

ROZPRAWA DOKTORSKA

Jarosław Gryglewicz

**Możliwości terapeutyczne uszkodzeń chrząstki stawowej stawów kolanowych. Przegląd technik operacyjnych, ze szczególną oceną rekonstrukcji z wykorzystaniem membrany hialuronowej. Wpływ czynników zewnętrznych na uzyskany efekt terapeutyczny.**

Cykl publikacji powiązanych tematycznie

Klinika Ortopedii, Traumatologii Narządu Ruchu i Chirurgii Ręki

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

PROMOTOR:

dr hab. n. med. Szymon Łukasz Dragan, prof. uczelni

Wrocław, 2024

## **Składam podziękowania osobom, bez których ta Rozprawa by nie powstała...**

Profesorowi Szymonowi Łukaszowi Draganowi dziękuję za ukierunkowanie, poświęcony czas, wstawiennictwo w chwilach trudnych.

Doktor Monice Chaszczewskiej-Markowskiej dziękuję za wiarę, wsparcie merytoryczne i organizacyjne, wprowadzenie do świata nauki.

Kochanej Żonie Marcie dziękuję za wyrozumiałość, wsparcie i nieustępliwość w chwilach wątplenia.

Moim Rodzicom i Siostrze dziękuję za wiarę, entuzjizm i ciągłe pytania o postęp doktoratu.

Przyjaciołom i współpracownikom dziękuję za motywację, pomoc i możliwość konsultacji.

## Spis treści

1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską .....	4
2. Wykaz stosowanych skrótów i skrótowców .....	5
3. Wstęp .....	7
4. Uzasadnienie i cele pracy .....	14
5. Cykl publikacji stanowiących rozprawę doktorską .....	16
5.1 Publikacja I .....	17
5.2 Publikacja II .....	22
5.3 Publikacja III .....	29
6. Dyskusja .....	40
7. Podsumowanie i wnioski .....	51
8. Piśmiennictwo .....	53
9. Streszczenie w języku polskim .....	61
10. Summary .....	63
11. Załączniki .....	65
11.1 Autorskie kwestionariusze wykorzystane w badaniu .....	65
11.2. Oświadczenia współautorów.....	67
12. Nota biograficzna autora .....	74

## 1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską

Niniejszy cykl obejmuje 3 publikacje naukowe (we wszystkich trzech doktorant jest pierwszym autorem), o łącznym IF 3,0 oraz MNiSW/KBN: 220.00

1. Gryglewicz Jarosław, Dragan Szymon Łukasz: Uszkodzenia chrząstki stawowej – mechanizmy zachodzące w chrząstce, diagnostyka, epidemiologia, możliwości leczenia zachowawczego, *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*, 2023, vol. 25, nr 2, s.105-109. DOI:10.5604/01.3001.0053.6690

IF= 0.0; Pkt. MNiSW/KBN: 40.00;

nazywana dalej “Publikacja I”.

2. Gryglewicz Jarosław, Dragan Szymon Łukasz: Przegląd technik operacyjnych stosowanych w uszkodzeniach chrzęstnokostnych, *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*, 2023, vol. 25, nr 2, s.157-163. DOI:10.5604/01.3001.0053.7978

IF= 0.0; Pkt. MNiSW/KBN: 40.00;

nazywana dalej “Publikacja II”.

3. Gryglewicz Jarosław, Chaszczewska-Markowska Monika, Dorochowicz Mateusz [i in.] : Articular cartilage reconstruction with hyaluronate-based scaffold significantly decreases pain and improves patient's functioning, *Journal of Clinical Medicine*, 2023, vol. 12, nr 23, art.7342 [10 s.]. DOI:10.3390/jcm12237342

IF= 3.0; Pkt. MNiSW/KBN: 140.00;

nazywana dalej “Publikacja III”.

## 2. Wykaz skrótów

AAOS - Amerykańska Akademia Chirurgów Ortopedycznych (ang. *American Academy of Orthopaedic Surgeons*)

ACI – implantacja autologicznych chondrocytów (ang. *autologous chondrocyte implantation*)

ACR - Amerykańska Szkoła Reumatologii (ang. *American College of Rheumatology*)

AF - ang. *Arthritis Foundation*

AMIC - ang. *Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis*

BISCUITS - The Burden of Disease and Management of Osteoarthritis and Chronic Low Back Pain: Health Care Utilization and Sick Leave in Sweden, Norway, Finland and Denmark

BMAC – koncentrat szpiku kostnego (ang. *bone marrow aspirate concentrate*)

CS - siarczan chondroityny (ang. *chondroitin sulfate*)

CVDs - choroby sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular diseases*)

ECM – macierz pozakomórkowa (ang. *extra cellular matrix*)

FDA - Agencja Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*)

GS - siarczan glukozaminy (ang. *glucosamine sulfate*)

HA – kwas hialuronowy (ang. *hyaluronic acid*)

ICRS – ang. *International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society*

LKSS – ang. *Lysholm Knee Scoring Scale*

LP-PRP - ubogoleukocytarne osocze bogatopłytkowe (ang. *leukocyte-poor platelet rich plasma*)

MD – mikronawiercenia podchrzęstne (ang. *subchondral microdrilling*)

MFx – mikroślamania (ang. *microfracture*)

MI - zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*)

MMP - metaloproteinazy macierzy komórkowej (ang. *matrix metalloproteases*)

MRI – obrazowanie rezonansem magnetycznym (ang. *magnetic resonance imaging*)

MSC – komórki mezenchymalne (ang. *mesenchymal cells*)

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

OA – choroba zwyrodnieniowa (ang. *osteoarthritis*)

OARSI - Międzynarodowe Towarzystwo Badania Choroby Zwyrodnieniowej (ang. *Osteoarthritis Research Society International*)

OARSI - Międzynarodowe Towarzystwo Badań Nad Chorobą Zwyrodnieniową (ang. *Osteoarthritis Research Society International*)

OAT – autoprzeszczep bloczków chrzęstno-kostnych (ang. *osteochondral autograft transfer*)

OKS – ang. *Oxford Knee Score*

PRP – osocze bogatopłytkowe (ang. *platelet rich plasma*)

PTOiTr - Polskie Towarzystwo Ortopedii i Traumatologii

RZS - reumatoidalne zapalenie stawów

SIOT - Włoskie Towarzystwo Ortopedii i Traumatologii (it. *Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia*)

SYSADOA - wolno działające leki objawowe na chorobę zwyrodnieniową (ang. *symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis*)

TAS - ang. *Tegner Activity Scale*

### 3. Wstęp

#### ***Choroba zwyrodnieniowa dużych stawów kończyny dolnej - problem istotny społecznie i ekonomicznie***

Choroba zwyrodnieniowa (ang. *osteoarthritis*, *OA*) dużych stawów kończyny dolnej - biodrowego (koksartroza) oraz kolanowego (gonartroza), jest najczęściej rozpoznawaną chorobą układu mięśniowo-szkieletowego. Prewalencja choroby zwyrodnieniowej dużych stawów kończyny dolnej różni się w zależności od źródeł literaturowych, ale szacuje się, że gonartroza dotyka około 50% populacji powyżej 75. roku życia, a koksartroza około 10%.<sup>1</sup> Współczynnik chorobowości różni się w zależności od grupy etnicznej, regionu, środowiska i innych zmiennych.

OA jest istotnym problemem socjo-ekonomicznym. Objawia się dolegliwościami bólowymi i ograniczeniem funkcjonalnym, które prowadzą do obniżenia jakości życia, wyłączenia społecznego oraz ograniczają pracę zawodową. OA generuje znaczne koszty ponoszone przez budżet państwa i pracodawcę.

Przeprowadzone w europejskich krajach analizy zwolnień lekarskich w populacji w wieku produkcyjnym (18-65 lat) pokazują, że spośród chorób układu mięśniowo-szkieletowego, koksartroza i gonartroza są jednymi z najczęstszych przyczyn niezdolności do pracy, wyprzedzane przez chorobę zwyrodnieniową kręgosłupa i RZS. OA prowadzi do długotrwałego przebywania na zwolnieniu lekarskim (często powyżej 90 dni) oraz wiąże się z ryzykiem ponownej niezdolności do pracy.<sup>2</sup>

O tym, że znaczenie opisywanego problemu jest duże, świadczą wyniki przeprowadzonego w 2017 roku badania kohortowego BISCUITS, do którego włączono 1,4 miliona pacjentów z OA.<sup>3</sup> Badanie wykazało, że w krajach skandynawskich, średni roczny koszt skutków OA (przebywanie na zwolnieniu lekarskim i renta) wynosi 8,753–18,708 euro na pacjenta. Konieczność przebywania na rencie wahała się w podgrupach pomiędzy 7-15% populacji, zaś konieczność długotrwałego przebywania na zwolnieniu lekarskim (>90 dni) 5-6% badanej populacji. W porównaniu do danych populacyjnych, średni roczny koszt OA w krajach skandynawskich wynosi 1,1-1,3 mld euro (dla pacjentów leczonych specjalistycznie), zaś rozszerzając o pacjentów leczących się w opiece podstawowej, wynosi ok. 3 mld euro w Szwecji i 1,8 mld euro w Finlandii.<sup>4</sup>

Niderlandzkie badanie prowadzone w latach 2015-2017, do którego włączono osoby pracujące z rozpoznaniem koksartrozy lub gonartrozy wykazało, że średnia długość przebywania na

zwolnieniu lekarskim w tym okresie wynosiła 159 dni kalendarzowych (koksartroza) oraz 186 dni kalendarzowych (gonatroza). Wiązało się to ze średnim kosztem na pracownika wynoszącym odpowiednio 12482 euro i 15550 euro.<sup>5</sup>

Przeprowadzone na hiszpańskiej populacji badanie OPIOIDS, do którego włączono reprezentatywną (n=5089) grupę osób z umiarkowanymi i silnymi dolegliwościami bólowymi powodowanymi OA, potwierdziło wcześniejsze wnioski. Leczenie zachowawcze, pomimo włączania leków opioidowych o różnej sile działania, skutkowało okresową niezdolnością do pracy u 77% badanych, ze średnią długością zwolnienia wynoszącą 93 dni, a u 16,9% powyżej 6 miesięcy.<sup>6</sup>

Ograniczenia funkcjonalne i dolegliwości bólowe spowodowane artrozą, w tym gonartrozą, prowadzą do pogorszenia jakości życia pacjentów. Parametr ten może być mierzony przez subiektywną ocenę pacjenta, ale wyodrębnia się również poszczególne jego składowe.

Standardem oceny jakości życia są badania ankietowe. Jednymi z najczęściej stosowanych kwestionariuszy są EQ-5D, SF-12, SF-36 oraz kwestionariusze specyficzne dla schorzenia. W badaniu BISCUITS, uczestnicy byli oceniani pod kątem odczuwanej jakości życia oraz doświadczanych dolegliwości bólowych. Stwierdzono, że jakość życia pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów (OA) jest istotnie niższa w porównaniu do populacji zdrowej, a jej poziom koreluje negatywnie z odczuwanym natężeniem bólu.<sup>7</sup> Do podobnych wniosków doszli autorzy badania przeprowadzonego na polskiej populacji, które zostało rozszerzone o dodatkowe kwestionariusze, oceniające m.in. samoskuteczność badanych (ang. *self-efficacy* – poczucie jednostki ludzkiej o posiadaniu zdolności do wykonania określonego działania), ich dyspozycyjny optymizm (tendencja jednostki do pozytywnego odbierania świata i własnej przyszłości), subiektywną ocenę funkcjonowania stawów kolanowych.<sup>8-10</sup> Badanie porównywało równoliczne grupy osób w wieku 60-74 lat z rozpoznaniem gonartrozy (grupa badana) i bez rozpoznania gonartrozy (grupa kontrolna). Wyniki badania potwierdzają istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami, a także dodatkowe zależności. Uczestnicy grupy badanej byli częściej skłonni do pesymizmu, odznaczali się obniżonym poczuciem samoskuteczności, zaś powyższe były zależne od wieku pacjenta, czasu trwania choroby oraz ograniczenia funkcjonalności.<sup>11</sup> Ocena jakości życia uczestników zmniejszała się wraz z nasileniem OA stawów kolanowych.<sup>12</sup>

Kolejnym negatywnym aspektem choroby zwyrodnieniowej, co zostało potwierdzone badaniami, jest społeczne wykluczenie i tendencja do depresji. Uczestnicy badania



kohortowego EPOSA zostali poproszeni o ocenę swojej aktywności społecznej, ocenę powtórzono po 12-18 miesiącach. Spośród grupy ponad 1,5 tys. uczestników, którzy prowadzili aktywne społecznie życie, aż 13% było z niego wycofanych w ocenie kontrolnej. Izolujący się społecznie pacjenci odznaczali się osłabieniem zdolności poznawczych, tendencjami depresyjnymi, a także szybciej rezygnowali z aktywności fizycznej.<sup>13</sup> Do podobnych wniosków doszli autorzy 21 publikacji podsumowanych w przeglądzie systematycznym przez Wallis et al..<sup>14</sup>

Choroba zwyrodnieniowa ma istotnie negatywny wpływ na ogólny stan zdrowia pacjentów, prowadząc do pojawienia się *de novo* lub zaostrzenia obecnych schorzeń. Jednymi z najpoważniejszych schorzeń, obok nowotworów, są choroby układu sercowo-naczyniowego. Potwierdzeniem istotnego wpływu OA na częstość występowania chorób kardiologicznych, jest metaanaliza, w której podsumowano dane na łącznej grupie ponad 32 milionów pacjentów. Ryzyko wystąpienia niewydolności serca oraz choroby niedokrwiennej wśród chorych na OA było trzykrotnie większe, w porównaniu do grupy kontrolnej.<sup>15</sup> OA bywa określana jako pośrednia przyczyna CVDs, co spowodowane jest postępującym ograniczeniem aktywności fizycznej pacjentów, które prowadzi do otyłości, wtórnego rozwinięcia zespołu metabolicznego i nadciśnienia tętniczego.<sup>16,17</sup> Wyniki badań kohortowych wskazują na istotnie częstszą prevalencję chorób wśród pacjentów z OA - 2-3 krotnie w porównaniu z grupą kontrolną.<sup>18</sup>

Przytoczone dane literaturowe stanowią potwierdzenie istotnej roli choroby zwyrodnieniowej stawów (OA) jako przyczyny niezdolności do pracy, skrócenia aktywności zawodowej i generowania znaczących kosztów dla systemu opieki zdrowotnej.<sup>19</sup> Choroba obniża jakość życia, wpływa negatywnie na samoocenę, prowadzi do wykluczenia społecznego i przyczynia się do obniżenia nastroju chorych.

### ***Chrzątka stawowa - wpływ uszkodzeń na wystąpienie choroby zwyrodnieniowej***

Choroba zwyrodnieniowa istotnie wpływa na życie chorych. OA jest wynikiem nieleczonych uszkodzeń śródstawowych, nadmiernych obciążeń, czy zaburzeń funkcjonalnych. Zrozumienie i zapobieganie przyczynom jej powstawania powinny być traktowane jako zadania priorytetowe, co potwierdza WHO w swojej strategii na najbliższe lata. Skuteczne przeciwdziałanie wystąpieniu OA jest procesem żmudnym, czasochłonnym i wymagającym podejścia multidyscyplinarnego. Złożoność tego procesu wpływa na trudności w globalnym i skutecznym leczeniu choroby zwyrodnieniowej. Pacjenci są zniechęceni długością leczenia i

wymaganiami stawianymi im przez pracowników ochrony zdrowia. Często bagatelizują problem, działając na objawy, a nie na przyczynę. Prowadzi to do zaniedbań i stanu klinicznego, który wymaga radykalnego leczenia operacyjnego - endoprotezoplastyki stawu.<sup>20</sup>

Działania prewencyjne i profilaktyczne ograniczają się zazwyczaj do metod zachowawczych, zaś działania lecznicze obejmują zarówno zachowawcze, jak i leczenie operacyjne. Dostępny wachlarz metod terapeutycznych, zarówno zachowawczych, jak i operacyjnych, jest szeroki i zróżnicowany pod względem wskazań i ekonomicznym.

Pracownicy ochrony zdrowia powinni być świadomi możliwości leczniczych oraz zasad ich efektywnego stosowania, a zatem - również ich ograniczeń. Już w XVIII wieku istniało przekonanie, że uszkodzona chrząstka stawowa nie goi się spontanicznie, czego powodem jest niemal całkowity brak unaczynienia, co skutkuje minimalnym napływem komórek multipotencjalnych. Odżywianie chondrocytów zachodzi na zasadzie dyfuzji składników odżywczych z płynu stawowego, stąd istotne jest dbanie o jego prawidłowy skład, ale też świadomość budowy samej chrząstki stawowej.

Wyposażenie lekarzy pierwszego kontaktu w taką wiedzę i umożliwienie im formułowania trafnych zaleceń terapeutycznych w zakresie choroby zwyrodnieniowej stawów (OA) przyniosłoby szereg korzyści, takich jak poprawa ogólnego stanu zdrowia populacji, redukcja obciążeń budżetu systemu opieki zdrowotnej oraz odciążenie opieki specjalistycznej.<sup>21</sup> W latach 2015-2017 wdrożono w Norwegii protokół SAMBA, który określał zasady leczenia OA lekarzom podstawowej opieki zdrowotnej, wymagając ciągłej współpracy z fizjoterapeutą. Badanie wykazało, że uporządkowana opieka nad chorymi z powodu OA, prowadzona w podstawowej opiece zdrowotnej, skutkuje istotnie lepszymi efektami w porównaniu do grupy kontrolnej, w której Pacjenci nie byli leczeni systemowo. To badanie może wskazywać trend, za którym powinny podążać inne kraje, wykonując pracę u podstaw i zapobiegając, zamiast leczyć.<sup>22</sup>

### ***Leczenie nieoperacyjne uszkodzeń chrzęstnych, chrzęstno-kostnych i artrozy***

Podstawami leczenia zachowawczego są wdrożenie systematycznej aktywności fizycznej, połączonej z rehabilitacją, które mogą być wspomagane iniekcjami ortobiologicznymi - kwasu hialuronowego, osocza bogatopłytkowego czy komórek macierzystych. Są to metody leczenia przyczynowego, w przeciwieństwie do stosowania leków przeciwbólowych, NLPZ lub dostawowych iniekcji kortykosteroidów, które są leczeniem objawowym.<sup>23</sup> OARSI w sposób

jednoznaczny wskazuje ćwiczenia fizyczne i optymalizację masy ciała jako fundament leczenia wczesnych objawów bólowych stawów kończyn dolnych. Są to często dolegliwości o podłożu funkcjonalnym, spowodowane dysbalansem mięśniowym, osłabieniem siły mięśniowej, przykurczami stawów i obniżoną elastycznością tkanek miękkich.<sup>24</sup>

Witamina D i jej wpływ na jakość chrząstki stawowej są tematem, który opisano w stosunkowo niewielkiej ilości publikacji. W repozytorium PubMed dostępnych jest 115 publikacji z lat 1963-2023, z czego 50 przypada na lata 2013-2023. Badania na modelach zwierzęcych potwierdzają istotną rolę witaminy D w inhibicji metaloproteinaz, we wspieraniu regeneracji chrząstki stawowej oraz zwiększaniu jej objętości. Mechanizm działania wit. D na chrząstkę stawową oraz jej zastosowanie w leczeniu uszkodzeń chrzęstnych i OA nie zostały jeszcze dokładnie poznane. Zespoły fińskie i tureckie oceniały efekt dostawowego podania wit. D oraz bezpieczeństwo takiego leczenia - wyniki grup badanych istotnie różniły się od grup kontrolnych, przy braku istotnych działań niepożądanych.<sup>25-28</sup> Zagadnienie wymaga dalszych badań, co może skutkować kolejnymi możliwościami terapeutycznymi, które mogą zostać zaimplementowane na poziomie opieki podstawowej.

Właściwości biomechaniczne chrząstki szklistej, a przede wszystkim niski współczynnik tarcia i odporność na długotrwałe obciążenie mechaniczne, są nieosiągalne do uzyskania przez inne tkanki. Pomimo licznych prób, naukowcy nie są w stanie ani stworzyć "sztucznej" chrząstki stawowej ani opracować skutecznej i powtarzalnej metody, która będzie gwarantować odtworzenie się tej tkanki w miejscu uszkodzenia. Dlatego tak istotne jest wczesne rozpoznawanie i leczenie uszkodzeń dopóki są niewielkie i ogniskowe. W przeciwnym razie będzie dochodziło do wtórnego powiększania się uszkodzenia chrzęstnego, które może powodować dolegliwości bólowe, ograniczenie funkcji i wraz z upływem czasu prowadzić do opisywanych wcześniej skutków OA. Podkreślenia wymaga fakt, że uszkodzenia chrzęstne często pozostają bezobjawowe przez długi czas i są wykrywane np. podczas diagnostyki po urazie skrętnym stawu.

### ***Leczenie operacyjne uszkodzeń chrzęstnych, chrzęstno-kostnych i artrozy***

Pierwsze metody operacyjnego leczenia uszkodzeń chrząstki stawowej miały miejsce w latach 50. XX wieku. Były to mikrozłamania i nawiercanie podchrzęstne. Ich autorami byli Pridie i Stedman, których techniki opierały się na podobnych założeniach.<sup>29,30</sup> Celem zabiegu było kontrolowane uszkodzenie warstwy podchrzęstnej, czego efektem jest wypływ szpiku kostnego

bogatego w komórki macierzyste, które miały przekształcić się w chondrocyty i prowadzić do odtworzenia się chrząstki szklistej. Ich efekty nie były w pełni satysfakcjonujące, jednak na ich korzyść przemawiały umiarkowana trudność wykonania, względnie mały koszt operacji i jej jednoetapowość. Autorzy badający tkankę regeneratu często wskazywali na wykształcenie się chrząstki włóknistej (ang. *fibrocartilage*) w miejscu pierwotnego uszkodzenia. Jej właściwości biomechaniczne znacznie odbiegały od fizjologicznej chrząstki stawowej, jednak dawały pośredni efekt przeciwbólowy, głównie przez pokrycie silnie unerwionej tkanki podchrzęstnej.<sup>31</sup> Wadą tych metod jest trudna kontrola nad powstałym skrzepem krwi szpikowej, którego utrzymanie w miejscu pierwotnego uszkodzenia warunkuje efekt kliniczny. Rozwiązaniem tego problemu okazały się rusztowania (ang. *scaffold*), które umocowane w miejscu uszkodzenia stabilizują skrzep i zapewniają dogodne warunki do wytworzenia regeneratu. Rusztowania te wytworzone są z substancji naturalnych, zazwyczaj na bazie kwasu hialuronowego lub kolagenu.<sup>32</sup>

Nie w pełni satysfakcjonujące wyniki stosowania metod stymulacji szpiku skłaniały naukowców do opracowania innych form leczenia uszkodzeń chrząstki stawowej. M. Brittberg zaproponował techniką zwaną ACI, która w kolejnych latach była udoskonalana, co określono jako kolejne generacje ACI. Leczenie tym sposobem jest dwuetapowe - pierwszym etapem jest pobranie chrząstki szklistej od pacjenta i namnażanie chondrocytów w warunkach laboratoryjnych. Trwa to zazwyczaj 6-8 tygodni, po czym przygotowane w taki sposób komórki są implantowane do stawu kolanowego. Choć efekty są zadowalające, należy również wskazać wady - znaczny koszt, konieczność poddania pacjenta dwukrotnej operacji, trudności logistyczne związane z hodowlą chondrocytów. Nie jest to metoda, która pozwala na szybki powrót do intensywnej aktywności fizycznej - okres wykształcenia "dojrzałego" regeneratu trwa zazwyczaj 9-12 miesięcy. Pomimo zaawansowania, regenerat w badaniu histologicznym nie jest zbudowany z fizjologicznej chrząstki szklistej.<sup>33</sup> Nie bez znaczenia pozostaje też aspekt formalno-prawny stosowania tej metody. W wielu krajach niezbędne jest uzyskanie zgody lokalnego ministerstwa zdrowia i przejście procesu certyfikacji.

Techniką, która umożliwia uzyskanie fizjologicznej chrząstki stawowej w miejscu uszkodzonym jest transfer chrzęstno-kostny. Stosowane są dwa rodzaje transferów - autologiczne, zwane również mozaikoplastyką oraz allogeniczne. Pomimo podobnego założenia i uzyskanego efektu, przebieg obu zabiegów znacznie różni się między sobą. Mozaikoplastyka polega na pobraniu od pacjenta bloczków kostno-chrzęstnych z miejsc nieobciążanych, a następnie wypełnienie leczonego ubytku tymi bloczkami - powstaje

mozaika, zaś przestrzenie pomiędzy blokami wypełniają się z czasem tkanką włóknistą. Wadą tej procedury jest konieczność uszkodzenia pierwotnie zdrowej tkanki. Allogeniczny transfer polega na opracowaniu miejsca uszkodzenia, a następnie wypełnieniu go przeszczepem z banku tkanek. Procedura wymaga dużego doświadczenia operatora, w tym zaawansowanego planowania przedoperacyjnego, zwymiarowania opracowywanej okolicy oraz dobraniu najbardziej pasującego kształtem przeszczepu. Umożliwia to odtworzenie anatomicznych krzywizn, które są bardzo istotne np. podczas opracowywania głębokich uszkodzeń powierzchni stawowej kłykci kości udowej. Wadą jest stosunkowo mała dostępność preparatów wielotkankowych, a także konieczność artrotomii stawu kolanowego, co wiąże się z dużą inwazyjnością i długotrwałą rehabilitacją.<sup>34</sup>

Opracowanie scaffoldów było istotnym krokiem w podejściu do rekonstrukcji chrzęstnych i chrzęstno-kostnych. Umożliwiły rozwinięcie wcześniejszych technik oraz efektywne leczenie uszkodzeń, które wcześniej wykraczały poza ich możliwości. Operatorzy chętnie korzystają ze scaffoldów, łącząc je z innymi metodami i uzyskując zadowalające efekty kliniczne. Rusztowanie, które zostaje umocowane w opracowywanym (np. poprzez mikrozłamania) miejscu przy pomocy szwów lub kleju tkankowego, zapewnia stabilizację skrzepu, zapewnia dogodne warunki do wytworzenia się regeneratu oraz stanowi dodatkowe wzmocnienie mechaniczne. W literaturze dostępne są opisy różnych technik, które oprócz połączenia metod stymulacji szpiku kostnego i rusztowania rozszerzane są o dodanie siekanej chrząstki stawowej (ang. *minced cartilage*), koncentratu szpiku kostnego pobranego z talerza biodrowego lub jako rozszerzenie techniki ACI (ang. *matrix-assisted autologous chondrocyte implantation* - MACI).<sup>35,36</sup> Zastosowanie scaffoldów umożliwia operacyjne leczenie głębokich uszkodzeń chrzęstno-kostnych - wykonanie tzw. rekonstrukcji kanapkowych (ang. *sandwich reconstruction*), które polegają na warstwowym wypełnianiu ubytku, wzmocnianym kolejnymi warstwami membrany. Takie rekonstrukcje umożliwiają pośrednie odtworzenie krzywizny powierzchni stawowej, zapobiegając "zapadaniu się" wytworzonego regeneratu. Operatorzy opracowują autorskie modyfikacje operacji warstwowych, które wzbogacają o nasączenie tkanki BMAC lub MSC.<sup>37-39</sup>

#### 4. Uzasadnienie i cele pracy

Do prawidłowo funkcjonującej opieki zdrowotnej, w zakresie profilaktyki i leczenia artrozy stawów, konieczne jest rozumienie, przez jej pracowników, istotności chrząstki stawowej jako wykładnika jakości układu narządu ruchu, znajomość jego budowy, zachodzących procesów i ograniczeń.

