

# Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные)

А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

**Контакты:** Анастасия Сергеевна Авдеева  
9056249400@mail.ru

**Contact:**  
Anastasiya Avdeeva  
9056249400@mail.ru

Поступила 11.12.13

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой группу из более чем 20 протеолитических ферментов, ответственных за расщепление белковых компонентов экстрацеллюлярного матрикса. В развитии суставной деструкции при ревматоидном артрите (РА) важную роль играют три типа ММП: коллагеназы (ММП1, 8 и 13), стромелизины (ММП3) и желатиназы (ММП9), однако одним из ключевых медиаторов суставной деструкции в настоящее время считается ММП3. Повышение уровня ММП в сыворотке крови не является специфичным для РА и может регистрироваться при других ревматических заболеваниях (остеоартроз, псориатический артрит, подагра, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка), однако мониторинг уровня ММП имеет важное клиническое значение именно при РА.

Сывороточный уровень ММП3 может являться полезным маркером активности заболевания. В ряде работ показана корреляционная взаимосвязь концентрации ММП3 с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности (СОЭ и уровень С-реактивного белка – СРБ) при РА. Повышенный уровень ММП3 ассоциируется с рентгенологическими изменениями в суставах, а также может являться предиктором тяжелого деструктивного поражения при РА. Также определение уровня ММП3 может быть полезно для мониторингирования эффективности терапии как стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), так и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Таким образом, определение концентрации ММП3 является полезным для оценки активности заболевания, эффективности терапии БПВП и ГИБП, а также прогнозирования выраженности деструктивных изменений в суставах.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; матриксные металлопротеиназы; активность заболевания; эффективность терапии.

**Для ссылки:** Авдеева АС, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные). Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):79–84.

## THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS (REVIEW OF THE LITERATURE AND OUR OWN DATA) A.S. Avdeeva, E.N. Aleksandrova, E.L. Nasonov

Matrix metalloproteinases (MMPs) are a group of over 20 proteolytic enzymes responsible for cleavage of protein components of the extracellular matrix. Three types of MMPs play an important role in the development of joint damage in patients with rheumatoid arthritis (RA): collagenases (MMP1, 8 and 13), stromelysins (MMP3), and gelatinases (MMP9). MMP3 is considered to be one of the key mediators of joint damage. Increased serum level of MMP is not specific for RA and may be registered in other rheumatic diseases (osteoarthritis, psoriatic arthritis, gout, ankylosing spondylitis, systemic lupus erythematosus); however, monitoring of the level of MMP is of particular clinical importance in patients with RA.

MMP3 serum level may be a useful marker of disease activity. Several studies have shown a correlation of MMP3 concentration with clinical and laboratorial parameters of inflammatory activity (ESR and C-reactive protein – CRP) in RA patients. The elevated level of MMP3 is associated with radiological changes in joints and can also be a predictor of severe destructive lesions in RA patients. Evaluation of the MMP3 level can also be useful for monitoring the therapy effectiveness using both standard disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and genetically engineered biological drugs (GEBD).

Thus, evaluation of MMP3 concentration is useful for assessing disease activity and efficacy of treatment with DMARDs and GEBD, as well as for predicting the severity of destructive changes in joints.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; matrix metalloproteinases; activity of the disease; efficacy of therapy.

**For references:** Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Nasonov EL. The clinical significance of matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis patients (review of the literature and our own data). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):79–84.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-79-84>

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, одно из основных проявлений которого – деструкция костной и хрящевой ткани суставов, что приводит к ранней инвалидизации. В результате антигенспецифической активации CD4+ Т-лимфоцитов по Th1-типу при РА возникает гиперпродукция провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1, 6, 17, фактор некроза опухоли  $\alpha$

(ФНО $\alpha$ ), и факторов роста, что приводит к выработке клетками синовиальной оболочки протеолитических ферментов, вызывающих разрушение соединительной ткани сустава [1, 2]. Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой группу из более чем 20 протеолитических ферментов, ответственных за расщепление белковых компонентов экстрацеллюлярного матрикса. В зависимости от субстратной специфично-

