

Роль матриксной металлопротеиназы 3 в прогнозировании эффективности терапии раннего ревматоидного артрита (исследование РЕМАРКА)

Авдеева А.С.¹, Александрова Е.Н.¹, Каратеев Д.Е.¹, Лучихина Е.Л.¹, Черкасова М.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия, ²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; 119991 Москва, ул. Трубетская, 8, стр. 2

V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева;
9056249400@mail.ru

Contact:
Anastasia Avdeeva;
9056249400@mail.ru

Поступила 16.10.15

Цель — изучить влияние лечения подкожной формой метотрексата (МТ) и комбинированной терапии МТ с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) на уровень матриксной металлопротеиназы 3 (ММП3) в сыворотке крови. Оценить информативность определения уровня ММП3 для прогнозирования клинической эффективности терапии раннего ревматоидного артрита (РА).

Материал и методы. Обследовано 45 больных ранним РА. Всем пациентам в качестве первого базисного противовоспалительного препарата (БПВП) был назначен МТ подкожно в дозе 10 мг/нед с быстрой эскалацией до 20–25 мг/нед; при недостаточной эффективности МТ к терапии добавляли ГИБП (82% пациентов получали адалимумаб, 13% — абатацепт и 5% — другие ГИБП), длительность наблюдения составила 1 год. Уровень ММП3 в сыворотке крови измеряли методом иммуноферментного анализа в нанogramмах на 1 мл до начала терапии, затем через 12 и 24 нед лечения.

Результаты и обсуждение. Через 52 нед монотерапию подкожной формой МТ продолжали получать 16 пациентов; 29 больным к терапии в различные сроки наблюдения были добавлены ГИБП. Исходный уровень ММП3 в группе пациентов с ранним РА был достоверно выше по сравнению со здоровыми донорами: 46,7 [15,5; 64,5] и 7,74 [5,5; 11,8], $p < 0,05$.

По группе в целом уровень ММП3 достоверно снижился после 12-й и 24-й недель терапии, когда он составлял 23,7 [1,5; 44,5] и 3,25 [0,025; 29,0] соответственно. В группе больных с хорошим эффектом МТ к 52-й неделе терапии ($n=16$) исходно регистрировались более низкая воспалительная активность (DAS28 — 4,4 [4,4; 5,7], SDAI — 24,1 [16,9; 35,7], CDAI — 20,7 [15,8; 30,0]) и уровень ММП3 (10,6 [0,03; 38,1]) по сравнению с пациентами, получавшими комбинированную терапию ($n=29$): 6,05 [5,3; 6,7], 40,7 [26,7; 48,2], 35,8 [23,5; 42,8] и 58,8 [27,0; 106,3] соответственно (достоверность различий между группами $p < 0,05$).

По данным ROC-анализа было установлено, что исходный уровень ММП3 $> 54,6$ нг/мл, а также сохраняющийся повышенный уровень данного показателя через 12 нед после назначения МТ ($> 25,1$ нг/мл) ассоциируются с отсутствием эффекта монотерапии МТ через 52 нед и необходимостью назначения комбинированной терапии [площадь под кривой (ППК) 0,78; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,63–0,93 и ППК 0,96; 95% ДИ 0,54–0,86 соответственно].
Заключение. Высокий базальный уровень ММП3 ($> 54,6$ нг/мл), а также сохраняющийся повышенный уровень данного показателя через 12 нед после начала терапии подкожной формой МТ ($> 25,1$ нг/мл) можно рассматривать в качестве вероятного предиктора неэффективности монотерапии МТ и необходимости назначения комбинированной терапии с использованием ГИБП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; матриксная металлопротеиназа 3; метотрексат; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Авдеева АС, Александрова ЕН, Каратеев ДЕ и др. Роль матриксной металлопротеиназы 3 в прогнозировании эффективности терапии раннего ревматоидного артрита (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):38-43.

ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASE 3 IN PREDICTING THE EFFICIENCY OF THERAPY FOR EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS: THE REMARCA TRIAL

Avdeeva A.S.¹, Aleksandrova E.N.¹, Karateev D.E.¹, Luchikhina E.L.¹, Cherkasova M.V.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Objective: to investigate the impact of treatment with subcutaneous methotrexate (MTX) and combined therapy with MTX and biological agents (BA) on the serum level of matrix metalloproteinase 3 (MMP3); to estimate the informative value of determination of MMP3 levels for predicting the clinical efficiency of therapy for early rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. A total of 45 patients with early RA were examined. In all the patients, MTX as the first disease-modifying anti-rheumatic drug was subcutaneously injected at a dose of 10 mg/week with its rapid escalation up to 20–25 mg/week. When the efficacy of MTX was inadequate, a BA was added [82% of the patients received adalimumab, 13% — abatacept, and 5% — other BA]; the follow-up duration was 1 year. Serum MMP3 levels were measured using an enzyme immunoassay before, 12 and 24 weeks after initiation of therapy.