Stosowanie membran hialuronowych w zaopatrywaniu chrzęstnych lub chrzęstno-kostnych uszkodzeń stawu kolanowego wydaje się być metodą, która będzie coraz częściej stosowana przez ortopedów. Pod wieloma względami przewyższa inne stosowane procedury - jest względnie prosta do wykonania, korzystna ekonomicznie, nie wymaga drogiego, specjalistycznego wyposażenia, nie wiąże się z uszkodzeniem zdrowych tkanek. Cel leczenia operacyjnego jest wielokierunkowy - spowalnia postęp zmian zwyrodnieniowych, zmniejsza ból i poprawia funkcjonowanie, co przekłada się na poprawę jakości życia pacjentów.

Niewyjaśnione pozostają jednak niuanse, które mogą mieć istotne znaczenie klinicznie. Badania nad wpływem witaminy D na chrząstkę stawową są obiecujące, jednak brak jest randomizowanych badań prospektywnych. Faktem, o którym towarzystwa medyczne alarmują od dekad, jest globalny problem niedoboru wit. D i wtórne do tego zaburzenia metaboliczne i organiczne.

Brak jest jednolitych protokołów rehabilitacji pozabiegowej, stąd można podejrzewać różne efekty terapeutyczne pacjentów zależnie od przebiegu rekonwalescencji. Autorzy zwracają uwagę na konieczność planowania przebiegu rekonwalescencji w oparciu o przebudowę regeneratu po rekonstrukcji chrząstki stawowej. Poszczególne fazy powrotu do zdrowia różnią się założeniami, począwszy od minimalizacji obrzęku i dolegliwości bólowych, poprzez odtworzenie siły i masy mięśniowej, kończąc na ćwiczeniach propriocepcji i głębokiej stabilizacji stawu. Rehabilitacja powinna być kompleksowa i zawierać wszystkie rodzaje fizjoterapii - fizykoterapię, kinezyterapię, terapię manualną oraz szeroką gamę ćwiczeń indywidualnych, ukierunkowanych na różne aspekty powrotu do pełnej sprawności fizycznej.<sup>40</sup> Poddanie się takiej usystematyzowanej rehabilitacji może być problematyczne dla pacjentów, gdyż czas jej trwania wynosi około 6 miesięcy, wymaga systematyczności i wiąże się ze znacznym kosztem. Z tego powodu, okres rekonwalescencji pacjentów po rekonstrukcjach chrzęstnych i chrzęstno-kostnych stawów kolanowych często znacznie odbiega od opisywanego powyżej, protokoły rehabilitacyjne są niewłaściwe i często skracane a finalny wynik leczenia nie jest w pełni satysfakcjonujący. Wskazać należy także, że długość,

częstotliwość i metody rehabilitacyjne istotnie różnią się, zarówno w zaleceniach ortopedów, jak i schematach stosowanych przez fizjoterapeutów.<sup>41</sup>

Celami pracy są:

1. Podsumowanie procesów zachodzących w uszkodzonej chrząstce stawowej, etapów powstawania zmian zwyrodnieniowych oraz przegląd dostępnych metod terapeutycznych, ze wskazaniem ich zalet i wad.
2. Ocena skuteczności leczenia uszkodzeń chrzęstnych z wykorzystaniem membrany hialuronowej Hyalofast, przez ocenę zmian dolegliwości bólowych i funkcji stawu.
3. Ocena wpływu suplementacji witaminy D i sposobu rehabilitacji na uzyskany efekt terapeutyczny.

## **5. Cykl publikacji stanowiących rozprawę doktorską**



# Uszkodzenia chrząstki stawowej – mechanizmy zachodzące w chrząstce, diagnostyka, epidemiologia, możliwości leczenia zachowawczego

## Articular Cartilage Lesions – Pathomechanism, Diagnosis, Epidemiology, Possibilities for Conservative Treatment

Jarosław Gryglewicz , Szymon Łukasz Dragan 

Klinika Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu dla Dorosłych i Dzieci, Wrocław, Polska  
Department of Orthopaedic and Trauma Surgery for Adults and Children, Wrocław, Poland

### STRESZCZENIE

Choroba zwyrodnieniowa, będąca najczęstszym schorzeniem stawów, jest jedną z głównych przyczyn hospitalizacji i stanowi poważne obciążenie systemów ochrony zdrowia. Zwyrodnienie stawów ma złożoną etiologię, jednym z czynników mającym istotny wpływ na progresję choroby są uszkodzenia chrząstki stawowej. Problem dotyczy często osób młodych, aktywnych fizycznie, zaś same uszkodzenia przez długi czas pozostają asymptomatyczne.

Uszkodzenia chrząstki, zależnie od stopnia uszkodzenia, można leczyć zachowawczo lub operacyjnie. Istotnym czynnikiem, mającym wpływ na skuteczność leczenia zachowawczego, jest morfologia uszkodzenia oraz jego lokalizacja. Leczenie zachowawcze powinno być oparte na edukacji pacjenta, rehabilitacji oraz być wspomagane farmakoterapią.

**Słowa kluczowe:** chrząstka stawowa, chrząstka szklista, osocze bogatopłytkowe, kwas hialuronowy

### SUMMARY

Osteoarthritis, which is the most common joint disorder, is one of major reasons for hospitalizations and one of the greatest burdens to health care systems. Osteoarthritis has a complex etiology, but lesions of articular cartilage are a major risk factor. These lesions are often encountered in young active people and usually remain asymptomatic for a long time.

Depending on the extent of injury, chondral lesions can be managed conservatively or surgically. An important factor influencing the effectiveness of conservative treatment is the morphology and location of injury. Conservative treatment should be based on patient education and rehabilitation, and supported by pharmacotherapy.

**Key words:** cartilage, articular, hyaline, platelet rich plasma, hyaluronic acid

## WSTĘP

Choroba zwyrodnieniowa (osteoarthritis, OA) polega na postępującej destrukcji chrząstki stawowej, warstwy podchrzęstnej, kości a także otaczających je struktur miękkotkankowych takich jak torebka stawowa, więzadła, ścięgna i mięśnie. Powoduje ból, ograniczenie funkcji oraz deformację stawu. OA jest najczęstszym schorzeniem stawów, które wg danych uzyskanych w projekcie EPOSA dotyka ponad 30% osób w wieku 65-85 lat [1].

Jedną z pierwszych, radiologicznych oznak OA jest zwężenie szpary stawowej, czego główną przyczyną jest ścięczenie chrząstki stawowej, równocześnie dochodzi do zmiany jej struktury i równoczesnego rozmiękania. Zmniejszenie jej twardości jest wczesnym stadium destrukcji – I stopień w klasyfikacji wg Outerbridge'a[2].

Chrząstka szklista, podobnie jak włóknista i sprężysta jest nieunierwiona i bardzo słabo ukrwiona. Skrajnie ogranicza to możliwości ich regeneracji, zarówno spontanicznej jak i leczniczej.

## CHRZĄSTKA STAWOWA

### Histologia

Tkanka chrzęstna zbudowana jest z wysoko wyspecjalizowanych komórek – chondrocytów oraz z macierzy pozakomórkowej (*extra cellular matrix – ECM*), która w przeważającej części (ok. 90%) składa się z wody. Najliczniej występującym w chrząstce stawowej kolagenem jest typ II, stanowiący 90-95% wszystkich kolagenów. Jego głównym zadaniem jest utrzymanie organizacji przestrzennej tkanki, jej wytrzymałości i odporności na czynniki mechaniczne. Składnikami budulcowymi ECM są również innego typu włókna kolagenowe i proteoglikany, których główną rolą jest nadanie chrząstce sprężystości. Dzięki ujemnie naładowanym łańcuchom bocznym proteoglikany wytwarzają duże ciśnienie osmotyczne, które utrzymuje wysoką hydratację tkanki chrzęstnej [3].

Najważniejszym proteoglikanem jest agrekan, posiadający zdolność do niekowalencyjnego łączenia się z cząsteczkami hialuronianu (HA), w czym uczestniczy białko łączące (*link protein*) [4]. Możliwość wytwarzania wiązań z hialuronianem nadaje chrząstce sprężystości oraz wytrzymałości na zgniatanie, niezbędnej do przenoszenia mechanicznych obciążeń.

Starzenie się chrząstki stawowej przebiega z reorganizacją jej struktury i sprawia, że udział poszczególnych proteoglikanów współtworzących ECM różni się od stanu pierwotnego.

Cząsteczki agrekanu wraz z wiekiem ulegają skróceniu, co przekłada się na mniejszą ilość wiązań z hia-

luronianem. Zaburzona równowaga prowadzi do nieefektywnego usuwania starych i zużytych cząsteczek proteoglikanów, co uniemożliwia biosyntezę nowych. Wraz z wiekiem wyczerpują się proliferacyjne możliwości chondrocytów.

Ograniczona odpowiedź komórkowa chondrocytów na czynniki wzrostowe, m.in. IGF-1, co przyczynia się do zahamowania zależnych procesów syntezy proteoglikanów. Istotnie wzrasta ilość indukujących OA cytokin: IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  oraz TGF- $\beta$ , których poziom w płynie stawowym znacząco wzrasta [5].

Nadmierne mechaniczne obciążenie chrząstki stawowej, szczególnie stawów kończyny dolnej, jest jednym z głównych czynników progresji OA. Wymienić należy przede wszystkim zwiększoną masę ciała, wyczynowe uprawianie sportów, czynniki zawodowe, ale także zmienioną anatomię stawów, niewłaściwa mechanika chodu, zwiększoną aktywność sportową, dysproporcję długości kończyn, przebyte urazy, choroby metaboliczne, czy zaburzenia endokrynologiczne [6]. Właściwości biomechaniczne chrząstki są upośledzone w miarę rozwoju OA. Ścieńczała chrząstka ma upośledzoną zdolność absorbowania płynu stawowego, co obniża jej odporność nacisk, pogarsza właściwości amortyzujące oraz skutkuje zwiększonym tempem jej zużywania. Zmniejszony napływ płynu stawowego do chrząstki skutkuje niewystarczającą podażą składników odżywczych [7].

### Ocena chrząstki stawowej

Brak zakończeń nerwowych sprawia, że większość uszkodzeń chrząstki stawowej bez odsłonięcia warstwy podchrzęstnej, przebiega skąpoobjawowo lub asymptotycznie. Często są one wykrywane podczas diagnostyki z innej przyczyny. W celu oceny chrząstki zastosowanie znajdują różne metody, które można podzielić na nieinwazyjne i inwazyjne.

### Metody obrazowe (nieinwazyjne)

Zdjęcia RTG oraz badanie tomografem komputerowym nie są narzędziami diagnostycznymi z wyboru w kontekście uszkodzeń chrząstki stawowej. Zastosowanie znajdują w diagnostyce zmian zwyrodnieniowych stawów, co wyrażone jest m.in. przez zwężenie szpary stawowej, które spowodowane jest ścięceniem chrząstki szklistej, jednak ich zdolność do uwidaczniania zmian ogniskowych jest znikoma.

Ocena tkanek z wykorzystaniem ultrasonografii nie umożliwia analizy powierzchni stawowej, co więcej, skuteczność, czułość oraz właściwa interpretacja badania w dużym stopniu zależy od doświadczenia i umiejętności osoby przeprowadzającej badanie.

Złotym standardem oceny stawów jest rezonans magnetyczny (MRI). Wpływ na jakość uzyskanego

obrazu ma wartość indukcji pola magnetycznego (jednostka indukcji magnetycznej w układzie SI to tesla [T]), na jakiej operuje dane urządzenie. Powszechnie spotykane są rezonanse 1,5T i 3T, zaś jakość uzyskanego obrazu w obu przypadkach jest wystarczająca do rzetelnej oceny powierzchni stawowych [8]. Rezonans generujący niskie pole magnetyczne (0,3T) nie powinien być stosowany do oceny powierzchni stawowych, rzetelna ocena chrząstki stawowej nie jest możliwa [9]. MRI o impedancji 7T nie są obecnie stosowane do celów klinicznych. Uzyskana rozdzielczość oraz szczegółowość obrazów przewyższa możliwości urządzeń indukujących 3T [10]. W analizie jakościowej chrząstki stawowej należy stosować sekwencje wykorzystujące szybkie echo spinowe (FSE) lub łączące podwójne echo spinowe (DESS). Tkanka powinna być oceniana przy pomocy sekwencji T2-zależnych, dodatkowo jakość jej odwzorowania istotnie wzrasta przy zastosowaniu sekwencji wyłumiających sygnał tłuszczowy (fat suppression) [11]. Ostatnie dwie dekady zaowocowały opracowaniem biochemicznych metod MR, co umożliwia dokładną ilościową ocenę składu tkanki chrzęstnej – wykorzystywane są w tym celu sekwencja T2\*, badanie RM z wykorzystaniem kontrastów, m.in. dGEMRIC (gadolin), <sup>23</sup>Na-MRI (sód) oraz inne dedykowane sekwencje – m.in. T1rho imaging, gagCEST imaging [12]. Co ciekawe, MRI stawów kolanowych ocenione przez sztuczną inteligencję (AI) nie różnią się istotnie od opisu radiologa [13].

### Inwazyjne metody oceny chrząstki stawowej

Inwazyjna ocena uszkodzeń ma miejsce podczas artrotomii lub, częściej, artroskopii stawu. Uszkodzenia stopniuje się wg klasyfikacji Outerbridge'a oraz ICRS, oceniają one anomalie struktury, głębokość oraz rozległość uszkodzenia, a także najważniejszą z klinicznego punktu widzenia cechę, tj. obecność odsłonięcia tkanki podchrzęstnej. Należy ocenić lokalizację zmian, czy występują na obu powierzchniach stawowych (*kissing-lesion*) oraz sprawdzić stabilność tkanki chrzęstnej otaczającej uszkodzone miejsce, co ma istotne znaczenie rokownicze.

Ewaluacja chrząstki przeprowadzona podczas artroskopii oraz wykorzystująca powyższe klasyfikacje jest skutecznym i rzetelnym sposobem, którego trafność w dużej mierze pokrywa się z oceną histologiczną tkanki, co zostało potwierdzone badaniami, z drugiej strony aktualne dane literaturowe negują wysoką skuteczność i powtarzalność wspomnianych klasyfikacji [14,15].

### Epidemiologia uszkodzeń chrząstki stawowej

Ze względu na brak unerwienia chrząstki stawowej, uszkodzenia niepenetrujące do warstwy podchrzęstnej

(do 3 stopnia w klasyfikacji ICRS) w większości przypadków nie powodują dolegliwości bólowych. Stan powierzchni stawowych jest często poddawany ocenie w trakcie diagnostyki innego schorzenia, chociażby uszkodzenia struktur wewnętrznych stawu kolanowego.

Widuchowski et al. w retrospektywnej analizie artroskopii stawów kolanowych przeprowadzonych na reprezentatywnej grupie (25124 pacjentów) wykazał obecność uszkodzeń chrząstki u 60% badanych (15074 osoby), zaś uszkodzenia stopnia 3. i 4. wg Outerbridge'a kolejno u 24% i 12% pacjentów [16].

### Leczenie zachowawcze uszkodzeń chrząstki stawowej

Chondromalacja jest wczesnym stadium choroby zwyrodnieniowej stawów, stąd skuteczna terapia jest bardzo istotna. Aby leczenie zachowawcze było skuteczne, przez co należy rozumieć zmniejszenie dolegliwości zgłaszanych przez pacjenta, poprawiło jakość życia oraz spowolniło postęp zwyrodnienia.

Powodzenie leczenia w dużej mierze zależy od zrozumienia istoty problemu przez pacjenta, dlatego leczenie powinno rozpocząć się od edukacji pacjenta. Należy przede wszystkim wytłumaczyć znaczenie aktywności fizycznej, utrzymania optymalnej masy ciała oraz celu planowanego leczenia.

Właściwie dobrana rehabilitacja, na którą składa się kinezyterapia, indywidualne ćwiczenia oraz fizykoterapia jest bardzo istotna w procesie leczenia. Celem jest poprawa funkcjonowania stawu, zwiększenie siły mięśniowej oraz poprawa wzorców ruchowych. Umiarkowana aktywność fizyczna jest skuteczną, niezależnie od formy, toteż warto zachęcać pacjentów do uprawiania aktywności, która sprawia im przyjemność i wykonują ją chętnie. Ćwiczenia wykonywane w wodzie i pływanie są skuteczną i bezpieczną formą aktywności dla pacjentów otyłych lub wracających po urazach. Fizykoterapia przyspieszy procesy naprawcze i zmniejszy dolegliwości bólowe. Dostępny jest szeroki wachlarz zabiegów, z których potwierdzoną skutecznością mają laseroterapia, zmienne pole elektromagnetyczne, leczenie ultradźwiękami oraz krioterapia [17].

Farmakoterapia uszkodzeń chrząstki powinna umożliwiać pacjentowi minimalizację ilości stosowanych leków przeciwbólowych, przy zachowaniu maksymalnego działania analgetycznego. Skutecznymi, a jednocześnie bezpiecznymi, są preparaty chondroityny i glukozaminy. Najefektywniejsze jest ich jednoczesne stosowanie, które w licznych badaniach dobrej jakości zostało porównane do skuteczności koksybów [18]. Porównując znacznie mniejszą ilość możliwych skutków niepożądanych w stos. do NLPZ, powinny być one zalecane pacjentom w pierwszej kolejności.

Powierzchnowe stosowanie NLPZ, np. w postaci żeli lub plastrów, zmniejsza ryzyko działań niepożądanych, jednocześnie nie wpływając na siłę działania miejscowego. Są one zalecane przez czołowe towarzystwa (między innymi ACR oraz OARSI) jako leczenie pierwszego wyboru w początkowych stadiach OA[19].

Istotną rolę w leczeniu zachowawczym odgrywa leczenie ortobiologiczne, gdzie lekiem są składniki fizjologicznie występujące w danej strukturze (kwas hialuronowy, kolagen) lub osocze bogatopłytkowe (*platelet rich plasma*, PRP) i zagęszczony szpik kostny (*bone marrow aspirate concentrate*, BMAC) [20]. Dostawowa droga podania wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań (zakażenie miejsca podania, iniekcja do naczynia krwionośnego, jatrogenne uszkodzenie struktur wewnętrznych stawu), jednak występują one bardzo rzadko. W literaturze dostępne są liczne badania, które potwierdzają wysoką efektywność wszystkich wymienionych preparatów [21]. Badania porównujące skuteczność PRP i HA wskazują na lepsze efekty uzyskane przy zastosowaniu PRP, jednak należy pamiętać, że jakość wytworzonego koncentratu płytek w dużej mierze zależy od techniki przygotowania, użytego zestawu oraz morfologii pacjenta [22,23].

Dostawowe iniekcje sterydów, choć bardzo skuteczne w redukcji stanu zapalnego, nie powinny być stosowane we wczesnej chorobie zwyrodnieniowej. Mogą być zastosowane jako leczenie kolejnego wy-

boru, po wykorzystaniu pozostałych metod leczenia zachowawczego. Oprócz ogólnoustrojowych efektów ubocznych, powodują destrukcję chrząstki stawowej, ścięczenie tkanek miękkich oraz przyspieszają degenerację stawów.

Dużych nadziei uparuje się w terapii komórkami macierzystymi (*mesenchymal cells*, MSC), jednak potrzeba czasu i dalszych badań i udoskonalień, żeby technologia przygotowania MSC były zunifikowane i gwarantowały skuteczność i bezpieczeństwo dla pacjentów [24].

## PODSUMOWANIE

Leczenie zachowawcze dolegliwości spowodowanych uszkodzeniem chrząstki stawowej niskiego stopnia jest skuteczne. Kompleksowe podejście do choroby zwiększa szanse powodzenia, jednak nie zawsze daje oczekiwane rezultaty. Należy mieć na uwadze istniejące ograniczenia i łączyć leczenie zachowawcze z metodami operacyjnymi.

W przypadku uszkodzeń ogniskowych, skuteczność metod zachowawczych jest znacznie ograniczona. Opracowano liczne metody rekonstrukcji uszkodzeń chrzęstno-kostnych, zaś ich efekty terapeutyczne są zróżnicowane. Bardzo ważnymi czynnikami rokującymi są wiek pacjenta, jego styl życia oraz rozmiar uszkodzenia. Niestety, mimo zaawansowanej wiedzy i techniki, nadal nie udało się wypracować metody, która pozwoliłaby na regenerację chrząstki stawowej.

## PIŚMIENNICTWO

1. Castell MV, Van Der Pas S, Otero A, et al. Osteoarthritis and frailty in elderly individuals across six European countries: results from the European Project on Osteoarthritis (EPOSA). *BMC Musculoskelet Disord* 2015; 16(1): 1-8.
2. Slatery C, Kweon CY. Classifications in brief: Outerbridge classification of chondral lesions. *Clin Orthop Relat Res*. 2018; 476: 2101-4.
3. Hardingham TE, Fosang AJ. Proteoglycans: many forms and many functions. *FASEB J* 1992; 6(3): 861-70.
4. Loeser RF, Gandhi U, Long DL, Yin W, Chubinskaya S. Aging and oxidative stress reduce the response of human articular chondrocytes to insulin-like growth factor 1 and osteogenic protein 1. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 2201-9.
5. Liu S, Deng Z, Chen K, et al. Cartilage tissue engineering: from proinflammatory and anti-inflammatory cytokines to osteoarthritis treatments (review). *Mol Med Rep* 2022; 25: 99.
6. Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30(2): 160-7.
7. Dragan SL, Kurojka P, Kulej M, Gabryś P, Nikodem A. Changes in the mechanical properties of femoral cartilage tissue in advanced osteoarthritis. *Acta Bioeng Biomech Orig Pap* 2020; 22: 143-52.
8. Mandell JC, Rhodes JA, Shah N, Gaviola GC, Gomoll AH, Smith SE. Routine clinical knee MR reports: comparison of diagnostic performance at 1.5 T and 3.0 T for assessment of the articular cartilage. *Skeletal Radiol* 2017; 46: 1487-98.
9. Leigh M, Guzzardi G, Barini M, et al. Role of low field MRI in detecting knee lesions. *Acta Biomed* 2019; 90: 116-22.
10. Wyss M, Manoliu A, Marcon M, et al. Clinical magnetic resonance imaging of the knee at 7 T: optimization of fat suppression. *Invest Radiol* 2019; 54: 160-8.
11. Kim BR, Yoo HJ, Chae HD, Hong SH, Choi JY. Fat-suppressed T2 mapping of human knee femoral articular cartilage: comparison with conventional T2 mapping. *BMC Musculoskelet Disord* 2021; 22: 662.
12. Kijowski R. Standardization of compositional MRI of knee cartilage: why and how. *Radiology* 2021; 301: 433-4.
13. Juras V, Szomolanyi P, Schreiner MM, et al. Reproducibility of an automated quantitative MRI assessment of low-grade knee articular cartilage lesions. *Cartilage* 2021; 13(1 suppl): S646-57.
14. Puhakka J, Paatela T, Salenius E, et al. Arthroscopic International Cartilage Repair Society Classification System has only moderate reliability in a porcine cartilage repair model. *Am J Sports Med* 2021; 49: 1524-9.
15. Dwyer T, Martin CR, Kendra R, et al. Reliability and validity of the Arthroscopic International Cartilage Repair Society Classification System: correlation with histological assessment of depth. *Arthroscopy*. 2017; 33: 1219-24.

16. Widuchowski W, Widuchowski J, Trzaska T. Articular cartilage defects: study of 25,124 knee arthroscopies. *Knee* 2007; 14: 177-82.
17. Filardo G, Kon E, Longo UG, et al. Non-surgical treatments for the management of early osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016; 24: 1775-85.
18. Materkowski M. Efficacy treatment of osteoarthritis with combine chondroitin and glucosamine. *Ortop Traumatol Rehabil* 2021; 23: 239-44.
19. Sabha M, Hochberg MC. Non-surgical management of hip and knee osteoarthritis; comparison of ACR/AF and OARSI 2019 and VA/DoD 2020 guidelines. *Osteoarthr Cartil open* 2021; 4: 100232.
20. Marczyński W, Tłustochowicz W, Tomaszewski W, Białecki J. Analiza piśmiennictwa w zakresie połączenia substancji: glukozaminy + chondroityny w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów. *Ortop Traumatol Rehabil* 2022; 24: 407-16.
21. Wang Z, Wang R, Xiang S, et al. Assessment of the effectiveness and satisfaction of platelet-rich plasma compared with hyaluronic acid in knee osteoarthritis at minimum 7-year follow-up: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Front Bioeng Biotechnol* 2022; 10: 1062371.
22. Dejne M, Witkowski J, Moreira H, et al. Content of blood cell components, inflammatory cytokines and growth factors in autologous platelet-rich plasma obtained by various methods. *World J Orthop* 2022; 13: 587-602.
23. Danieli MV, Guerreiro JPF, Vimercati TA, Mendes PHF, Miyazaki PRTK, Cataneo DC. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for knee chondral injuries in young patients. *Rev Bras Ortop* 2021; 56(5): 634-40.
24. Zamborsky R, Kilian M, Csobonyeiova M, Danisovic L. Regenerative medicine in orthopaedics and trauma: challenges, regulation and ethical issues. *Ortop Traumatol Rehabil* 2018; 20: 173-80.

