

Biokeemilised markerid artriitide iseloomustamiseks

Karel Tomberg^{1,2}, Agu Tamm¹ – ¹TÜ sisekliinik, ²TÜ Kliinikumi ühendlabor

artriit, biokeemilised markerid, kõhre ja luu ainevahetus, laboratoorne diagnostika

Seni on liigesekahjustuse hindamine tuginenud kliinilistele uuringutele ja radioloogilistele meetoditele. Viimastel aastatel on samal eesmärgil uuritud ka mitmeid liigese koepspeetsiifilisi, peamiselt valgulisi molekule, nn liigesemarkereid. Artikkel annab ülevaate kõhre, luu ja sünoviaalmembraani moodustumise ja lagunemise biokeemiliste markerite ainevahetusest ning muutustest reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi ja osteoartriidi korral. Peamiselt võib liigesemarkereid kasutada liigesepõletike kulu ja ravimuutuste jälgimiseks ning haiguse prognoosi hindamiseks.

Reumatoidartriidi (RA), juveniilse idiopaatilise artriidi (JIA) ja osteoartriidi (OA) üheks väljenduseks on kõhre, sünoviaalkesta ja luukoe destruktsioon, mille tagajärjeks on raske liikumispuue. Liigesekahjustuse hindamise kuldseks standardiks on lihtne röntgenogramm. Viimane pildistab peamiselt luud ja on vähetundlik muutuste suhtes: usaldusväärsed muutused on sedastatavad alles 12 kuu möödudes. Tundlikum magnetresonantstomograafiline uuring on kättesaadav vaid spetsialiseeritud keskustes ning uuringu meetodika on veel standardimisel. Pildiagnostika annab palju informatsiooni haigusprotsessi tagajärjedest: kõhre lagunemisest RA, JIA ja OA puhul, liigeselähise luu lammutumisest (erosioonid ja osteopeenia) RA ja JIA korral ning ulatuslikust luu ümberehitamisest (skleroos, osteofüütide tekkimine liigesepindadel) OA korral. Need uuringud annavad aga vähe informatsiooni mainitud skeletimuutustele eelneva haigusprotsessi kulu kohta ning on piiratud väärtusega tulevase kahjustuse hindamisel.

Kliinilises töös hinnatakse artriiti liigese turse, valu ja liikumispiiratuse järgi, kuid täpsemaks hindamiseks oleks vaja arvesse võtta ka kõhre- ja luukahjustust. Kokkuvõttes, on vaja usaldusväärseid kvantitatiivseid dünaamilisi uurimismeetodeid, et avastada varast liigesekahjustust, hinnata haiguse

kulgu, jälgida ravi ning ennustada liigesehaiguse prognoosi. Seda lünka aitavad täita biokeemilised markerid. Artiklis on antud ülevaate kõhre, luu ja sünoviaalmembraani moodustumise ja lagunemise biokeemilistest markeritest, nende ainevahetusest ning muutustest seoses reumatoidartriidi (RA), juveniilse idiopaatilise artriidi (JIA) ja osteoartriidiga (OA).

Luu- ja liigesemarkerid

Liigesed on keerukad organid, milles I, II ja III tüüpi kollageen on seotud proteoglykaani molekulide ja teiste glükoproteiinidega. Artriitide puhul kahjustuvad nii kõhr ja sünoviaalkude kui luu. Viimase aastakümne jooksul on välja töötatud meetodid suhteliselt koepspeetsiifiliste biokeemiliste või immuunkeemiliste valguliste molekulide uurimiseks. Need nn luu- ja liigesemarkerid peegeldavad luu, kõhre ja sünoviaalmembraani sünteesi või destruktsiooni. Tabelis 1 on toodud põhilised liigese koekomponendid, nende ainevahetuse lülid ning viimaseid peegeldavad sagedamini kasutatavad biokeemilised markerid.

