 5% HLA-B27 pozitīvo personu attīstās SpA. Turklāt, ir ierosināts, ka citas HLA sistēmas alēles palielina jutību pret SpA, piemēram, HLA-B07, HLA-B13, HLA-B40, HLA-B47, HLA-B51 vai HLA-B57 alēles (Laza et al., 2018).

1.4 SPA PACIENTU TERAPIJAS PAMATPRINCIPI

Rekomendācijas par perifērā un aksiālā SpA terapiju un tā monitoringu tika izstrādātas 2012. gadā, tomēr, tās bija neprecīzas un laikam ejot, bāzējoties uz veiktajiem pētījumiem un ekspertu viedokli 2016. gadā tika veikti labojumi un izstrādāti jauni ieteikumi. Darba grupa definēja SpA ārstēšanas mērķi kā remisijas vai zemas slimības aktivitātes sasniegšanu. Tas nozīmē apturēt bojājumu turpmāku progresēšanu (Smolen et al., 2017).

Pēc 2016.gadā izstrādātajām ASAS-EULAR SpA rekomendācijām, tika noteikts, ka svarīgs posms ir noteikt slimības aktivitātes līmeni. Izmantojot BASDAI un ASDAS rezultātus, kas tika aprakstīti iepriekš šajā darbā. Jau gadu desmitiem kā pirmās līnijas medikamenti šīs slimības ārstēšanai tiek izmantoti nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL). Pētījumi ir parādījuši, ka, izņemot sāpju mazināšanu, NSPL SpA ir slimību modificējoša iedarbība. Tomēr, lai panāktu šo ietekmi, parasti ir nepieciešama nepārtraukta un / vai ilgstoša NPL lietošana. Pacienti ar (galvenokārt) perifēriem simptomiem var ietvert arī lokālas glikokortikoīdu injekcijas (ja tas tiek uzskatīts par piemērotu), kas vērstas uz lokālo skeleta-muskuļu iekaisuma vietu (Gladman et al., 2019).

1.4.1 Sintētiskie medikamenti

Pacientiem ar galvenokārt perifēriem simptomiem rekomendē ārstēšanu ar sulfasalazīnu. Ārstēšana ar sulfasalazīnu jānovērtē pēc 3 mēnešiem. Pacientus ar tikai aksiālu slimības manifestāciju nedrīkst ārstēt ar sintētiskajiem slimības modificējošajiem antireimatisksajiem medikamentiem (sDMARD). Ir pierādījumi, ka sulfasalazīns, metotreksāts (MTX) un leflunomīds nav efektīvs attiecībā uz aksiāliem simptomiem (Van der Heijde et al., 2016).

1.4.2 Bioloģiskie medikamenti

Bioloģiskie slimības modificējošie antireimatisksie medikamenti (bDMARD) jāapsver pacientiem, kuriem ir pastāvīga augsta slimības aktivitāte, neraugoties uz parasto ārstēšanu, pašreizējā prakse ir sākt ar TNFi terapiju -anti-audzēja nekrozes faktora (TNF) monoklonālām antivielām. Ja pacientam ar axSpA ir radiogrāfisks sakroileīts (definēts saskaņā ar modificēto Ņujorkas klasifikāciju: abpusēji vai vismaz 3. pakāpē vienpusēji), vai ja pacientam ir paaugstināts CRO vai MRI diagnosticēts iekaisums, pacients atbilst prasībām, kas attiecas uz bDMARD terapiju. Ja TNFi terapija nedod pozitīvu efektu, jāapsver pāreja uz citu TNFi vai maiņa uz -IL-17 terapiju (Van der Heijde et al., 2016).

Bioloģiskā terapija pacientiem ar aktīvu entezītu un / vai daktilītu ir efektīva, un tā ir ieteicama pacientiem, kuri nav labi reaģējuši uz nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem vai kortikosteroīdu injekcijām (Gladman et al., 2019).

Kopumā jaunākie novērojumi liecina par to, ka IL-23 ir centrāli iesaistīts entezīta patogēnēzē. Araujo ar kolēģiem aprakstīja pētījumu, kurā salīdzināja audzēja nekrozes faktora inhibitoru ar anti- citokīnu terapiju efektivitāti PsA pacientiem ar entezītu. Tika secināts, ka IL-23 terapeitiskā inhibīcija, neitralizējot antivielas, var būt lieliska iespēja ārstēt entezītus PsA pacientiem (Araujo et al., 2018).

Tātad, ieteikums par bioloģiskiem DMARD (bDMARD), tostarp TNFi un IL-17 inhibitoru izmantošanu, tiek nozīmēts pacientiem ar augstu slimības aktivitāti, neskatoties uz vismaz divu NPL lietošanu (vai nepanesību / kontrindikāciju). Turklāt viņiem ir jābūt paaugstinātam C reaktīvajam proteīnam un / vai noteiktam iekaisumam MR un / vai radiogrāfiskiem pierādījumiem par sakroileītu. Pašreizējā prakse ir sākt ar TNFi. Ja TNFi neizdodas, ieteicams pārslēgties uz citu TNFi vai IL-17i. Pacientiem ar ilgstošu remisiju var apsvērt bDMARD samazināšanu, bet ne pārtraukšanu (Van der Heijde et al., 2016).

1.4.3 Entēžu US SpA pacientu terapijas vērtēšanai

Entezīts ir viena no SpA svarīgākajām un atšķirīgākajām iezīmēm, un tas ir plaši pētīts jau iepriekšējos gados. Tostarp, literatūrā atrodami daudzi apraksti ar US novērtējumu, kuri ir pierādījuši US entēžu lielāku jutīgumu, salīdzinot ar klīnisko pārbaudi, lai atklātu entezītu un labu jutību attiecībā uz US novērošanu terapijas laikā (Falcao et al., 2015). Kā vienu no šādiem pētījumiem ir apskatījusi Santiago R ar kolēģiem, kas aprakstīja pētījumu, kurā tika veikti novērojumi perifērā SpA pacientiem pirms terapijas uzsākšanas vai terapijas maiņas rezultātā. Pētījumā tika apskatīti pacienti ar aktīvu perifēro SpA un pēc trīs mēnešu terapijas. Autore atzīmēja, ka US novērtējums, ieskaitot locītavas un cīpslas uzrādīja labu reakcija uz klīniskām izmaiņām un varētu būt noderīga uzraugot SpA pacientus (Santiago et al., 2014). Attiecīgi 2016. gada rekomendācijās tika apstiprināts, ka slimības remisijas apstiprināšanai nav nepieciešami radioloģiskie slēdzieni, tādi ka MR, US u.c. šo diagnostisko metožu izmantošana, tomēr, tas var palīdzēt, ja ir šaubas par terapijas mērķa sasniegšanu. Attiecībā uz termiņiem, ārstēšana ar DMARD ir jāuzrāda entēžu būtisks uzlabojums 3 mēnešus un mērķa sasniegšana 6 mēnešu laikā pēc terapijas uzsākšanas (Smolen et al., 2017).

Pēdējo 10 gadu laikā muskuloskeletārā US nozīme ir būtiski pieaugusi un sniedz nozīmīgu ieguvumu reimatoloģisko slimību, tai skaitā arī SpA, gan diagnostikā, gan slimības aktivitātes uzraudzīšanā un terapijas efektivitātes izvērtēšanā. Īpašo nozīmīgumu nosaka tas, ka līdzīgi citām reimatoloģiskajām slimībām arī SpA slimību grupas manifestācijas mēdz rezultēties ar neatgriezenisku būtisku dzīves kvalitātes pasliktināšanos. Tādēļ, slimības uzraudzība un tam nepieciešamie radioloģiskie izmeklējumi, īpaši MSKUS un doplerogrāfijas izmantošana ir ļoti aktuāls jautājums. Svarīga MSKUS priekšrocība, salīdzinot to ar citām diagnostikas metodēm, ir tā, ka veicot MSKUS pacients netiek pakļauts radiācijas ekspozīcijai, ņemot vērā nepieciešamo izmeklēšanas biežumu skaitu, vērtējot slimības gaitu un radiācijai raksturīgo akumulācijas efektu, izmantojot US metodi pacients tiek pasargāts no negatīvām sekām. Turklāt MSKUS ir salīdzinoši lēta, viegli pieejama un neinvazīva izmeklēšanas metode. Tā pat arī MSKUS var izmantot, lai novērtētu vairākus reģionus un ļauj veikt divpusējus salīdzinājumus un dinamiskus skenējumus. Jāatzīmē arī MSUS svarīgākie trūkumi, proti, šī izmeklējuma rezultāta nozīmīgumu būtiski ietekmē konkrētā US speciālista pieredze un prasmes interpretēt iegūtos rezultātus, ne mazāk nozīmīga ir arī paša US aparāta izšķirtspēja un pieejamie iestatījumi (Hsin-Hua Chen, 2017).