---

**Liczba słów/Word count:** 2447

**Tabele/Tables:** 0

**Ryciny/Figures:** 0

**Piśmiennictwo/References:** 24

*Adres do korespondencji / Address for correspondence*

Jarosław Gryglewicz/Klinika Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu  
dla Dorosłych i Dzieci, ul Borowska 213, 50-556 Wrocław  
tel. +48 880 060 601, e-mail: lekarz.jaroslawgryglewicz@gmail.com

Otrzymano / Received 03.04.2023 r.  
Zaakceptowano / Accepted 03.05.2023 r.

# Przegląd technik operacyjnych stosowanych w uszkodzeniach chrzęstno-kostnych

## Review of Surgical Management Techniques for Osteochondral Lesions

Jarosław Gryglewicz<sup>(B,E,F)</sup> , Szymon Łukasz Dragan<sup>(A,E)</sup> 

Klinika Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu dla Dorosłych i Dzieci, Wrocław, Polska

### STRESZCZENIE

Pierwsze próby chirurgicznego zaopatrywania urazów chrząstki miały miejsce w latach 50. XX wieku. Od tego czasu opracowano różne techniki rekonstrukcyjne, niestety żadna ze stosowanych metod nie umożliwiła wytworzenia regeneratu utworzonego wyłącznie z chrząstki szklistej. W niniejszym opracowaniu podsumowano najczęściej stosowane techniki rekonstrukcji chrzęstnych i chrzęstno-kostnych w obrębie stawu kolanowego.

Opisane techniki różnią się wskazaniami, które zależą przede wszystkim od lokalizacji urazu, rozmiaru uszkodzenia oraz stanu ogólnego pacjenta. W przypadku głębokich uszkodzeń, wskazane jest wykonanie rekonstrukcji chrzęstno-kostnej, która polega zarówno na uzupełnieniu ubytku kostnego i stworzeniu dogodnych warunków dla wytworzenia regeneratu chrząstki.

Zastosowanie właściwej metody naprawczej zwiększa szansę na uzyskanie dobrego efektu terapeutycznego, co rozumiane jest jako zmniejszenie dolegliwości bólowych, umożliwienie powrotu do wcześniejszych aktywności i spowolnienie postępowania zmian zwyrodnieniowych.

**Słowa kluczowe:** chrząstka stawowa, ACI, scaffold, mikrozlamania, hialuronian

### SUMMARY

Early attempts at surgical management of cartilage lesions date back to the 1950s. Since then, various reconstructive techniques have been developed; unfortunately, none of the methods used has been able to produce a regenerate formed solely of hyaline cartilage. This paper summarizes the most popular techniques for chondral and osteochondral reconstructions of knee joint tissues.

The techniques differ in their indications, which depend primarily on the location of the injury, the extent of the damage and the patient's overall health. In cases of deep damage, osteochondral reconstruction is indicated, which involves both repairing the bone defect and creating favorable conditions for the formation of regenerative tissue cartilage.

The use of an appropriate repair technique increases the chances of a good therapeutic effect, which is understood as a reduction in pain, resumption of previous activities and slowing down the progression of osteoarthritis.

**Key words:** articular cartilage, scaffold, hyaluronate, ACI, microfracture

## WSTĘP

Uszkodzenia chrząstki stawowej, a także uszkodzenia chrzęstno-kostne są często spotykanymi uszkodzeniami śródstawowymi w obrębie stawów kończyn dolnych. W przypadku wyraźnie odciętych od otoczenia uszkodzeń ogniskowych, niezbędne jest odpowiednie ich zaopatrzenie. Uszkodzeniom towarzyszą znaczne dolegliwości bólowe, pogorszenie funkcjonowania oraz obniżenie jakości życia. W długoterminowym ujęciu, uszkodzenia chrząstki będą sprzyjać wtórnym uszkodzeniom śródstawowym oraz przyczynią się do znacznie przyspieszonego wystąpienia zmian zwyrodnieniowych. Choroba zwyrodnieniowa stawów jest bardzo istotnym problemem zdrowotnym. Badacze dowodzą, jak istotny wpływ na rozwój choroby zwyrodnieniowej ma efektywne przeciwdziałanie jej uszkodzeniom oraz dążenie do odbudowania chrząstki szklistej.

## OCZEKIWANE REZULTATY

Efektorem większości wykonywanych obecnie procedur jest wypełnienia uszkodzonego miejsca tkanką włóknisto-podobną. Jest to stan daleki do optymalnego, ponieważ jej właściwości biomechaniczne bardzo różnią się od chrząstki szklistej. Kolejnym problemem jest niski stopień integracji nowopowstałej tkanki z otoczeniem – ma to negatywny wpływ na odporność mechaniczną i może być przyczyną dalszej progresji zmian degeneracyjnych na granicy struktur [1].

## TECHNIKI OPERACYJNE

Po wykorzystaniu możliwości leczenia zachowawczego uszkodzenia chrząstki stawowej, w głównej mierze, zaopatrywane są techniką artroskopową lub metodą półotwartą. Efektywność takiego leczenia jest zróżnicowana, a istotnymi czynnikami modyfikującymi są wiek pacjenta, czas od wystąpienia objawów, aktywność fizyczna przed urazem, BMI oraz rozległość uszkodzenia. W celu zoptymalizowania efektu terapeutycznego, postępowanie operacyjne często uzupełniane jest technikami bioortopedycznymi i “skrojonym na miarę” protokołem rehabilitacyjnym.

## PŁUKANIE STAWU I OCZYSZCZENIE CHRZĄSTKI STAWOWEJ

Oczyszczenie uszkodzonej chrząstki (ang. *debridement*) jest podstawową techniką artroskopową, która polega na usunięciu powierzchniowych uszkodzeń, wyrównaniu krawędzi i nierówności zmiany przy użyciu takich narzędzi, jak shaver, kureta, punch czy chondrektor [2].

## DEBRIDEMENT – Technika operacyjna

Inspekcja stawu, zlokalizowanie uszkodzeń chrząstki, sprawdzenie ich stabilności, rozległości i głębokości są pierwszym elementem zabiegu, wykonywanego najczęściej w technice artroskopowej. Następnie przystępuje się do oczyszczania miejsca uszkodzenia i usunięcia wszystkich niestabilnych fragmentów. Kluczowe jest, aby debridement obejmował margines zdrowej tkanki, co znacząco wpływa na odpowiednią przebudowę regeneratu. Debridement jest kluczowym etapem wstępnym wszystkich opisywanych dalej procedur (będzie pomijany w opisach).

Debridement często połączony jest z płukaniem stawu (ang. *lavage*), które dodatkowo usuwa wolne ciała i płyn stawowy z czynnikami zapalnymi, co u wielu pacjentów wiąże się z czasowym zmniejszeniem dolegliwości bólowych i poprawą kliniczną.

Lavage stawu kolanowego jako izolowana procedura wiąże się z nieznacznym, krótkotrwałym efektem przeciwbólowym [3].

## METODY STYMULACJI SZPIKU KOSTNEGO: SUBCHONDRAL DRILLING, ABRASION ARTHROPLASTY, MICROFRACTURES

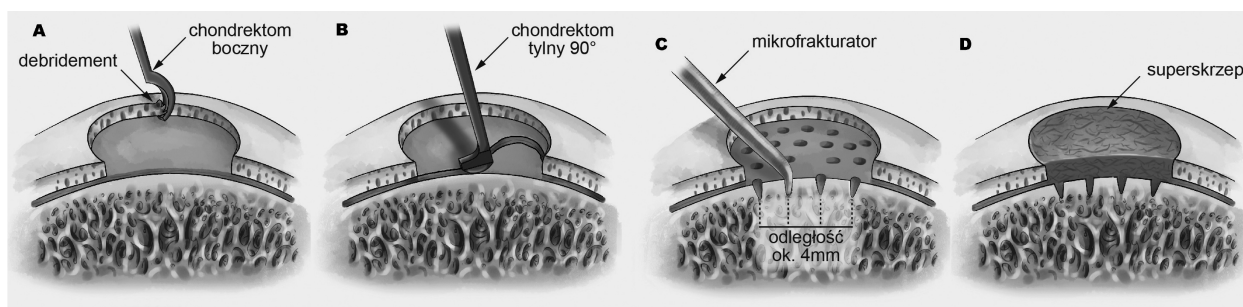
Założeniem technik stymulacji szpiku kostnego jest celowe uszkodzenie warstwy podchrzęstnej, wywołanie krwawienia, uwolnienie szpiku kostnego oraz napływ komórek mezenchymalnych (MSC) i czynników wzrostu. Wspomaga to przebudowę tkankową i regenerację uszkodzenia. W warunkach fizjologicznych brak ukrwienia znacznie ogranicza te procesy.

Początki metod opartych na stymulacji szpiku kostnego sięgają lat 50. XX wieku. W 1959 r. Pridie opisał technikę polegającą na nawiercaniu grotem Kirschnera licznych drobnych otworów w warstwie podchrzęstnej, co prowadziło do śródstawowego krwawienia, które umożliwiała gojenie się uszkodzeń [4]. Zabieg nazwany został *subchondral micro-drilling (MD)*.

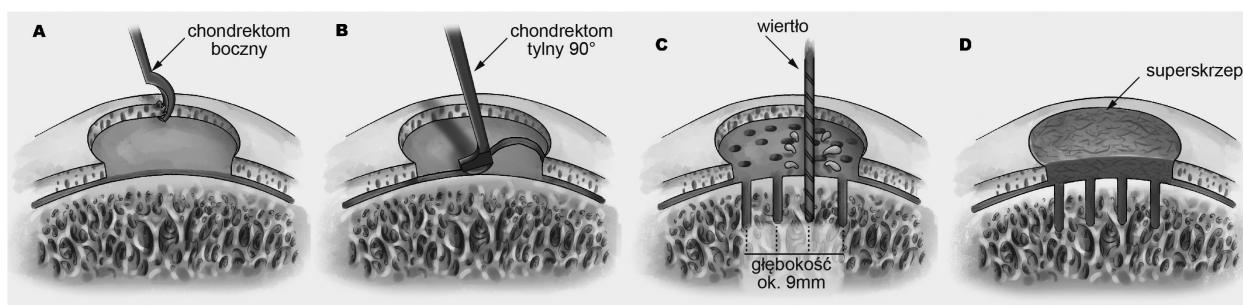
Ewolucją powyższych technik stała się metoda nazwana mikrofrakturacją (*microfracture, MFx*, gdzie nawiercanie zastąpiono wykonywaniem wgłębień (mikrozłamania) przy pomocy ostrego narzędzia (mikrofrakturatora, *awl*).

## MIKROZŁAMANIA – Technika operacyjna

W warstwie podchrzęstnej wykonywane są, sięgające ok 4-6 mm wgłąb, mikrozłamania. Wykorzystywane jest mocne, ostre narzędzie (mikrofrakturator, *awl*), a potwierdzeniem prawidłowo wykonanej procedury są pojawiające się kropelki tłuszczu i szpiku kostnego. Otwory należy wykonywać w odległo-



Ryc. 1. Technika operacyjna: mikroślazania. Rycina własna. Po przeprowadzeniu debridementu uszkodzenia należy wykonać mikroślazania. Efektem prawidłowo przeprowadzonego zabiegu jest skrzep powstały w obrębie uszkodzenia (ang. superclot)



Ryc. 2. Technika operacyjna: subchondral drilling. Rycina własna. Nawierzenia warstwy podchrzęstnej są najskuteczniejsze, kiedy mają głębokość ok. 9 mm, w odstępach ok. 4 mm

ści ok. 4 mm od siebie, optymalnie rozpoczynając od obwodu uszkodzenia i następnie kierując się koncentrycznie [5]. Ulepszeniem tej metody jest zastąpienie stożkowato zakończony mikrofraktatora, nano-fraktorem, którego ostrze ma średnicę poniżej 1 mm, co pozwala na znacznie głębszą penetrację (do ok. 9 mm), przy jednoczesnym zmniejszeniu uszkodzenia beleczek kostnych. Większa głębokość wykonanego otworu prowadzi do lepszego wypełnienia ubytku, a także wpływa korzystnie na jakość regeneratu.

W przypadku MD zwraca się uwagę na możliwość występowania miejscowej martwicy podchrzęstnej spowodowanej temperaturą wytwarzaną przez wiertło, co negują wyniki randomizowanych badań. Dobór właściwego wiertła w połączeniu z prawidłową techniką wiercenia umożliwia zminimalizowanie miejscowego wzrostu temperatury, zaś ściany kanałów po MFx wykazują zwiększone zagęszczenie tkanki kostnej, które utrudnia napływ.

MD powoduje mniejsze uszkodzenie warstwy podchrzęstnej niż MFx, co poprawia jakość uformowanego skrzepu. Uzyskany efekt terapeutyczny zazwyczaj wycofuje się w okresie 5-letnim. Czas utrzymania się poprawy związany jest z wiekiem pacjenta, lokalizacją zmian oraz aktywnością fizyczną [6].

Powyższe metody posiadają ograniczenia, które istotnie wpływają na uzyskany efekt kliniczny. Do-

stępna literatura pokazuje brak ujednoczonego protokołu rehabilitacji oraz czasu do powrotu do pełnej aktywności fizycznej. Autorzy opisują obserwacje pacjentów, którzy byli poddani ww. proceduram, pomimo morfologii uszkodzeń wykraczającej poza zalecenia. Wykonanie MFx na uszkodzeniach znacznie większych od zalecanych 2-3cm<sup>2</sup>, może istotnie wpływać na uzyskany efekt i sukces terapeutyczny lub jego brak [7].

Stymulacji szpiku można dokonać również przez artroskopową artroplastykę abrazyjną (*arthroscopic abrasion arthroplasty*), opisaną w latach 80. Metoda powinna być traktowana jako terapia paliatywna, znajdująca zastosowanie u pacjentów mało aktywnych, odczuwających ból spoczynkowy i nocny, niezgadających się na alloplastykę stawu.

## RUSZTOWANIA (SCAFFOLDS)

Głęboki ubytek chrząstny lub chrzęstno-kostny wymusza zastosowanie implantów lub technik łączonych. Wytworzenie wartościowego, stabilnego regeneratu, wymaga zapewnienia odpowiednich warunków gojenia. W tym celu wykorzystywane są biomateriałowe rusztowania, strukturalnie wzmacniające nowopowstającą tkankę. Mają one formę półprzepuszczalnej membrany lub hydrożelu. Są pochodzenia naturalnego, o różnym stopniu przetworzenia, lub syntetyczne. Scaffold umieszczony w miejscu ubytku



w momencie formowania skrzepu stanowi fizyczną barierę zatrzymującą szpik kostny i kropelki tłuszczu, stwarzając optymalne warunki do regeneracji.

Scaffolds pochodzenia naturalnego, zbudowane z białek lub węglowodanów, zapewniają środowisko regeneracji najbardziej zbliżone do warunków fizjologicznych. Mocowane są dzięki adhezji, za pomocą kleju lub szwów do otaczającej ubytek zdrowej tkanki chrzęstnej. Matryca przykrywa i utrzymuje MSC w pierwotnie uszkodzonym miejscu, co zapobiega ich migracji wewnątrz stawu i umożliwia utworzenie stabilnego konglomeratu. Matryce utworzone z węglowodanów to przede wszystkim membrany na bazie proteoglikanów – m.in. agarozy, hialuronianu, chitozanu.

Rusztowania sztuczne wytwarzane są na bazie syntetycznych polimerów, z których najpopularniejszymi są kwasy polilaktyd (PLA) oraz poliglikol (PGA). W dużej mierze wynika to ze względu na akceptację tych substancji przez FDA jako surowca do wyrobu nici chirurgicznych. Ich przewagą nad naturalnymi odpowiednikami są modyfikowalny kształt oraz zwiększona odporność mechaniczna.

Zastosowanie scaffoldów w połączeniu z MFx znacznie polepsza efekty terapeutyczne, nie generując przy tym wysokich kosztów [8].

Obok opisanych wcześniej membran, równie istotną grupą biomateriałów są hydrożele. Preparaty, te strukturą i przeznaczeniem przypominają fizjologiczną macierz pozakomórkową. Istnieje możliwość dostosowania czasu ich biodegradacji, a także zawieszenia w nich MSC oraz czynników wzrostowych. Substraty, z jakich wykonywane są hydrożele, są zbliżone do membran [9].

W ostatnim czasie pojawiają się nowe scaffolds, które przestają mieć formę wyłącznie membran. W ostatnim czasie pojawiło się wiele publikacji opisujących pilotażowe badania nad scaffoldami wytwarzanymi techniką druku 3D. Jako materiał do opracowania scaffoldu 3D, używane są m.in. dobrze poznane: kwas hialuronowy, kolageny, siarczany chondroityny [10].

Warty odnotowania jest scaffold Agili-C, który 30 marca 2022 roku został zaaprobowany przez FDA jako produkt dopuszczony do rekonstrukcji chrzęstno-kostnych. Jest wytworzony na bazie aragonitu – do jego produkcji wykorzystuje się szkielety niektórych koralowców. Opracowanie miejsca uszkodzenia jest podobne do techniki stosowanej w OAT. Dwuletnia obserwacja pacjentów, u których zastosowano Agili-C do rekonstrukcji chrzęstno-kostnej, ukazała znaczną poprawę kliniczną, spadek dolegliwości bólowych, całkowite wypełnienie ubytków w kontrolnych MR. Regenerat został poddany badaniu histologicznemu, gdzie określono tkankę jako mocno zbliżoną do fizjologicznej chrząstki szklistej [11].

## ACI, MACI

ACI (autologous chondrocyte implantation) jest stosowaną na świecie metodą naprawczą, która przynosi dobre efekty szczególnie u pacjentów, którzy z powodu rozległości uszkodzeń chrząstki nie kwalifikują się do leczenia z wykorzystaniem metod opartych na MFx.

Do chwili obecnej technika w znacznym stopniu ewoluowała, czego skutkiem jest wyszczególnienie 3 jej generacji. Różnią się one sposobem implantacji komórek oraz ich unieruchomieniem.

### ACI – Technika operacyjna

Założeniem ACI jest pobranie w pierwszym etapie leczenia nieobciążanej chrząstki stawowej pacjenta, a następnie hodowla chondrocytów w warunkach laboratoryjnych przez 2-6 tygodni.

W drugim etapie leczenia, chondrocyty implantowane są w miejscu uszkodzenia chrzęstnego. Kolejnym krokiem jest umieszczenie w ubytku zawiesziny komórek, która musi zostać stabilnie ufixowana. Techniki fiksacji różnią się w zależności od generacji ACI.

1. generacja, określana jako ACI-P (ACI - periosteal flap), opisana została w 1994 r. przez Brittberga. Nazwana ze względu na wykorzystanie pobranego z kości udowej lub piszczelowej płatka okostnej, który jest naszywany na uszkodzone miejsce, zaś wyhodowane chondrocyty są implantowane pod naszytą okostną [12].
2. generacja, ACI-C, zastąpiła płat okostnej kolagenową membranę (ACI – collagen cap). Technika wykonania jest analogiczna, jak w 1. generacji, jednak użycie gotowej membrany rozwiązuje problem pobrania okostnej od pacjenta.
3. generacja ACI oparta jest na implantacji chondrocytów wyhodowanych w strukturze scaffoldu – np. matrycy kolagenowej. Tak przygotowana macierz, przycięta na kształt zmiany, zostaje umieszczona w miejscu uszkodzenia i zalana klejem tkankowym.

Efekty I i II generacji są porównywalne pod względem klinicznej poprawy. Część autorów wskazuje jednak na lepszą jakość tkanki po ACI-C. Często występującym powikłaniem, dotyczącym wszystkich generacji ACI, jest występujący po 3-6 miesięcy przerost regeneratu, co może skutkować potrzebą reoperacji. Badania wskazują na znacznie mniejszy odsetek reoperacji przy wykorzystaniu 2. generacji [13].

Wysoki koszt procedury, konieczność dwóch operacji oraz porównywalne z prostszymi technikami operacyjnymi efekty sprawiają, że ACI nie jest uważane za metodę z wyboru leczenia ubytków chrzęstnych i chrzęstno-kostnych [14].

## AMIC®

AMIC® to nazwa handlowa jednoetapowej techniki, która łączy wymienione wcześniej metody, w której wykorzystana jest kolagenowa matryca Chondro-Gide. Wykonanie takiego zabiegu z wykorzystaniem innej membrany nie może być określane jako AMIC®.

### AMIC® – Technika operacyjna

Po przeprowadzeniu debridementu, należy wykonać MFX i pokryć opracowywaną okolicę membraną kolagenową. Membrana powinna być następnie przytwierdzona w miejscu uszkodzenia. Zarówno szycie, jak i fiksacja z pomocą kleju tkankowego są dopuszczalne, bez istotnej przewagi żadnej metody. W przypadku procedury AMIC® stosowana jest matryca Chondro-Gide®, niemniej dostępne są również inne implanty.

Zaletami tej procedury są bez wątpienia jej jednoetapowość oraz brak potrzeby pobierania tkanek pacjenta i przeprowadzania hodowli komórkowych, jak ma miejsce w przypadku ACI. W porównaniu do MFX, poprawa kliniczna, pozabiegowa aktywność fizyczna i częstość reoperacji, przemawiają na korzyść AMIC [15].

## OSTEOCHONDRAL AUTOGRAFT TRANSFER (OAT)

OAT (Osteochondral Autograft Transfer) to obecnie jedyna metoda, która daje możliwość wypełnienia uszkodzenia chrząstką szklistą.

### OAT – Technika operacyjna

Przy pomocy ręcznych pobieraków z miejsca donacji wycina się kołki chrzęstno – kostne o wysokości ok. 15 mm. Kołki mocowane są w technice press-fitowej, dlatego w miejscu insercji należy wykonać otwór o średnicy o 1 mm mniejszej niż średnica wszczepianego cylindra. Należy dążyć do uzyskania gładkiej powierzchni stawowej, bez uskoków.

Przy pobieraniu kołków należy zachować 1-2 mm odstępu pomiędzy otworami, w przeciwnym razie może dojść do wtórnego złamania [16].

Możliwy jest również przeszczep allogeniczny, co eliminuje konieczność uszkodzenia zdrowej tkanki biorcy, jednak konieczne jest przeszczepienia świeżej, nieutralowanej tkanki. Wybór allograftu chrzęstno-kostnego o kształcie odpowiadającym kształtowi (rozmiar i krzywizna) kłykcia biorcy umożliwia uzyskanie optymalnego efektu [17].

Wadami tej techniki jest przede wszystkim konieczność uszkodzenia pierwotnie zdrowej tkanki, większy koszt operacji oraz wydłużenie czasu operacji w lokalnym niedokrwieniu, co może zwiększać ryzyko powikłań.

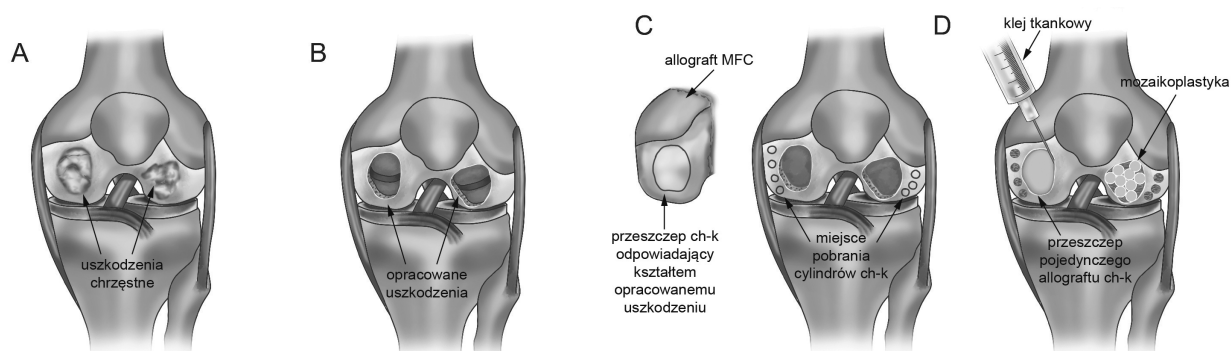
Lepsze efekty OAT od MFX potwierdza metaanaliza z 2016 roku, szczególnie w przypadku uszkodzeń chrzęstno-kostnych o rozmiarze powyżej 3 cm<sup>2</sup> oraz pacjentów cierpiących na OCD (*osteochondritis dissecans*) [18].

Przeszczepy chrzęstno-kostne są efektywną metodą leczenia urazów chrząstki u zawodowych sportowców. OAT, w porównaniu z MFX, pozwala na znacznie szybszy powrót do pełnej aktywności fizycznej i gwarantuje uzupełnienie uszkodzenia fizjologiczną chrząstką szklistą [19].

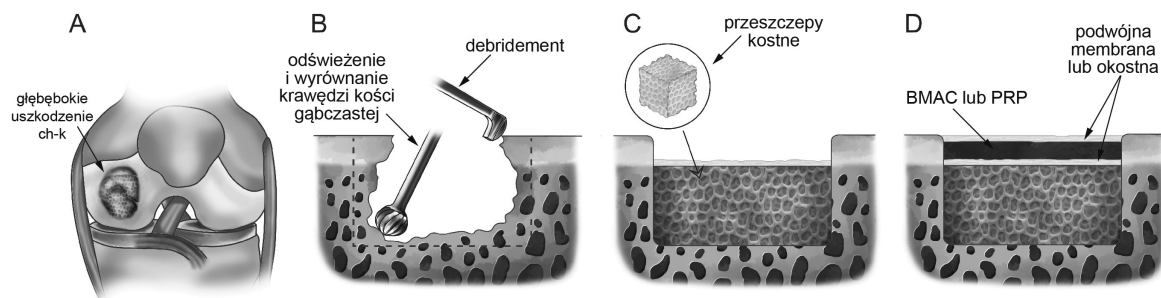
Przeszczepy chrzęstno-kostne powinny być również preferowanym leczeniem w przypadku uszkodzeń o dużej powierzchni (autorzy przytoczonych badań za granicę uważali 2-3 cm<sup>2</sup>).

