

Динамика уровня кальпротектина у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии биоаналогом ритуксимаба (Ацеллбия «Биокад»)

А.С. Авдеева¹, М.В. Черкасова¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Авдеева Анастасия Сергеевна, 9056249400@mail.ru

Contacts: Anastasia Avdeeva, 9056249400@mail.ru

Поступила 10.03.2021
Принята 25.05.2021

Цель исследования — изучить взаимосвязь уровня кальпротектина (КП) с активностью ревматоидного артрита (РА), уровнем острофазовых показателей, провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, а также оценить его динамику на фоне терапии биоаналогом ритуксимаба (РТМ).

Материал и методы. Обследовано 20 больных с РА. Всем больным проведено по 2 инфузии РТМ (Ацеллбия®) в дозе 600 мг внутривенно с интервалом в 2 недели на фоне терапии метотрексатом (МТ). Содержание кальпротектина в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа.

Результаты. До начала терапии РТМ индексы DAS28 (5,6 [4,9–6,8]), SDAI (27,17 [23,08–39,9]) и CDAI (26,6 [22,25–37,0]) соответствовали высокой активности РА. Снижение активности заболевания регистрировалось через 12 и 24 недели терапии: значения DAS28 составили 4,28 [3,24–4,75] и 4,14 [3,11–4,66] соответственно ($p < 0,05$). До начала терапии у пациентов с РА отмечался более высокий уровень КП по сравнению со здоровыми донорами — 9,68 (4,5–21,5) и 2,39 (1,52–4,45) мкг/мл соответственно ($p < 0,05$). На фоне терапии РТМ отмечалось статистически значимое снижение уровня КП через 12 недель после первой инфузии: по группе в целом — на 26,5%, среди пациентов с умеренным эффектом или отсутствием эффекта терапии — на 32,7% от исходного.

Заключение. Уровень КП статистически значимо снижается на фоне терапии и может быть использован для мониторинга эффективности терапии. Прогностическое значение данного лабораторного показателя требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ритуксимаб, биоаналог ритуксимаба, кальпротектин, активность заболевания

Для цитирования: Авдеева АС, Черкасова МВ, Насонов ЕЛ. Динамика уровня кальпротектина у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии биоаналогом ритуксимаба (Ацеллбия «Биокад»). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):401–405.

DYNAMICS OF THE LEVEL OF CALPROTECTIN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DURING RITUXIMAB BIOSIMILAR (ACELLBIA “BIOCAD”) THERAPY

Anastasia S. Avdeeva¹, Mariya V. Cherkasova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

Objective. To study the relationship between the level of calprotectin (CP) and RA activity, the level of acute phase reactants, proinflammatory cytokines, chemokines and growth factors, to assess its dynamics during rituximab (RTM) biosimilar therapy.

Material and methods. 20 patients with RA were examined. All patients received 2 intravenous infusions of RTM (Acellbia®) at a dose of 600 mg with an interval of 2 weeks against the background of methotrexate therapy. The level of CP in blood serum was measured by ELISA.

Results. Before starting DAS28 (5.6 [4.9–6.8]), SDAI (27.17 [23.08–39.9]) and CDAI (26.6 [22.25–37.0]) corresponded to the high disease activity. A decrease in disease activity was noted after 12 and 24 weeks of therapy: the DAS28 value was 4.28 [3.24–4.75] and 4.14 [3.11–4.66], respectively ($p < 0.05$). Before the start of therapy, patients with RA had a higher CP level compared with healthy donors 9.68 (4.5–21.5) and 2.39 (1.52–4.45) µg/ml, respectively ($p < 0.05$). Against the background of RTM therapy, there was a decrease in the CP level 12 weeks after the first infusion of the drug in the group as a whole by 26.5% from the initial level, among patients with moderate/no effect of therapy — by 32.7% from the initial level.

Conclusion. The CP level significantly decreases during therapy and can be used to monitor the effectiveness of therapy. The predictive value of this laboratory parameter requires further study.