2. MATERIĀLI UN METODES

Tika veikta sistēmiska literatūras materiālu izpēte un analīze par muskuloskeletālās ultrasonoskopijas lietošanu entēžu izvērtēšanā spondiloartropātiju pacientiem, iekļaujot tādas elektroniskās datu bāzes kā Pubmed, ScienceDirect, Embase, Web of Science, Scopus, UpToDate.

Pētījuma izstrādē tika ņemti vērā ētikas aspekti, ievērojot pacientu datu konfidencialitātes principus, Helsinku deklarāciju. Pētījuma ētiskais apstiprinājums tika iegūts no VSIA P.Stradiņa KUS vietējās ētikas komitejas (01.11.2019). No katra pētījumā iesaistītā pacienta tika saņemta rakstiska informēta piekrišana pirms dalības pētījumā. Pētījums tika veikts P.Stradiņa KUS Reimatoloģijas centrā reimatologa konsultācijas laikā spondiloartropātiju pacientiem, kam klīniski 6 mēnešus un ilgāk tika noteikta slimības remisija.

Mērķa populācija tika noteikta, izmantojot izdevīguma atlases principus. Tika veikts prospektīvs pētījums no 2018.gada 1.decembra līdz 2019.gada 1. aprīlim. Pētījumā tika iesaistīti 16 spondiloartropātiju pacienti, kuri saņēma anti-TNF α vai interleikīna 17 terapiju un kuriem vismaz 6 mēnešus ir slimības remisija noteikta pēc BASDAI. Pētījuma ieslēgšanas kritēriji bija precīza ankilozējošā spondilīta diagnoze (pēc Ņujorkas 1984.gada klasifikācijas kritērijiem) vai psoriātiska artrīta (ASAS spondiloartropātiju kritēriji) diagnoze, kuru ārstēšanai nepieciešama terapija ar bioloģiskajiem slimību modificējošiem antireimatisķajiem medikamentiem; pacients lieto terapiju ar bioloģiskājo slimību modificējošo antireimatisķo medikamentu; pacients vēlas piedalīties pētījumā. Izslēgšanas kritēriji bija pacienta nevēlēšanās piedalīties pētījumā, pacienti ar locītavu operācijām anamnēzē, kortikosteroīdu injekcijas izmeklējamās struktūrās pirms 6 nedēļām, perifēra neiropātija (noteikta klīniski un/vai neurogrāfiski) pēc anamnēzes datiem vai vizītes laikā; locītavas, kurā tiek izvērtētas entēzes, trauma anamnēzē; pacienta līdzestības trūkums.

Klīniskais un laboratoriskais novērtējums

Pacientiem ar spondiloartropātiju tika noteikti slimības aktivitātes kritēriji BASDAI, BASFI, MASES indekss un CRO.

Ultraskaņas novērtējums

Entēžu US izmeklējumi tika veikti tumšā telpā, ko veica ārste reimatoloģe, ultrasonoskopijas speciāliste. Tika izmantota GE Logiq e ultrasound sistēmas iekārta, kas aprīkota ar lineāru zondi 12L-RS (7 - 12 MHz) un paredzēta muskuloskeletālo struktūru attēlošanai.

Katram pacientam tika veikta abpusēja entēžu ultrasonogrāfiska un doplerogrāfiska izmeklēšana pēc MASEI protokola sekojošajās vietās:

- Labā un kreisā augšdelma trīsgalvainā muskuļa (m. triceps brachii) cīpslas;
- Labā un kreisā augšstilba četrgalvainā muskuļa (m. quadriceps femoris) cīpslas;
- Labā un kreisā ceļgala patellārās cīpslas proksimālās daļas;
- Labā un kreisā ceļgala patellārās cīpslas distālās daļas;
- Labā un kreisā apakšstilba Ahileja cīpslas;
- Labās un kreisās pēdas plantārās fascijas.

Kopā 12 entēžu vietas.

3. DARBA REZULTĀTI

3.1 Pētījuma dalībnieku vispārējais raksturojums

Pētījumā tika iekļauti 16 dalībnieki no tiem 13 vīrieši (81,3%) un 3 sievietes (18,8%), kuri saņem bSMARM spondiloartrīta dēļ un kuriem ir slimības remisija 6 mēnešus un ilgāk. Pētījuma dalībniekiem tika veikta ultrasonoskopija cīpslām atbilstoši MASEI protokolam.

Visiem pētījumā iesaistītajiem dalībniekiem ir pozitīvs HLA B27 antigēns (100,0%).

Tika noskaidrots, ka dzīves laikā smēķētāji ir bijuši 9 (56,3%) un 7 (43,8%) ir nesmēķētāji. Visiem pacientiem bija noteikts CRO, BASFI, BASDAI, MASES indekss, ne visiem pacientiem bija informācija par EGĀ.

CRO zemākais rādītājs bija 2 un augstākais 8,2, vidējais lielums bija 3,05 (SD 2,23).

Māstritas ankilozējošā spondilīta entezīta rādītājs (MASES) zemākais rādītājs bija 0, augstākais 4, vidējais bija 0,63 (SD 1,14; IQR 1).

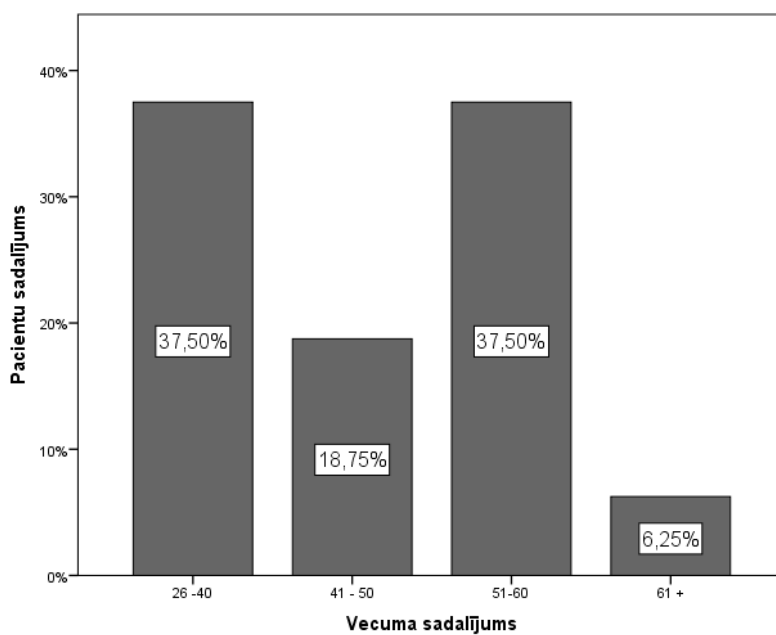
Ankilozējošā spondilīta funkcionālā indeksa (BASFI) zemākais rādītājs bija 0, augstākais 7,8, vidējais - 1,93 (SD 2,30; IQR 3).

Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss (BASDAI) zemākais rādītājs bija 0, augstākais 8,6 (pacientam pēdējos 5 terapijas gadus BASDAI nemainīgs un radioloģiski progresē mugurkaula spondilozes, spondiloartrozes izmaiņas nevis spondiloartrīts, kādēļ patients iekļauts spondiloartrīta remisijas grupā), vidējais - 2,77 (SD 2,31; IQR 2,5).

Madrides Sonogrāfijas Entezīta indekss (MASEI) visiem pacientiem kopējais MASEI punktu skaits bija 46, zemākais rādītājs bija 0, augstākais 9, vidējais - 2,88 (SD 2,55; IQR 4).