## LECZENIE GŁĘBOKICH SZKODZEŃ CHRZĘSTNO-KOSTNYCH

Leczenie głębokich uszkodzeń chrzęstno-kostnych, obejmujące również kość gąbczastą, powinno obejmować również wypełnienie ubytku kostnego. Odtworzenie właściwej powierzchni stawowej i zapewnienie warunków do integracji regeneratu nie jest



Ryc. 3. Technika operacyjna: mozaikoplastyka i allogeniczny przeszczep chrzęstno-kostny. Rycina własna. Kształt i rozmiar uszkodzenia można oceniać przy pomocy jałowej miary lub wykonując odcisk w jałowej folii aluminiowej. Miejsce pobrania przeszczepów można oznaczyć przy pomocy jałowego flamastra. Po przeszczepieniu bloczków chrzęstno-kostnych może wystąpić konieczność augmentacji klejem tkankowym. Graft może być dodatkowo nasączony PRP lub BMAC



Ryc. 4. Technika operacyjna: warstwowa rekonstrukcja chrzęstno-kostna. Rycina własna

możliwe bez stabilnego podłoża. Uzupełnienie zagłębienia tkanką kostną jest krokiem koniecznym dla powodzenia zabiegu rekonstrukcyjnego. W przeciwnym razie, nierówna powierzchnia stawu będzie prowadzić do gorszych efektów oraz przyspieszy zwyrodnienie stawu.

Techniki wykorzystywane do zaopatrzenia tego typu uszkodzeń dążą do warstwowej rekonstrukcji tkanek. Kolejne warstwy są stabilizowane przy pomocy kleju tkankowego oraz z użyciem membran. Z powodu warstwowego ułożenia tkanek, ten typ zabiegów bywa nazywany *sandwich procedure*.

#### Rekonstrukcje warstwowe – Technika operacyjna

Materiałem do wypełnienia ubytku może być zarówno tkanka kostna pacjenta oraz przeszczepy kostne z banku tkanek. Wykorzystanie autologicznych przeszczepów kostnych wiąże się z koniecznością wykonania dodatkowego dostępu operacyjnego (zazwyczaj jako miejsce pobrania wykorzystuje się talerz kości biodrowej), co zwiększa ryzyko infekcji oraz wpływa na większy ból pooperacyjny [20]. Wykorzystanie przeszczepów allogenicznych nie pogarsza efektu leczniczego w porównaniu do przeszczepu autologicznego, dodatkowo minimalizując ryzyko powikłań związanych z pobraniem materiału [21]. W przypadku użycia mrożonych przeszczepów, należy ogrzać je do temperatury zbliżonej do pokojowej, mocząc je w izotonicznej soli fizjologicznej.

Przeszczepy należy dokładnie rozdrobnić, podczas umieszczania ich w opracowywanym miejscu powinno się kilkukrotnie je ubić. Tak wypełniony ubytek należy zabezpieczyć przy pomocy membrany hialuronowej/kolagenowej lub płata okostnej, które należy umocować z użyciem kleju tkankowego. Stymulacja szpiku przed uzupełnieniem ubytku zwiększy napływ MSC, co wzmocni potencjał regeneracyjny.

Opracowanie głębokiego uszkodzenia chrzęstno-kostnego można zakończyć na tak zbudowanym graficie (sposób uproszczony) [22].

Część autorów zaleca jednak tworzenie kolejnej warstwy graftu, z wykorzystaniem siekanej chrząstki (*minced cartilage*) uzyskanej z opracowanego uszkodzenia chrzęstnego. Tkanę rozdrabnia się przy pomocy młynka lub siekając ją skalpelem na cząstki o wymiarach nieprzekraczających 1 mm. Całość pokrywa się drugim płatem okostnej lub membraną.

Tego typu rekonstrukcje wykonuje się na otwarcie lub w suchej artroskopii [23].

Uzupełnienie „sandwich procedure” o ACI, skutkuje istotnie lepszym efektem klinicznym, mniejszym odsetkiem niepowodzeń i rzadszą koniecznością reoperacji. Metoda jest również skuteczna w przypadku, kiedy rozmiar uszkodzenia kostnego jest mniejszy od uszkodzenia chrzęstnego [24].

#### PODSUMOWANIE

Ostatnie dekady przyniosły znaczący rozwój zarówno ortopedii jak i bioinżynierii, skutkujący zwiększeniem jakości życia pacjentów dotkniętych uszkodzeniami chrząstki stawowej, a także rozszerzyły wachlarz możliwości odsuwających w czasie rozwiązania ostateczne, jakim jest alloplastyka stawów. Rozwój tych dziedzin dynamicznie przyspieszył w ostatnich latach, co obrazuje ilość doniesień literaturowych, które pojawiły się w ostatnim czasie.

Opisane techniki różnią się wskazaniem, które zależą przede wszystkim od lokalizacji urazu, rozmiaru uszkodzenia oraz stanu ogólnego pacjenta. W przypadku głębokich uszkodzeń, wskazane jest wykonanie rekonstrukcji chrzęstno-kostnej, która polega zarówno na uzupełnieniu ubytku kostnego i stworzeniu dogodnych warunków dla wytworzenia regeneratu chrząstki.

Zastosowanie właściwej metody naprawczej zwiększa szansę na uzyskanie dobrego efektu terapeutycznego, co rozumiane jest jako zmniejszenie dolegliwości bólowych, umożliwienie powrotu do wcześniejszych aktywności i spowolnienie postępowania zmian zwyrodnieniowych.

## PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

1. Armiento AR, Alini M, Stoddart MJ. Articular fibrocartilage – Why does hyaline cartilage fail to repair? *Adv Drug Deliv Rev.* 2019;146:289-305.
2. Puszkarcz MA, Sadlik BA, Solecki AD, Klinika św Łukasza E, St Luke P. Chondrektomia – przegląd narzędzi chirurgicznych i ich skuteczność. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2015;17(4):333-342.
3. Palmer JS, Monk AP, Hopewell S, et al. Surgical interventions for symptomatic mild to moderate knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(7).
4. PRIDIE, KH. A Method of resurfacing osteoarthritic knee joints. *J Bone Jt Surg41-B.* 1959;3:618-619.
5. Steadman JR, Rodkey WG, Singleton SB, Briggs KK. Microfracture technique for full-thickness chondral defects: Technique and clinical results. *Oper Tech Orthop.* 1997;7(4):300-304.
6. Kraeutler MJ, Aliberti GM, Scillia AJ, McCarty EC, Mulcahey MK. Microfracture Versus Drilling of Articular Cartilage Defects: A Systematic Review of the Basic Science Evidence. *Orthop J Sport Med.* 2020;8(8):2325967120945313.
7. Orth P, Gao L, Madry H. Microfracture for cartilage repair in the knee: a systematic review of the contemporary literature. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2020;28(3):670-706.
8. Starecki M, Gott MA, Schwartz JA, Sgaglione NA, Grande DA. Relevance of Engineered Scaffolds for Cartilage Repair. In: Gahunia HK, Gross AE, Pritzker KPH, Babyn PS, Murnaghan L, eds. *Articular Cartilage of the Knee: Health, Disease and Therapy.* Springer New York; 2020:411-425.
9. Baranowski M, Czubak J. New perspectives in joint cartilage treatment with special emphasis on new types of hydrogels. A review. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2019;21(4):237-251.
10. O'shea DG, Curtin CM, O'brien FJ. Biomaterials Science REVIEW Articulation inspired by nature: a review of biomimetic and biologically active 3D printed scaffolds for cartilage tissue engineering. *Cite this Biomater Sci.* 2022;10:2462.
11. Kon E, Di Matteo B, Verdonk P, et al. Aragonite-Based Scaffold for the Treatment of Joint Surface Lesions in Mild to Moderate Osteoarthritic Knees Results of a 2-Year Multicenter Prospective Study. *Am J Sports Med.* 2021 Mar;49(3):588-598.
12. Mistry H, Connock M, Pink J, et al. Autologous chondrocyte implantation in the knee: Systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv).* 2017;21(6).
13. Gomoll AH, Probst C, Farr J, Cole BJ, Minas T. Use of a Type I/III Bilayer Collagen Membrane Decreases Reoperation Rates for Symptomatic Hypertrophy after Autologous Chondrocyte Implantation. *Am J Sports Med.* 2009;37(1\_suppl):20S-23S.
14. Ogura T, Mosier BA, Bryant T, Minas T. A 20-Year Follow-up after First-Generation Autologous Chondrocyte Implantation. *Am J Sports Med.* 2017;45(12).
15. Migliorini F, Eschweiler J, Maffulli N, et al. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC) and Microfractures for Focal Chondral Defects of the Knee: A Medium-Term Comparative Study. *Life.* 2021;11(3):183.
16. Inderhaug E, Solheim E. Osteochondral Autograft Transplant (Mosaicplasty) for Knee Articular Cartilage Defects. *JBJS Essent Surg Tech.* 2019;9(4):e34.
17. Trofa DP, Hong IS, Lopez CD, et al. Isolated Osteochondral Autograft Versus Allograft Transplantation for the Treatment of Symptomatic Cartilage Lesions of the Knee: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sports Med.* 2023;51(3).
18. Pareek A, Reardon PJ, Macalena JA, et al. Osteochondral Autograft Transfer Versus Microfracture in the Knee: A Meta-analysis of Prospective Comparative Studies at Midterm. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg.* 2016;32(10):2118-2130.
19. Crawford ZT, Schumaier AP, Glogovac G, Grawe BM. Return to Sport and Sports-Specific Outcomes After Osteochondral Allograft Transplantation in the Knee: A Systematic Review of Studies With at Least 2 Years' Mean Follow-Up. *Arthroscopy.* 2019;35(6):1880-1889.
20. Grechenig S, Worlicek M, Penzkofer R, et al. Bone block augmentation from the iliac crest for treatment of deep osteochondral defects of the knee resembles biomechanical properties of the subchondral bone. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2019;27(8):2488-2493.
21. McCarty EC, Fader RR, Mitchell JJ, Glenn RE Jr, Potter HG, Spindler KP. Fresh Osteochondral Allograft Versus Autograft: Twelve-Month Results in Isolated Canine Knee Defects. *Am J Sports Med.* 2016 Sep;44(9):2354-65.
22. Rodriguez-Merchan EC, Encinas-Ullan CA, Liddle AD. Osteochondral Allografts for Large Osteochondral Lesions of the Knee Joint: Indications, Surgical Techniques and Results. *Arch Bone Jt Surg.* 2022;10(3):245-251.
23. Sadlik B, Kolodziej L, Blasiak A, Szymczak M, Warchal B. Biological reconstruction of large osteochondral lesions of the talar dome with a modified "sandwich" technique—Midterm results. *Foot Ankle Surg.* 2017;23(4):290-295.
24. Minas T, Ogura T, Headrick J, Bryant T. Autologous Chondrocyte Implantation "Sandwich" Technique Compared With Autologous Bone Grafting for Deep Osteochondral Lesions in the Knee. *Am J Sports Med.* 2018;46(2):322-332.

---

**Liczba słów/Word count:** 3324
**Tabele/Tables:** 0**Ryciny/Figures:** 4**Piśmiennictwo/References:** 24*Adres do korespondencji / Address for correspondence*

Jarosław Gryglewicz, lekarz, Klinika Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu  
dla Dorosłych i Dzieci, ul Borowska 213, 50-556 Wrocław  
tel. +48 880 060 601, e-mail lekarz.jaroslawgryglewicz@gmail.com

Otrzymano / Received 03.04.2023 r.  
Zaakceptowano / Accepted 10.06.2023 r.



Article

---

# Articular Cartilage Reconstruction with Hyaluronate-Based Scaffold Significantly Decreases Pain and Improves Patient's Functioning

---

Jarosław Gryglewicz, Monika Chaszczewska-Markowska, Mateusz Dorołowicz, Jerzy Drożdż and Szymon Łukasz Dragan

## Special Issue

State of the Art: Joint Disease and Sport Medicine

Edited by  
Dr. Junyi Liao





Article

# Articular Cartilage Reconstruction with Hyaluronate-Based Scaffold Significantly Decreases Pain and Improves Patient's Functioning

Jarosław Gryglewicz \*, Monika Chaszczewska-Markowska, Mateusz Dorochoiwicz, Jerzy Drożdż and Szymon Łukasz Dragan

Department of Orthopaedics, Traumatology and Hand Surgery, Faculty of Medicine, Wrocław Medical University, Borowska 213, 50-556 Wrocław, Poland

\* Correspondence: jaroslawgryglewicz@student.umw.edu.pl; Tel.: +48-880-060-601

**Abstract:** Articular cartilage lesions negatively affect patients' well-being, causing severe pain and significantly limiting functioning. The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of a one-stage reconstruction, performed arthroscopically using a hyaluronate-based scaffold. Pain reduction and functional improvement were assessed. The study also evaluated if postoperative vitamin D supplementation and rehabilitation protocol impact obtained outcomes. A group of 29 patients was included in a retrospective study. All the participants underwent arthroscopic reconstruction of osteochondral lesions using hyaluronate-based scaffolds. The study group used standard questionnaires to self-assess their condition before surgery and at the time of completion. Despite the aforementioned, all the participants fulfilled two original questionnaires on postoperative rehabilitation and vitamin D supplementation. Significant pain reduction (mean NRS 1.83 vs. 7.21,  $p < 0.0001$ ) and functional improvement (mean Lysholm score 82.38 vs. 40.38,  $p < 0.0001$ ; mean OKS 40.2 vs. 23.1,  $p < 0.0001$ ) were found. No differences in pain reduction and functional improvement were seen between genders. The impact of post-operative rehabilitation and vitamin D supplementation on clinical outcomes was found to be statistically nonsignificant. The results obtained in this study clearly confirm the effectiveness of osteochondral reconstruction using hyaluronate-based scaffolds. The outcomes were equally favorable, regardless of postoperative rehabilitation and vitamin D supplementation.

**Keywords:** cartilage; lesion; osteochondral; scaffold; hyalofast; vitamin D



**Citation:** Gryglewicz, J.; Chaszczewska-Markowska, M.; Dorochoiwicz, M.; Drożdż, J.; Dragan, S.Ł. Articular Cartilage Reconstruction with Hyaluronate-Based Scaffold Significantly Decreases Pain and Improves Patient's Functioning. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 7342. <https://doi.org/10.3390/jcm12237342>

Academic Editor: Junyi Liao

Received: 24 September 2023

Revised: 12 November 2023

Accepted: 24 November 2023

Published: 27 November 2023



**Copyright:** © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Articular cartilage lesions are a complex problem which clinicians are increasingly faced with. The lesions remain asymptomatic for a long time, and in a significant number of cases are found as concomitant pathologies during the diagnostic process after a joint trauma.

Hyaline cartilage is a tissue that allows joints to glide painlessly. It is composed of specialized cells (chondrocytes) and an extracellular matrix (ECM), which, aside from water (in normal cartilage, about 90% of ECM consist of water), is largely formed by collagens, the most important and common of which is type II. Fluctuations in the composition of articular cartilage can be pathological (chondromalacia), but they can also occur as a result of joint dysfunction (e.g., chondromalacia of the articular surface of the patella as a result of patellar lateral pressure syndrome) [1].

Chondral and osteochondral lesions are an important clinical problem, as they impair joint function, cause pain, and significantly accelerate osteoarthritis. Due to the lack of innervation of the articular cartilage (which enables its function), lesions of intermediate thickness often remain asymptomatic for a long time, while only irritation of the richly innervated subchondral tissue (lesions of grade III and IV according to the ICRS and Outerbridge classification) cause symptoms. Lack of vascularization determines almost no

possibility of spontaneous healing of cartilage damage. The quality of articular cartilage can be regarded as an indicator of joint well-being, while any damage to it will be a factor significantly accelerating degenerative changes [2].

Therapeutic methods for suffering from joint surface damage can be divided into conservative (physiotherapy, supplementation of glycosaminoglycans, injections of hyaluronic acid and platelet-rich plasma, administration of analgesic drugs, etc.) and a variety of surgical procedures [3]. The goal of surgical treatment is to restore articular cartilage, but unfortunately, developing a method that is reproducible and enables the restoration of a physiological tissue remains unsuccessful. The scar tissue produced by the procedures only partially corresponds histologically and biomechanically to the hyaline cartilage. The expected short-term outcomes of any treatment are pain reduction and functional improvement, whilst in the long-term, the goal is to decelerate the development of osteoarthritis [4].

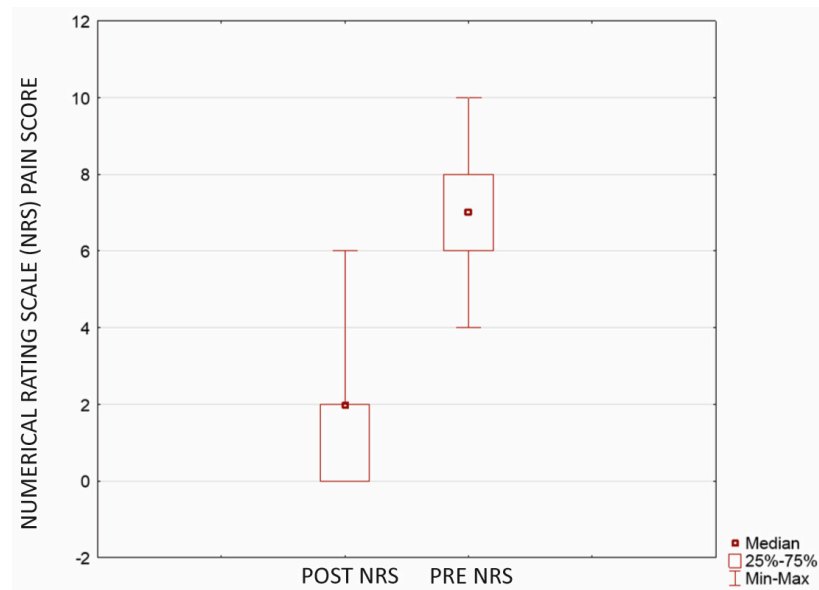
Several methods designed to reconstruct cartilage have been developed, which vary in surgical technique—some of them can be carried out using a minimally invasive arthroscopic method. It is important in the patient's recovery process whether the procedure can be performed in a single operation or has to be divided into several stages (the ACI technique as well as its derivatives are two-stage procedures, the surgeries are performed several weeks/months apart). The aim of this study was to evaluate the outcome of a one-stage reconstruction procedure that combines the microfracture technique with the use of a hyaluronate-based scaffold (HYALOFAST<sup>®</sup>, Anika Therapeutics, Inc., Bedford, MS, USA). Of note, this is a method that does not require tissue harvesting from the initially uninjured site (as is done during mosaicplasty). The purpose of the microfractures is to stimulate the subchondral layer to deliver mesenchymal cells of the bone marrow to the area being treated, while the role of the scaffold is to secure the produced superclot in place and provide favorable conditions for formation of the regenerate [5].

In recent years, there have been studies investigating the effect of vitamin D levels on joint pain, as well as its impact on the recovery process and the therapeutic effects achieved. The available literature indicates the existence of the above-mentioned relationships, hence, we also evaluated the significance of the postoperative rehabilitation and postoperative vitamin D supplementation on obtained therapeutic effects [6].

## 2. Results

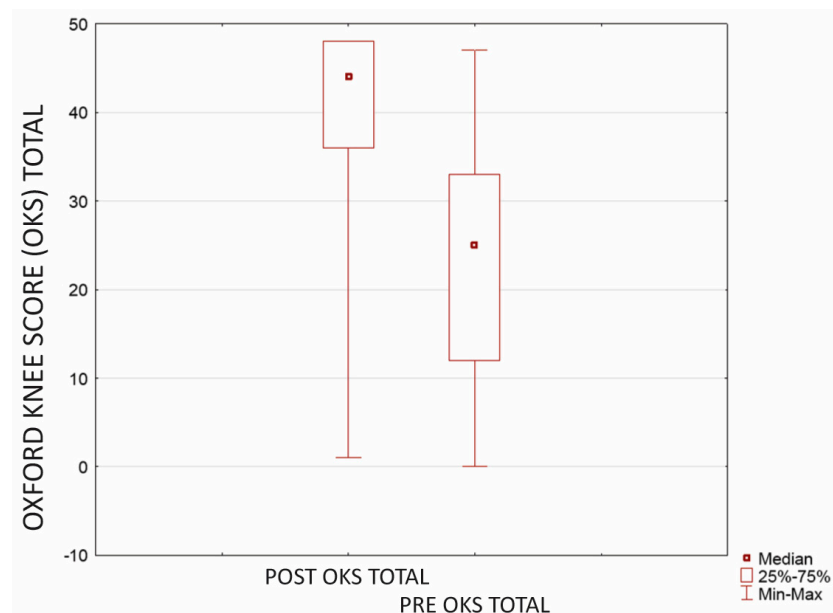
All of the 29 patients included into this study were interviewed by a clinician and asked to evaluate their current general health and functional status. The interview was conducted either during a face-to-face or tele-consultation. Each patient was asked to fulfill a questionnaire composed of pain assessment (NRS) and a complex functional evaluation (OKS and Lysholm Knee Scoring Scale). The mean evaluation time was 23.9 months after surgery (min-max 18.00–27.00 months, SD 1.84). Participants were also asked about voluntary vitamin D supplementation (this was not included in the post-operative recommendations) and the course of postoperative rehabilitation.

Our study revealed that the described procedure significantly reduces pain and improves patients' functions. The NRS score showed a statistically significant pain reduction with Wilcoxon. The preoperative mean NRS score was 7.21 ( $\pm 0.74$ ; CI = 95%; SD 1.93, median 7.00; range 4.00–10.00) versus 1.83 ( $\pm 0.76$ ; CI = 95%; SD 1.98, median 2.00; range 0.00–6.00) postoperatively ( $p < 0.0001$ ) (Figure 1).



**Figure 1.** Pain reduction showed with Numerical Rating Scale (NRS) score after microfractures and cartilage reconstruction using a hyaluronate-based membrane as a scaffold ( $p < 0.0001$ ). The mean evaluation time was 23.9 months after surgery (min-max 18.00–27.00 months, SD 1.84).

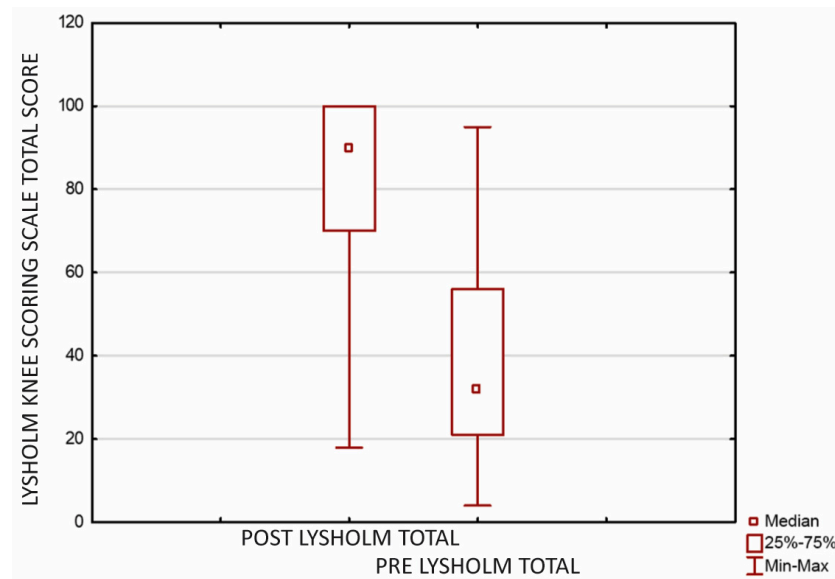
In addition to a substantial pain reduction, the results confirm a significant improvement in patients’ functioning. Functional self-assessment revealed a statistically significant improvement, evident in both ( $p < 0.0001$  in both). Before the surgery, the mean score in the OKS questionnaire was 23.1 ( $\pm 4.59$ ; CI = 95%; SD 12.30, median 25.00; range 0.00–47.00). Postoperatively, OKS improved to 40.2 ( $\pm 4.02$ ; CI = 95%; SD 10.76, median 44.00; range 1.00–48.00) (Figure 2).



**Figure 2.** Improvement in patients’ functioning with OKS questionnaire after microfractures and cartilage reconstruction using a hyaluronate-based membrane as a scaffold ( $p < 0.0001$ ). The mean evaluation time was 23.9 months after surgery (min-max 18.00–27.00 months, SD 1.84).

Statistically significant functional improvement was confirmed using the Lysholm Knee Scoring Scale as well. Before the surgery, the mean total score was 40.38 ( $\pm 9.67$ ; CI = 95%; SD 25.43, median 32.00; range 4.00–95.00), when postoperatively it improved to 82.38 ( $\pm 8.21$ ; CI = 95%; SD 21.59, median 90.00; range 18.00–100.00) (Figure 3).





**Figure 3.** Improvement in patients’ functioning assessed using the Lysholm Knee Scoring Scale after microfractures and cartilage reconstruction using a hyaluronate–based membrane as a scaffold ( $p < 0.0001$ ). The mean evaluation time was 23.9 months after surgery (min-max 18.00–27.00 months, SD 1.84).

A researcher-made original questionnaire assessed postoperative voluntary vitamin D supplementation. Although not specifically recommended by the clinician, most of the study group did supplement with vitamin D (Table 1).

**Table 1.** Voluntary vitamin D supplementation during postoperative period.

Variable 1	Value 1	No. (%)	Value 2	No. (%)	Value 3	No. (%)	Value 4	No. (%)	Value 5	No. (%)
Vitamin D supplementation	Yes	19 (65.52%)	No	10 (34.48%)						
Supplemented dose	0–1000 u/d	1 (3.45%)	1001–2000 u/d	6 (20.69%)	2001–4000 u/d	8 (27.59%)	4001–10,000 u/d	3 (10.34%)	>10,000 u/d	1 (3.45%)
Supplementation period after surgery	1 (3.45%)	2 (6.90%)	1–3 months	5 (17.24%)	3–6 months	5 (17.24%)	6–12 months	0 (0.00%)	>12 months	7 (24.14%)
Relation with a meal	on an empty stomach	4 (13.79%)	before a meal but not on an empty stomach	0 (0.00%)	during a meal	2 (6.90%)	up to 30 min after a meal	7 (24.14%)	independent from a meal	6 (20.69%)
Elimination diet	vegetarian	4 (13.79%)	vegan	0 (0.00%)	gluten-free	2 (6.90%)	lactose-free	0 (0.00%)	other	0 (0.00%)

However, no influence of supplementation in the U Mann–Whitney test was shown, either on postoperative pain ( $p = 0.474$ ) or function (postoperative Lysholm overall score,  $p = 0.573$ ; postoperative OKS,  $p = 0.816$ ).