сти, первичной структуры, а также различий в механизмах действия семейство ММП делится на пять основных групп: коллагеназы (ММП1, 8 и 13), индуцирующие деградацию коллагена I, II и III типов, стромелизины (ММП3, 10 и 11), обеспечивающие протеолиз неколлагеновых белков (фибронектин, эластин), желатиназы (ММП2, 9) отвечающие за распад коллагена IV типа, входящего в состав базальной мембраны, а также ММП мембранного типа (ММП14, 15, 16, 17, 24, 25) и ММП разных типов (ММП7, 11, 12, 20) [3–6]. В развитии суставной деструкции при РА важную роль играют три типа ММП: коллагеназы (ММП1, 8 и 13), стромелизины (ММП3) и желатиназы (ММП9), однако одним из ключевых медиаторов суставной деструкции в настоящее время считается ММП3, которая находится в синовиальных тканях в виде профермента и активируется под влиянием плазмина [7]. С действием ММП3 также связаны потеря протеогликанов [8] и активация проферментов других ММП (проММП1, 7, 8, 9, 13) [9].

Повышение уровня ММП в сыворотке крови не является специфичным для РА и может регистрироваться при других ревматических заболеваниях. S. Sasaki и соавт. [10] при оценке уровня ММП3 в синовиальной жидкости 31 больного РА и 13 – остеоартрозом (ОА), а также в сыворотках крови пациентов с РА (n=81), ОА (n=12), подагрой (n=12) и остеопорозом (n=8) выявили более высокие уровни данного маркера при РА, затем, в порядке убывания, при подагре, ОА и остеопорозе. G. Keyszer и соавт. [11] при обследовании 115 пациентов с РА, 20 – с ОА, 28 – с псориатическим артритом, 24 – с анкилозирующим спондилитом, 26 – с системной красной волчанкой (СКВ) и 30 здоровых лиц, установили достоверно более высокие уровни ММП3 при РА по сравнению с ОА и со здоровыми донорами, также повышенный уровень ММП3 регистрировался и при других воспалительных заболеваниях. Однако следует отметить, что мониторинг уровня ММП имеет важное клиническое значение именно при РА.

Сывороточный уровень ММП3 может являться полезным маркером активности заболевания. В ряде работ показана корреляционная взаимосвязь концентрации ММП3 с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности. Так, M.D. Posthumus и соавт. [12] проанализировали уровень ММП3, острофазовые показатели (СОЭ, уровень С-реактивного белка – 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 величинами DAS в период между 6-м и 30-м месяцами наблюдения. Однако авторы не выявили корреляции уровня ММП3 с количеством болезненных суставов и индексом Ричи. M. Green и соавт. [13] также продемонстрировали взаимосвязь базальных значений ММП3 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 A. So и соавт. [14] при наблюдении за 53 пациентами с РА. Авторы установили положительную корреляцию уровней ММП3 с СРБ ( $r=0,43$ ;  $p=0,008$ ) и СОЭ ( $r=0,48$ ;  $p=0,0006$ ). M. Ally и соавт. [15] продемонстрировали корреляционную взаимосвязь уровня ММП3 с SDAI ( $r=0,29$ ;  $p<0,05$ ), уровнем СРБ ( $r=0,39$ ;  $p<0,05$ ), сывороточного амилоидного белка

A (CAA;  $r=0,4$ ;  $p<0,05$ ), а также с содержанием провоспалительных цитокинов: ИЛ8 ( $r=0,33$ ;  $p<0,05$ ), ИЛ6 ( $r=0,3$ ;  $p<0,05$ ), интерферона  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ;  $r=0,28$ ;  $p<0,05$ ), васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР) ( $r=0,28$ ;  $p<0,05$ ) и ИЛ12 ( $r=0,27$ ;  $p<0,05$ ) в группе больных ранним РА (n=128).

Уровень ММП3 в сыворотке крови положительно коррелирует с продукцией данного фермента в синовиальной оболочке суставов и непосредственно отражает степень активности синовиита. В исследовании A. Kobayashi и соавт. [16], включающем 29 пациентов с РА и 20 с ОА, была показана достоверная зависимость между уровнем ММП3 в сыворотке крови и синовиальной жидкости ( $r=0,712$ ;  $p<0,001$ ; n=49), а также более высокий сывороточный уровень данного фермента в группе РА, по сравнению с ОА ( $287,3\pm 199,9$  и  $44,8\pm 32,4$  нг/мл соответственно;  $p<0,01$ ). Также было выявлено достоверное снижение уровня ММП3 через 4 нед после проведения тотального эндопротезирования коленного сустава при РА ( $p<0,05$ ). S.W. Syversen и соавт. [17] продемонстрировали взаимосвязь между выраженностью синовиита и отека костного мозга по данным МРТ и уровнем ММП3 ( $R^2=0,15$  и  $R^2=0,12$ ;  $p<0,05$ ) и СРБ в сыворотке крови ( $R^2=0,07$  и  $R^2=0,15$ ;  $p<0,05$ ) среди пациентов с ранним РА (n=84). Следовательно, сывороточный уровень ММП3 может служить полезным показателем активности заболевания, который непосредственно отражает степень воспаления синовиальной оболочки суставов.

