Динамика уровня кальпротектина, его взаимосвязь с клинико-лабораторными параметрами активности, значение для прогнозирования ответа на терапию у больных ревматоидным артритом на фоне лечения этанерцептом (исследование ЭТАЛОН)

Пчелинцева А.О., Жорняк А.П., Ионичeнок Н.Г., Панасюк Е.Ю., Ильина А.Е., Андрианова И.А., Губарь Е.Е., Цветкова Е.С., Черкасова М.В., Александрова Е.Н., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты:
Анна Олеговна Пчелинцева;
medianna1@mail.ru

Contact:
Anna Pchelincheva;
medianna1@mail.ru

Поступила 12.02.15

Цель – проанализировать динамику сывороточной концентрации кальпротектина (КП), ее взаимосвязь с клинико-лабораторными параметрами активности ревматоидного артрита (РА) и значимость исходного уровня КП для прогнозирования терапевтического ответа у больных РА на фоне лечения этанерцептом (ЭТЦ).
Материал и методы. Обследовано 84 пациента с РА умеренной и высокой активности (DAS28 составлял 6,35±0,92), с недостаточной эффективностью терапии базисными противовоспалительными препаратами. Больные получали ЭТЦ 50 мг/нед подкожно в течение 24 нед. Для оценки активности РА использовали суставной счет, оценку пациентом боли и общей активности болезни по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценку общей активности болезни врачом по ВАШ, DAS28. Функциональный статус определялся с помощью опросников HAQ и RAPID3. Эффективность лечения оценивали по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (ACR). Сывороточная концентрация КП определялась до начала лечения, на 12-й и 25-й неделях.
Результаты и обсуждение. Обнаружено статистически значимое ($p<0,0001$) снижение концентрации КП к 12-й неделе терапии ЭТЦ. В дальнейшем (к 25-й неделе) уровень КП существенно не менялся. Выявлена корреляция КП с СОЭ, уровнем С-реактивного белка, числом припухших суставов, индексом DAS28. Исходный уровень КП не являлся предиктором в достижении ответа на терапию по критериям EULAR и ACR. В группе не ответивших на лечение по критериям EULAR уровень КП к 25-й неделе повышался, тогда как на фоне клинического улучшения он снижался. У больных, достигших 50% и 70% улучшения по критериям ACR, динамика уровня КП была достоверно лучше, чем у остальных пациентов.
Заключение. Терапия ЭТЦ приводила к существенному снижению уровня КП и клинико-лабораторных показателей активности РА. Исходная концентрация КП не являлась предиктором в достижении ответа на лечение ЭТЦ.
Ключевые слова: кальпротектин; СОЭ; уровень С-реактивного белка; ревматоидный артрит; этанерцепт; DAS28; ACR 20/50/70.
Для ссылки: Пчелинцева АО, Жорняк АП, Ионичeнок НГ и др. Динамика уровня кальпротектина, его взаимосвязь с клинико-лабораторными параметрами активности, значение для прогнозирования ответа на терапию у больных ревматоидным артритом на фоне лечения этанерцептом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):379–384.

CHANGES IN CALPROTECTIN LEVEL, ITS RELATIONSHIP TO THE CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS OF DISEASE ACTIVITY AND SIGNIFICANCE FOR PREDICTING THE THERAPEUTIC RESPONSE IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS TREATED WITH ETANERCEPT

Pchelintseva A.O., Zhornyak A.P., Ionichenok N.G., Panasyuk E.Yu., Ilyina A.E., Andrianova I.A., Gubar E.E., Tsvetkova E.S., Cherkasova M.V., Aleksandrova E.N., Denisov L.N., Nasonov E.L.

Objective: to analyze changes of serum calprotectin (CP) concentration, its relationship to the clinical and laboratory parameters of rheumatoid arthritis (RA) activity, and the significance of baseline CP level for predicting therapeutic response in RA patients treated with etanercept (ETC).
Subjects and methods. A total of 84 patients with moderate and high RA activity (mean DAS28 6.35±0.92) who had been ineffectively treated with disease-modifying antirheumatic drugs were examined. The patients received ETC 50 mg/week subcutaneously for 34 weeks. To assess RA activity, tender and swollen joint count, pain, patient's and physician's assessment of global disease activity on 100-mm visual analogue scale and DAS28 were used. Functional status was evaluated by HAQ and RAPID3. Treatment efficacy was assessed according to the European League against Rheumatism (EULAR) criteria and the American College of Rheumatology (ACR) criteria. Serum concentration of CP was tested before, 12 and 25 weeks after start of therapy.
Results and discussion. There was a statistically significant ($p < 0.0001$) decrease in CP concentrations after 12 weeks of ETC therapy. Later (after 25 weeks) CP level remained essentially unchanged. CP concentration correlated with erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, swollen joint count, and DAS28. Baseline CP level was not a predictor for achieving the therapeutic response according to the EULAR and ACR criteria. In a group of patients unresponsive to treatment according to the EULAR criteria, CP levelrose at 25 weeks whereas it fell during clinical