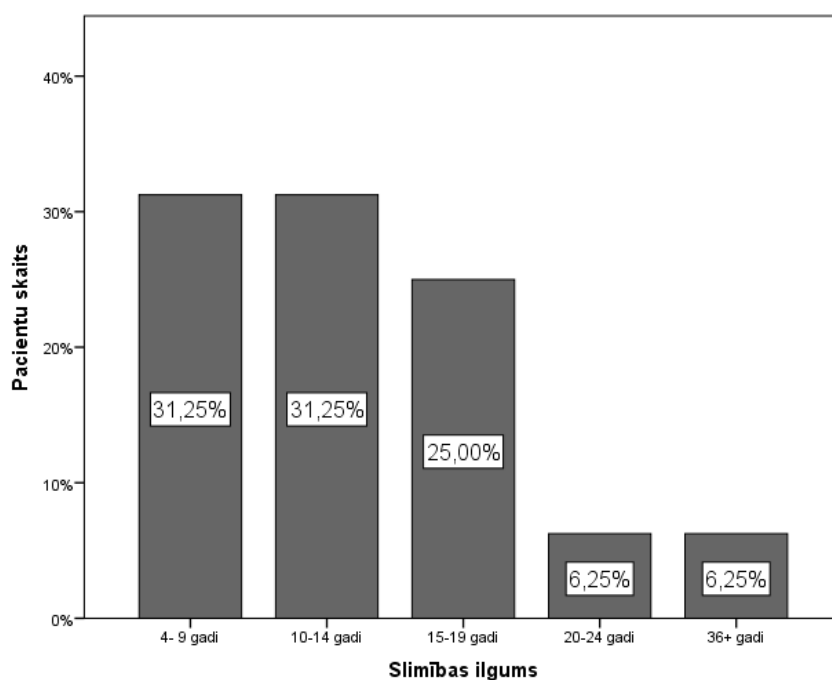
Pētījumā tika iekļauti dalībnieki vecumā no 26 gadiem līdz 62 gadiem. Vidējais vecums 45,38 (45) gadi (SD 10,43; IQR 18).

Pētījumā iesaistītie dalībnieki tika sadalīti atbilstošās vecuma grupās 26 -40 gadiem (37,50%), 41-50 gadiem (18,75%), 51-60 gadiem (37,50%) un vecumā virs 60 gadiem (6,25%) (skat.3.1 att).



3.1 attēls Vecuma sadalījums grupās

3.1 attēlā redzams apkopojums par pētījumā iesaistītajiem dalībniekiem, kas tika sadalīti atbilstošās vecuma grupās 26 - 40 gadiem (37,50%), 41-50 gadiem (18,75%), 51-60 gadiem (37,50%) un vecumā virs 60 gadiem (6,25%).



3.2 attēls Slimības ilguma sadalījums grupās

3.2 attēlā redzams, ka pacienti tiek sadalīti grupās atkarībā no slimības ilguma 4-9 gadi (31,25%), 10-14 gadi (31,25%), 15 -19 gadi (25,0%), 20-14 gadi (6,25%) un 36 + slimības ilgums gados (6,25%). Pētījumā iesaistīto personu slimības ilgums ir no 4 līdz 36 gadiem, vidējais slimības ilgums 13,38 gadi (13), (SD 7,80; IQR 10).

3.2 Ultrasonogrāfijas izmeklējuma analīze

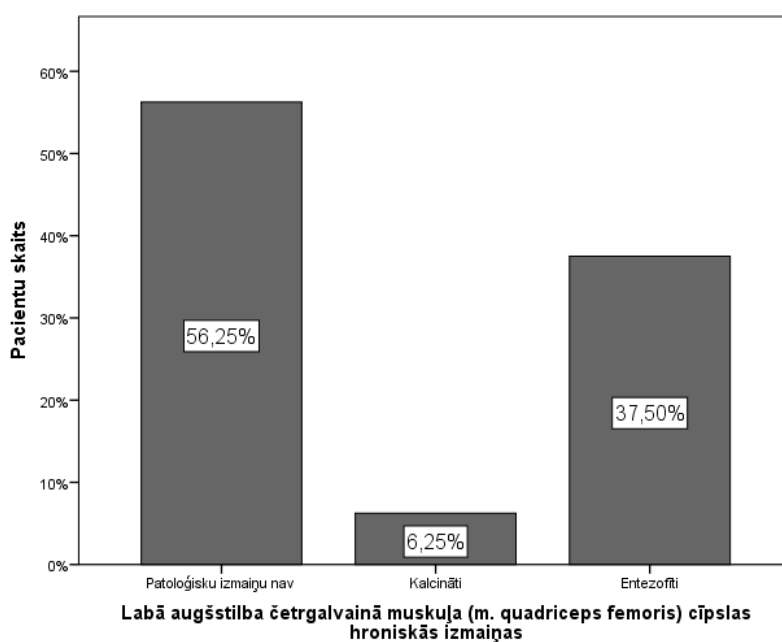
Tika veikta US izmeklēšana 192 entēzēm, katram pētījuma dalībniekam tika abpusēji izvērtētas 6 entēžu lokalizācijas.

Nevienā no izmeklētajām entēzēm netika konstatētas akūtās izmaiņas (cīpslas ehogenitātes izmaiņas, cīpslas biezuma izmaiņas vai izmainīta doplerogrāfijas signāla aktivitāte).

No hroniskajām izmaiņām tika konstatēti– entezofīti un kalcināti. Nevienā no entēzēm netika atklātas erozijas.

Augšdelma trīsgalvainā muskuļa (*m. triceps brachii*) cīpslas entezofīti tika konstatēti labajā -12,50% un kreisajā 18,75% augšdelma cīpslā, citas izmaiņas netika konstatētas.

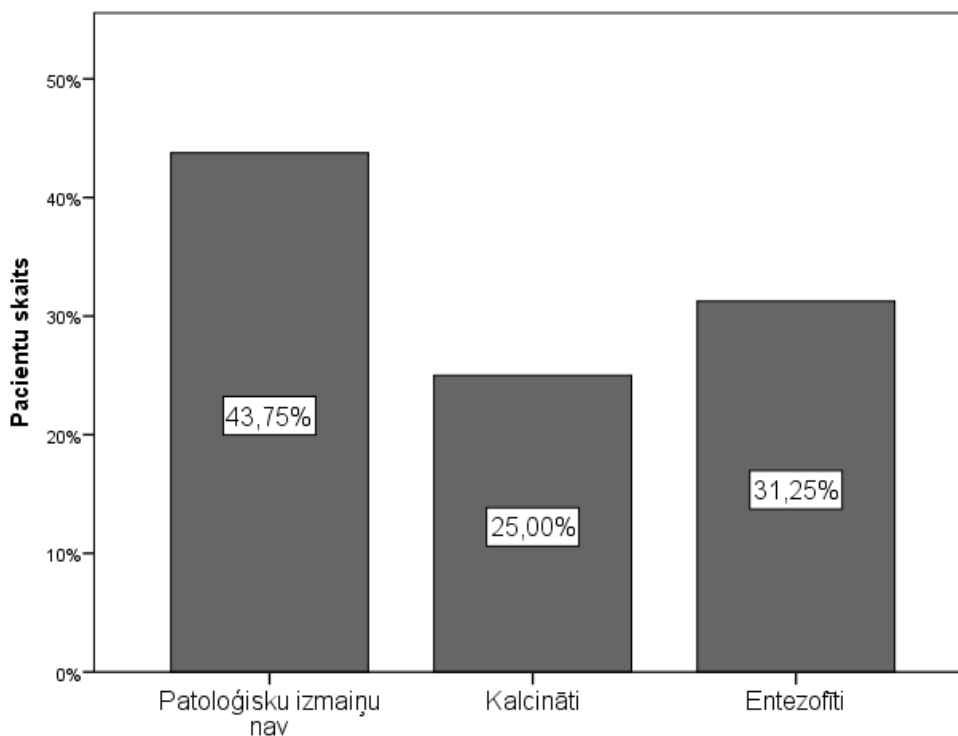
Augšstilba četrgalvainā muskuļa (*m. quadriceps femoris*) cīpslas entezofīti tika konstatēti (37,50%) labajā pusē (skat. 3.3 att) un kreisajā augšstilba četrgalvainā muskuļa cīpslas entezofīti (25,00%), kalcināti bija sastopami (6,25%).



