

# Значение мониторинга уровня матриксной металлопротеиназы 3 у пациентов с ревматоидным артритом на фоне анти-В-клеточной терапии

А.С. Авдеева<sup>1</sup>, В.В. Рыбакова<sup>1</sup>, О.Г. Алексеева<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>

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

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a  
<sup>2</sup>I.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** 27.05.2022  
**Принята** 27.06.2022

**Цель исследования** — оценить значение мониторинга уровня матриксной металлопротеиназы 3 (ММП-3) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) на фоне анти-В-клеточной терапии.

**Материал и методы.** В исследование было включено 54 пациента с достоверным диагнозом РА, которые были разделены на две группы: 34 пациента получали оригинальный ритуксимаб (РТМ) (группа 1); 20 пациентов — его биоаналог (группа 2). Концентрацию ММП-3 в сыворотке крови измеряли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов фирмы Invitrogen (США).

**Результаты.** Уровень ММП-3 у пациентов с РА был статистически значимо выше, чем у здоровых доноров, его медиана составляла 42,9 [10,0; 110,7] и 7,8 [5,5; 11,8] нг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Через 12 и 24 недели после первой инфузии оригинального РТМ отмечалось статистически значимое снижение концентрации ММП-3, составлявшее 80% от исходного уровня. На фоне применения биоаналога РТМ через 12 и 24 недели наблюдалось статистически значимое снижение концентрации ММП-3, составлявшее соответственно 46,8 и 59% от исходного уровня. По данным ROC-анализа было установлено, что исходный уровень ИЛ-6 более 100,0 пг/мл и уровень ММП-3 более 78,6 нг/мл ассоциировались с сохранением воспалительной активности к 24-й неделе терапии биоаналогом РТМ с чувствительностью 85% и 57% и специфичностью 62% и 61,5% соответственно.

**Заключение.** Определение уровня ММП-3 у пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию имеет важное значение для более объективной оценки активности заболевания и прогнозирования эффективности лечения.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, матриксная металлопротеиназа 3, анти-В-клеточная терапия, биоаналог ритуксимаба

**Для цитирования:** Авдеева АС, Рыбакова ВВ, Алексеева ОГ, Насонов ЕЛ. Значение мониторинга уровня матриксной металлопротеиназы 3 у пациентов с ревматоидным артритом на фоне анти-В-клеточной терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):473–480.

## THE ROLE OF MONITORING THE LEVEL OF MATRIX METALLOPROTEINASE 3 IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS ON ANTI-B-CELL THERAPY

Anastasia S. Avdeeva<sup>1</sup>, Valeriya V. Rybakova<sup>1</sup>, Olga G. Alekseeva<sup>1</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>

**Objective:** to evaluate the role of monitoring the level of matrix metalloproteinase 3 (MMP-3) in patients with rheumatoid arthritis (RA) during anti-B-cell therapy.

**Material and methods.** The study included 54 patients with a reliable diagnosis of RA. Depending on the therapy, all patients were divided into two groups: 34 patients received the original RTM (group 1) and 20 patients — biosimilar (group 2) in a total dose of 1200 mg according to the standard scheme. The concentration of MMP-3 in serum was measured by enzyme immunoassay using a kit of reagents from Invitrogen (USA).

**Results.** The level of MMP-3 in patients with RA was significantly higher than in healthy donors, its median was 42.9 [10.0; 110.7] and 7.8 [5.5; 11.8] ng/ml, respectively ( $p < 0.05$ ). 12 and 24 weeks after the first infusion of the original RTM, there was a statistically significant decrease in the concentration of MMP-3, amounting to 80% of the initial level. Against the background of the use of the RTM biosimilar, after 12 and 24 weeks, a statistically significant decrease in the concentration of MMP-3 was observed, which was 46.8 and 59% of the basal level, respectively. According to the ROC analysis, it was found that the basal level of IL-6 more than 100.0 pg/ml and the level of MMP-3 more than 78.6 ng/ml were associated with the preservation of inflammatory activity by the 24th week of therapy with the RTM biosimilar with a sensitivity of 85% and 57% and a specificity of 62% and 61.5%, respectively.

**Conclusion.** Determining the level of MMP-3 in patients receiving anti-B-cell therapy is important for a more objective assessment of disease activity and predicting the effectiveness of treatment.

**Key words:** rheumatoid arthritis, matrix metalloproteinase 3, anti-B-cell therapy, rituximab biosimilar

**For citation:** Avdeeva AS, Rybakova VV, Alekseeva OG, Nasonov EL. The role of monitoring the level of matrix metalloproteinase 3 in patients with rheumatoid arthritis on anti-B-cell therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):473–480 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-473-480

Современные принципы ведения больных ревматоидным артритом (РА) основаны на использовании ранней агрессивной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) в дебюте болезни (кон-

цепция «окна возможностей»), а также на применении различных классов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), что позволяет в ряде случаев добиться стойкой ремиссии [1, 2]. В ряде работ проде-

монстрировано, что краткосрочный и долгосрочный прогнозы РА гораздо более благоприятны при достижении ремиссии на ранних стадиях болезни [3, 4].