The course of postoperative rehabilitation was self-assessed by participants of the study group (Table 2).

Similarly, no statistically significant differences in postoperative pain reduction ( $p = 0.474$ ) or function (correlation with postoperative Lysholm overall score  $p = 0.573$ ) in the U Mann–Whitney test were found.

Moreover, this study shows no gender-dependent differences, neither in preoperative nor in postoperative pain and functional scores. Pain severity, expressed by the NRS, was not gender-related, either before surgery ( $p = 0.349$ ) or after surgery ( $p = 0.584$ ). Similarly, no statistically significant differences in OKS and Lysholm scores between gender were observed either before operation ( $p = 0.074$ ;  $p = 0.357$ , respectively) or postoperatively ( $p = 0.614$ ;  $p = 0.726$ , respectively).

**Table 2.** Rehabilitation during postoperative period.

Variable 1	Value 1	No. (%)	Value 2	No. (%)	Value 3	No. (%)	Value 4	No. (%)	Value 5	No. (%)
Rehabilitation up to 12 months after surgery	Yes	29 (100%)	No	0 (00.00%)						
Gap between surgery and first rehabilitation	<2 weeks	7 (24.14%)	2–4 weeks	10 (34.48%)	4–12 weeks	10 (34.48%)	12–24 weeks	1 (3.45%)	>24 weeks	1 (3.45%)
Duration of rehabilitation	<1 month	5 (17.24%)	1–3 months	9 (31.03%)	3–6 months	8 (27.59%)	6–12 months	3 (10.34%)	>12 months	4 (13.79%)
Frequency of sessions (per week)	less than once	0 (00.00%)	once	7 (24.14%)	2 times	8 (27.59%)	3 times	11 (37.93%)	>3 times	3 (10.34%)
Types of applied treatments	physical therapy	17 (58.62%)	kinesiotherapy	12 (41.38%)	CPM	3 (10.34%)	manual therapy	17 (58.62%)	other	2 (6.90%)

### 3. Discussion

Injuries in the knee’s internal structures are considered one of the major causes of OA. Patients experiencing knee joint discomfort require proper diagnostics since damaged structures should be treated [7]. However, many intra-articular injuries do not cause substantial complaints that would lead a patient to initiate the diagnostic process. A study published by Horga et al. evaluated 3T MRIs of both knees in 115 subjects who reported no complaints or history of injury. Abnormalities were found in as many as 97% of joints, with articular cartilage damage being the most common (57% of the knees) [8].

Authors of numerous publications, summarized in a systematic review on intra-articular injuries in asymptomatic patients, came to similar findings [9–11]. Various pathologies and signs of early OA were commonly found among asymptomatic patients. Nearly a quarter of assessed knees had at least one cartilage defect. The prevalence of chondral lesions was found to increase with age and to be more frequent in females [12].

Cartilage lesions are frequently found as concomitant comorbidities in the diagnostics after an injury, for example, in joint sprains. A retrospective study on a representative ( $n > 25,000$ ) group of patients that underwent diagnostic and therapeutic arthroscopy of the knee joint (due to an acute knee injury, malfunction, or pain and other conditions) showed the presence of cartilage lesions in 60% of cases. A majority of them (65%) were low grade lesions (Outerbridge grade I and II) that were not accounted for as a main reason for complaints [13].

The risk of cartilage damage increases with the stresses on the joint, hence, professional athletes are more prone to this type of injury. Studies evaluating athletes’ joints (40% of which were NBA or NFL players) showed a significantly higher incidence of full-thickness damage compared to the general population. Interestingly, MRIs of half of the asymptomatic athletes showed full thickness chondral damage [14].

An Australian cohort study of patients with symptomatic OA proved that untreated cartilage lesions tend to progress and are associated with worsening of ailment severity over a 2-year period [15]. Moreover, a 4-year follow-up of the study group showed a 6-fold higher risk of requiring total knee arthroplasty among participants with more extensive cartilage damage [16]. Conclusions from the review of the literature by Houck et al. confirm the position that unrepaired cartilage lesions will enlarge, which is already evident at two-year follow-up. However, observations over such a period of time did not demonstrate the occurrence of radiologically overt arthritis [17].

Results obtained in this original study illustrate and prove that damage to the articular cartilage of the knee is a significant and disabling problem. Patients suffer from severe pain, their functioning is markedly limited, they are unable to participate in sport activities, and the frequent activities of daily living are significantly impaired. This research demonstrates that cartilage reconstruction with hyaluronan scaffolding is an effective therapeutic method. It is a one-stage procedure, which reduces the risk of complications and the inconvenience of multi-stage surgeries. In the vast majority of cases, it is performed arthroscopically,

without the need for arthrotomy. Reduced tissue traumatization enables a faster and more effective recovery.

The use of a standardized pain assessment tool enabled us to grade patients' pain. Subgrouping, dependent on the results of pain intensity scales, has been functioning for a long time in the treatment of oncologic patients. It is established that on an 11-point scale (0–10), scores of 0–4 correspond to mild pain, 5–6 to moderate pain, and 7–10 to severe pain [18]. The literature provides numerous adaptations of the subgrouping system for non-oncologic patients. Some of these, summarized in the literature review, set cut-off points between mild and moderate pain at 4, and between moderate and severe pain at 6 [19].

The difference in pre/postoperative pain, achieved with the described method, means a two-grade severity reduction (from severe pain to mild pain). A significant reduction in the severity of pain enables the use of drugs from the lower levels of the analgesic ladder. This means that patients can reduce or completely abandon opioid drugs. Aside from improving quality of life, minimizing the use of pain medications will significantly reduce the risk of side effects. By reducing the symptoms, appropriately selected physiotherapy may be sufficient as pain relief treatment.

Postoperative rehabilitation is an important factor in improving and refining the function of the musculoskeletal system. Interestingly, despite significant differences in either duration, frequency, and form of rehabilitation, no statistical significance was found. The improvement in function, as reported by patients, was significant. The data obtained do not diminish the relevance of postoperative rehabilitation, but prompt further research. Postoperative rehabilitation is a critical component of the therapeutic process; hence, it should be carried out according to a well thought out plan. This is particularly important for patients with high demands, such as professional athletes. The aim of treatment is to restore joint function and decelerate the progression of osteoarthritis. The pace of rehabilitation varies depending on the patient and his general and local condition. Hence, the rehabilitation protocol should not be standardized, but rather drawn up individually [20]. This study is limited, with no possibility to compare individuals that underwent a 'standardized' rehabilitation against others who did not, which may bias the results. This demands further research with patients grouped according to different rehabilitation protocols.

Due to the existing literature reports indicating an association between vitamin D and articular cartilage, we retrospectively evaluated the effect of postoperative supplementation on outcomes. We evaluated spontaneous postoperative supplementation that was not recommended by the supervising physician.

Studies on rats have shown that vitamin D supplementation has a positive effect on articular cartilage thickness, glycosaminoglycan levels, and collagen fiber density, while a vitamin D-deficient diet has a detrimental effect on knee cartilage composition, causing a significant decrease in proteoglycan content [21,22]. Vitamin D deficiency is linked to elevated proteolytic enzyme activity, while supplementation reduces metalloproteinase activity and exhibits chondroprotective effects [23]. These findings are relevant for populations in latitudes where sunlight is insufficient for endogenous vitamin D synthesis, leading to widespread deficiency [24,25]. Human studies confirm the association between vitamin D levels and cartilage thickness. An ultrasound assessment in females reveals a significant reduction in cartilage thickness with severe vitamin D deficiency (plasma vitamin D levels <10 ng/mL) [26]. Long-term vitamin D supplementation slows osteoarthritis progression, as observed in a cohort study using MRI, with effects dependent on supplementation frequency and doses [27].

In our assessment we found no statistically significant association between vitamin D supplementation and clinical improvement, as the effects were equally favorable in both subgroups of patients.

Nonetheless, these results must be interpreted with caution and a number of limitations should be considered in the light of some limitations. First, the study group was not numerous. Despite proving strong relationships, a larger sample would reduce the risk

of bias. The second limitation is the fact that, as it was a retrospective assessment, all of the obtained data were self-report. Data may be biased due to the non-remembrance of study participants. The third limitation is the varying time from surgery to data collection (patients were operated on between 2017 and 2022). The average evaluation time for the group was 23.9 months, varying for the patients operated on earliest and latest—7 months (3 patients) and 18 months (2 patients), respectively. All the other patients were evaluated 24 months after surgery. The mean evaluation time for the whole study group was 23.9 months after surgery (min-max 18.00–27.00 months, SD 1.84).

This research is also limited by the lack of data on vitamin D serum levels, hence, it cannot be determined whether it was sufficient or not, both pre- and postoperatively. Additionally, patients supplemented various vitamin D products, such that variability could bias the results. Taking the aforementioned limitations into account, it is necessary to conduct further research with a control and a study group that supplement defined doses of vitamin D homogeneously regarding health conditions affecting its absorption. It may be possible that a prospective study will result in different findings.

The results obtained in this study clearly support the effectiveness of osteochondral reconstruction using hyaluronate-based scaffolds. The achieved functional improvement and substantial pain reduction are crucial for patients' well-being. From a long-term point of view, the treatment of cartilage injuries significantly delays development of osteoarthritis. Considering the single-stage and minimally invasive nature of this procedure, the authors suggest it to be more widely used.

#### 4. Materials and Methods

In a qualitative descriptive study, we retrospectively assessed the functional outcome and pain reduction among the patients that underwent arthroscopic surgery due to osteochondral lesion of the knee. All of them were operated on in the Clinic of Orthopedics and Traumatology, University Clinical Hospital in Wrocław, between 2017–2022.

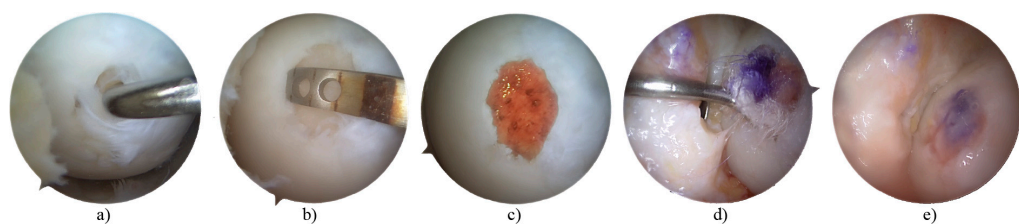
A total of 32 patients were eligible to take part in the study; finally, 29 of them consented and were included. One person was excluded because they underwent two surgeries on the same knee and the other two refused to participate. Finally, the study group counted 13 females and 16 males. At the time of the surgery study, the group age was, on average, 40.9677 years old (min-max 18–65 years, SD 14.39556) and had a BMI of 26.8227 kg/m<sup>2</sup> (min-max 19.90–36.48, SD 7476). The average time of surgery was 110.16 min (min-max 55.00–175.00 min, SD 33.39). Patients stayed at the hospital for minimum 1 and maximum 5 days (mean 2.45 days, SD 1.26).

Evaluation of the patients was performed between 2020 and 2023. Patients were evaluated after a time of at least 18 months, while the patients operated earliest were evaluated at 27 months after surgery and those operated latest were assessed at 18 months after surgery. All the other patients were evaluated 24 months after surgery. The mean evaluation time was 23.9 months after surgery (min-max 18.00–27.00 months, SD 1.84).

##### 4.1. Procedure

The procedure consisted of lesion debridement, microfractures, and cartilage reconstruction using a hyaluronate-based membrane as a scaffold (HYALOFAST<sup>®</sup>, Anika Therapeutics, Inc., Bedford, MS, USA) fixed with a tissue glue. All of the surgeries were performed arthroscopically and none of them required arthrotomy. Each surgery was performed by one of three orthopedic surgeons highly experienced in knee arthroscopy.

The first part of the surgery (joint inspection, debridement, microfractures) was performed using the wet-arthroscopy technique, whereas implantation and fixation of the scaffold were performed using the dry-arthroscopy technique (Figure 4).



**Figure 4.** Described procedure. Cartilage lesion inspection (a); debridement and measurement (b); microfractures (c); implantation of scaffold–dry arthroscopy (d); scaffold augmentation with tissue glue (e).

#### 4.2. Assessments

The study group self-assessment was based on widely used questionnaires: the Numerous Rating Scale (NRS), Oxford Knee Score (OKS), and Lysholm Knee Scoring Scale. In addition to these scales, all the participants fulfilled two questionnaires compiled specifically for this study. Those questionnaires were based on self-assessment on postoperative rehabilitation and voluntary postoperative vitamin D intake. The questionnaires were completed by the researcher during teleconsultation or a face-to-face post-operative follow-up.

Patients were asked to fulfill the NRS, OKS, and Lysholm Knee Scoring Scales twice, regarding their condition before surgery and currently.

All the medical data from the day the patients were admitted to the hospital were obtained.

#### 4.3. Analysis

Statistical analyses were performed using TIBCO Software Inc. (2017). Statistica (data analysis software system), version 13.3 PL. All analyses were performed on the total population. Descriptive analyses were used to describe the baseline characteristics. All data were analyzed for Gaussian distribution using the Shapiro–Wilk and Kolmogorov–Smirnov normality tests. The U Mann–Whitney test for two independent samples was used because values were not normally distributed. To calculate the difference between sets of pairs and analyze these differences to establish if they are statistically significantly different from one another, the Wilcoxon test was used. For correlation analyses, the Spearman’s Rho correlation test was used. In all calculations the statistical significance was considered at  $p < 0.05$ .

**Author Contributions:** Conceptualization, J.G.; methodology, M.C.-M.; software, M.C.-M.; validation, M.C.-M.; formal analysis, M.C.-M.; investigation, J.G., S.L.D. and M.D. and J.D.; resources, J.G.; data curation, S.L.D.; writing—original draft preparation, J.G.; writing—review and editing, J.G. and S.L.D.; visualization, J.G.; supervision, S.L.D.; project administration, J.G.; funding acquisition, none. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** Ethical review and approval were waived for this study due to the fact that it was a retrospective study, based on questionnaires. No data from medical files were used (lab tests, diagnostic imaging, etc.). Arthroscopic images were taken from a patient who gave written consent for use of scientific purposes.

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study. Written informed consent has been obtained from the patient(s) to publish this paper.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

## References

- Zikria, B.; Rinaldi, J.; Guermazi, A.; Haj-Mirzaian, A.; Pishgar, F.; Roemer, F.W.; Hakky, M.; Sereni, C.; Demehri, S. Lateral patellar tilt and its longitudinal association with patellofemoral osteoarthritis-related structural damage: Analysis of the osteoarthritis initiative data. *Knee* **2020**, *27*, 1971–1979. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ayariga, J.A.; Huang, H.; Dean, D. Decellularized Avian Cartilage, a Promising Alternative for Human Cartilage Tissue Regeneration. *Materials* **2022**, *15*, 1974. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Wang, Z.; Wang, R.; Xiang, S.; Gu, Y.; Xu, T.; Jin, H.; Gu, X.; Tong, P.; Zhan, H.; Lv, S. Assessment of the effectiveness and satisfaction of platelet-rich plasma compared with hyaluronic acid in knee osteoarthritis at minimum 7-year follow-up: A post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2022**, *10*, 1062371. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Kraeutler, M.J.; Aliberti, G.M.; Scillia, A.J.; McCarty, E.C.; Mulcahey, M.K. Microfracture Versus Drilling of Articular Cartilage Defects: A Systematic Review of the Basic Science Evidence. *Orthop. J. Sport. Med.* **2020**, *8*, 2325967120945313. [[CrossRef](#)]
- Gryglewicz, J.B.; Łukasz Dragan, S.A. Ortopedii Traumatologii Narządu Ruchu dla Dorosłych Dzieci, K. Review of Surgical Management Techniques for Osteochondral Lesions. *Ortop. Traumatol. Rehabil.* **2023**, *25*, 157–163. [[CrossRef](#)]
- Kuyucu, E.; Çabuk, H.; Güler, Y.; Çabuk, F.; Kiliç, E.; Bülbül, M. Can Intra-articular 1 $\alpha$ , 25-Dihydroxyvitamin D3 Administration Be Therapeutic in Joint Cartilage Damage? Může intraartikulárně aplikovaný 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D3 působit terapeuticky u poškození kloubní chrupavky? *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* **2020**, *87*, 90–94. [[CrossRef](#)]
- Muthuri, S.G.; McWilliams, D.F.; Doherty, M.; Zhang, W. History of knee injuries and knee osteoarthritis: A meta-analysis of observational studies. *Osteoarthr. Cartil.* **2011**, *19*, 1286–1293. [[CrossRef](#)]
- Horga, L.M.; Hirschmann, A.C.; Henckel, J.; Fotiadou, A.; Di Laura, A.; Torlasco, C.; D’Silva, A.; Sharma, S.; Moon, J.C.; Hart, A.J. Prevalence of abnormal findings in 230 knees of asymptomatic adults using 3.0 T MRI. *Skelet. Radiol.* **2020**, *49*, 1099–1107. [[CrossRef](#)]
- Laprade, R.F.; Burnett, Q.M.; Veenstra, M.A.; Hodgman, C.G. The Prevalence of Abnormal Magnetic Resonance Imaging Findings in Asymptomatic Knees. *Am. J. Sports Med.* **1994**, *22*, 739–745. [[CrossRef](#)]
- Peers, S.C.; Maerz, T.; Baker, E.A.; Shetty, A.; Xia, Y.; Puwal, S.; Marcantonio, D.; Keyes, D.; Guettler, J. T1 $\rho$  magnetic resonance imaging for detection of early cartilage changes in knees of asymptomatic collegiate female impact and nonimpact athletes. *Clin. J. Sport Med.* **2014**, *24*, 218–225. [[CrossRef](#)]
- Stahl, R.; Luke, A.; Ma, C.B.; Krug, R.; Steinbach, L.; Majumdar, S.; Link, T.M. Prevalence of pathologic findings in asymptomatic knees of marathon runners before and after a competition in comparison with physically active subjects—A 3.0 T magnetic resonance imaging study. *Skelet. Radiol.* **2008**, *37*, 627–638. [[CrossRef](#)]
- Culvenor, A.G.; Øiestad, B.E.; Hart, H.F.; Stefanik, J.J.; Guermazi, A.; Crossley, K.M. Prevalence of knee osteoarthritis features on magnetic resonance imaging in asymptomatic uninjured adults: A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Sports Med.* **2019**, *53*, 1268–1278. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Widuchowski, W.; Widuchowski, J.; Trzaska, T. Articular cartilage defects: Study of 25,124 knee arthroscopies. *Knee* **2007**, *14*, 177–182. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Flanigan, D.C.; Harris, J.D.; Trinh, T.Q.; Siston, R.A.; Brophy, R.H.; Flanigan, D.C.; Harris, J.D.; Trinh, T.Q.; Siston, R.A.; Brophy, R.H. Prevalence of Chondral Defects in Athletes’ Knees: A Systematic Review. *Med. Sci. Sport. Exerc.* **2010**, *42*, 1795–1801. [[CrossRef](#)]
- Davies-Tuck, M.L.; Wluka, A.E.; Wang, Y.; Teichtahl, A.J.; Jones, G.; Ding, C.; Cicuttini, F.M. The natural history of cartilage defects in people with knee osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* **2008**, *16*, 337–342. [[CrossRef](#)]
- Wluka, A.E.; Ding, C.; Jones, G.; Cicuttini, F.M. The clinical correlates of articular cartilage defects in symptomatic knee osteoarthritis: A prospective study. *Rheumatology* **2005**, *44*, 1311–1316. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Houck, D.A.; Kraeutler, M.J.; Belk, J.W.; Frank, R.M.; Mccarty, E.C.; Bravman, J.T. Do Focal Chondral Defects of the Knee Increase the Risk for Progression to Osteoarthritis? A Review of the Literature. *Orthop. J. Sports Med.* **2018**, *6*, 2325967118801931. [[CrossRef](#)]
- Serlin, R.C.; Mendoza, T.R.; Nakamura, Y.; Edwards, K.R.; Cleeland, C.S. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain* **1995**, *61*, 277–284. [[CrossRef](#)]
- Boonstra, A.M.; Preuper, H.R.S.; Balk, G.A.; Stewart, R.E. Cut-off points for mild, moderate, and severe pain on the visual analogue scale for pain in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain* **2014**, *155*, 2545–2550. [[CrossRef](#)]
- Mithoefer, K.; Hambly, K.; Logerstedt, D.; Ricci, M.; Silvers, H.; Villa, S. Della Current concepts for rehabilitation and return to sport after knee articular cartilage repair in the athlete. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* **2012**, *42*, 254–273. [[CrossRef](#)]
- Szychlińska, M.A.; Imbesi, R.; Castrogiovanni, P.; Guglielmino, C.; Ravalli, S.; Rosa, M.D.; Musumeci, G. Assessment of Vitamin D Supplementation on Articular Cartilage Morphology in a Young Healthy Sedentary Rat Model. *Nutrients* **2019**, *11*, 1260. [[CrossRef](#)]
- Pascual-Garrido, C.; Angeline, M.E.; Ma, R.; Chahla, J.; Voigt, C.; Deng, X.H.; Nguyen, J.; Warren, R.F.; Rodeo, S.A. Low Levels of Vitamin D have a Deleterious Effect on the Articular Cartilage in a Rat Model. *HSS J.* **2016**, *12*, 150–157. [[CrossRef](#)]
- Li, S.; Niu, G.; Dong, X.N.; Liu, Z.; Song, C.; Leng, H. Vitamin D inhibits activities of metalloproteinase-9/-13 in articular cartilage in vivo and in vitro. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* **2019**, *65*, 107–112. [[CrossRef](#)]
- van der Wielen, R.P.J.; de Groot, L.C.P.G.M.; van Staveren, W.A.; Löwik, M.R.H.; van den Berg, H.; Haller, J.; Moreiras, O. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* **1995**, *346*, 207–210. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Holick, M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* **2007**, *357*, 266–281. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

26. Malas, F.Ü.; Kara, M.; Aktekin, L.; Ersöz, M.; Özçakar, L. Does vitamin D affect femoral cartilage thickness? An ultrasonographic study. *Clin. Rheumatol.* **2014**, *33*, 1331–1334. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Joseph, G.B.; McCulloch, C.E.; Nevitt, M.C.; Neumann, J.; Lynch, J.A.; Lane, N.E.; Link, T.M. Associations Between Vitamins C and D Intake and Cartilage Composition and Knee Joint Morphology Over 4 Years: Data From the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res.* **2020**, *72*, 1239–1247. [[CrossRef](#)]

**Disclaimer/Publisher’s Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

## 6. Dyskusja

Możliwości przyczynowego leczenia dolegliwości spowodowanych chondromalacją i wczesną OA są obecnie szerokie, a ich efekty gruntownie przebadane. Są skuteczną i bezpieczną alternatywą dla leczenia objawowego, umożliwiają powrót do aktywności fizycznej i przeciwdziałanie ogólnoustrojowej kaskadzie skutków choroby zwyrodnieniowej.

Skutecznymi i jednocześnie bezpiecznymi lekami, które przynoszą dobre efekty w leczeniu dolegliwościach bólowych spowodowanych wczesną chorobą zwyrodnieniową są preparaty oparte na glikozaminoglikanach - przede wszystkim są to siarczan chondroityny (CS) i siarczan glukozaminy (GS) - należące do leków SYSADOA.<sup>42</sup> CS i GS są w organizmie substratami wykorzystywanymi do syntezy proteoglikanów, które są kluczowe do zapewnienia odpowiednich właściwości biomechanicznych chrząstki stawowej. CS jest organicznym związkiem chemicznym utworzonym z powtarzających się estrów siarczkowych N-acetylogalaktozaminy oraz kwasu glukuronowego, zaś GS jest siarczkowym estrem powstałego z glukozy aminocukru.

