

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
ĀRSTNIECĪBAS PROGRAMMA
ĶIRURĢIJAS KATEDRA

**GŪŽAS LOCĪTAVAS OSTEOARTRĪTA RADIOLOĢISKO
PAZĪMJU IZMAIŅAS SEŠU MĒNEŠU PERIODĀ PĒC
MONONUKLEĀRO ŠŪNU INJEKCIJAS**

DIPLOMDARBS

Autors: **Diāna Otto**

Studenta apliecības Nr. do11013

Darba vadītājs: Dr. Valdis Gončars

Rīga 2017

Kopsavilkums

Darba aktualitāte: Osteoartīts (OA) ir hroniska deģeneratīva locītavu slimība, kura izplatība pieaug līdz ar vecumu. Gūžas locītavas OA samazina cilvēka dzīves kvalitāti. Klasiski OA ārstēšana ir simptomātiska. Tā kā OA procesā galvenokārt tiek iesaistīts locītavas skrimslis, kura pašatjaunošanās notiek ļoti vāji, ir nepieciešama terapija, kas atjaunotu skrimšļa un, iespējams, arī citu locītavas veidojošo audu struktūru. Viena iespēja ir terapija ar mezenhimālajām cilmes šūnām, kas iegūtas no mononukleāro šūnu frakcijas, kas tiek iegūta no paša pacienta kaulu smadzenēm.

Mērķis: Noteikt struktūru izmaiņas pēc mononukleāro šūnu injekcijas gūžas locītavās ar OA, izmantojot magnētiskās rezonanses (MR) attēlus.

Materiāli un metodes: Tika izvērtēti 17 pacientu MR attēli, kuriem intraartikulāri ir injicētas mononukleārās šūnas. Morfoloģiskās pārmaiņas gūžas locītavā tika izvērtētas pirms mononukleāro šūnu injekcijas un sešus mēnešus pēc šo šūnu injekcijas ar semikvantitatīvu metodi, izmantojot SHOMRI (ang. *Scoring Hip Osteoarthritis with MRI*) skalu.

Rezultāti: Pēc cilmes šūnu injekcijas gūžas locītavā, ciskas kaula galviņas skrimšļa zudums samazinājās par 7%, bet šī skrimšļa atjaunošanās nav statistiski ticama ($p=0.28$). Kaulu smadzeņu tūska samazinājās par 1%, bet citas gūžas locītavas struktūras pēc terapijas nav uzlabojušās vai ir minimāli pasliktinājušās.

Secinājumi: Pēc cilmes šūnu terapijas samazinās skrimšļa zudums. Minimāli samazinās arī kaulu smadzeņu tūska. Citas gūžas locītavu struktūras pēc cilmes šūnu terapijas nav uzlabojušās.

Summary

Changes of radiological signs of the hip joint osteoarthritis in six months' period after mononuclear cell injection

Author: Diana Otto, 6th year student of medicine, Faculty of Medicine, University of Latvia

Thesis supervisor: Dr. Valdis Goncars, Hospital of Traumatology and Orthopedics

Typicality of the thesis: Osteoarthritis (OA) is a chronic degenerative joint disease, which prevalence increases with the age. The hip joint OA reduces a person's quality of life. Typically OA treatment is symptomatic. Since the OA process mainly involves the cartilage of a joint, which regeneration occurs very poorly, the therapy, which would regenerate the cartilage's forming tissues - and possibly other forming tissues of the joint - is needed. An option is a therapy with mesenchymal stem cells, which are being obtained from the mononuclear cell fraction, harvested from the patient's own bone marrow.

The aim: To determine the structural changes after mononuclear cell injection in the hip joint with OA by analysing magnetic resonance (MR) images.

Materials and Methods: There were evaluated MR images of 17 patients, who had received intra articular injections of mononuclear cells. The morphological changes in the hip joint were evaluated before injection of mononuclear cells and six months' after the injection with semi quantitative method by using SHOMRI (Scoring Hip Osteoarthritis with MRI) scale.

The results: After injection of the mononuclear cells in the hip joint, the cartilage loss of femoral head decreased by 7%, but regeneration of the cartilage is not statistically significant ($p=0.28$). The bone marrow edema decreased by 1%, but other structures of hip joint after the therapy have not improved or minimally worsened.

The conclusion: After infection of mononuclear cells the loss of cartilage is decreased. Minimally decreased the bone marrow edema as well. Other structures of the hip joint after mononuclear cell therapy have not increased.

SATURA RĀDĪTĀJS

Darbā izmantoto saīsinājumu saraksts.....	6
IEVADS	7
1. LITERATŪRAS APSKATS	9
1.1. Gūžas locītavas struktūras.....	9
1.1.1. Gūžas locītavas anatomija.....	9
1.1.2. Locītavas skrimšļa uzbūve un funkcijas.....	9
1.1.3. <i>Labrum acetabuli</i> uzbūve un funkcijas	11
1.1.4. <i>Labrum acetabuli</i> plīsumi	11
1.1.5. Subhondrālā kaula uzbūve un funkcijas.....	12
1.1.6. Sinoviālā membrāna.....	12
1.2. OA.....	12
1.2.1. OA – definīcija, izmaiņas locītavas struktūrās.....	12
1.2.2. OA biežākie riska faktori un to patoģenēze	15
1.3. Gūžas locītavas struktūru vizuālās diagnostikas metodes	16
1.3.1. Rentgenogramma	16
1.3.2. Gūžas locītavas struktūru izvērtēšana ar MR.....	16
1.3.3. Locītavas skrimšļa izvērtēšana ar MR	17
1.3.4. Skrimšļa bojājuma gradācija	18
1.3.5. <i>Labrum</i> izvērtēšana ar MR.....	19
1.3.6. Gūžas locītavas struktūru izvērtēšana ar 1.5 un 3 T MR iekārtu	19
1.3.7. Vēlīna pēcgadolīnija skrimšļa kontrastēšana ar MR	20
1.4. Semikvantitatīvās MR izvērtēšanas skalas	20
1.4.1. HOAMS	21
1.4.2. SHOMRI	21
1.5. Cilmes šūnu terapija.....	21
1.5.1. Mezenhimālās cilmes šūnas – aktualitāte.....	21
1.5.2. Šūnu terapija OA ārstēšanā	22
1.5.3. MCS izmantošana OA ārstēšanā	23
1.5.4. MCS iegūšana	24
2. MATERIĀLI UN METODEDES.....	26
3. REZULTĀTI	36
3.1. Pētījuma rezultātu ierobežojumi	50
4. DISKUSIJA	54
5. SECINĀJUMI	56

PATEICĪBAS	57
LITERATŪRAS SARAKSTS	58
PIELIKUMS	63

Darbā izmantoto saīsinājumu saraksts

ĀŠM – ārpusšūnas matrica

dGEMRIC – vēlīna pēcgadolīnija skrimšļa kontrastēšana ar MR (ang. *delayed gadolinium enhanced MRI of cartilage*)

ECS – embrionālās cilmes šūnas

FSE – magnētiskās rezonanses attēlveidošanas metode, kas izmanto vairākas rotācijas-atbalsis, lai samazinātu attēlveidošanas laiku salīdzinājumā ar rotācijas atbalss attēlveidošanu (ang. *fast spin-echo*)

GAG – glikozaminoglikāni

Gd - vēlīna pēcgadolīnija (ang. *delayed gadolinium*)

Gd-DTPA²⁻ – gadolīnija dietilēna triamīna pentacetāta skābi (ang. *gadolinium-diethylene triamine pentaacetic acid*)

GRE – gradientas pārstrādāšanas rezultātā radīta atbalss (ang. *gradient recalled echo*)

HOAMS – gūžas osteoartrīta izvērtēšanas sistēma ar magnētisko rezonansi (ang. *Hip Osteoarthritis MRI Scoring System*)

IPCS – inducētās pluripotentās cilmes šūnas

KS – kortikosteroīdi

MCS – mezenhimālās cilmes šūnas

MR – magnētiskā rezonanse

MRA – magnētiskās rezonanses artrogrāfija

OA – osteoartrīts

Rtg – rentgenogrāfija

SHOMRI – gūžas osteoartrīta izvērtēšana ar magnētisko rezonansi pēc punktu sistēmas (ang. *Scoring Hip Osteoarthritis with MRI*)

SGRE – bojāta gradienta atsaukta atbalss (ang. *spoiled gradient recalled-echo*)

T – teslas

T1 – gareniskais relaksācijas laiks

T2 – šķērsvirziena relaksācijas laiks

3D – trīsdimensiju

2D – divdimensiju

3D-FS T1W GRE – 3D taukus nospiedošā T1 uzsvērtā gradienta echo (ang. *3D fat-suppressed T1-weighted gradient echo*)

IEVADS

OA ir hroniska deģeneratīva locītavu slimība, kura izplatība pieaug līdz ar vecumu. Viena no izplatītākajām OA vietām ir gūžas locītava. Gūžas locītavas OA samazina cilvēka fizisko aktivitāšu daudzumu, jo kustības izraisa sāpju pastiprināšanos. Ap 10% pasaules iedzīvotāju, kas ir vecāki par 60 gadiem, ir klīniski simptomi, kas ir saistīti ar OA (*Pereira et al, 2011*). Pētījumā par gūžas locītavas OA izplatību ASV, kur tika iekļauti pacienti virs 50 gadu vecuma, OA radioloģiski tika konstatēts 19,6% pacientu (*Kim et al, 2014*). OA ievērojami ietekmē dzīves kvalitāti. Pasaules Veselības organizācijas datus par zaudētajiem gadiem dēļ invaliditātes, ko izraisījis OA, valstīs ar zemu un vidēju ienākumu līmeni OA ir 9. vietā, bet valstīs ar augstiem ienākumiem 5. vietā (*World Health Organization, 2004*).

Tā kā OA ir aktuāla sabiedrības veselības problēma, tad ir svarīga tā agrīna diagnostika un savlaicīga ārstēšana. Klasiski OA ārstēšana ir simptomātiska. OA skar visas locītavas struktūras, bet visvairāk tiek iesaistīts locītavas skrimslis, bet skrimšļa pašatjaunošanās notiek ļoti vāji, līdz ar to ir nepieciešama terapija, kas atjaunotu skrimšļa un citu locītavas veidojošo audu struktūru, nevis tikai uzlabotu simptomus. Viena no iespējām ir mezenhimālās cilmes šūnas, kas iegūtas no mononukleāro šūnu frakcijas, kas tiek iegūta no kaulu smadzenēm (*Alvarez-Viejo et al, 2013*). Mezenhimālās cilmes šūnas ir multipotentas šūnas, kas spēj diferencēties par dažādas mezenhīmas izcelsmes audiem, (*Qi et al, 2012*), līdz ar to tās varētu atjaunot skrimšļaudu struktūru, tāpēc šīs šūnas varētu tikt izmantotas locītavas struktūru atjaunošanā.

Lai izvērtētu gūžas locītavas struktūru atjaunošanos pēc mononukleāro šūnu injekcijas, ir nepieciešams veikt MR izmeklējumu. MR ir vienīgā izmeklēšanas metode, ar kuru ir iespējams kvalitatīvi izvērtēt gūžas locītavas veidojošo audu struktūru izmaiņas.

Hipotēze: Mononukleāro šūnu intraartikulāra injekcija nodrošina skrimšļa reģenerāciju.

Darba mērķis: Noteikt struktūru izmaiņas pēc mononukleāro šūnu injekcijas gūžas locītavās ar OA, izmantojot MR attēlus.

Darba uzdevumi:

1. Salīdzināt MR attēlus pacientiem ar OA, kam ir veikta mononukleāro šūnu injekcija gūžas locītavā, pirms intraartikulārās mononukleāro šūnu injekcijas un sešus mēnešus pēc intraartikulārās injekcijas.
2. Izvērtēt ar punktu sistēmu, vai mainās locītavas skrimšļa struktūra pēc mononukleāro šūnu injekcijas.

3. Izvērtēt, vai mainās arī citas ar OA saistītās pāmaiņas gūžas locītavā pēc mononukleāro šūnu injekcijas.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Gūžas locītavas struktūras

1.1.1. 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, 2015*).

Augšstilba kaula galva ir klāta ar skrimslī, izņemot *fovea capitis femoris* jeb augšstilba kaula galvas iedobe (*Jeremy, 2016*).

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* (*Kishner, 2015, Singh 2015*).

Labrum acetabuli ir fibroza skrimšļa mala, kam ir pakavveida struktūra, tā veido aploci ap *acetabulum* kaula ārējo malu, tā 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 (*Sandell et al, 2015*).

No *ligamentum transversum acetabuli* un *incisura acetabuli* uz augšstilba kaula galvu atiet *ligamentum teres femoris*, kur ievietojas augšstilba kaula galvas iedobē (*Gaillard, 2015*).

1.1.2. Locītavas skrimšļa uzbūve un funkcijas

Locītavas skrimslis sastāv no saistaudiem, kas nesatur asinsvadus un nervus (*Bohaček et al, 2015*). Locītavas skrimslī veido hialīnais skrimslis (*Fox et al, 2009*). Artikulārā skrimšļa virsma atrodas tiešā saskarē ar locītavu sinoviālo šķidrumu. Skrimslis sastāv no ārpusšūnas matricas (ĀŠM), kas tiek sintezēta hondrocītos. ĀŠM ir hiperhidratēti audi, kur ūdens svārstās no 60-80% no kopējā mitrā svara. Atlikušos 20-30% no kopējā mitrā svara sastāda divi lielmolekulāru proteīnu veidi – II tipa kolagēns un proteoglikāni. II tipa kolagēns sastāda arī 60% no skrimšļa sausā svara. Locītavas skrimslis satur arī citu tipu kolagēnus (I, IV, V, VI, IX, XI), bet ļoti mazā daudzumā. Locītavu skrimslis satur vairākus proteoglikānu veidus –

agrekānu, biglikānu, fibromodulīnu, kas ir būtiski normālai skrimšļa funkcijai. Agrekāns atrodas skrimšļa ĀŠM interfibrilārā telpā, kur nodrošina skrimslim osmotiskās īpašības, lai skrimslis spētu pretoties kompresijai (*Sandell et al, 2015, Fox et al, 2009*).

Hondrocīti attīstās no mezenhimālajām cilmes šūnām. Hondrocīti ir specializētas, metaboli aktīvas šūnas, kas piedalās skrimšļa homeostāzes uzturēšanā. Pieaugušam cilvēkam hondrocīti aizņem mazāk kā 2% no kopējā gūžas locītavas skrimšļa apjoma. Atkarībā no locītavas skrimšļa anatomiskā reģiona, hondrocīti atšķiras pēc formas, lieluma un skaita. Katrs hondrocīts izveido specializētu mikrovidi un atbild par ĀŠM apgrozību un uzturēšanu. Mikrovide nodrošina to, lai hondrocīti nemigrētu uz citu skrimšļa reģionu (*Sandell et al, 2015, Fox et al, 2009, Cucchiaroni et al, 2016*).

Locītavu skrimslis gūžas locītavā sastāv no četrām zonām – virspusējās, vidējās, dziļās un kalcificētās zonas (skat. 1. attēlu). Virspusējā zona veido vienmērīgu slīdošu virsmu starp ciskas kaula galvu un *acetabulum*. Virspusējās zonas locītavu skrimslis sastāv no cieši sapītām kolagēna šķiedrām, kas orientētas paralēli locītavas virsmai. Šī zona veido aptuveni 10-20% no skrimšļa biezuma. Proteoglikānu koncentrācija virspusējā zonā ir zemāka nekā citās skrimšļa zonās, bet fibronektīna, kas ir ĀŠM komponents, un ūdens koncentrācija šajā zonā ir augstāka. Blīvās kolagēna šķiedras virspusējā zonā ir novietotas paralēli skrimšļa virsmai, tās nodrošina augstu pretestību un izturību pret stiepi, kā arī pretojas saspiešanas spēkam, kad locītava ir kustībā. Vidējā zona ir biežākā skrimšļa zona, kas aizņem 40-60% no skrimšļa biezuma. Šajā zonā kolagēna šķiedras ir biezas, mazāk organizētas, un parasti tās ir slīpi novietotas pret locītavas virsmu. Šeit ir augsts proteoglikānu saturs, bet zemāka ūdens un kolagēna koncentrācija nekā virspusējā zonā. Proteoglikāni nodrošina izturību pret spiedi. Dziļajā locītavu skrimšļa zonā hondrocīti un kolagēna šķiedras ir orientētas perpendikulāri locītavu skrimšļa virsmai. Šajā zonā ir vislielākā proteoglikānu koncentrācija un zemākā ūdens koncentrācija. Šūnu blīvums dziļajā zonā ir aptuveni 1/3 daļa salīdzinot ar virspusējo zonu. Kalcificētā skrimšļa zona ir mazs slānis, kas sastāv no radiāli orientētām kolagēna šķiedrām (*Sandell et al, 2015*).

Pieaugušam cilvēkam locītavas skrimšļa matrica no subhondrālās asinsvadu telpas ir atdalīta ar subhondrālām plāksnēm. Locītavas skrimslis uzturvielas saņem no sinoviālā šķidruma difūzijas ceļā (*Fox et al, 2009*).

Locītavu skrimslis primāri nodrošina vienmērīgu, zemas pakāpes berzes virsmu, kas nodrošina vienmērīgu slīdības kustību locītavā, tas darbojas arī kā locītavas amortizators. Lielākā daļa slodzes, kas tiek vērsta uz locītavu, tiek absorbēta citos audos, ieskaitot periartikulāros muskuļus un subhondrālo kaulu. Hialuronskābe, kas ir sinoviālā šķidruma viela,

nodrošina viskozitāti, lai to panāktu, ir nepieciešami mucinozie proteīni – lubricīns jeb proteoglikāns 4, kas nodrošina zemu berzes pakāpi un aizsargā locītavu virsmu (Loeser, 2016).

1.1.3. *Labrum acetabuli* uzbūve un funkcijas

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 (Sandell et al, 2015). *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 biezāks mugurpusē. *Labrum* mugurējā daļā ir rievā, ko, izvērtējot *labrum*, var sajaukt ar *labrum* patoloģiju (Groh, Herrera, 2009).

Labrum bloķē šķidrums plūsmu gūžas locītavā, jo pilda izolācijas funkciju, lai saglabātu locītavas šķidrums 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% (Naraghi, White, 2015, Sutter et al, 2012).

1.1.4. *Labrum acetabuli* plīsumi

Labrum plīsumi ir aktuāla problēma, jo tie var izraisīt skrimšļa bojājumus. Pēc lokalizācijas *labrum* plīsumus klasificē priekšējos, mugurējos, superolaterālos. Pēc morfoloģijas klasificē kā radiāli atlocītu, radiāli fibrillētu, gareniski perifērisku un nestabilu. Radiāli atlocīti un fibrillēti plīsumi ietver *labrum* brīvo malu un ir visbiežāk sastopami. Gareniski perifērie plīsumi *acetabulum-labrum* krustojumā (Groh, Herrera, 2009).

Labrum plīsumi visbiežāk notiek priekšējā daļā, jo priekšējais reģions ir salīdzinoši vāji apasiņots, salīdzinot ar citiem *labrum* reģioniem, tāpēc šī zona ir uzņēmīgāka pret nodilumiem un deģenerētās vietas nav iespējams izlabot. Priekšējā reģionā audi ir mehāniski vājāki, kā arī šis reģions ir pakļauts lielākai slodzei nekā citi reģioni, jo *acetabulum* un augšstilba kaula galva ir orientēta priekšēji, tāpēc augšstilba kaula galva balstās uz *labrum* priekšējās daļas (Groh, Herrera, 2009).

1.1.5. Subhondrālā kaula uzbūve un funkcijas

Subhondrālais kauls atrodas zem kalcificētā skrimšļa slāņa. Tas sastāv no subhondrālā kaula plāksnes un subhondrālā trabekulārā kaula. Subhondrālā plāksne sastāv no kortikālā kaula, kuram ir salīdzinoši maz poru un tas ir slikti apasiņots. Subhondrālās trabekulas ir ar vairāk porām un metaboli aktīvākas, tās satur asinsvadus, jušanas nervus un kaulu smadzenes. Kalcificētā skrimšļa dziļie reģioni nesāņem uzturvielas no sinoviālajiem audiem, tāpēc tie saņem uzturvielas no asinsvadiem, kas atrodas starp trabekulāro kaulu un kalcificēto skrimšli. Arī šūnas, kas atrodas subhondrālā kaula plāksnē, saņem uzturvielas no šiem reģioniem. Subhondrālais kauls piedalās spiediena absorbcijā un piegādā skrimslim barības vielas (*Uygur et al, 2015*).

1.1.6. Sinoviālā membrāna

Sinoviālā membrāna ir mezenhimāli audi, kas izklāj locītavu. Tā sastāv no diviem slāņiem. Iekšējais jeb intīmas slānis sastāv no sinovocītiem, kas ir līdzīgi makrofāgiem vai fibroblastiem. Ārējais jeb subintīmas slānis sastāv no sinovocītiem un saistaudiem, kuros atrodas fibroblasti, kolagēns un citi ĀŠM proteīni. Subintīmas slānis satur arī nelielu daudzumu makrofāgus, limfocītus, tauku šūnas, un asinsvadus, kas sinoviālajai membrānai un blakus esošajam avaskulārajam skrimslim piegādā uzturvielas. Šūnas no intīmas slāņa sekretē sinoviālo šķidrumu, kas nodrošina locītavas skrimšļa ieeļļošanu, hondrocītu aktivitāti, un uzturvielu piegādi (*de Sousa et al, 2014*).

1.2. OA

1.2.1. OA – definīcija, izmaiņas locītavas struktūrās

OA ir hroniska, deģeneratīva, sistēmiska locītavu slimība, kas ietver visas locītavas struktūras. Slimība raksturojas ar locītavu skrimšļa deģenerāciju, zemas pakāpes sinoviālo iekaisumu jeb sinovītu, izmaiņām periartikulārajos audos un subhondrālajā kaulā. Sinovīts ir asociēts ar skrimšļa izmaiņām. Katabolisma un proinflammatorie mediatori, tādi kā citokīni, slāpekļa oksīds, prostaglandīns E2 un neuropeptīdi, tiek ražoti iekaisušajā sinovijā un tie maina balansu starp skrimšļa matricas degradāciju un atjaunošanu, izraisot pārmērīgu proteolītisko enzīmu produkciju, kas izraisa skrimšļa sabrukumu. Skrimšļa izmaiņas izraisa sinoviālo iekaisumu, tā radot apburto loku starp skrimšļa izmaiņām un sinovītu. Progresējošs sinovīts

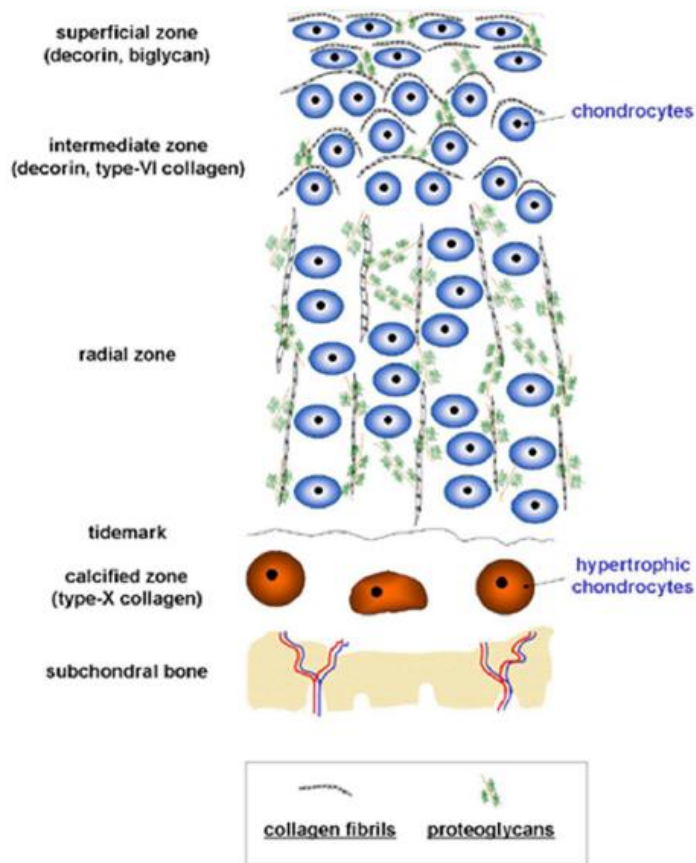
saasina klīniskos simptomus un stimulē tālāku locītavas degradāciju (*Cucchiari et al, 2016, Mobasheri et al, 2014*).