Внедрение инновационных ГИБП в клиническую практику, с одной стороны, позволило повысить эффективность терапии и улучшить прогноз заболевания у пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами РА, а с другой — привело к значительному удорожанию лечения [5]. Снижение стоимости лечения эффективными, но дорогостоящими ГИБП и, как следствие, увеличение доступности инновационной терапии для пациентов, живущих в странах с ограниченными экономическими ресурсами, являются приоритетными задачами здравоохранения всех стран мира. Эта проблема частично решена благодаря разработке биоаналогов (biosimilars) ГИБП, широкое применение которых в клинической практике стало возможным в связи с окончанием срока действия патентов для многих оригинальных ГИБП [6].

Большое количество клинических исследований [7–13] посвящено сравнению эффективности различных стратегий терапии РА (с использованием монотерапии БПВП и ГИБП или их комбинации), однако проблема персонализированного выбора оптимальной схемы лечения РА по-прежнему остается актуальной. У разных пациентов эффективность лекарственных препаратов широко варьирует. Это может быть связано с особенностями их фармакокинетики и фармакодинамики, а также с такими параметрами, как пол, возраст, индекс массы тела, курение, сопутствующая терапия. Кроме того, необходимо учитывать существенную гетерогенность РА и наличие ряда подтипов заболевания на молекулярном уровне, ассоциированных с различными генетическими и иммунологическими нарушениями [8, 14]. Хотя все эти параметры могут влиять на эффективность терапии, инструментов, которые можно использовать в повседневной практике для прогнозирования эффективности того или иного лекарственного препарата, крайне мало. Поэтому по-прежнему актуальной остается 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, ответственных за расщепление белковых компонентов экстрацеллюлярного матрикса. В зависимости от субстратной специфичности, первичной структуры,

а также различий в механизмах действия семейство ММП делится на пять основных групп: коллагеназы (ММП-1, ММП-8 и ММП-13), обеспечивающие деградацию коллагена I, II и III типов; стромелизины (ММП-3, ММП-10 и ММП-11), отвечающие за протеолиз неколлагеновых белков (фибронектин, эластин); желатиназы (ММП-2, ММП-9), вызывающие распад коллагена IV типа, входящего в состав базальной мембраны; ММП мембранного типа (ММП-14, ММП-15, ММП-16, ММП-17, ММП-24, ММП-25); ММП разных типов (ММП-7, ММП-11, ММП-12, ММП-20) [15–18]. В развитии суставной деструкции при РА важную роль играют три типа ММП: коллагеназы (ММП-1, ММП-8 и ММП-13), стромелизины (ММП-3) и желатиназы (ММП-9), однако одним из ключевых медиаторов суставной деструкции в настоящее время считается ММП-3. Уровень ММП-3 в сыворотке крови положительно коррелирует с продукцией данного фермента в синовиальной оболочке суставов и непосредственно отражает степень активности синовита [19, 20]. Повышенный уровень ММП-3 ассоциируется с рентгенологическими изменениями суставов, а также может являться предиктором тяжелого деструктивного поражения при РА [21]. В ряде работ продемонстрированы корреляционная взаимосвязь уровня ММП-3 в сыворотке крови с индексом Ларсена [22] и рентгенологической стадией болезни [23], а также более высокий уровень данного биомаркера в группе больных с наличием эрозивного поражения суставов по данным магнитно-резонансной томографии [24]. Определение уровня ММП-3 может быть полезно для мониторинга эффективности терапии БПВП и ГИБП.

Целью данной работы стала оценка значения мониторинга уровня матриксной металлопротеиназы 3 у пациентов с ревматоидным артритом на фоне анти-В-клеточной терапии.

### Материал и методы

Обследованы 54 пациента с достоверным диагнозом РА (критерии Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (табл. 1).

**Таблица 1.** Клинико-иммунологическая характеристика больных РА до назначения РТМ

Показатели	Группа 1 – оригинальный РТМ (n=34)	Группа 2 – биоаналог (n=20)
Пол: мужчины/женщины, n (%)	3 (8,9)/31 (91,1)	2 (10)/18 (90)
Возраст (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	49 [42; 64]	61,5 [54,0; 66,5]
Длительность заболевания (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]	66 [36; 132]	39,5 [20,0; 84,0]
Предшествующая терапия, n (%):		
– метотрексат	19 (55,9)	20 (100)
– другие БПВП	10 (29,4)	–
– отсутствие терапии БПВП	5 (14,7)	–
Рентгенологическая стадия, n (%):		
– I стадия	1 (2,9)	2 (10)
– II стадия	15 (44,1)	13 (65)
– III стадия	10 (29,4)	4 (20)
– IV стадия	8 (23,5)	1 (5)

Показатели	Группа 1 – оригинальный РТМ (n=34)	Группа 2 – биоаналог (n=20)
Функциональный класс, n (%):		
– I класс	1 (2,9)	4 (20)
– II класс	29 (85,3)	11 (55)
– III класс	4 (11,8)	5 (25)
– IV класс	3 (8,8)	0
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,2 [5,5; 6,8]	5,6 [4,9; 6,8]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,9 [1,5; 2,4]	1,7 [1,2; 2,3]
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	56,5 [37; 62]	45,0 [19,5; 80,0]
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	20,5 [13,8; 46,2]	12,3 [8,9; 42,5]
IgM РФ (МЕ/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	166,7 [47,6; 519,8]	197,0 [83,2; 492,5]
РФ+, n (%)	26 (78,8)	18 (90)
РФ–, n (%)	7 (21,2)	2 (10)
АЦЦП (ЕД/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	100 [37,9; 100]	161,8 [98,3; 300,0]
АЦЦП+, n (%)	28 (82,3)	20 (100)