3.3 attēls Labā augšstilba četrgalvainā muskuļa (*m. quadriceps femoris*) cīpslas hroniskās izmaiņas

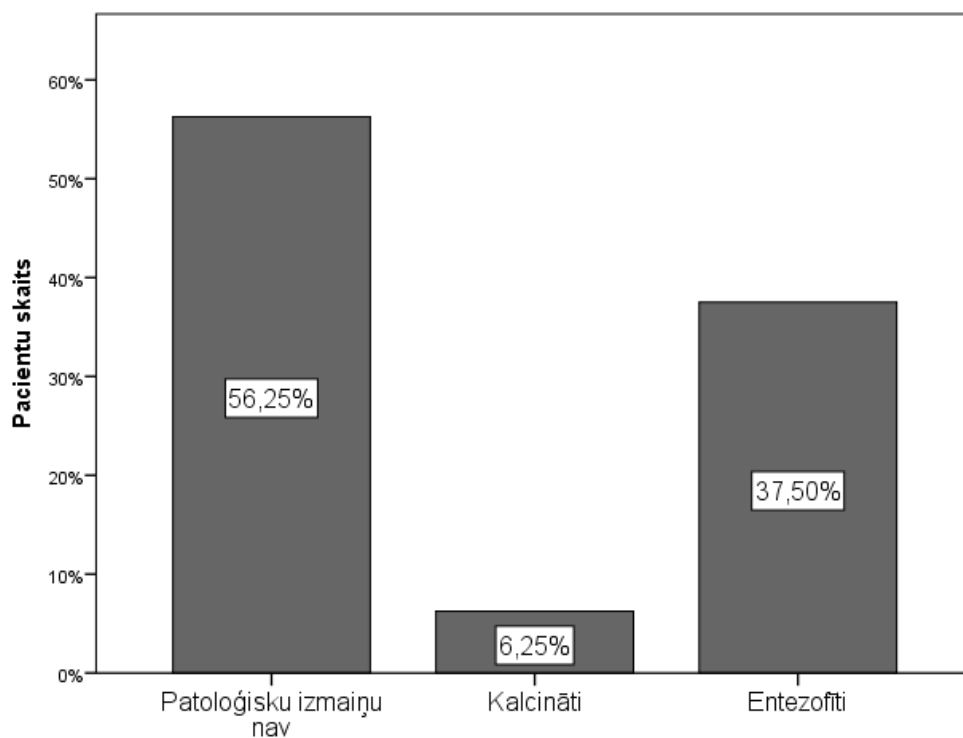
Nevienā no izmeklētajām ceļgala (*patellar*) cīpslu proksimālās daļas pietiprināšanās vietām netika konstatētas ne akūtas, ne hroniskas izmaiņas, atšķirībā no ceļgala (*patellar*) cīpslu distālās daļas pietiprināšanās vietām. Kur, savukārt, tika konstatēti labā ceļgala patellārās cīpslas distālās daļas entezofīti (6,25%) un kalcināti (18,75%). Kreisā ceļgala patellārās cīpslas distālās daļas kalcināti (18,75%) un entezofīti (18,75%).

Labā apakšstilba Ahileja cīpslas kalcināti tika konstatēti (25,00%) un entezofīti (31,25%) (skat.3.4 att).



3.4 attēls Labā apakšstilba Ahileja cīpslas hroniskās izmaiņas

Pētījumā iesaistīto pacientu grupā, hroniskas izmaiņas kreisā apakšstilba Ahileja cīpslā ir vairāk kā pusei. Kreisā apakšstilba Ahileja cīpslas kalcināti (6,25%) un entezofīti (37,50%) (skat. 3.5 att.).

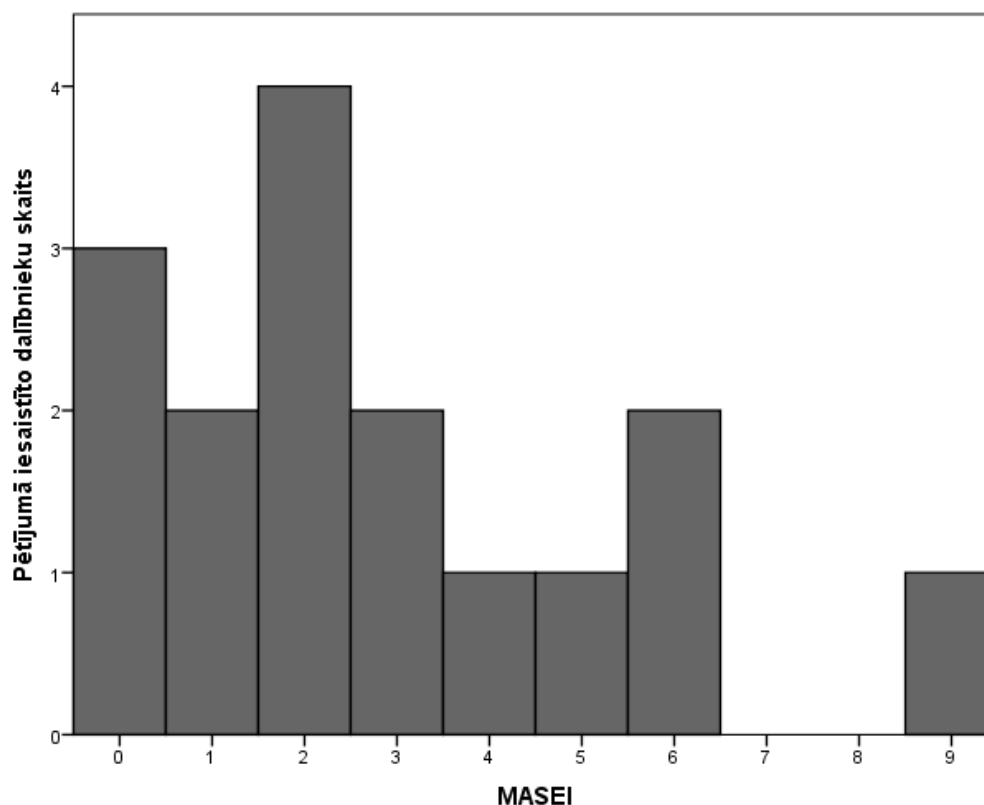


3.5 attēls Kreisā apakšstilba Ahileja cīpslas hroniskās izmaiņas

Labās pēdas plantārās fascijas entezofīti (12,50%) un kreisās pēdas plantārās fascijas izmaiņas netika konstatētas.

Entezofīti visbiežāk tika konstatēti labā augšstilba cīpslā (37,50%) un kreisā apakšstilba Ahileja cīpslā (37,50%). Savukārt, kalcināti visbiežāk tika konstatēti Ahileja cīpslās.

Nosakot MASEI tika konstatēts, ka trīs pētījuma dalībniekiem nav US nosakāmas patoloģiskas atradnes entēzēs, viena skarta entēze tika konstatēta vienam izmeklētajam. Vislielākajam skaitam – četriem, tika konstatētas izmaiņas divās entēzēs, trīs un sešās entēzēs izmaiņas tika konstatētas diviem, toties četru, piecu un deviņu entēžu iesaiste tika atklātas vienam pētījumā iesaistītajam dalībniekam (skat. 3.6 att).