improvement. In the patients achieving ACR 50 and 70% response, changes of CP level were significantly better than those in the other patients.
Conclusion. ETC therapy caused a considerable reduction of CP level, clinical and laboratory parameters of RA activity. The baseline concentration of CP was not a predictor for achieving the response to ETC treatment.
Key words: calprotectin; erythrocyte sedimentation rate; C-reactive protein level; rheumatoid arthritis; etanercept; DAS28; ACR 20/50/70.
For reference: Pchelintseva AO, Zhornyak AP, Ionichenok NG, et al. Changes in calprotectin level, its relationship to the clinical and laboratory parameters of disease activity and significance for predicting the therapeutic response in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;53(4):379–384 (In Russ.).
DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-379-384

Введение

Оценка воспалительной активности является важным аспектом ведения пациентов с ревматоидным артритом (РА). К лабораторным признакам воспаления, широко применяемым в клинической практике и научных исследованиях, относятся СОЭ и уровень С-реактивного белка (СРБ). Оба параметра используются в составе различных индексов, применяемых для количественной оценки активности РА и эффективности терапии. Следует отметить, что повышение концентрации данных показателей в периферической крови не всегда отражает выраженность синовиального воспаления и в ряде случаев обусловлено другими причинами (например, инфекционными заболеваниями). В связи с этим изучение воспалительных биомаркеров, продуцирующихся в синовиальной оболочке, определение их места в патогенезе РА и возможности использования в качестве предикторов течения болезни и ответа на терапию является важной задачей современной ревматологии [1].

Кальпротектин (КП) относится к семейству лейкоцитарных белков S100. КП — нековалентный гетеродимер с молекулярной массой 36 кДа, состоящий из двух белковых кальций-связывающих молекул S100A8 и S100A9 (MRP14/MRP8, кальгранулин A/B), кодируемых геном, расположенным на хромосоме 1q21. Структурно они представляют собой последовательность «спираль–петля–спираль» и соединяются в центральной части. КП содержит цинк-связывающие домены, благодаря чему обладает антимикробной активностью. КП – основной внутриклеточный белок нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, в цитозоле которых его содержание составляет 40–60% от общего количества протеинов; он практически отсутствует в цитоплазме лимфоцитов. КП – важный медиатор многих регуляторных функций, таких как хемотаксис, активация дегрануляции и фагоцитоза нейтрофилов, ингибиция синтеза иммуноглобулинов, пролиферация и дифференцировка клеток [2, 3]. КП относится к группе эндогенных молекул, называемых DAMPs (**D**amage **A**ssociated **M**olecular **P**attern molecules), или аларминами, которые активируют иммунную систему, высвобождаясь из поврежденных тканей или активированных клеток. Алармины играют важную роль в поддержании тканевого гомеостаза, включая процессы репарации и ремоделирования сердечной мышцы, кожи и нервной системы. Неконтролируемое и избыточное высвобождение аларминов приводит к нарушению регуляции физиологических процессов и вносит вклад в патогенез воспалительных, аутоиммунных заболеваний, онкогенез и метастазирование рака [4].

КП рассматривается как потенциальный острофазовый маркер при многих воспалительных и аутоиммунных болезнях [5–15]. Получены данные, подтверждающие роль КП при ожирении, сахарном диабете 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваниях [16–18].

Значение КП как маркера синовиального воспаления при РА подтверждено в ряде работ. КП поддерживает хроническое воспаление, активируя эндотелий и усиливая миграцию нейтрофилов в воспаленную синовию [19]. Уровень КП в синовиальной жидкости больных РА значительно выше, чем у пациентов с остеоартрозом [20]; его концентрация в плазме больных РА существенно выше, чем у здоровых лиц [21]. Макрофаги, продуцирующие S100A8/S100A9, обнаруживались в участках суставного хряща, подвергшихся наиболее выраженной деструкции только у пациентов с активным РА [22]. Преимущественно локальное высвобождение КП в синовии подтверждается тем фактом, что уровень биомаркера в синовиальной жидкости более чем в 20 раз превышает его содержание в сыворотке больных РА [20]. Уровень КП коррелирует с клиническими и лабораторными показателями активности РА [19, 21, 23]. Эти результаты позволяют рассматривать КП в качестве потенциального маркера для оценки локального, в том числе и субклинического, воспаления у больных РА.