Results and discussion. After week 52 16 patients continued to receive monotherapy with subcutaneous MTX; BA were added to therapy in 29 patients in different follow-up periods.

In the patients with early RA, the baseline MMP3 level was significantly higher than that in healthy donors: 46.7 [15.5; 64.5] and 7.74 [5.5; 11.8] respectively ($p < 0.05$).

In the entire group, the level of MMP3 significantly declined after 12 and 24 weeks of therapy when it was 23.7 [1.5; 44.5] and 3.25 [0.025; 29.0], respectively. 16 patients who responded well to MTX after 52 weeks of therapy showed lower baseline inflammatory activity: (DAS28, 4.4 [4.4; 5.7], SDAI, 24.1 [16.9; 35.7], and CDAI, 20.7 [15.8; 30.0]) and MMP3 levels (10.6 [0.03; 38.1]) than those in 29 patients receiving the combined therapy: 6.05 [5.3; 6.7], 40.7 [26.7; 48.2], 35.8 [23.5; 42.8], and 58.8 [27.0; 106.3], respectively ($p < 0.05$).

ROC analysis established that the baseline MMP3 level of > 54.6 ng/ml and the persistent higher level of this parameter 12 weeks after the initiation of treatment with MTX (> 25.1 ng/ml) were associated with lack of efficiency of MTX monotherapy after 52 weeks and with the necessity of using combined therapy [area under the curve (AUC), 0.78; 95% confidence interval (CI), 0.63–0.93 and AUC, 0.96; 95% CI, 0.54–0.86, respectively].

Conclusion. The high baseline MMP3 level (> 54.6 ng/ml) and the persistent increased level of this parameter 12 weeks after initiation of therapy with subcutaneous MTX (> 25.1 ng/ml) may be regarded as a likely predictor for the inefficiency of MTX monotherapy and for the necessity of using BA.

Key words: rheumatoid arthritis; matrix metalloproteinase 3; methotrexate; biological agents.

For reference: Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Karateev DE, et al. Role of matrix metalloproteinase 3 in predicting the efficiency of therapy for early rheumatoid arthritis: The REMARCA trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):38–43 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-38-43>

Современные принципы фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) основаны на ранней агрессивной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), основным из которых является метотрексат (МТ), в дебюте болезни (концепция «окна возможностей»), а также на применении различных классов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), что позволяет в ряде случаев добиться стойкой ремиссии [1–3]. В ряде работ продемонстрировано, что краткосрочный и долгосрочный прогнозы РА гораздо более благоприятны при достижении ремиссии на ранних стадиях болезни [4, 5]. Большое количество клинических исследований [6–12] посвящено сравнению эффективности различных стратегий терапии раннего РА (с использованием монотерапии БПВП и ГИБП или их комбинации), однако проблема персонализированного выбора оптимальной схемы лечения раннего РА по-прежнему остается актуальной. Диапазон времени, когда может быть получен максимальный эффект от противовоспалительных препаратов («окно возможностей»), составляет, по разным данным, 14–19 нед от начала заболевания [13], и назначение адекватной терапии именно в тот период позволяет добиться наилучших результатов лечения. Поэтому по-прежнему актуальной остается и проблема поиска биомаркеров, позволяющих осуществлять персонализированный выбор схемы лечения в каждом конкретном случае.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой группу из более чем 20 протеолитических ферментов, секретирующихся клетками синовиальной оболочки сустава и ответственных за расщепление белковых компонентов экстрацеллюлярного матрикса. В развитии суставной деструкции при РА важную роль играют три типа ММП: коллагеназы (ММП1, 8 и 13), стромелизины (ММП3) и желатиназы (ММП9), причем одним из ключевых медиаторов суставной деструкции в настоящее время считается ММП3 [14–17].

Сывороточный уровень ММП3 может служить полезным маркером активности заболевания. В ряде работ показана корреляционная взаимосвязь концентрации ММП3 с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности: индексами DAS28, SDAI, уровнем С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоидного белка А (САА), а также с содержанием провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) 6, 8, интерферона γ (ИНФ γ) и васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР) [18–21].