Повышенный уровень ММП3 ассоциируется с рентгенологическими изменениями суставов, а также может являться предиктором тяжелого деструктивного поражения при РА. В ряде работ продемонстрирована корреляционная взаимосвязь уровня ММП3 в сыворотке крови с индексом Ларсена [13] и рентгенологической стадией болезни [18], а также более высокий уровень данного биомаркера в группе больных с наличием эрозивного поражения суставов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [19]. M. Green и соавт. [13] при обследовании 98 пациентов с ранним РА выявили более высокий базальный уровень ММП1 и ММП3 среди больных с выраженным рентгенологическим прогрессированием ( $p<0,05$ ), а также продемонстрировали корреляционную взаимосвязь базального уровня ММП1 и ММП3 с изменением индекса Ларсена ( $r=0,32$  и  $r=0,23$  соответственно;  $p<0,05$ ). Авторы отдельно провели субанализ группы больных с исходным отсутствием эрозивного поражения суставов по данным рентгенографии и установили корреляционную взаимосвязь базального уровня ММП3 с развитием деструкции суставов ( $r=0,3$ ;  $p=0,01$ ). Сходные результаты были получены I. Tchvetverikov и соавт. [20] при обследовании 109 пациентов с ранним РА. Авторы выявили более высокий уровень проММП3 в группе больных с выраженным рентгенологическим прогрессированием через 2 года наблюдения, а также установили взаимосвязь более высокого базального уровня проММП3 с прогрессированием суставной деструкции ( $B=0,7$ ;  $p=0,001$ ).

Повышение содержания ММП3 является ранним и более специфичным по сравнению с другими маркерами костно-хрящевого метаболизма предиктором суставной деструкции. Так, H. Yamanaка и соавт. [18] выявили повышение уровня ММП3 у пациентов с РА уже через 4 мес

после начала болезни. S. Young-Min и соавт. [21], проанализировав широкий спектр лабораторных маркеров и их взаимосвязь с рентгенологическим прогрессированием после 2 лет терапии ( $n=118$ ), отметили наибольшую корреляционную взаимосвязь между изменением индекса Ларсена и базальным уровнем ММП3 ( $r=0,4$ ;  $p<0,05$ ), уровень острофазовых показателей (СОЭ и СРБ), а также других лабораторных маркеров, таких как СОМР, СТХ-II, ревматоидный фактор (РФ), ММП1 и ММП13, в меньшей степени ассоциировался с динамикой рентгенологических изменений. Также авторы продемонстрировали информативность совместного определения уровня ММП3, СТХ-II и числа припухших суставов для прогнозирования деструкции суставов через 2 года лечения: площадь под ROC-кривой (AUC) 0,81, доверительный интервал (ДИ) 0,73–0,89. M. Houseman и соавт. [22] были получены сходные данные при длительном наблюдении ( $>8$  лет) за 62 пациентами с ранним РА. Авторы установили, что среди пациентов, позитивных по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имеющих исходно повышенный уровень ММП3, а также деструктивные изменения в суставах, чаще наблюдается рентгенологическое прогрессирование. Методом пошаговой логистической регрессии было установлено, что наличие всех трех показателей является более точным прогностическим фактором рентгенологического прогрессирования (AUC=0,87). A. Mamehara и соавт. [23] также была установлена большая скорость рентгенологического прогрессирования в группе пациентов, позитивных по РФ и имеющих базальный уровень ММП3  $>62$  нг/мл. Таким образом, определение уровня ММП3, совместно с другими иммунологическими маркерами, может быть полезным для выявления группы больных с потенциально более тяжелым течением заболевания и нуждающихся в более интенсивной терапии.