Sākotnējā OA stadijā skrimslis uzbriest, kolagēna tīkls atraisās, līdz ar to hidrofilās proteoglikāna molekulas spēj piesaistīt ūdeni un izplesties. Hondrocīti uztur skrimšļa veselumu caur anabolisku-katabolisku aktivitāti. Kad attīstās OA, šī aktivitāte ievērojami pātrinās, hondrocīti vairojas un veido grupas, tā atbildot uz matricas zudumu. Skrimšļa virspusējā zona kļūst fibrillēta, jo notiek proteoglikānu zudums, līdz ar to samazinās ūdens saturācija un samazinās skrimšļa elastība. Skrimšļa vidus zonā paplašinās spraugas, jo veidojas matricas vertikālas šķeltnes un kolagēno šķiedru erozija, tā izraisot skrimšļa sadalīšanos (skat. 2. attēlu) (*Loeser, 2016, Cucchiari et al, 2016*). Kad OA progresē, rodas plaša matricas deģenerācija un zaudējums dēļ nepārtrauktas proteāžu produkcijas, ko veicina proinflammatorie citokīni un matricas proteīnu fragmenti, kas darbojas kā atgriezeniskā saite un stimulē hondrocītus autokrīni un parakrīni producēt citokīnus un proteāzes. Kad rodas būtisks matricas bojājums, novēro hondrocītu nāvi, rezultātā matricas zonas ir bez šūnām (*Loeser, 2016*).

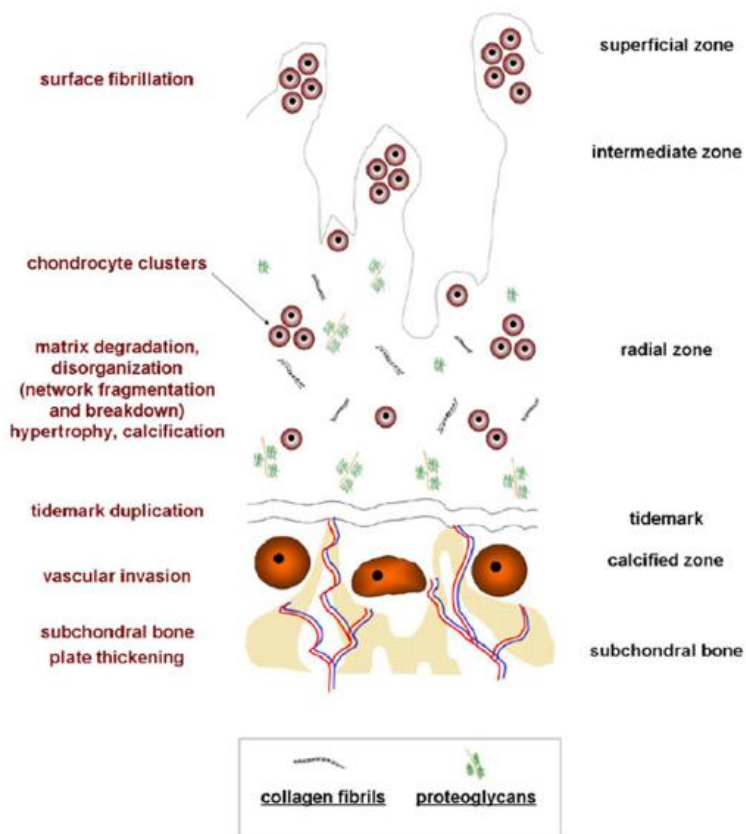
Agrīnā OA stadijā notiek sunhondrālā kaula pārveidošanās un kaula zudums, bet vēlīnā OA stadijā samazinās pārveidošanās un palielinās subhondrālās plātnes sabiezēšana (*Cucchiari et al, 2016*). Subhondrālā kaula sabiezējums jeb skleroze rodas dēļ palielinātas kolagēna ražošanas, kas ir nepareizi mineralizēts. Veidojas osteofīti jeb kaula pieši pie locītavu malām (*Loeser, 2016*).

Progresējot slimībai, veidojas kaulu cistas (*Loeser, 2016*). Kaula cista ir subhondrālā kaula bojājums, kas veidojas kā dobums. Subhondrālās kaula cistas sastāv no šķiedrainajiem saistaudiem, kas sākumā var saturēt šķidrumu, bet vēlākos posmos cistas pārkaulojas (*Guangyi et al, 2013*).

Kaulu smadzeņu bojājumi visbiežāk rodas vietās, kur ir virspusējā skrimšļa zudums un kur mehāniskā slodze ir vislielākā (*Loeser, 2016*).



1. attēls. Normāla locītavas skrimšļa uzbūve (Cucchiarini et al, 2016)



2. attēls. Skrimslis pie OA (Cucchiarini et al, 2016)

1.2.2. OA biežākie riska faktori un to patoģenēze

OA izplatība pieaug līdz ar cilvēka vecumu. Tomēr audu novecošana un OA attīstība ir atšķirīgi procesi. Novecošanās izmaiņas padara locītavu vairāk uzņēmīgu OA attīstībai. Novecošanās izmaiņas locītavā, kas veicina OA attīstību, var iedalīt ĀŠM novecošanās un šūnu novecošanās. Matricas izmaiņas ietver artikulārā skrimšļa retināšanos ar vecumu, samazinātu hidratāciju, proteīnu akumulāciju, kas satur glikācijas gala produktus. Šie gala produkti izraisa pastiprinātu kolagēna šķērssaišu veidošanos, rezultātā pārveidotās biomehāniskās īpašības raksturojas ar paaugstinātu trauslumu. Ar vecumu saistītās matricas izmaiņas redzamas skrimšļos kā patoloģiska pārkaļķošanās, kas visbiežāk rodas no uzkrātiem kalcija pirofosfāta dihidrāta produktiem. OA attīstību ietekmē šūnu izmaiņas, kas saistītas ar novecošanos. Mitohondriju disfunkcija saistīta ar oksidatīvo stresu un mitohondriju DNS bojājumu, samazinātu spēju reaģēt uz anabolisko augšanas faktoru stimulāciju. Šūnu izmaiņas veicina nelīdzsvarotību starp augšanas faktoru mediētu anabolisko aktivitāti, kas ir svarīga, lai ražotu un izlabotu bojāto matrici, un katabolisma aktivitāti, ko mediē proinflammatorie mediatori un proteāzes, kas vecina locītavas audu destrūkciju. Destrūkcija locītavu audos pie OA tiek mediēta ar vairākām proteāzēm – matricas metaloproteināzes, cisteīna un serīna proteināzes. Proteāzes mediē skrimšļa ĀŠM proteīnu degradāciju. Agrekāns ir proteoglikāns, kas nodrošina skrimšļa elastību, tas tiek degradēts jau OA agrīnā stadijā caur metaloproteināzi. II tipa kolagēns tiek degradēts ar kolagenāzi, kas ir matriksa metaloproteināze (Loeser, 2016).

Aptaukošanās – liekais svars izraisa pastiprinātu slodzi uz locītavām, kā arī OA attīstību ietekmē vielmaiņa. Makrofāgi, kas atrodas taukaudos, ir proinflammatoro citokīnu avots. Citokīni, kas saistīti ar aptaukošanos, var veicināt zemas pakāpes sistēmisku proinflammatoro stāvokli, kas var veicināt OA attīstību (Loeser, 2016).

Locītavu traumas – patoloģiskās izmaiņas locītavā bieži ir redzamas 10 gadus pēc traumas, parādīšanās brīdī daļēji ietekmē vecums traumas brīdī. OA var attīstīties pēc saišu traumām, pēc lūzumiem, kas ietver locītavu (Loeser, 2016).

Anatomiskie faktori – OA attīstību var ietekmēt locītavas forma. Iedzimta acetabulārā displāzija ir saistīta ar priekšlaicīgu gūžas locītavas OA attīstību (Loeser, 2016).

1.3. Gūžas locītavas struktūru vizuālās diagnostikas metodes

1.3.1. Rentgenogramma

Rentgenogrāfija (Rtg) ir visbiežāk izmantotā izmeklēšanas metode, lai izvērtētu pacientu ar gūžas locītavas OA. Rtg ir plaši pieejams, viegli iegūstami attēli, kā arī šī izmeklēšanas metode ir salīdzinoši lēta. Rtg var izmantot, lai izvērtētu locītavas telpas platumu, tā netieši novērtējot skrimšļa biezumu. Rtg ļauj izvērtēt tikai ar kauliem saistītās novirzes – osteofītus, subhondrālas cistas, sklerozi, tātad ar Rtg tieši nevar izvērtēt locītavas skrimslī, kā arī nevar izvērtēt *labrum*, sinoviju jeb locītavas šķidrums, saites, cīpslas, kā arī nevar izvērtēt kaulu smadzeņu bojājumus (*Gold et al, 2015*).

1.3.2. Gūžas locītavas struktūru izvērtēšana ar MR

MR ir kļuvusi par noderīgu izmeklēšanas metodi, lai novērtētu skrimšļu un citu mīksto audu veselumu (*Matzat et al, 2013*). Agrīnā OA stadijā Rtg izmaiņas nevar novērot. Pilnīga locītavas telpas esamība, ko redz Rtg, neizslēdz to, ka var būt pilns locītavas skrimšļa biezuma defekts, ko var atklāt, kvalitatīvi veicot MR (*Potter, Schachar, 2010*). Konvencionālā Rtg ļauj noteikt vēlīnas OA izmaiņas. Līdz ar to ir nepieciešams MR izmeklējums, lai identificētu OA radītās pārmaiņas locītavā agrīni un varētu laicīgi uzsākt ārstēšanu (*Doherty, Abhishek, 2017*). Konvencionālie MR attēli nodrošina pietiekamu audu kontrastu, lai atklātu morfoloģiskas skrimšļa izmaiņas, kuras ar Rtg nav iespējams ieraudzīt. Tomēr izmaiņas skrimšļa fizioloģijā pirms morfoloģiskām skrimšļa izmaiņām nevar vizualizēt ar konvencionālo MR. Atklāt šīs izmaiņas ir būtiski, lai ārstētu slimību tās sākumposmā. Vairāk avancētas MR tehnikas sniedz kvantitatīvu bioķīmisko skrimšļa sastāva novērtējumu. Viena no šādām kvantitatīvās izvērtēšanas sistēmām ir vēlīna pēcgadolīnija skrimšļa kontrastēšana ar MR (ang. delayed gadolinium enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC)). (*Matzat et al, 2013*).

Gūžas locītavas izmeklēšana ar MR ir izaicinājums, jo gūžas locītava atrodas dziļi ķermenī un tā neatrodas magnēta izocentrā, kas ir magnētiskā lauka viduspunkts. Gūžas locītavas skrimslis ir ļoti plāns, tāpēc atdiferencēt augšstilba kaula galvas skrimslī no *acetabulum* skrimšļa ir ļoti sarežģīti. Homogēno tauku nospiešana, lai būtu lielāks redzes lauks, ir problēma ar MR, kam ir mazāk par 3 teslām (T). Gūžas locītava ir sfēriskas struktūras, kas var izraisīt daļēja attēla iegūvi, kā arī ir nepieciešamas virsmas spoles, kas nodrošina augstu signāla intensitāti un augstu attēla izšķirtspēju (*Gold et al, 2015*).

Nemot vērā gūžas sarežģīto ģeometriju, MR attēli ir jāiegūst dažādās plaknēs. Labākie attēli, lai redzētu audu morfoloģiskās izmaiņas, kas ir biezums, apjoms, pozīcija, ir iegūstami

koronārā, sagitālā un aksiālā plaknē (*Gold et al, 2015*). Koronārie attēli nodrošina optimālu augšējā *labrum*, augšstilba kaula galviņas skrimšļa izvērtējumu virs *fovea capitis femoris*, kā arī skrimslis, kas ir pāri laterālajai *acetabulum* velvei. Sagitālie attēli nodrošina optimālu priekšējā *labrum* izvērtējumu, kā arī augšstilba kaula galvas locītavas skrimslis un acetabulāro velvi. Aksiālie attēli ļauj vizualizēt priekšējo un mugurējo *acetabulum* artikulējošo skrimslis, kā arī *labrum* (*Gold et al, 2012*).

1.3.3. Locītavas skrimšļa izvērtēšana ar MR

MR sniedz informāciju par skrimšļa struktūru, morfoloģiju un molekulāro sastāvu (*Ronga et al, 2014*). Skrimslis ir metaboli aktīvi audi, kas satur ūdeni, proteoglikānus un kolagēnu, kas MR rada unikālas signālu īpašības (*Gold et al, 2012*). Skrimslis ir plāns, tas noklāj izliektu kaula virsmu locītavā, tāpēc tā izvērtējumam ir nepieciešami labas kvalitātes augstas izšķirtspējas attēli. Lai šādus attēlus iegūtu, signāla-trokšņa attiecība, telpiskā izšķirtspēja un attēlu iegūšanas laiks ir būtiski. Augstas izšķirtspējas attēlus ir grūti iegūt tikai palielinot attēlu iegūšanas laiku, tāpēc ir svarīga magnēta loma. Magnētiskā lauka stiprumu ietekmē signāla-trokšņa attiecība, kas arī nodrošina augstas kvalitātes attēlu iegūvi. Ir nepieciešamas augsta magnētiskā lauka iekārtas, tas ir $>1,5$ T, lai izvērtētu skrimslis (*Ronga et al, 2014*).

Gūžas locītavas skrimšļi ir plāni, tāpēc to izvērtēt ir sarežģīti. *Acetabulum* skrimšļa biezums ir sākot no 1,3 mm superomediāli līdz 3,0 mm superolaterāli, augšstilba kaula galvas skrimšļa biezums ir no 0,8 mm superolaterāli līdz 2,3 mm superomediāli. Arī *acetabulum* un augšstilba kaula galvas skrimšļa atdalīšana MR attēlā ir izaicinājums. Ņemot vērā, ka gūžas locītava ir samērā dziļi iegurnī, attēla kvalitāti var palielināt palielinot lauka intensitāti, attēlveidošana ar 3 T šobrīd ir vislabāk piemērotā, lai vizualizētu gūžas hialīno skrimslis (*Link et al, 2015*). Augstas izšķirtspējas attēlveidošana ar labu signāla-trokšņa attiecību vislabāk vizualizē hialīno skrimslis (*Link et al, 2015*). Precīzu skrimšļa izvērtējumu var panākt, izmantojot augstas izšķirtspējas MR vai MR artrogrāfiju (MRA) (*Gold et al, 2012*). Tomēr izvērtējot gūžas locītavas skrimšļus ar MRA diagnostiskais ieguvums ir salīdzinoši zems, jutīgums ir no 41 – 79%, bet specifitāte no 77 – 100% (*Kijowski, Gold, 2011*).

Gan 2D FSE (ang. fast spin-echo), gan 3D SPRE (ang. spoiled gradient recalled-echo) sekvences tiek izmantotas, lai novērtētu gūžas locītavas skrimslis (*Kijowski, 2010*). 2D FSE nodrošina lielisku signāla-trokšņa attiecību un kontrastu starp audiem, nodrošina labu struktūru redzamību attēlveidojošajās plaknēs, bet slīpu vai mazu struktūru novērtējums pāri vairākām audu šķērsriezuma daļām var būt sarežģīts (*Gold et al, 2009*). Ir nepieciešams plašs redzes

lauks un specializētas spoles, lai izvērtētu gūžas locītavas attēlus ar salīdzinoši zemu telpisko izšķirtspēju. Izmantojot sekvenci ar augstāku plaknes telpisko izšķirtspēju un samazinātu slāņu biezumu, var uzlabot skrimšļa bojājumu atklāšanu (*Kijowski, 2010*). Vislabākās attēlveidošanas spoles gūžai ir sirds spole (*Link et al, 2015*).

3D-FS T1W GRE (3D taukus nospiedošā T1 uzsvērtā gradienta echo) sekvence ļauj diferencēt zemas signāla intensitātes kaulu no augstas signāla intensitātes skrimšļa, bet ir mazāk jutīga pret daļēja skrimšļa biezuma defektiem. Vidēji nospiedošā 2D bez tauku nospiedošā FSE sekvence nodrošina precīzu daļēja skrimšļa biezuma zuduma izvērtējumu, kā arī labu kontrastu starp kaulu, skrimslī un locītavas šķidrumu (*Gold et al, 2012*).

FSE-PD (protonu densitātes uzsvērtā FSE) un 3D-FS T1W GRE sekvences ir visbiežāk izmantotās. Gradienta echo sekvences parāda skrimšļa defektus, izceļot dažādus T1 (gareniskais relaksācijas laiks) relaksācijas laikus skrimslī un intraartikulārajā šķidrumā. FSE sekvences parāda dažādus T2 (šķērsvirziena relaksācijas laiks) relaksācijas laikus. Salīdzinot ar intraartikulāro šķidrumu, skrimslis ir ar augstāku signāla intensitāti FS T1 (taukus nospiedošajā T1) uzsvērtajā attēlā un zemāku signāla intensitāti vidēji uzsvērtajā un T2 uzsvērtajā attēlā. 3D-FS T1W GRE sekvences skaidri parāda skrimšļa virsmu un biezumu. 3D GRE (ang. gradient recalled-echo) ļauj izvērtēt skrimšļa apjomu (*Ronga et al, 2014*).

Lai izvērtētu kontrastu starp dažādām locītavas struktūrām, MRA ir ļoti noderīga metode. Tiek veikta uz gadolīniju balstīta paramagnētiskas kontrastvielas injekcija tieši iekš locītavas, tā ļaujot izcelt minimālas fibrillācijas vai locītavas virsmas plaisas. Jaunās izotopās 3D sekvences tiek pašlaik pētītas ar potenciālu piedāvāt augstākas izšķirtspējas attēlus nekā piedāvā iepriekšējās sekvences. Šīs sekvences ir uz GRE bāzes, piemēram, SPGR, FLASH (ang. fast low angle shot), DESS (ang. dual echo steady state) (*Ronga et al, 2014*).

Ir piedāvātas dažādas MR metodes, lai izvērtētu skrimšļa bioķīmisko sastāvu, piemēram, dGEMRIC, T2 kartēšana (*Ronga et al, 2014*).

Sagitālā 3D dubult echo miera stāvoklī MRA sekvence ievērojami palielina skrimšļa bojājumu pamanāmību (*Sutter et al, 2012*).

1.3.4. Skrimšļa bojājuma gradācija

MR skrimšļa attēlus var klasificēt pēc modificētās *Outerbridge* klasifikācijas, kurā tiek izvērtēts skrimšļa biezums. Skrimšļa defekti tiek iedalīti 5 pakāpēs. 0 – normāls skrimslis, 1 – nehomogēns, augstas signāla intensitātes skrimslis, bet skrimšļa virsma ir neskarta, 2 – virspusēji skrimšļa bojājumi, fissūras, fibrillācijas, skrimslis skarts <50%, 3 – skrimšļa

bojājumi, fīssūras, fibrillācijas, skrimslis skarts >50% no dziļuma, 4 – pilns skrimšļa biezuma defekts ar subhondrālā kaula iesaisti (*Zilkens et al*, 2011).

Pētījumā par gūžas locītavas skrimšļu defektu korelāciju ar sāpēm, skrimšļa defektus MR attēlos iedalīja 3 pākāpēs – 0 – bez defekta, 1 – neregulārs skrimslis vai daļējs biezuma defekts, 2 – pilns biezuma defekts (*Ahedi et al.*, 2016).

1.3.5. Labrum izvērtēšana ar MR

Labrum fibroskrimslis parādās kā zemas signāla intensitātes struktūra, kas piestiprināta pie *acetabulum* malas. *Labrum* ir sarežģīti vizualizēt dēļ tā mazā izmēra, izliektās orientācijas, mainīgā morfoloģiskā izskata, pārmērīgas locītavu kapsulas, kad tā nav izplesta, kā arī tehniskie ierobežojumi, tādi kā samazināta signāla intensitāte sakarā ar salīdzinoši lielo distanci starp *labrum* un spoli. Normāls kapsulas-*labrum*-skrimšļa komplekss atklāj trīsstūra formas *labrum* ar homogēnu zema signāla intensitāti un perilabrālus padziļinājumus starp *labrum* un locītavas kapsulu (*Bittersohl, Zilkens*, 2014, *Gold et al*, 2012). *Labrum* novirzes izpaužas kā izmaiņas formas un signāla intensitātē. MR *labrum* plīsumi ir parādīti ar paaugstinātu signāla intensitāti ar šķidrums signālu starp *labrum* un *acetabulum*. *Labrum* plīsumi bieži ir saistīti ar paralabrālo cistu attīstību (*Gold et al*, 2012). Paralabrālās cistas norāda uz *labrum* plīsumiem vai atdalīšanos (*Bittersohl, Zilkens*, 2014). MR *labrum* ir slīpi orientēts attiecībā pret visām standarta attēlveidojošajām plaknēm, visvairāk *labrum* plīsumi veidojas priekšējā augšējā kvadrantā. Tāpēc ir sarežģīti aprakstīt mazus *labrum* plīsumus ar standarta attēlveidojošajām plaknēm. MRA ir augstāka diagnostiskā spēja atklāt *labrum* plīsumus nekā bezkontrasta MR (*Sutter et al*, 2012). MRA jutība svārstās no 92 – 97%, bet specifitāte no 90 – 100% (*Kijowski, Gold*, 2011). Jāatzīmē arī, ka priekšējā *labrum* daļa ir iztrūkstoša 10-14% iedzīvotāju (*Sutter et al*, 2012).

1.3.6. Gūžas locītavas struktūru izvērtēšana ar 1.5 un 3 T MR iekārtu

MR izmeklējumu vislabāk ir veikt ar 1.5 vai 3 T magnētiskā lauka intensitāti. 3 T attēlveidošanas sistēma nodrošina labāku signāla-trokšņa attiecību, kas nodrošina augstāku attēla izšķirtspēju. Gūžas locītavas MR var izmantot vairāka veida spoles (*Potter, Schachar*, 2010, *Gold et al*, 2015). Gūžas attēlveidošanu vislabāk ir veikt ar divu daļu plecu spoli, mazāka redzeslauka ietinamo spoli, vairāku kanālu sirds spoli. Koronāros attēlus jāiegūst gūžas locītavas mugurpusē caur sēžas nerva asi un gūžas locītavas priekšpusē *musculus iliopsoas* līmenī. Echo laiks FSE sekvencēs 1.5 T ir 34 milisekundes, bet 3 T ir 28 milisekundes.