Уровень ММП3 в сыворотке крови положительно коррелирует с продукцией данного фермента в синовиальной оболочке суставов и непосредственно отражает степень активности синовита [22, 23]. В ряде работ было продемонстрировано достоверное снижение уровня ММП3 в сыворотке крови через 4 нед после проведения тотального эндопротезирования коленного сустава [22]. Также вызывает интерес работа W. Syversen и соавт. [23], продемонстрировавших взаимосвязь между выраженностью синовита и отека костного мозга по данным магнитно-резонансной томографии и уровнями ММП3 и СРБ в сыворотке крови среди пациентов с ранним РА. Таким образом, ММП3 можно рассматри-

вать в качестве системного маркера, отражающего локальное воспаление суставов, полезным маркером активности заболевания и выраженности синовиального воспаления.

Определение уровня ММП3 может быть полезно для мониторинга эффективности терапии. В ряде исследований продемонстрировано снижение сывороточной концентрации данного маркера у больных РА с хорошим эффектом БПВП и ГИБП [24–28]. В нашей работе мы проанализировали роль ММП3 в качестве предиктора эффективности терапии раннего РА.

Цель исследования – изучить влияние подкожной формы МТ и комбинированной терапии МТ+ГИБП, назначаемой в соответствии с концепцией «лечение до достижения цели», на уровень ММП3 и уровень воспалительной активности по индексам DAS28, SDAI и CDAI в первые 24 нед лечения; оценить информативность определения уровня ММП3 для прогнозирования клинической эффективности терапии раннего РА.

Материал и методы

Обследовано 45 больных ранним РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г., наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все больные были включены в первое российское стратегическое исследование фармакотерапии РА – РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и биологических препаратов при Раннем активном Артрите) [29]. Большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительностью заболевания около 7 мес, серопозитивные по IgM ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллин-ринованному пептиду (АЦЦП), имели высокую активность воспалительного процесса, I и II рентгенологическую стадию, II функциональный класс (ФК), умеренное нарушение жизнедеятельности (табл. 1), до включения в исследование пациенты не получали предшествующей терапии БПВП и глюкокортикоидами (ГК). Всем больным в качестве первого БПВП была назначена подкожная форма МТ (методжект) по 10 мг/нед с быстрой эскалацией дозы до 20–25 мг/нед. Каждые 12 нед больных осматривал эксперт и в зависимости от активности заболевания решался вопрос о смене лечения или продолжении прежней терапии. При недостаточной эффективности МТ к лечению добавлялись ГИБП. План исследования представлен на рис. 1. Клинические и лабораторные показатели анализировали непосредственно перед началом терапии, а затем каждые 12 нед. Для оценки эффективности терапии использовали критерии EULAR [30], а также индексы активности CDAI и SDAI [31].

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял $\leq 5,0$ мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное опреде-

ление АЦЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария; верхняя граница нормы 17,0 ЕД/мл), а также методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческого набора реагентов (Axis-Shield, Великобритания; верхняя граница нормы 5,0 Ед/мл). Уровень ММП3 в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью коммерческого набора реагентов INVITROGEN (США). Согласно рекомендациям фирмы-изготовителя верхняя граница нормы составляла 28,8 нг/мл. При исследовании сывороток здоровых доноров (n=30) верхняя граница нормы не превышала 19,4 нг/мл. Уровень ММП3 определяли до начала лечения, затем через 12, 24 и 36 нед (в группе комбинированной терапии). Исследуемые сыворотки хранили при -70 °С.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, результаты представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Для оценки информативности определения уровня ММП3 для прогнозирования эффективности терапии МТ использовалась характеристическая кривая (ROC-кривая), отражающая соотношение частоты истинно положительных (чувствительность) и ложноположительных (1-специфичность) результатов, с вычислением площади под кривой (ППК), варьирующей от 0,5 (отсутствие диагностической эффективности теста) до 1,0 (максимальная эффективность теста).

Результаты

До начала терапии медианы индексов DAS28 (5,8 [4,9; 6,4]), SDAI (36,9 [21,6; 42,6]), CDAI (3,0 [18,4; 38,8]) соответствовали высокой активности заболевания. После 52-й недели лечения значение медианы DAS28 по группе в целом составила 2,4 [1,7; 4,2], SDAI – 4,4 [1,6; 13,1], CDAI – 4,0 [1,1; 12,6], что было достоверно ниже исходного уровня (p<0,05); хороший эффект по критериям EULAR регистрировался у 58,1% пациентов, удовлетворительный – у 30,2%, эффект отсутствовал у 11,6% больных; ремиссия заболевания по DAS28 была достигнута у 53,5% пациентов, по SDAI – у 47,6%, по CDAI – у 42,9%; низкая активность болезни по DAS28 – у 4,6% больных, по SDAI – у 23,8%, по CDAI – у 30,9%; у остальных пациентов сохранялась умеренная и высокая активность патологического процесса.