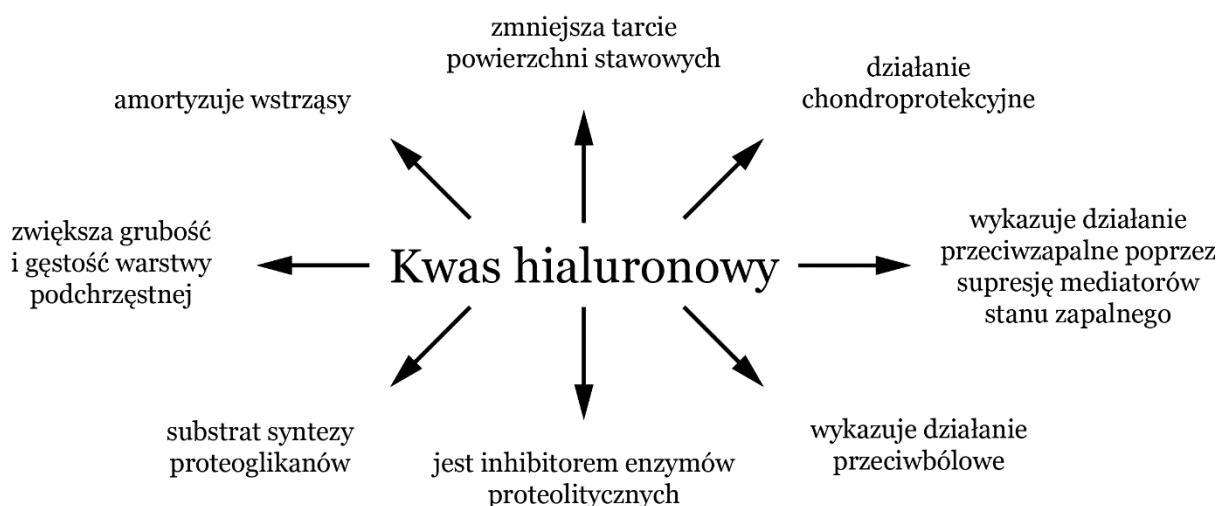
Przeprowadzono liczne badania nad działaniem, skutecznością i bezpieczeństwem leków z grupy SYSADOA. CS jest substancją o potwierdzonej skuteczności, znikomym odsetku działań niepożądanych i wielokierunkowym działaniu. Chondroityna jest istotnym składnikiem agrekanu - najdłuższego proteoglikanu w chrząstce stawowej, a jej rolą jest nadanie chrząstce sprężystości i odporności na nacisk. Suplementacja CS prowadzi do zmniejszenia apoptozy chondrocytów, zwiększenia produkcji proteoglikanów, a także ogranicza działanie enzymów proteolitycznych (MMP). W badaniach in-vitro wykazano również jej przeciwdziałanie cytokinom prozapalnym.<sup>43</sup> Interesujące są wyniki wielośrodkowego badania kohortowego opublikowanego w 2021 roku, w którym wykazano istotnie zmniejszone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych u chorych stosujących CS.<sup>44</sup> Badania oceniające bezpieczeństwo CS oceniają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych na porównywalne do placebo, co jest znaczną zaletą w porównaniu do licznych możliwych działań niepożądanych wywołanych stosowaniem leków z grupy NLPZ.<sup>45</sup> Autorzy wielośrodkowego badania oceniali skuteczność i bezpieczeństwo połączenia CS+GS w porównaniu od celekoksybu. Wyniki były równie zadowalające w obu grupach, zaś ilość działań niepożądanych porównywalnie niska.<sup>46</sup>

Wyniki badań nad skutecznością GS są niejednoznaczne. Część autorów wskazuje, że siarczan glukozaminy istotnie spowalnia postęp choroby zwyrodnieniowej, co jest wyrażane spowolnieniem zwężenia szpary stawowej w badaniu RTG, natomiast inni wskazują na



rozbieżności w wynikach.<sup>47,48</sup> Metaanaliza Eriksena i wsp. wskazuje, że jedynie w części badań włączonych do metaanalizy udowodniono pozytywny efekt w redukcji bólu i poprawie sprawności, co autorzy metaanalizy uzależniają od producenta leków. Stwierdzono zauważalne różnice pomiędzy skutecznością różnych preparatów GS. Autorzy badań oceniający skuteczność produktów łączących CS i GS dochodzą do podobnych wniosków - nie stwierdzają istotnie lepszych efektów w porównaniu do stosowania wyłącznie CS lub GS.<sup>49-51</sup>

Dostawowe iniekcje kwasu hialuronowego są skuteczną oraz bezpieczną, a przez to popularną, metodą leczenia OA. Kwas hialuronowy jest kluczowym składnikiem chrząstki stawowej, ponieważ za pośrednictwem tzw. białka łączącego (*link protein*) umożliwia niekonwalencyjne przyłączanie kolejnych cząsteczek agrekanu, czego efektem jest sprężysta i wytrzymała na odkształcenia chrząstka szklista. Na rynku dostępne jest wiele preparatów kwasu hialuronowego, które różnią się masą cząsteczkową (wyrażona w daltonach, [D]) oraz stopniem usieciowania. Te właściwości warunkują różne zastosowania (iniekcje dostawowe, okołostęgniaste) oraz sposób w jaki powinny być podawane (iniekcje jednokrotne lub wielokrotne). Należy podkreślić, że nie istnieje jeden uniwersalny kwas hialuronowy, możliwy do zastosowania we wszystkich wskazaniach. Preparat ten powinien być zawsze dobierany indywidualnie, jego skład dopasowany do zaawansowania choroby zwyrodnieniowej stawu i do oczekiwań funkcjonalnych pacjenta.



Rycina 1. Mechanizm działania dostawowych iniekcji HA jest wielokierunkowy, co podsumowano na podstawie przeglądu systematycznego Altman et al..<sup>52</sup>

Chrząstka stawowa po iniekcji HA staje się bardziej sprężysta i uwodniona, co potwierdzają badania oceniające jej strukturę w USG w okresie do 6 miesięcy po iniekcji.<sup>53</sup> Jest to skuteczna forma leczenia u pacjentów w wieku produkcyjnym, mająca realny wpływ na odsunięcie w

czasie alloplastyki stawu kolanowego.<sup>54,55</sup> Autorzy podają odsunięcie w czasie alloplastyki stawu kolanowego u pacjentów poddawanych iniekcjom HA o okres od kilku miesięcy do nawet ponad 3 lat.<sup>56,57</sup> HA może być z powodzeniem stosowany u młodych pacjentów z uszkodzeniami śródstawowymi, zaś podany okołooperacyjnie poprawia efekt terapeutyczny.<sup>58</sup> Efekt iniekcji jest porównywalny do kortykosteroidów, jednak działanie rozpoczyna się później i trwa dłużej.<sup>59,60</sup>

Autorzy metaanaliz i przeglądów systematycznych oficjalnych wytycznych dotyczących leczenia OA stawów kolanowych wskazują na znaczące rozbieżności i brak konsensualnych wskazań.<sup>61,62</sup> Duże towarzystwa ortopedyczne i reumatologiczne różnią się opinią dotyczącą zasadności rutynowego stosowania iniekcji HA w leczeniu gonartrozy. AAOS w swoich zaleceniach z 2022 roku określa wskazanie do iniekcji kwasu hialuronowego jako umiarkowane (*moderate*), nie rekomendując ich rutynowego stosowania.<sup>63</sup> Włoskie Towarzystwo Ortopedii i Traumatologii (SIOT) zalecają stosowanie kwasu hialuronowego w przypadku przewlekłych dolegliwości spowodowanych OA (iniekcje PRP jako leczenie II wyboru), zaś w przypadku ostrych dolegliwości rekomendują iniekcje sterydowe.<sup>64</sup> Znaczące różnice znajdują się w sformułowanych przez Międzynarodowe Towarzystwo Badań Nad Chorobą Zwyródnieniową (ang. Osteoarthritis Research Society International; OARSI) i Amerykańską Szkołę Reumatologii (ang. American College of Rheumatology; ACR) wytycznych z 2019 roku dot. leczenia OA. OARSI rekomenduje iniekcje HA, jednocześnie silnie odradzając stosowania SYSADOA, NLPZ i opioidów. ACR silnie odradza dostawowe podawanie HA, jednocześnie zalecając dostawowe stosowanie sterydów, doustne stosowanie NLPZ, powierzchniowe stosowanie kapsaicyny, również nie zaleca stosowania SYSADOA.<sup>65</sup> Polskie Towarzystwo Ortopedii i Traumatologii nie wydało oficjalnych wytycznych leczenia OA i uszkodzeń chrząstki stawowej stawów kolanowych.

Osocze bogatopłytkowe jest kolejną formą leczenia ortobiologicznego. Jest to preparat autologiczny, przygotowany z własnej krwi pacjenta. Osocze bogatopłytkowe jest frakcją krwi, która po dodaniu cytrynianu wapnia poddana jest mechanicznej obróbce (wirowanie), co prowadzi do separacji czynników morfotycznych krwi i osocza. Po odwirowaniu dochodzi do warstwowego ułożenia się składników krwi - na dnie spoczywają erytrocyty, nad nimi krwinki białe (tworzące tzw. kożuch leukocytarny), nad którym znajdują się płytki krwi, zaś na wierzchu warstwa przejrzystego osocza. Preparat może zostać przygotowywany w przeznaczonym do tego zestawie lub w warunkach laboratoryjnych, np. w centrum krwiodawstwa. Dodanie cytrynianu wapnia i proces wirowania powoduje tzw. aktywację

trombocytów, co prowadzi do wzrostu ilości czynników wzrostu oraz cytokin prozapalnych, które po iniekcji wspomagają procesy naprawcze tkanek.<sup>66</sup> Pobranie osocza krwi bezpośrednio z nadkośćnicy leukocytarnej umożliwia uzyskanie stężenia trombocytów przekraczającego stężenie w krwi żyłnej. Osocze bogatopłytkowe to filtrat autologicznej krwi, w którym zagęszczenie płytek wynosi co najmniej 2-3 krotność w krwi pełnej, inna definicja określa ilość płytek w 1 mm<sup>3</sup> osocza na co najmniej 1x10<sup>6</sup>.<sup>67</sup> Zależnie od sposobu obróbki mechanicznej (czasu odwirowania, obrotów oraz sposobu pobrania preparatu z próbki), możliwe jest uzyskanie 4 rodzajów preparatów - osocza bogatopłytkowego (PRP) oraz osocza ubogopłytkowego (PPP), gdzie dodatkową zmienną jest ilość leukocytów (wyróżniamy osocze bogatoleukocytarne i ubogoleukocytarne). Osocze bogatopłytkowe znajduje szerokie zastosowanie w ortopedii, neurochirurgii, medycynie regeneracyjnej i innych. Zależnie od zamierzonego efektu, właściwości stosowanego filtratu różnią się. Najlepszy efekt terapeutyczny w leczeniu OA daje zastosowanie PRP ubogoleukocytarnej - LP-PRP.<sup>68</sup>

Uzyskane zagęszczenie trombocytów zależy od ich pierwotnego stężenia w krwi żyłnej, ilości pobranej krwi, sposobu i czasu wirowania. Zestawy komercyjne umożliwiają uzyskanie znacznie mniejszego zagęszczenia płytek krwi w porównaniu do PRP odwirowanego w warunkach laboratoryjnych, zaś uzyskane wyniki znacznie różnią się pomiędzy producentami.<sup>69</sup> Uzyskane zagęszczenie trombocytów jest istotne, zaś zależność efektu terapeutycznego od ich ilości została udowodniona.<sup>70</sup>

Brak jednoznacznych wskazań do stosowania HA i PRP powoduje trudności w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii OA. W dostępnym piśmiennictwie są liczne publikacje porównujące efekt terapeutyczny uzyskany poprzez zastosowanie HA, PRP oraz obu metod jednocześnie. Choć wyniki nie są jednakowe, wielu autorów wskazywało wyższość PRP nad HA, zaś zastosowanie obu terapii jednocześnie dawało najlepszy efekt, który utrzymywał się dłużej.<sup>71-73</sup> Autorzy badań randomizowanych wykazali, że uzyskany efekt terapeutyczny można poprawić, powtarzając iniekcje kilkakrotnie.<sup>74</sup> Zgodnie z konsensusem ESSKA-ICRS opublikowanym w lipcu 2024 roku, iniekcje PRP są rekomendowane dla pacjentów poniżej 80 r.ż. z OA stopnia 0-III wg klasyfikacji Kellgren-Lawrence, zaś niezalecane w stopniu IV.<sup>75</sup>

Nieleczone uszkodzenia chrząstki stawowej prowadzą do przedwczesnego rozwinięcia choroby zwyrodnieniowej oraz jej ogólnoustrojowych następstw. Największe towarzystwa zajmujące się leczeniem uszkodzeń śródstawowych, tj. ICRS, ESSKA oraz OARSI, zdecydowanie zalecają działania prewencyjne i leczenie przyczyny, zanim jedyną możliwością będzie alloplastyka stawu. Pierwsze próby leczenia uszkodzeń powierzchni stawowych miały miejsce

w latach 50 XX wieku. Przez minione siedem dekad inżynieria biomedyczna dokonała ogromnego rozwoju, nie tylko ulepszając narzędzia i techniki operacyjne, ale opracowując biomateriały drukowane na drukarkach 3D, przygotowane dla konkretnego pacjenta i gotowe do wszczepienia.

Opisane we wstępie techniki operacyjne różnią się wskazaniami, nie istnieje technika, która będzie odpowiednia do zaopatrzenia każdego typu uszkodzenia. Kluczowe są powierzchnia uszkodzonej tkanki, jej głębokość, a także rozległość i ilość ognisk uszkodzenia. Niestety, chirurgia rekonstrukcyjna stawów nadal pozostaje bezsilna wobec niektórych uszkodzeń i zaawansowanej artrozy. Jałowe martwice stawów będące wynikiem chemioterapii lub rozległe ubytki chrząstki w wyniku oddzielającej martwicy chrząstki-kostnej (ang. *osteochondrosis dissecans*, OCD) są obecnie problemami, w których zastosowanie dostępnych metod nie zawsze daje zadowalające efekty. W części przypadków pozwala jednak na odsunięcie w czasie endoprotezoplastyki stawu co ma istotne znaczenie zwłaszcza u ludzi młodych.

Na chwilę obecną, jedynym skutecznym rozwiązaniem w zaawansowanych zwyrodnieniach stawowych jest endoprotezoplastyka stawu, która nawet wykonana zgodnie z najlepszą wiedzą, nie zastąpi fizjologicznego stawu i w po czasie będzie wymagać kolejnych operacji.

Duży wachlarz dostępnych metod, zróżnicowanie stopnia trudności ich przeprowadzenia oraz szeroka rozpiętość kosztów, dają możliwość dostosowania sposobu leczenia do pacjenta. Nie wszystkie techniki leczenia są dostępne w poszczególnych krajach, co spowodowane jest obwarowaniami prawnymi i wykluczeniami z finansowania. Skutkiem powyższych są różnice w częstości stosowania danej metody w zależności od regionu. Dla przykładu, membrany hialuronowe (np. badany przez nasz zespół Hyalofast produkowany przez Anika Therapeutics, Inc.) nie są stosowane w Stanach Zjednoczonych ze względu na brak dopuszczenia przez FDA. 30 maja 2023 ukończono 3. fazę badań klinicznych nad Hyalofast, planowany termin zakończenia badań i wydania zgody przez FDA szacowany jest na 2025 rok. Będzie to moment przełomowy dla amerykańskiej chirurgii rekonstrukcyjnej stawów, gdzie obecnie najczęściej stosowanymi technikami są ACI, przeszczepy chrząstki-kostne (np. mozaikoplastyka) oraz techniki stymulacji szpiku (np. mikrołamania). Każda z powyższych metod ma swoje zalety, ale również wady, których membrany hialuronowe wydają się być pozbawione. Ich zastosowanie pozwala na jednoetapowe leczenie, korzystne ekonomicznie, niewymagające uszkodzania zdrowych tkanek. Możliwość przeprowadzenia zabiegu jednoetapowo, w technice artroskopowej, znacznie zmniejsza traumatyzację tkanek, pozwalając na wczesną rehabilitację i uniknięcie następstw artrotomii. Wyniki pacjentów dopuszczonych do pełnego obciążania

kończyny operowanej już w kolejnym dniu po zabiegu były zadowolające i istotnie przyspieszały rehabilitację. Umożliwia to szybki powrót do aktywności fizycznej, również na poziomie profesjonalnym.<sup>76</sup> Nie jest to technika wolna od wad - zdarzają się przypadki przerostu regeneratu, co wymaga reoperacji.<sup>77</sup> Nieliczni autorzy oceniali histologicznie tkankę regeneratu po operacjach z zastosowaniem matryc hialuronowych - była to chrząstka szklista połączona z chrząstką włóknistą.<sup>78</sup>

Restrykcje dotyczące stosowania membran hialuronowych m.in. w Stanach Zjednoczonych skutkują ograniczoną ilością publikacji oceniających efekt terapeutyczny zabiegów w obrębie stawu kolanowego z ich wykorzystaniem. Autorzy najczęściej określają procedurę łączącą mikroślamania z zastosowaniem matrycy hialuronowej jako "AMIC". Nie jest to określenie w pełni prawidłowe, ponieważ nazwa AMIC® jest zarejestrowanym znakiem towarowym Ed. Geistlich Söhne AG dla zabiegów wykorzystujących membranę kolagenową Chondro-Gide®.

Znaczna część publikacji oceniających procedury naprawcze z wykorzystaniem membran pochodzi z włoskich ośrodków. Większa ilość dostępnych badań opisuje wyniki stosowania membran kolagenowych. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono analizy porównawczej wyników operacji z zastosowaniem membran hialuronowych i kolagenowych.

Gobbi i współautorzy wielokrotnie publikowali wyniki badań oceniających zabiegi rekonstrukcyjne z użyciem matryc (hialuronowych oraz kolagenowych), ocenianych w ujęciu kilkuletnim oraz porównywanym m.in. z zastosowaniem wyłącznie mikroślamań. Autorzy porównali mikroślamania z jednoetapową artroskopową rekonstrukcją z zastosowaniem membrany Hyalofast oraz koncentratu szpiku kostnego, pobranego śródoperacyjnie z talerza biodrowego pacjenta. Procedurę operacyjną opisano w 2016 roku.<sup>79</sup> Do badania włączono 50 pacjentów (średni wiek 45 lat), z uszkodzeniami IV stopnia. Stan zdrowia pacjentów oceniany był kilkakrotnie za pomocą kwestionariuszy IKDC, KOOS, Tegner Activity Scale (TAS) oraz LKSS. Po 2 latach od operacji istotną statystycznie poprawę uzyskano w obu grupach pacjentów, jednak wyniki w grupie badanej były istotnie lepsze. Po 5 latach od operacji stwierdzono istotne pogorszenie się funkcjonowania pacjentów leczonych wyłącznie mikroślamaniami, czego nie odnotowano w grupie badanej.<sup>80</sup> Pacjentów z grupy badanej oceniono ponownie po 8 latach od operacji - utrzymywała się istotna poprawa w stosunku do oceny przedoperacyjnej. Ponieważ średnia wieku grupy badanej wynosiła 48,5 roku, autorzy uważają, że zastosowanie opisywanej metody u pacjentów młodszych umożliwi uzyskanie jeszcze lepszych efektów terapeutycznych. Autorzy przeprowadzili badanie porównujące efekty terapeutyczne na równolicznych grupach osób >45 r.ż. oraz <45 r.ż. (w obu grupach

n=20), które wykazało brak istotnych różnic zależnych od wieku operowanych. Wykazano, że uzyskany efekt jest zależny od rozmiaru i ilości uszkodzeń. Większości badanych wykonano kontrolny MR po roku od operacji, gdzie uwidoczniło integrację regeneratu z otaczającą tkanką u 93% ocenianych (w obu grupach), zaś wypełnienie ubytku >50% stwierdzono u 81% osób <45 r.ż. oraz 71% osób >45 r.ż. (różnice nieistotne statystycznie). U pięciu pacjentów wykonano badanie histologiczne tkanki regeneratu - u 4. tkanka była określona jako prawidłowa/niemal prawidłowa, u 1. jako nieprawidłowa (ocena wg skali oceny regeneratu ICRS).<sup>81</sup>

Quiceno et al. ocenili wyniki operacji uszkodzeń chrząstki IV stopnia wykonanych u 50 pacjentów (Mfx + Hyalofast). Uzyskany efekt był oceniany na podstawie kwestionariusza IKDC, które pacjenci wypełniali przed operacją i kilkakrotnie w okresie pooperacyjnym (obserwację prowadzono przez 32 miesiące od zabiegu). Pacjenci deklarowali istotną poprawę odczuwaną pomiędzy punktami początkowym i końcowym badania (średnia różnica 36.4; 95% CI, 29.1–43.7;  $p < 0.001$ ). Autorzy stwierdzili negatywną korelację pomiędzy wiekiem pacjentów i uzyskaną poprawą, zaś nie stwierdzili istotnych różnic zależnych od ilości i wielkości uszkodzeń oraz czasu od urazu do operacji.<sup>36</sup> Podobne badanie przeprowadzili Andrew Chia Chen Chou i wsp. na grupie 22 pacjentów, którzy również stwierdzili istotną poprawę wg IKDC w okresie 6 i 24 miesięcy po operacji.<sup>82</sup>

Tan i wsp. również oceniali wyniki zastosowania połączenia mikroślamań i membrany Hyalofast w leczeniu uszkodzeń chrząstki IV stopnia oraz współistniejącymi uszkodzeniami śródstawowymi. Pacjenci byli oceniani przy pomocy kwestionariusza KOOS. W podgrupie badanej (jedynie Mfx + Hyalofast), stwierdzono istotną poprawę w zakresie objawów, bólu i codziennego funkcjonowania, bez istotności w zakresie jakości życia oraz aktywności sportowej. Ograniczeniem badania jest niewielka podgrupa (włączono do badania 10 osób, ostateczną ocenę po 3 latach przeprowadzono jedynie u 5 osób). U 2 badanych wykonano kontrolny MR stawu operowanego, w którym uwidoczniło wykształcenie regeneratu heterogenicznego w stosunku do otaczającej chrząstki szklistej.<sup>78</sup>

Zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz poprawa funkcji stawu operowanego, uzyskane przez wyżej cytowanych autorów są zbieżne z wynikami uzyskanymi w badaniu opisanym w Publikacji III. Stosowane metody oceny również są podobne lub jednakowe (ewaluacja wyniku oparta na kwestionariuszach wypełnianych przez pacjentów). Potwierdza to właściwą metodykę przeprowadzonego przez Autora badania oraz uzyskane wyniki. Ocenę po ok. 24 miesiącach również można uznać za typowy okres dla analizy efektu terapeutycznego.

Autorzy często oceniają daną metodę, porównując jej efekty do mikrołzamań. Sofu i wsp. porównali wyniki 2 grup pacjentów w okresie 2-letnim - grupa badana poddana była zabiegowi MFX połączonym z membraną hialuronową, grupa kontrolna wyłącznie MFX. Grupy były podobnie liczne (n1=19, n2=24), oceniano wyniki skalami TAS, LKSS, VAS oraz w MR w protokole MOCART. Wyniki uzyskane we wszystkich skalach przez pacjentów z grupy badanej były istotnie lepsze od grupy kontrolnej zarówno po 12 i 24 miesiącach od operacji. W badaniu MR całkowite wypełnienie opracowanego uszkodzenia stwierdzono u 36,8% pacjentów z grupy badanej i 16,6% pacjentów z grupy kontrolnej (istotna statystycznie różnica).<sup>83</sup>

Jak opisano we wstępie tej rozprawy, badania oceniające wpływ witaminy D na chrząstkę stawową są nieliczne, jednak ich wyniki są obiecujące. Mechanizmy działania witaminy D na chrząstkę stawową, m.in. poprzez supresję metaloproteinaz zostały wykazane. Dostępne są wyniki badania kohortowego z bazy danych badań Osteoarthritis Initiative (OAI), gdzie oceniono wpływ suplementacji witaminy D na struktury wewnętrzne stawów kolanowych. Do badania włączono ponad 1700 osób, u których oceniono MR prawych stawów kolanowych pacjentów wykonanych na początku badania i porównano je z kontrolnym MR wykonanym po 4 latach. Pacjentów podzielono na podgrupy badane zależnie od suplementowanych dawek witaminy D. Wykazano, że progresja degeneracji stawu kolanowego, oceniana wg WOMBS, była istotnie mniejsza wśród osób systematycznie przyjmujących witaminę D. Badacze wykazali, że minimalną skuteczną dawką jest 300 IU (jednostek międzynarodowych) co najmniej 4-6 razy w tygodniu lub w dawce 400 IU 1-3 razy w tygodniu.<sup>84</sup> Do zbieżnych wniosków doszli autorzy badania przeprowadzonego na Tasmanii, którzy skontrolowali rezonansem magnetycznym stawy kolanowe ponad 350 osób. W badaniu udowodniono wpływ prawidłowego poziomu osoczowej witaminy D oraz ekspozycji na słońce na spowolnienie utraty objętości chrząstki stawowej.<sup>85</sup> Potwierdza to badanie Purushottam i wsp., którzy porównywali pacjentów z OA stawów kolanowych III i IV stopnia wg KL oraz pacjentów bez cech OA. Oceniano poziom metaloproteinazy 13 (MMP-13) oraz poziom witaminy D. Wykazano, że poziom MMP-13 istotnie różni się pomiędzy grupami badanymi i grupą kontrolną, zarówno w krwi obwodowej oraz w płynie stawowym. Poziom witaminy D w osoczu był istotnie niższy wśród pacjentów z grupy badanej, zaś wszyscy pacjenci z cechami OA chorowali na niedobór wit. D (średnia wartość  $11.6 \pm 3.6$  ng/mL; w grupie kontrolnej  $20.4 \pm 6.0$  ng/mL,  $p < 0,001$ ).<sup>86</sup> Autorzy opublikowanego 25 lat temu badania wykazali, że niedobór wit. D związany jest z szybszą progresją zmian zwyrodnieniowych. Powyższy wniosek był

wynikiem analizy porównawczej radiogramów stawów biodrowych 237 pacjentów, wykonanych w odstępie 8 lat.<sup>87</sup> Do przeciwnych wniosków doszli Arden i wsp. w podwójnie zaślepionym badaniu randomizowanym, do którego włączono 474 osoby powyżej 50 r.ż. z rozpoznaniem gonartrozy. Po 3 latach nie wykazano istotnej różnicy w progresji zwężenia szpary stawowej pomiędzy grupą badaną (800 IU wit. D dziennie) i grupą kontrolną (placebo). Nie wykazano również wpływu na odczuwane dolegliwości bólowe, funkcję stawu ani sztywność.<sup>88</sup> Sanghi i wsp. przeprowadzili podobne badanie na grupie 107 osób, gdzie różnica była niewielka, jednak statystycznie istotna.<sup>89</sup> Felson i wsp. opublikowali w 2007 roku wyniki oceny wpływu wit. D na progresję gonartrozy wśród pacjentów z dwóch dużych badań populacyjnych - Framingham Osteoarthritis Study oraz Boston Osteoarthritis of the Knee Study (BOKS). Grupa badana liczyła około 1000 uczestników, ocenę radiologiczną przeprowadzono w odstępie średnio 9 lat. Nie wykazano związku pomiędzy niedoborem witaminy D a progresją OA w porównaniu do grupy kontrolnej. Za warunek włączenia do grupy badanej autorzy przyjęli osoczowy poziom wit. D <20 ng/ml. Paradoksalnie MR porównawcze wykonane u uczestników badania BOKS wykazało częstsze występowanie utraty objętości chrząstki stawowej u pacjentów z prawidłowym poziomem witaminy D.<sup>90</sup> W badaniu przeprowadzonym przez Autora i wsp., opisanym w Publikacji III, nie wykazano istotnego wpływu spontanicznej suplementacji witaminy D w okresie pooperacyjnym (suplementacja wit. D nie znajdowała się w zaleceniach pooperacyjnych). Ograniczeniem badania była stosunkowo niewielka grupa oraz retrospektywny charakter analizy.

Przytoczone powyżej dane literaturowe wskazują, że na chwilę obecną nie ma możliwości definitywnego określenia wpływu witaminy D na chrząstkę stawową i postęp choroby zwyrodnieniowej. Dalsze prowadzenie badań jest niezbędne, zaś dostępne wyniki, choć obiecujące, nadal pozostają niejednoznaczne.