Key words: rheumatoid arthritis, rituximab, rituximab biosimilar, calprotectin, disease activity

For citation: Avdeeva AS, Cherkasova MV, Nasonov EL. Dynamics of the level of calprotectin in patients with rheumatoid arthritis during rituximab biosimilar (Acellbia “Biocad”) therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):401–405 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-401-405

Кальпротектин (КП) относится к семейству лейкоцитарных белков S100. КП — нековалентный гетеродимер с молекулярной массой 36,5 кДа, состоящий из двух белковых кальций-связывающих молекул — S100A8 и S100A9 (MRP14/MRP8, кальгранулин A/B), — кодируемых геном, расположенным на хромосоме 1q21 [1]. КП содержит

цинк-связывающие домены, благодаря чему обладает антимикробной активностью. MRP14/MRP8 — основной внутриклеточный белок нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, в цитозоле которых его содержание составляет 40–60% от общего количества протеинов; в цитоплазме лимфоцитов он практически отсутствует. КП является

эндогенным лигандом toll-like рецептора 4 (TLR-4); оказывает провоспалительный эффект на фагоциты, эндотелиальные клетки *in vitro* и способствует развитию воспалительного процесса *in vivo* [1–8]. Он также является важным медиатором многих регуляторных функций, таких как хемотаксис, активация дегрануляции и фагоцитоза нейтрофилов, ингибция синтеза иммуноглобулинов, пролиферации и дифференцировки клеток [4–6]. Наряду с его классической ролью в качестве эндогенного активатора врожденного иммунитета, КП может служить связующим звеном между воспалением и адаптивным иммунным ответом [1]. При активации антигенпрезентирующих клеток (АПК) КП способствует индукции аутореактивных CD8⁺-Т-лимфоцитов [3]. КП участвует в костимуляции при взаимодействии CD40/CD40-лиганд, что приводит к потере толерантности Т-лимфоцитов [3].

КП поддерживает хроническое воспаление, активируя эндотелий и усиливая миграцию нейтрофилов в воспаленную синовию. На экспериментальных моделях артрита был выявлен существенный вклад MRP8/14 в развитие синовиального воспаления и лейкоцитарной инфильтрации [1, 5]. Большинство исследований указывают на то, что уровень КП в синовиальной жидкости при ревматоидном артрите (РА) выше, чем при остеоартрите [5–8]. Учитывая низкую молекулярную массу молекулы КП (36,5 кДа), она может легко диффундировать из мест воспаления и определяться в периферическом кровотоке, однако период полураспада КП в плазме составляет в среднем около 5 часов [9]. Предполагается, что MRP8/14 является потенциально более чувствительным биомаркером активности ревматических заболеваний, чем классические острофазовые показатели, такие как скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ), поскольку он непосредственно отражает воспаление в синовиальной оболочке [10–14]. В настоящее время КП рассматривается как потенциальный острофазовый маркер при многих воспалительных и аутоиммунных болезнях. Получены данные, подтверждающие важную роль MRP14/MRP8 при ожирении, сахарном диабете 2-го типа, сердечно-сосудистых и ряде других заболеваний [1, 11–13].

Таблица 1. Клинико-иммунологическая характеристика больных РА (n=20)

Показатель	Значение
Пол: мужчины/женщины, n (%)	2 (10)/18(90)
Возраст (годы), Me [25–75-й перцентили]	61,5 [54,0–66,5]
Длительность заболевания (мес.), Me [25–75-й перцентили]	39,5 [20,0–84,0]
Рентгенологическая стадия: I/II/III/IV, n (%)	2 (10)/13 (65)/4 (20)/1 (5)
ФК I/II/III/IV, n (%)	4 (20)/11 (55)/5 (25)/0
DAS28, Me [25–75-й перцентили]	5,6 [4,9–6,8]
HAQ, Me [25–75-й перцентили]	1,7 [1,2–2,3]
СОЭ (мм/ч (W)), Me [25–75-й перцентили]	45,0 [19,5–80,0]
СРБ (мг/мл), Me [25–75-й перцентили]	12,3 [8,9–42,5]
IgM РФ (МЕ/мл), Me [25–75-й перцентили]	197,0 [83,2–492,5]
Позитивный, n (%)	18 (90)
Негативный, n (%)	2 (10)
АЦЦП (Ед/мл), Me [25–75-й перцентили]	161,8 [98,3–300,0]
Позитивный, n (%)	20 (100)