Liigesemarkerite ainevahetust põletikulises liigeses on kujutatud joonisel 1. Pärast vabanemist liigeskudedest jõuavad makromolekulid sünoviaal- ehk liigesevedelikku. Viimases võib toimuda nende

Tabel 1. Liigese ainevahetuse sagedamini kasutatud biokeemilised markerid (1)

Kude/ koostiscomponent	Sünteesi peegeldavad testid	Resorptsiooni peegeldavad testid
Luu		
I tüüpi kollageen	prokollageeni propeptiidid – PINP, PICP	ristsidemed – DPD, PYD telopeptiidid – NTX, CTX-I, ICTP TRAcP BSP
Mittekollageensed valgud	bALP osteokaltsiin	
Kõhr		
Agrekaan		ristsidemed – PYD
II tüüpi kollageen	prokollageeni propeptiidid – PIICP, PIIANP	kollageen II telopeptiidid – CTX-II
Teised valgud		COMP
Sünoviaalmembraan		
I ja III tüüpi kollageenid	prokollageeni propeptiidid – PICP, PIIINP	PYD – Glc-Gal-PYD CTX-I
Mittekollageensed valgud	hüaluroonaan COMP	

PINP = I tüüpi prokollageeni aminotermiinalne propeptiid; PICP = I tüüpi prokollageeni karboksütermiinalne propeptiid; bALP = luuspetsiifiline alkaalne fosfataas, osteokaltsiin; DPD = deoksüpüridinoliin; PYD = püridinoliin; Glc-Gal-PYD = glükosüül-galaktosüül-püridinoliin; NTX = I tüüpi kollageeni N-termiinalne telopeptiid; CTX-I = I tüüpi kollageeni karboksütermiinalne telopeptiid; ICTP = I tüüpi kollageeni karboksütermiinalne telopeptiid-1; TRAcP = plasma tartraatresistentne happeline fosfataas; BSP = luu sialoproteiin; PIICP = II tüüpi prokollageeni karboksütermiinalne propeptiid; PIIANP = IIA tüüpi prokollageeni aminotermiinalne propeptiid; CTX-II = II tüüpi kollageeni C-termiinalne telopeptiid; COMP = kõhre oligomeetiline valk; PIIINP = III tüüpi prokollageeni aminotermiinalne propeptiid.

molekulide lammutamine sünoviaalkesta fagotsüütide poolt. Makromolekulid eemaldatakse sünoviaalruumist lümfidrenaazi kaudu ning nende edasine osaline lammutamine toimub lümfisõlmedes. 80% agrekaani molekulidest peetakse kinni ja lammutatakse lümfisõlmedes, samal ajal kui kõhre oligomeetiline valk (COMP) läbib lümfisõlmed ning jõuab üldvereringesse. Sünoviaalvedeliku hüaluroonhape (HA) lagundatakse osaliselt, kuid >50% jõuab üldvereringesse. Seal toimub hüaluroonhappe edasine lahendus ning kiire eliminatsioon maksa ja neerude kaudu (2).

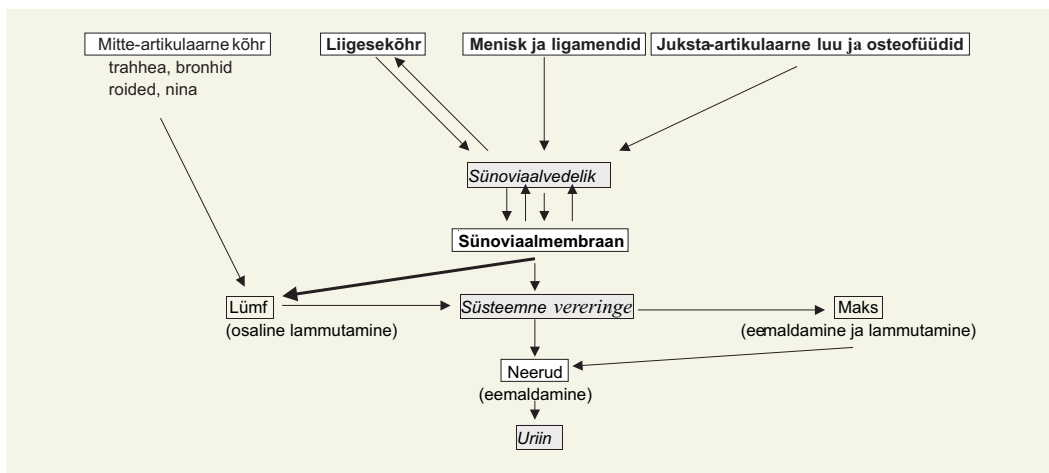
Liigesehaiguste puhul toimub tasakaalu häirumine nende makromolekulide sünteesis ja lammutamises, mis normaalselt tagavad liigese kõhrele tema biomehaanilised ja funktsionaalsed omadused. Kaasuvad muutused nii sünoviaalkesta kui kõhrealuse (subkondraalse) luu struktuuris ja ainevahetuses. Seega võimaldab kolme erineva koe (kõhre, sünoviaalkesta ja luu) biokeemiliste markerite hindamine anda ülevaate liigese ainevahetusest. Siiski peab seejuures arvestama, et markerid pole täiel määral koospetsiifilised. Näiteks leidub I tüüpi kollageeni peale luu ka sünoviaalkesta.

