

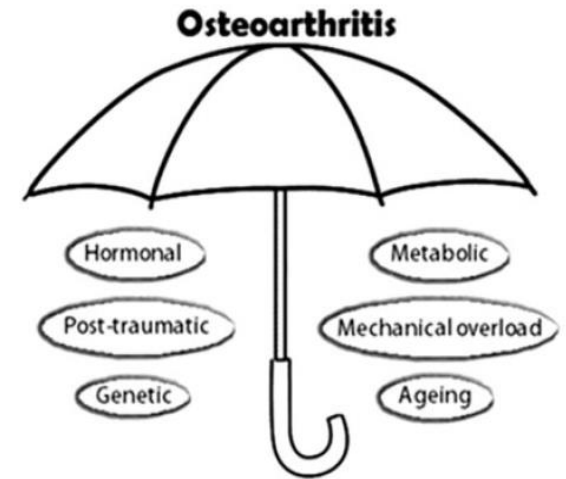
Osteoartriit ja kõhremarkerid

Liisa Kuhi

ELMÜ üldkoosolek

19.05.22

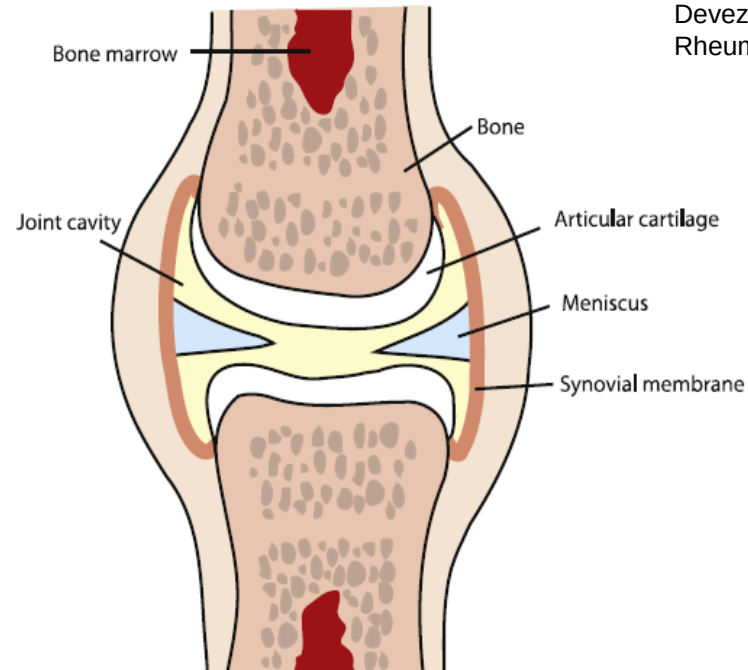
Osteoartriit



Multifaktoriaalne **põletikuline** täieliku liigesejäikusega lõppev haigus, mille käigus kahjustuvad:

- kõhr
- subkondraalne luu
- sünoovium
- sidemed

Ei ole lihtsalt „kulumishaigus”