Цель исследования — изучить взаимосвязь уровня кальпротектина с активностью ревматоидного артрита, содержанием острофазовых показателей, провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, а также оценить его динамику на фоне терапии биоаналогом ритуксимаба.

Материал и методы

Обследовано 20 больных РА, соответствующих критериям ACR/EULAR (2010), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (табл. 1). Как видно из таблицы, большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания (Me=39,5 мес.), серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) класса IgM и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП); имели высокую активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию, II функциональный класс, умеренное нарушение жизнедеятельности; до начала терапии Ацеллбией® получали метотрексат (МТ) в стабильной дозе (Me=15 [10; 17,5] мг) в течение не менее 4 недель, а также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК) до 10 мг/сутки в пересчете на преднизолон без достаточного терапевтического эффекта.

Всем больным проведено по 2 инфузии ритуксимаба (РТМ) (Ацеллбия®) в дозе 600 мг внутривенно с интервалом в 2 нед. на фоне терапии МТ, НПВП и ГК. Клинические показатели анализировались непосредственно перед началом терапии, через 12 и 24 недели после первой инфузии. Для оценки эффективности использовали критерии EULAR (индекс DAS28). Ремиссию заболевания оценивали по индексу DAS28.

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), при этом для определения СРБ использовался высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность — 0,175 мг/л). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял ≤5,0 мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания) (верхняя граница нормы — 5,0 ЕД/мл). Определение концентрации IgA РФ и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) в сыворотке крови проводили методом ИФА с использованием коммерческих наборов реагентов (ORGENTEC Diagnostika, Германия). Согласно рекомендациям фирмы-изготовителя, верхняя граница нормы для IgA РФ и АМЦВ составляла 20,0 ЕД/мл. Содержание КП в сыворотке крови определялось методом ИФА с помощью коммерческого набора реагентов Bulhmann Laboratories AG (Швейцария). При исследовании 30 сывороток здоровых доноров верхняя граница нормы составила <7,83 мкг/мл. С помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex Array System (BIO-RAD, США) в сыворотке крови исследовалась концентрация 27 цитокинов, включая: интерлейкин (ИЛ) 1β; антагонист рецептора (Ра) ИЛ-1; ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17; Eotaxin;

фактор роста фибробластов (ФРФ); гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (ГКСФ); гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМКСФ); интерферон (ИФН) γ ; ИФН- γ -индуцируемый белок (ИБ-10); моноцитарный хемотаксический белок (МХБ-1); макрофагальный белок воспаления (МБВ) 1 α и МБВ-1 β ; тромбоцитарный фактор роста (ТФР) β ; хемокин, выделяемый Т-клетками при активации (RANTES); фактор некроза опухолей (ФНО) α ; сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР). Верхняя граница нормы при исследовании 30 сывороток здоровых доноров составила (нг/мл): ИЛ-1 β – 10,2; ИЛ-1 ρ – 1287,4; ИЛ-2 – 153,6; ИЛ-4 – 10,9; ИЛ-5 – 10,6; ИЛ-6 – 39,6; ИЛ-7 – 287,7; ИЛ-8 – 50,2; ИЛ-9 – 307,5; ИЛ-10 – 554,6; ИЛ-12 – 53,6; ИЛ-13 – 110,4; ИЛ-15 – 66,8; ИЛ-17 – 471,3; Eotaxin – 1616; ФРФ – 71,8; ГКСФ – 52,5; ГМКСФ – 261,1; ИФН- γ – 4298,7; ИБ-10 – 20219,7; МХБ-1 – 280,1; МБВ-1 α – 42,7; МБВ-1 β – 165,9; ФНО- α – 145,9; СЭФР – 7693,1. Исследуемые сыворотки хранили при -70°C .