Определение уровня ММП3 может быть полезно для мониторинга эффективности терапии. Так, в ряде исследований продемонстрировано снижение сывороточной концентрации данного маркера у больных РА с хорошим эффектом терапии БПВП и ГИБП. M. Posthumus и соавт. [24] выявили достоверное снижение уровня ММП3 в группе пациентов ( $n=82$ ) с хорошим эффектом терапии сульфасалазином или комбинированной терапии сульфасалазином и метотрексатом (МТ). Также авторы продемонстрировали взаимосвязь хорошего ответа на лечение с более низким исходным уровнем ММП3 в сыворотке крови. Применение ГИБП также сопровождается снижением уровня ММП3. P. Garnero и соавт. [25] оценили 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 (ПЛ). В группе ПЛ уровень ММП3 не изменялся в течение первых 16 нед терапии и лишь незначительно снижался к 24-й неделе лечения. В то же время в группе ТЦЗ отмечалось дозозависимое уменьшение концентрации ММП3 с 4-й до 24-й недели терапии ( $p<0,01$ ). I. Yokoe и соавт. [26] также обнаружено снижение уровня ММП3 после 12 нед терапии ТЦЗ и инфликсимабом (ИНФ) на 62,12 и 31,02% соответственно. Сходные данные о снижении уровня ММП3 на фоне терапии ИНФ и голимумабом были получены другими авторами [27, 28].

В исследовании Y. Urata и соавт. [29] 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 ММП3 в сыворотке крови (3-я группа); а также одновременное достижение ремиссии по DAS28 и нормализация уровня ММП3 (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 (15%), 2-й (32%) и 3-й (13%) группами], а также сочетание клинической ремиссии с отсутствием рентгенологического прогрессирования и нормализацией функционального статуса – 34% [ $p<0,05$  по сравнению с 1-й (6%), 2-й (15%) и 3-й (7%) группами]. Таким образом, использование индексов активности в комплексе с определением уровня ММП3 позволяет более точно оценить активность заболевания и эффективность терапии РА.

Определение базального уровня ММП3 может быть полезно для прогнозирования клинической эффективности терапии ГИБП при РА. В связи с этим необходимо остановиться на данных, полученных в исследовании ASPIRE [30]. 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 ПЛ + МТ ( $n=41$ ). Авторы продемонстрировали достоверную корреляционную взаимосвязь между базальным уровнем ММП3 и улучшением по критериям Американской коллегии ревматологов ACR-N на 54-й неделе терапии ( $r=0,319$ ;  $p<0,05$ ), а также лучший эффект препарата при более выраженном снижении уровня ММП3 после 6 нед лечения ( $r=-0,257$ ;  $p<0,05$ ) в группах получавших ИНФ. Также было установлено, что пациенты с более высоким базальным уровнем ММП3 чаще достигали 50% ответа по критериям ACR к 54-й неделе терапии разными дозами ИНФ.

Интерес представляют данные о связи уровня ММП3 с длительностью сохранения эффекта лечения после прекращения терапии. N. Nishimoto [31] проанализировал результаты лечения ТЦЗ 187 больных РА. Пациенты получали препарат в среднем около 4,3 года. Через 24 нед после завершения терапии низкая активность (DAS28  $<3,2$ ) сохранялась у 35% больных, а через год – у 15%, при этом низкий уровень ИЛ6 ( $<35$  пг/мл) и нормальные значения ММП3 являлись маркерами более длительного эффекта терапии. A. Kapcko и соавт. [32] при оценке эффективности ТЦЗ у 31 больного РА установлена положительная корреляционная взаимосвязь между концентрацией ММП3 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 ММП3  $<80,6$  нг/мл к 24-й неделе лечения данным препаратом ( $p=0,028$ ).

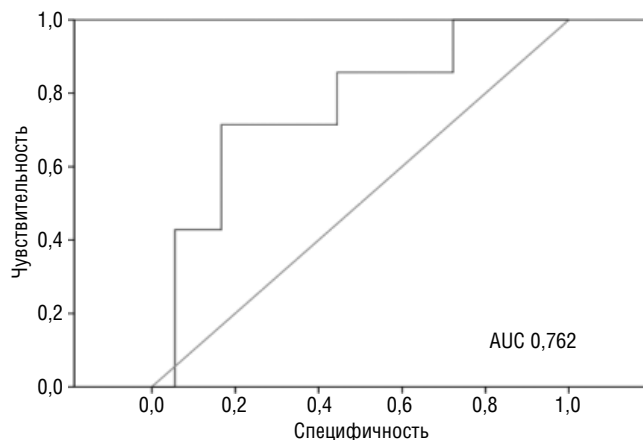
Нами получены сходные данные о роли ММП3 при оценке результатов терапии РА ритуксимабом (РТМ) ( $n=23$ ), ТЦЗ ( $n=29$ ) и МТ ( $n=28$ ) [33–36]. До начала лечения уровень ММП3 среди больных РА был достоверно выше (35,0; 95% ДИ 12,5–66,5 нг/мл;  $n=52$ ), чем в группе здоровых доноров (7,7; 95% ДИ 5,5–11,8 нг/мл;  $p<0,05$ ).