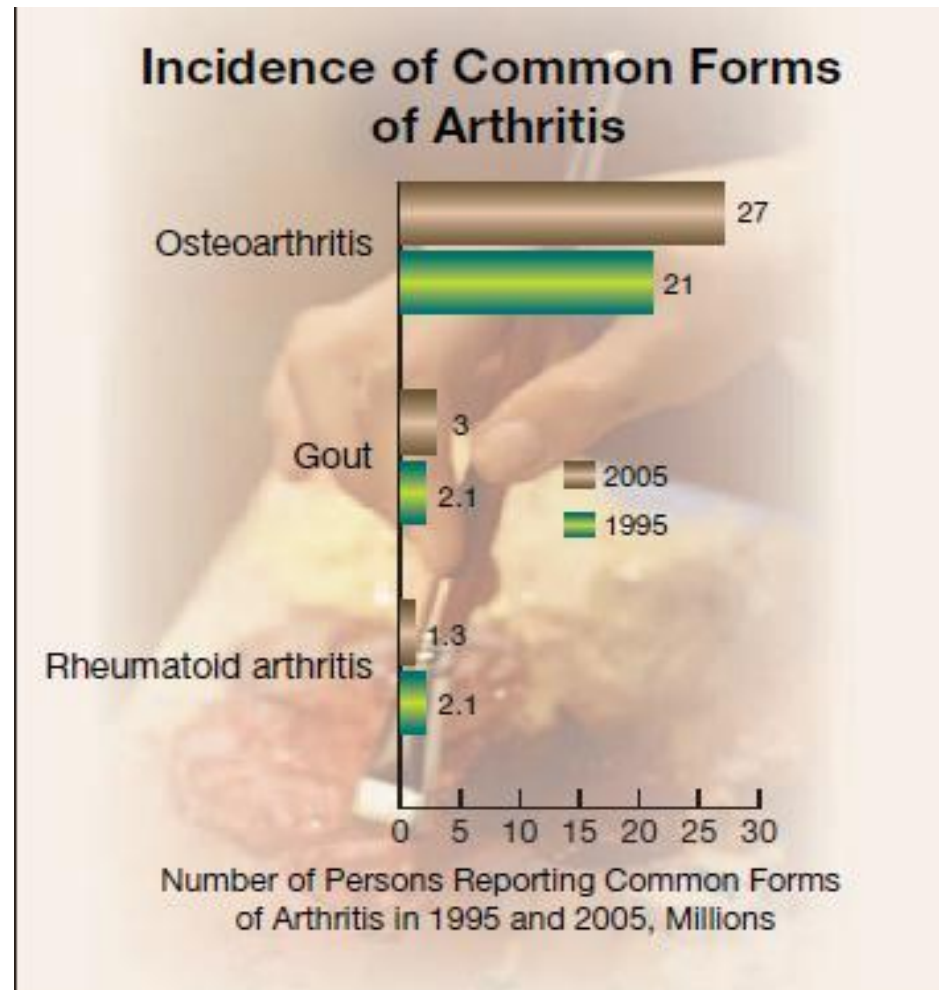


Deveza, L.A., *et al.*
Rheumatology 2018

Hunziker E.B., *et al.*
Osteoarthritis and Cartilage 2015

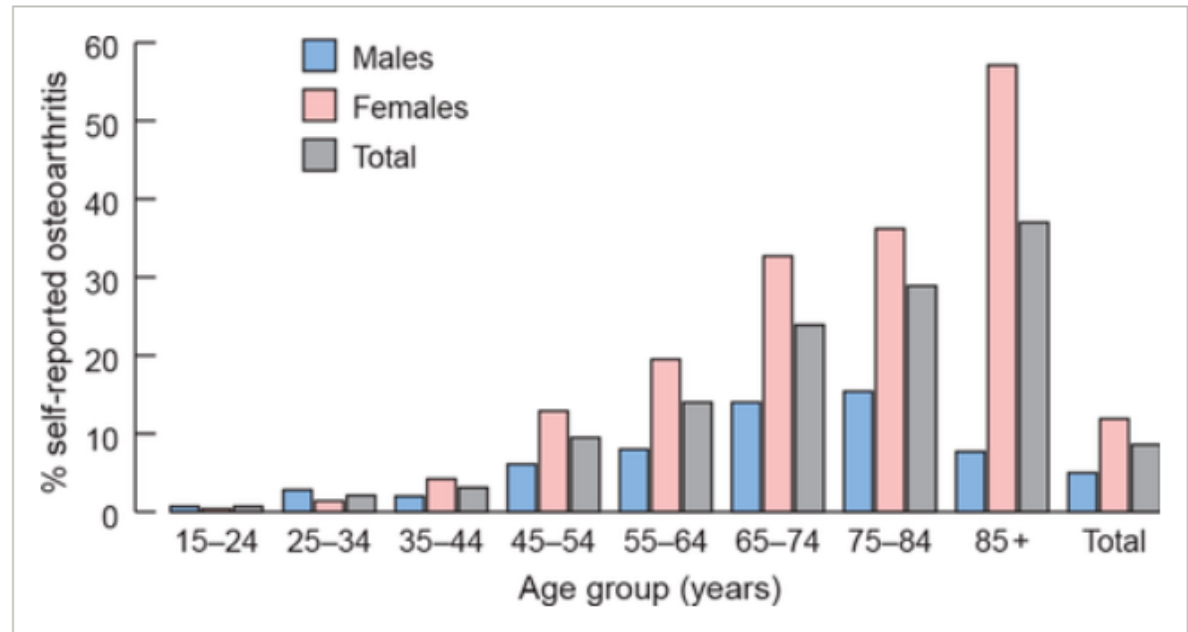
Osteoartriit

- Kõige sagedasem liigesehaigus maailmas – 7% rahvastikust
- Kõige sagedasem puude põhjustaja eakatel
- 20. sajandi keskpaigast on levimus kahekordistunud.
- Sageneb populatsioonide vananemise ja rasvumise tõttu.



Osteoartriit

- Levimus sõltub vanusest ja soost
- Haiguse algus enamasti üle 40-aastastel



1995 National health survey. Canberra: Australian Bureau of Statistics, 1996

Osteoartriidi kliiniline pilt

Sümptomid

Valu

- ühes või mõnes liigeses
- salalik algus - aeglane progressioon üle aastate
- varieeruv intensiivsus
- suureneb liigese koormamisel ja väheneb puhkeolekus
- öised valud kaugemalearenenud osteoartriidi korral

Jäikus

- lühiaegne (<30 minutit), varahommikune või inaktiivsusega seotud

Üldsümptomid

- puuduvad

Osteoartriidi kliiniline pilt

Objektiivne leid

Välimus

- turse (luuline ülekasv ± vedelik)
- deformatsioon
- lihasatroofia (kõik liigesega seotud lihased)

Palpatsioon

- turse (tavaliselt vähene ja külm)
- liigesepilu valulikkus
- Periartikulaarne valulikkus (eriti põlv, puus)

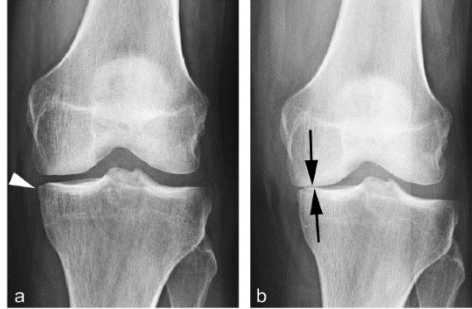
Liigutamine

- krepitatsioon (põlv, pöidla põhiliiges)
- liikuvuse piiratus
- lokaalne lihasnõrkus

- Tavadiagnostika põhineb enamasti tüüpilisel kliinilisel pildil
- Põhjuslik ravi puudub

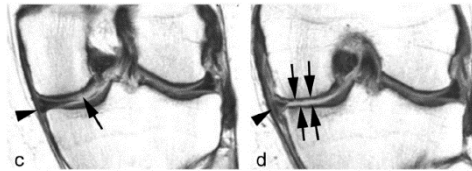
Osteoartriidi pildidiagnostika

- Röntgenogrammid



- osteofüüdid
- liigesepilu kitsenemine
- subkondraalse skelroos
- subkondraalsed tsüstid