Raksturīga magnetizācija pārvieto kontrastu ar fast vai turbo spin echo tehniku, kas dod atšķirīgus kontrastus – zema signāla intensitāte fibroskrimšļa *labrum*, vidēja signāla intensitāte locītavas skrimslim, augsta signāla intensitāte šķidrūmam.

Skrimšļa noslāņošanās ir redzama kā signāla hiperintensitāte bazilārajos komponentos, kas atrodas blakus skrimšļa-kaula savienojuma vietai, kur ūdens ir ierobežotā daudzumā un relaksācijas laiks ir visīsākais (*Potter, Schachar, 2010*).

1.3.7. Vēlīna pēcgadolīnija skrimšļa kontrastēšana ar MR

Gūžas MR ir tehniski sarežģīta. Plānajam gūžas locītavas skrimslim ir nepieciešama augsta attēla izšķirtspēja. Veicot MRA, kur tiek izmantotas intraartikulāras gadolīnija injekcijas, *labrum* plīsumi un skrimšļa plaisas ir iespējams labāk identificēt, kad kontrastviela iepildās plaisās. Tomēr MRA spēja atklāt skrimšļa bojājumu dažādas pakāpes ir diezgan ierobežota un agrīnas OA izmaiņas nevar parādīt.

dGEMRIC tehnika ir sensitīva pret skrimšļa lādiņa blīvumu, ko veicina glikozaminoglikāni (GAG), kas ir proteoglikānu sastāvdaļa, tie tiek zaudēti agrīna OA procesā. Tāpēc dGEMRIC tehnika ļauj agrīni noteikt skrimšļa bojājumus. dGEMRIC tehnikā izmanto negatīvi uzlādētu gadolīnija kontrastvielu – gadolīnija dietilēna triamīna pentacetāta skābi ($Gd-DTPA^{2-}$). Pēc intravenozas injekcijas $Gd-DTPA^{2-}$ izplatās skrimslī pretēji negatīvi lādētajam GAG saturam. $Gd-DTPA^{2-}$ samazina T1 relaksācijas laiku infiltrētajos audos. Sekojošos T1 mērījumus skrimslī attēlo dGEMRIC indekss vai T1Gd (ang. delayed gadolinium) atspoguļo GAG saturu noteiktā skrimšļa reģionā, kur augstākās T1Gd vērtības tiks atrastas veselā skrimslī, bet T1Gd vērtība būs zemāka deģenerējušā skrimslī, kas balsīts uz augstu $Gd-DTPA^{2-}$ infiltrāciju. Tātad augstākas T1Gd tiek atrastas veselam skrimslim, bet zemākas T1Gd vērtības deģeneratīvam, kas balsīts uz augstu $Gd-DTPA^{2-}$ infiltrāciju (*Bittersohl et al, 2011*).

1.4. Semikvantitatīvās MR izvērtēšanas skalas

Uz MR balstīti semikvantitatīvi mērījumi ļauj klasificēt audus, kas ir iesaistīti OA procesā, tādus kā skrimšļa novirzes, *labrum* plīsumi, kaulu smadzeņu bojājumi, sinovīts, saišu patoloģijas. Lai semikvantitatīvi izvērtētu gūžas locītavas OA, tiek pielietotas divas izvērtēšanas skalas – HOAMS (ang. Hip Osteoarthritis MRI Scoring System) un SHOMRI (ang. Scoring hip osteoarthritis with MRI) (*Gold et al, 2015*).

1.4.1. HOAMS

Ar HOAMS izvērtē visu gūžas locītavu, tiek ietverti 14 kritēriji – skrimšļa morfoloģija, subhondrālā kaulu smadzeņu tūska, subhondrālās cistas, osteofīti, *labrum acetabuli*, sinovīts, locītavas izsvīdums, brīvie ķermeņi, berze, displāzija, lielā grozītāja tendinīts vai bursīts, *labrum* hipertrofija, paralabrālās cistas, trūces bedres uz augšēji laterā augšstilba kaula kakla. Skrimšļa morfoloģiju, subhondrālo kaulu smadzeņu tūsku un subhondrālās cistas HOAMS sadala 9 reģionos, lai izvērtētu skrimslī, un 15 reģionos, lai izvērtētu *acetabulum* un augšstilba kaula subhondrālo kaulu. Artikulārā skrimšļa virsmas *acetabulum* un augšstilba kaula galvai tiek vērtētas kopā, jo abu virsmas nav iespējams atdalīt standarta ne artrogrāfiskajā MR. Šādi izvērtējot gūžas locītavu, ir saskatāmas asociācijas starp MR konstatēto intraartikulāro patoloģiju un klīniskajiem simptomiem (Roemer et al, 2011).

1.4.2. SHOMRI

SHOMRI ir semikvantitatīva izmeklēšanas sistēma, kas izvērtē gūžas locītavu pēc punktu sistēmas. SHOMRI ir izstrādāta, jo HOAMS ir vairāk izvērtēšanas parametru, līdz ar to tiek patērēts ilgāks laiks, līdz tiek iegūts rezultāts, tāpēc, lai izvērtētu ikdienā gūžas locītavu, šī sistēma ir praktiskāka. SHOMRI tiek izvērtēti 8 parametri – locītavu skrimšļa zudums, kaulu smadzeņu tūskas esamība, subhondrālās cistas, *labrum* izmaiņas, paralabrālas cistas, intraartikulārie ķermeņi, izsvīdums/sinovīts, *ligamentum teres* izmaiņas. Locītavu skrimšļa zudumu, kaulu smadzeņu tūskas esamību un subhondrālās cistas izvērtē 10 reģionos (Lee et al, 2015).

1.5. Cilmes šūnu terapija

1.5.1. Mezenhimālās cilmes šūnas – aktualitāte

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, konservatīvu sāpju pārvaldīšanas stratēģiju, svara zudumu, un, ja nepieciešams, skartās locītavas nomainīšanu. Terapiju sāk ar sāpju pārvaldību un faktoru mazināšanu, kas rada spiedienu uz locītavu. Tas ietver svara zudumu, sāpīgo aktivitāšu modifikāciju, sākot ar zemas ietekmes treniņiem, izmantojot gaitas atbalstus, kā arī izmantot pretsāpju zāles vai krēmus. Kad šīs pirmās līnijas stratēģijas nedarbojas, izmanto

kortikosteroīdu (KS) injekcijas, kuras rekomendē ne vairāk kā četras injekcijas gadā. Efektivitāte starp pacientiem ir ļoti mainīga un atvieglojuma periodiem no KS injekcijām ar katru nākamo injekciju ir tendence saīsināties. KS injekcijām ir zināma toksicitāte uz hondrocītiem, tāpēc mazinot sāpes, tiek veicināta OA attīstība. Ja KS injekcijas nesniedz atvieglojumu, izmanto hialuronskābes injekcijas. Ja šī terapija ir neefektīva, veic totālu locītavas nomaiņu ar mākslīgo endoprotēzi. Līdz ar to ir nepieciešami citi ārstēšanas varianti, un viens no tiem, iespējams, varētu būt mezenhimālās cilmes šūnas (MCS) (Wyles *et al*, 2015).

MCS ir vairākas priekšrocības. Tās ir vieglāk pieejamas, tās var izmantot cilvēkam, no kura šūnas ir iegūtas, nav nepieciešamas plašas *in vitro* manipulācijas, kā arī ir saistītas ar mazāku audzēju veidošanās risku (Bara *et al*, 2014).

1.5.2. Šūnu terapija OA ārstēšanā

Ir dažādi šūnu veidi, ko izmanto OA ārstēšanā. Tie ir autologie hondrocīti, embrionālās cilmes šūnas, inducētas pluripotentas cilmes šūnas un mezenhimālās cilmes šūnas (skat. 3. attēlu) (Burke *et al*, 2016).

Autologo hondrocītu implantācija ir veiksmīga līdz 86% gadījumu (Burke *et al*, 2016). Ir nepieciešamas divas ķirurģiskas procedūras, lai iegūtu šīs autologās šūnas – no pacienta skrimšļa iegūst hondrocītus, pavairo *in vitro*, un pēc tam atkārtoti implantē skrimšļa defekta vietā. Izolēt var mazāk kā 22% hondrocītu. Hondrocītu izplatība samazinās līdz ar pacientu vecumu. Ir nepieciešama īpaša ĀŠM vide, lai saglabātu hondrocītu spēju diferencēties. Bet ĀŠM sekrēcijas kapacitāte tiek zaudēta, kad hondrocītu vecums pieaug. Līdz ar to autologo hondrocītu implantācija ir iespējama tikai salīdzinoši jauniem un veseliem pacientiem (Fisher *et al*, 2012, Burke *et al*, 2016). Autologo hondrocītu implantācijas būtisks ierobežojums ir to nespēja ārstēt lielus skrimšļa defektus (QI *et al*, 2012).

Embrionālās cilmes šūnas (ECS) var neierobežoti pašatjaunoties un tās ir pluripotentas, tātad var diferencēties dažādu šūnu tipos. Lai ECS spētu neierobežoti atjaunoties ar potenciālu diferencēties par hondrocītiem, ir nepieciešami dažādi augšanas faktori, piemēram, TGF- β (ang. Transforming Growth Factor-Beta) un BMP (ang. Bone Morphogenetic Protein). ECS ir audzēju veidošanās risks, tāpēc ka šīs šūnas nediferencētas ir pluripotentas, līdz ar to var veidot audzēju, kas sastāv no visiem trīs embrija slāņiem (ektodermas, entodermas, mezodermas), ko sauc par teratomu (Fisher *et al*, 2012).

Inducētās pluripotentas cilmes šūnas (IPCS) ir iegūtas no somatiskajām šūnām, tās spēj pašatjaunoties un tām ir neierobežots proliferācijas potenciāls. Šo šūnu priekšrocība ir tā, ka tās ir viegli iegūstamas, piemēram, no pacienta ādas. Tās var diferencēties skrimšļos, tās var iegūt

arī no hondrocītiem un var diferencēties hondrocītos. IPCS ir autologs avots, tāpēc imūnā atgrūšana ir mazāk iespējama. Šīm šūnām ir jāieprogrammē spēja diferencēties par hondrocītiem, kas var būt ļoti sarežģīti, kā arī ir teratomu veidošanās risks (*Fisher et al, 2012, Burke et al, 2016*).

MCS spēj strauji proliferēt un diferencēties hondrocītos. MCS ir imūnsupresīvas, tātad samazina imūnsistēmas aktivizēšanos, tām ir pretiekaisuma darbība. MCS spēj aktivizēt hondrocītus, kas atrodas pacienta audos. Teratomu veidošanās risks ir ļoti zems. Šīs šūnas ir viegli izolēt un pavairot. MCS ir limitētas proliferācijas spējas un diferencēšanās potenciāls (*Burke et al, 2016*).

1.5.3. MCS izmantošana OA ārstēšanā

Mezenhimālās cilmes šūnas ir kļuvušas par alternatīvu OA ārstēšanas metodi. Locītavas audi galvenokārt ir veidoti no mezodermas. MCS ir multioptenta endogēna populācija, kas ir spējīga diferencēties dažādos audos, kam ir mezenhimāla izcelsme. MCS spēj diferencēties par osteocītiem, hondrocītiem un adipocītiem. Autologās MCS var viegli iegūt un pielietot ārstēšanai. Tāpēc MCS ir potenciāls reģeneratīvo šūnu terapijas avots pacientiem ar OA (*Wyles et al, 2015, Kristjánsson, Honsawek, 2014*). MCS ir pieaugušo cilmes šūnas, un, atšķirībā no embrionālām cilmes šūnām, tām nav neierobežota pašatjaunošanās spēja. Tās var atrast daudzos audos, bet visvairāk tās atrodas kaulu smadzenēs, bet citi avoti ir taukaudi, skeleta muskulatūra, nabassaites asinis, sinoviālie audi. Lai gan MCS, kas iegūtas no kaulu smadzenēm, plaši izmanto, tās veido tikai mazu daļu, mononukleārās šūnas kaulu smadzenēs veido aptuveni 0,001% (*Kristjánsson, Honsawek, 2014*).

Lai MCS diferencētos par hondrocītiem, ir nepieciešami dažādi stimuli, ko nodrošina dažādi augšanas un diferencēšanās faktori, hormoni un citokīni, tādi kā transformējošais augšanas faktors- β (TGF- β), insulīnam līdzīgais augšanas faktors-1 (IGF-1), kaulu morfoģenētiskie proteīni (BMPs) un fibroblastu augšanas faktori (FGF) (*Wang et al, 2010*).

MCS ne tikai strukturāli maina audus, bet tām ir arī spēcīga imūnmodulējoša un pretiekaisuma ietekme (*QI et al, 2012*). MCS spēj nomākt T šūnu augšanu, tāpēc tās spēj samazināt dabisko OA iekaisuma reakciju. MCS spēj cīnīties pret OA caur parakrīniem mehānismiem. Šīs šūnas atbrīvo citokīnus, tādus kā EGF (ang. epidermal growth factor), TGFB (ang. transforming growth factor beta), VEGF (ang. 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 (*Burke et al, 2016*).

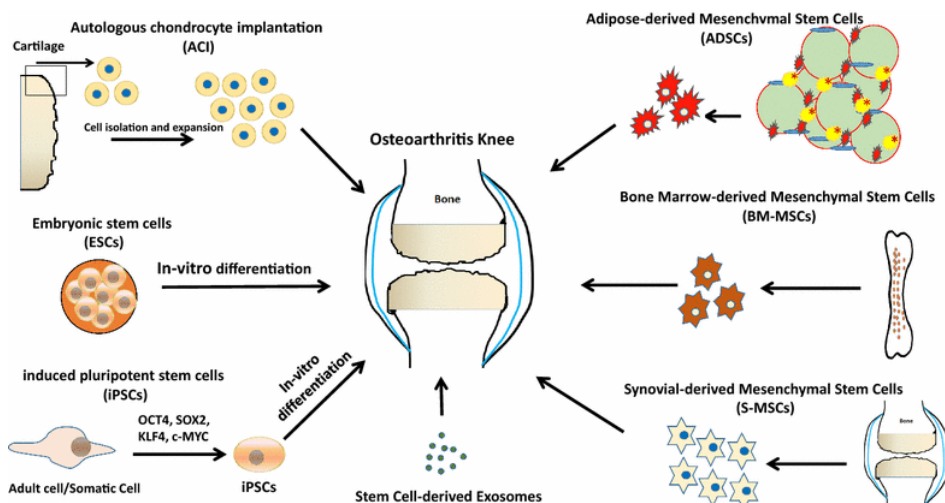
1.5.4. MCS iegūšana

MCS visbiežāk iegūst no kaulu smadzenēm un taukaudiem, bet ir iespējams iegūt arī no sinovija (skat. 4. attēlu) (*Burke et al, 2016*).

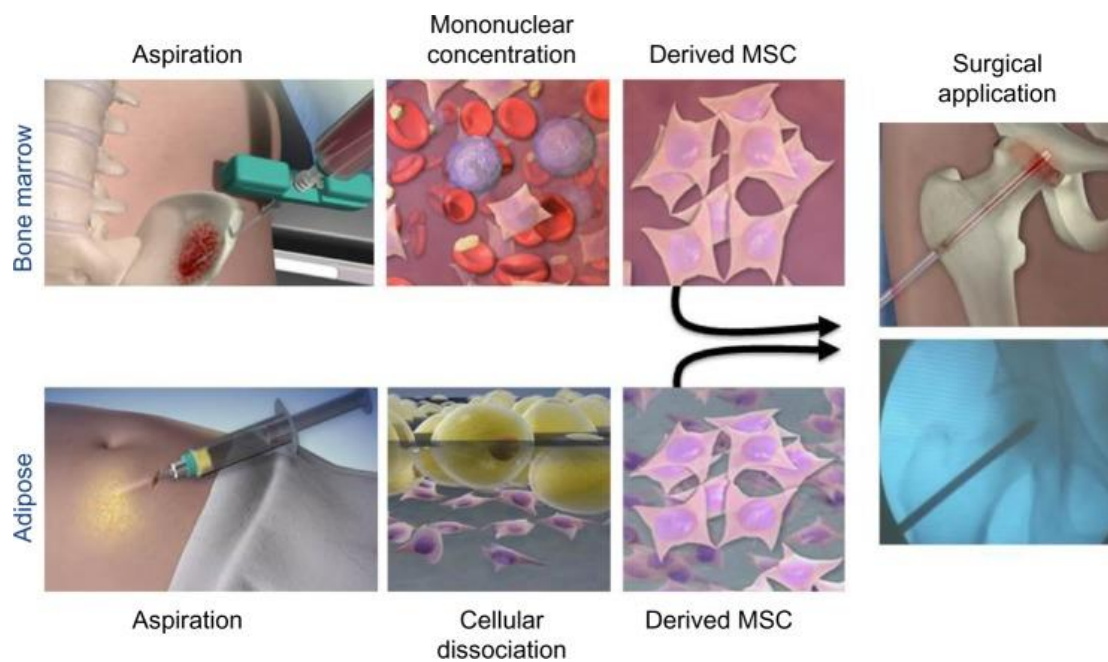
No kaulu smadzenēm iegūtās MCS ir ar augstākām hondroģenētiskām spējām nekā MCS, kas iegūtas no taukaudiem (*Burke et al, 2016*). No kaulu smadzenēm iegūtās MCS var viegli savākt, neradot audu defektus ar kaula urbumiem un kaulu smadzeņu aspirāciju (*Kristjánsson, Honsawek, 2014*). Cilmes šūnas iegūst no gūžas kaula, lielā liela kaula, augšstilba kaula. MCS skaits kaulu smadzenēs pieaugušiem svārstās no 1 MCS uz 50 000 līdz 1 MCS uz 100 000 šūnu, kas atbilst dažiem simtiem MCS uz mililitru kaulu smadzeņu (*QI et al, 2012*). Pētījumā par autologu MCS intraartikulāru injekciju pacientiem ar OA, kur pacientu uzlabojumi tika vērtēti 30 mēnešu garumā pēc MCS injekcijas, secināja, ka 6 mēnešu laikā pēc MCS injekcijas skrimšļa biezums pieauga (*Emadedin et al, 2015*).

No taukaudiem iegūtās MCS var iegūt no paša pacienta taukaudiem, visbiežāk ar ķirurģisku rezekciju vai liposukciju, kas ir taukaudu atsūkšana, ko izdara 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 MCS (*Kristjánsson, Honsawek, 2014*).

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



3. attēls. Uz šūnām balstīta terapija. Shematiska ilustrācija, kas parāda šūnas un pieeju šūnām, kas var atjaunot skrimšļa struktūru (*Burke et al, 2016*).



4. attēls. MCS iegūšana no kaulu smadzenēm un taukaudiem (Wyles et al, 2015)

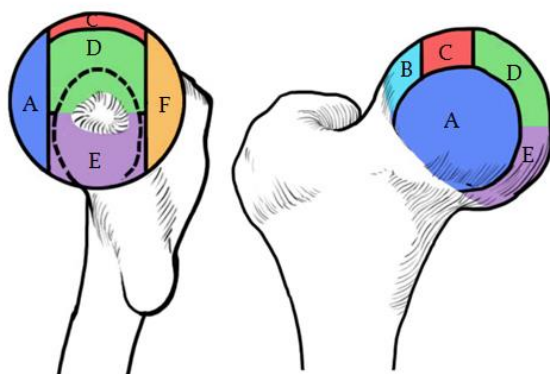
2. MATERIĀLI UN METODEDES

Zinātniskais darbs tika veikts Traumatoloģijas un ortopēdijas slimnīcā, izvērtējot pacientu MR attēlus.

Darba ietvaros tika izvērtēti 17 pacientu MR attēli, kuriem intraartikulāri ir injicētas mononukleārās šūnas. Morfoloģiskās pārmaiņas gūžas locītavā tika izvērtētas pirms mononukleāro šūnu injekcijas un sešus mēnešus pēc šo šūnu injekcijas ar semikvantitatīvu metodi, izmantojot SHOMRI skalu (*Lee et al, 2015*).

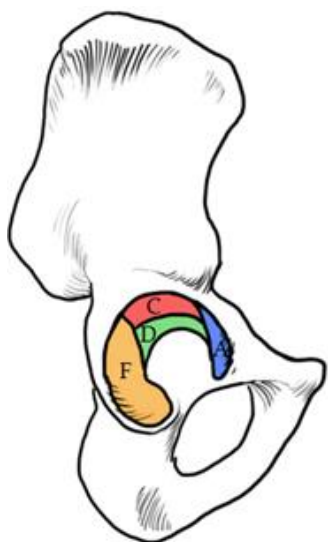
Ar SHOMRI sistēmu tiek izvērtēti astoņi parametri gūžas locītavā – locītavu skrimšļa zudums, kaulu smadzeņu tūskas esamība, subhondrālās cistas, *labrum* izmaiņas, paralabrālas cistas, intraartikulārie ķermeņi, izsvīdums/sinovīts, *ligamentum teres* izmaiņas (*Lee et al, 2015*).

Locītavu skrimšļa zudumu, kaulu smadzeņu tūskas esamību un subhondrālās cistas izvērtē 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 (skat. 5. un 6. attēlu) (*Lee et al, 2015*).



5. attēls. Ciskas kaula galviņas sadalījums reģionos

A – priekšējā daļa, B – laterālā daļa, C – superolaterālā daļa, D – superomediālā daļa, E – apakšējā daļa (*Lee et al, 2015*)

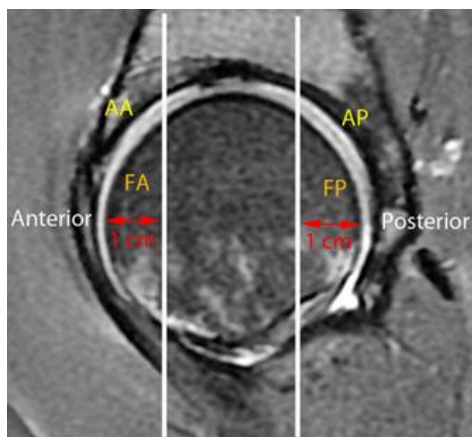


6. attēls. Acetabulum sadalījums reģionos

A – priekšējā daļa, C – superolaterālā daļa, D – superomediālā daļa, F – mugurējā daļa (Lee et al, 2015)

Šajos 10 reģionos locītavu skrimšļa zudumu izvērtē izmantojot 3 punktu skalu. 0 – nav skrimšļa zudums, 1 – daļējs skrimšļa biezuma zudums, 2 – pilnīgs skrimšļa biezuma zudums (Lee et al, 2015).

Ciskas kaula galviņas priekšējo daļu izvērtē sagitālā virzienā un sagitālā pozīcijā 1 cm platumā no ciskas kaula galviņas (skat. 7. attēlu) (Lee et al, 2015).