## Уровень ММПЗ у больных РА в зависимости от ответа на терапию РТМ, ТЦЗ и МТ, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Препарат	Группы пациентов	Недели	ММПЗ, нг/мл
РТМ	Группа в целом (n=23)	0	25,0 [5,0; 70,0]
		16	5,0 [0,5; 45,0]*
		24	5,0 [0,5; 40,0]*
	Хороший эффект (n=12)	0	27,5 [5,3; 72,5]
		16	7,5 [0,5; 57,5]
		24	25,0 [0,5; 55,0]
	Удовлетворительный эффект (n=10), нет эффекта (n=1)	0	25,0 [0,5; 60,0]
		16	0,5 [0,5; 35,0]
		24	0,5 [0,5; 35,0]
ТЦЗ	Группа в целом (n=29)	0	42,5 [19,5; 66,0]
		4	19,3 [10,2; 21,6]*
		24	12,4 [7,8; 17,9]*
	Хороший эффект (n=23)	0	42,5 [16,0; 66,0]
		4	19,3 [10,2; 21,6]*
		24	15,2 [9,4; 19,4]*
	Удовлетворительный эффект (n=5)	0	67,0 [57,5; 107,0]
		4	15,6 [9,7; 21,5]
		24	9,8 [5,9; 12,9]
МТ	Все ответившие (n=12)	0	11,1 [4,6; 17,3]
		24	7,4 [4,5; 9,4]
	Нет эффекта (n=16)	0	6,6 [2,1; 12,0]
		24	8,6 [3,9; 18,4]*

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с базальным уровнем.

Отмечалась положительная корреляция базального уровня ММПЗ с СОЭ ( $r=0,4$ ;  $p=0,01$ ) и концентрацией СРБ ( $r=0,4$ ;  $p=0,001$ ). Достоверной корреляционной взаимосвязи базального уровня ММПЗ с рентгенологической стадией, а также индексом Sharp выявлено не было. Вместе с тем базальный уровень ММПЗ  $\leq 51,3$  нг/мл ассоциировался с отсутствием рентгенологического прогрессирования через 48 нед в группе ТЦЗ (AUC 0,587; 95% ДИ 0,33–0,84). Также была выявлена взаимосвязь между нормализацией уровня ММПЗ ( $\leq 12,2$  нг/мл) к 24-й неделе



ROC-кривая, отражающая клиническую информативность определения ММПЗ на 24-й неделе терапии ТЦЗ для прогнозирования сохранения ремиссии/низкой активности по SDAI и CDAI через 24 нед после окончания применения препарата

терапии и отсутствием прогрессирования деструктивных изменений в суставах через 48 нед (AUC 0,597; 95% ДИ 0,32–0,88).

Динамика уровня ММПЗ по группам в целом и в зависимости от ответа по критериям EULAR представлена в таблице, из которой видно, что на фоне терапии РТМ достоверное снижение концентрации ММПЗ наблюдалось через 16 и 24 нед после первой инфузии препарата, составляя 80,0% от исходного уровня; достоверных различий по уровню ММПЗ в группах больных с хорошим и удовлетворительным эффектом к 24-й неделе лечения не отмечалось ( $p > 0,05$ ).

На фоне терапии ТЦЗ достоверное уменьшение концентрации ММПЗ наблюдалось на 4-й и 24-й неделях и составило соответственно 61,0 и 73,0% от исходного уровня. В группе больных с хорошим эффектом терапии по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) отмечалось достоверное снижение уровня ММПЗ на 4-й и 24-й неделях лечения на 54,6 и 64,2% от исходного уровня, среди больных с умеренным эффектом лечения изменение концентрации ММПЗ было статистически не достоверным ( $p > 0,05$ ). Также в группе больных с умеренным эффектом терапии отмечалась тенденция к более высокому базальному уровню ММПЗ по сравнению с пациентами, хорошо ответившими на лечение ( $p=0,0508$ ).