- MRT



Heidari B; Caspian J Intern Med 2011;

- UH

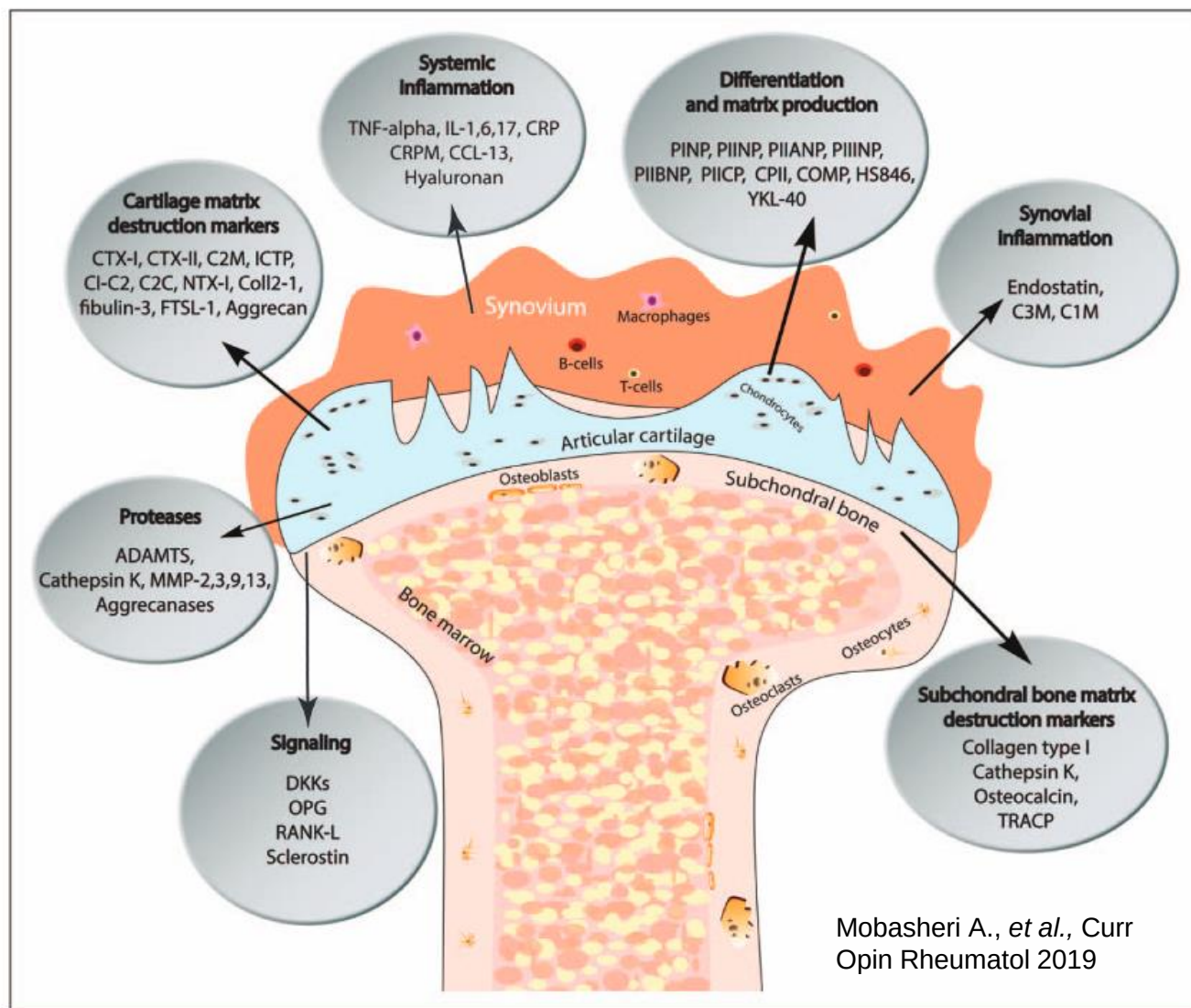
- Visuaalne leid
artroskoopial



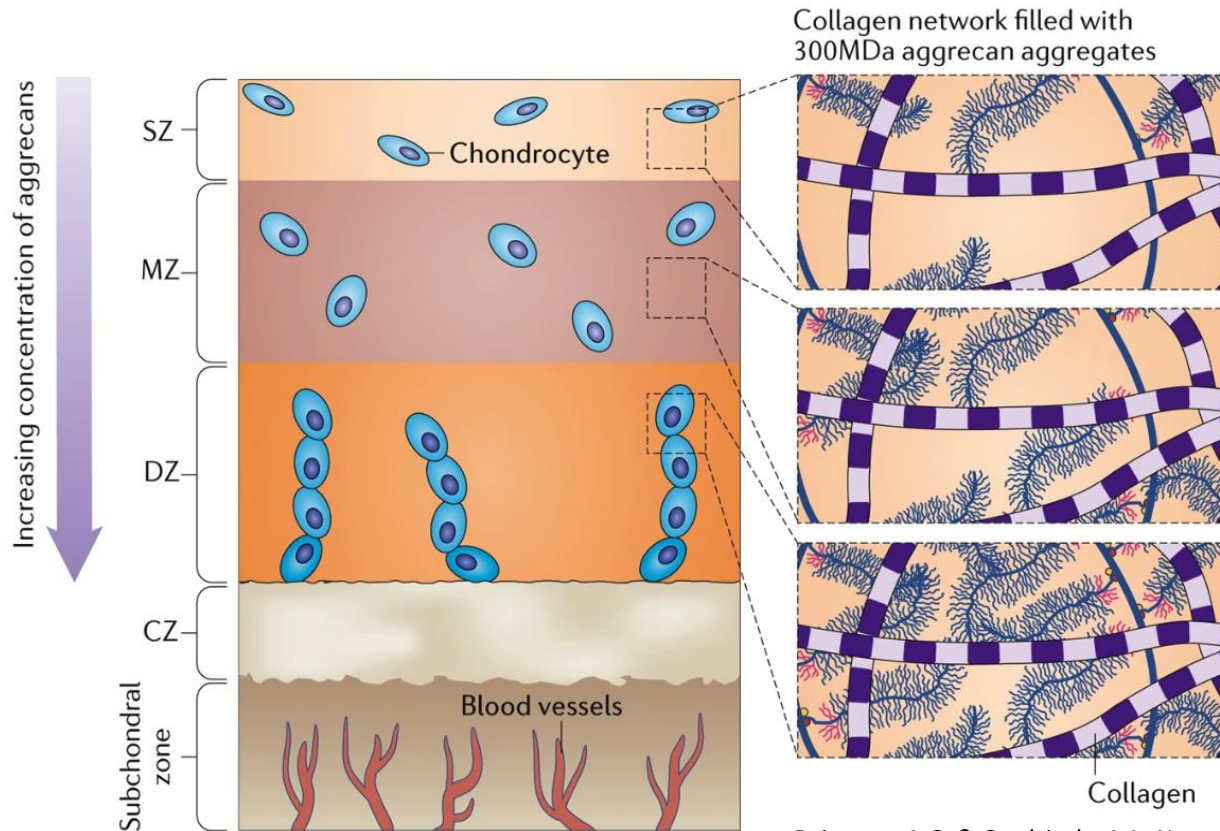
Steinwachs, 2014

Molekulaarsed biomarkerid