Важное значение КП как маркера воспаления синовиальной ткани создает предпосылки для продолжения исследований с целью определения его роли в качестве предиктора исхода и ответа на терапию и возможности использования для мониторинга активности болезни.

В 2011–2012 гг. в 10 российских центрах было проведено открытое 6-месячное исследование **ЭТАЛОН** (Локальное открытое многоцентровое наблюдательное исследование качества жизни на фоне лечения **ЭТА**нерцептом бо**Л**ьных с активным ревмат**О**идным артритом с **Н**еэффективностью базисных противовоспалительных препаратов) [24]. В рамках данной работы у 84 пациентов проанализировано влияние терапии этанерцептом (ЭТЦ) на концентрацию КП сыворотки, взаимосвязь уровня КП с СОЭ, СРБ и клиническими параметрами активности РА, а также возможность использования уровня КП в качестве предиктора ответа на терапию ЭТЦ.

Материал и методы

Обследовано 84 пациента, из них 71 (85%) женщина, с РА умеренной и высокой активности (DAS28 – 6,35±0,92). Средний возраст больных был 52±13,3 года, средняя длительность болезни – 9,3±8,3 года, IgM ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) обнаружены у 68 (81%) и 70 (83%) больных соответственно. Внесуставные проявления РА (преимущественно ревматоидные узлы) имелись у 15 (18%) больных. Метотрексат (МТ) получали 52 (62%), лефлуномид (ЛЕФ) – 22 (26%), другие базисные противовоспалительные препараты (БПВП) – 9 (11%) пациентов. Глюкокортикоиды (⩽10 мг/сут) принимали 32 (38%) пациента, предшествующая терапия зарегистрированными или исследуемыми генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) проводилась у 50 (60%) больных. Паци-

енты получали ЭТЦ 50 мг/нед подкожно в течение 24 нед. Для оценки активности болезни использовали суставной счет (68/66 суставов), оценку боли, общую оценку активности болезни больным по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценку активности РА врачом по ВАШ, DAS28. Для оценки функционального статуса применяли опросник HAQ (Health Assessment Questionnaire) и RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data). Эффективность лечения оценивали по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (ACR). Сывороточная концентрация КП определялась до начала лечения, на 12-й и 25-й неделях (ELISA, BÜHLMANN, Швейцария). В качестве контроля использовали сыворотки 21 здорового донора.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Применялись методы описательной статистики; при представлении результатов использованы характеристики: среднее значение, стандартное отклонение, наименьшее и наибольшее значение, медиана, интерквартильный размах, проценты. При сопоставлении двух зависимых групп по одному признаку значимость различий оценивали по критерию Вилкоксона. Сравнение независимых групп по одному признаку проводили по критерию Манна–Уитни. Взаимосвязь переменных анализировали с помощью метода Спирмена. Для определения прогностической ценности уровня КП в достижении терапевтического ответа, оптимального порогового уровня КП применяли ROC-анализ. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Исходная клинико-лабораторная характеристика больных представлена в табл. 1.

Результаты

Терапия ЭТЦ приводила к статистически значимому снижению как клинических, так и лабораторных параметров активности РА уже ко 2-й неделе лечения. К окончанию исследования 70% ответ по критериям ACR получен у 25 (29,8%), 50% – у 50 (59,5%), 20% – у 64 (76,2%) больных. Суммарный ответ по критериям EULAR (хороший/удовлетворительный) зарегистрирован у 74 (88%) пациентов. Значительно улучшился и функциональный статус: среднее значение HAQ снизилось с 1,48±0,58 до 0,99±0,64 ($p<0,0001$), RAPID3 – с 16,6±4,9 до 8,8±5,6 ($p<0,0001$). Статистически значимое снижение СОЭ и уровня СРБ отмечено уже ко 2-й неделе лечения ($p<0,0001$). Между 12-й и 25-й неделями уровень СРБ и СОЭ практически не изменились (см. рисунок). Аналогичная закономерность была обнаружена и для КП, медиана концентрации которого до начала терапии ЭТЦ составила 5,34 [2,12; 10,98] мкг/мл, на 12-й неделе – 1,58 [1,16; 4,43] мкг/мл, на 25-й неделе – 1,52 [0,92; 3,97]. Обнаружена зависимость между уровнем КП, СОЭ и концентрацией СРБ. Исходный уровень КП тесно коррелировал с содержанием сывороточного IgM РФ ($r=0,75$; $p<0,0001$), тогда как взаимосвязи с концентрацией АЦЦП выявлено не было ($r=0,16$; $p=0,24$). Корреляция уровня КП с ЧПС была умеренной, так же как с индексом DAS28. Не выявлена взаимосвязь между концентрацией КП и индексами функциональной недостаточности, за исключением слабой корреляции с RAPID3 на 25-й неделе (табл. 2).