Монотерапию МТ продолжали получать 16 пациентов (группа монотерапии), медиана DAS28 в этой группе составила 1,7 [1,6; 4,1], SDAI – 1,9 [0,5; 8,9], CDAI – 1,5 [0,2; 9,5]; 29 больным в связи с недостаточной эффективностью МТ к терапии был добавлен ГИБП в различные сроки наблюдения [82% получали адалимумаб, 13% – абатацепт и 5% – другие ГИБП] – группа комбинированной терапии, медиана DAS28 в этой группе составила 3,1 [1,9; 4,3], SDAI – 6,2 [2,1; 16,8], CDAI – 6,0 [2,0; 15,3].

Уровень ММП3 в группе пациентов с РА был достоверно выше по сравнению со здоровыми донорами: 46,7 [15,5; 64,5] и 7,8 [5,5; 11,8] нг/мл соответственно (p<0,05). Повышенный уровень данного показателя регистрировался у 64,4% больных. Была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь базального уровня ММП3 с показателями активности заболевания: DAS28 (r=0,55; p<0,05),

SDAI (r=0,45; p<0,05), CDAI (r=0,35; p<0,05), СОЭ (r=0,46; p<0,05), уровнем СРБ (r=0,66; p<0,05), а также концентрацией IgM РФ (r=0,32; p=0,03). Через 24 нед после начала терапии сохранялась корреляционная взаимосвязь уровня ММП3 с концентрацией СРБ (r=0,52; p=0,0003) и IgM РФ (r=0,45; p=0,004). Среди пациентов с повышенной концентрацией ММП3 до начала терапии отмечались исходно достоверно более высокие активность заболевания, уровни острофазовых показателей и аутоантител по сравнению с группой больных с нормальным содержанием ММП3 в сыворотке крови (табл. 2).

По группе в целом уровень ММП3 достоверно снижался после 12-й и 24-й недель терапии на 49,3 и 93,0% от исходного и составил 23,7 [1,5; 44,5] и 3,25 [0,025; 29,0] нг/мл соответственно (p<0,05). На фоне монотерапии МТ данный показатель через 12 и 24 нед снижался на 49,3 и 99,7% от исходного уровня и составил 23,7 [1,5; 44,5] и 0,025 [0,025; 29,0] нг/мл (p<0,05); на фоне комбинированной терапии – на 45,9 и 88,4%; 31,7 [16,3; 72,0] и 7,0 [0,03; 29,0] нг/мл соответственно (p<0,05; рис. 2).

Также мы оценили исходную активность заболевания и уровень ММП3 в группах пациентов в зависимости от эффекта МТ к 52-й неделе лечения. Среди больных с хорошим эффектом МТ (n=16) исходно регистрировалась более низкая воспалительная активность: DAS28 – 4,4 [4,4; 5,7], SDAI – 24,1 [16,9; 35,7], CDAI – 20,7 [15,8; 30,0] и уровень ММП3 –

Таблица 1 Исходная характеристика пациентов (n=45), Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Значения
Пол, м/ж, n	10/35
Возраст, годы	53,5 [46,0; 59,5]
Длительность заболевания, мес	7,0 [4,0; 11,5]
Рентгенологическая стадия (I/II/III/IV), %	11,1/84,4/4,5/0
ФК (I/II/III/IV), %	24,4/66,7/8,9/0
DAS28, баллы	5,8 [4,9; 6,4]
HAQ, баллы	1,5 [1,25; 2,0]
Уровень СРБ, мг/л	27,0 [9,7; 61,0]
IgM РФ, МЕ/мл:	108,0 [32,2; 245,0]
негативных, n (%)	4 (8,9)
низкопозитивных, n (%)	10 (22,2)
высокопозитивных, n (%)	31 (68,9)
АЦЦП, Ед/мл (n=25):	385,1 [200,0; 500,0]
негативных, n (%)	2 (4,4)
низкопозитивных, n (%)	3 (6,7)
высокопозитивных, n (%)	40 (88,9)

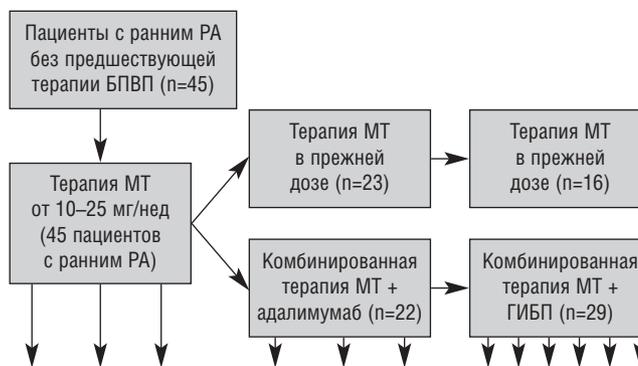


Рис. 1. План исследования

10,6 [0,03; 38,1] нг/мл – по сравнению с пациентами, получавшими комбинированную терапию (n=29): 6,05 [5,3; 6,7], 40,7 [26,7; 48,2], 35,8 [23,5; 42,8] и 58,8 [27,0; 106,3] нг/мл соответственно (p<0,05 между группами во всех случаях; табл. 3).