- Kudede (sünoovium, kõhr, luu) ehituslikud elemendid
- Ainevahetuses osalejad
- Patogeneesis osalejad



Kõhre ehitus



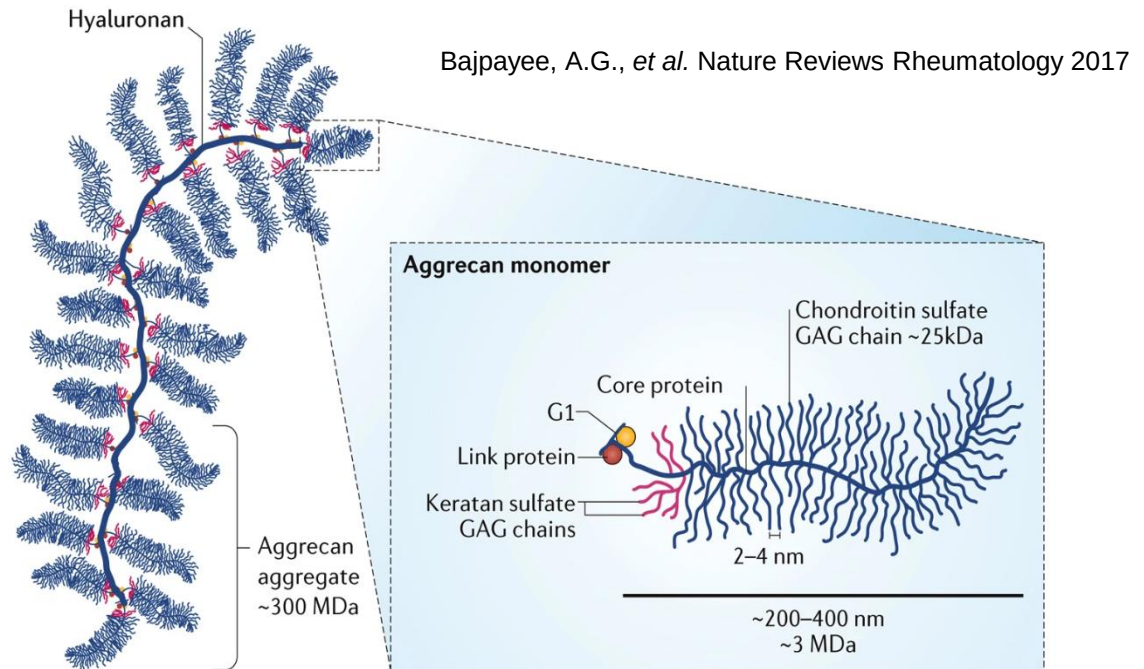
Bajpayee, A.G. & Grodzinsky A.J., Nature Reviews Rheumatology 2017