Была определена условная верхняя граница нормального уровня КП, составившая 0,67 мкг/мл.

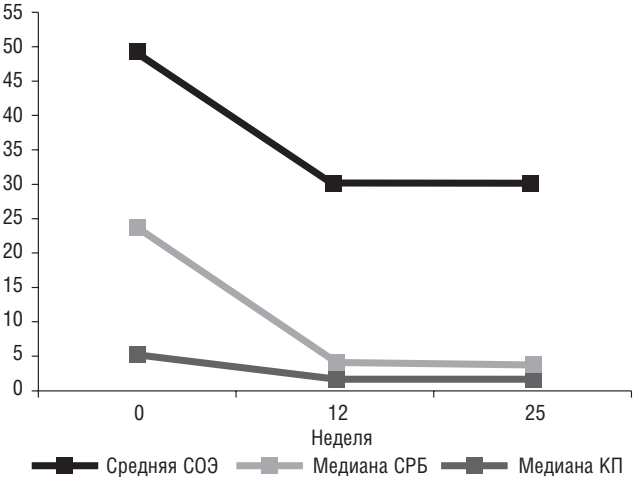
Содержание КП, измеренное до начала лечения ЭТЦ, достоверно не различалось между не ответившими и ответившими на терапию по критериям EULAR и ACR больными (табл. 3).

Исходный уровень КП не имел прогностического значения в достижении ответа на терапию по критериям EULAR (удовлетворительный/хороший ответ) и ACR: ROC-анализ, площадь под кривой (AUC)=0,41±0,07 ($p=0,18$); 95% доверительный интервал (ДИ) 0,28–0,54 и AUC=0,65±0,06 ($p=0,12$); 95% ДИ 0,54–0,76 соответственно. Однако при анализе динамики уровня КП у больных, ответивших и не ответивших на терапию, выявлены значительные различия. У больных, достигших улучшения, уровень КП снижался, а у пациентов с неэффективностью терапии он к 12-й неделе не менялся, а к окончанию лечения нарастал. Снижение через 12 и 25 нед у ответивших было более значительным, чем при отсутствии эффекта, но достоверные различия по динамике СРБ наблюдались только через 25 нед (табл. 4).

Таблица 1 Характеристика больных до начала терапии ЭТЦ (n=84), Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Значение
Общая оценка активности РА больным	63 [49; 75]
Боль	63 [48,5; 75]
Общая оценка активности РА врачом	56 [49; 66]
ЧБС/68	19 [13; 27]
ЧПС/66	11 [8; 15]
ЧБС/28	12 [9; 16]
ЧПС/28	9 [7; 12]
HAQ	1,428 [1,125; 1,875]
RAPID3	16,7 [13,5; 20]
СОЭ по Вестергрену, мм/ч	46 [29; 67]
СРБ, мг/л	23,7 [8,25; 46,8]
IgM РФ, МЕ/мл	122,5 [17,45; 313,15]
АЦЦП, ед/мл	181,2 [43,6; 300]
КП больные, мкг/мл	5,34 [2,12; 10,98]
КП контроль, мкг/мл	4,17 [3,03; 5,57]
DAS28-СОЭ	6,35 [5,72; 6,81]

Примечание. ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов.