**Примечание:** РТМ – ритуксимаб; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; DAS28 – Disease Activity Score 28; HAQ – Health Assessment Questionnaire; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

В зависимости от проводимой терапии все больные были разделены на две группы: в группу 1 включены 34 пациента, получавших оригинальный РТМ (35% – по 500 мг, 65 % – по 1000 мг внутривенно с интервалом 2 недели); в группу 2 – 20 больных, которым был назначен биоаналог РТМ (Ацеллбия) в суммарной дозе 1200 мг по стандартной схеме. Как видно из таблицы 1, большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания, серопозитивные 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. Пациенты группы 1 до начала терапии РТМ получали ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) (n=13) и абатацепт (n=1) без достаточного терапевтического эффекта; больные группы 2 до назначения Ацеллбии не получали ГИБП.

Клинические и лабораторные показатели анализировались непосредственно перед началом терапии, после 12 и 24 недель лечения РТМ. Для оценки эффективности использовали критерии EULAR. Ремиссию заболевания оценивали по индексу DAS28 (Disease Activity Score 28).

Определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма  $\leq 30$  мм/ч). Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (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  $\leq 5,0$  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). Уровень ММП-3 в сыворотке крови измеряли методом ИФА с помощью коммерческого набора реагентов фирмы Invitrogen (США).

Согласно рекомендациям фирмы-изготовителя, верхняя граница нормы составляла 28,8 нг/мл. При исследовании сывороток здоровых доноров верхняя граница нормы не превышала 19,4 нг/мл (n=30). Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови, включая интерлейкин (ИЛ) 1 $\beta$ , антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1Ра), ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, зотаксин, фактор роста фибробластов (ФРФ), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (ГКСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМКСФ), интерферон (ИФН)  $\gamma$ , ИФН- $\gamma$  индуцируемый белок (IP-10, interferon  $\gamma$  induced protein), моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1), макрофагальные белки воспаления (MIP, macrophage inflammatory protein) 1 $\alpha$  и 1 $\beta$ , тромбоцитарный фактор роста (ТФР), хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации (RANTES, Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed and presumably Secreted), ФНО- $\alpha$ , сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex Array System (BIO-RAD, США). Верхняя граница нормы при исследовании 30 сывороток здоровых доноров составила (пг/мл): ИЛ-1 $\beta$  – 10,2; ИЛ-1Ра – 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; зотаксин – 1616; ФРФ – 71,8; ГКСФ – 52,5; ГМКСФ – 261,1; ИФН- $\gamma$  – 4298,7; IP-10 – 20219,7; MCP-1 – 280,1; MIP-1 $\alpha$  – 42,7; MIP-1 $\beta$  – 165,9; ФНО- $\alpha$  – 145,9; СЭФР – 7693,1. Исследуемые сыворотки хранили при  $-700^{\circ}\text{C}$ .

Ультразвуковое исследование (УЗИ) кистей и стоп семи суставных зон (запястье, 2–3-й пястно-фаланговые суставы, 2–3-й проксимальные межфаланговые суставы, 2-й и 5-й плюснефаланговые суставы) клинически доминирующей стороны проводилось на аппаратах Logiq 9 (GE, США) и MyLabTwice (ESAOTE, Италия) с использованием мультичастотного линейного датчика (10–18 МГц) с техникой энергетического доплера (ЭД), параметры которого были адаптированы для регистрации низкоскоростных потоков (частота повторения импульсов (PFR,

pulse repetition frequency) – 300–600 Гц; низкий фильтр; динамический диапазон – 20–40 дБ). Признаками синовиита являлись внутрисуставной выпот и пролиферация синовиальной оболочки по данным серой шкалы (СШ; В-режим) и гиперваскуляризация синовиита в режиме ЭД, согласно критериям OMERACT (the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials). В режиме СШ и ЭД регистрация синовиита осуществлялась на основании полуколичественной оценки толщины синовиита и ее гиперваскуляризации, которая также выражалась в баллах от 0 до 3.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. 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-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 32 от 20.12.2018). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

## Результаты

До начала терапии РТМ медианы индексов DAS28, SDAI (Simplified Disease Activity Index) и CDAI (Clinical Disease Activity Index) составляли соответственно 5,9 [5,4; 6,8], 33,1 [23,8; 44,6] и 29,6 [22,2; 38,3]. К 24-й неделе терапии РТМ хороший/удовлетворительный эффект по критериям EULAR регистрировался у 33 (97%) пациентов в группе 1 и у 17 (85%) – в группе 2; ремиссия по DAS28 ( $< 2,6$ ) была достигнута у 8 (23,5%) и 4 (20%), по SDAI ( $\leq 3,3$ ) – у 5 (14,7%) и 2 (10%), по CDAI ( $\leq 2,8$ ) – у 6 (17,6%) и 1 (5%) пациентов соответственно.