Histoloogilise ehituse skeem

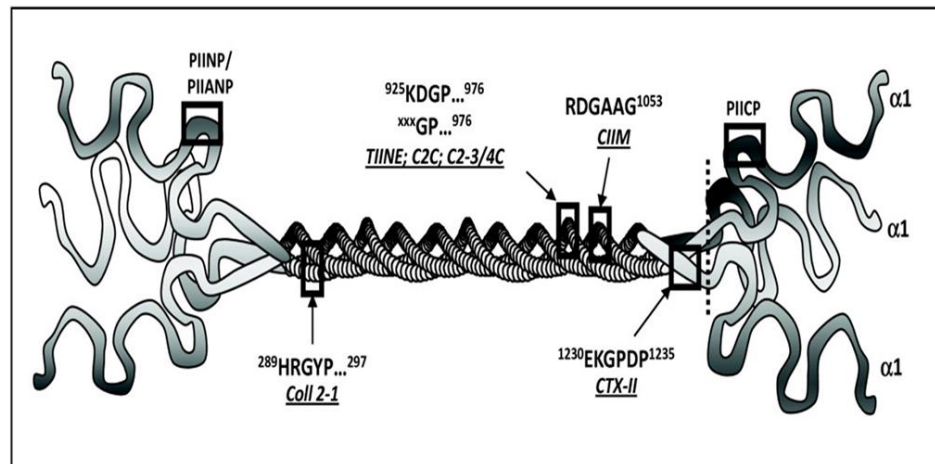
Molekulaarse struktuuri skeem

Kõhre põhikomponendid

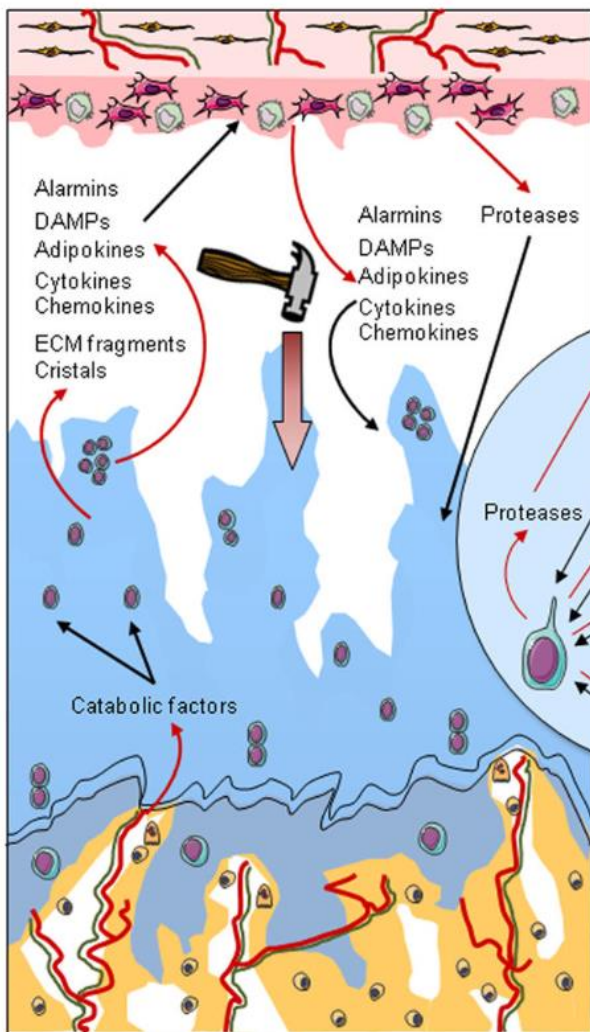
Agrekaan



II tüüpi kollageen

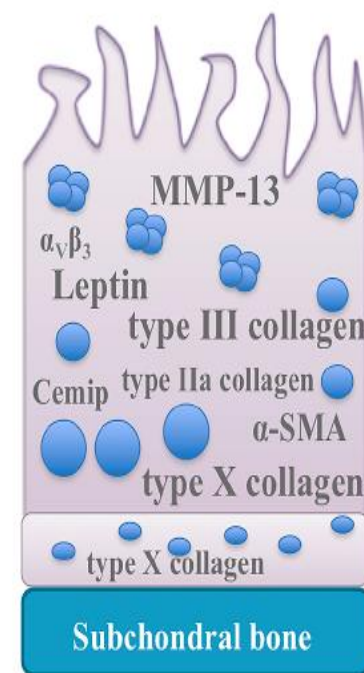


Kõhre lammutamine



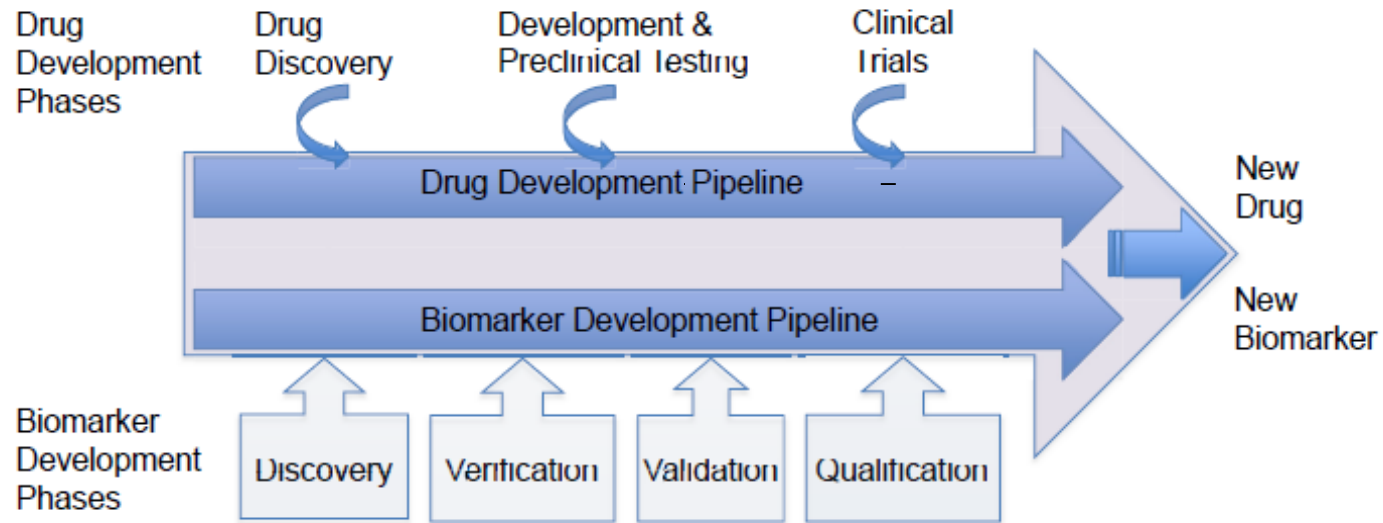
- Proinflammatoorse tsütokiinide ↑
- Anti-inflammatoorse tsütokiinide ↓
- Proteaaside (näit. MMP-13) ↑
- Anaboolsete kasvufaktorite ↓