Динамика СОЭ, уровней СРБ и КП

Таблица 2 Взаимосвязь концентрации КП с клиническими и лабораторными параметрами активности РА

Показатель	Неделя		
	0-я	12-я	25-я
ЧБС, 0–68	0,14 (p=0,36)	0,78 (p=0,52)	0,22 (p=0,064)
ЧПС, 0–66	**0,24 (p=0,041)**	**0,28 (p=0,016)**	**0,34 (p=0,004)**
HAQ	-0,41 (p=0,92)	-0,04 (p=0,98)	0,16 (p=0,21)
RAPID3	0,17 (p=0,9)	0,17 (p=0,19)	**0,36 (p=0,005)**
СОЭ, мм/ч	**0,44 (p=0,001)**	**0,58 (p<0,0001)**	**0,64 (p<0,0001)**
СРБ, мг/л	**0,68 (p<0,0001)**	**0,88 (p=0,001)**	**0,71 (p<0,0001)**
DAS28	**0,35 (p=0,003)**	**0,33 (p=0,004)**	**0,46 (p<0,0001)**

Снижение уровня КП при наличии 50% и 70% улучшения по критериям ACR было достоверно более значительным, чем при отсутствии такого эффекта (табл. 5).

Обсуждение

Принцип лечения до достижения цели предполагает тщательный контроль активности РА. КП, продуцирующийся преимущественно в синовии, потенциально полезен для оценки выраженности локального воспаления и мониторинга эффективности лечения.

Наряду с уменьшением клинических признаков активности, СОЭ и уровня СРБ лечение ЭТЦ обеспечивало существенное снижение концентрации КП. В нашем исследовании СОЭ, уровень СРБ и КП до начала терапии ЭТЦ не позволяли прогнозировать ответ на лечение. Взаимосвязь КП с традиционными воспалительными маркерами нашла подтверждение во многих исследованиях [21, 25, 27]. В то же время данные о прогностическом значении уровня КП в отношении течения болезни и ответа на лечение немногочисленны и неоднозначны. В исследовании L. Andres Cerezo и соавт. [27] у 43 больных ранним РА уровень КП оценивался до и через 3 мес после начала терапии традиционными БПВП. Была обнаружена взаимосвязь между концентрацией КП, уровнем СРБ, DAS28 и ЧПС; содержание КП у больных РА было существенно выше, чем в контрольной группе (p<0,0001). После 3 мес лечения уровень КП снизился. Снижение КП, но не СРБ, было предиктором уменьшения ЧПС (p=0,001). В другом исследовании [28] уровень КП сыворотки существенно снижался при лечении 139 пациентов с РА ГИБП (инфликсимаб – ИНФ, адалимумаб – АДА – и ритуксимаб – РТМ) по сравнению с 28 больными, получавшими плацебо или неэффективную терапию. Уровень КП не зависел от плацебо-эффекта, в отличие от DAS28 и СРБ. Авторы полагают, что определение уровня КП могло бы быть полезным для прогноза потенциальной эффективности новых антиревматических средств на ранних стадиях клинических исследований. В работе M. Garcia-Arias и соавт. [26] показано, что концентрация КП коррелировала с клиническими и лабораторными параметрами активности РА и снижалась в процессе терапии ИНФ, однако возможность прогнозировать эффективность лечения по исходному уровню КП не была подтверждена. Эти результаты согласуются с данными, полученными в нашем исследовании. H.B. Hammer и соавт. [29] анализировали корреляцию различных воспалительных биомаркеров с ультразвуковыми признаками синовита. У 20 пациентов с РА оценивались динамика и взаимосвязь клинических, лабораторных (СОЭ, СРБ, КП, сывороточный амилоид А – САА) параметров активности РА и ультрасонографических показателей синовита (В-режим и энергетический допплер) на фоне терапии АДА. Отмечено значительное

Таблица 3 Исходные уровни КП, СРБ и СОЭ, Me [25-й; 75-й перцентили], при наличии и отсутствии существенного улучшения по критериям EULAR, 50% и 70% улучшения по критериям ACR

Показатель	Ответ по EULAR		50% улучшение по ACR		70% улучшение по ACR	
	нет	есть	нет	есть	нет	есть
КП, мкг/мл	5,51 [1,91; 9,18]	4,59 [2,16; 11,03]	4,94 [1,88; 9,52]	5,42 [2,12; 10,98]	4,61 [2,01; 10,56]	6,61 [2,98; 11,03]
	p=0,79		p=0,51		p=0,48	
СОЭ, мм/ч	52 [36; 62]	45 [28; 68]	50 [34; 66]	42 [28; 68]	50 [34; 68]	36 [24;56]
	p=0,62		p=0,49		p=0,14	
СРБ, мг/мл	33,25 [14,9; 50,4]	21,65 [8,1; 42,6]	26,9 [10,5; 50,4]	20,0 [8,1; 40,6]	26,9 [10,5; 50,4]	21,5 [8,3; 64,9]
	p=0,22		p=0,25		p=0,89	