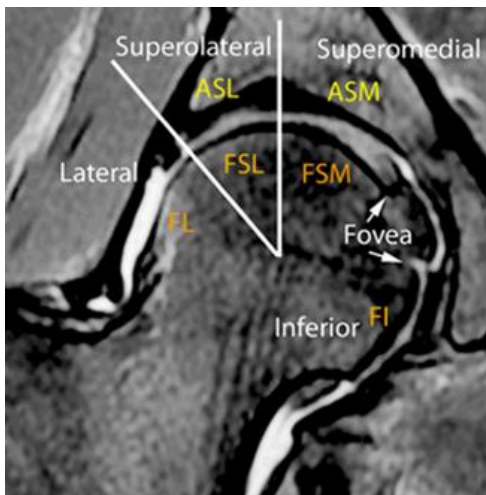


7. attēls. Ciskas kaula galviņas priekšējā daļa

FA – ciskas kaula galviņas priekšējā daļa (femoral anterior)

Ciskas kaula galviņas vidus daļu izvērtē sagitālā virzienā no laterālās uz mediālo pusi, vidus daļa tiek sadalīta 4 reģionos koronārā pozīcijā (skat. 8. attēlu). Vidus daļas sadalošie orientieri – laterālā un superolaterālā daļa tiek sadalīta pēc acetabulum laterālās malas, superolaterālā un superomediālā daļa tiek sadalīta ar vertikālu līniju, kas novilkta no ciskas

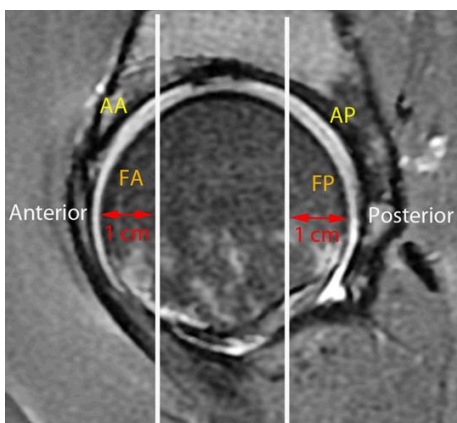
kaula galvas centra, superromediālā un apakšējā daļa tiek sadalīta ar *ligamentum teres* (Lee et al, 2015).



8. attēls. Ciskas kaula galviņas vidus daļa

FL - ciskas kaula galviņas laterālā daļa (femoral lateral), FSL - ciskas kaula galviņas augšējā laterālā daļa (femoral superolateral), FSM - ciskas kaula galviņas augšējā mediālā daļa (femoral superomedial), FI - ciskas kaula galviņas apakšējā daļa (femoral inferior) (Lee et al, 2015)

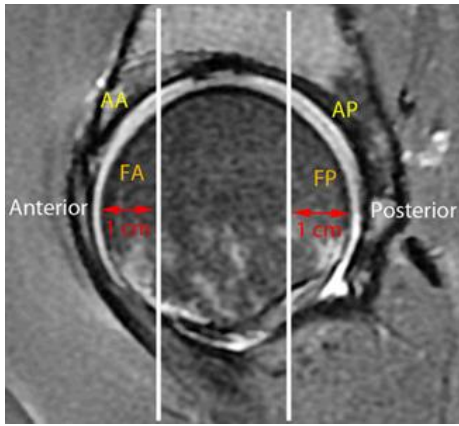
Ciskas kaula galviņas mugurējo daļu izvērtē sagitālā virzienā un sagitālā pozīcijā 1 cm platumā no ciskas kaula galviņas (skat. 9. attēlu) (Lee et al, 2015).



9. attēls. Ciskas kaula galviņas mugurējā daļa

FP – ciskas kaula galviņas mugurējā daļa (femoral posterior) (Lee et al, 2015)

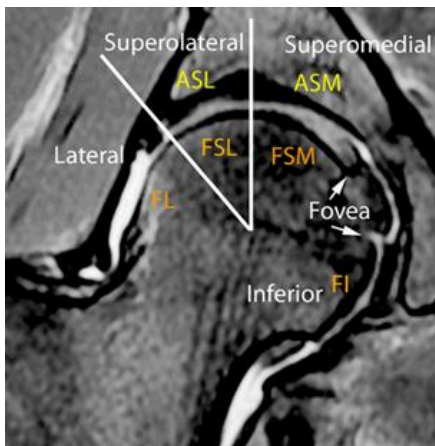
Acetabulum priekšējo artikulējošo virsmu izvērtē 1 cm platumā sagitālā virzienā un sagitālā pozīcijā (skat. 10. attēlu) (Lee et al, 2015).



10. attēls. *Acetabulum* priekšējā artikulējošā virsma

AA – *acetabulum* priekšējā daļa (acetabular anterior) (Lee et al, 2015)

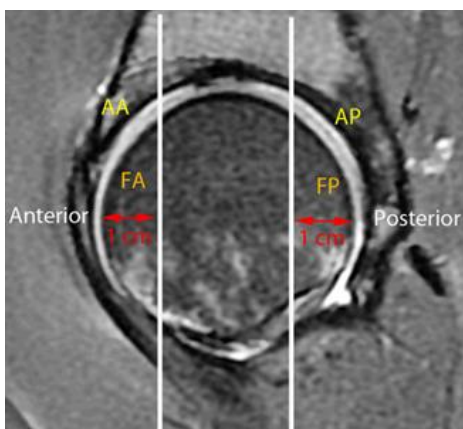
Acetabulum vidējo artikulējošo virsmu izvērtē sagitālā virzienā, vidus daļa tiek sadalīta divos reģionos koronārā pozīcijā – superolaterālā un superomediālā daļā (skat. 11. attēlu) (Lee et al, 2015).



11. attēls. *Acetabulum* vidējā artikulējošā virsma

ASL – *acetabulum* augšēji laterālā daļa (acetabular superolateral), ASM – *acetabulum* augšēji mediālā daļa (acetabular superomedial) (Lee et al, 2015)

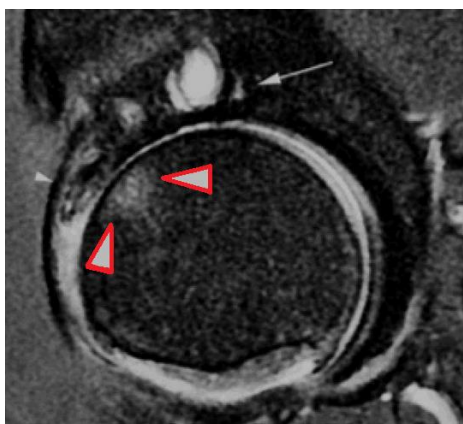
Acetabulum mugurējo artikulējošo virsmu izvērtē 1 cm platumā sagitālā virzienā un sagitālā pozīcijā (skat. 12. attēlu) (Lee et al, 2015).



12. attēls. *Acetabulum* mugurējā artikulējošā virsma

AP – *acetabulum* mugurējā daļa (ang. acetabular posterior) (Lee et al, 2015)

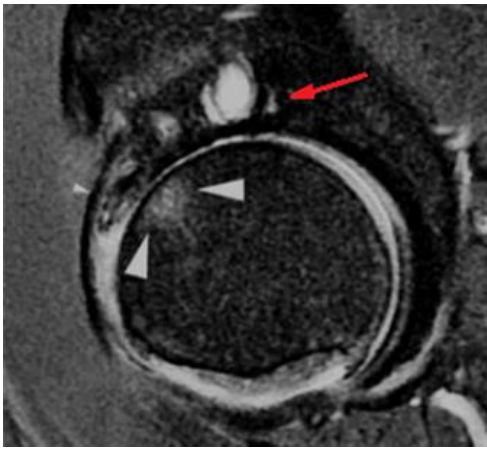
Kaulu smadzeņu tūska izvērtē 10 reģionos 4 punktu skalā. 0 – bez bojājuma, 1 – ja tūska ir $\leq 0,5$ cm, 2 – ja tūska ir $> 0,5$, bet $\leq 1,5$ cm, 3 – ja tūska $> 1,5$ cm. Mērījumi tiek veikti perpendikulāri locītavas virsmai bojājuma garākajā izmērā (skat. 13. attēlu) (Lee et al, 2015).



13. attēls. Kaulu smadzeņu tūska

Ar sarkanajām bultiņām parādīta kaulu smadzeņu tūska (Lee et al, 2015)

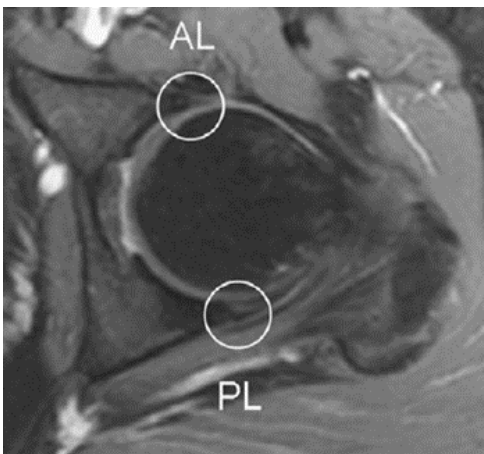
Subhondrālās cistas izvērtē 10 reģionos 3 punktu skalā. 0 – cistu nav, 1 – cista $\leq 0,5$ cm, 2 – cista $> 0,5$ cm. Mērījumus izdara cistas lielākajā izmērā (skat. 14. attēlu) (Lee et al, 2015).



14. attēls. **Subhondrālā cista**

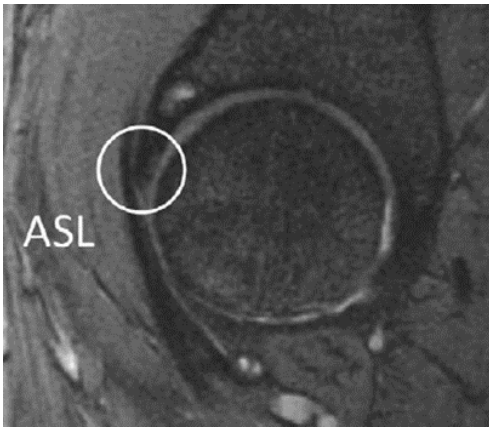
Ar sarkano bultiņu ir parādīta subhondrālā cista (*Lee et al, 2015*)

Labrum izmaiņas izvērtē 3 plaknēs 4 reģionos. Priekšējo un mugurējo reģionu izvērtē aksiālā plaknē (skat. 15. attēlu), priekšēji augšējo sagitālā plaknē (skat. 16. attēlu), augšējo koronārā plaknē (skat. 17. attēlu). *Labrum* novirzes izvērtē ar 6 punktu skalu. 0 – *labrum* bez bojājuma, 1 – nodilums, 2 – vienkārši plīsumi, 3 – *labrum* skrimšļa atdalīšanās, 4 – sarežģīti plīsumi, 5 – macerācija (skat. 18. attēlu) (*Lee et al, 2015*).



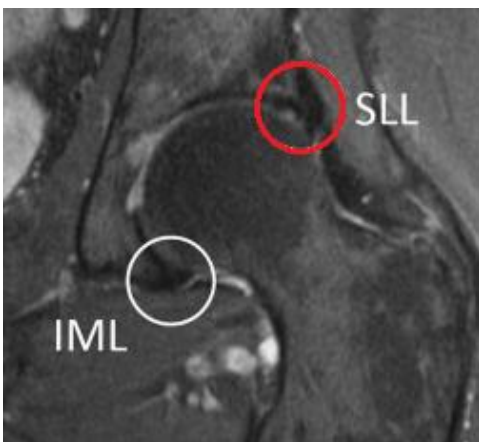
15. attēls. ***Labrum* izvērtējuma vietas aksiālā plaknē**

AL – priekšējā atrašanās vieta (anterior location), PL – mugurējā atrašanās vieta (posterior location) (*Roemer et al, 2011*)



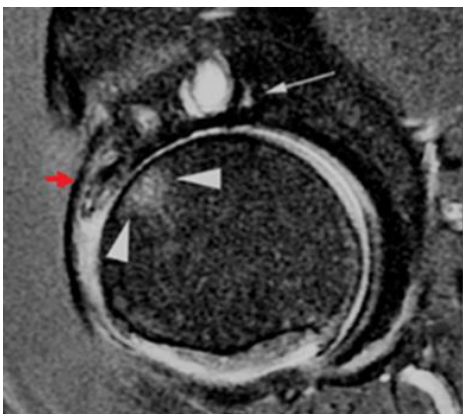
16. attēls. **Labrum** izvērtējuma vieta sagitālā plaknē

ASL – priekšēji augšējā atrašanās vieta (supero-anterior location) (Roemer et al, 2011)



17. attēls. **Labrum** izvērtējuma vieta koronārā plaknē

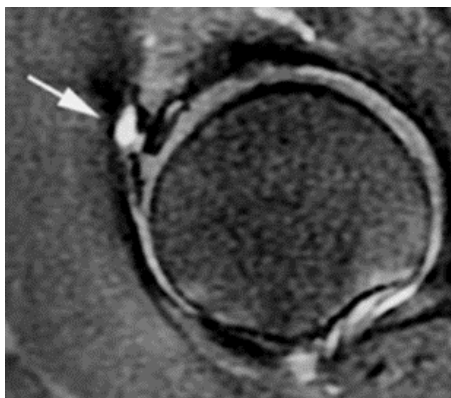
Ar sarkano riņķīti parādīta *labrum* izvērtējuma vieta koronārā plaknē. SLL – augšēji laterālā atrašanās vieta (supero-lateral location) (Roemer et al, 2011)



18. attēls. **Labrum** macerācija

Ar sarkano bultiņu parādīta *labrum* macerācija (Lee et al, 2015)

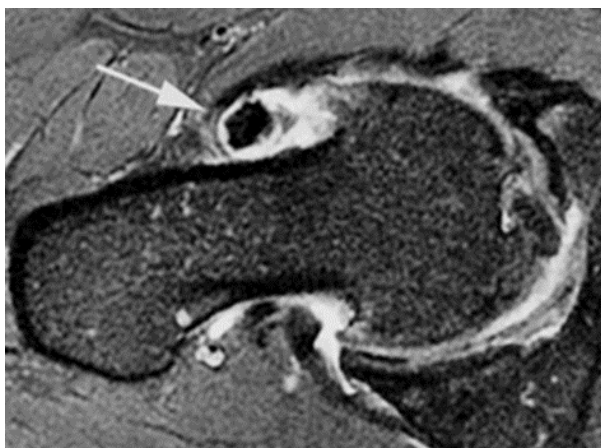
Paralabrālas cistas tiek novērtētas 2 punktu skalā. 0 – cistu nav, 1 – cista ir (skat. 19. attēlu) (*Lee et al, 2015*).



19. attēls. Paralabrāla cista

Ar balto bultiņu parādīta paralabrāla cista (*Lee et al, 2015*)

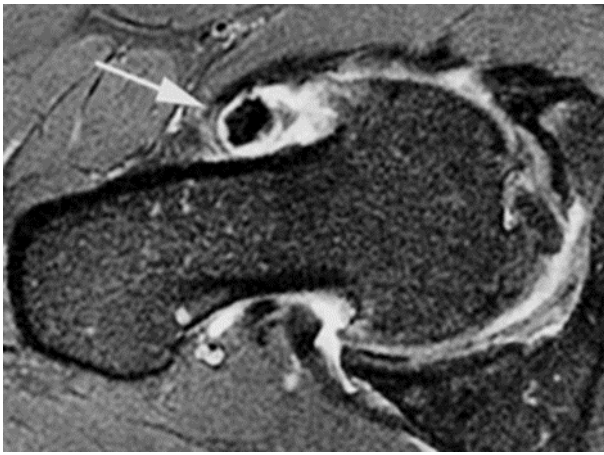
Intraartikulārie ķermeņi tiek novērtēti 2 punktu skalā. 0 – intraartikulārie ķermeņi nav, 1 – intraartikulārais ķermenis ir (skat. 20. attēlu) (*Lee et al, 2015*).



20. attēls. Intraartikulārs ķermenis

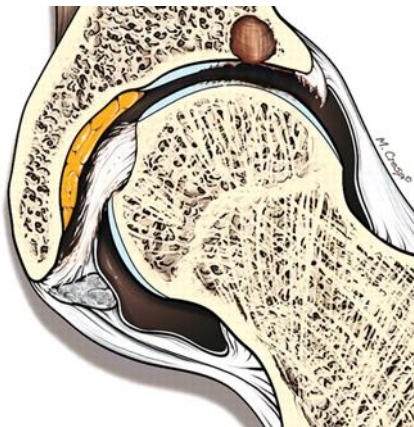
Ar balto bultiņu parādīts intraartikulārais ķermenis (*Lee et al, 2015*)

Locītavas izsvīdums tiek novērtēts 2 punktu skalā. 0 – locītavas izsvīdums nav, 1 – locītavas izsvīdums ir lielāks par 0,7 cm (*Lee et al, 2015*) (skat. 21. attēlu).

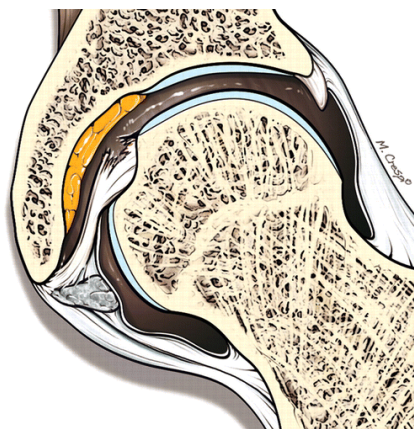


21. attēls. Locītavas izsvīdums apkārt intraartikulārajam ķermenim (Lee et al, 2015)

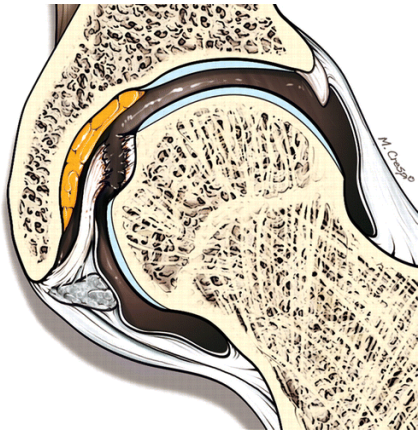
Ligamentum teres izmaiņas tiek novērtētas 4 punktu skalā. 0 – izmaiņas nenovēro, 1 – nodilums (skat. 22. attēlu), 2 – daļējs plīsums (skat. 23. attēlu), 3 – pilnīgs plīsums (skat. 24. attēlu) (Lee et al, 2015).



22. attēls. *Ligamentum teres* nodilums (Cerezal et al, 2010)



23. attēls. *Ligamentum teres* daļējs plīsums (Cerezal et al, 2010)



24. attēls. *Ligamentum teres* pilnīgs plīsums (Cerezal et al, 2010)

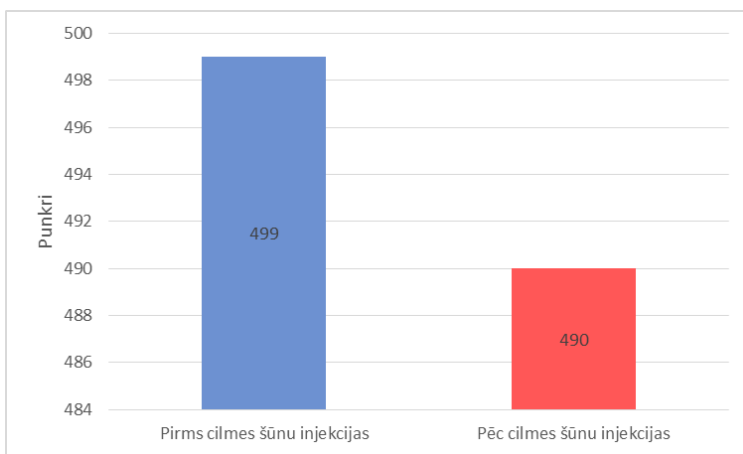
3. REZULTĀTI

Laika posmā no 2013. – 2016. gadam Traumatoloģijas un ortopēdijas slimnīcā 17 pacientiem intraartikulāri tika injicētas cilmes šūnas, kas tika iegūtas no pašu pacientu sarkanajām kaulu smadzenēm. 15 pacientiem cilmes šūnas tika iegūtas no iegurņa zarnkaula spārna, 2 pacientiem cilmes šūnas tika iegūtas endoprotezēšanas laikā no savākto asiņu materiāla. Visiem pacientiem pirms cilmes šūnu iegūšanas tika veikts MR izmeklējums gūžas locītavai. Pēc 6 mēnešiem pacientiem tika veikts atkārtots MR izmeklējums gūžas locītavai. Tātad tika izvērtēti 34 MR izmeklējumu attēli. Attēli pirms un pēc cilmes šūnu ievadīšanas tika analizēti pēc SHOMRI skalas. MR tika veikti dažādās Latvijas medicīnas iestādēs. 16 pacientiem MR izmeklējumi tika veikti ar 1,5 T MR aparātu, 1 pacientam izmeklējums pirms cilmes šūnu injekcijas tika veikts ar 3 T MR aparātu, bet izmeklējums pēc cilmes šūnu injekcijas tika veikts ar 1,5 T MR aparātu.

Izvērtējot rezultātus, tika vērtētas kopējās gūžas locītavas bojājuma apjoma izmaiņas. Tika izvērtēts skrimšļa zudums ciskas kaula galviņai un *acetabulum* kopā pa visiem reģioniem, skrimšļa zudums ciskas kaula galviņai kopā pa visiem reģioniem, *acetabulum* kopā pa visiem reģioniem, kā arī tika vērtēts skrimšļa zudums katrā ciskas kaula galviņas un *acetabulum* reģionā atsevišķi. Kaulu smadzeņu tūska un subhondrālās cistas tika vērtētas ciskas kaula galviņai un *acetabulum* kopā visos reģionos, kā arī izmaiņas tika vērtētas atsevišķi pa reģioniem. Tika izvērtētas *labrum* izmaiņas četros reģionos. Tika izvērtēts, vai pacientiem ir paralabrālās cistas, locītavu izsvīdums/sinovīts, intraartikulārie ķermeņi, kā arī tika izvērtēts, vai ir *ligamentum teres* izmaiņas.

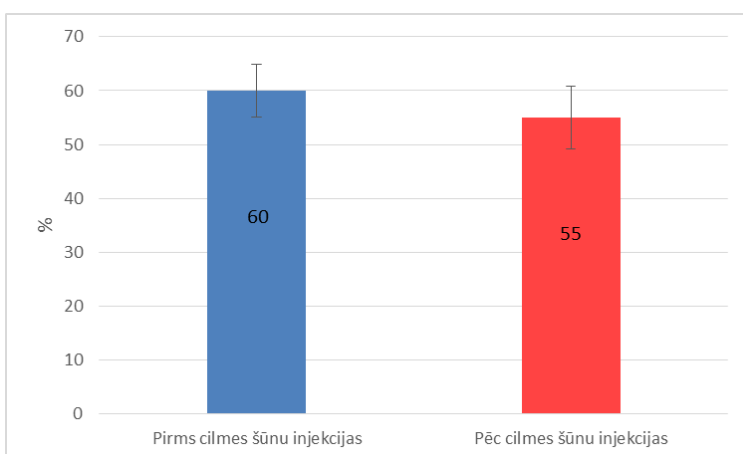
Tika izvērtēta punktu starpība pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas, kas pēc tam tika izteikta procentuāli, kur 100% bija maksimālais bojājums, respektīvi, izvērtējot, piemēram, artikulārā skrimšļa zudumu, kuram bojājums tiek vērtēts skalā no 0 – 2, 0 ir 0% skrimšļa zudums, bet 2 ir 100% skrimšļa zudums. Procenti tika noapaļoti līdz tuvākajam desmitam.

Izvērtējot visus bojājuma veidus gūžas locītavā 17 pacientiem kopā, maksimālais bojājuma skaits pēc punktu skalas ir 1632 punkti. Izvērtējot bojājumus pirms cilmes šūnu terapijas, bojājumi pēc punktu skalas ir 499 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu terapijas bojājumi ir 490 punkti. Gūžas locītavas struktūras pēc cilmes šūnu terapijas pēc punktu skalas ir uzlabojušās par 9 punktiem (skat. 25. attēlā) jeb 0,5%. Iegūtais rezultāts pēc ANOVA testa nav statistiski ticams ($p=0.81$).