Reumatoidartriit (RA)

RA puhul põhjustavad koemarkerite muutusi peale RA kestuse ja aktiivsuse ka sellised olulised tegurid nagu haige vanus (naistel aastad pärast menopausi), rakendatav glükokortikoidravi ja patsiendi füüsiline (in)aktiivsus. Üldiselt on RA korral **sünoviaalkesta** ainevahetus (süntees ja lammutus) kiirenenud. Seda kinnitavad sünteesi markeritena nii HA ja PIIINP kontsentratsiooni suurenemine veres (3, 4) kui ka ainsa teadaoleva sünoviaalsete kollageenide lammutamise markerina Glc-Gal-PYD suurem eritus uriiniga (5). HA kasutamisel kliinilises praktikas tuleb arvestada tema suurt ööpäevast variatsiooni. Ühes uuringus näidati, et seerumi HA kontsentratsioon suurenes 2–3 korda esimese tunni jooksul pärast voodist tõusmist ja vähenes taas pärastlõunal (6). Seepärast on soovitatav standardimine esmase tähtsusega selle markeri määramisel.

Ka **kõhre** ainevahetus on kiirenenud. On leitud nii kõhrkoe suuremat sünteesi (S-PIICP↑) kui lammutamist (S-COMP↑). Seejuures ennustas just viimane kiiret liigesedestruktiooni väljakujunemist RA-patsientidel (7).

Hinnangu andmisel **luu** ainevahetusnäitajatele RA korral on meie käsutuses nii I tüüpi kollageeni



Joonis 1. Liigesemarkerite ainevahetus. Markerimolekulid vabanevad liigese-, meniski- ja osteofüütilisest kõhrest; ligamentidest; juksta-artikulaarsest luust ja sünoviaalmembraanist ning satuvad sünoviaalvedelikku. Pärast difusiooni sünoviaalrakkudevahelisse ainesse, eemaldatakse nad liigesest ja markerid satuvad süsteemsesse vereringesse läbi sünoviaallümfisoonide ning veresoonte. Eemaldamine organismist toimub maksa ja neerude kaudu.

sünteesi ja degradatsiooni markerid kui mitte-kollageensete valkude uuringud. **Varase RA** puhul on P. Emery rühma teadlased seisukohal, et osteoklastilise aktiivsuse suurenemine on peamiseks mehhanismiks, mis viib luu tiheduse vähenemiseni. I tüüpi kollageeni sünteesi vähenemine etendab nende arvates vähemolulist rolli (8). Nii nemad kui ka mitmed teised uurijad on tähendanud, et luukoe resorptsiooni intensiivistumine korreleerub RA aktiivsusega (9, 10). Tähtsamate markerite muutusi RA-haigetel kirjeldab tabel 2.

Palju aastaid kestnud RA puhul on seega ootuspärane erinevate "mustrite" esinemine markerite väärtustes sõltuvalt protsessi ägenemistest ning haiguse kulust. Hakala jt (4) kirjeldasid röntgenoloogiliselt väiksemate liigesemuutustega RA-haigetel I ja III tüüpi kollageeni suuremat sünteesi (S-PINP↑, S-PIIINP↑), radioloogiliselt suurema liigesedestruktiooniga juhtudel aga prevaleeris I tüüpi kollageeni lammutamine (SF-ICTP↑). Garnero rühm leidis, et osteokaltsiini keskmine sisaldus veres on vähenenud nii liigesemuutustega kui -muutusteta rühmas, kuid kollageeni resorptsioon on suurem (S-CTX-1↑) ainult destruktiooniga RA rühmas (9). Kui III tüüpi

kollageeni ainevahetus seostub peamiselt pehmete sidekoega, sh liigete sünoviaalkestaga (4), siis I tüüpi kollageeni suurenenud lammutus viitab muutustele nii luukoes kui ka liigesekestades. Lundis tehtud uurimuses (12) osteokaltsiini muutusi ei täheldatud, küll aga leiti subkondraalsest luukoest pärineva (mitte-kollageense) sialoproteiini rohkenemist nii sünoviaalvedelikus kui seerumis.