Таблица 4 Динамика уровней КП, СРБ и СОЭ в зависимости от наличия и отсутствия существенного улучшения по критериям EULAR (хороший или удовлетворительный эффект), Me [25-й; 75-й перцентили]

Улучшение	СОЭ		СРБ		КП	
по EULAR	12-я неделя	25-я неделя	12-я неделя	25-я неделя	12-я неделя	25-я неделя
Есть	19 [8; 40]	16 [8; 34]	14,6 [4,46; 33,1]	12,6 [3,7; 33,7]	2,67 [0,87; 6,74]	2,87 [0,93; 6,87]
Нет	-9 [-28; 8]	-6 [-18; 4]	14,4 [-2,2; 19,6]	1,4 [-1,3; 14,5]	0,04 [-2,31; 3,23]	-3.16 [-4,94; -4,27]
p	**<0,0001**	**<0,0001**	0,27	**0,022**	**0,024**	**0,02**

Таблица 5 Динамика уровня КП в зависимости от ответа по критериям ACR, Me [25-й; 75-й перцентили]

Неделя	50% улучшение по ACR (есть/нет)	70% улучшение по ACR (есть/нет)
12	3,04 [1,1; 7,63] / 0,8 [-0,68; 3,26] **p=0,0037**	3,19 [1,44; 6,61] / 1,95 [0,3; 4,09] p=0,078
25	3,13 [1,15; 8,79] / 1,52 [-0,48; 4,27] **p=0,035**	4,1 [1,06; 9,41] / 2,15 [0,06; 5,51] **p=0,046**

улучшение клинических, лабораторных и ультразвуковых параметров воспалительной активности в результате лечения. Была обнаружена прямая взаимосвязь между концентрацией биомаркеров и ультразвуковыми признаками синовита, причем коэффициент корреляции ультразвукового счета с уровнем КП был выше, чем с СОЭ, СРБ и САА. КП вырабатывается активированными клетками непосредственно в синовии и, вероятно, может лучше отражать выраженность синовиального воспаления, чем СОЭ и СРБ [22].

В нескольких работах была проанализирована взаимосвязь исходного уровня КП с прогрессированием РА. Так, у 145 пациентов с РА содержание КП коррелировало с индексом повреждения суставов: RAAD ($r=0,40$; $p<0,001$) и модифицированным счетом Шарпа ($r=0,43$; $p<0,001$). Ассоциация между КП и индексами Шарпа и RAAD обнаруживалась и после исключения из множественного регрессионного анализа таких переменных, как возраст, пол, СОЭ, содержание СРБ, DAS28 и уровень РФ ($p=0,018$ и $p=0,04$ соответственно) [30]. Содержание КП в плазме коррелировало с деструкцией суставов у 124 больных РА и являлось независимым предиктором прогрессирования РА после 10 лет наблюдения [31]. С другой стороны, в 5-летнем проспективном исследовании 56 пациентов РА исходный уровень КП плазмы коррелировал с активностью болезни, но не являлся независимым предиктором прогрессирования и функциональной недостаточности [25]. Особое практическое значение имеет идентификация прогностических факторов эффективности терапии у больных, нуждающихся в лечении ГИБП.

Эффективность комбинации ЭТЦ+МТ у больных РА изучалась A. Obry и соавт. [32] с использованием протеомного анализа мононуклеаров периферической крови. У всех пациентов была выявлена избыточная экспрессия как S100A8, так и S100A9. В группе больных, ответивших на терапию, уровень S100A9 был выше, чем при отсутствии лечебного эффекта. В то же время концентрация S100A8 и КП в обеих группах не различалась. Таким образом, исходный уровень S100A9 был независимым предиктором ответа на терапию ЭТЦ+МТ. Авторы предполагают, что S100A9 может играть роль в формировании ответа на терапию ЭТЦ. В исследовании I.Y. Choi и соавт. [33] изучались прогностическая роль КП в достижении терапевтического ответа и возможность использования биомаркера для мониторинга эффективности лечения ингибиторами фактора некроза опухоли α (АДА и ИНФ) и РТМ. Исходный уровень КП коррелировал с ЧПС, СОЭ и СРБ, измеренными до начала лечения. У больных, достигших удовлетворительного/хорошего ответа по критериям EULAR, исходная концентрация КП была достоверно выше, чем у не ответивших на терапию. Высокий начальный уровень КП оказался лучшим предиктором эффективности лечения по сравнению с ЧБС, ЧПС, DAS28, СОЭ и уровнем СРБ во всех группах. При сравнении прогностического значения исходного уровня КП, DAS28 и ЧПС начальная концентрация КП оказалась единственным предиктором эффективности терапии. Уже на 4-й неделе терапии в группах ответивших на лечение отмечено статистически значимое снижение уровня КП, тогда как у больных без эффекта терапии концентрация КП не снижалась. Эти результаты имеют важное практическое значение, позволяя прогнозировать эффективность использования ГИБП на начальном этапе терапии и оценить целесообразность дальнейшего применения биологических препаратов.