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализов. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна – Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела – Уоллеса; результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25–75-й процентиля]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

До начала терапии РТМ медиана индекса DAS28 составляла 5,6 [4,9–6,8], индекса SDAI – 27,17 [23,08–39,9], индекса CDAI – 26,6 [22,25–37]. Снижение активности заболевания регистрировалось через 12 и 24 недели после начала терапии, когда медиана DAS28 составила 4,28 [3,24–4,75] и 4,14 [3,11–4,66] соответственно ($p < 0,05$). К 24-й неделе терапии РТМ хороший/удовлетворительный эффект по критериям EULAR регистрировался у 17 (85%) пациентов; ремиссия по DAS28 ($< 2,6$) была достигнута у 4 (20%) больных, по SDAI ($\leq 3,3$) – у 2 (10%), по CDAI ($\leq 2,8$) – у 1 (5%). На 12-й неделе исследования доля больных, достигших 20%-го улучшения, согласно критериям ACR (ACR20), составила 70%, 50%-го улучшения (ACR50) – 55%, 70%-го улучшения – 5%; на 24-й неделе эти показатели составили 75%, 45% и 15% соответственно.

До начала терапии у пациентов с РА отмечался статистически значимо более высокий уровень КП по сравнению со здоровыми донорами. Его медиана составила 9,68 [4,5–21,5] и 2,39 [1,52–4,45] мкг/мл соответственно ($p < 0,05$). Отмечалась позитивная корреляция содержания КП с индексом DAS28 ($r = 0,7$; $p = 0,0001$), СОЭ ($r = 0,74$; $p = 0,0001$),

уровнем СРБ ($r = 0,71$; $p = 0,0001$), ММП-3 ($r = 0,89$; $p = 0,0001$), ИЛ-2 ($r = 0,45$; $p = 0,04$), ИЛ-6 ($r = 0,79$; $p = 0,0001$), ИЛ-8 ($r = 0,55$; $p = 0,01$), ИЛ-15 ($r = 0,5$; $p = 0,02$), МХБ-1 ($r = 0,54$; $p = 0,01$), ФНО- α ($r = 0,49$; $p = 0,02$) и СЭФР ($r = 0,53$; $p = 0,02$).

На фоне терапии РТМ отмечалось статистически значимое снижение уровня КП через 12 недель после первой инфузии препарата по группе в целом на 26,5% от исходного уровня, среди пациентов с удовлетворительным эффектом/отсутствием эффекта терапии – на 32,7% от исходного уровня. В группе больных, хорошо ответивших на терапию, динамика была статистически не значима, что, вероятно, было связано с небольшим числом обследованных больных (табл. 2).

Статистически значимой разницы в исходном уровне КП среди пациентов, достигших и не достигших ремиссии заболевания к 24-й неделе терапии, а также ответивших и не ответивших на терапию, выявлено не было ($p > 0,06$).