Уровень ММП-3 в группе пациентов с РА был статистически значимо выше, чем у здоровых доноров: 42,9 [10,0; 110,7] и 7,8 [5,5; 11,8] нг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Повышенный уровень ММП-3 регистрировался у 64,4% больных. В группе пациентов с РА была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь базального уровня ММП-3 с показателями активности заболевания, включая DAS28 ( $r = 0,4$ ;  $p < 0,05$ ), SDAI ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ) и СРБ ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ), а также с уровнями ИЛ-6 ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,05$ ), ИЛ-8 ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ) и СЭФР ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ).

Динамика уровня ММП-3 на фоне терапии оригинальным РТМ и его биоаналогом представлена в таблицах 2 и 3.

Через 12 и 24 недели после первой инфузии оригинального РТМ отмечалось статистически значимое снижение концентрации ММП-3, составлявшее 80% от исходного уровня (табл. 2). Динамика уровня ММП-3 также анализировалась в зависимости от ответа по критериям EULAR и достижения ремиссии по SDAI к 24-й неделе терапии РТМ. Как видно из таблицы 2, статистически значимых различий по уровню ММП-3 между группами больных с хорошим и удовлетворительным эффектом к 24-й неделе лечения не отмечалось ( $p > 0,05$ ). У больных с ремиссией или низкой активностью по SDAI к 24-й

**Таблица 2.** Динамика уровня ММП-3 на фоне терапии оригинальным РТМ, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	Уровень ММП-3, нг/мл
Группа в целом ( $n=23$ )	
– исходно	25,0 [0,5; 70,0]
– через 12 недель	5,0 [0,5; 45,0]*
– через 24 недели	5,0 [0,5; 40,0]*
Хороший эффект ( $n=12$ )	
– исходно	27,5 [5,3; 72,5]
– через 12 недель	7,5 [0,5; 57,5]
– через 24 недели	25,0 [0,5; 55,0]
Умеренный эффект ( $n=10$ ) / нет эффекта ( $n=1$ )	
– исходно	25,0 [0,5; 60,0]
– через 12 недель	0,5 [0,5; 35,0]
– через 24 недели	0,5 [0,5; 35,0]

**Примечание:** ММП-3 – матриксная металлопротеиназа 3; \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем

**Таблица 3.** Динамика уровня ММП-3 на фоне терапии биоаналогом РТМ, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	Уровень ММП-3, нг/мл
Группа в целом ( $n=20$ )	
– исходно	78,6 [31,2; 194,0]
– через 12 недель	41,8 [16,6; 77,3]*
– через 24 недели	32,2 [18,6; 116,8]*
Хороший ответ ( $n=5$ )	
– исходно	72,9 [42,9; 75,9]
– через 12 недель	20,9 [19,7; 59,5]*
– через 24 недели	87,9 [26,9; 115,8]
Удовлетворительный ответ/ нет ответа ( $n=15$ )	
– исходно	138,8 [30,4; 200,0]
– через 12 недель	45,6 [16,6; 77,3]*
– через 24 недели	35,7 [21,3; 135,8]*

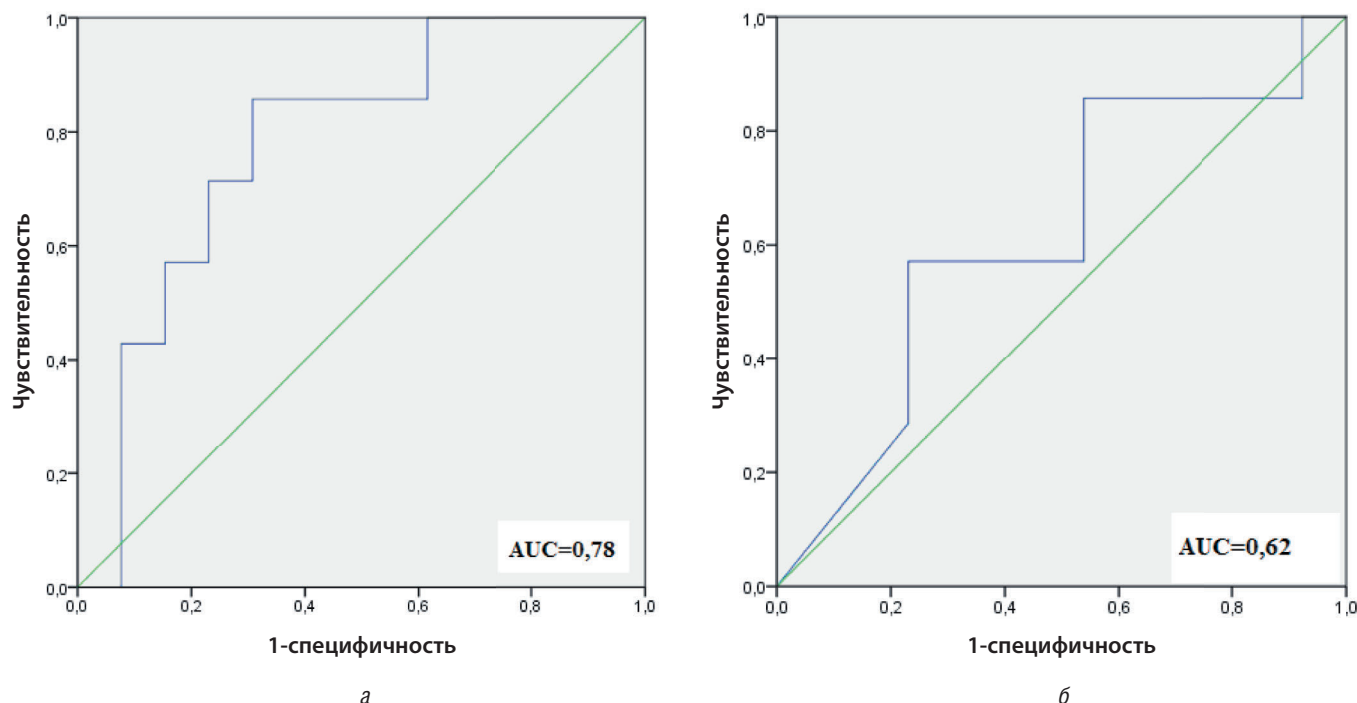
**Примечание:** ММП-3 – матриксная металлопротеиназа 3; \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем

неделе ( $n=16$ ) отмечалась тенденция к более низкому содержанию ММП-3 в сыворотке крови (0,5 [0,5; 32,5] нг/мл) по сравнению с пациентами с умеренной или высокой активностью (35,0 [0,5; 40,0] нг/мл;  $p > 0,05$ ).

После первой инфузии биоаналога РТМ через 12 и 24 недели также отмечалось статистически значимое снижение концентрации ММП-3, составлявшее соответственно 46,8 и 59% от исходного уровня (табл. 3). Через 24 недели статистически значимых различий по уровню ММП-3 между группами больных с хорошим и удовлетворительным эффектом не отмечалось (табл. 3;  $p > 0,05$ ). Концентрация ММП-3 не различалась также в группах пациентов, достигших и не достигших ремиссии ( $p > 0,05$ ).

В группе биоаналога РТМ анализировалась взаимосвязь уровня ММП-3 и воспалительных изменений суставов по данным УЗИ. До начала терапии активный синовит с помощью ЭД выявлялся у 13 (65%), а в режиме





**Рис. 1.** ROC-кривая, отражающая информативность определения базальных уровней ИЛ-6 (а) и ММП-3 (б) для прогнозирования сохранения воспалительной активности через 24 недели после начала терапии биоаналогом РТМ: AUC – площадь под кривой (area under curve)

СШ – у 20 (100%) больных. На фоне терапии биоаналогом РТМ наблюдалось существенное уменьшение воспалительных изменений в суставах, и к 24-й неделе после начала лечения активное воспаление по данным ЭД сохранялось у 7 (35%) больных.

В зависимости от наличия активного воспаления по данным ЭД до начала терапии все пациенты были разделены на две группы, в которых оценивались уровни лабораторных показателей воспалительной активности. У пациентов с воспалением по данным ЭД ( $n=13$ ) до начала терапии отмечались статистически значимо более высокие значения DAS28 (6,6 [5,6; 6,9]), СРБ (39,5 [10,2; 48,7] мг/л) и СОЭ (70,0 [40,0; 95,0] мм/ч) по сравнению с группой пациентов, не имеющих признаков воспаления (5,2 [4,3; 5,4], 8,6 [1,9; 10,0] мг/л и 17,0 [8,0; 30,0] мм/ч соответственно;  $p<0,05$ ). Статистически значимых различий показателей цитокинового профиля не выявлено. У пациентов с активным воспалением уровни ИЛ-6 и ММП-3 (111,6 [95,1; 476,9] пг/мл и 154,3 [72,9; 200] нг/мл) были несколько выше, чем при отсутствии воспалительных изменений (80,2 [18,6; 104,1] пг/мл и 42,9 [25,1; 81,4] нг/мл соответственно), однако эти различия не достигали статистической значимости ( $p=0,06$ ).

Для определения роли лабораторных биомаркеров в прогнозировании сохранения активного воспаления на фоне анти-В-клеточной терапии был оценен исходный уровень лабораторных показателей в зависимости от изменений, выявленных при УЗИ через 24 недели после начала лечения. Среди пациентов с сохраняющимся по данным ЭД воспалением отмечались исходно более высокая концентрация ИЛ-6 (286,4 [106,8; 590,7] пг/мл) и тенденция к более высокому уровню ММП-3 (154,3 [56,1; 200,0] нг/мл) по сравнению с больными, не имевшими через 24 недели признаков воспаления (95,1 [31,5; 108,5] пг/мл ( $p<0,05$ ) и 75,9 [26,7; 123,4] нг/мл ( $p=0,06$ ) соответственно).

По данным ROC-анализа было установлено, что исходные уровни ИЛ-6 более 100,0 пг/мл и ММП-3 более 78,6 нг/мл ассоциировались с сохранением воспалительной активности по данным ЭД через 24 недели после начала терапии биоаналогом РТМ с чувствительностью 85% и 57% и специфичностью 62% и 61,5% соответственно (площадь под кривой (AUC, area under curve) – 0,78; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,57–0,99 и AUC=0,62; 95% ДИ: 0,35–0,88 соответственно) (рис. 1).