- Pinna fibrillatsioon
- Kondrotsüütide prolifer eerumine, kogumike moodustumine



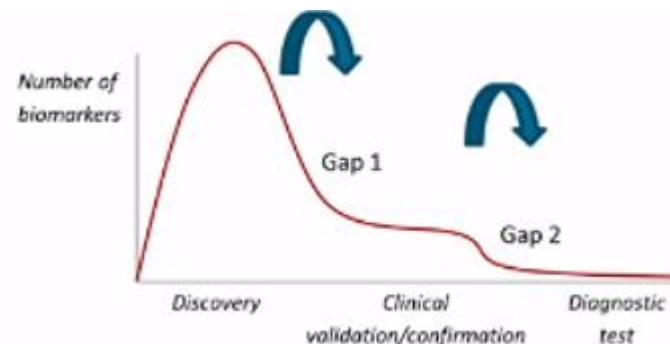
Charlier, E.
Biochemical
Pharmacology 2019

Ravimi vs. biomarkeri arenduse protsess



Mobasheri A., Osteoarthritis Year in Review 2016: biomarkers (biochemical markers)
Osteoarthritis and Cartilage 2017

Ükski OA biomarker (sealhulgas kõhremarker) pole CE IVD või FDA märgist saanud.



A. Van Gool, Euromedlab 2022

OA biomakrerite klassifikatsioon

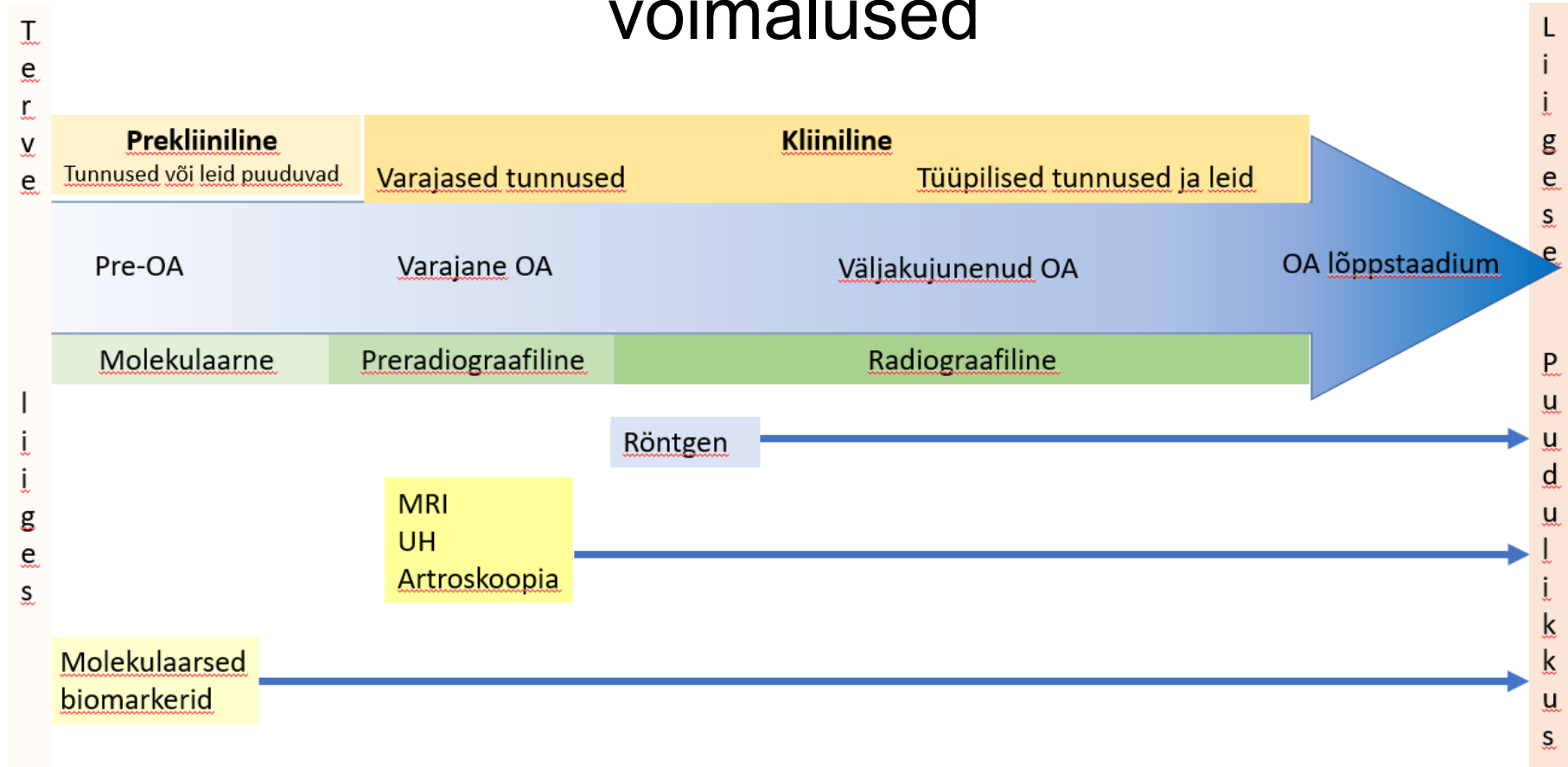
BIPED(S) (NIH-funded OA Biomarkers Network, 2006):

- Burden of Disease (**B**), Investigative (**I**), Prognostic (**P**), Efficacy of intervention (**E**), Diagnostic (**D**), Safety (**S**).

BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) (FDA-NIH Biomarkers Working Group, 2016):

- Diagnostic
- Susceptibility/Risk Biomarker
- Prognostic
- Monitoring
- Pharmacodynamic/Response
- Predictive
- Safety

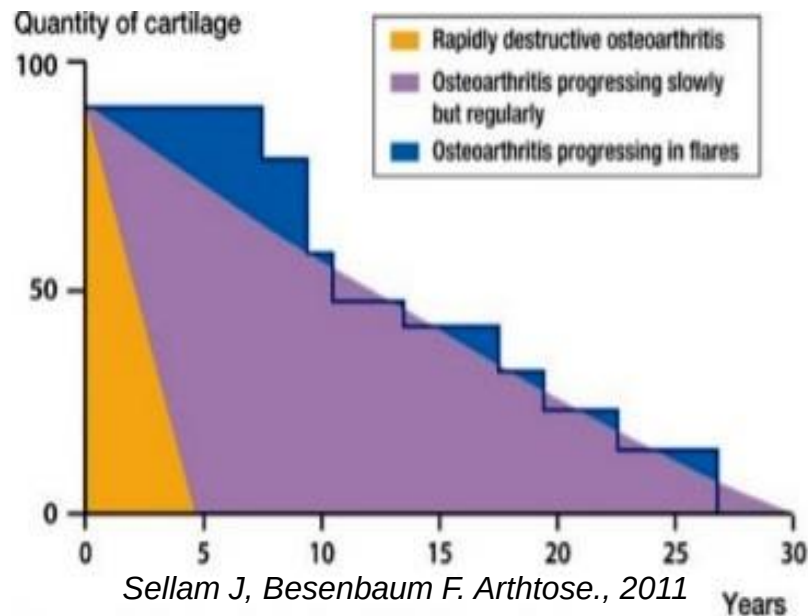
Osteoartriidi kulg ja diagnostilised võimalused



- Molekulaarsed markerid on vajalikud varajaseks diagnostikaks

Osteoartriidi kulg

- **erineb progresseerumise kiiruselt** - kiire, pidev, rekurrentne

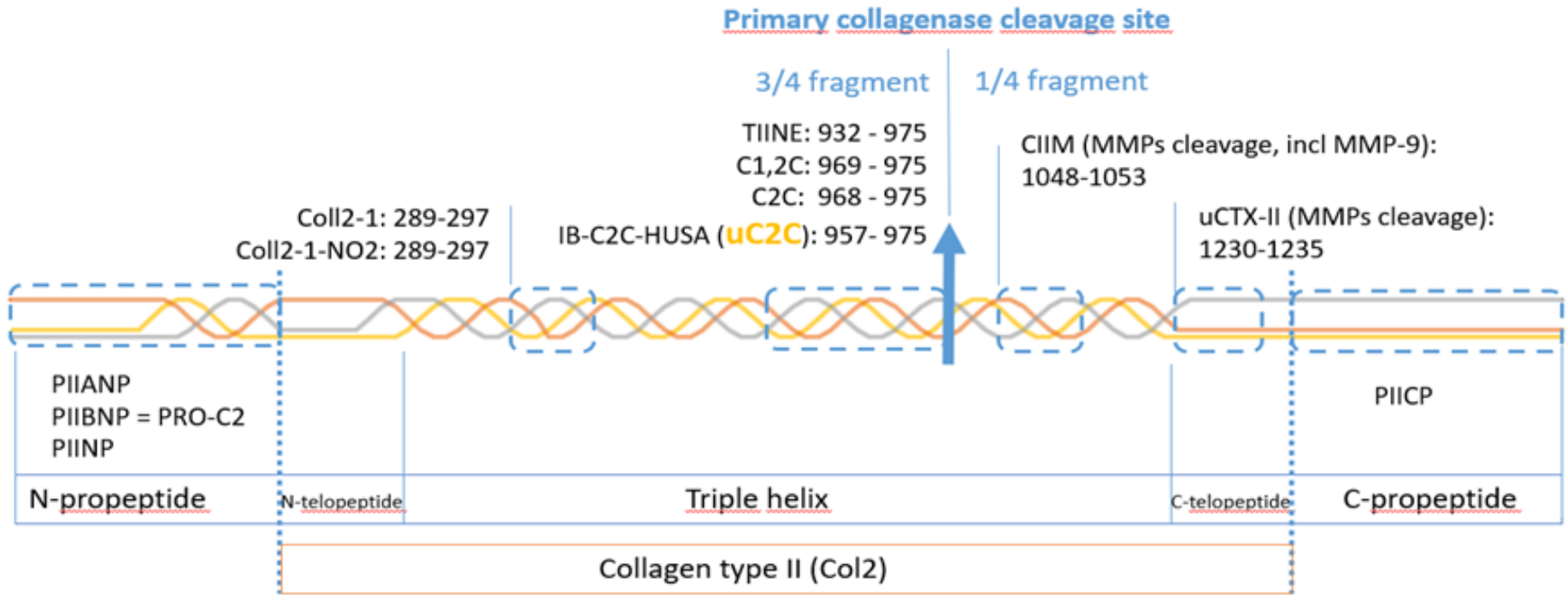


- Molekulaarsed markerid on vajalikud progressiooni ennustamiseks

Kõhremarkerid

- II, III ja X tüüpi kollageenide fragmendid
- Agrekaani fragmendid
- Muud kõhre molekulid:
 - kõhre oligomeerne maatriksi valk (COMP)
 - fibuliin
 - kõhre vahemise kihi valk (CILP)
 - follistatiini-sarnane valk 1 (FSTIL-1)
 - jpt