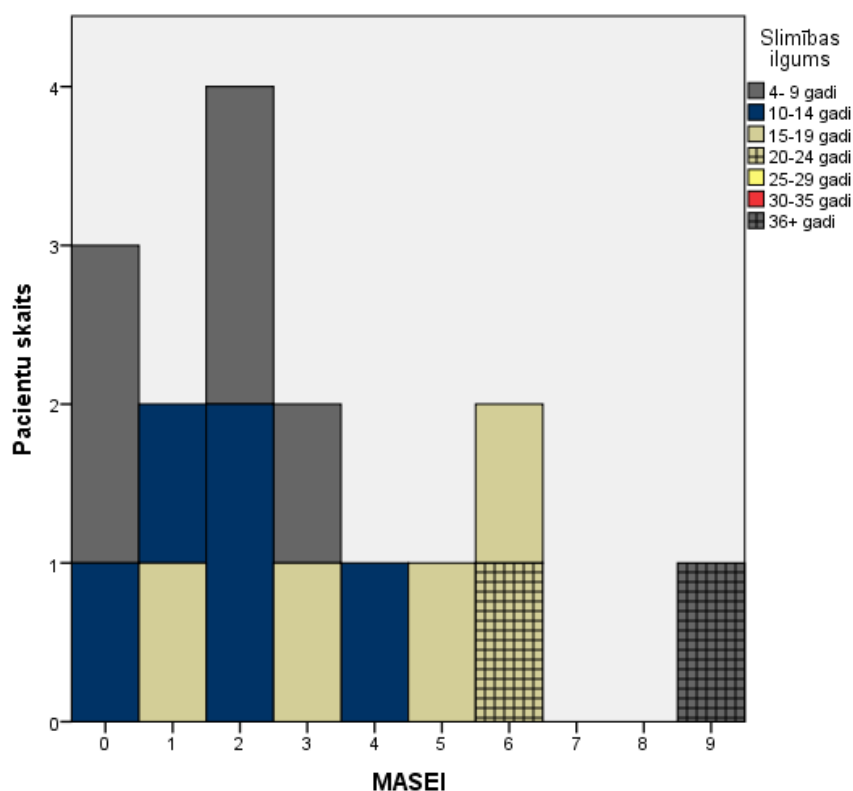


3.6 attēls SpA procesā iesaistīto entēžu ultrasonofrāfijas rezultāti pēc MASEI

Salīdzinot slimības ilgumu (iedalītu to attiecīgās grupās) un MASEI rezultātus katram pacientam, redzams, ka pētījumā analizētajās entēzēs pacientu grupā, kur slimības ilgums bija no 4 līdz 9 gadiem, diviem no pacientiem netika konstatētas izmaiņas entēzēs, diviem, šajā vecuma grupā, izmaiņas bija divās entēzēs un vienam izmaiņas entēzēs bija trīs entēzēs. Grupā, kur slimības ilgums ir no 10 līdz 14 gadiem, vienam no pacientiem netika konstatētas izmaiņas entēzēs, vienam izmaiņas bija vienā entēzē, diviem bija divās un vienam bija strukturālas izmaiņas četrās entēzēs.

Grupā, kur slimības ilgums bija 15 -19 gadi, tika konstatēta sekojoša entēžu iesaiste, proti, vienam no pacientiem šajā vecuma grupā bija iesaistīta viena entēze, vienam trīs, vienam piecās un vienam sešās entēžu vietās.

Grupā, kur slimības ilgums bija 20 -24 gadi vienam no pacientiem bija iesaistītas 6 entēžu vietas. Un grupā 36+ gadi, pacientam bija viss augstākais MASI skaits un iesaistītas 9 entēzes (skat. 3.7 att).



3.7 attēls Entēžu ultrasonogrāfiski nosakāmās hroniskās izmaiņas pēc MASEI un slimības ilgums

Veiktajā Spīrmana korelācijas koeficienta analizē starp MASEI rādītāju un slimības ilgumu konstatēju pozitīvu, vidēji stipru korelāciju ($r=0,64$; $p<0,05$)(skat.3.1.tab).

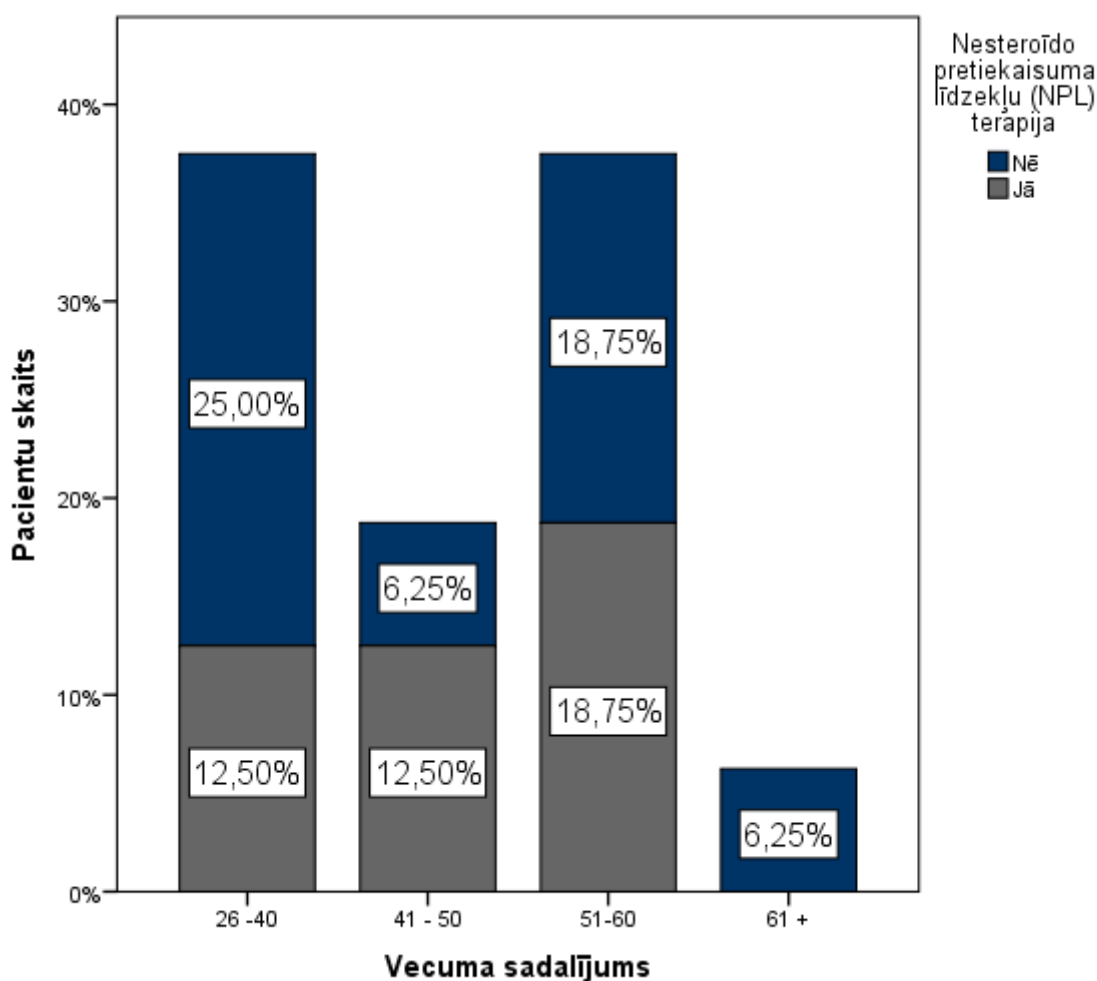
3.1 tabula Spīrmana korelācijas koeficienta analīze starp iesaistīto cīpslu skaitu un slimības ilgumu.

		MASEI	Slimības ilgums
Cik cīpslas iesaistītas katram pacientam	Spīrmana testa korelācijas koeficients	1,000	,635**
	Sig. (2-tailed)	.	,008
Slimības ilgums	Spīrmana testa korelācijas koeficients	,635**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,008	

3.3 Medikamentozās terapijas analīze

Nesteroīdo pretiekaisuma terapiju izmanto 7 (43,8%) un neizmanto 9 (56,3%). No tiem 4 (25,0%) NPL lieto regulāri, 7 (43,8%) lieto neregulāri, par 5 (31,3%) nav informācijas uz šo jautājumu. Nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) terapija vidējais bija 0,44 (SD 0,51).

Vērtējot pētījumā iesaistītās personas tika noskaidrots, ka vecuma grupā no 26 – 40 un grupā no 41 – 50 gadiem (12,50%). Vecuma grupā no 51 - 60 NPL izmanto (18,75%) (skat.3.8 att).



3.8 attēls Nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) terapija un vecuma sadalījums

Glikokortikoīdu terapiju izmanto 2 (12,5%) pacienti un nelieto 14 (87,5%) pacienti. Sulfasalazīnu terapija izmanto 4 (25,0%) un neizmanto 12 (75,0%) pacienti. Metotreksātu terapijā izmanto 4 (25,0%) un nelieto 12 (75,0%). Interleikīnu – 17 izmanto 2 (12,5%) un neizmanto 14 (87,5%). TNF terapiju slimības ārstēšanas procesā lietojuši visi pacienti 16 (100%).