Kindlasti ei piirdu luukoe hõrenemine ainult periartikulaarse alaga, vaid haarab ka luustiku muid osi. Ühemunarakukaksikute uurimisega on tõestatud, et RA-haigete nimmepiirkonnas ja reieluukaelas väheneb luu mineraalsus oluliselt, vastavalt 4,6% ja 9,7% (13). Nende protsesside kaugtagajärjeks on nimetatud piirkondades tekkivad luumurrud. Postmenopausi perioodil tekivad RA-haigetel osteoporoetilised murrud umbes kaks korda sagedamini võrreldes samas vanuses soo- ja eakaaslastega (14).

Nagu teada, avaldab kollageeni resorptsioonile östrogeenide vaegusega samasuunalist mõju kestev ravi glükokortikoididega. Lisaks resorptsiooni suurendamisele võib see ravi kiirendada ka kollageeni sünteesi (vähemalt S-PINP↑ alusel), s.t kiirendada luustiku remodelleerimist RA-haigetel (15).

Siinkohal on oluline viidata Molenaari ja

Tabel 2. Luu- ja liigesemarkerid reumatoidartriidi erinevates faasides

RA faas	Sünoviaalkest	Kõhr	Luukude		Viide
			Süntees	Resorptsioon	
Varane RA	P-HA ↑*	S-COMP↑*			(3)
			S-PICP ↓	PYD ↑ DPD ↑	(11) (8)
			S-PINP ↑	SF-ICTP↑	(4)
Kaua kestnud RA	S-PIIINP ↑ S-HA ↑*	S-PIICP ↑ S-COMP↑*		S-BSP ↑	(7)
			OC =	SF-BSP ↑	(12)
			OC ↓	S-CTX-I ↑*	(9)
			?	PYD ↑ DPD ↑ U-NTX ↑ U-CTX-I ↑	(10)
Inaktiivne RA (remissioonis)					

S – seerum, SF – sünoviaalvedelik, U – uriin.

↑/↓ Keskmise väärtus patsientide grupis oli oluliselt suurem/väiksem võrreldes kontrollrühma keskmise väärtusega.

* Muutus oli destruktsioonidega patsientidel oluliselt väljendunud kui ilma destruktsioonideta patsientidel.

kaasautorite (10) töödele, mis on näidanud, et osal kestva remissiooni (>6 kuu) saavutanud RA-haigetest jääb kollageeni resorptsioon suuremaks kui kontrollisikutel: rühmade mediaanid erinevad üle 20%. Erinevus ei seostunud rakendatud raviga. Sellest järeldavad autorid, et põletikuprotsess pole lõppenud kõigil neil haigetel, keda peetakse remissioonis olevaks. Kui see on nii, siis kaotab nimetatud osa haigetest kiirendatud resorptsiooni tõttu enneaegselt oma luustiku tugevuse.

Juveniilne idiopaatiline artriit (JIA)

Luu ainevahetuse uurimine lastel ja noorukitel võimaldab mõista JIAst tingitud ainevahetuse kõrvalekaldeid. Samas tuleb tulemuste tõlgendamisel arvestada raskustega, mis tekivad seoses luude kiire kasvamisega (füsioloogiline) ja rakendatava raviga, eriti hormoonide kasutamisel. Teadaolevalt on laste ja noorukite ALP aktiivsus sõltuvalt vanuserühmast 3–5 korda suurem kui täiskasvanutel. Suurenenud aktiivsus tuleneb eeskätt ALP skeleti isovormi (bALP) "panusest" ALP koguaktiivsusesse. JIAga kaasnevat ALP skeleti isovormi ning teiste luu- ja liigesekudede formeerumist peegeldavate markerite taseme muutust on võimalik kindlaks teha üksnes võrdluse teel JIAga samaealiste ja -sooliste lastega.