### Обсуждение

В последние годы широко обсуждается роль лабораторных показателей метаболизма костной и хрящевой ткани в качестве потенциальных биомаркеров для оценки активности патологического процесса, выраженности деструктивного поражения суставов и прогнозирования эффективности терапии ГИБП при РА [25, 26]. Сывороточный уровень ММП-3 может являться полезным маркером активности заболевания. На животных моделях было убедительно продемонстрировано резкое увеличение содержания ММП-3 в воспаленных суставах, которое статистически значимо коррелировало с выраженностью клинических проявлений заболевания. При оценке влияния БПВП и ГИБП на уровень ММП-3 *in vivo* на модели коллаген-индуцированного артрита у мышей было установлено, что раннее назначение дексаметазона, а также комбинированной терапии метотрексатом (МТ) и этанерцептом (ЭТЦ) приводит к максимальному снижению концентрации ММП-3 в воспаленном суставе. Назначение монотерапии МТ и ЭТЦ также оказывает положительное влияние на содержание ММП-3 по сравнению с плацебо [27].

В нашей работе содержание ММП-3 в сыворотке крови положительно коррелировало с индексами активности

DAS28, SDAI, уровнем СРБ, провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста. Сходные данные были получены M.D. Posthumus и соавт. [28], которые проанализировали уровень ММП-3, острофазовых показателей (СОЭ, СРБ) и рентгенологическую стадию у 33 пациентов с ранним РА на протяжении 3 лет, отметив прямую корреляционную взаимосвязь этих показателей при динамическом изучении, а также их связь с величиной DAS28 в период между 6-м и 30-м месяцами наблюдения. Однако авторы не выявили корреляции уровня ММП-3 с количеством болезненных суставов и индексом Ричи.

M.Green и соавт. [22] также продемонстрировали взаимосвязь базальных значений ММП-3 и ММП-1 с уровнем СРБ ( $r=0,42$  и  $r=0,49$  соответственно;  $p<0,001$ ). При этом в группе пациентов с базальным уровнем СРБ  $>10$  мг/дл отмечалась наиболее высокая концентрация ММП-1. Сходные данные были получены A. So и соавт. [29] при наблюдении за 53 пациентами с РА. Авторы установили положительную корреляцию уровня ММП-3 с СРБ ( $r=0,43$ ;  $p=0,008$ ) и СОЭ ( $r=0,48$ ;  $p=0,0006$ ). M.M. Ally и соавт. [30] продемонстрировали корреляционную взаимосвязь уровня ММП-3 с SDAI ( $r=0,29$ ;  $p<0,05$ ), уровнем СРБ ( $r=0,39$ ;  $p<0,05$ ), сывороточного амилоидного белка А ( $r=0,4$ ;  $p<0,05$ ), а также провоспалительных цитокинов (ИЛ-8 ( $r=0,33$ ;  $p<0,05$ ) и ИЛ-6 ( $r=0,3$ ;  $p<0,05$ )), ИФН- $\gamma$  ( $r=0,28$ ;  $p<0,05$ ), СЭФР ( $r=0,28$ ;  $p<0,05$ ) и ИЛ-12 ( $r=0,27$ ;  $p<0,05$ ) в группе пациентов с ранним РА ( $n=128$ ).

Оценка уровня ММП-3 имеет большое значение для мониторинга эффективности терапии и прогнозирования результатов лечения РА. Содержание ММП-3 в сыворотке крови в нашей работе снижалось уже после 12 недель лечения. Сходные данные были получены рядом исследователей. M.D. Posthumus и соавт. [28] выявили статистически значимое снижение уровня ММП-3 в группе пациентов с ранним РА ( $n=82$ ) и хорошим эффектом терапии сульфасалазином или комбинированной терапии сульфасалазином и МТ. P. Garnero и соавт. [31] оценивали 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 в сочетании с плацебо. Авторы выявили дозозависимое уменьшение концентрации ММП-3 с 4-й до 24-й недели терапии в группах, получавших 4 и 8 мг ТЦЗ ( $p<0,01$ ). I. Yokoe и соавт. [32] также обнаружили снижение уровня ММП-3 после 12 недель терапии ТЦЗ и инфликсимабом (ИНФ) на 62,12 и 31,02% соответственно. Сходные данные о снижении уровня ММП-3 на фоне терапии ИНФ и голимумабом были получены S. Visvanathan и соавт. (исследование ASPIRE), а также M.K. Doyle и соавт. [33, 34].

Оценка уровня ММП-3 может быть полезна для мониторинга эффективности терапии и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. Y. Urata и соавт. [35] для оценки активности заболевания и необходимости смены терапии использовали различные параметры: число болезненных и припухших суставов, уровень СРБ и оценку активности заболевания врачом (1-я группа), достижение ремиссии по DAS28 (2-я группа), нормализацию уровня ММП-3 в сыворотке крови (3-я группа), а также одновременное достижение ремиссии по DAS28 и нормализацию уровня ММП-3 (4-я группа). Было показано, что среди пациентов 4-й группы статистически значимо

чаще развивалась ремиссия заболевания по DAS28 – у 56% ( $p<0,01$  по сравнению с 1-й (21%) и 3-й (13%) группами), по SDAI – у 46% ( $p<0,05$  по сравнению с 1-й (15%), 2-й (32%) и 3-й (13%) группами), а также сочетание клинической ремиссии с отсутствием рентгенологического прогрессирования и нормализацией функционального статуса – у 34% ( $p<0,05$  по сравнению с 1-й (6%), 2-й (15%) и 3-й (7%) группами). Таким образом, использование суммарных индексов в комплексе с уровнем ММП-3 позволяет более точно оценить активность заболевания и эффективность терапии РА.