DISKUSIJA

Īpašo nozīmīgumu nosaka tas, ka līdzīgi citām reimatoloģiskajām slimībām arī SpA slimību grupas manifestācijas mēdz rezultēties ar neatgriezenisku būtisku dzīves kvalitātes pasliktināšanos. Tādēļ, slimības uzraudzība un US izmantošana ir aktuāls jautājums (Hsin-Hua Chen, 2017).

Pētījumā tika iekļauti 16 dalībnieki, kas saņem bSMARM ankirozējošā spondilīta dēļ un kuriem ir slimības remisija 6 mēnešus un ilgāk, tika veikta ultrasonoskopija cīpslām atbilstoši MASEI protokolam. Ārstēšanā ar SMARM ir jābūt entēžu mērķa – nav akūtu izmaiņu - sasniegšanai 6 mēnešu laikā pēc terapijas uzsākšanas (Smolen et al., 2017), kas tika konstatēts arī mūsu pētījumā, izmeklējot US entēzes pacientiem ar slimības remisiju vismaz sešus mēnešus un kuri lietoja bioloģiskos SMARM, netika konstatētas akūtās izmaiņas entēzēs.

SpA var parādīties jebkurā vecumā, visbiežāk no 30 līdz 50 gadiem (D'Agostino et al., (2016)), mūsu pētījumā dalībnieki bija vecumā no 26 gadiem līdz 62. Vidējais vecums 45,38 (45) gadi, kas sakrīt ar literatūras datiem.

CRO zemākais rādītājs bija 2 un augstākais 8,2, vidējais lielums bija 3,05 mg/dl, kas atbilst slimības remisijai. Māstritas ankirozējošā spondilīta entezīta rādītājs (MASES) zemākais rādītājs bija 0, augstākais 4, vidējais bija 0,63 (0,6), kas atbilst remisijai, bet būtu nozīmīgi noskaidrot augstākā MASES rādītāja individuālā pacienta slimības izpausmes. Ankirozējošā spondilīta funkcionālā indeksa (BASFI) zemākais rādītājs bija 0, augstākais 7,8, vidējais - 1,93 (1,9), kas norāda uz slimības ietekmi uz mugurkaula funkcionālām spējām. Ankirozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss (BASDAI) zemākais rādītājs bija 0, augstākais 8,6, vidējais - 2,77 (2,8), kas atbilst zema slimības aktīvitātei (BASDAI < 4). Pēc mūsu pieejamiem literatūras datiem AS pacientu US pētījumos BASDAI ir bijis augsts (>4), tāpat atšķirībā no mūsu pētījuma nav bijusi slimības remisija, iespējams tādēļ mūsu pētījumā nevienā no entēzēm ar US metodi netika konstatētas akūtās izmaiņas.

Pētījumā iesaistīto personu slimības ilgums bija no 4 līdz 36 gadiem, vidējais slimības ilgums 13,38 (13) gadi. Sadalot pētījumā iesaistītos dalībniekus atbilstošās vecuma grupās atklājās, ka hroniskās izmaiņas biežāk tika novērotas 26-40 un 51-60 vecumu grupās, kas norāda uz iespējamiem diviem slimības pīķiem – agrākā vecumā un vēlīnākā vecumā, kas atbilst literatūras datiem.

Mūsu pētījumā analizētajās entēzēs visbiežākā atradne ir entezofīti un kalcināti, kas visbiežāk tika konstatēti augšstilba cīpslā un Ahileja cīpslā, tas sakrīt ar literatūras datiem (Okur et al., 2017) un tas varētu būt cieši saistīts ar anatomisko struktūru un mehānisko

faktoru ietekmi - cīpslas lielums ir lielāks par citām cīpslām, kaulam ir lielāka spriedze, kas liek domāt arī par mehānisko faktoru lomu entēzes remodelācijas procesos. Tomēr, līdzīgi, kā atrodams literatūras datos (Zhang et al., 2017), mūsu pētījumā entezofīti tika atklāti arī augšējo ekstremitāšu cīpslās, kas norāda, ka SpA procesā entezīta attīstībā būtiska loma ir arī citiem faktoriem – iekaisuma process, ne tikai mehāniskiem.

Kopumā mūsu pētījumā hroniskās entēžu izmaiņas ir sastopamas līdzīgi, kā literatūrā, izņemot erozīvas izmaiņas entēzēs (Zhang et al., 2017), ko savā pētījumā nekonstatējām un kas iespējams ir saistīts ar US aparāta tehniskajiem parametriem. Līdz ar to secināms, ka entēžu US paplašina izpratni par entēžu strukturāliem bojājumiem SpA procesā, norādot par iespējams vidēji smagas spondiloartropātijas slimības gaitu mūsu pētījuma pacientu grupai, kas ļauj sasniegt slimības remisiju atšķirībā no smagas spondiloartropātiju gaitas, kuras gadījumā remisijas process tiek sasniegts retāk un akūtās un hroniskās izmaiņas entēzēs ar US metodi sastopamas biežāk.

Pēc mūsu rīcībā esošās informācijas citu autoru darbos netika pētīta saikne starp MASEI rādītāju un slimības ilgumu. Mūsu pētījumā tika atklāta korelācija starp šiem parametriem, norādot uz ilgtermiņa hroniskā iekaisuma procesu ietekmi uz entēžu strukturālām izmaiņām spondiloartropātiju pacientiem.

Atšķirībā no citu autoru darbiem (Spadaro et al., 2011), mūsu pētījumā nevienā no izmeklētajām ceļgala (*patellar*) cīpslu proksimālās daļas piestiprināšanās vietām netika konstatētas ne akūtas, ne hroniskas izmaiņas, ko iespējams jāsaista ar nelielu mūsu pētījuma dalībnieku skaitu.

Lai izvērtētu muskuloskeletālās US lomu spondiloartropātiju pacientiem, kas ir remisijā, nepieciešami turpmāki pētījumi ar lielāku pacientu skaitu un ilgāku pacientu muskuloskeletālās US novērošanas periodu, lai paplašinātu zināšanas par entēžu izmaiņu procesiem.

SECINĀJUMI

1. Mūsu pētījumā piedalījās 16 pacienti, no kuriem 81,3% bija vīrieši. Pacientu vidējais vecums bija 45,38 gadi un vidējais slimības ilgums 13,38 gadi. 56,3% pacienti savas dzīves laikā bija smēķējuši vai turpina smēķēt. Visiem pacientiem bija pozitīvs HLA B27. Vidējais BASDAI rādītājs spondiloartropātiju (ankilozējošais spondilīts un psoriātisks artrīts) bija zems 2,8, vidējais BASFI rādītājs bija 1,9, vidējais MASES rādītājs bija zems 0,6 un vidējais CRO rādītājs bija 3 mg/dl, kas atbilst spondiloartropātiju slimības remisijai mūsu pētījuma dalībniekiem. Visi pacienti bija lietojuši TNF inhibitoru terapiju un 2 no pacientiem pētījuma veikšanas brīdī lietoja interleikīna 17 blokatora terapiju.
2. Pētījuma laikā tika izvērtētas 192 entēzes ar ultrasonoskopijas metodi. Izvērtējot ultrasonoskopijas rezultātus pēc MASEI, vidējā vērtība bija - 2,88 (SD 2,9), ko noteica hroniskas entēžu strukturālas izmaiņas mūsu pētījuma pacientiem. Nevienam no mūsu pētījuma dalībniekiem netika atklātas akūtas entēžu ultrasonoskopiskas izmaiņas, kas apstiprina radioloģisku slimības remisiju pēc US datiem.
3. Spondiloartropātiju remisijas biežākās US entēžu izmaiņas mūsu pētījuma dalībniekiem ir kalcināti un entezofīti Ahilleja cīpslās – hroniskas entēžu izmaiņas, kas tika konstatētas.
4. Entēžu ultrasonoskopija paplašina izpratni par entēžu strukturāliem bojājumiem spondiloartropātiju pacientiem remisijas procesā un ir lietderīga radioloģisko strukturālo bojājumu konstatēšanā.