Мы проанализировали информативность определения уровня ММПЗ до, а также через 12 нед после начала лечения МТ для прогнозирования эффективности препарата через 52 нед. По данным ROC-анализа было установлено, что исходный уровень ММПЗ >54,6 нг/мл, а также сохраняющийся через 12 нед повышение уровня данного показателя >25,1 нг/мл ассоциируются с отсутствием эффекта МТ через 52 нед и необходимостью назначения комбинированной терапии [ППК=0,78; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,63–0,93 и ППК=0,96; 95% ДИ 0,54–0,86 соответственно; рис. 3].

Таблица 2 Клинико-лабораторные показатели в группах пациентов в зависимости от уровня ММПЗ в сыворотке крови, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Повышенный уровень ММПЗ (>19,4 нг/мл)	Нормальный уровень ММПЗ (<19,4 нг/мл)
DAS28	6,02 [5,4; 6,5]	4,99 [4,2; 5,5]
SDAI	38,4 [26,6; 47,2]	24,1 [18,04; 39,2]
СОЭ	36,0 [20,0; 50,0]	20,0 [10,0; 31,0]
СРБ	42,2 [18,8; 77,4]	11,2 [1,7; 25,6]
IgM РФ	151,0 [66,8; 429,0]	58,7 [19,6; 212,0]

Примечание. p<0,05 между группами во всех случаях (здесь и в табл. 3).

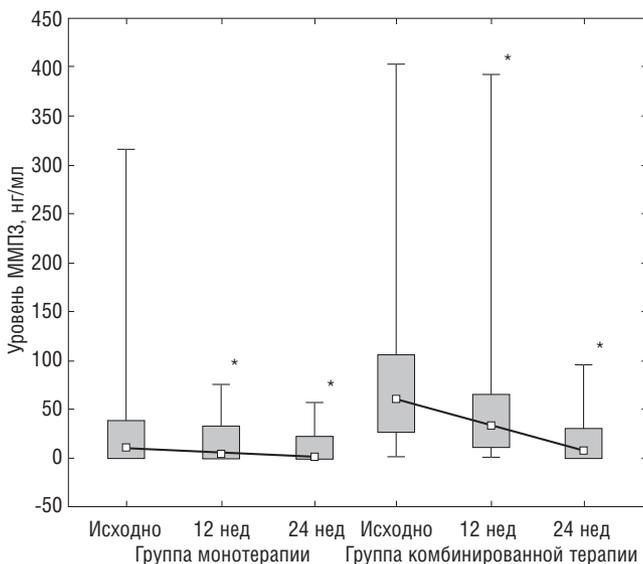


Рис. 2. Динамика уровня ММПЗ на фоне различных схем терапии; * – p<0,05 по сравнению с исходным уровнем

Таблица 3 Исходная клинико-лабораторная активность заболевания в группах пациентов в зависимости от эффекта МТ к 52-й неделе терапии, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Монотерапия МТ (n=16)	Комбинированная терапия (n=29)
DAS28	4,9 [4,4; 5,7]	6,05 [5,3; 6,7]
SDAI	24,1 [16,9; 35,7]	40,7 [26,7; 48,2]
СDAI	20,7 [15,8; 30,0]	35,8 [23,5; 42,8]
ММПЗ	10,6 [0,03; 38,1]	58,8 [27,0; 106,3]

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о важной роли ММПЗ для оценки активности заболевания, мониторинга эффективности терапии и прогнозирования результатов лечения раннего РА. Повышенный сывороточный уровень ММПЗ ассоциируется с высокой клинической и лабораторной активностью заболевания. На животных моделях было убедительно продемонстрировано резкое увеличение активности ММПЗ в воспаленных суставах, что достоверно коррелировало с выраженностью клинических проявлений заболевания (r=0,715; p<0,05). Авторы также оценили влияние БПВП и ГИБП на активность ММПЗ *in vivo* на модели коллаген-индуцированного артрита у мышей. Было установлено, что раннее назначение дексаметазона, а также комбинированной терапии МТ и этанерцепта приводит к максимальному снижению уровня ММПЗ в воспаленном суставе. Назначение монотерапии МТ и этанерцептом также оказывает положительное влияние на активность ММПЗ по сравнению с плацебо [32].