В настоящее время в клиническую практику все шире внедряются методы инструментальной диагностики. УЗИ можно использовать как инструмент для оценки воспаления суставов, в том числе и субклинического, а также для мониторинга активности заболевания на фоне терапии [36, 37]. Нами была проанализирована взаимосвязь между показателями воспалительной активности по данным УЗИ и уровнем иммунологических маркеров. Среди пациентов с воспалением, выявлявшимся при использовании ЭД, отмечались статистически значимо более высокая активность заболевания по DAS28, более высокие уровни СРБ и СОЭ, а также тенденция к повышению уровню ИЛ-6 и ММП-3. Для прогнозирования сохраняющейся воспалительной активности по данным ЭД наиболее перспективными маркерами можно считать ИЛ-6 и ММП-3. Содержание ИЛ-6 более 100,0 пг/мл и уровень ММП-3 более 78,6 нг/мл ассоциировались с сохранением воспалительной активности по данным ЭД к 24-й неделе терапии биоаналогом РТМ с чувствительностью 85% и 57% и специфичностью 62% и 61,5% соответственно (AUC=0,78, 95% ДИ: 0,57–0,99; AUC=0,62, 95% ДИ: 0,35–0,88 соответственно). Другие анализируемые показатели имели худшие параметры чувствительности и специфичности.

Сходные данные были получены L. Zhou и соавт. [38], которые выявили позитивную корреляционную взаимосвязь между уровнем ММП-3 и воспалительными изменениями суставов по данным УЗИ, а также более выраженные воспалительные изменения в суставах в группе пациентов с повышенным уровнем ММП-3 в сыворотке крови. Учитывая, что уровень ММП-3 в сыворотке крови непосредственно отражает степень активности синовиита, оценка данного показателя представляется крайне актуальной и перспективной.

Таким образом, определение уровня ММП-3 у пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию имеет большое значение для более объективной оценки активности заболевания и прогнозирования эффективности лечения.

#### **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.*

*Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме АААА-А20-120040190015-5.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ (ред.). Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. М.:ИМА-ПРЕСС;2013. [Nasonov EL (ed.). Biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. Moscow:IMA-PRESS;2013 (In Russ.)].
- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
- Rantalaiho V, Korpela M, Laasonen L, Kautiainen H, Järvenpää S, Hannonen P, 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(3):R122. doi: 10.1186/ar3060
- Landewé RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, Markuse HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: Long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum.* 2002;46(2):347-356. doi: 10.1002/art.10083
- Huscher D, Mittendorf T, von Hinüber U, Kötter I, Hoes G, Pfäfflin A, et al.; German Collaborative Arthritis Centres. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):738-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204311
- Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(6):628-640. [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(6):628-640 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
- de Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, Huisman M, van Zeben D, van der Lubbe PA, 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(1):72-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201162
- de Jong PH, Hazes JM, Han HK, Huisman M, van Zeben D, van der Lubbe PA, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1331-1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204788
- Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, Wakefield RJ, Conaghan PG, Green MJ, et al. A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: The EMPIRE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1027-1036. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204882
- Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, Haagsma CJ, Posthumus MD, Brus HL, et al. Implementation of a treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort study. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):2865-2872. doi: 10.1002/art.30494
- Bosello S, Fedele AL, Peluso G, Gremese E, Tulusso B, Ferraccioli G. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcomes: Clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(7):1292-1295. doi: 10.1136/ard.2010.142729
- St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al.; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3432-3443. doi: 10.1002/art.20568
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, 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(1):26-37. doi: 10.1002/art.21519
- Firestein G. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature.* 2003;344:907-916. doi: 10.1038/nature01661
- Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci.* 2006;11:529-543. doi: 10.2741/1817
- Ducreux J, Durez P, Galant C, Nzeusseu Toukap A, Van den Eynde B, Houssiau FA, et al. Global molecular effects of tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(1):15-23. doi: 10.1002/art.38202
- Murphy G, Knäuper V, Atkinson S, Butler G, English W, Hutton M, et al. Matrix metalloproteinases in arthritic disease. *Arthritis Res.* 2002;4(Suppl 3):S39-S49. doi: 10.1186/ar572
- Ribbens C, Andre B, Kaye O, Kaiser MJ, Bonnet V, Jaspard JM, et al. Synovial fluid matrix metalloproteinase-3 levels are increased in inflammatory arthritides whether erosive or not. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(12):1357-1365. doi: 10.1093/rheumatology/39.12.1357
- Kobayashi A, Naito S, Enomoto H, Shiomi T, Kimura T, Obata K, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin 1) for monitoring synovitis in rheumatoid arthritis. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(4):563-570. doi: 10.5858/2007-131-563-SLOMMS
- Syversen SW, Haavardsholm EA, Bøyese P, Goll GL, Okkenhaug C, Gaarder PI, 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(5):845-850. doi: 10.1136/ard.2009.122325
- Авдеева АС, Александрова ЕН, Каратеев ДЕ, Панасюк ЕЮ, Смирнов АВ, Черкасова МВ, и др. Взаимосвязь уровня матричной металлопротеиназы-3 и деструктивных изменений суставов при раннем и развернутом ревматоидном артрите. *Терапевтический архив.* 2016;88(5):13-18. [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Karateev DE, Panasyuk EY, Smirnov AV, Cherkasova MV, et al. Relationship between matrix metalloproteinase-3 levels and articular destructive changes in early and extended rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2016;88(5):13-18 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688513-18
- Green MJ, Gough AK, Devlin J, Smith J, Astin P, Taylor D, et al. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(1):83-88. doi: 10.1093/rheumatology/keg037
- Yamanaka H, Matsuda Y, Tanaka M, Sando W, Nakajima H, Taniguchi A, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of the degree of joint destruction during the six months after measurement, in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(4):852-858. doi: 10.1002/1529-0131(200004)43:4<852::AID-ANR16>3.0.CO;2-7
- Fujikawa K, Kawakami A, Tamai M, Uetani M, Takao S, Arima K, et al. High serum cartilage oligomeric matrix protein determines the subset of patients with early-stage rheumatoid arthritis with high serum C-reactive protein, matrix metalloproteinase-3, and MRI-proven bone erosion. *J Rheumatol.* 2009;36(6):1126-1129. doi: 10.3899/jrheum.080926
- Авдеева АС, Александрова ЕН, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Черкасова МВ, Насонов ЕЛ. Роль матричной металлопротеиназы 3 в прогнозировании эффективности терапии раннего ревматоидного артрита (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):38-43. [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Karateev DE, Luchikhina EL, Cherkasova MV, Nasonov EL. Role of matrix metalloproteinase 3 in predicting the efficiency of therapy for early rheumatoid arthritis: The REMARCA trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):38-43 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-38-43
- Авдеева АС, Александрова ЕН, Новиков АА, Черкасова МВ, Панасюк ЕЮ, Насонов ЕЛ. Взаимосвязь клинической