PATEICĪBAS

Vēlos izteikt pateicību savai darba vadītājai Dr. Initai Buliņai par sniegtajām zināšanām un ieguldījumu diplomdarba tapšanas procesā.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Araujo, G. E., Englbrecht, M., Hoepken, S, Finzel, S.,Kampylafka, E., Kleyer, A.,Bayat, S.,Schoenau, V.,Hueber, A., Rech, J.,Schett, G. (2018) Effects of ustekinumab versus tumor necrosis factor inhibition on enthesitis: Results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Feb;48(4):632-637. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.05.011. Epub 2018 Jun 13. P. 6. 1-6.
2. ASAS (Assessment of Spondylo Arthritis international Society)ASAS Slide Library, Spondyloarthropaty [Tiešsaite:<http://slides.asas-group.org/app/slides/search?q=> Skatīts: 03.2019.]
3. Bakirci, U. S., Karacaer, C., Toka, B., Erturk, Z., Eminler, A.T., Kaya, M., Tascilar, K., Tamer, A., Uslan, I., Kurum, E., McGonagle, D., Aydin, S.Z. (2018) Similar subclinical enthesitis in celiac and inflammatory bowel diseases by ultrasound suggests a gut enthesitis axis independent of spondyloarthropathy spectrum. . Published by Oxford University Press on behalf of the British Society for Rheumatology. *Rheumatology*, Volume 57, Issue 8 p.1417–1422
4. Bakker,P.,Moltó,A., Etcheto,A., Van den Bosch,F., Landewé, R., Van Gaalen,S.,Dougados,M., Van der Heijde, D (2017) The performance of different classification criteria sets for spondyloarthritis in the worldwide ASAS-COMOSPA study *Arthritis Research and Therapy Arthritis Res Ther.* 2017; 19: 96.Published online 2017 May 16. doi: 10.1186/s13075-017-1281-5
5. Benjamin, M., Gonagle ,D. (2015) Enthesitis and Enthesopathy A Professional Resource for Patients and Doctors Relating to Disorders of the Enthesis [Tiešsaite: http://enthesitis.info/anatomy/anatomy_and_physiology.html Skatīts 02.2019].
6. Benjamin, M., Gonagle ,D. (2001)The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites " Anatomy Unit, School of Biosciences, Cardiff University, and Rheumatology and Rehabilitation Research Unit, University of Leeds, UK 504.p
7. Bobek, D., Zagar, I., Kovač-Durmiš, K., Perić, P., Ćurković, B., Babić-Naglić, Đ. (2012)Scoring of disease activity using BASDAI and ASDAS method in ankylosing spondylitis. *Reumatizam.* 2012;59(1):5-10.
8. Bradley,M., O'Donnell,P. Atlas of musculoskeletal ultrasound anatomy (2012) Cambridge University Press p. 273 67. -71.

9. Calin, A., Garrett, S., Whitelock, H., Kennedy, L.G., O'Hea, J., Mallorie, P., Jenkinson, T. (2019) Bath ankylosing spondylitis functional index: basfi. medical decision support evidencio [Tiešsaite <https://www.evidencio.com/models/show/1504> Skatīts 03.2018]
10. D'Agostino, M.A., Terslev, L.(2016) Imaging Evaluation of the Entheses, Ultrasonography, MRI, and Scoring of Evaluation, Rheumatic Disease Clinics, Volume 42, Issue 4 p.679–693
11. De Cata,A., Inglese, M., Rubino, R., Molinaro,F., Mazzoccoli, G. (2015) The synovio-enthesal complex in enthesoarthritis Received: 25 November 2014 / Accepted: 3 February 2015 Springer-Verlag Italia 2015 Clin Exp Med DOI 10.1007/s10238-015-0341-x p 17 4.
12. Dougados, M., Baeten, D. (2011) Spondyloarthritis The Lancet Volume 377, ISSUE 9783, DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60071-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60071-8)
13. Eder, L., Barzilai, M., Peled, N., Gladman, D.D., Zisman, D. (2013) The use of ultrasound for the assessment of enthesitis in patients with spondyloarthritis Rheumatology Clinical Radiology Volume 68, Issue 3, p. 219-223
14. Falcao, S., Castillo-Gallego, C., Peiteado, D., Branco, J., Martín Mola, E., de Miguel, E. (2015) Can we use enthesitis ultrasound as an outcomemeasure of disease activity in spondyloarthritis? A study at the Achilles level, Published by Oxford University Press on behalf of the British Society for Rheumatology., Volume 54, Issue 9, 1 p. 1557–1562
15. Garrett, S., Jenkinson, T., Kennedy, L.G., Whitelock, H., Gaisford, P., Calin, A. (2019) Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: BASDAI Medical decision support evidencio [Tiešsaite <https://www.evidencio.com/models/show/1503> Skatīts 03.2018]
16. Gladman,D.D., Orbai,A.M.,Klitz, U.,Cheng-Chung Wei,J., Gallo,G., Birt,J., Rathmann,S., Shrom,D., Marzo-Ortega, H.(2019) Ixekizumab and complete resolution of enthesitis and dactylitis: integrated analysis of two phase 3 randomized trials in psoriatic arthritis. Arthritis Res Ther. 2019; 21: 38.Published online 2019 Jan 29. doi: 10.1186/s13075-019-1831-0PMCID: PMC6350390 PMID: 30696483
17. Hartung W, Nigg A, Strunk J, Wolff B,(2018) Clinical assessment and ultrasonography in the follow-up of enthesitis in patients with spondyloarthritis: a multicenter ultrasound study in daily clinical practice Open Access Rheumatol. 2018 Dec 3;10:161-169. doi: 10.2147/OARRR.S179472. eCollection 2018.
18. Hsin-Hua, C. (2017) The Third Eye of the Rheumatologist:Applications of Musculoskeletal Ultrasound in Rheumatic Diseases, Journal of Medical Ultrasound Volume 25, Issue 1, p. 1-8

19. Kaeley, G.S., Eder, L., Aydin, S.Z., Gutierrez, M., Bakewell, C. (2018) Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* Vol 48, Issue 1 p. 35–43
20. Kiltz, U., van der Heijde, D., Boonen, A., Akkoc, N., Bautista-Molano, W., Burgos-Vargas, R., Wei, J.C., Chiowchanwisawakit, P., Dougados, M., Duruoz, M.T., Elzorkany, B.K., Gaydukova, I., Gensler, L.S., Gilio, M., Grazio, S., Gu, J., Inman, R.D., Kim, T.J., Navarro-Compan, V., Marzo-Ortega, H., Ozgocmen, S., Pimentel Dos Santos, F., Schirmer M, Stebbings, S., Van den Bosch, F.E., van Tubergen, A., Braun, J. (2018) Measurement properties of the ASAS Health Index: results of a global study in patients with axial and peripheral spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Sep;77(9):1311-1317. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212076. Epub 2018 Jun 1.
21. Laza, I.M., Ventades, N.G., Hervella, M., de-la-Rúa, C. (2018) Contribution of ancient human remains analysis to the understanding of the variability in HLA-B gene variants in relation to the diagnosis of spondyloarthropathies. *J Autoimmun.* 2018 Nov;94:70-82. doi: 10.1016/j.jaut.2018.07.011. Epub 2018 Jul 29.
22. Machado, P.M., Landewé, R., Heijde, D.V. (2018) Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann Rheum Dis.* 2018 Oct;77(10):1539-1540. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213184. Epub 2018 Feb 16.
23. Okur,S.C., Dogan,P.Y., Mert,M., Aksu,O., Burnaz,O., Caglar, N.S.(2017)Ultrasonographic Evaluation of Lower Extremity Enteseal Sites in Diabetic Patients Using Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System Score *Journal of Medical Ultrasound* Volume 25, Issue 3, September 2017, p.150-156
24. Polachek, A., Lee, S., Chandran ,V., Gladman , D.D.(2016) Clinical Enthesitis in a Prospective Longitudinal Psoriatic Arthritis Cohort: Incidence, Prevalence, Characteristics, and Outcome First published: 20 December 2016<https://doi.org/10.1002/acr.23174> p 7. 1-7.
25. Radziņa, M., Sedleniece , I (2010) Mācību materiāls Ultrasonogrāfijas attēlu interpretācija ārsta, ne radiologa, praksē. *sia "Medicīnas apgāds" Rīga.* 41 lpp. 30.-33.lpp
26. Roussou, E., Sultana, S. (2010) The Bath Ankylosing Spondylitis Activity and Function Indices (BASDAI and BASFI) and their correlation with main symptoms experienced by patients with spondyloarthritis. *US National Library of MedicineNational Institutes of HealthClin Rheumatol.* 2010 Aug;29(8):869-74. doi: 10.1007/s10067-010-1411-9. Epub 2010 Mar 14.