II tüüpi kollageeni biomarkerid



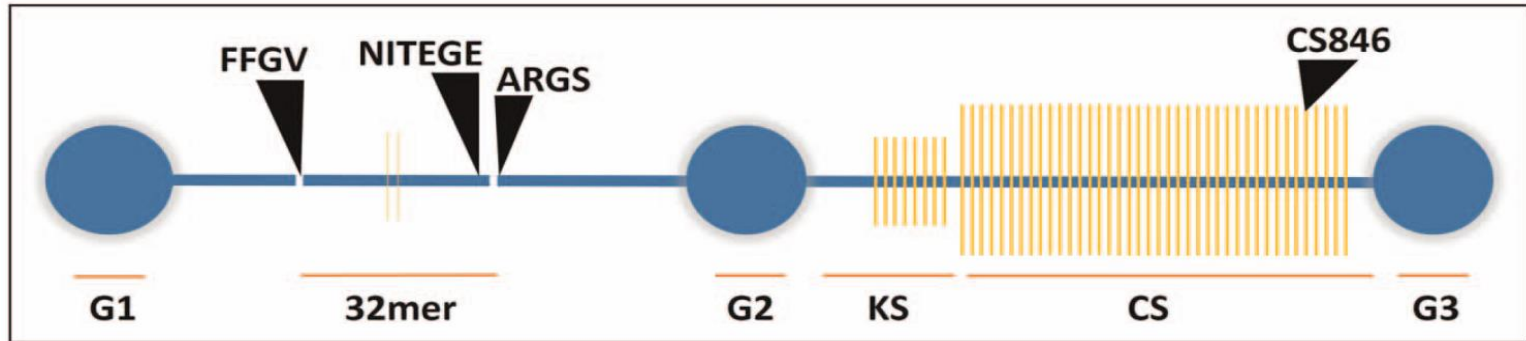
Moodustumise markerid

- PIIANP; PRO-C2; PIINP
- PIICP

Lõhustumise markerid (neoepitoobid)

- u**CTX-II
- Coll2-1; Coll2-1-NO2
- C1,2C; C2C; IB-C2C-HUSA; TIINE

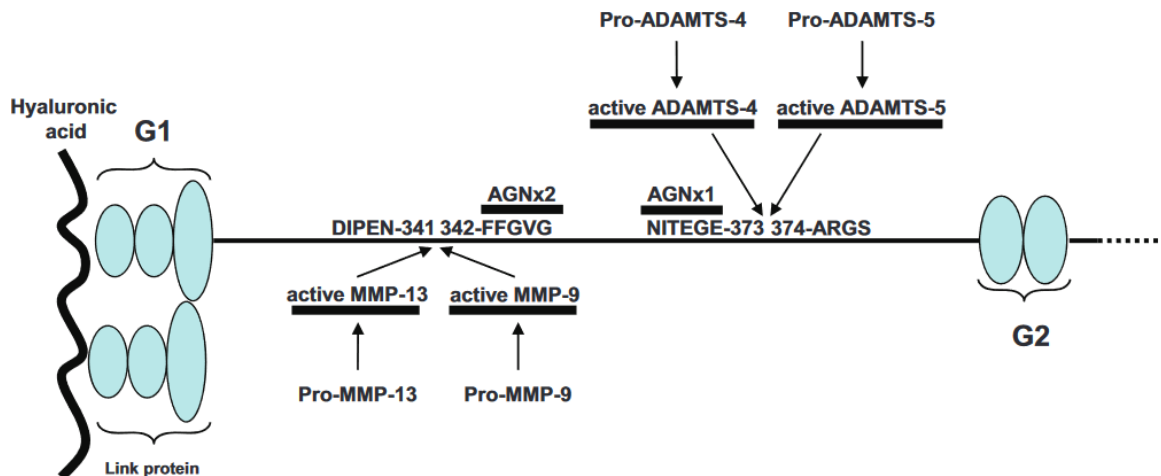
Agrekaani biomarkerid



G1-3 – globulaarsed domeenid; KS – kerataansulfaat; CS – kondroitiinsulfaat

Moodustumise marker: CS846

Lõhustumise markerid: FFGV (AGNx2), NITEGE (AGNx1), ARGS



Kokkuvõte

- Biomarkereid on olulised sobivate patsientide valikuks esialgu OA ravimite arenduses, aga edaspidi ravi määramisel ja jälgimisel.
- Molekulaarsed biomarkerid peegeldavad piltidiagnostikast paremini haiguse aktiivsust ja progressiooni kiirust ning on tundlikumad haiguse varajases järgus.
- Ükski OA biomarker, sh kõhremarker, pole veel kliiniliseks kasutamiseks valmis, kuid aktiivne arendustöö (biomarkerite kvalifikatsioon) on käimas.