Pepmueller kaasautoritega (16) leidis JIA puhul luustiku formatsiooni mõne markeri (bALP ja OC)

taseme vähenemist ning ühe resorptsioonimarkeri (TRAcP) taseme vähenemist võrreldes kontrollrühma lastega. Formatsiooni, kuid mitte resorptsiooni suhteline vähenemine korreleerus haiguse raskusega. Koos sellega täheldati kortikaalse luu tiheduse vähenemist kõikides uuritud piirkondades, s.t süsteemselt, mitte üksnes artriidist haaratud liigeste piirkonnas. Uurides paljusid luustiku ainevahetuse lülisid, sh neid reguleerivaid hormone, leidis Falcini kaasautoritega (17) nii mineraliseerumise (OC alusel) kui resorptsiooni (ICTP alusel) vähenemist. Samal ajal kaltsiumi, fosfori, magneesiumi taseme ning reguleerivate hormoonide osas kõrvalekaldeid ei esinenud. Luustiku ainevahetuse muutused olid suuremad JIA süsteemse ja polüartriitilise vormiga lastel.

Pereira jt (18) täpsustasid, et JIAga kaasnevat luustiku ainevahetuse muutused on erinevad, sõltudes lapse vanusest: nooremas eas prevaleerib luukoe formeerumise pärssumus, keskpõlveteedist alates aga suureneb luu resorptsiooni intensiivsus. Eeldatavalt võimaldab see täpsustus selgitada, miks ühed allikad rõhutavad JIA ühe (kaug)tagajärjena lapse pikkuskasvu mahajäämust, teised aga osteopeenia teket ning enneaegset osteoporoosi (19).

Hiljem, kui need lapsed on juba täiskasvanud, erinevad mõned nende luustiku ainevahetuse markerite nivood endiselt kontrollisikute tasemest. Nii leidis Zak kaasautoritega (19) keskmisel

Tabel 3. Osteoartriidihaigetel esinevad muutused liigese kudedes kajastatuna molekulaarsete markerite kontsentratsioonide kaudu

Sünoviaalkest	Kõhr	Subkondraalne luu	Luukude	Viide
			süntees lagundamine	
	S-COMP ↑*	S-BSP ↑*		(21)
S-HA ↑	S-COMP ↑	S-BSP ↑	S-bALP ↓ S-OC ↑	(22)
S-HA ↑ S-PIIINP ↑ U-Glc-Gal-PYD ↑	S-COMP ↑ U-CTX-II ↑		S-OC ↓ S-CTX-I ↓ U-CTX-I ↓	(23)

* Väärtus suurenes radioloogiliselt tõestatud osteoartriidiga patsientidel 3 a jooksul.

32aastastel kunagi JIAd põdenud inimestel kontrollisikutest suurema osteokaltsiini (mineraliseerumise näitaja) sisalduse seerumis ning kollageeni ristsidemete (resorptsiooni näitaja) eritumise uriiniga. Samal ajal olid bALP ja kaltsiumi-fosfori näitajad kõrvalekalleteta. Regressioonanalüüsi alusel töid need uurijad välja rea tegureid, millest sõltub luu mineraalne tihedus JIA läbiteinud või seda põdevatel inimestel: haiguse aktiivsus ja polüartikulaarne kulg, erosioonid haiguse algaastatel, funktsionaalne klass Steinbrockeri järgi ning anamneesis kauem kui üks aasta süsteemselt kasutatud steroidid. Seega on võimalik, et luu tiheduse vähenemine JIA järel tekib patogeneetiliselte erinevat teed mööda võrreldes RA-haigetega.

Osteoartriit (OA)

OA patogeneesi käsitus on viimasel aastakümnel radikaalselt muutunud. Praeguseks ajaks on spetsialistid nii Euroopa kui USA eriala-organisatsioonides jõudnud põhilistes seisukohtades kokkuleppe-dokumentideni (20). Esiteks on hakatud pidama ekslikuks nimetada OAd üksnes vananemise ja degeneratsiooni haiguseks. Teiseks on seda tüüpi liigesehaigusi hakatud käsitlema osteoartiitiliste haiguste rühmana, mitte üheainsa nosoloogilise ühikuna. Kolmandaks ei ole alust arvata, et see protsess, kus häirub sünteesi- ja degradatsiooniprotsesside tasakaal, piirdub üksnes kõhrega, vaid see haarab ka rakuvälise matriksi ning subkondraalse luu. Just viimati nimetatud piirkonnas tekkivaid muutusi peetakse keskseks OA väljakujunemisel.