Обсуждение

Полученные нами данные свидетельствуют о важной роли КП в оценке активности заболевания. В нашей группе больных РА концентрация КП была статистически значимо выше по сравнению со здоровыми донорами. Отмечалась статистически значимая корреляционная взаимосвязь содержания КП с уровнем острофазовых показателей и DAS28. В литературе представлены сходные данные о важной роли КП в мониторинге активности РА, выявлении субклинического воспаления и прогнозировании обострений заболевания [15–17]. М. К. Jonsson и соавт. [18, 19] проанализировали взаимосвязь уровня КП с СОЭ, концентрацией СРБ, а также с клиническими показателями активности воспаления. В анализ были включены 230 пациентов с ранним РА, не получавших предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП); 61% составляли женщины с умеренной активностью заболевания; средний возраст больных $50,9 \pm 13,7$ года (данные исследования ARCTIC). Медиана исходного уровня КП составила 1045 [567–2235] мкг/л и статистически значимо снижалась на фоне терапии (до 485 [296–805] мкг/л к 12-му месяцу лечения). Выявлялась статистически значимая корреляция между уровнем КП и СОЭ ($r = 0,51$), концентрацией СРБ ($r = 0,66$), а также клиническими показателями активности заболевания исходно и через 12 месяцев. Отмечалась статистически значимая разница в уровне КП в группах пациентов, достигших и не достигших ремиссии по SDAI, на фоне терапии ($p < 0,05$). По данным многофакторного анализа, КП являлся независимым фактором рентгенологического прогрессирования через 2 года после начала наблюдения. Сходные данные о важной роли КП в мониторинге активности заболевания были получены А. Ф. Soliman и соавт. [20] при изучении уровня данного показателя у 32 пациентов с ранним РА. Исходный уровень КП в сыворотках пациентов был статистически значимо выше по сравнению

Таблица 2. Динамика уровня кальпротектина на фоне терапии РТМ, Me [25–75-й процентиля]

Показатель	Недели	Группа в целом (n=20)	Ответившие на терапию (n=17)	Хороший ответ (n=5)	Удовлетворительный ответ/нет ответа (n=15)
	0	9,68 [4,5–21,5]	9,48 [4,7–18,9]	6,58 [4,7–9,48]	11,9 [3,8–27,0]
КП, мкг/мл	12	7,12 [5,24–9,59]*	7,38 [5,44–9,45]	6,87 [5,04–7,38]	8,07 [5,44–9,74]*
	24	9,52 [4,1–14,05]	9,27 [3,42–15,48]	4,74 [2,2–11,36]	9,77 [5,01–15,48]

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

со здоровыми донорами (3057 ± 1527 и 1268 ± 511 нг/л соответственно) и снижался на фоне терапии ($p < 0,05$). Отмечалась положительная корреляция концентрации КП с СОЭ ($r = 0,646$), СРБ ($r = 0,5$) и DAS28 ($r = 0,61$). Результаты ROC-анализа продемонстрировали. По данным ROC-анализа было выявлено, что уровень КП более 1310 нг/л является чувствительным маркером активности заболевания ($AUC = 0,513$). J. Inciarte-Mundo и соавт. [21] при обследовании 87 пациентов с РА, получающих различные ингибиторы ФНО- α , выявили статистически значимую разницу в уровне КП между группами пациентов с ремиссией и низкой активностью заболевания, а также обратную взаимосвязь с уровнем лекарственного препарата в периферическом кровотоке. В другом исследовании эти авторы анализировали взаимосвязь содержания КП с СОЭ, СРБ и показателями активности заболевания у 33 пациентов с РА, получавших тоцилизумаб (ТЦЗ) [22]. Были получены сходные данные о более высоком уровне КП в сыворотках пациентов с РА, а также выявлена более выраженная корреляция уровня КП с показателями активности заболевания по сравнению с СРБ и СОЭ. Н. Hammer и соавт. [23] также была установлена корреляция данного биомаркера с активностью заболевания и его важная роль в качестве независимого предиктора рентгенологического прогрессирования деструктивных изменений в суставах [23].