25. attēls. Kopējais gūžas locītavas bojājumu izvērtējums punktos pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas 17 pacientiem kopā.

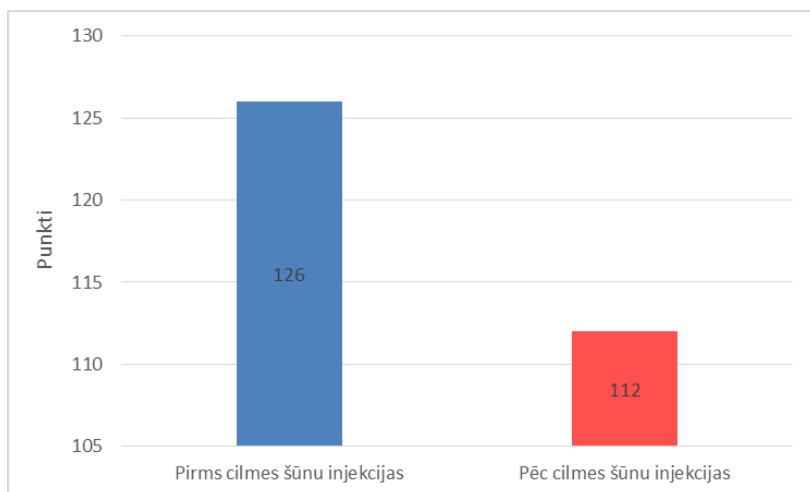
Izvērtējot ciskas kaula galviņas un *acetabulum* artikulārā skrimšļa zudumu, maksimālais skrimšļa zuduma skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 340 punkti. Izvērtējot skrimšļa zudumu pirms cilmes šūnu injekcijas, skrimšļa zudums ir 204 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas skrimšļa zudums ir 192 punkti. Skrimšļa zudums pēc cilmes šūnu injekcijas pēc punktu skalas ir uzlabojies par 12 punktiem jeb 5% (skat. 26. attēlā).



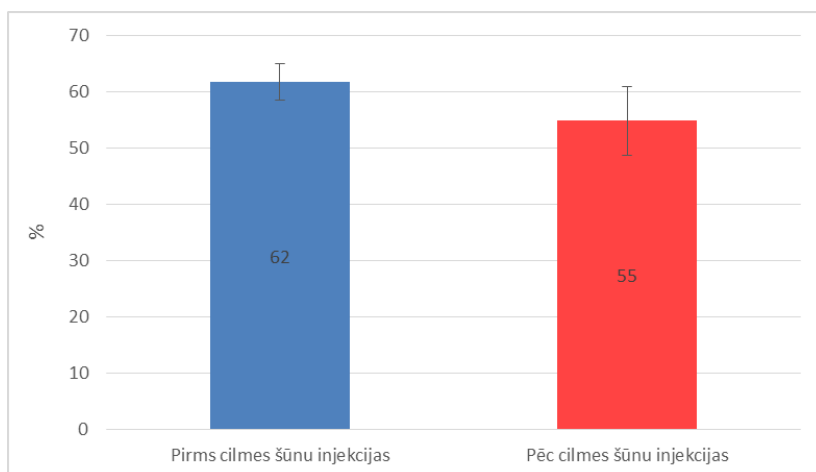
26. attēls. *Acetabulum* un ciskas kaula galviņas artikulārā skrimšļa zudums 10 anatomiskajos reģionos kopā pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas procentos (± 1 SD), izvērtēts 17 pacientiem kopā.

Izvērtējot ciskas kaula galviņas artikulārā skrimšļa zudumu, maksimālais skrimšļa zuduma skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 204 punkti. Izvērtējot skrimšļa zudumu pirms cilmes šūnu injekcijas, skrimšļa zudums ir 126 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas skrimšļa zudums ir 112 punkti. Skrimšļa zudums pēc cilmes šūnu injekcijas pēc punktu skalas ir uzlabojies par 14 punktiem (skat. 27. attēlā) jeb 7% (skat. 28. attēlā). Novērotā atšķirība starp grupām pēc Hī kvadrāta testa nav statistiski ticama ($p=0.28$). Skrimšļa uzlabošanās piemērus

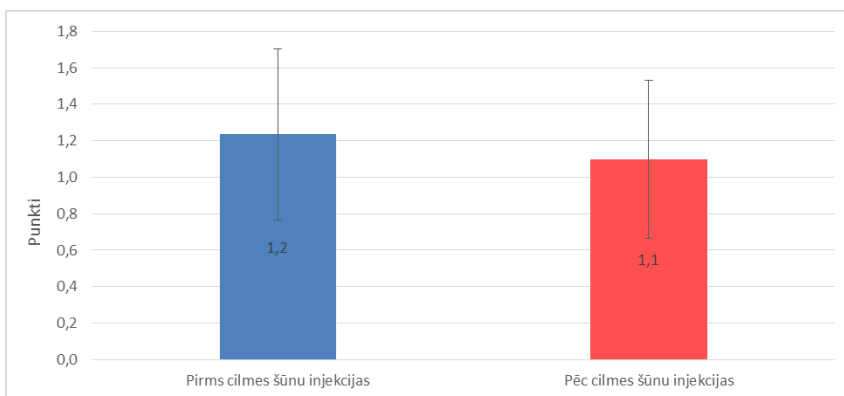
skatīt pielikumā. Vidējo ciskas kaula galviņas artikulārā skrimšļa zudumu punktus, no maksimālā 2 punktu zuduma katrā reģionā, pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas skatīt 29. attēlā. Izvērtējot ciskas kaula galviņas artikulārā skrimšļa zudumu katram pacientam summāri pa visiem reģioniem, minimālais skrimšļa zuduma skaits pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas ir 5 punkti, maksimālais skrimšļa zuduma skaits pirms cilmes šūnu injekcijas ir 10 punkti, bet pēc cilmes šūnu injekcijas 9 punkti (skat. 30. attēlā).



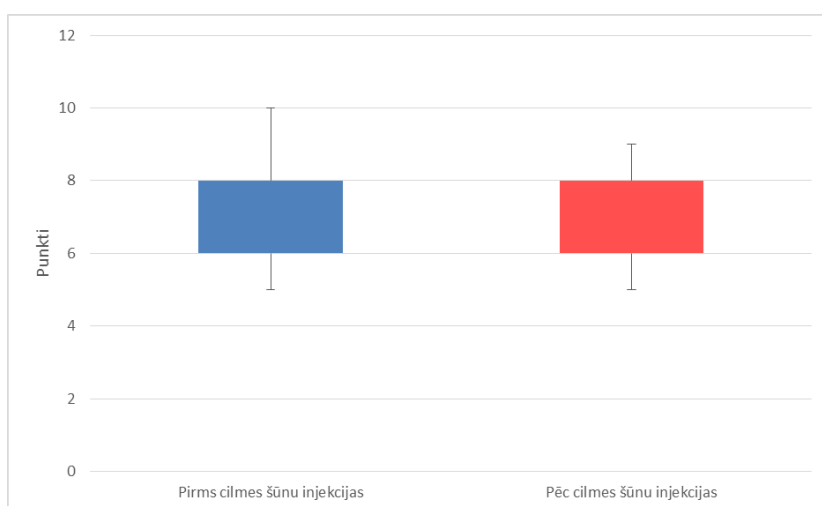
27. attēls. Ciskas kaula galviņas artikulārā skrimšļa zudums punktus 6 anatomiskajos reģionos kopā pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas, izvērtēts 17 pacientiem kopā.



28. attēls. Ciskas kaula galviņas artikulārā skrimšļa zudums procentos 6 anatomiskajos reģionos kopā pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas, izvērtēts 17 pacientiem kopā (± 1 SD).

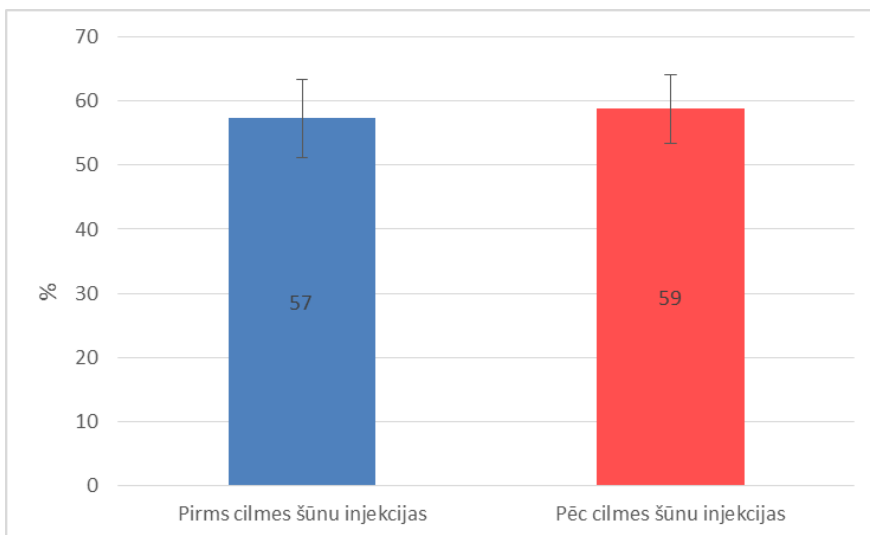


29. attēls. Vidējais ciskas kaula galviņas artikulārā skrimšļa zudums punktos 17 pacientiem 6 anatomiskajos reģionos pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas (± 1 SD) no maksimālā 2 punktu zuduma katrā atsevišķā ciskas kaula galviņas reģionā.

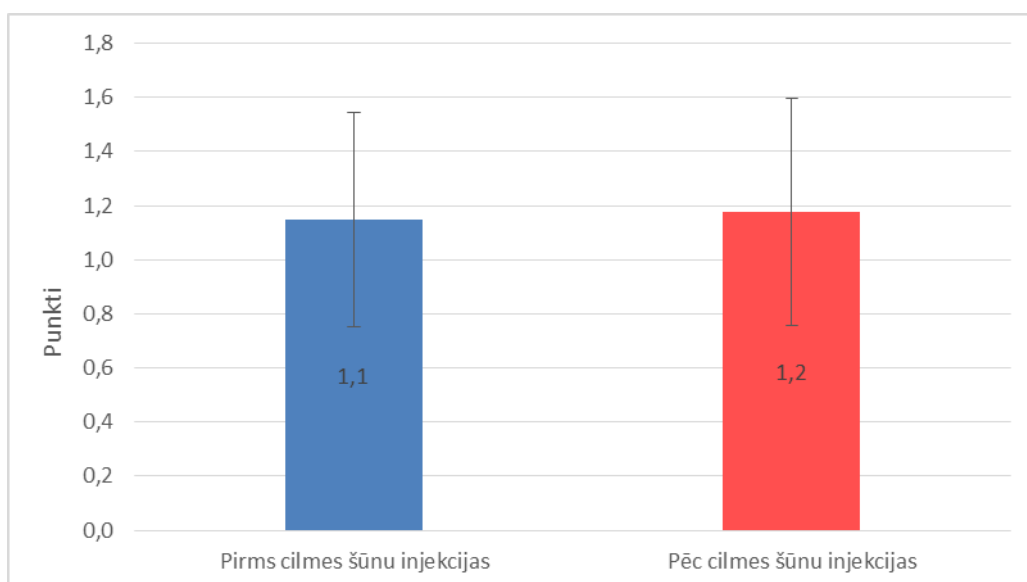


30. attēls. Ciskas kaula galviņas artikulārā skrimšļa zudums pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas izvērtēts katram pacientam summāri pa 6 anatomiskiem reģioniem, skrimšļa zudums salīdzināts starp 17 pacientiem un ilustrēts ar kastveida diagrammām.

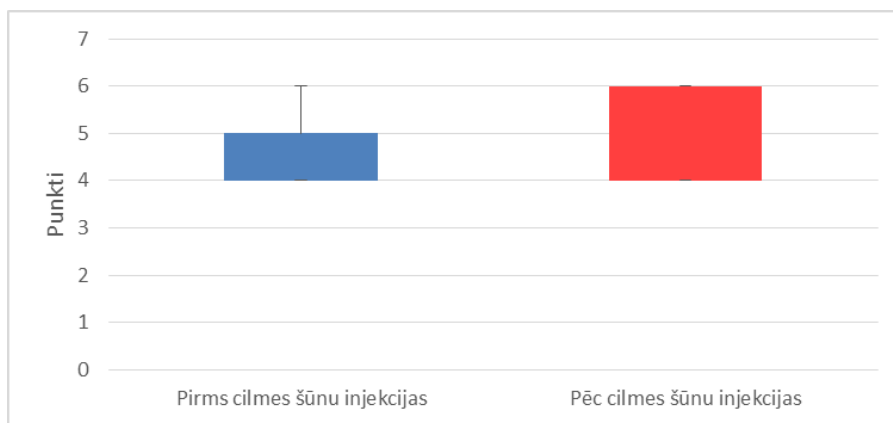
Izvērtējot *acetabulum* artikulārā skrimšļa zudumu, maksimālais skrimšļa zuduma skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 136 punkti. Izvērtējot skrimšļa zudumu pirms cilmes šūnu injekcijas, skrimšļa zudums ir 78 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas skrimšļa zudums ir 80 punkti. Tātad skrimšļa zudums pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas ir pasliktinājies par 2 punktiem jeb 2% (skat. 31. attēlā). Vidējo *acetabulum* artikulārā skrimšļa zudumu no maksimālā 2 punktu zuduma katrā reģionā pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas skatīt 32. attēlā. Izvērtējot *acetabulum* artikulārā skrimšļa zudumu summāri pa reģioniem katram pacientam, maksimālais un minimālais skrimšļa zuduma skaits paliek nemainīgs pēc cilmes šūnu terapijas, bet trešās kvartiles vērtība pirms cilmes šūnu injekcijas ir 5 punkti, bet pēc cilmes šūnu injekcijas ir 6 punkti (skat. 33. attēlu).



31. attēls. *Acetabulum* artikulārā skrimšļa zudums procentos 4 anatomiskajos reģionos kopā pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas, izvērtēts 17 pacientiem kopā (± 1 SD).



32. attēls. Vidējais *acetabulum* artikulārā skrimšļa zudums punktos 17 pacientiem 4 anatomiskajos reģionos pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas (± 1 SD) no maksimālā 2 punktu zuduma katrā atsevišķā *acetabulum* reģionā.



33. attēls. *Acetabulum* artikulārā skrimšļa zudums pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas, kas katram pacientam izvērtēts summāri pa 4 anatomiskiem reģioniem, skrimšļa zudums salīdzināts starp 17 pacientiem un ilustrēts ar kastveida diagrammām.

Izvērtējot ciskas kaula galviņas artikulārā skrimšļa zudumu ciskas kaula galviņas priekšējā daļā, maksimālais skrimšļa zuduma skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 34 punkti. Izvērtējot skrimšļa zudumu šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, skrimšļa zudums ir 21 punkts, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas skrimšļa zudums šajā reģionā ir 20 punkti. Tātad skrimšļa zudums pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas ir uzlabojies par 1 punktu jeb 3% (skat. 34. attēlu).

Izvērtējot ciskas kaula galviņas artikulārā skrimšļa zudumu ciskas kaula galviņas vidējā laterālā daļā, maksimālais skrimšļa zuduma skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 34 punkti. Izvērtējot skrimšļa zudumu šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, skrimšļa zudums ir 22 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas skrimšļa zudums šajā reģionā ir 19 punkti. Tātad skrimšļa zudums pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas ir uzlabojies par 3 punktiem jeb 9% (skat. 34. attēlu).

Izvērtējot ciskas kaula galviņas artikulārā skrimšļa zudumu ciskas kaula galviņas vidējā superolaterālā daļā, maksimālais skrimšļa zuduma skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 34 punkti. Izvērtējot skrimšļa zudumu šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, skrimšļa zudums ir 21 punkts, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas skrimšļa zudums šajā reģionā ir 18 punkti. Tātad skrimšļa zudums pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas ir uzlabojies par 3 punktiem jeb 9% (skat. 34. attēlu).

Izvērtējot ciskas kaula galviņas artikulārā skrimšļa zudumu ciskas kaula galviņas vidējā superomediālā daļā, maksimālais skrimšļa zuduma skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 34 punkti. Izvērtējot skrimšļa zudumu šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, skrimšļa zudums ir 19 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas skrimšļa zudums šajā reģionā ir 15 punkti.

Tātad skrimšļa zudums pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas ir uzlabojies par 4 punktiem jeb 12% (skat. 34. attēlu).

Izvērtējot ciskas kaula galviņas artikulārā skrimšļa zudumu ciskas kaula galviņas vidējā apakšējā daļā, maksimālais skrimšļa zuduma skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 34 punkti. Izvērtējot skrimšļa zudumu šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, skrimšļa zudums ir 21 punkts, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas skrimšļa zudums šajā reģionā ir 19 punkti. Tātad skrimšļa zudums pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas ir uzlabojies par 2 punktiem jeb 6% (skat. 34. attēlu).

Izvērtējot ciskas kaula galviņas artikulārā skrimšļa zudumu ciskas kaula galviņas mugurējā daļā, maksimālais skrimšļa zuduma skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 34 punkti. Izvērtējot skrimšļa zudumu šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, skrimšļa zudums ir 22 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas skrimšļa zudums šajā reģionā ir 21 punkts. Tātad skrimšļa zudums pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas ir uzlabojies par 1 punktu jeb par 3% (skat. 34. attēlu).

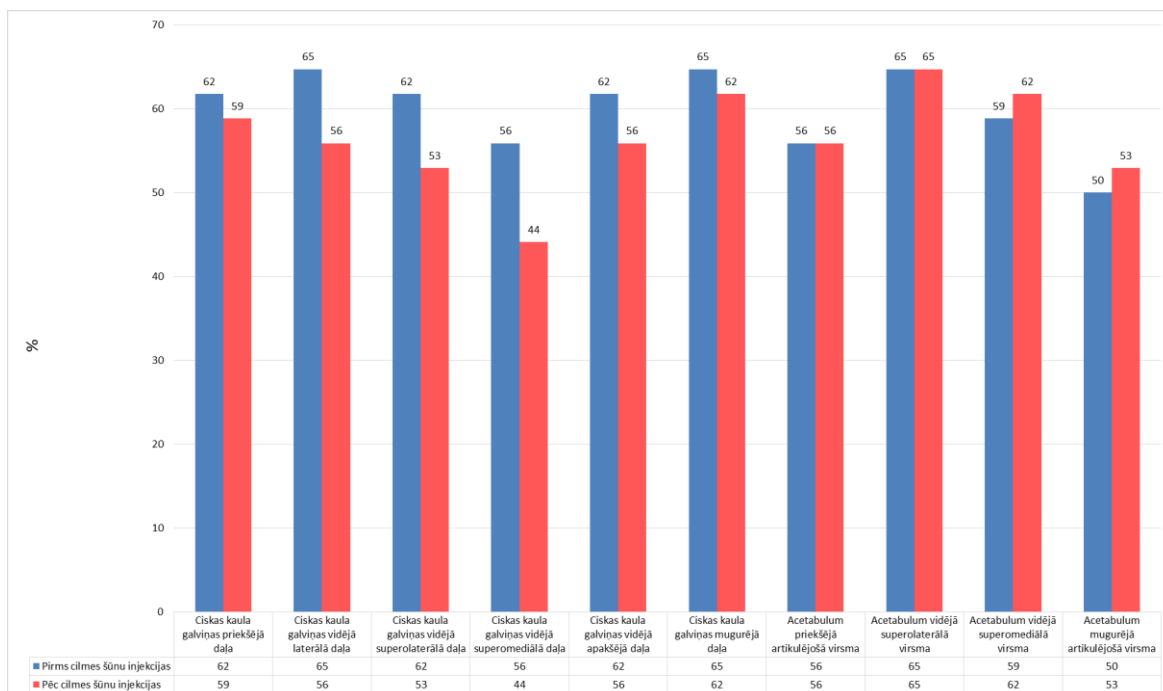
Izvērtējot artikulārā skrimšļa zudumu *acetabulum* priekšējā artikulējošā virsmā, maksimālais skrimšļa zuduma skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 34 punkti. Izvērtējot skrimšļa zudumu šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, skrimšļa zudums ir 19 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas skrimšļa zudums šajā reģionā ir 19 punkti. Tātad skrimšļa zudums pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas nav uzlabojies (skat. 34. attēlu).

Izvērtējot artikulārā skrimšļa zudumu *acetabulum* vidējā superolaterālajā virsmā, maksimālais skrimšļa zuduma skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 34 punkti. Izvērtējot skrimšļa zudumu šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, skrimšļa zudums ir 22 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas skrimšļa zudums šajā reģionā ir 22 punkti. Tātad skrimšļa zudums pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas nav uzlabojies (skat. 34. attēlu).

Izvērtējot artikulārā skrimšļa zudumu *acetabulum* vidējā superomediālajā virsmā, maksimālais skrimšļa zuduma skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 34 punkti. Izvērtējot skrimšļa zudumu šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, skrimšļa zudums ir 20 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas skrimšļa zudums šajā reģionā ir 21 punkts. Tātad skrimšļa zudums pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas ir pasliktinājies par 1 punktu jeb 3% (skat. 34. attēlu).

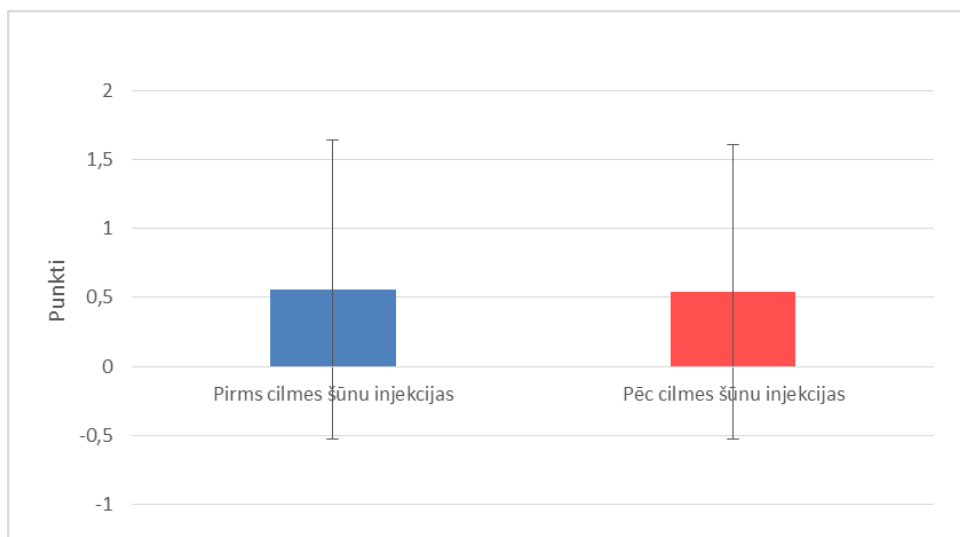
Izvērtējot artikulārā skrimšļa zudumu *acetabulum* mugurējā artikulējošajā virsmā, maksimālais skrimšļa zuduma skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 34 punkti. Izvērtējot skrimšļa zudumu šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, skrimšļa zudums ir 17 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas skrimšļa zudums šajā reģionā ir 18 punkti. Tātad skrimšļa

zudums pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas ir pasliktinājies par 1 punktu jeb 3% (skat. 34. attēlu).