Suurte liigeste nagu põlve ja puusaliigese OA korral esineb kudede ainevahetuses muutusi, mis kajastuvad ka markerite kontsentratsiooni muutustes veres ja erinevad tunduvalt sellest, mida nägime RA-haigetel. I tüüpi kollageeni resorptsioon võib OA puhul enamikul juhtudest olla vähenenud (CTX-I erituse alusel). Ka kollageeni küpsemine ja mineraliseerumine on väikese aktiivsusega (bALP ja OC alusel). Seega on põhjendatud väita, et OA korral on luustiku ainevahetus aeglustunud. Erandiks on üksnes subkondraalse piirkonna aktiivsus, kus ainevahetus on normaalsest intensiivsem (BSP alusel). Nagu eespool nimetatud, on haiguse põhiliseks avalduseks sünoviit ja kõhre lammutamine, mille peegeldusteks markerite tasemes on vastavalt HA ja COMP rohkenemine veres, III tüüpi kollageeni intensiivne süntees ning II tüüpi kollageeni lammutamine (CTX-II rohkenenud eritus) (vt tabel 3).

Haigusprotsessi kulu prognoosimine

Väga tähtis on liigeste destruktsiooni prognoosimine liigesehaigetel mõne koemarkeri kõrgete väärtuste järgi patsiendi esimesel pöördumisel. Viimase 15 a jooksul on mitmeid selliseid teateid publitseeritud, kuid hilisemat kinnitust pole enamik neist leidnud. Liigesehaiguse kulu destruktiivseks liigitamise aluseks on võetud Larseni skoori suurenemine röntgeniülesvõttel, liigese kirurgiline asendamine, artriitiliste liigeste indeks RA-haigetel või liigesepilu kitsenemine OA-haigetel.

Praegusel ajal peetakse selliste prognostilise väärtusega koemarkeri kandidaatideks S-HA

taset varase RA haigetel (3) ja ICTP kontsentratsiooni sünoviaalvedelikus aastaid haige olnud RA-patsientidel (24). Liigesevedeliku agrekaani ja COMPi kõrge suhe ennustas RA-haigetel suurte liigete destruktsiooni, kuid mitte väikeste liigete oma (25, 26). Seerumi COMPi ja BSP taseme tõus ennustas kroonilise põlvevaluga indiviididel OA väljakujunemist 3 aasta pärast (27) ning S-COMPi taseme tõus OA progresseerumist 1 aasta jooksul (28).

Prognostiliselt informatiivseks võivad luu-markeritest saada ka skeleti sialoproteiin ja osteokaltsiin. Mõlemad on mittekollageensed valgud, mis lokaliseeruvad subkondraalses luus ja peegeldavad mineraliseerumisprotsesse skeletis. Kahjuks pole senised määramismeetodid rahvusvaheliselt standarditud, tulemustes on suuri kõikumisi ja vasturääkivusi. Kui arvestada võimalike haiguspuhuste muutustega kudede ainevahetuses, tuleb nõustuda Månssoni ja kaasautoritega (25), et usaldusväärse prognoosi andmiseks peab samaaegselt kasutama mitut markerit. Näiteks oli seerumi ICTP ja positiivse reumatoidfaktori (RF) šansside suhe (*odds ratio*) RA progresseerumise suhtes 3 aasta jooksul 2,3 korda suurem kui kummalgi uuringul eraldi (29). Ka mitme markeri kombineerimisel on loogiline, et individuaalset prognoosi saab anda üksnes suurte liigete (põlv, puus) kohta, mille "panus" aine kontsentratsiooni üldringes on piisavalt suur, et seda taset mõjustada.

Lõpuks tuleb nimetada pisut ootamatut asjaolu, mis komplitseerib seerumist tehtud määramiste tulemuste tõlgendamist: enamasti on üllatavalt nõrk korrelatsioon mingi markeri kontsentratsiooni vahel sünoviaalvedelikus ja seerumis (4). Seega ei pruugi tõeliselt esinev suur muutus liiges(t)e kudedes ja sünoviaalvedelikus niisama selgelt kajastuda markerite seerumikontsentratsioonis.