В нашей работе содержание ММПЗ в сыворотке крови положительно коррелировало с индексами активности DAS28, SDAI, CDAI, уровнями острофазовых показателей (СОЭ и СРБ) и аутоантител – IgM РФ – как до, так и через 24 нед после начала лечения. Сходные данные были получены М. D. Posthumus и соавт. [18] при анализе уровней ММПЗ, СРБ и СОЭ у 33 пациентов с ранним РА на протяжении 3 лет. Авторы установили прямую корреляционную взаимосвязь этих показателей при динамическом изучении, а также их связь с величинами DAS в период между 6-м и 30-м месяцами наблюдения. М. Green и соавт. [19] также продемонстрировали взаимосвязь базальных значений ММПЗ и ММП1 с уровнем СРБ (r=0,42; r=0,49; p<0,001). При этом в группе пациентов с базальным уровнем СРБ >10 мг/дл отмечалась наиболее высокая концентрация ММП1. Сходные данные были получены А. So и соавт. [20] при наблюдении за 53 пациентами с РА. Авторы установили положительную корреляцию уровней ММПЗ с СРБ (r=0,43; p=0,008) и СОЭ (r=0,48; p=0,0006). М. Ally и соавт. [21] продемонстрировали корреляционную взаимосвязь концентрации ММПЗ с SDAI (r=0,29; p<0,05), уровнем СРБ (r=0,39; p<0,05), САА (r=0,4; p<0,05), а также содержанием провоспалительных цитокинов: ИЛ8 (r=0,33; p<0,05), ИЛ6 (r=0,3; p<0,05), ИФНγ (r=0,28; p<0,05), ВЭФР (r=0,28; p<0,05) и ИЛ12 (r=0,27; p<0,05) – в группе больных с ранним РА (n=128). На животных моделях также было убедительно продемонстрировано резкое увеличение активности ММПЗ в воспаленных суставах, что достоверно коррелировало с выраженностью клинических проявлений заболевания (r=0,715) [32].

Содержание ММПЗ в сыворотке крови в нашей работе как на фоне монотерапии МТ, так и при использовании комбинации МТ и ГИБП снижалось уже после 12 нед лечения, достигая соответственно 49,3 и 45,9% от исходного уровня. Сходные данные были получены рядом исследователей. М. Posthumus и соавт. [24] выявили достоверное снижение уровня ММПЗ в группе пациентов с ранним РА (n=82) и хорошим эффектом терапии сульфасалазином или комбинированной терапии сульфасалазином и МТ. Р. Garnero и соавт. [25], оценив динамику широкого спектра лабораторных маркеров костной и хрящевой деструкции у 416 больных РА, 277 из которых получали МТ в сочетании с тоцилизумабом (ТЦЗ) в дозе 4 или 8 мг/кг и 139 МТ + плацебо, выявили дозозависимое уменьшение концентрации

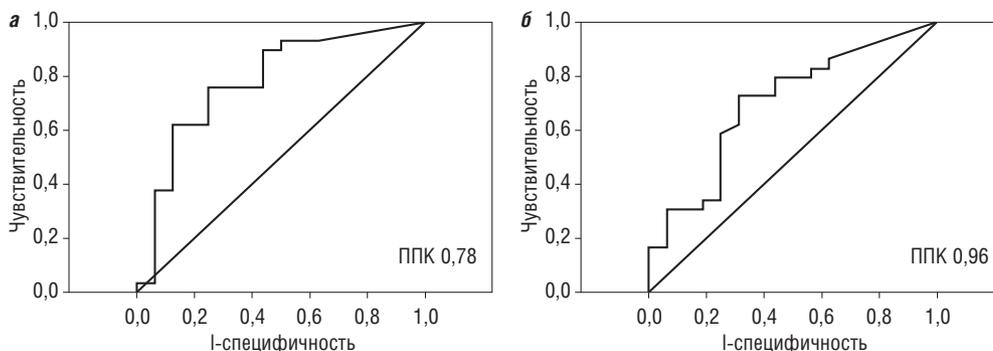


Рис. 3. ROC-кривая, отражающая информативность определения базального уровня ММПЗ (а), а также уровня ММПЗ после 12 нед терапии МТ (б) для прогнозирования эффективности препарата после 52 нед лечения

ММПЗ с 4-й до 24-й недели терапии в группах получавших 4 и 8 мг ТЦЗ ($p < 0,01$). I. Уокое и соавт. [26] также обнаружено снижение уровня ММПЗ после 12 нед терапии ТЦЗ и инфликсимабом (ИНФ) на 62,12 и 31,02% соответственно. Сходные данные о снижении уровня ММПЗ на фоне терапии ИНФ и голимумабом были получены S. Visvanathan и соавт. (исследование ASPIRE) и M. Doyle и соавт. [27, 28].