Rehabilitacja pooperacyjna jest kwestią wysoce zależną od danego ośrodka. Tyczy się to wielu jej aspektów - metod rehabilitacji, czasu odciążania i częściowego obciążania kończyny, okresu do powrotu do aktywności w pełnym zakresie. Hurley i wsp. sporządzili przegląd systematyczny, w którym porównali zalecenia i ograniczenia po różnych rodzajach operacji rekonstrukcyjnych stawów kolanowych. Podzielili badania włączone do przeglądu na 4 grupy - MFX, autogeniczny transfer chrzęstno-kostny (AOTs), implantację allogenicznego bloczka chrzęstno-kostnego (OCA), ACI. Włączono do przeglądu 48 badań opisujących rehabilitację po MFX, w których zauważono znaczne rozbieżności zaleceń pooperacyjnych. Nieco ponad połowa autorów zalecała rozpoczęcie częściowego obciążania kończyny tydzień po operacji



(55,3%), 25,5% po 4 tygodniach, zaś 10,6% po 6 tyg. Pełne obciążanie kończyny po 6 tygodniach zalecało 53,5% autorów, zaś 34,9% po 8 tygodniach od operacji. Powrót do pełnej aktywności sportowej po 4 miesiącach zalecało 30,8% autorów, po 6 miesiącach 38,5%, zaś po 12 miesiącach 15,4% autorów. W pozostałych procedurach również zaobserwowano znaczne rozbieżności zaleceń, jednak nie zostaną one tu przytoczone ze względu na znaczną odrębność techniki operacyjnej od opisywanej w tej Rozprawie.<sup>91</sup> Mithoefer et al. w swojej publikacji z 2012 roku opisali założenia rehabilitacji po rekonstrukcjach chrząstki stawowej stawów kolanowych. Autorzy objęli stanowisko, że nie ma możliwości stosowania jednolitego protokołu rehabilitacyjnego dla wszystkich pacjentów, wyszczególniając kilkanaście zmiennych, które należy wziąć pod uwagę planując proces rekonwalescencji - m.in. wiek pacjentów, BMI, rozmiar uszkodzenia i czas trwania objawów. Podzielili okres pooperacyjny na 3 fazy - integracja i stymulacja graftu; tworzenie i organizacja ECM; dojrzewanie regeneratu i przystosowanie do funkcji. Rehabilitacja różni się zależnie od fazy rekonwalescencji, różnią się również jej założenia i cele. Autorzy zaproponowali przykładowe techniki, które mogą być zastosowane w każdej z faz (wymienili łącznie kilkadziesiąt przykładów). Powyższa publikacja stanowi zbiór zaleceń i zasad, którymi powinni kierować się operatorzy w swoich zaleceniach pooperacyjnych oraz fizjoterapeuci podczas prowadzenia rekonwalescencji pacjentów po rekonstrukcjach chrząstki stawowej.<sup>92</sup> Kacprzak i wsp. opublikowali w 2023 roku artykuł, w którym opisali wyniki leczenia uszkodzeń chrząstki stawu kolanowego z zastosowaniem MFx i Hyalofast, które przeprowadzono w grupie 49 profesjonalnych sportowców. Protokół rehabilitacyjny obejmował rozpoczęcie pełnego obciążania kończyny operowanej już w pierwszej dobie pooperacyjnej. Pacjenci nie stosowali ortez ani żadnej formy unieruchomienia, obciążali kończynę operowaną w pełni w 1. dobie pooperacyjnej, zaś kule odstawiali w 7. dobie pooperacyjnej. Stosowano wiele urządzeń, które wspomagały proces rekonwalescencji, w tym skarpety kompresyjno-chłodzące (GAME READY knee wrap; CoolSystems, Inc., Alpharetta, GA, USA), urządzenia do masażu (Normatec; Hyper Ice, Inc., Irvine, CA, USA) czy komory antygravitacyjne (AlterG antigravity treadmills; AlterG, Inc., Fremont, CA, USA). Pacjenci rozpoczynali pierwsze sesje treningowe po 3 tygodniach od operacji, początkowo pod nadzorem lekarzy i fizjoterapeutów. Autorzy wykazali istotną poprawę funkcjonowania i samopoczucia (wg KOOS i SF-36). Większość pacjentów powróciła do aktywności sportowej sprzed kontuzji po 2,5-3 miesiącach od operacji. Powyższa publikacja pokazuje, że również agresywna i intensywna rehabilitacja po operacjach rekonstrukcyjnych chrząstki stawowej może dawać bardzo dobre wyniki kliniczne. Ograniczeniami powyższego badania jest silna selekcja i duża homogeniczność grupy badanej (zawodowi sportowcy; średnia wieku 30 lat

(zakres 19-38); wzrost 170-185 cm; masa ciała 60-70 kg) oraz stosowanie zaawansowanych urządzeń w czasie rehabilitacji. Może to skutkować ograniczoną uniwersalnością w przypadku leczenia osób niespełniających ww. kryteriów oraz brakiem powtarzalności w przypadku braku odpowiedniego zaplecza sprzętowego.<sup>93</sup> W badaniu przeprowadzonym przez Autora i wsp., opisanym w Publikacji III, nie wykazano istotnych różnic w uzyskanych efektach terapeutycznych zależnie od przebiegu rekonwalescencji pooperacyjnej.

## **7. Podsumowanie i wnioski**

### ***Podsumowanie***

Pierwsza publikacja ma za zadanie przedstawienie problematyki w sposób zwięzły i jednocześnie informatywny. Opisano w niej najważniejsze informacje dotyczące chrząstki stawowej: jej budowę histologiczną, metody diagnostyczne z podziałem na inwazyjne i nieinwazyjne, a także metody leczenia zachowawczego ze szczególnym uwzględnieniem metod ortobiologicznych. Zawarta w niej esencjonalna wiedza jest wystarczająca, aby rozumieć i trafnie interpretować problemy pacjentów. Wyjaśnia zasady diagnostyki, nakierowując na wybór właściwych metod, oszczędzając czas i środki finansowe. Przedstawiony wachlarz metod zachowawczego leczenia uszkodzeń chrzęstnych nie wykracza poza kompetencje i możliwości lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej.

Podsumowanie najczęściej stosowanych metod operacyjnego leczenia uszkodzeń chrzęstnych, zawarte w drugiej publikacji, przedstawia szeroki wachlarz możliwości dalszego leczenia pacjentów. Uwzględniono najczęściej stosowane techniki operacyjne: lavage i debridement, metody stymulacji szpiku kostnego, ACI, MACI, OATs, wielowarstwowe rekonstrukcje chrzęstno-kostne. Technika operacyjna każdej z metod została zwięzle opisana. Obok opisów słownych, metody zostały przedstawione graficznie, za pomocą przystępnych i informatywnych schematów. Opisano najważniejsze różnice wykorzystywanych technik, wskazania i ograniczenia. Takie przedstawienie dostępnych metod terapeutycznych uszkodzeń chrzęstnych i chrzęstno-kostnych będzie odpowiednie dla osób początkujących w chirurgii stawów kończyn dolnych. Dostarczy esencjonalnej wiedzy, która będzie stanowić podstawę do dalszej nauki.

Publikacja trzecia, będąca retrospektywną analizą efektów terapeutycznych osiągniętych u pacjentów leczonych techniką mikroślamań połączonych z zastosowaniem membrany hialuronowej Hyalofast dowodzi, jak skuteczna jest to technika. Pacjenci byli oceniani przy pomocy wielu kwestionariuszy- numerycznej skali bólu, funkcjonalnych kwestionariuszy OKS i LKSS, a także za pomocą dwóch autorskich kwestionariuszy. Pacjenci deklarowali istotny spadek dolegliwości bólowych - na podstawie NRS redukcja z 7.21 do 1.83 pooperacyjnie ( $p < 0.0001$ ). Poprawa funkcjonowania stawu została potwierdzona dwoma kwestionariuszami - wg OKS poprawa z 23.1 do 40.2 ( $p < 0.0001$ ), wg LKSS poprawa z 40.38 do 82.38 ( $p < 0.0001$ ). Zastosowanie autorskich kwestionariuszy umożliwiło pozyskanie szczegółowych i jednakowych danych dotyczących suplementacji witaminy D oraz rehabilitacji. Forma

zamknięta i półzamknięta pytań ułatwiała analizę danych i przypisanie pacjentów do danych grup. Fakt, że badanie nie wykazało istotnego wpływu witaminy D i rehabilitacji na uzyskane efekty, jest zdaniem autorów wynikiem ograniczeń badania retrospektywnego. Zagadnienie to wymaga ponownej oceny w badaniach prospektywnych na dużej próbie. Istnieje prawdopodobieństwo, że przy odpowiednim zaprojektowaniu badania prospektywnego na reprezentatywnej liczebnie grupie, wyniki grupy badanej mogłyby różnić się istotnie.

### ***Wnioski***

1. Choroba zwyrodnieniowa (OA) stawów kończyn dolnych jest istotnym problemem zdrowotnym, społecznym i ekonomicznym.
2. Nieoperacyjne leczenie choroby zwyrodnieniowej stawów kończyn dolnych powinno być wdrażane w podstawowej opiece zdrowotnej. Dostępne są liczne metody ortobiologicznego leczenia OA oraz uszkodzeń chrzęstnych, które są skuteczne i bezpieczne, a ich stosowanie odsuwa w czasie konieczność endoprotezoplastyki stawu.
3. Opracowano wiele technik operacyjnych uszkodzeń chrzęstnych i chrzęstno-kostnych, które różnią się wskazaniami, ograniczeniami, kosztem i rozległością operacji.
4. Leczenie operacyjne uszkodzeń chrzęstnych, łączące mikroślama i zastosowanie membrany hialuronowej Hyalofast jest procedurą jednoetapową, efektywną ekonomicznie, nie wymaga uszkodzania tkanek pierwotnie zdrowych. Możliwość przeprowadzenia jej w technice artroskopowej znacznie ogranicza inwazyjność leczenia i pozwala na szybszy powrót do sprawności.
5. Rekonstrukcja chrzęstna z zastosowaniem mikroślama i membrany hialuronowej Hyalofast jest efektywną metodą, która prowadzi do istotnego zmniejszenia dolegliwości bólowych oraz istotnie poprawia funkcjonowanie pacjentów.
6. Nie wykazano istotnego wpływu pooperacyjnej suplementacji witaminy D ani stosowanej rehabilitacji na uzyskany efekt terapeutyczny.

## 8. Piśmiennictwo

1. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull.* 2013;105(1):185-199. doi:10.1093/BMB/LDS038
2. Hubertsson J, Englund M, Hallgärde U, Lidwall U, Löfvendahl S, Petersson IF. Sick leave patterns in common musculoskeletal disorders – a study of doctor prescribed sick leave. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15(1):176. doi:10.1186/1471-2474-15-176
3. Hallberg S, Rolfson O, Karppinen J, et al. Burden of disease and management of osteoarthritis and chronic low back pain: Healthcare utilization and sick leave in Sweden, Norway, Finland and Denmark (BISCUITS): Study design and patient characteristics of a real world data study. *Scand J Pain.* 2023;23(1):126-138. doi:10.1515/SJPAIN-2021-0212/DOWNLOADASSET/SUPPL/J\_SJPAIN-2021-0212\_SUPPL.DOCX
4. Hallberg S, Rolfson O, Karppinen J, et al. Economic burden of osteoarthritis - Multi-country estimates of direct and indirect costs from the BISCUITS study. *Scand J Pain.* 2023;23(4):694-704. doi:10.1515/SJPAIN-2023-0015/DOWNLOADASSET/SUPPL/J\_SJPAIN-2023-0015\_SUPPL\_001.DOCX
5. Hardenberg M, Speklé EM, Coenen P, Brus IM, Kuijjer PPFM. The economic burden of knee and hip osteoarthritis: absenteeism and costs in the Dutch workforce. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23(1). doi:10.1186/S12891-022-05306-9
6. Sicras-Mainar A, Tornero-Tornero JC, Vargas-Negrín F, Lizarraga I, Sicras-Navarro A, Rejas-Gutierrez J. Sick Leave and Costs in Active Workers with Chronic Osteoarthritis Pain in Spain: Outcomes of the OPIOIDS Real World Study. *Open access Rheumatol Res Rev.* 2022;14:25-38. doi:10.2147/OARRR.S346746
7. Schepman P, Robinson R, Blakeman KH, et al. Factors influencing quality of life in patients with osteoarthritis: analyses from the BISCUITS study. *Scand J pain.* 2022;23(1):139-148. doi:10.1515/SJPAIN-2021-0213
8. Pietras-Mrozicka M. Posiadane zasoby osobiste (optymizm i poczucie własnej skuteczności) a ocena jakości życia. Analiza współzależności. *Acta Univ Lodz Folia Sociol.* 2016;57:19-38.
9. Stanisława Byra MP. *Poczucie Samoskuteczności a Reakcje Przystosowawcze Pracujących Osób z Niepełnosprawnością. Widzieć-Rozumieć-Pomagać. Przykłady Rozwiązań Stosowanych w Codziennej Pracy Pracownika Socjalnego.*; 2013.
10. Polska E, Basińska MA, Basińska MA, Zalewska-Rydzkowska D, Wolańska P, Junik R. Dispositional optimism and acceptance of illness among a group of individuals with Graves-Basedow's disease. *Endokrynol Pol.* 2008;59(1):23-28. Accessed September 14, 2024. [https://journals.viamedica.pl/endokrynologia\\_polska/article/view/25577](https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/25577)
11. Wojcieszek A, Kurowska A, Majda A, Kołodziej K, Liszka H, Gądek A. Relationship between Optimism, Self-Efficacy and Quality of Life: A Cross-Sectional Study in Elderly People with Knee Osteoarthritis. *Geriatr 2023, Vol 8, Page 101.* 2023;8(5):101. doi:10.3390/GERIATRICS8050101
12. Wojcieszek A, Kurowska A, Majda A, Liszka H, Gądek A. The Impact of Chronic Pain, Stiffness and Difficulties in Performing Daily Activities on the Quality of Life of

- Older Patients with Knee Osteoarthritis. *Int J Environ Res Public Heal* 2022, Vol 19, Page 16815. 2022;19(24):16815. doi:10.3390/IJERPH192416815
13. Siviero P, Veronese N, Smith T, et al. Association Between Osteoarthritis and Social Isolation: Data From the EPOSA Study. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(1):87-95. doi:10.1111/JGS.16159
  14. Wallis JA, Taylor NF, Bunzli S, Shields N. Experience of living with knee osteoarthritis: a systematic review of qualitative studies. *BMJ Open.* 2019;9(9):e030060. doi:10.1136/BMJOPEN-2019-030060
  15. Hall AJ, Stubbs B, Mamas MA, Myint PK, Smith TO. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(9):938-946. doi:10.1177/2047487315610663
  16. King LK, Kendzerska T, Waugh EJ, Hawker GA. Impact of Osteoarthritis on Difficulty Walking: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(1):71-79. doi:10.1002/ACR.23250
  17. Fernandes GS, Valdes AM. Cardiovascular disease and osteoarthritis: common pathways and patient outcomes. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(4):405-414. doi:10.1111/ECI.12413
  18. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, Doherty M, Zhang W. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res.* 2020;72(7):991-1000. doi:10.1002/ACR.24008
  19. Laires PA, Canhão H, Rodrigues AM, Eusébio M, Gouveia M, Branco JC. The impact of osteoarthritis on early exit from work: results from a population-based study. *BMC Public Health.* 2018;18(1). doi:10.1186/S12889-018-5381-1
  20. Merkely G, Ackermann J, Lattermann C. Articular Cartilage Defects: Incidence, Diagnosis, and Natural History. *Oper Tech Sports Med.* 2018;26(3):156-161. doi:10.1053/J.OTSM.2018.06.008
  21. Lane NE, Thompson JM. Management of osteoarthritis in the primary-care setting: an evidence-based approach to treatment. *Am J Med.* 1997;103(6A). doi:10.1016/S0002-9343(97)90005-X
  22. Østerås N, Moseng T, Van Bodegom-Vos L, et al. Implementing a structured model for osteoarthritis care in primary healthcare: A stepped-wedge cluster-randomised trial. *PLoS Med.* 2019;16(10). doi:10.1371/JOURNAL.PMED.1002949
  23. Murray IR, Benke MT, Mandelbaum BR. Management of knee articular cartilage injuries in athletes: chondroprotection, chondrofacilitation, and resurfacing. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(5):1617-1626. doi:10.1007/S00167-015-3509-8
  24. Poddar SK, Widstrom L. Nonoperative Options for Management of Articular Cartilage Disease. *Clin Sports Med.* 2017;36(3):447-456. doi:10.1016/J.CSM.2017.02.003
  25. Huovinen J, Haj Hussain M, Niemelä M, et al. Pharmacokinetics of intra-articular vitamin D analogue calcipotriol in sheep and metabolism in human synovial and mesenchymal stromal cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;188:172-184. doi:10.1016/J.JSBMB.2018.12.006
  26. Kuyucu E, Çabuk H, Güler Y, Çabuk F, Kiliç E, Bülbül M. Can Intra-articular 1 $\alpha$ , 25-

- Dihydroxyvitamin D3 Administration Be Therapeutical in Joint Cartilage Damage? Může intraartikulárně aplikovaný 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D3 působit terapeuticky u poškození kloubní chrupavky? *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 87(2):90-94.
27. Huhtakangas JA, Huovinen J, Laaksonen S, et al. A single intra-articular dose of vitamin D analog calcipotriol alleviates synovitis without adverse effects in rats. Anbazhagan R, ed. *PLoS One.* 2021;16(4):e0250352. doi:10.1371/journal.pone.0250352
  28. Huovinen J, Lohela J, Kauppinen S, et al. No adverse effects on periarticular tissue by intra-articular vitamin D analogue calcipotriol in a reduced-dose zymosan-induced arthritis model in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2023;132(2):131-143. doi:10.1111/BCPT.13815
  29. PRIDIE, KH. A Method of resurfacing osteoarthric knee joints. *J Bone Jt Surg41-B.* 1959;3:618-619. Accessed January 27, 2021. <https://ci.nii.ac.jp/naid/10005953710>
  30. Steadman JR, Rodkey WG, Singleton SB, Briggs KK. Microfracture technique for full-thickness chondral defects: Technique and clinical results. *Oper Tech Orthop.* 1997;7(4):300-304. doi:10.1016/S1048-6666(97)80033-X
  31. Mithoefer K, Mcadams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: An evidence-based systematic analysis. *Am J Sports Med.* 2009;37(10):2053-2063. doi:10.1177/0363546508328414
  32. Starecki M, Gott MA, Schwartz JA, Sgaglione NA, Grande DA. Relevance of Engineered Scaffolds for Cartilage Repair. In: Gahunia HK, Gross AE, Pritzker KPH, Babyn PS, Murnaghan L, eds. *Articular Cartilage of the Knee: Health, Disease and Therapy.* Springer New York; 2020:411-425. doi:10.1007/978-1-4939-7587-7\_17
  33. Roberts S, McCall IW, Darby AJ, et al. Autologous chondrocyte implantation for cartilage repair: monitoring its success by magnetic resonance imaging and histology. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(1):1-14. doi:10.1186/AR613/FIGURES/8
  34. Pareek A, Reardon PJ, Maak TG, Levy BA, Stuart MJ, Krych AJ. Long-term Outcomes After Osteochondral Autograft Transfer: A Systematic Review at Mean Follow-up of 10.2 Years. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* 2016;32(6):1174-1184. doi:10.1016/J.ARTHRO.2015.11.037
  35. Gobbi A, Scotti C, Karnatzikos G, Mudhigere A, Castro M, Peretti GM. One-step surgery with multipotent stem cells and Hyaluronan-based scaffold for the treatment of full-thickness chondral defects of the knee in patients older than 45 years. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25(8):2494-2501. doi:10.1007/S00167-016-3984-6
  36. Jaramillo Quiceno GA, Sarmiento Riveros PA, Ochoa Perea GA, et al. Satisfactory clinical outcomes with autologous matrix-induced chondrogenesis in the treatment of grade IV chondral injuries of the knee. *J ISAKOS.* 2023;8(2):86-93. doi:10.1016/J.JISAKO.2022.11.004
  37. Skowroński J, Rutka M. Osteochondral lesions of the knee reconstructed with mesenchymal stem cells - results. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2013;15(3):195-204. doi:10.5604/15093492.1058409
  38. Sadlik B, Gobbi A, Puszkarcz M, Klön W, Whyte GP. Biologic Inlay Osteochondral

- Reconstruction: Arthroscopic One-Step Osteochondral Lesion Repair in the Knee Using Morselized Bone Grafting and Hyaluronic Acid-Based Scaffold Embedded With Bone Marrow Aspirate Concentrate. *Arthrosc Tech.* 2017;6(2):e383-e389. doi:10.1016/J.EATS.2016.10.023
39. Sadlik B, Jaroslowski G, Gladysz D, et al. Knee Cartilage Regeneration with Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Embedded in Collagen Scaffold Using Dry Arthroscopy Technique. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1020:113-122. doi:10.1007/5584\_2017\_9
  40. Crececius CR, Van Landuyt KJ, Schaal R. Postoperative Management for Articular Cartilage Surgery in the Knee. *J Knee Surg.* 2021;34(1):20-29. doi:10.1055/S-0040-1718605
  41. Vogt S, Angele P, Arnold M, et al. Practice in rehabilitation after cartilage therapy: an expert survey. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2013;133(3):311-320. doi:10.1007/S00402-012-1662-9
  42. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):851-858. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2013-203954
  43. Martel-Pelletier J, Kwan Tat S, Pelletier JP. Effects of chondroitin sulfate in the pathophysiology of the osteoarthritic joint: a narrative review. *Osteoarthr Cartil.* 2010;18(SUPPL. 1):S7-S11. doi:10.1016/j.joca.2010.01.015
  44. Mazzucchelli R, Rodríguez-Martín S, García-Vadillo A, et al. Risk of acute myocardial infarction among new users of chondroitin sulfate: A nested case-control study. *PLoS One.* 2021;16(7). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0253932
  45. Honvo G, Bruyère O, Reginster JY. Update on the role of pharmaceutical-grade chondroitin sulfate in the symptomatic management of knee osteoarthritis. *Ageing Clin Exp Res.* 2019;31(8):1163. doi:10.1007/S40520-019-01253-Z
  46. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: A multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):37-44. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2014-206792/-/DC1
  47. Bruyere O, Honore A, Ethgen O, et al. Correlation between radiographic severity of knee osteoarthritis and future disease progression. Results from a 3-year prospective, placebo-controlled study evaluating the effect of glucosamine sulfate. *Osteoarthr Cartil.* 2003;11(1):1-5. doi:10.1053/joca.2002.0848
  48. Eriksen P, Bartels EM, Altman RD, Bliddal H, Juhl C, Christensen R. Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(12):1844-1855. doi:10.1002/ACR.22376
  49. Roman-Blas JA, Castañeda S, Sánchez-Pernaute O, et al. Combined Treatment With Chondroitin Sulfate and Glucosamine Sulfate Shows No Superiority Over Placebo for Reduction of Joint Pain and Functional Impairment in Patients With Knee Osteoarthritis: A Six-Month Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):77-85.



doi:10.1002/ART.39819

50. Rabade A, Viswanatha GL, Nandakumar K, Kishore A. Evaluation of efficacy and safety of glucosamine sulfate, chondroitin sulfate, and their combination regimen in the management of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Inflammopharmacology*. 2024;32(3):1759-1775. doi:10.1007/S10787-024-01460-9
51. Simental-Mendía M, Sánchez-García A, Vilchez-Cavazos F, Acosta-Olivo CA, Peña-Martínez VM, Simental-Mendía LE. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatol Int*. 2018;38(8):1413-1428. doi:10.1007/S00296-018-4077-2/METRICS
52. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2015 161. 2015;16(1):1-10. doi:10.1186/S12891-015-0775-Z
53. Lee CL, Wang YC, Huang HT, Chen CH, Chang KL, Tien YC. Efficacy of Intra-Articular Injection of Biofermentation-Derived High-Molecular Hyaluronic Acid in Knee Osteoarthritis: An Ultrasonographic Study. *Cartilage*. 2022;13(1). doi:10.1177/19476035221077404
54. Altman R, Fredericson M, Bhattacharyya SK, et al. Association between Hyaluronic Acid Injections and Time-to-Total Knee Replacement Surgery. *J Knee Surg*. 2016;29(7):564-570. doi:10.1055/S-0035-1568992
55. Hermans J, Bierma-Zeinstra SMA, Bos PK, Niesten DD, Verhaar JAN, Reijman M. The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: a randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1). doi:10.1186/S12891-019-2546-8
56. Berkani S, Courties A, Eymard F, et al. Time to Total Knee Arthroplasty after Intra-Articular Hyaluronic Acid or Platelet-Rich Plasma Injections: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022;11(14):3985. doi:10.3390/JCM11143985/S1
57. Altman R, Lim S, Steen RG, Dasa V. Hyaluronic Acid Injections Are Associated with Delay of Total Knee Replacement Surgery in Patients with Knee Osteoarthritis: Evidence from a Large U.S. Health Claims Database. *PLoS One*. 2015;10(12). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0145776
58. Jazrawi LM, Rosen J. Intra-articular hyaluronic acid: potential treatment of younger patients with knee injury and/or post-traumatic arthritis. *Phys Sportsmed*. 2011;39(2):107-113. doi:10.3810/PSM.2011.05.1900
59. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(12):1704-1711. doi:10.1002/ART.24925
60. Ma X long, Kuang M jie, Zhao J, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2017;39:95-103. doi:10.1016/J.IJSU.2017.01.087
61. Chavda S, Rabbani SA, Wadhwa T. Role and Effectiveness of Intra-articular Injection