34. attēls. Artikulārā skrimšļa zudums procentos pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas, izvērtēts atsevišķi 10 anatomiskos reģionos, izvērtēts 17 pacientiem kopā.

Izvērtējot kaulu smadzeņu tūsku, maksimālais kaulu smadzeņu tūskas skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 510 punkti. Izvērtējot kaulu smadzeņu tūsku pirms cilmes šūnu injekcijas, kaulu smadzeņu tūska ir 95 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas kaulu smadzeņu tūska pēc punktu skalas ir 92 punkti. Tātad kaulu smadzeņu tūska pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas ir uzlabojusies par 3 punktiem jeb 1%. Iegūtais rezultāts pēc ANOVA testa nav statistiski ticams ($p=0.88$). Kaulu smadzeņu tūskas uzlabošanās piemērus skatīt pielikumā. Vidējo kaulu smadzeņu tūsku pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas skatīt 35. attēlā.



35. attēls. Vidējā vērtība punktos kaulu smadzeņu tūskai 17 pacientiem 10 anatomiskajos reģionos pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas (± 1 SD) no maksimālā 3 punktu zuduma katrā atsevišķā kaulu smadzeņu tūskas izvērtēšanas reģionā.

Izvērtējot kaulu smadzeņu tūska ciskas kaula galviņas priekšējā daļā, maksimālais kaulu smadzeņu tūskas skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 51 punkts. Izvērtējot kaulu smadzeņu tūska šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, kaulu smadzeņu tūska ir 15 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas kaulu smadzeņu tūska ir 12 punkti. Tātad kaulu smadzeņu tūskas skaits pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas ir uzlabojies par 3 punktiem jeb 5% (skat. 36. attēlu).

Izvērtējot kaulu smadzeņu tūska ciskas kaula galviņas vidējā laterālajā daļā, maksimālais kaulu smadzeņu tūskas skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 51 punkts. Izvērtējot kaulu smadzeņu tūska šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, kaulu smadzeņu tūska ir 24 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas kaulu smadzeņu tūska ir 26 punkti. Tātad kaulu smadzeņu tūskas skaits pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas ir pasliktinājies par 2 punktiem jeb 4% (skat. 36. attēlu).

Izvērtējot kaulu smadzeņu tūska ciskas kaula galviņas vidējā superolaterālajā daļā, maksimālais kaulu smadzeņu tūskas skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 51 punkts. Izvērtējot kaulu smadzeņu tūska šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, kaulu smadzeņu tūska ir 4 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas kaulu smadzeņu tūska ir 8 punkti. Tātad kaulu smadzeņu tūskas skaits pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas ir pasliktinājies par 4 punktiem jeb 8% (skat. 36. attēlu).

Izvērtējot kaulu smadzeņu tūska ciskas kaula galviņas vidējā superomediālajā daļā, maksimālais kaulu smadzeņu tūskas skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 51 punkts. Izvērtējot kaulu smadzeņu tūska šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, kaulu smadzeņu

tūska ir 9 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas kaulu smadzeņu tūska ir 7 punkti. Tātad kaulu smadzeņu tūskas skaits pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas ir uzlabojies par 2 punktiem jeb 4% (skat. 36. attēlu).

Izvērtējot kaulu smadzeņu tūsku ciskas kaula galviņas vidējā apakšējā daļā, maksimālais kaulu smadzeņu tūskas skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 51 punkts. Izvērtējot kaulu smadzeņu tūsku šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, kaulu smadzeņu tūska ir 18 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas kaulu smadzeņu tūska ir 15 punkti. Tātad kaulu smadzeņu tūskas skaits pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas ir uzlabojies par 3 punktiem jeb 6% (skat. 36. attēlu).

Izvērtējot kaulu smadzeņu tūsku ciskas kaula galviņas mugurējā daļā, maksimālais kaulu smadzeņu tūskas skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 51 punkts. Izvērtējot kaulu smadzeņu tūsku šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, kaulu smadzeņu tūska ir 13 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas kaulu smadzeņu tūska ir 11 punkti. Tātad kaulu smadzeņu tūskas skaits pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas ir uzlabojies par 2 punktiem jeb 3% (skat. 36. attēlu).

Izvērtējot kaulu smadzeņu tūsku *acetabulum* priekšējā artikulējošajā virsmā, maksimālais kaulu smadzeņu tūskas skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 51 punkts. Izvērtējot kaulu smadzeņu tūsku šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, kaulu smadzeņu tūska ir 3 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas kaulu smadzeņu tūska ir 3 punkti. Tātad kaulu smadzeņu tūskas skaits pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas nav uzlabojies (skat. 36. attēlu).

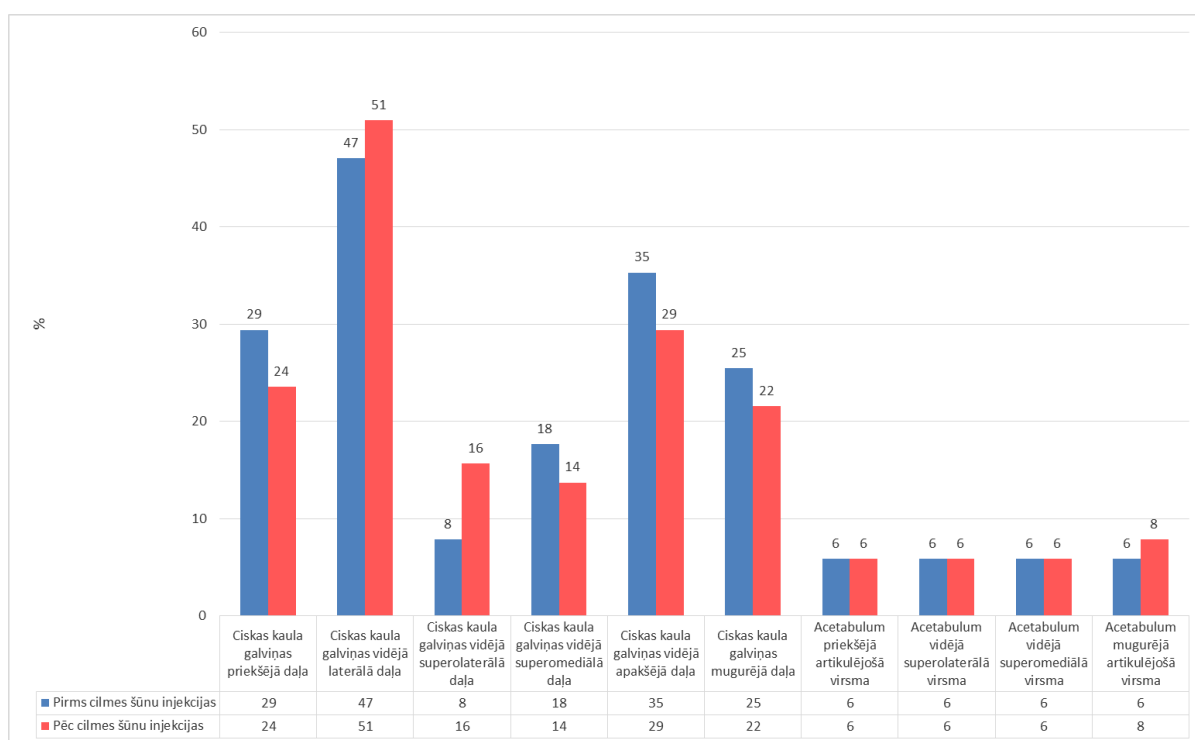
Izvērtējot kaulu smadzeņu tūsku *acetabulum* priekšējā artikulējošajā virsmā, maksimālais kaulu smadzeņu tūskas skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 51 punkts. Izvērtējot kaulu smadzeņu tūsku šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, kaulu smadzeņu tūska ir 3 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas kaulu smadzeņu tūska ir 3 punkti. Tātad kaulu smadzeņu tūskas skaits pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas nav uzlabojies (skat. 36. attēlu).

Izvērtējot kaulu smadzeņu tūsku *acetabulum* vidējā superolaterālajā virsmā, maksimālais kaulu smadzeņu tūskas skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 51 punkts. Izvērtējot kaulu smadzeņu tūsku šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, kaulu smadzeņu tūska ir 3 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas kaulu smadzeņu tūska ir 3 punkti. Tātad kaulu smadzeņu tūskas skaits pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas nav uzlabojies (skat. 36. attēlu).

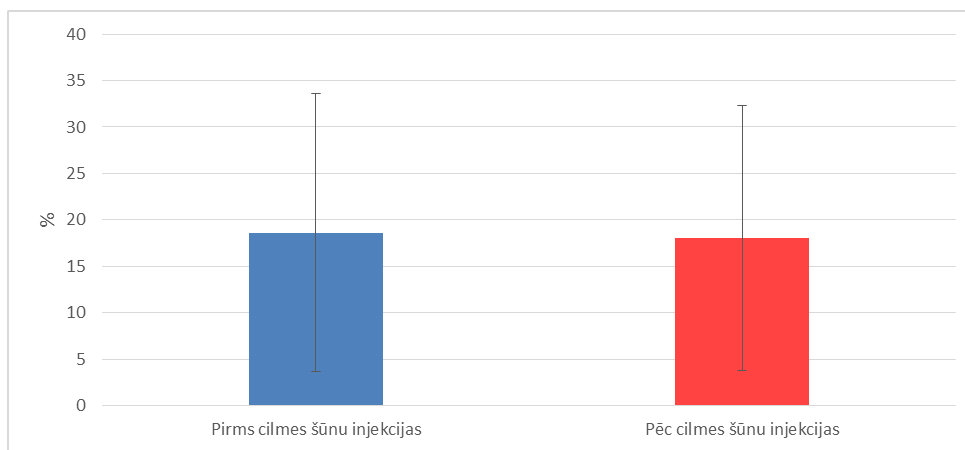
Izvērtējot kaulu smadzeņu tūsku *acetabulum* vidējā superomediālajā virsmā, maksimālais kaulu smadzeņu tūskas skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 51 punkts.

Izvērtējot kaulu smadzeņu tūsku šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, kaulu smadzeņu tūska ir 3 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas kaulu smadzeņu tūska ir 3 punkti. Tātad kaulu smadzeņu tūskas skaits pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas nav uzlabojies (skat. 36. attēlu).

Izvērtējot kaulu smadzeņu tūsku *acetabulum* mugurējā artikulējošajā virsmā, maksimālais kaulu smadzeņu tūskas skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 51 punkts. Izvērtējot kaulu smadzeņu tūsku šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, kaulu smadzeņu tūska ir 3 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas kaulu smadzeņu tūska ir 4 punkti. Tātad kaulu smadzeņu tūskas skaits pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas ir pasliktinājies par 1 punktu jeb 3% (skat. 36. attēlu). Atsevišķo kaulu smadzeņu tūsku reģionu vidējo vērtību starp visiem reģioniem skatīties 37. attēlā.



36. attēls. Kaulu smadzeņu tūska procentos pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas, izvērtēta atsevišķi 10 anatomiskajos reģionos, izvērtēts 17 pacientiem kopā.



37. attēls. Kaulu smadzeņu tūska procentos 10 anatomiskajos reģionos kopā pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas (± 1 SD), izvērtēti 17 pacientiem kopā.

Izvērtējot subhondrālās cistas, maksimālais subhondrālo cistu skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 340 punkti. Izvērtējot subhondrālās cistas pirms cilmes šūnu injekcijas, subhondrālās cistas 17 pacientiem ir 34 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas subhondrālās cistas pēc punktu skalas ir 39 punkti. Tātad subhondrālās cistas pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas ir pasliktinājušās par 5 punktiem jeb 1,5%.

Izvērtējot subhondrālās cistas ciskas kaula galviņas priekšējā daļā, maksimālais subhondrālo cistu skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 34 punkti. Izvērtējot subhondrālās cistas šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, subhondrālās cistas ir 2 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas subhondrālās cistas ir 2 punkti. Tātad subhondrālās cistas pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas nav uzlabojušās (skat. 38. attēlu).

Izvērtējot subhondrālās cistas ciskas kaula galviņas vidējā laterālajā daļā, maksimālais subhondrālo cistu skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 34 punkti. Izvērtējot subhondrālās cistas šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, subhondrālās cistas ir 7 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas subhondrālās cistas ir 7 punkti. Tātad subhondrālās cistas pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas nav uzlabojušās (skat. 38. attēlu).

Izvērtējot subhondrālās cistas ciskas kaula galviņas vidējā superolaterālajā daļā, maksimālais subhondrālo cistu skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 34 punkti. Izvērtējot subhondrālās cistas šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, subhondrālās cistas ir 2 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas subhondrālās cistas ir 2 punkti. Tātad subhondrālās cistas pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas nav uzlabojušās (skat. 38. attēlu).

Izvērtējot subhondrālās cistas ciskas kaula galviņas vidējā superomediālajā daļā, maksimālais subhondrālo cistu skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 34 punkti. Izvērtējot subhondrālās cistas šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, subhondrālās cistas ir 1 punkts, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas subhondrālās cistas ir 4 punkti. Tātad subhondrālās cistas

pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas ir pasliktinājušās par 3 punktiem jeb 9% (skat. 38. attēlu).

Izvērtējot subhondrālas cistas ciskas kaula galviņas vidējā apakšējā daļā, maksimālais subhondrālo cistu skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 34 punkti. Izvērtējot subhondrālās cistas šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, subhondrālās cistas ir 4 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas subhondrālās cistas ir 5 punkti. Tātad subhondrālās cistas pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas ir pasliktinājušās par 1 punktu jeb 3% (skat. 38. attēlu).

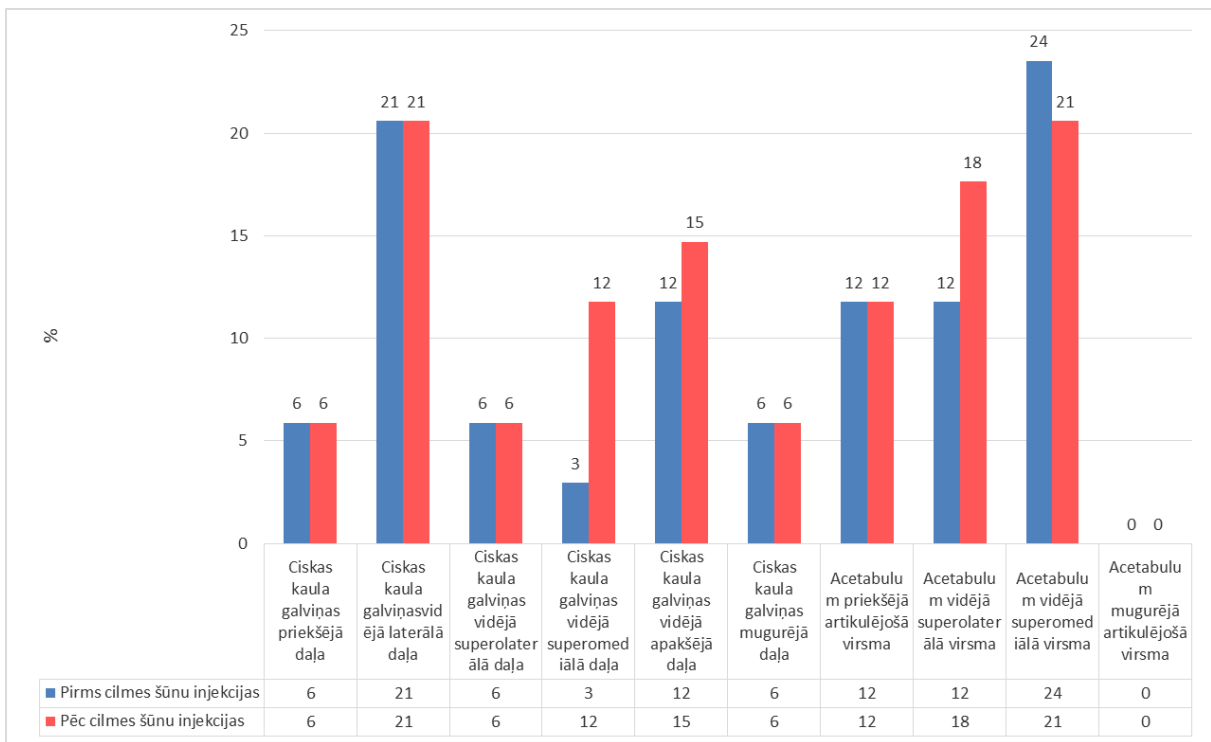
Izvērtējot subhondrālas cistas ciskas kaula galviņas mugurējā daļā, maksimālais subhondrālo cistu skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 34 punkti. Izvērtējot subhondrālās cistas šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, subhondrālās cistas ir 2 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas subhondrālās cistas ir 2 punkti. Tātad subhondrālās cistas pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas nav uzlabojušās (skat. 38. attēlu).

Izvērtējot subhondrālas cistas *acetabulum* priekšējā artikulējošajā virsmā, maksimālais subhondrālo cistu skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 34 punkti. Izvērtējot subhondrālās cistas šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, subhondrālās cistas ir 4 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas subhondrālās cistas ir 4 punkti. Tātad subhondrālās cistas pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas nav uzlabojušās (skat. 38. attēlu).

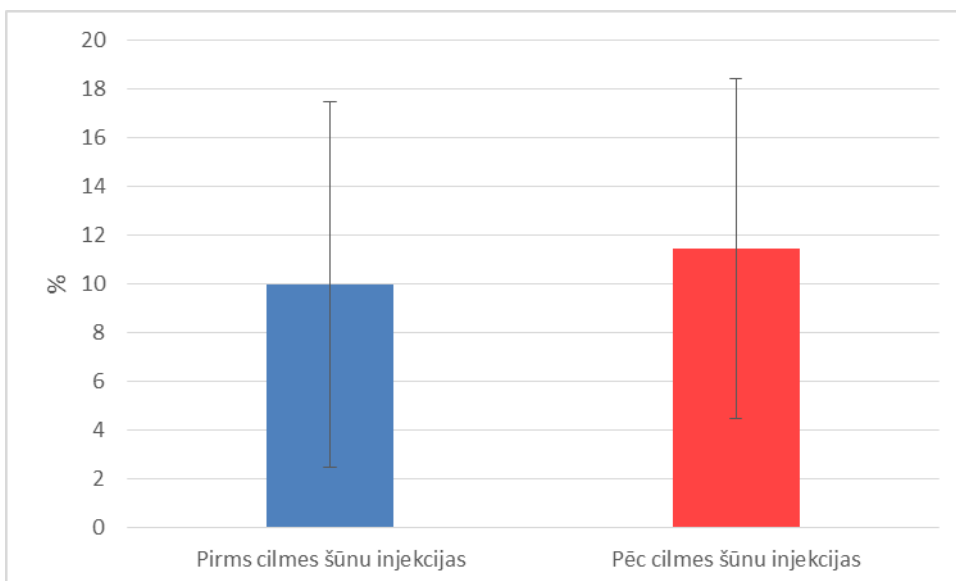
Izvērtējot subhondrālas cistas *acetabulum* vidējā superolaterālajā virsmā, maksimālais subhondrālo cistu skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 34 punkti. Izvērtējot subhondrālās cistas šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, subhondrālās cistas ir 4 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas subhondrālās cistas ir 6 punkti. Tātad subhondrālās cistas pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas ir pasliktinājušās par 2 punktiem jeb 6% (skat. 38. attēlu).

Izvērtējot subhondrālas cistas *acetabulum* vidējā superomediālajā virsmā, maksimālais subhondrālo cistu skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 34 punkti. Izvērtējot subhondrālās cistas šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, subhondrālās cistas ir 8 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas subhondrālās cistas ir 7 punkti. Tātad subhondrālās cistas pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas ir uzlabojušās par 1 punktu jeb 3% (skat. 38. attēlu).

Izvērtējot subhondrālas cistas *acetabulum* mugurējā artikulējošā virsmā, maksimālais subhondrālo cistu skaits pēc punktu skalas 17 pacientiem ir 34 punkti. Izvērtējot subhondrālās cistas šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, subhondrālās cistas ir 0 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas subhondrālās cistas ir 0 punkti. Tātad subhondrālās cistas pēc punktu skalas pēc cilmes šūnu injekcijas nav mainījušās (skat. 38. attēlu). Atsevišķo subhondrālo cistu reģionu vidējo vērtību starp visiem reģioniem skatīt 39. attēlā.



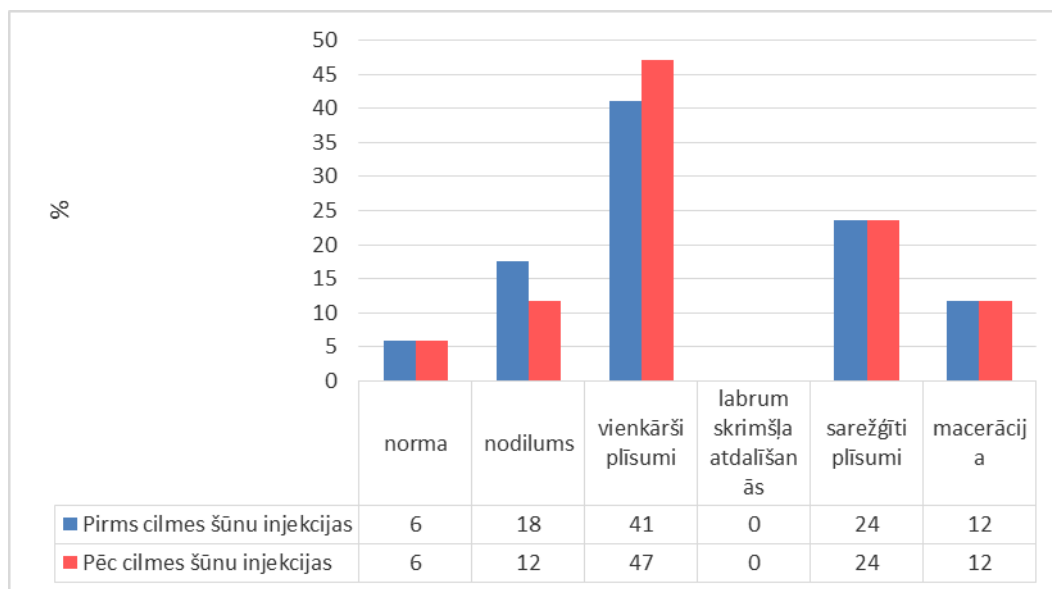
38. attēls. Subhondrālās cistas procentos pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas, izvērtētas atsevišķi 17 pacientiem 10 anatomiskajos reģionos.



39. attēls. Subhondrālās cistas procentos 10 anatomiskajos reģionos kopā pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas (± 1 SD), izvērtēts 17 pacientiem kopā.

Izvērtējot *labrum*, maksimālais *labrum* bojājums pēc punktu skaita 17 pacientiem ir 340 punkti. Izvērtējot *labrum* bojājumu pirms cilmes šūnu injekcijas, *labrum* bojājums pēc punktu skaita ir 134 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas ir 135 punkti. Tātad *labrum* pēc cilmes šūnu injekcijas ir pasliktinājies par 1 punktu jeb 0,5%. Izvērtējot *labrum* priekšēji, mugurēji un priekšēji augšēji – uzlabojumi pēc cilmes šūnu terapijas nav vērojami. Izvērtējot

labrum augšēji, maksimālais *labrum* bojājums pēc punktu skaita 17 pacientiem ir 85 punkti. Izvērtējot *labrum* šajā reģionā pirms cilmes šūnu injekcijas, *labrum* bojājums ir 43 punkti, 6 mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas *labrum* bojājums ir 44 punkti. Tātad *labrum* augšēji pēc cilmes šūnu injekcijas ir pasliktinājies par 1 punktu jeb 1% (skat. 40. attēlu).