Несмотря на то что имеется тесная корреляция между уровнем КП в синовиальной жидкости с его концентрацией в плазме и сыворотке, прямых доказательств синовиального происхождения КП нет. По мнению M. Abildtrup и соавт. [34], ни в одной из опубликованных работ не принимаются во внимание другие факторы, которые могут повлиять на уровень КП, такие как инфекционные болезни, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания. Таким образом, специфичность КП как маркера активности РА окончательно не установлена в связи с возможным влиянием на его уровень сопутствующих заболеваний.

Хотя взаимосвязь КП и традиционных параметров воспалительной активности при РА можно считать установленной, его роль в качестве предиктора клинического ответа окончательно не определена. Оценка прогностической роли КП при РА требует дальнейшего изучения в длительных проспективных исследованиях. В то же время анализ динамики уровня КП представляется полезным для мониторинга эффективности терапии.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Роль лабораторных биомаркеров в оценке эффективности терапии ревматоидного артрита генно-инженерными биологическими препаратами. В кн.: Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Насонов ЕЛ, редактор. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 101–22 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. The role of laboratory biomarkers in assessing the effectiveness of the treatment of rheumatoid arthritis genetically engineered biological agents. In: *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii*

revmatoidnogo artrita [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Nasonov EL, editor. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 101–22].
2. Ehrchen JM, Sunderkötter C, Foell D, et al. The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer. *J Leukoc Biol*. 2009;86(3):557–66. doi: 10.1189/jlb.1008647
3. Hsu K, Champaiboon C, Guenther BD, et al. Anti-infective protective properties of S100 calgranulins. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2009;8(4):290–305. doi: 10.2174/187152309789838975
4. Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest*. 2012;122(8):2711–9. doi: 10.1172/JCI62423
5. Kane D, Roth J, Frosch M, et al. Increased perivascular synovial membrane expression of myeloid-related proteins in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(6):1676–85. doi: 10.1002/art.10988
6. Brun JG, Cuida M, Jacobsen H, et al. Sjögren's syndrome in inflammatory rheumatic diseases: analysis of the leukocyte protein calprotectin in plasma and saliva. *Scand J Rheumatol*. 1994;23(3):114–8. doi: 10.3109/03009749409103041
7. Van Bon L, Cossu M, Loof A, et al. Proteomic analysis of plasma identifies the Toll-like receptor agonists S100A8/A9 as a novel possible marker for systemic sclerosis phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1585–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205013
8. Jung SY, Park YB, Ha YJ, et al. Serum calprotectin as a marker for disease activity and severity in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2010;37(5):1029–34. doi: 10.3899/jrheum.091120
9. Haga HJ, Brun JG, Berntzen HB, et al. Calprotectin in patients with systemic lupus erythematosus: relation to clinical and laboratory parameters of disease activity. *Lupus*. 1993;2(1):47–50.
10. Soyfoo MS, Roth J, Vogl T, et al. Phagocyte-specific S100A8/A9 protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36(10):2190–4. doi: 10.3899/jrheum.081302
11. Pepper RJ, Hamour S, Chavele KM, et al. Leukocyte and serum S100A8/S100A9 expression reflects disease activity in ANCA-associated vasculitis and glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2013;83(6):1150–8. doi: 10.1038/ki.2013.2
12. Aochi S, Tsuji K, Sakaguchi M, et al. Markedly elevated serum levels of calcium-binding S100A8/A9 proteins in psoriatic arthritis are due to activated monocytes/macrophages. *J Amer Acad Dermatol*. 2011;64(5): 879–87. doi: 10.1016/j.jaad.2010.02.049
13. Kerkhoff C, Voss A, Scholzen TE, et al. Novel insights into the role of S100A8/A9 in skin biology. *Exp Dermatol*. 2012;21(11):822–6. doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01571.x
14. Van Rheenen PF, van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010;15(341):3369. doi: 10.1136/bmj.c3369
15. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut*. 2000;47(4):506–13. doi: 10.1136/gut.47.4.506