Оценка уровня ММПЗ может быть полезна для мониторинга эффективности терапии и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. В исследовании Y. Urata и соавт. [33] для оценки активности заболевания и необходимости смены терапии использовались различные параметры: число болезненных и припухших суставов, уровень СРБ, а также оценка активности заболевания врачом (1-я группа); достижение ремиссии по DAS28 (2-я группа); нормализация уровня ММПЗ в сыворотке крови (3-я группа), а также одновременное достижение ремиссии по DAS28 и нормализация уровня ММПЗ (4-я группа). Было показано, что среди пациентов 4-й группы достоверно чаще развивалась ремиссия заболевания по DAS28 — 56% [$p < 0,01$ по сравнению с 1-й (21%) и 3-й (13%) группами], SDAI — 46% [$p < 0,05$ по сравнению с 1-й, 2-й и 3-й группами (15, 32 и 13% соответственно)], а также сочетание клинической ремиссии с отсутствием рентгенологического прогрессирования и нормализацией функционального статуса — 34% [$p < 0,05$ по сравнению с 1-й, 2-й и 3-й группами (6, 15 и 7% соответственно)]. Таким образом, использование суммарных индексов в комплексе с уровнем ММПЗ позволяет более точно оценить активность заболевания и эффективность терапии РА.

Определение базального уровня ММПЗ может быть полезно для прогнозирования клинической эффективности терапии БПВП и ГИБП при РА. В настоящем исследовании МТ был более эффективен у пациентов с исходным уровнем ММПЗ $< 54,6$ нг/мл, а также при его снижении $< 25,1$ нг/мл после 12 нед лечения. Сходные данные о роли ММПЗ для прогнозирования эффективности терапии были представлены в исследовании ASPIRE [34]. Пациенты, включенные

в данный протокол, были рандомизированы на три группы: ИНФ 3 мг/кг + МТ ($n=48$), ИНФ 6 мг/кг + МТ ($n=55$) и плацебо + МТ ($n=41$). Авторы продемонстрировали достоверную корреляционную взаимосвязь между базальным уровнем ММПЗ и улучшением по критериям ACR-N на 54-й неделе терапии ($r=0,319$; $p < 0,05$), а также лучший эффект препарата при более выраженном снижении уровня ММПЗ после 6 нед лечения ($r=-0,257$; $p < 0,05$) в группах, получавших ИНФ. Также было установлено, что пациенты с более высоким базальным уровнем ММПЗ чаще достигали 50% ответа по критериям ACR к 54-й неделе терапии разными дозами ИНФ. А. Капеко и соавт. [35] при оценке эффективности ТЦЗ у 31 больного РА установлена положительная корреляционная взаимосвязь между концентрацией ММПЗ в сыворотке крови и активностью заболевания по CDAI на 12–52-й неделях терапии. При проведении ROC-анализа было достоверно продемонстрировано достижение низкой активности заболевания у 76,9% больных к 52-й неделе терапии ТЦЗ в случае уменьшения концентрации ММПЗ $< 80,6$ нг/мл к 24-й неделе лечения данным препаратом ($p=0,028$).

Таким образом, ММПЗ можно рассматривать в качестве полезного маркера для оценки активности заболевания, мониторинга эффективности терапии БПВП и ГИБП, а также прогнозирования результатов лечения раннего РА, что является крайне важным для быстрого выбора оптимальной стратегии терапии и достижения ремиссии заболевания.

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. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In.: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331].
2. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010].
3. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum*