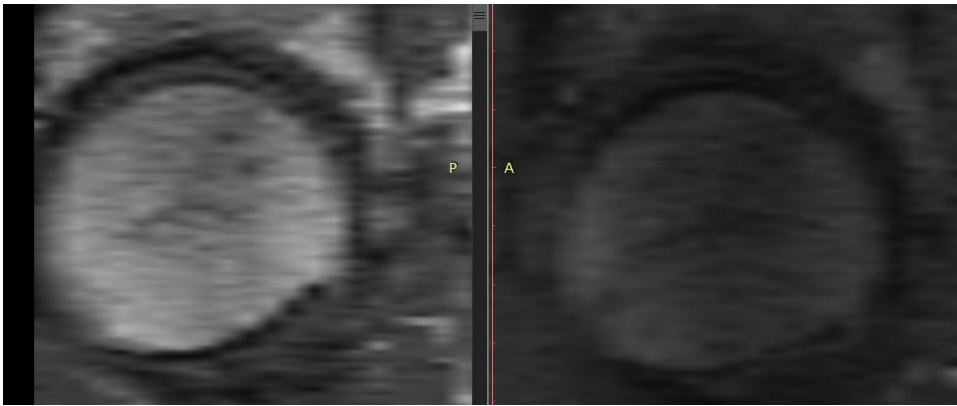


40. attēls. *Labrum* izvērtējums augšēji procentos pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas, izvērtēts 17 pacientiem kopā.

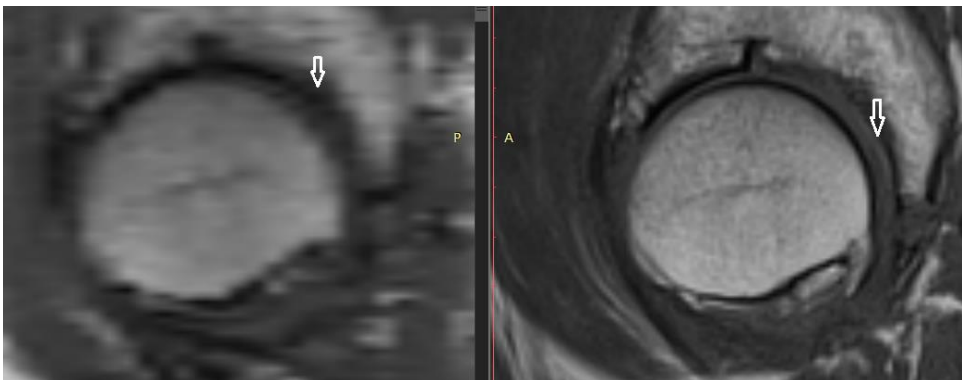
Izvērtējot paralabrālās cistas, locītavu izsvīdumu un sinovītu, intraartikulāros ķermeņus, *ligamentum teres* – pēc cilmes šūnu terapijas uzlabojumi nav vērojami.

3.1. Pētījuma rezultātu ierobežojumi

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, bet tā kā pēc SHOMRI izvērtēšanas skalas gūžas locītavu ir nepieciešams izvērtēt arī sagitālā plaknē, tad bija nepieciešams veikt sagitālā griezuma modifikāciju caur koronāro vai aksiālo griezumu attēliem, kas sarežģīja iespēju kvalitatīvi izvērtēt struktūru izmaiņas. 41. un 42. attēlā var apskatīt izmeklējumu attēlus, kādi redzami pēc izvērtēšanas plakņu modifikācijas.

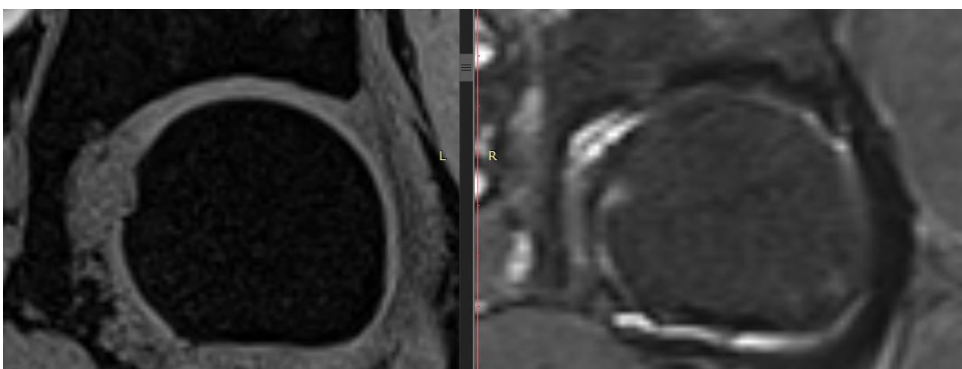


41. attēls. Izmeklējums, kurā nebija sagitālu griezumu attēli un tie bija jāiegūst modificējot attēlu plaknes.

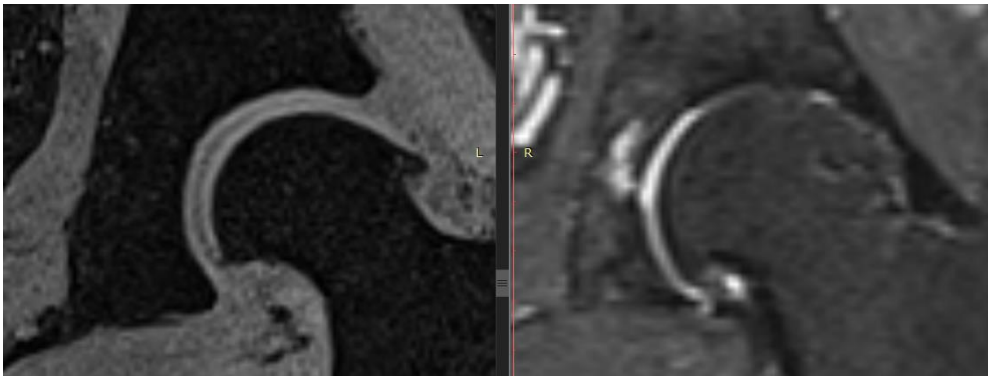


42. attēls. MR izmeklējumā pirms cilmes šūnu injekcijas (attēls pa kreisi) nav veikts sagitālās plaknes izmeklējumus, MR izmeklējumā pēc cilmes šūnu injekcijas ir veikts izmeklējums sagitālā plaknē.

Veicot šādu pētījumu gūžas locītavai, ir vērts padomāt par 3 T MR attēlu izmeklējumu nevis 1,5 T, jo tad skrimslis ir daudz kvalitatīvāk vizualizējams (skat. 43. un 44. attēlu), jo ir augstāka signāla trokšņa attiecība un mazāks attēla iegūšanas laiks, līdz ar to ir augstāka attēla telpiskā izšķirtspēja.

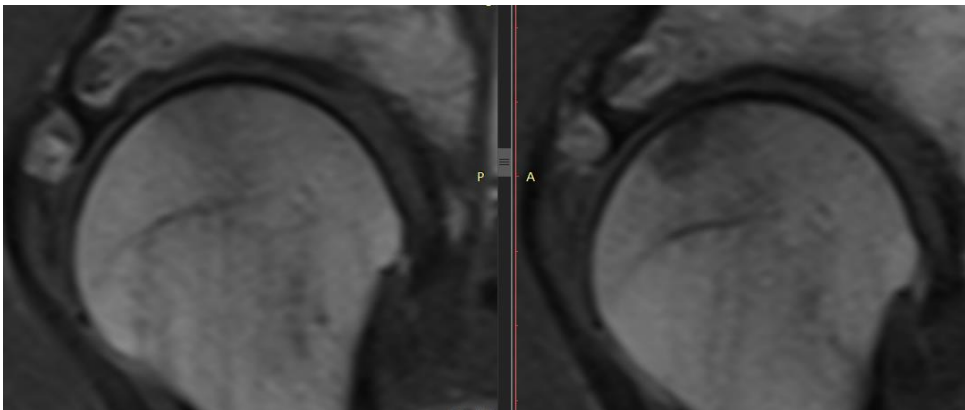


43. attēls. Pacientam attēls pa kreisi ir veikts ar 3 T MR izmeklējumu, bet attēls pa labi ir veikts ar 1,5 T MR izmeklējumu.

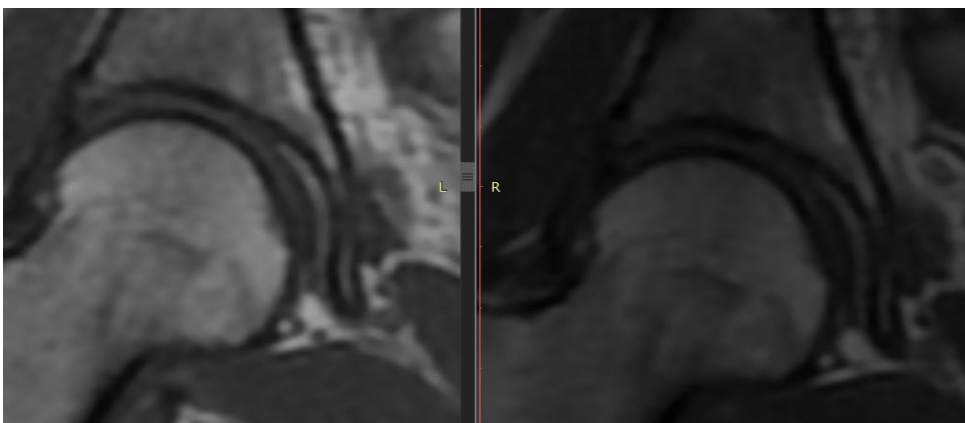


44. attēls. Pacientam attēls pa kreisi ir veikts ar 3 T MR izmeklējumu, bet attēls pa labi ir veikts ar 1,5 T MR izmeklējumu.

Ar 1,5 T metodi ir sarežģīti atdiferencēt ciskas kaula galviņas skrimšļi no *acetabulum* skrimšļa (skat. 45. un 46. attēlu).



45. attēls. Ciskas kaula galviņas sagitālais griezumus. *Acetabulum* un ciskas kaula galviņas skrimšļi izmeklējuma attēlā saplūst kopā.



46. attēls. Ciskas kaula galviņas koronārais griezumus. *Acetabulum* un ciskas kaula galviņas skrimšļi saplūst kopā.

Izvirzītā hipotēze neapstiprinājās. Skrimšļa reģenerācija pirms un pēc cilmes šūnu injekcijas ciskas kaula galviņai nav statistiski ticama ($p=0.28$). Apskatot rezultātus, skrimšļa zudums ciskas kaula galviņai pēc cilmes šūnu injekcijas uzlabojas par 7%, bet tā kā pētījumā tiek analizēti 17 pacientu MR attēli, tad tas ir par maz, lai sanāktu statistiski ticams pētījuma rezultāts. Pētījums ir jāturpina un jāizvērtē vairāk pacientu datu, lai varētu izvērtēt skrimšļa reģenerācijas statistisko ticamību.

4. DISKUSIJA

OA pieaug līdz ar vecumu, tā ir aktuāla veselības problēma, jo sāpju dēļ tiek samazināts fizisko aktivitāšu daudzums, tā samazinot cilvēka dzīves kvalitāti. Klasiski OA ārstē simptomātiski, tāpēc ir nepieciešama terapija, kas atjaunotu skrimšļa un citu locītavas veidojošo audu struktūru. Viena no šādām iespējām varētu būt terapija ar mezenhimālajām cilmes šūnām.

Bojātam skrimslim ir ļoti sliktas pašatjaunošanās spējas, jo tajā nav asinsvadu un hondrocītiem ir vāja reģenerācijas spēja. Ņemot vērā, ka mezenhimālās cilmes šūnas spēj diferencēties par hondrocītiem, tad tās var pielietot OA ārstēšanā.

Ir veikti pētījumi, kuros tiek ziņots par veiksmīgu skrimšļa atjaunošanu, izmantojot MCS, kā arī, atjaunojoties skrimšļa biežumam, pacientiem samazinās klīniskie simptomi (*Wang et al*, 2010). Pētījumā, kurā tika iekļauti 20 pacienti, kam tika veikta terapija ar MCS, kas tika iegūtas no kaulu smadzenēm, 14 pacientiem MR tika atklāts pilna skrimšļa biezuma atjaunošanās (*Kristjánsson, Honsawek*, 2014). Pētījumā par autologu MCS intraartikulāru injekciju pacientiem ar OA, kur pacientu uzlabojumi tika vērtēti 30 mēnešu garumā pēc MCS injekcijas, secināja, ka 6 mēnešu laikā pēc MCS injekcijas skrimšļa biezums pieauga (*Emadedin et al*, 2015). Pētījumā ar eksperimenta dzīvniekiem, kur intraartikulāri ceļa locītavā tika injicētas MCS, konstatēja, ka 73% gadījumu locītavā bojājuma vietā bija izveidojies fibrohialīns skrimslis (*Kamel et al*, 2014).

Šajā pētījumā tika izvērtētas gūžas locītavas struktūru izmaiņas pēc terapijas ar MCS, kas tika iegūtas no pašu pacientu kaulu smadzeņu mononukleāro šūnu frakcijas. Pētījumā tika iekļauti 17 pacienti ar OA, kam intraartikulāri gūžas locītavā tika injicētas MCS. Pacientiem tika veikts MR izmeklējums gūžas locītavai pirms cilmes šūnu intraartikulāras injekcijas un sešus mēnešus pēc cilmes šūnu injekcijas. Izmaiņas gūžas locītavas struktūrā tika izvērtētas ar semikvantitatīvu metodi, izmantojot SHOMRI skalu, ar kuru tika 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.

Izvērtējot skrimšļa atjaunošanos pēc cilmes šūnu injekcijas ciskas kaula galviņai, skrimšļa zudums samazinājās par 7%, bet šī atjaunošanās nebija statistiski ticama, kas, iespējams, ir izskaidrojams ar mazo pacientu skaitu, kas tika iekļauti pētījumā, tāpēc būtu nepieciešams šo pētījumu turpināt un izvērtēt, vai skrimšļa zudums pacientiem pēc MCS injekcijas samazinās ar statistisku ticamību. Izvērtējot *acetabulum* skrimšļa zudumu pēc cilmes šūnu injekcijas, zudums pieauga par 2%, kas varētu būt izskaidrojams ar to, ka ar 1,5 T MR aparātu ir sarežģīti atdiferencēt *acetabulum* skrimslī no ciskas kaula galviņas skrimšļa, jo tie

MR attēlā saplūst kopā. Otrā gūžas locītavas semikvantitatīvā izmeklēšanas metode ir HOAMS, kur, atšķirībā no SHOMRI, artikulārā skrimšļa virsmas *acetabulum* un augšstilba kaula galvai tiek vērtētas kopā, jo abu virsmas nav iespējams atdalīt standarta ne artrogrāfiskajā MR izmeklējumā, līdz ar to, izvērtējot gūžas locītavu pēc SHOMRI un šos skrimšļus mēģinot atdalīt vienu no otra, rodas struktūru izvērtēšanas kļūdas. Vienam pacientam izmeklējums pirms cilmes šūnu terapijas tika veikts ar 3 T MR aparātu, kur skrimšļu struktūru varēja daudz kvalitatīvāk izvērtēt, kā arī varēja skaidri atdalīt *acetabulum* skrimslī no ciskas kaula galviņas skrimšļa, jo 3 T MR izmeklējumā ir augstāka signāla trokšņa attiecība un ir mazāks attēla iegūšanas laiks, līdz ar to ir augstāka attēla telpiskā izšķirtspēja. Gūžas locītavas skrimšļi ir ļoti plāni, tāpēc tos izvērtēt ir sarežģīti, līdz ar to veicot šādu pētījumu būtu ieteicams visiem pacientiem veikt gūžas locītavas izmeklēšanu ar 3 T MR iekārtu. Pētījuma ierobežojums bija arī tas, ka visi MR izmeklējumi netika veikti pēc vienotas sistēmas, respektīvi, ne visi izmeklējumi tika veikti trīs plaknēs – aksiālā, koronārā, sagitālā, bet, izvērtējot gūžas locītavu pēc SHOMRI skalas, gūžas locītavas struktūras ir jāizvērtē visās plaknēs, līdz ar to, lai iegūtu attēlu sagitālā plaknē, bija jāmodificē citu plakņu attēli sagitālā griezumā, bet tad šajos MR izmeklējuma attēlos bija ļoti grūti izvērtēt gūžas locītavas struktūru izmaiņas. Vēl viens ierobežojums skrimšļa izvērtēšanai pēc SHOMRI skalas ir tas, ka skrimslī izvērtē tikai pēc 3 punktu sistēmas – skrimšļa zudums nav, skrimšļa zudums ir daļējs vai pilnīgs, bet pēc HOAMS skalas skrimšļa zudumu iedala vairākās pakāpēs, līdz ar to pēc šīs skalas varētu kvalitatīvāk izvērtēt skrimšļa zuduma atjaunošanās pakāpi.

Izvērtējot citu struktūru atjaunošanos pēc cilmes šūnu terapijas, kaulu smadzeņu tūska ir samazinājusies par 1% bez statistiskas ticamības. Izvērtējot citas gūžas locītavu struktūras, tās pēc terapijas nav uzlabojušās vai arī ir minimāli pasliktinājušās, kas ir izskaidrojams ar to, ka, iespējams, ir notikusi OA progresēšana.

5. SECINĀJUMI

1. Ciskas kaula galviņas artikulārā skrimšļa zudums pēc mononukleāro šūnu injekcijas pēc SHOMRI izvērtēšanas sistēmas ir samazinājies par 7%, bet *acetabulum* artikulā skrimšļa zudums ir pieaudzis par 2%.
2. Kaulu smadzeņu tūska gūžas locītavā pēc mononukleāro šūnu injekcijas pēc SHOMRI izvērtēšanas sistēmas ir samazinājusies par 1%.
3. Izvērtējot subhondrālās cistas pēc mononukleāro šūnu injekcijas, tās pēc SHOMRI izvērtēšanas sistēmas ir palielinājušās par 1,5%, bet *labrum* stāvoklis ir pasliktinājies par 0,5%.
4. Paralabrālo cistu, locītavas izsvīduma un sinovīta, intraartikulāro ķermeņu, *ligamentum teres* stāvoklis pēc mononukleāro šūnu injekcijas nav mainījies.

PATEICĪBAS

Paldies Dr. Valdim Gončaram par darba vadīšanu un ieteikumiem!

LITERATŪRAS SARAKSTS

- Clohisy C. John, MD, Paul E. Beulé, MD, Craig J. Della Valle, MD, John J. Callaghan, MD, Aaron G. Rosenberg, MD, Harry E. Rubash, MD, The adult hip : hip preservation surgery, Chapter 4, Linda J. Sandell, Ken Takebe, Shingo Hashimoto, Corey S. Gill, Articular Cartilage and Labrum: Composition, Function, and Disease, 2015, ISBN 978-1-4511-8393-1, pages 31 – 41
- Kim Young-Jo, Tallal Charles Mamisch, Hip Magnetic Resonance Imaging, Bernd Bittersohl, Christoph Zilkens, Labral disease, 2014, ISBN 978-1-4614-1667-8, pages 149 – 159
- World Health Organization, The global burden of disease: 2004 update, 37. lpp
- Ahedi G. Harbeer, Dawn A. Aitken, Leigh C. Blizzard, Chang-hai H. Ding, Flavia M. Cicuttini and Graeme Jones, Correlates of Hip Cartilage Defects: A Cross-sectional Study in Older Adults, The Journal of Rheumatology July 2016, 43 (7) 1406-1412; DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.151001>
- Alvarez-Viejo M, Menendez-Menendez Y, Blanco-Gelaz MA, Ferrero-Gutierrez A, Fernandez-Rodriguez MA, Gala J, Otero-Hernandez J, Quantifying mesenchymal stem cells in the mononuclear cell fraction of bone marrow samples obtained for cell therapy, Transplant Proc. 2013 Jan-Feb; 45(1):434-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.05.091
- BARA J. JENNIFER, R. GEOFF RICHARDS, MAURO ALINI, MARTIN J. STODDART, Concise Review: Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Change Phenotype Following In Vitro Culture: Implications for Basic Research and the Clinic, STEM CELLS 2014; 32:1713–1723, <http://dx.doi.org/10.1002/stem.1649>
- Bittersohl B, Zilkens C, Kim YJ, Werlen S, Siebenrock KA, Mamisch TC, Hosalkar HS, Delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of hip joint cartilage: pearls and pitfalls, Orthop Rev (Pavia), 2011; 3(2):e11. doi: 10.4081/or.2011.e11
- BOHAČEK IVAN, IVAN BOJANIĆ, SREČKO GAJOVIĆ, MARIO JOSIPOVIĆ, MISLAV JELIĆ, Articular cartilage repair techniques exploiting intrinsic healing capacity – which one is the best, PERIODICUM BIOLOGORUM, 2015, VOL. 117, No 1, 125–133, UDC 57:61
- Burke John, Monte Hunter, Ravindra Kolhe, Carlos Isales, Mark Hamrick and Sadanand Fulzele, Therapeutic potential of mesenchymal stem cell based therapy for osteoarthritis, Clinical and Translational Medicine, 2016, 5:27, DOI: 10.1186/s40169-016-0112-7

- Cerezal Luis, MD, Ara Kassarian, MD, FRCPC, Ana Canga, MD, María Carmen Dobado, MD, Juan Antonio Montero, MD, PhD, Eva Llopis, MD, Alejandro Rolón, MD, and Luis Pérez-Carro, MD, Anatomy, Biomechanics, Imaging, and Management of Ligamentum Teres Injuries, October 2010, Volume 30, Issue 6, DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/rg.306105516>
- Cucchiarini Magali, Laura de Girolamo, Giuseppe Filardo, J. Miguel Oliveira, Patrick Orth, Dietrich Pape and Pascal Reboul, Basic science of osteoarthritis, Journal of Experimental Orthopaedics (2016) 3:22, DOI 10.1186/s40634-016-0060-6
- Doherty Michael, MA, MD, FRCP, FHEA, Abhishek Abhishek, MBBS, MD, MRCP, PhD, Clinical manifestations and diagnosis of osteoarthritis, Jan 2017, https://datubazes.lanet.lv:2265/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-osteoarthritis?source=search_result&search=clinical-manifestations-and-diagnosis-of%20osteoarthritis&selectedTitle=1~150
- Emadedin M, Ghorbani Liastani M, Fazeli R, Mohseni F, Moghadasali R, Mardpour S, Hosseini SE, Niknejadi M, Moeinia F, Aghahosseini Fanni A, Baghban Eslaminejhad R, Vosough Dizaji A, Labibzadeh N, Mirazimi Bafghi A, Baharvand H, Aghdami N, Long-Term Follow-up of Intra-articular Injection of Autologous Mesenchymal Stem Cells in Patients with Knee, Ankle, or Hip Osteoarthritis, Arch Iran Med. 2015 Jun; 18(6):336-44. doi: 015186/AIM.003
- Frank Gaillard, Ligamentum teres of the hip, 2015, <https://radiopaedia.org/articles/ligamentum-teres-of-the-hip>
- Fox Alice J. Sophia, MSc, Asheesh Bedi, MD, and Scott A. Rodeo, MD, The Basic Science of Articular Cartilage, 2009 Nov; 1(6): 461–468, doi: 10.1177/1941738109350438
- Gold E. Garry, Christina A. Chen, Seungbum Koo, Brian A. Hargreaves, and Neal K. Bangert, Recent Advances in MRI of Articular Cartilage, AJR Am J Roentgenol. 2009 Sep; 193(3): 628–638, doi: 10.2214/AJR.09.3042
- Gold E. Garry, Flavia Cicuttini, Michel D. Crema, Felix Eckstein, Ali Guermazi, Richard Kijowski, Thomas M. Link, Emmanuel Maheu, Johanne Martel-Pelletier, Colin G. Miller, Jean-Pierre Pelletier, Charles G. Peterfy, Hollis G. Potter, Frank W. Roemer, and David J Hunter, OARSI Clinical Trials Recommendations for Hip Imaging in Osteoarthritis, Osteoarthritis Cartilage. 2015 May; 23(5): 716–731, doi: 10.1016/j.joca.2015.03.004
- Gold L. Stephanie, BA, Alissa J. Burge, MD, and Hollis G. Potter, MD, MRI of Hip Cartilage: Joint Morphology, Structure, and Composition, Clin Orthop Relat Res. 2012 Dec; 470(12): 3321–3331, doi: 10.1007/s11999-012-2403-7