Kokkuvõte

Liigese kudede biokeemiliste markerite määramine annab ettekujutuse skeletis, kõhres ja sünoviaalalkoes toimuvate protsesside iseloomust. Nii võivad RA-patsientidel olla ülekaalus resorptsiooniprotsessid, JIA puhul aga prevaalerida luustiku formeerumise pidurdumine (vähemalt puberteedieelses vanuserühmas). Esimesel juhul tekib I tüüpi kollageeni lammutamise tulemusena pikapeale luustiku hõrenemine *resp.* murruuhu suurenemine, sh ka põletikust mittehaaratud piirkonnas nagu reieluu kael. Osal JIA-haigetest aga tekib pikkuskasvu mahajäämus.

OA korral on I tüüpi kollageeni ainevahetus isegi aeglustunud, esiplaanil on subkondraalse luu ning kõhre muutused. II ja III tüüpi kollageeni suurenenud süntees ja lammutamine peegelduvad kollageeni vastavate fragmentide kontsentratsiooni suurenemises veres või sünoviaalvedelikus. Kuivõrd nimetatud muutused ilmnevad ainult osal vastava diagnoosiga haigetest, on markerite üks kasutusalasid sellega määratud: selgitada, kellel just ning milliste liigesekudede – kõhre, sünoovia või subkondraalse luu muutused parajasti domineerivad.

Liigesemarkereid saab kasutada mitmel eesmärgil. Praegu arvatakse, et markeritest pole abi erinevate artriitide diagnoosimisel, küll aga võimaldavad nad "sissevaadet" liigete ainevahetusse. Kuna need testid peegeldavad kestvaid dünaamilisi muutusi liigestes, võiks nende tulevane kasutusala olla eeskätt ravi efektiivsuse hindamine. *Last but not least*, pikaajalistest jälgimistest kogunenud andmed annavad lootust, et liigesemarkerite abil saab täpsustada liigesehaiguste prognoosi. Mõnel markeril võib olla ka mitu funktsiooni.

Tänuavaldus

Autorid tänavad dr Hille Liivamägi ja dr Kärt Palo käsikirja lugemise ning asjalike ettepanekute eest.