- Dis. 2010;69:964-75. doi: 10.1136/ard.2009.126532
4. Rantalaiho V, Korpela M, Laasonen L, et al; FIN-RACo Trial Group. Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R122. doi: 10.1186/ar3060
 5. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum.* 2002;46:347-56. doi: 10.1002/art.10083
 6. De Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:72-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201162
 7. De Jong PH, Hazes JM, Luime JJ, et al. Randomized comparison of triple DMARD therapy with methotrexate mono-therapy. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl 3):113. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.382
 8. Villeneuve E, Nam JL, Hensor E, et al. Preliminary results of a multicenter randomized controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in patients with newly diagnosed inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:S96-S961.
 9. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, et al. Implementation of a Threat-to-Target Strategy in very Early Rheumatoid Arthritis. Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Remission Induction Cohort Study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2865-72. doi: 10.1002/art.30494
 10. Bosello S, Fedele AL, Peluso G, et al. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcome: clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1292-5. doi: 10.1136/ard.2010.142729
 11. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3432-43. doi: 10.1002/art.20568
 12. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study – a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:26-37. doi: 10.1002/art.21519
 13. Van Nies JA, Gaujoux-Viala C, Tsonaka R, et al. When does the therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis close? A study in two early RA cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2):73. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5266
 14. Burrage P, Mix K, Brinckerhoff C. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci.* 2006;11:529-43. doi: 10.2741/1817
 15. Murphy G, Knauper V, Atkinson S, et al. Matrix metalloproteinases in arthritic disease. *Arthritis Res.* 2002;4(Suppl 3):39-49. doi: 10.1186/ar572
 16. Flannery C. MMPs and ADAMTSs: functional studies. *Front Biosci.* 2006;11:544-69. doi: 10.2741/1818
 17. Ribbens C, Andre B, Kaye O, et al. Synovial fluid matrix metalloproteinase 3 levels are increased in inflammatory arthritis whether erosive or not. *Rheumatology.* 2000;39:1357-65. doi: 10.1093/rheumatology/39.12.1357
 18. Posthumus MD, Limburg PC, Westra J, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 in early rheumatoid arthritis is correlated with disease activity and radiological progression. *J Rheumatol.* 2000;12(27):2761-8.
 19. Green M, Gough A, Devlin J, et al. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2003;42:83-8. doi: 10.1093/rheumatology/keg037
 20. So A, Chamot AM, Peclat V, Gerster JC. Serum MMP-3 in rheumatoid arthritis: correlation with systemic inflammation but not with erosive status. *Rheumatology.* 1999;38:407-10. doi: 10.1093/rheumatology/38.5.407
 21. Ally M, Hodkinson B, Meyer P, et al. Serum matrix metalloproteinase-3 in comparison with acute phase proteins as a marker of disease activity and radiographic damage in early rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2013; pub online 2013 April 7. doi: 10.1155/2013/183653
 22. Kobayashi A, Naito S, Enomoto H, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin 1) for monitoring synovitis in rheumatoid arthritis. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:563-70.
 23. Syversen S, Haavardsholm E, Boyesen P, et al. Biomarkers in early rheumatoid arthritis: longitudinal associations with inflammation and joint destruction measured by magnetic resonance imaging and conventional radiographs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:845-50. doi: 10.1136/ard.2009.122325
 24. Posthumus M, Limburg P, Westra J, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 levels during treatment with sulfasalazine or combination of methotrexate and sulfasalazine in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29:883-89.
 25. Garnero P, Thompson E, Woodworth T, Smolen J. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2010;62:33-43. doi: 10.1002/art.25053
 26. Yokoe I, Nishio S, Sato H, Kobayashi H. Comparison of MMP-3 levels in rheumatoid arthritis after treatment with tocilizumab or infliximab for 12 weeks. *Mod Rheumatol.* 2011;21:710-4. doi: 10.3109/s10165-011-0474-z
 27. Visvanathan S, Wagner C, Marini J, et al. The effect of infliximab plus methotrexate on the modulation of inflammatory disease markers in juvenile idiopathic arthritis: analyses from a randomized, placebo-controlled trial. *Ped Rheumatol.* 2010;8:24.
 28. Doyle M, Rahman M, Frederick B, et al. Effects of subcutaneous and intravenous golimumab on inflammatory biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: results of a phase 1, randomized, open-label trial. *Rheumatology.* 2013;52:1214-9. doi: 10.1093/rheumatology/kes381
 29. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117-25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):117-25. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
 30. Fransen J, Stucki G, van Reil PLCM. Rheumatoid arthritis measures. *Arthritis Rheum.* 2003;49:214-24. doi: 10.1002/art.11407
 31. Aletaha D, Nell V, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R796-806.
 32. Tarner IH, Werner F, Schimmelpfennig C, et al. In vivo fluorescence-imaging of matrix metalloproteinase activity and response to therapy in an animal model of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(Suppl 3):484. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2987
 33. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, et al. Treating to target matrix metalloproteinase 3 normalisation together with disease activity score below 2.6 yields better effects than each alone in rheumatoid arthritis patients: T-4 Study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:534-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200108
 34. Visvanathan S, Marini J, Smolen J, et al. Changes in biomarkers of inflammation and bone turnover and associations with clinical efficacy following infliximab plus methotrexate therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34:1465-74.
 35. Kaneko A, Kida D, Saito K, et al. Clinical results for tocilizumab over one year in the clinical setting as assessed by CDAI (clinical disease activity index): CRP at week 12 and MMP-3 at week 24 are predictive factors for CDAI. *Rheumatol Int.* 2012;32(11):3631-7. doi: 10.1007/s00296-011-2256-5