На фоне терапии МТ достоверного уменьшения концентрации ММПЗ не отмечалось, и к 24-й неделе лечения медиана ее уровня составила 8,1 [4,5; 12,2] нг/мл ( $p > 0,05$ ). В группе больных, не ответивших на терапию МТ, отмечалось достоверное повышение концентрации

ММПЗ на 30,3% по сравнению с базальным уровнем к 24-й неделе лечения.

Также мы оценили роль ММПЗ в прогнозировании сохранения ремиссии/низкой активности болезни на фоне терапии ТЦЗ. По данным ROC-анализа, нормализация уровня ММПЗ у больных РА к 24-й неделе терапии ( $\leq 16,5$  нг/мл) ассоциировалась с сохранением ремиссии/низкой активности заболевания по индексам SDAI и CDAI через 24 нед после прекращения применения препарата (AUC 0,762; 95% ДИ 0,548–0,976; см. рисунок).

Таким образом, определение концентрации ММПЗ в сыворотке крови является полезным для оценки активности заболевания. Не исключено, что ММПЗ может оказаться более чувствительным лабораторным маркером активности болезни, чем уровень СРБ или СОЭ, являющиеся неспецифическими показателями. Мониторинг уровня ММПЗ вместе с индексами активности может быть полезным для оценки эффективности терапии базисными противовоспалительными препаратами и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), а также прогнозирования результатов лечения, что может позволить персонализировать

терапию РА. Повышенный уровень ММПЗ ассоциируется с деструктивными изменениями в суставах, а также является предиктором тяжелого эрозивного поражения, что имеет большое значение при выявлении группы больных с худшим прогнозом, нуждающихся в более интенсивной терапии. Определение уровня данного показателя также является полезным при решении вопроса об отмене терапии ГИБП у пациентов с клинической ремиссией заболевания. Приведенные данные свидетельствуют о важной роли ММП в развитии РА и необходимости ее дальнейшего изучения.

#### **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. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Revmatoidnyi artrit. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331.]
2. McInnes I, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(6):429–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri2094>.
3. Burrage P, Mix K, Brinckerhoff C. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci.* 2006;11:529–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.2741/1817>.
4. Murphy G, Knauper V, Atkinson S, et al. Matrix metalloproteinases in arthritic disease. *Arthritis Res.* 2002;4(Suppl 3):39–49. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar572>.
5. Flannery C. MMPs and ADAMTS: functional studies. *Front Biosci.* 2006;11:544–69. DOI: <http://dx.doi.org/10.2741/1818>.
6. Ribbens C, Andre B, Kaye O, et al. Synovial fluid matrix metalloproteinase 3 levels are increased in inflammatory arthritis whether erosive or not. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(12):1357–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.12.1357>.
7. Ronday HK, Smits HH, van Muijen GN, et al. Difference in expression of the plasminogen activation system in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Br J Rheumatol.* 1996;35(5):416–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/35.5.416>.
8. Bonassar L, Frank E, Murray J, et al. Changes in cartilage composition and physical properties due to stromelysin degradation. *Arthritis Rheum.* 1995;38(2):173–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380205>.
9. Unemori E, Bair M, Bauer E, et al. Stromelysin expression regulates collagenase activation in human fibroblasts. Dissociable control of two metalloproteinases by interferon-gamma. *J Biol Chem.* 1991;266(34):23477–82.
10. Sasaki S, Iwata H, Ishiguro N, et al. Detection of stromelysin in synovial fluid and serum from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 1994;13(2):228–333.
11. Keyszer G, Lambiri I, Nagel R, et al. Circulating levels of matrix metalloproteinases MMP-3 and MMP-1, tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1), and MMP-1/TIMP-1 complex in rheumatic disease. Correlation with clinical activity of rheumatoid arthritis versus other surrogate markers. *J Rheumatol.* 1999;26(2):251–8.
12. 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;27(12):2761–8.
13. Green M, Gough A, Devlin J, et al. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(1):83–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg037>.
14. So A, Chamot AM, Peclat V, Gerster JC. Serum MMP-3 in rheumatoid arthritis: correlation with systemic inflammation but not with erosive status. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38(5):407–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/38.5.407>.
15. 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;2013:183653. DOI: 10.1155/2013/183653.
16. 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(4):563–70.
17. Syversen SW, 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(5):845–50. DOI: 10.1136/ard.2009.122325. Epub 2010 Mar 16.
18. Yamanaka H, Matsuda Y, Tanaka M, 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(3):852–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200004\)43:4%3C852::AID-ANR16%3E3.0.CO;2-7](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200004)43:4%3C852::AID-ANR16%3E3.0.CO;2-7).
19. Fujikawa K, Kawakami A, Tamai M, 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):1126–9. DOI: 10.3899/jrheum.080926. Epub 2009 May 15.
20. Tchetverikov I, Lard LR, DeGroot J, et al. Matrix metalloprotei-