- of Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(4). doi:10.7759/CUREUS.24503
62. Gibbs AJ, Gray B, Wallis JA, et al. Recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: A systematic review of clinical practice guidelines. *Osteoarthr Cartil*. 2023;31(10):1280-1292. doi:10.1016/J.JOCA.2023.05.015
  63. Brophy RH, Fillingham YA. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition. *J Am Acad Orthop Surg*. 2022;30(9):E721-E729. doi:10.5435/JAAOS-D-21-01233
  64. Pesare E, Vicenti G, Kon E, et al. Italian Orthopaedic and Traumatology Society (SIOT) position statement on the non-surgical management of knee osteoarthritis. *J Orthop Traumatol*. 2023;24(1). doi:10.1186/S10195-023-00729-Z
  65. Sabha M, Hochberg MC. Non-surgical management of hip and knee osteoarthritis; comparison of ACR/AF and OARSI 2019 and VA/DoD 2020 guidelines. *Osteoarthr Cartil open*. 2021;4(1):100232. doi:10.1016/J.OCARTO.2021.100232
  66. Fang J, Wang X, Jiang W, et al. Platelet-Rich Plasma Therapy in the Treatment of Diseases Associated with Orthopedic Injuries. *Tissue Eng Part B Rev*. 2020;26(6):571. doi:10.1089/TEN.TEB.2019.0292
  67. Gupta S, Paliczak A, Delgado D. Evidence-based indications of platelet-rich plasma therapy. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(1):97-108. doi:10.1080/17474086.2021.1860002
  68. Gilat R, Haunschild ED, Knapik DM, Evuarherhe A, Parvaresh KC, Cole BJ. Hyaluronic acid and platelet-rich plasma for the management of knee osteoarthritis. *Int Orthop*. 2021;45(2):345-354. doi:10.1007/S00264-020-04801-9/METRICS
  69. Dejneke M, Witkowski J, Moreira H, et al. Content of blood cell components, inflammatory cytokines and growth factors in autologous platelet-rich plasma obtained by various methods. *World J Orthop*. 2022;13(6):587-602. doi:10.5312/WJO.V13.I6.587
  70. Berrigan WA, Bailowitz Z, Park A, Reddy A, Liu R, Lansdown D. A Greater Platelet Dose May Yield Better Clinical Outcomes for Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthroscopy*. Published online 2024. doi:10.1016/J.ARTHRO.2024.03.018
  71. Yu W, Xu P, Huang G, Liu L. Clinical therapy of hyaluronic acid combined with platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis. *Exp Ther Med*. 2018;16(3):2119-2125. doi:10.3892/ETM.2018.6412
  72. Howlader MAA, Almgid A, Urmi JF, Ibrahim H. Efficacy and Safety of Hyaluronic Acid and Platelet-Rich Plasma Combination Therapy Versus Platelet-Rich Plasma Alone in Treating Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(10). doi:10.7759/CUREUS.47256
  73. Di Martino A, Di Matteo B, Papio T, et al. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: Results at 5 Years of a Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med*. 2019;47(2):347-354. doi:10.1177/0363546518814532
  74. Tao X, Aw AAL, Leeu JJ, Bin Abd Razak HR. Three Doses of Platelet-Rich Plasma

- Therapy Are More Effective Than One Dose of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arthroscopy*. 2023;39(12):2568-2576.e2. doi:10.1016/J.ARTHRO.2023.05.018
75. Kon E, de Girolamo L, Laver L, et al. Platelet-rich plasma injections for the management of knee osteoarthritis: The ESSKA-ICRS consensus. Recommendations using the RAND/UCLA appropriateness method for different clinical scenarios. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. Published online 2024. doi:10.1002/KSA.12320
  76. Kacprzak B, Rosińska K. Rehabilitation of Soccer Players' Knee Injuries: Cartilage Reconstruction, Anterior Cruciate Ligament Surgery, and Intensive Recovery-A Pilot Study. *J Clin Med*. 2023;12(21). doi:10.3390/JCM12216893
  77. Cheong WL, Razak HRBA. Patellar Cartilage Bossing Causing Patellofemoral Pain After Cartilage Repair With Hyalofast® Scaffold and Bone Marrow Aspirate Concentrate (BMAC). *Cureus*. 2023;15(8). doi:10.7759/CUREUS.43967
  78. Tan SI, Tho SJW, Tho KS. Biological resurfacing of grade IV articular cartilage ulcers in knee joint with Hyalofast. *J Orthop Surg*. 2020;28(1). doi:10.1177/2309499020905158/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177\_2309499020905158-FIG3.JPEG
  79. Whyte GP, Gobbi A, Sadlik B. Dry Arthroscopic Single-Stage Cartilage Repair of the Knee Using a Hyaluronic Acid-Based Scaffold With Activated Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Arthrosc Tech*. 2016;5(4):e913. doi:10.1016/J.EATS.2016.04.020
  80. Gobbi A, Whyte GP. One-Stage Cartilage Repair Using a Hyaluronic Acid-Based Scaffold with Activated Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Compared with Microfracture. *Am J Sports Med*. 2016;44(11):2846-2854. doi:10.1177/0363546516656179
  81. Gobbi A, Whyte GP. Long-term Clinical Outcomes of One-Stage Cartilage Repair in the Knee With Hyaluronic Acid-Based Scaffold Embedded With Mesenchymal Stem Cells Sourced From Bone Marrow Aspirate Concentrate. *Am J Sports Med*. 2019;47(7):1621-1628. doi:10.1177/0363546519845362
  82. Chen Chou AC, Tjoen Lie DT. Clinical Outcomes of an All-Arthroscopic Technique for Single-Stage Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis in the Treatment of Articular Cartilage Lesions of the Knee. *Arthrosc Sport Med Rehabil*. 2020;2(4):e353-e359. doi:10.1016/J.ASMR.2020.05.006
  83. Sofu H, Kockara N, Oner A, Camurcu Y, Issin A, Sahin V. Results of Hyaluronic Acid-Based Cell-Free Scaffold Application in Combination With Microfracture for the Treatment of Osteochondral Lesions of the Knee: 2-Year Comparative Study. *Arthroscopy*. 2017;33(1):209-216. doi:10.1016/J.ARTHRO.2016.06.035
  84. Joseph GB, McCulloch CE, Nevitt MC, et al. Associations Between Vitamins C and D Intake and Cartilage Composition and Knee Joint Morphology Over 4 Years: Data From the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res*. 2020;72(9):1239-1247. doi:10.1002/acr.24021
  85. Ding C, Cicuttini F, Parameswaran V, Burgess J, Quinn S, Jones G. Serum levels of vitamin D, sunlight exposure, and knee cartilage loss in older adults: The Tasmanian older adult cohort study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(5):1381-1389.

doi:10.1002/ART.24486

86. Kumar P, Kumar S, Abhilasha A, Singh A, Kumar U. The Role of Matrix Metalloproteinase 13 and Vitamin D in Osteoarthritis: A Hospital-Based Observational Study. *Cureus*. 2023;15(9). doi:10.7759/CUREUS.45437
87. Nancy E. Lane, Gore LR, Steven R. Cummings MCH, Scott JC, Elizabeth N. Williams MCN. Serum vitamin D levels and incident changes of radiographic hip osteoarthritis: a longitudinal study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arthritis Rheum*. 1999;42(5):854-860. doi:doi:10.1002/1529-0131(199905)42:5<854::AID-ANR3>3.0.CO;2-I
88. Arden NK, Cro S, Sheard S, et al. The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis, the VIDEO study: a randomised controlled trial. *Osteoarthr Cartil*. 2016;24(11):1858. doi:10.1016/J.JOCA.2016.05.020
89. Sanghi D, Mishra A, Sharma AC, et al. Does Vitamin D Improve Osteoarthritis of the Knee: A Randomized Controlled Pilot Trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(11):3556. doi:10.1007/S11999-013-3201-6
90. Felson DT, Niu J, Clancy M, et al. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):129-136. doi:10.1002/ART.22292
91. Hurley ET, Davey MS, Jamal MS, Manjunath AK, Alaia MJ, Strauss EJ. Return-to-Play and Rehabilitation Protocols following Cartilage Restoration Procedures of the Knee: A Systematic Review. *Cartilage*. 2021;13(1\_suppl):907S-914S. doi:10.1177/1947603519894733/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177\_1947603519894733-FIG1.JPEG
92. Mithoefer K, Hambly K, Logerstedt D, Ricci M, Silvers H, Villa S Della. Current concepts for rehabilitation and return to sport after knee articular cartilage repair in the athlete. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2012;42(3):254-273. doi:10.2519/JOSPT.2012.3665
93. Kacprzak B, Rosińska K, Siuba-Jarosz N. Hyalofast Cartilage Repair Surgery with a Full Load-Bearing Rehabilitation Program One Day after Operation Reduces the Time for Professional Athletes to Return to Play. *Med 2023, Vol 59, Page 804*. 2023;59(4):804. doi:10.3390/MEDICINA59040804

## **9. Streszczenie w języku polskim**

### **Wstęp:**

Uszkodzenia chrząstki stawowej, będącej strukturą o bardzo ograniczonych zdolnościach regeneracyjnych, mogą powodować znaczne dolegliwości bólowe oraz ograniczać codzienne funkcjonowanie. Są istotnym czynnikiem przyspieszającym powstawanie zmian zwyrodnieniowych stawów. Problematyka ta jest szczególnie istotna w obliczu starzejącej się populacji oraz wzrastającej liczby osób aktywnych fizycznie, narażonych na urazy sportowe.

### **Cele:**

Celem pracy doktorskiej było omówienie obecnych sposobów leczenia, zarówno zachowawczego, jak i operacyjnego, ze szczególnym uwzględnieniem nowoczesnych technik rekonstrukcyjnych, takich jak rekonstrukcja chrząstki przy użyciu membrany hialuronowej. Badanie retrospektywne przeprowadzone w ramach rozprawy miało na celu ocenę skuteczności tych metod oraz zidentyfikowanie ewentualnych czynników, które mogą dodatkowo poprawić wyniki leczenia pacjentów.

### **Material i metody:**

Publikacja I poświęcona jest teoretycznym podstawom związanym z budową histologiczną chrząstki, mechanizmami jej degeneracji oraz patogenezą urazów. W publikacji omówiono diagnostykę uszkodzeń chrząstki stawowej oraz metody leczenia zachowawczego, w tym metody ortobiologiczne, takie jak iniekcje kwasu hialuronowego, osocza bogatopłytkowego oraz innych terapii z wykorzystaniem czynników wzrostu, wspomagających procesy naprawcze chrząstki. Publikacja II stanowi przegląd technik operacyjnych stosowanych w leczeniu uszkodzeń chrzęstnych i chrzęstno-kostnych w obrębie stawu kolanowego. Opisano w niej różne metody leczenia chirurgicznego, zarówno techniki artroskopowe, jak i bardziej inwazyjne zabiegi otwarte. Każda z metod ma swoje ograniczenia oraz specyficzne wskazania, zależne od rozmiaru i lokalizacji uszkodzenia, a także stanu ogólnego pacjenta i jego oczekiwań. Publikacja III opisuje retrospektywne badanie przeprowadzone na grupie 29 pacjentów, u których wykonano rekonstrukcję chrząstki stawowej z zastosowaniem mikroślamań oraz membrany hialuronowej Hyalofast. Celem badania była ocena skuteczności tej techniki w redukcji bólu oraz poprawie funkcji stawu. W badaniu przeanalizowano również wpływ suplementacji witaminy D oraz rehabilitacji na wyniki leczenia, na podstawie autorskich kwestionariuszy.

### **Wyniki:**

Badanie wykazało znaczącą redukcję bólu, co potwierdzają dane zebrane przy pomocy skali NRS, gdzie średnia wartość została zredukowana z 7,21 do 1,83 po operacji. Równocześnie zaobserwowano istotną poprawę funkcji stawu, ocenianą za pomocą skali LKSS (Lysholm Knee Scoring Scale) oraz skali OKS (Oxford Knee Score). Średnia wartość w skali OKS wzrosła z 23,1 przed operacją do 40,2 po zabiegu, zaś w skali LKSS z 40,38 do 82,38, co świadczy o wyraźnej poprawie jakości życia pacjentów i ich możliwości codziennego funkcjonowania. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w wynikach leczenia między grupami pacjentów suplementujących witaminę D a tymi, którzy jej nie przyjmowali. Podobnie, analiza wpływu rehabilitacji, zarówno pod kątem intensywności, jak i długości trwania, nie wykazała istotnych różnic w wynikach leczenia.

## **Wnioski:**

Uszkodzenia chrząstki stawowej są istotnym czynnikiem progresji choroby zwyrodnieniowej stawów kończyn dolnych, która stanowi poważny problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny. Leczenie ortobiologiczne jest skuteczną formą nieoperacyjnego leczenia wczesnej choroby zwyrodnieniowej i uszkodzeń chrzęstnych niskiego stopnia, co pozwala na odroczenie konieczności endoprotezoplastyki stawu. Nieoperacyjne metody leczenia mogą być z powodzeniem wdrożone na poziomie podstawowej opieki zdrowotnej, co odciąży opiekę specjalistyczną. Opracowano wiele technik operacyjnych leczenia uszkodzeń chrzęstnych i chrzęstno-kostnych, które różnią się wskazaniami, ograniczeniami oraz kosztem. Jednoetapowa artroskopowa procedura rekonstrukcyjna z zastosowaniem mikroślamań i membrany hialuronowej Hyalofast jest efektywną metodą o niskiej inwazyjności, co skraca okres rekonwalescencji i przyspiesza powrót do aktywności fizycznej. Technika ta znacznie redukuje ból i poprawia funkcjonowanie pacjentów. Choć nie wykazano istotnego wpływu suplementacji witaminy D ani rehabilitacji na końcowe efekty terapeutyczne, konieczne jest prowadzenie dalszych badań prospektywnych w celu dokładniejszego określenia ich roli w procesie rehabilitacji i długoterminowej rekonwalescencji.

## **10. Summary**

### **Introduction:**

Lesions of articular cartilage, which is a structure with very low regenerative capacity, can cause significant pain and limit daily functioning. They are an important factor in accelerating the progression of osteoarthritis. These issues are particularly relevant considering the aging population and increasing number of physically active people exposed to sport injuries.

### **Objectives:**

The purpose of this dissertation was to review current treatment options, both conservative and surgical, with a particular focus on modern reconstructive techniques, such as cartilage reconstruction using hyaluronic membrane. The retrospective study conducted as part of the dissertation aimed to evaluate the effectiveness of these methods and identify possible factors that could further improve patient outcomes.

### **Material and methods:**

Publication I is devoted to the theoretical foundations related to the histological structure of cartilage, the mechanisms of its degeneration and the pathogenesis of injury. The publication discusses the diagnostics of articular cartilage injuries and conservative treatment methods, including orthobiologic methods such as injections of hyaluronic acid, platelet-rich plasma and other growth factor therapies to support cartilage repair processes. Publication II reviews the surgical techniques used in the treatment of cartilage and osteochondral injuries of the knee. It describes various methods of surgical treatment, both arthroscopic as well as more invasive open procedures. Each method has its limitations and specific indications, depending on the size and location of the lesion, as well as the patient's general condition and expectations. Publication III describes a retrospective study of 29 patients who underwent articular cartilage reconstruction using microfracture and Hyalofast hyaluronic membrane. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of this technique in reducing pain and improving joint function. The investigation also assessed the effects of vitamin D supplementation and rehabilitation on treatment outcomes, based on original questionnaires.

### **Results:**

The study showed a significant reduction in pain, as evidenced by data collected using the NRS scale, where the mean value was reduced from 7.21 to 1.83 postoperatively. At the same time, a significant improvement in joint function was observed, evaluated using the Lysholm Knee Scoring Scale (LKSS) and the Oxford Knee Score (OKS). The mean value of the OKS scale increased from 23.1 before surgery to 40.2 postoperatively, while the LKSS scale increased from 40.38 to 82.38, indicating a remarkable improvement in the patients' quality of life and their ability to function on a daily basis. There were no statistically significant differences in outcomes between the groups of patients who supplemented with vitamin D and those who did not. Similarly, analysis of the impact of rehabilitation, both in terms of intensity and duration, showed no significant differences in treatment outcomes.

### **Conclusions:**

Cartilage damage is an important factor in the progression of lower extremity osteoarthritis, which is a serious health, social and economic problem. Orthobiologic treatment is an effective

form of nonoperative therapy for early osteoarthritis and low-grade cartilage damage, postponing the necessity for joint replacement. Non-operative therapies can be successfully implemented at the primary care level, alleviating the burden on specialized care. A number of surgical techniques have been developed for the treatment of chondral and osteochondral injuries, and they vary in indications, limitations and cost. The one-stage arthroscopic reconstructive procedure with microfractures and Hyalofast hyaluronic membrane is an effective method with low invasiveness, which shortens the recovery period and accelerates return to physical activity. The technique significantly reduces pain and improves patients' functioning. Although no significant effect of vitamin D supplementation or rehabilitation on final therapeutic outcomes has been demonstrated, further prospective studies are needed to determine their role in rehabilitation and long-term recovery more accurately.



## 11. Załączniki

### 11.1 Autorskie kwestionariusze wykorzystane w badaniu

WZROST:    cm    MASA CIAŁA:    kg

1. Czy w bezpośrednim okresie pooperacyjnym suplementowałaś/-eś witaminę D? W razie odpowiedzi „nie” pomiń pytania 2 – 5.

tak	nie
-----	-----

2. Jaką dzienną dawką?

0-1000 j.	1001 - 2000 j.	2001 – 4000 j.	4001 - 10000 j.	> 10 000 j.
-----------	----------------	----------------	-----------------	-------------

3. Przez jaki czas od operacji?

Poniżej 1 mc.	1 mc. – 3 mc.	3 mc. – 6 mc.	6 mc – 12 mc.	Powyżej 12 mc.
---------------	---------------	---------------	---------------	----------------

4. Czy suplementowałaś/-eś witaminę D o stałej porze dnia?

tak	nie
-----	-----

5. W jaki sposób przyjmowałaś/-eś witaminę D?

na czczo	przed posiłkiem, ale nie na czczo	w trakcie posiłku	do 30 min. po posiłku	niezależnie od posiłków
----------	-----------------------------------	-------------------	-----------------------	-------------------------

6. Czy stosujesz diety eliminacyjne? W razie odpowiedzi „nie” pomiń pytanie 7.

tak	nie
-----	-----

7. Jakie diety eliminacyjne stosujesz? Możesz wybrać więcej, niż jedną odpowiedź.

wegetariańska	wegańska	bezglutenowa	bezlaktazowa	inna
---------------	----------	--------------	--------------	------

Jeśli wybrałaś/-eś odpowiedź „inna”, jaka to dieta? .....

*Załącznik 1. Kwestionariusz dotyczący suplementacji witaminy D*

1. Czy w okresie pooperacyjnym (do 12 miesięcy od operacji) odbyłaś/-eś rehabilitację? W razie odpowiedzi „nie” pomiń pytania 2 – 5.

tak	nie
-----	-----

2. Po jakim czasie od operacji miała miejsce pierwsza wizyta u fizjoterapeuty?

poniżej 2 tyg.	2 – 4 tyg.	4 – 12 tyg.	12 – 24 tyg.	powyżej 24 tyg.
----------------	------------	-------------	--------------	-----------------

3. Jak długo trwała rehabilitacja?

Poniżej 1 mc.	1 mc. – 3 mc.	3 mc. – 6 mc.	6 mc – 12 mc.	Powyżej 12 mc.
---------------	---------------	---------------	---------------	----------------

4. Ile razy w tygodniu odbywały się sesje rehabilitacyjne?

rzadziej niż raz	raz	2 razy	3 razy	powyżej 3 razy
------------------	-----	--------	--------	----------------

5. Jakie zabiegi były wykorzystywane? Możesz wybrać więcej, niż jedną odpowiedź.

fizykoterapia	kinezyterapia	terapia manualna	pole magnetyczne	laseroterapia
krioterapia	jonoforeza	CPM	ultradźwięki	inne

Jeśli wybrałaś/-eś odpowiedź „inna”, jakie to zabiegi? .....

6. W jaki sposób przyjmowałaś/-eś witaminę D?

przed zabiegami	w trakcie zabiegów	po zabiegach	bez reguły	nie brałam/-em witaminy D
-----------------	--------------------	--------------	------------	---------------------------

*Załącznik 2. Kwestionariusz dotyczący rehabilitacji pooperacyjnej*

## ***11.2 Oświadczenia współautorów***

Wrocław, 16.09.2024

Dr hab. Szymon Łukasz Dragan, prof. uczelni  
Katedra Nauk Przedklinicznych,  
Farmakologii i Diagnostyki Medycznej;  
Wydział Medyczny;  
Politechnika Wroclawska

## OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy “Articular Cartilage Lesions Pathomechanism, Diagnosis, Epidemiology, Possibilities for Conservative Treatment.”; Ortop Traumatol Rehabil. 2023;25(2):105-109.; autorzy: Gryglewicz Jarosław, Dragan Szymon Łukasz; mój udział polegał na: zaplanowaniu manuskryptu, tworzeniu i redagowaniu manuskryptu.

Podpis

  
dr hab. n. med. Szymon Dragan, prof. PWr  
specjalista ortopedii i traumatologii  
narządu ruchu  
2346402

Wrocław, 16.09.2024

Dr hab. Szymon Łukasz Dragan, prof. uczelni  
Katedra Nauk Przedklinicznych,  
Farmakologii i Diagnostyki Medycznej;  
Wydział Medyczny;  
Politechnika Wrocławska

## OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy “Review of Surgical Management Techniques for Osteochondral Lesions”. Ortop Traumatol Rehabil. 2023 Jun 30;25(3):157-163; autorzy: Gryglewicz Jarosław, Dragan Szymon Łukasz; mój udział polegał na: zaplanowaniu manuskryptu, tworzeniu i redagowaniu manuskryptu.

Podpis

  
dr hab. n. med. Szymon Dragan, prof. PWr  
specjalista ortopedii i traumatologii  
narządu ruchu  
2346102

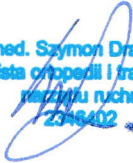
Wrocław, 16.09.2024

Dr hab. Szymon Łukasz Dragan, prof. uczelni  
Katedra Nauk Przedklinicznych,  
Farmakologii i Diagnostyki Medycznej;  
Wydział Medyczny;  
Politechnika Wroclawska

## OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy “Articular Cartilage Reconstruction with Hyaluronate-Based Scaffold Significantly Decreases Pain and Improves Patient’s Functioning”; Journal of Clinical Medicine. 2023; 12(23):7342; autorzy: Gryglewicz J, Chaszczewska-Markowska M, Dorochowicz M, Drożdż J, Dragan SŁ; mój udział polegał na: zaplanowaniu badania, tworzeniu manuskryptu, nadzorze nad badaniem.

Podpis

  
dr hab. n. med. Szymon Dragan, prof. PWr  
specjalista ortopedii i traumatologii  
rękoznarstwa  
72348402 \*

Wrocław, 16.09.2024

dr Monika Chaszczewska-Markowska  
Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej  
im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk;  
ul. Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław

## OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy “Articular Cartilage Reconstruction with Hyaluronate-Based Scaffold Significantly Decreases Pain and Improves Patient’s Functioning”; Journal of Clinical Medicine. 2023; 12(23):7342; autorzy: Gryglewicz J, Chaszczewska-Markowska M, Dorołowicz M, Drożdż J, Dragan SŁ; mój udział polegał na wsparciu przy projektowaniu badania oraz analizie statystycznej.

dr MONIKA CHASZCZEWSKA-MARKOWSKA  
DIAGNOSTA LABORATORYJNY  
*Monika Chaszczewska-Markowska*  
Podpis

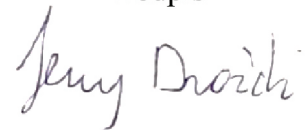
Wrocław, 16.09.2024

Jerzy Drożdż  
Klinika Ortopedii, Traumatologii Narządu Ruchu i Chirurgii Ręki;  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu;  
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

## OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy “Articular Cartilage Reconstruction with Hyaluronate-Based Scaffold Significantly Decreases Pain and Improves Patient’s Functioning”; Journal of Clinical Medicine. 2023; 12(23):7342; autorzy: Gryglewicz J, Chaszczewska-Markowska M, Dorołowicz M, Drożdż J, Dragan SŁ; mój udział polegał na: gromadzeniu danych.

Podpis





Wrocław, 16.09.2024

Mateusz Dorołowicz  
Klinika Ortopedii, Traumatologii Narządu Ruchu i Chirurgii Ręki;  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu;  
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

## OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy “Articular Cartilage Reconstruction with Hyaluronate-Based Scaffold Significantly Decreases Pain and Improves Patient’s Functioning”; Journal of Clinical Medicine. 2023; 12(23):7342; autorzy: Gryglewicz J, Chaszczewska-Markowska M, Dorołowicz M, Drożdż J, Dragan SŁ; mój udział polegał na: gromadzeniu danych.

Podpis

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Mateusz Dorołowicz', written in a cursive style.

## 12. Nota biograficzna autora



Jarosław Gryglewicz urodził się 13 stycznia 1995r. w Kłodzku, gdzie mieszkał do ukończenia szkoły średniej. Od czasów szkoły podstawowej związany jako zawodnik z lokalnym klubem koszykówki MKS Nysa Kłodzko, który nauczył go sumienności, ambicji i potrzeby rozwoju. W 2014 roku przeprowadził się do Wrocławia, gdzie studiował na kierunku lekarskim Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich. W trakcie studiów kilkakrotnie nadgradzany nagrodami dla wyróżniających się studentów. Angażował się w liczne aktywności studenckie, sprawował funkcję wiceprzewodniczącego Samorządu

Studenckiego oraz był w Zarządzie uczelnianego AZSu. Od początku studiów zdecydowany odnośnie dalszej drogi, rozpoczął działalność w studenckim kole naukowym przy Klinice Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu. Do pierwszych zabiegów ortopedycznych asystował w trakcie studiów w ramach praktyk studenckich oraz dyżurów towarzyszących.

Bezpośrednio po zakończeniu studiów, w trakcie stażu podyplomowego, rozpoczął działalność naukową w ramach Szkoły Doktorskiej, czego efektem jest niniejsza Rozprawa. W trakcie stażu podyplomowego starał się spędzać jak najwięcej czasu na nauce ortopedii i traumatologii, dyżurując, asystując do licznych zabiegów oraz wykonując swoje pierwsze jako operator. Pracę w Klinice Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu rozpoczął 01.11.2021r. – pierwszego dnia po zakończeniu stażu podyplomowego. W początkowych latach szkolenia specjalizacyjnego interesował się wieloma dziedzinami ortopedii i traumatologii, najchętniej zajmując się problemami związanymi z kręgosłupem, chirurgią urazową oraz chorobami stawów. Ciągłe doskonalili swój warsztat, biorąc udział w licznych szkoleniach, kursach i stażach. W codziennej praktyce stawia dobro pacjenta na pierwszym miejscu, a swoje decyzje stara się opierać na dowodach naukowych.

W wolnych chwilach podróżuje, żegluje oraz sporadycznie gra w koszykówkę.