Мониторирование уровня КП имеет важное значение для прогнозирования эффективности терапии БПВП и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). В нашей работе концентрация КП статистически значимо снижалась через 12 недель после начала терапии РТМ. I. Choi и соавт. [24] изучали роль КП в мониторинге эффективности терапии различными ГИБП и прогнозировании ее результатов. В исследование были включены 170 пациентов с РА, получавших РТМ ($n = 24$), инфликсимаб ($n = 60$) и адалимумаб ($n = 86$). Исходный уровень МРР 8/14 был статистически значимо выше в группе пациентов, «отвечавших» на терапию, независимо от используемого лекарственного препарата. По данным логистического регрессионного анализа было установлено, что исходный уровень МРР 8/14 более 1665 нг/мл ассоциировался с ответом на терапию РТМ через 24 недели лечения (отношение шансов (ОШ) = 55; $p = 0,002$). При сравнении прогностической ценности клинических параметров (число болезненных и припухших суставов, DAS28), лабораторных биомаркеров (СОЭ, СРБ, РФ и АЦЦП) уровень МРР 8/14 оказался единственным независимым предиктором эффективности терапии РТМ (ОШ = 210,21; $p = 0,002$). В этой же когорте пациентов S. Naig и соавт. [25] была выявлена взаимосвязь между исходно более высоким уровнем МРР 8/14, DAS28 и ответом на терапию РТМ через 24 недели после первой инфузии препарата. Интересные данные были получены I. Choi и соавт. [26] при анализе уровня МРР 8/14 в группе из 139 пациентов с РА на фоне терапии ингибиторами ФНО- α и РТМ. Проанализировав стандартизованную медиану ответа (отношение изменения уровня ко времени) авторы пришли к выводу о целесообразности мониторингирования уровня МРР 8/14 для прогнозирования эффективности терапии РА.

L. Tweehuysen и соавт. [27] оценили роль КП в прогнозировании эффективности терапии различными ингибиторами ФНО- α ($n = 125$). Лица, ответившие на терапию, на терапию показали более высокие исходные уровни КП по сравнению с не ответившими на лечение — 985 и 645 нг/мл соответственно ($p = 0,04$). Клиническое значение динамики концентрации КП изучено также в рамках исследования ЭТАЛОН [28]. Отмечена статистически значимая корреляция между концентрацией КП и СОЭ, уровнем СРБ, числом припухших суставов, индексом DAS28. На фоне терапии ЭТЦ установлено статистически значимое снижение концентрации КП по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,0001$) через 12 и 25 недель, особенно у пациентов, достигших ACR50 и ACR70. Однако исходный уровень КП не позволял прогнозировать эффективность терапии этанерцептом (ЭТЦ). Н. Moncrieffe и соавт. [29] проанализировали информативность определения КП для прогнозирования эффективности терапии МТ в группе из 87 пациентов с ювенильным ревматоидным артритом. Авторы выявили статистически значимую взаимосвязь между эффективностью терапии МТ и более высоким исходным уровнем КП в сыворотке крови. При проведении многофакторного анализа уровень КП более 3000 нг/мл ассоциировался с достижением ответа ACR50 (ОШ = 16,07; 95% доверительный интервал (ДИ): 2,00–129,3), в отличие от других изучаемых параметров (СРБ, СОЭ, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18 и ФНО- α). Противоположные данные были получены S. Smith и соавт. [30], анализировавшими взаимосвязь между уровнем S100A9 и эффективностью терапии ЭТЦ в группе из 236 пациентов с РА. При проведении логистического регрессионного анализа авторы не выявили взаимосвязи между эффективностью терапии и уровнем S100A9 в сыворотке крови ($p > 0,05$). В нашей группе пациентов также не удалось выявить взаимосвязи между эффективностью терапии РТМ и исходным содержанием КП в сыворотке крови, что, возможно, было связано с малой численностью пациентов.

Таким образом, КП можно рассматривать в качестве полезного маркера, отражающего активность заболевания. Уровень КП статистически значимо снижается на фоне терапии и может быть использован для мониторингирования эффективности терапии. Прогностическое значение данного лабораторного показателя требует дальнейшего изучения.

Прозрачность исследования

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.