27. Santiago, R., Acosta Felquer, M .L., Rosa, J., Navarta,D.A., García Monaco, R., Enrique, R. Soriano (2014) Responsiveness to therapy change of a global ultrasound assessment in spondyloarthritis patients DOI 10.1007/s10067-014-2673-4
28. Smolen, J.S., Schöls, M., Braun, J., Dougados, M., FitzGerald, O., Gladman, D.D., Kavanaugh, A., Landewé,R., Mease,P., Sieper,J., Stamm,T., Wit,M., Aletaha,D., Baraliakos,X., Betteridge ,N., Bosch,F.V.D., Coates,L.C. Emery,P, Gensler,L.S., Gossec,L., Helliwell,P., Jongkees,M., Kvien,T.K., Inman,R.D., McInnes,I.B., Maccarone,M., Machado,P.M., Molto,A., Ogdie,A., Poddubnyy,D., Ritchlin,C., Rudwaleit,M., Tanew,A., Thio,B., Veale,D., Vlam, K., Van der Heijde, D. (2017) Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jan;77(1):3-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734. Epub 2017 Jul 6.
29. Spadaro, A., Iagnocco,A., Perrotta, F M., Modesti,M., Scarno,A., Valesini,G., Clinical and ultrasonography assessment of peripheral enthesitis in ankylosing spondylitis, *Rheumatology*,Volume 50, Issue 11, November 2011, Pages 2080–2086, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker284>
30. Terslev, L., Naredo, E., Iagnocco, A., Balint, PV., Wakefield ,R.J., Aegerter, P., Aydin, S.Z., Bachtá, A., Hammer, H.B., Bruyn, G.A., Filippucci, E., Gandjbakhch, F., Mandl, P., Pineda, C., Schmidt, W.A., D'Agostino, M.A. (2014)Defining Enthesitis in Spondyloarthritis by Ultrasound: Results of a Delphi Process and of a Reliability Reading Exercise Outcome Measures in Rheumatology Ultrasound Task Force, *Arthritis Care & Research* Vol. 66, No. 5, pp. 741–748
31. Van der Heijde, D., Ramiro, S., Landewé, R., Baraliakos, X.,Van den Bosch,F.,Sepriano, A., Regel, A.,Ciurea, A., Dagfinrud, H., Dougados, M., Van Gaalen,F.,Géher, P., Van der Horst-Bruinsma, I., Inman, R.D.,Jongkees, M.,Kiltz, U.,Kvien, T.K., Machado, M.P., Marzo-Ortega H., Molto, A.,Navarro-Compàn, V.,Ozgocmen, S.M Pimentel-Santos, F., Reveille, J.,Rudwaleit, M.,Sieper, J.,Sampaio-Barros, P.,Wiek, D.,Braun, J.(2016) update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:978-991.
32. Zvīgule, L. (2011) Vispārējās ultrasonogrāfijas metodes primārā specializācija ārstiem Juridisko personu apvienība: Latvijas Ārstu biedrība un Nacionālais Sabiedrības veselības institūts,209 lpp Rīga 5-14pp.

33. Zhang H, Liang J, Qiu J, Wang F, Sun L. Ultrasonographic evaluation of enthesitis in patients with ankylosing spondylitis. *J Biomed Res.* 2017;31(2):162–169.
doi:10.7555/JBR.31.20160088
34. Watad A, Cuthbert RJ, Amital H, McGonagle D. Enthesitis: Much More Than Focal Insertion Point Inflammation. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(7):41. Published 2018 May 30.
doi:10.1007/s11926-018-0751-3
35. Wong C H P Measuring Disease Activity in Psoriatic Arthritis - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Enthesitis-sites-recorded-by-the-principle-enthesitis-indices-32-MEIMander-Enthesitis_fig1_234134806 [accessed 30 Apr, 2019]
36. Yu, T.D., van Tubergen, A. (2019) Treatment of peripheral spondyloarthritis UpToDate [Tiešsaite: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-peripheral-spondyloarthritis/print> Skatīts: 02.2019]

PIELIKUMS

Ankilozējošā spondilīta funkcionālais indekss (BASFI)		
		0 (bez ierobežojumiem) – 10 (neiespējami)
	Vai Jūs varat uzvilkt zeķes bez citu cilvēku palīdzības?	
	Vai Jūs varat pacelt uz grīdas nokritušu pildspalvu bez mazākās piepūles?	
	Vai Jūs varat aizsniegt augšējos plauktus skapī bez otra cilvēka palīdzības vai bez krēsla (vai cita priekšmeta uz kā pakāpties) palīdzības?	
	Vai Jūs varat piecelties no krēsla, neizmantojot krēsla rokturus vai kādu citu palīgierīci?	
	Vai Jūs varat piecelties kājās no guļus uz muguras stāvokļa bez jebkādam grūtībām?	
	Vai Jūs varat nostāvēt 10 minūtes bez jebkādas piepūles un diskomforta?	
	Vai Jūs varat uzkāpt 12 līdz 15 pakāpienus (solis-pakāpiens) bez palīdzības, bez pieturēšanās pie margām, nūjiņas?	
	Vai Jūs varat paskatīties pār plecu, negriežoties ar visu ķermeni uz sāniem?	
	Vai Jūs varat veikt fiziskās aktivitātes, kas prasa piepūli (darbs dārzā, sporta vai fizioterapijas aktivitātes)?	
	Vai Jūs varat veikt visus ikdienas darbus darbā un mājās?	

1. attēls **Ankilozējošā spondilīta funkcionālais indekss (BASFI)** (Calin et al., 2019)

Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss (BASDAI)		
		0 – nav simptomu vai traucējumu, 10 – ļoti izteikts simptoms vai ļoti traucējošs
1	Kā Jūs novērtētu sava vispārējā noguruma pakāpi?	
2	Kā Jūs novērtētu vispārēju pašsajūtu, kas saistīta ar Jūsu kakla, muguras un gūžu locītavām Ankilozējošāspondilozes kontekstā?	
3	Atzīmējiet sāpju un pietūkumu locītavās ārpus kakla, muguras un gūžu locītavām izteiktības pakāpi. (0- nemaz nesāp; 10-ļoti izteikti sāp).	
4	Cik ērti, komfortabli Jūs jūtaties, ja kāds pieskaras vai ar pirkstiem uzspiež Jūsu mugurai?	
5	Cik izteikti traucēta ir Jūsu pašsajūta stīvuma dēļ mugurā pamostoties no rīta?	
6	Cik ilgi ilgst rīta stīvums mugurā pēc pamošanās?	Atbilde jāsniedz laika posmā 0 – 2 stundām (1 stunda tiek pielīdzināta 5 punktiem)
Rezultāts: Atbildes no: $((1+2+3+4) + (5+6)/2) / 5 =$ aktivitāte (var būt 0 līdz 10)		

2. *attēls* **Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss (BASDAI)**
(Garrett et al., 2019)

DOKUMENTĀRĀ LAPA

Diplomdarbs „ENTĒŽU AKTIVITĀTES IZVĒRTĒJUMS AR
ULTRASONOGRĀFIJAS (US) METODI SPONDILOARTROPĀTIJU PACIENTIEM
SLIMĪBAS REMISIJĀ” izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā
norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: **Lolita Gundareva** _____

(vārds, uzvārds)

(paraksts)

(datums)

Rekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītājs: **Inita Buliņa** _____

(amats, vārds, uzvārds, grāds)

(paraksts)

(datums)

Recenzents: _____

(amats, vārds, uzvārds, grāds)

(paraksts)

(datums)

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē _____

(datums)

Vecākā lietvede Juta Bārtule _____

(paraksts)

Diplomdarbs aizstāvēts II līmeņa profesionālās augstākās izglītības studiju
programmas „Ārstniecība” Valsts pārbaudījumu komisijas sēdē _____2019., prot. Nr.
_____.

Komisijas sekretāre: _____

_____.

(amats, vārds, uzvārds, grāds)

(paraksts)