Kirjandus

1. Young-Min SA, Cawston TE, Griffiths ID. Markers of joint destruction: principles, problems, and potential. *Ann Rheum Dis* 2001;60:545-8.
2. Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: Its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med* 1997;242:27-33.
3. Paimela L, Heiskanen A, Kurki P, Helve T, Lerisalo-Repo M. Serum hyaluronate level as a predictor of radiologic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:815-21.
4. Hakala M, Åman S, Luukkainen R, Risteli L, Kauppi M, Nieminen P, Risteli J. Application of markers of collagen metabolism in serum and synovial fluid for assessment of disease process in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:886-90.
5. Ginetys E, Garnero P, Delmas PD. Urinary excretion of glucosyl-galactosyl pyridinoline: a specific biochemical marker of synovium degradation. *Rheumatology* 2001;40:315-23.
6. Manicourt D-H, Poilvache P, Nzeusseu A, van Egeren A, Devogelaer J-P, Lenz ME, et al. Serum levels of hyaluronan, antigenic keratan sulfate, matrix metalloproteinase 3, and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 change predictably in rheumatoid arthritis patients who have begun activity after a night of bed rest. *Arthritis Rheum* 1999;42:1861-9.
7. Månsson B, Carey D, Alini M, Ionescu M, Rosenberg LC, Poole AR, et al. Cartilage and bone metabolism in rheumatoid arthritis: differences between rapid and slow progression of disease identified by serum markers of cartilage metabolism. *J Clin Invest* 1995;95:1071-7.
8. Gough A, Sambrook P, Devlin J, Huissoon A, Njeh C, Robbins S, et al. Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:1282-9.
9. Garnero P, Jovenne P, Buchs N, Delmas PD, Miossec P. Uncoupling of bone metabolism in rheumatoid arthritis patients with or without joint destruction: assessment with serum type I collagen breakdown products. *Bone* 1999;24:381-5.
10. Molenaar ET, Lems WF, Dijkmans BA, de Koning MHM, van de Stadt, Voskuyl AE. Levels of markers of bone resorption are moderately increased in patients with inactive rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39:742-4.
11. Wollheim FA, Eberhardt KB, Johnson U, Saxne T. HLA DRB1* typing and cartilage oligomeric matrix protein (COMP) as predictors of joint destruction in recent-onset rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36:847-9.
12. Saxne T, Zunino L, Heinegård D. Increased release of bone sialoprotein into synovial fluid reflects tissue destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:82-90.
13. Goldring SR, Goldring MB. Rheumatoid arthritis and other inflammatory joint pathologies. In: Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP, eds. *Dynamics of bone and cartilage metabolism*. Acad Press; 1999. p.623-36.
14. Spector TD, Hall GM, McCloskey EV, Kanis JA. Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis. *BMJ* 1993;306:558-9.
15. Cortet B, Flipo RM, Pigny P, Duquesnoy B, Racadot A, Boersma A, Delcambre B. How useful are bone turnover markers in rheumatoid arthritis? Influence of disease activity and corticosteroid therapy. *Rev Rheumat (Engl ed)* 1997;64:153-9.
16. Pempueller PH, Cassidy JT, Allen SH, Hillman LS. Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:746-57.
17. Falcini F, Ermini M, Bagnoli F. Bone turnover is reduced in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Endocrinol Invest* 1998;21:31-6.
18. Pereira RM, Falco V, Corrente JE, Chahade WH, Yoshinara NH. Abnormalities in the biochemical markers of bone turnover in children with juvenile chronic arthritis. *Clin Experim Rheumatol* 1999;17:251-5.
19. Zak M, Hassager C, Lovell DJ, Nielsen S, Henderson CJ, Pedersen FK. Assessment of bone mineral density in adults with a history of juvenile chronic arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:790-8.
20. Creamer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *Lancet* 1997;350:503-9.
21. Petersson IF. Developing knee joint osteoarthritis. Clinical, radiographical and biochemical features. *Diss. Lund*; 1997.
22. Akesson K. Osteoarthritis and degenerative spine pathologies. In: Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP, eds. *Dynamics of bone and cartilage metabolism*. Acad Press; 1999. p.637-48.
23. Garnero P, Piperno M, Ginetys E, Chistgau S, Delmas PD, Vognon E. Cross-sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Ann Rheum Dis* 2001;619-26.
24. Åman S, Risteli J, Luukkainen R, Risteli L, Kauppi M, Nieminen P, Hakala M. The value of synovial fluid analysis in the assessment of knee joint destruction in arthritis in the three-year follow-up study. *Ann Rheum Dis* 1999;58:559-62.
25. Månsson B, Geborek P, Saxne T. Cartilage and bone macromolecules in knee joint synovial fluid in rheumatoid arthritis: relation to development of knee or hip joint destruction. *Ann Rheum Dis* 1997;56:91-6.
26. Fex E, Eberhardt K, Saxne T. Tissue-derived macromolecules and markers of inflammation in serum in early rheumatoid arthritis: relationship to development of joint destruction in hands and feet. *Br J Rheumatol* 1997;36:1161-5.

27. Petersson IF, Boegård T, Svensson B, Heinegård D, Saxne T. Changes in cartilage and bone metabolism identified by serum markers in early osteoarthritis of the knee joint. *Br J Rheumatol* 1998;37:46–50.
28. Sharif M, Saxne T, Shepstone L, Kirwan JR, Elson CJ, Heinegård D, Dieppe PA. Relationship between serum cartilage oligomeric matrix protein levels and disease progression in osteoarthritis of the knee joint. *Br J Rheumatol* 1995;34:306–10.
29. Åman S, Paimela L, Lerisalu-Repo M, Risteli J, Kautiainen H, Helve T, Hakala M. Prediction of disease progression in early rheumatoid arthritis by ICTP, RF and CRP. A comparative 3-year follow-up study. *Rheumatology* 2000;39:1009–13.

Summary

Biochemical markers of arthritis

Up to now the assessment of arthritis has been based on clinical and radiological investigations. In recent years, a variety of relatively tissue-specific proteins, the so-called joint markers, have been investigated for the same purpose. The article gives an overview of the markers of formation and degradation of cartilage, bone

and synovial membrane, focusing on their metabolism and changes in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and osteoarthritis. The potential use of the markers of joint metabolism in arthritis can most likely be assessment of the disease course, response to therapy as well as prognosis.

karel.tomberg@kliinikum.ee