Источник финансирования

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме № АААА-А20-120040190015-5.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ometto F, Friso L, Astorri D, Botsios C, Raffener B, Punzi L, et al. Calprotectin in rheumatic diseases. *Exp Biol Med*. 2017;242:859–873. doi: 10.1177/1535370216681551
- Chen YS, Yan W, Geczy CL, Brown MA, Thomas R. Serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and of S100 proteins are associated with inflammatory, autoantibody, and

- classical risk markers of joint and vascular damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R39. doi: 10.1186/ar2645
3. Loser K, Vogl T, Voskort M, Lueken A, Kupas V, Nacken W, et al. The Toll-like receptor 4 ligands MRP8 and MRP14 are crucial in the development of autoreactive CD8+ T cells. *Nat Med*. 2010;16:713-717. doi: 10.1038/nm.2150
 4. Newton RA, Hogg N. The human S100 protein MRP-14 is a novel activator of the beta 2 integrin Mac-1 on neutrophils. *J Immunol*. 1998;160:1427-1435.
 5. Uchida T, Fukawa A, Uchida M, Fujita K, Saito K. Application of a novel protein biochip technology for detection and identification of rheumatoid arthritis biomarkers in synovial fluid. *J Proteome Res*. 2002;1:495-499. doi: 10.1021/pr025531w
 6. van Lent PL, Grevers L, Blom AB, Sloetjes A, Mort JS, Vogl T, et al. Myeloid-related proteins S100A8/S100A9 regulate joint inflammation and cartilage destruction during antigen-induced arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1750-1758. doi: 10.1136/ard.2007.077800
 7. Viemann D, Strey A, Janning A, Jurk K, Klimmek K, Vogl T, et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells. *Blood*. 2005;105:2955-2962. doi: 10.1182/blood-2004-07-2520
 8. Vogl T, Ludwig S, Goebeler M, Strey A, Thorey IS, Reichelt R, et al. MRP8 and MRP14 control microtubule reorganization during transendothelial migration of phagocytes. *Blood*. 2004;104:4260-4268. doi: 10.1182/blood-2004-02-0446
 9. Averill MM, Barnhart S, Becker L, Li X, Heinecke JW, Leboeuf RC, et al. S100A9 differentially modifies phenotypic states of neutrophils, macrophages, and dendritic cells: implications for atherosclerosis and adipose tissue inflammation. *Circulation*. 2011;123:1216-1226. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985523
 10. Chih-Ru L, Tong-You WW, Hsien-Yu T, Ying-Ta W, Pei-Yu W, Shui-Tein C. Glycosylation-dependent interaction between CD69 and S100A8/S100A9 complex is required for regulatory T-cell differentiation. *FASEB J*. 2015;29:5006-5017. doi: 10.1096/fj.15-273987
 11. Kopeć-Mędreń M, Widuchowska M, Kucharz E. Calprotectin in rheumatic diseases: a review. *Reumatologia*. 2016;54:6. doi: 10.5114/reum.2016.64907
 12. Morrow DA, Wang Y, Croce K, Sakuma M, Sabatine MS, Gao H, 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
 13. Peng WH, Jian WX, Li HL, Hou L, Wei YD, Li WM, et al. Increased serum myeloid-related protein 8/14 level is associated with atherosclerosis in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:41. doi: 10.1186/1475-2840-10-41
 14. García-Arias M, Pascual-Salcedo D, Ramiro S, Uebeschlag ME, Jermann TM, Cara C, et al. Calprotectin in rheumatoid arthritis. *Mol Diagn Ther*. 2013;17:49-56. doi: 10.2478/jtim-2019-0026
 15. Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, Wittkowski H, Frosch M, Gerss J, et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303:1266-1273. doi: 10.1001/jama.2010.375
 16. Holzinger D, Frosch M, Kastrup A, Prince FH, Otten MH, Van Suijlekom-Smit LW, et al. The Toll-like receptor 4 agonist MRP8/14 protein complex is a sensitive indicator for disease activity and predicts relapses in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:974-980. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200598
 17. Wittkowski H, Kuemmerle-Deschner JB, Austermann J, Holzinger D, Goldbach-Mansky R, Gramlich K, et al. MRP8 and MRP14, phagocyte-specific danger signals, are sensitive biomarkers of disease activity in cryopyrin-associated periodic syndromes. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2075-2081. doi: 10.1136/ard.2011.152496