- nases-3, -8, -9 as markers of disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(11):1094–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.11.1094>.
21. Young-Min S, Cawston T, Marshall N, et al. Biomarkers predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis and perform well compared with traditional markers. *Arthritis Rheum*. 2007;56(10):3236–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22923>.
  22. Houseman M, Potter C, Marshall N, et al. Baseline serum MMP-3 levels in patients with Rheumatoid Arthritis are still independently predictive of radiographic progression in a longitudinal observational cohort at 8 years follow up. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3734>.
  23. Mamehara A, Sugimoto T, Sudyama D, et al. Serum matrix metalloproteinase-3 as predictor of joint destruction in rheumatoid arthritis, treated with non-biological disease modifying anti-rheumatic drugs. *Kobe J Med Sci*. 2010;56(3):E98–107.
  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(5):883–9.
  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(1):33–43. DOI: [10.1002/art.25053](http://dx.doi.org/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(6):710–4. DOI: [10.1007/s10165-011-0474-z](http://dx.doi.org/10.1007/s10165-011-0474-z). Epub 2011 Jun 8.
  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. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010;8:24. DOI: [10.1186/1546-0096-8-24](http://dx.doi.org/10.1186/1546-0096-8-24).
  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 (Oxford)*. 2013;52(7):1214–9. DOI: [10.1093/rheumatology/kes381](http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes381). Epub 2013 Feb 14.
  29. 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(4):534–40. DOI: [10.1136/annrheumdis-2011-200108](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200108). Epub 2011 Oct 21.
  30. 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.
  31. Nishimoto N. Drug free remission after cessation of Actemra monotherapy (DREAM study). *Ann Rheum Dis*. 2010;69(Suppl 3):98.
  32. 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. *Rheumatology Int*. 2012 Nov;32(11):3631–7. DOI: [10.1007/s00296-011-2256-5](http://dx.doi.org/10.1007/s00296-011-2256-5).
  33. Авдеева АС, Александрова ЕН, Панасюк ЕЮ и др. Динамика рентгенологического прогрессирования и уровня матричной металлопротеиназы 3 (ММР 3) у больных РА на фоне терапии тоцилизумабом (ТЦЗ). Сборник тезисов VII Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике». Владимир; 2012. 5. [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Panasyuk EYu, et al. Dinamika rentgenologicheskogo progressirovaniya i urovnya matriksnoi metalloproteinazy 3 (MMR 3) u bol'nykh RA na fone terapii tosilizumabom (TTsZ). Sbornik tezisov VII Vserossiiskoi konferentsii «Revmatologiya v real'noi klinicheskoi praktike». Vladimir; 2012. 5.]
  34. Авдеева АС, Александрова ЕН, Новиков АА и др. Взаимосвязь клинической эффективности терапии тоцилизумабом с уровнем матричной металлопротеиназы-3 в сыворотке крови у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2013;5:24–9. [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Novikov AA, et al. 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):24–9.]
  35. Панасюк ЕЮ, Авдеева АС, Александрова ЕН и др. Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом в России: исследование LORNЕT. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-Пресс; 2013. С. 270–377. [Panasyuk EYu, Avdeeva AS, Aleksandrova EN, et al. Опыт primeneniya tosilizumaba u bol'nykh revmatoidnym artritom v Rossii: issledovanie LORNЕT. Nasonov EL, editor. Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita. Moscow: IMA-Press; 2013. P. 270–377.]
  36. Авдеева АС, Александрова ЕН, Новиков АА и др. Взаимосвязь уровня антител к цитруллинированным белкам, активности заболевания и маркеров деструкции костной и хрящевой ткани при ревматоидном артрите. Клиническая лабораторная диагностика. 2013;(9):15–6. [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Novikov AA, et al. Vzaimosvyaz' urovnya antitel k tsitrullinirovannym belkam, aktivnosti zaboлевaniya i markerov destruktсии kostnoi i khryashchevoi tkani pri revmatoidnom artrite. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013;(9):15–6.]