16. Healy AM, Pickard MD, Pradhan AD, et al. Platelet expression profiling and clinical validation of myeloid-related protein-14 as a novel determinant of cardiovascular events. *Circulation*. 2006;113(19):2278–84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.607333
17. Morrow DA, Wang Y, Croce K, et al. Myeloid-related protein 8/14 and the risk of cardiovascular death or myocardial infarction after an acute coronary syndrome in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy: Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI 22) trial. *Am Heart J*. 2008;155(1):49–55. doi: 10.1016/j.ahj.2007.08.018
18. Peng WH, Jian WX, Li HL, et al. Increased serum myeloid-related protein 8/14 level is associated with atherosclerosis in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2011 May 18;10:41. doi: 10.1186/1475-2840-10-41
19. Malemud CJ. Myeloid-related protein activity in rheumatoid arthritis. *Int J Inflam*. 2011;2011:580295. doi: 10.4061/2011/580295. Epub 2011 Aug 15.
20. Berntzen HB, Olmez U, Fagerhol MK, Munthe E. The leukocyte protein L1 in plasma and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol*. 1991;20(2):74–82. doi: 10.3109/03009749109165280
21. Brun JG, Haga HJ, Boe E, et al. Calprotectin in patients with rheumatoid arthritis: relation to clinical and laboratory variables of disease activity. *J Rheumatol*. 1992;19(6):859–62.
22. Youssef P, Roth J, Frosch M, et al. Expression of myeloid related proteins (MRP) 8 and 14 and the MRP8/14 heterodimer in rheumatoid arthritis synovial membrane. *J Rheumatol*. 1999;26(12):2523–8.
23. Baillet A, Trocme C, Berthier S, et al. Synovial fluid proteomic fingerprint: S100A8, S100A9 and S100A12 proteins discriminate rheumatoid arthritis from other inflammatory joint diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(4):671–82. doi: 10.1093/rheumatology/kep452
24. Пчелинцева АО, Панасюк ЕЮ, Рябицева ОФ и др. Эффективность этанерцепта у больных ревматоидным артритом (результаты российского многоцентрового исследования ЭТАЛОН). Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):639–45 [Pchelintseva AO, Panasyuk EYu, Ryabitseva OF, et al. Efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis (results of the Russian multicenter ETALON study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):639–45]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-639-45
25. Madland TM, Hordvik M, Haga HJ, et al. Leukocyte protein calprotectin and outcome in rheumatoid arthritis. A longitudinal study. *Scand J Rheumatol*. 2002;31(6):351–4. doi: 10.1080/03009740232081707
26. Garcia-Arias M, Pascual-Salcedo D, Ramiro S, et al. Calprotectin in rheumatoid arthritis: association with disease activity in a cross-sectional and a longitudinal cohort. *Mol Diagn Ther*. 2013;17(1):49–56. doi: 10.1007/s40291-013-0016-9
27. Andres Cerezo L, Mann H, Pecha O, et al. Decreases in serum levels of S100A8/9 (calprotectin) correlate with improvements in total swollen joint count in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):R122. doi: 10.1186/ar3426
28. Choi IY, Gerlag DM, Holzinger D, et al. From synovial tissue to peripheral blood: myeloid related protein 8/14 is a sensitive biomarker for effective treatment in early drug development in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2014;9(8):e106253. doi: 10.1371/journal.pone.0106253
29. Hammer HB, Fagerhol MK, Wien TN, Kvien TK. The soluble biomarker calprotectin (an S100 protein) is associated to ultrasonographic synovitis scores and is sensitive to change in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R178. doi: 10.1186/ar3503
30. Hammer HB, Odegard S, Fagerhol MK, et al. Calprotectin (a major leucocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(8):1093–7. doi: 10.1136/ard.2006.064741
31. Hammer HB, Odegard S, Syversen SW, et al. Calprotectin (a major S100 leucocyte protein) predicts 10-year radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):150–4. doi: 10.1136/ard.2008.103739
32. Obry A, Lequerre T, Hardouin J, et al. Identification of s100a9 as biomarker of responsiveness to the methotrexate/etanercept combination in rheumatoid arthritis using a proteomic approach. *PLoS One*. 2014;9(12):e115800. doi: 10.1371/journal.pone.0115800
33. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):499–505. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203923
34. Abildtrup M, Kingsley GH, Scott DL. Calprotectin as a biomarker for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2015;42:5. doi: 10.3899/jrheum.140628