- Groh M. Megan and Herrera Joseph, A comprehensive review of hip labral tears, *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2009 Jun; 2(2): 105–117, doi: 10.1007/s12178-009-9052-9
- Guangyi Li, Jimin Yin, Junjie Gao, Tak S Cheng, Nathan J Pavlos, Changqing Zhang and Ming H Zheng, Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes, *Arthritis Res Ther.* 2013; 15(6): 223, doi: 10.1186/ar4405
- Jones Jeremy, Femur, 2016, <https://radiopaedia.org/articles/femur>
- Kamel Nadia Salah, Mona Mahmoud Arafa, Amr Nadim, Hnaa Amer, Irene Raouf Amin, Naglaa Samir, Amina Salem, Effect of intra-articular injection of mesenchymal stem cells in cartilage repair in experimental animals, October 2014, Pages 179–186, Volume 36, Issue 4, <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2014.03.001>
- Kijowski Richard, Clinical Cartilage Imaging of the Knee and Hip Joints, *American Journal of Roentgenology.* 2010;195: 618-628. 10.2214/AJR.10.4661, <http://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/AJR.10.4661>
- Kijowski Ritchard, MD, Garry E. Gold, Routine 3D magnetic resonance imaging of joints, *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* Volume 33, Issue 4, April 2011, Pages 758–771, DOI: 10.1002/jmri.22342
- Kim Chan, MD, Katherine D Linsenmeyer, MD, Steven Vlad, MD, PhD, Ali Guermazi, MD, Mary M Clancy, MPH, MS, Jingbo Niu, DSc, and David T. Felson, MD, MPH, Prevalence of Radiographic and Symptomatic Hip Osteoarthritis in an urban US Community: the Framingham Osteoarthritis Study, *Arthritis Rheumatol.* 2014 Nov; 66(11): 3013–3017, doi: 10.1002/art.38795
- Kishner Stephen, MD, MHA, Hip Joint Anatomy, Aug 12, 2015, <http://emedicine.medscape.com/article/1898964-overview#showall>
- Kristjánsson Baldur and Honsawek Sittisak, Current Perspectives in Mesenchymal Stem Cell Therapies for Osteoarthritis, *Stem Cells International*, Volume 2014, Article ID 194318, 13 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/194318>
- Lee Sonia, MD, Lorenzo Nardo, MD, Deepak Kumar, PhD, Cory R. Wyatt, PhD, Richard B. Souza, PhD, John Lynch, PhD, Charles E. McCulloch, PhD, Sharmila Majumdar, PhD, Nancy E. Lane, MD, and Thomas M. Link, MD PhD, Scoring Hip Osteoarthritis with MRI (SHOMRI): a Whole Joint Osteoarthritis Evaluation System, *J Magn Reson Imaging.* 2015 Jun; 41(6): 1549–1557, doi: 10.1002/jmri.24722
- Link M. Thomas, Benedikt J. Schwaiger and Alan L. Zhang, Regional Articular Cartilage Abnormalities of the Hip, *American Journal of Roentgenology.* 2015; 205: 502-512, <http://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/AJR.15.14463>

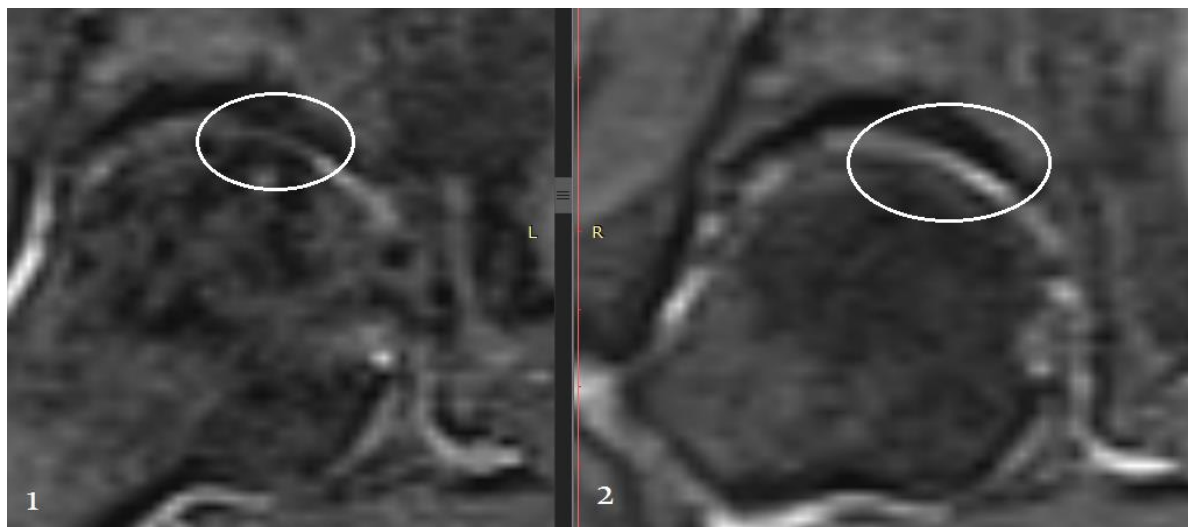
- Loeser F. Richard, MD, Pathogenesis of osteoarthritis, 2016, <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-osteoarthritis>
- Matzat SJ, van Tiel J, Gold GE, Oei EH, Quantitative MRI techniques of cartilage composition, *Quant Imaging Med Surg.* 2013 Jun; 3(3):162-74. doi: 10.3978/j.issn.2223-4292.2013.06.04
- Mobasheri A., Kalamegam G., Musumeci G., Batt M.E., Chondrocyte and mesenchymal stem cell-based therapies for cartilage repair in osteoarthritis and related orthopaedic conditions, *Maturitas*, 2014 Jul; 78(3):188-98. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.017
- Naraghi Ali and White M. Lawrence, MRI of Labral and Chondral Lesions of the Hip, *American Journal of Roentgenology.* 2015; 205: 479-490, <http://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/AJR.14.12581>
- Pereira D., Peleteiro B., Araújo J., Branco J., Santos R. A., Ramos E., The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review, *Osteoarthritis Research Society International*, 2011 Nov; 19(11):1270-85. doi: 10.1016/j.joca.2011.08.009
- Potter G. Hollis, MD, and Jennifer Schachar, BA, High Resolution Noncontrast MRI of the Hip, *JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING* 31:268–278 (2010), DOI 10.1002/jmri.22025
- Qi Y, Feng G, Yan W, Mesenchymal stem cell-based treatment for cartilage defects in osteoarthritis, *Mol Biol Rep.* 2012 May; 39(5):5683-9, doi:10.1007/s11033-011-1376-z
- Roemer F.W., D.J. Hunter, A. Winterstein, L. Li k, Y.J. Kim, J. Cibere, T.C. Mamisch, A. Guermazi, Hip Osteoarthritis MRI Scoring System (HOAMS): reliability and associations with radiographic and clinical findings, *Osteoarthritis Cartilage*, 2011 Aug; 19(8):946-62. doi: 10.1016/j.joca.2011.04.003
- RONGA MARIO, GLORIA ANGERETTI, SERGIO FERRARO, GIOVANNI DE FALCO, EUGENIO A. GENOVESE, and PAOLO CHERUBINO, Imaging of articular cartilage: current concepts, *Joints.* 2014 Jul-Sep; 2(3): 137–140, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4295678/>
- Singh Pal Arun, Hip bone Anatomy, Apr 1, 2015, <http://boneandspine.com/hip-bone-anatomy/>
- Sousa de Branco Eduardo, Priscila Ladeira Casado, Vivaldo Moura Neto, Maria Eugenia Leite Duarte, and Diego Pinheiro Aguiar, Synovial fluid and synovial membrane mesenchymal stem cells: latest discoveries and therapeutic perspectives, *Stem Cell Research & Therapy*, 2014, 5:112, doi: 10.1186/scrt501

- Sutter Reto, MD, Marco Zanetti, MD, and Christian W. A. Pfirrmann, MD, MBA, New Developments in Hip Imaging, September 2012, Volume 264, Issue 3, DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.12110357>
- Uygur Esat, Bulent Kilic, Murat Demiroglu, Korhan Ozkan, Hakan Turan Cift, Subchondral Bone and Its Role in Osteoarthritis, Open Journal of Orthopedics, 2015, 5, 355-360, <http://dx.doi.org/10.4236/ojo.2015.511048>
- Zilkens Christoph, Falk Miese, Marcus Jäger, Bernd Bittersohl, and Rüdiger Krauspe, Magnetic resonance imaging of hip joint cartilage and labrum, Orthop Rev (Pavia). 2011 Sep 6; 3(2): e9, doi: 10.4081/or.2011.e9
- Wang Wei, Bo Li, Yanglin Li, Yangzi Jiang, Hongwei Ouyang, Changyou Gao, In vivo restoration of full-thickness cartilage defects by poly (lactide-co-glycolide) sponges filled with fibrin gel, bone marrow mesenchymal stem cells and DNA complexes, Biomaterials 31 (2010) 5953-596
- Wyles C Cody, Matthew T Houdek, Atta Behfar and Rafael J Sierra, Mesenchymal stem cell therapy for osteoarthritis: current perspectives, Stem Cells Cloning. 2015; 8: 117–124, doi: 10.2147/SCCAA.S68073

PIELIKUMS

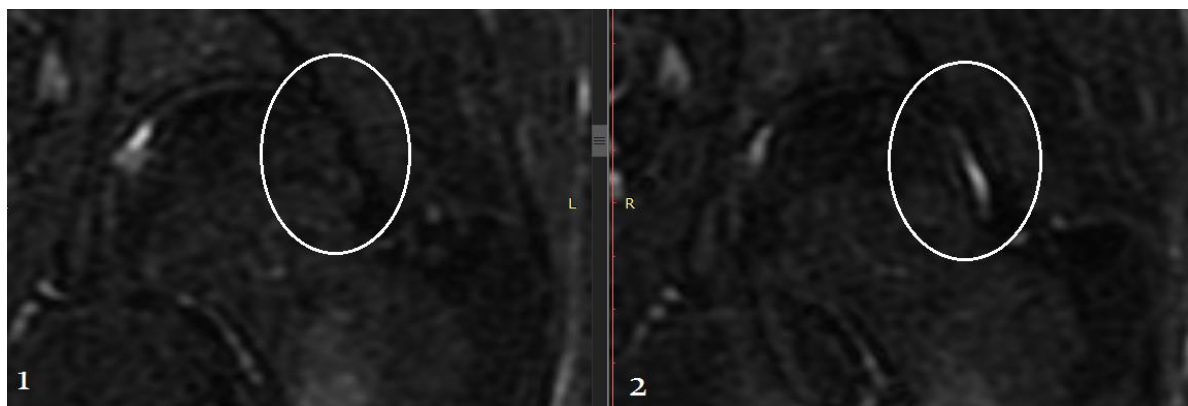
Struktūru uzlabošanās piemēri

1. pielikums



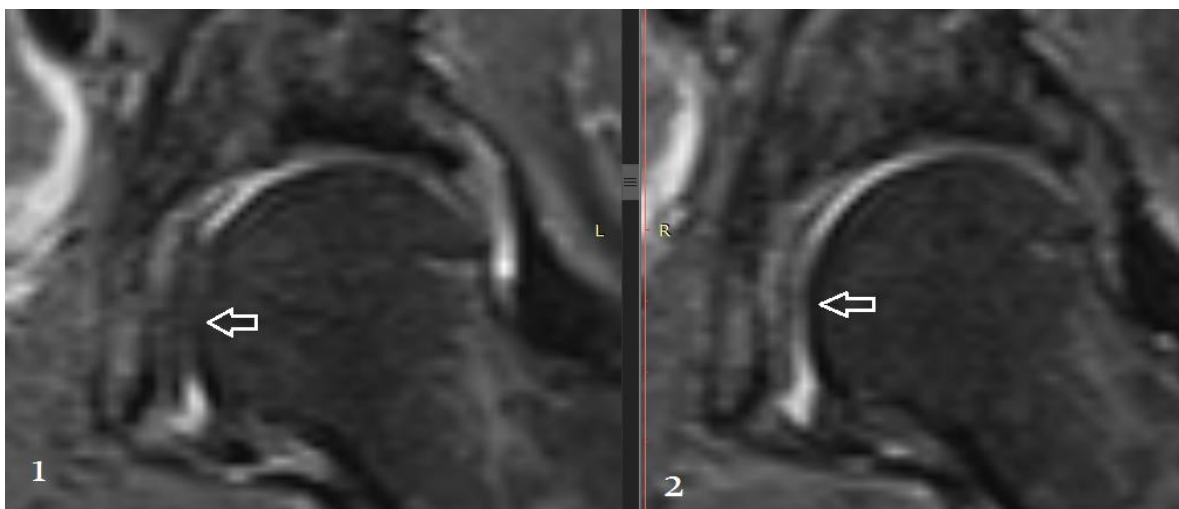
Ciskas kaula galviņas vidējās superomediālās daļas skrimšļa zuduma atjaunošanās. Attēlā nr. 1 redzams daļējs skrimšļa zudums pirms cilmes šūnu injekcijas, attēlā nr. 2 redzama skrimšļa atjaunošanās pēc cilmes šūnu injekcijas.

2. pielikums



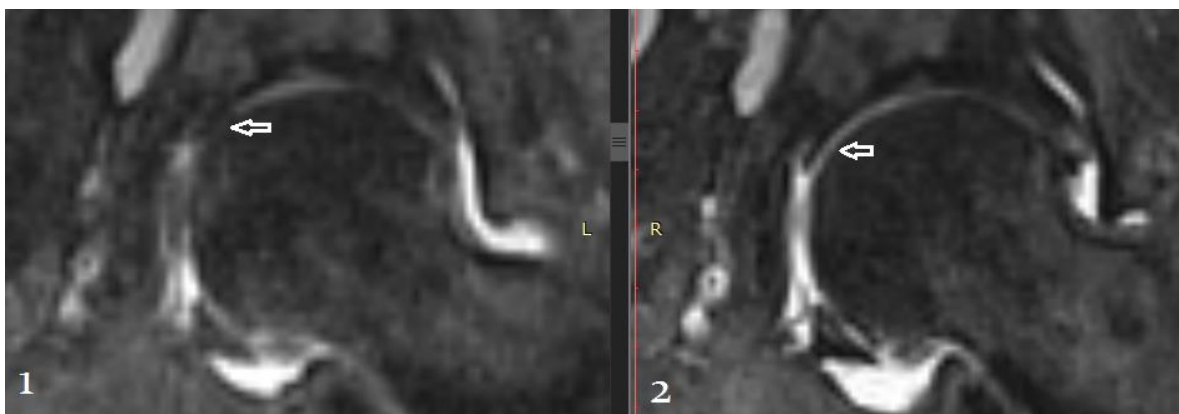
Ciskas kaula galviņas vidējās laterālās daļas skrimšļa zuduma atjaunošanās. Attēlā nr. 1 redzams pilnīgs skrimšļa zudums pirms cilmes šūnu injekcijas, attēlā nr. 2 redzama skrimšļa daļēja atjaunošanās pēc cilmes šūnu injekcijas.

3. pielikums



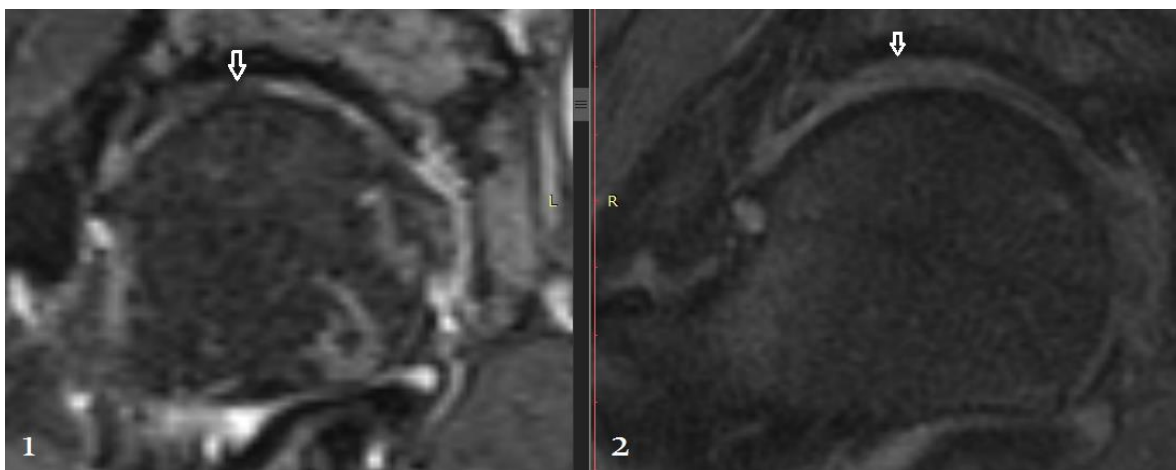
Ciskas kaula galviņas vidējās apakšējās daļas skrimšļa zuduma atjaunošanās. Attēlā nr. 1 redzams pilnīgs skrimšļa zudums pirms cilmes šūnu injekcijas, attēlā nr. 2 redzama skrimšļa daļēja atjaunošanās pēc cilmes šūnu injekcijas.

4. pielikums



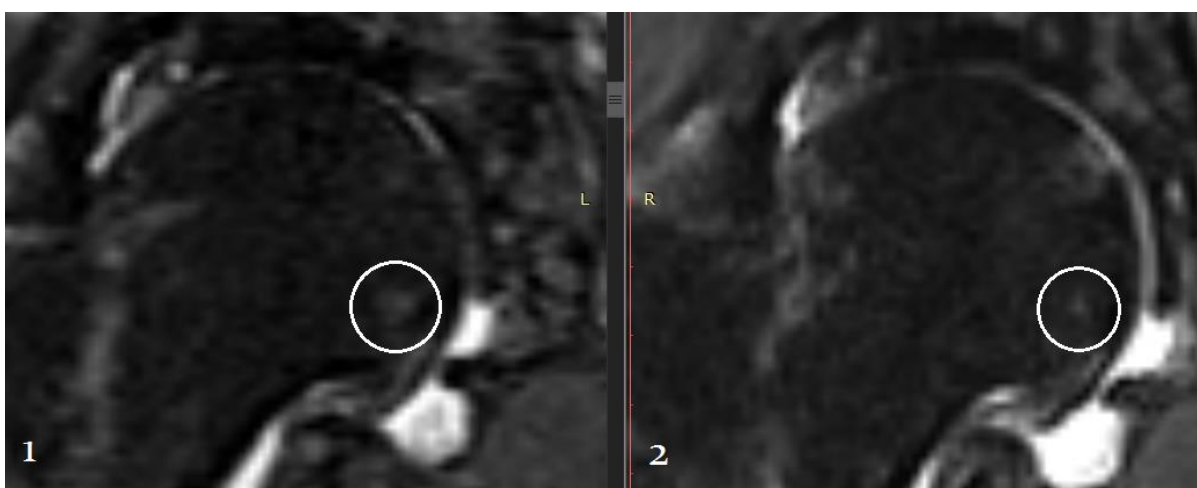
Ciskas kaula galviņas vidējās superomediālās daļas skrimšļa zuduma atjaunošanās. Attēlā nr. 1 redzams pilnīgs skrimšļa zudums pirms cilmes šūnu injekcijas, attēlā nr. 2 redzama skrimšļa daļēja atjaunošanās pēc cilmes šūnu injekcijas.

5. pielikums



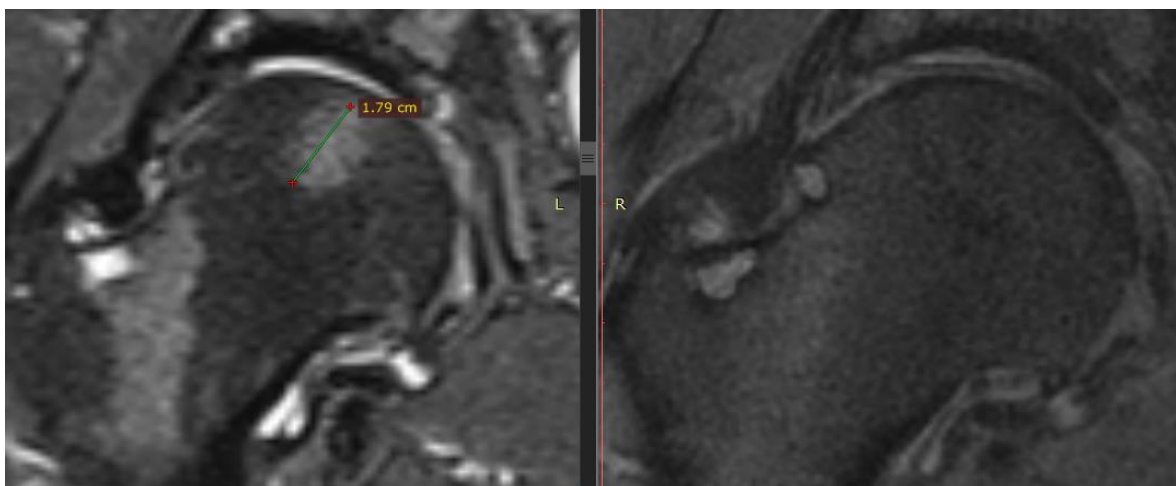
Acetabulum vidējās superolaterālās daļas skrimšļa zuduma atjaunošanās. Attēlā nr. 1 redzams pilnīgs skrimšļa zudums pirms cilmes šūnu injekcijas, attēlā nr. 2 redzama skrimšļa daļēja atjaunošanās pēc cilmes šūnu injekcijas.

6. pielikums



Kaulu smadzeņu tūskas samazinājums ciskas kaula vidējā apakšējā daļā. Attēlā nr. 1 redzama kaulu smadzeņu tūska, kas tiek novērtēta ar 2 punktiem, attēl nr. 2 redzama kaulu smadzeņu tūska, kas tiek novērtēta ar 1 punktu.

7. pielikums



Kaulu smadzeņu tūskas samazinājums ciskas kaula galviņas vidējā superomediālajā daļā.