 18. Jonsson MK, Hammer HB, Nordal HH, Aga AB, Olsen IC, Brokstad KA, et al. Calprotectin levels correlate with inflammation in early rheumatoid arthritis before disease-modifying antirheumatic drug treatment and after 12 months of treatment [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68(Suppl 10).
 19. Jonsson MK, Sundlisæter NP, Nordal HH, Hammer HB, Aga AB, Olsen IC, et al. Calprotectin as a marker of inflammation in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:2031-2037. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211695
 20. Solimana A, Elnadya B, Shaker R, Mansour A. Potential role of calprotectin as a monitoring biomarker for clinical and sonographic activity and treatment outcome in recent-onset rheumatoid arthritis. *Egypt Rheumatol Rehabil*. 2016;43:3. doi: 10.4103/1110-161X.189824
 21. Inciarte-Mundo J, Victoria Hernández M, Ruiz-Esquivé V, Raquel Cabrera-Villalba S, Ramirez J, Cuervo A, et al. Serum calprotectin versus acute-phase reactants in the discrimination of inflammatory disease activity in rheumatoid arthritis patients receiving tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Care Res*. 2016;68:899-906. doi: 10.1002/acr.22795
 22. Inciarte-Mundo J, Ruiz-Esquivé V, Hernández MV, Cañete JD, Cabrera-Villalba SR, Ramirez J, et al. Calprotectin more accurately discriminates the disease status of rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab than acute phase reactants. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:2239-2243. doi: 10.1093/rheumatology/kev251
 23. Hammer HB, Odegard S, Fagerhol MK, Landewé R, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Calprotectin (a major leucocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1093-1097. doi: 10.1136/ard.2006.064741
 24. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, Thurlings RM, Wijbrandts CA, Foell D, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:499-505. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203923
 25. Nair SC, Welsing PMJ, Choi IYK, Roth J, Holzinger D, Bijlsma JWJ, et al. A personalized approach to biological therapy using prediction of clinical response based on MRP8/14 serum complex levels in rheumatoid arthritis patients. *PLoS ONE*. 2016;11:e0152362. doi: 10.1371/journal.pone.0152362
 26. Choi IY, Gerlag DM, Holzinger D, Roth J, Tak PP. 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:e106253. doi: 10.1371/journal.pone.0106253
 27. Tweehuysen L, den Broeder N, Joosten LAB, Vogl T, van den Hoogen FHJ, Thurlings R, et al. No added predictive value of serum calprotectin for treatment response to adalimumab or etanercept in RA patients [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(Suppl 10).
 28. Пчелинцева АО, Жорняк АП, Иониченок НГ, Панасюк ЕЮ, Ильина АЕ, Андрианова ИА, 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 (исследование ЭТАЛОН). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):379-384. [Pchelintseva AO, Zhornyak AP, Ionichenok NG, Panasyuk EYu, Ilyina AE, Andrianova IA, 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):379-384 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-379-384
 29. Moncrieffe H, Ursu S, Holzinger D, Patrick F, Kassoumeri L, Wade A, et al. A subgroup of juvenile idiopathic arthritis patients who respond well to methotrexate are identified by the serum biomarker MRP8/14 protein. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1467-1476. doi: 10.1093/rheumatology/ket152
 30. Smith S, Plant D, Eyre S, Hyrich K, Morgan A, Wilson A, et al. The predictive value of serum S100A9 and response to etanercept is not confirmed in a large UK rheumatoid arthritis cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:1019-1024. doi: 10.1093/rheumatology/kew387

Авдеева А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>

Черкасова М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>