- эффективности терапии тоцилизумабом с уровнем матричной металлопротеиназы-3 в сыворотке крови у больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив*. 2013;85(5):24-29. [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Novikov AA, Cherkasova MV, Panasiuk EI, Nasonov EL. Relationship of the clinical efficiency of tocilizumab therapy to the serum level of matrix metalloproteinase-3 in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013;85(5):24-29 (In Russ.)].
27. Tarner IH, Werner F, Schimmelpfennig C, Deten A, Oelkrug C, Müller-Ladner U, et al. SAT0039 *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.
  28. Posthumus MD, Limburg PC, Westra J, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH. Serum matrix metalloproteinase 3 in early rheumatoid arthritis is correlated with disease activity and radiological progression. *J Rheumatol*. 2000;27(12):2761-2768.
  29. So A, Chamot AM, Péclat V, Gerster JC. Serum MMP-3 in rheumatoid arthritis: Correlation with systemic inflammation but not with erosive status. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(5):407-410. doi: 10.1093/rheumatology/38.5.407
  30. Ally MM, Hodgkinson B, Meyer PW, Musenge E, Tikly M, Anderson R. 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;2013:183653. doi: 10.1155/2013/183653
  31. Garner P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS. 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: Results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):33-43. doi: 10.1002/art.25053
  32. 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(6):710-714. doi: 10.1007/s10165-011-0474-z
  33. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, Lovell DJ, Martini A, Petty R, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO); Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). The effect of infliximab plus methotrexate on the modulation of inflammatory disease markers in juvenile idiopathic arthritis: Analyses from a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010;8:24. doi: 10.1186/1546-0096-8-24
  34. Doyle MK, Rahman MU, Frederick B, Birbara CA, de Vries D, Toedter G, 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 (Oxford)*. 2013;52(7):1214-1219. doi: 10.1093/rheumatology/kes381
  35. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, Nakamura Y, Motomura S. 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(4):534-540. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200108
  36. Алексеева О.Г. Ультразвуковое исследование суставов при ревматоидном артрите: патогенетическая обоснованность, возможности использования в диагностике, оценке эффективности терапии и прогнозировании исходов. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):82-92. [Alekseeva OG. Joint ultrasonography in rheumatoid arthritis: Pathogenetic rationale, possible use in diagnosis, therapy efficiency evaluation, and outcome prediction. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):82-92 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-82-92
  37. Осипянц РА, Каратеев ДЕ, Панасюк ЕЮ, Лукина ГВ, Смирнов АВ, Глухова СИ, и др. Оценка структурных изменений суставов кистей и темпов прогрессирования ревматоидного артрита по данным сонографии. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):132-137. [Osipyants RA, Karateev DE, Panasyuk EYu, Lukina GV, Smirnov AV, Glukhova SI, et al. Evaluation of the structural changes of the hand joints and the rates of rheumatoid arthritis progression according to ultrasound data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):132-137 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-639
  38. Zhou L, Wang G, Liu X, Song J, Chen L, Xu H. Matrix metalloproteinase-3 and the 7-joint ultrasound score in the assessment of disease activity and therapeutic efficacy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017; 19(1):250. doi: 10.1186/s13075-017-1449-z

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

Рыбакова В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1404-4963>

Алексеева О.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1852-1798>

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