

## Взаимосвязь уровня матриксной металлопротеиназы-3 и деструктивных изменений суставов при раннем и развернутом ревматоидном артрите

А.С. АВДЕЕВА, Е.Н. АЛЕКСАНДРОВА, Д.Е. КАРАТЕЕВ, Е.Ю. ПАНАСЮК, А.В. СМИРНОВ, М.В. ЧЕРКАСОВА, Е.Л. НАСОНОВ

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

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить взаимосвязь уровня матриксной металлопротеиназы-3 (ММП-3) и рентгенологических изменений в суставах при раннем и развернутом ревматоидном артрите (РА); проанализировать роль данного биомаркера в прогнозировании прогрессирования деструкции суставов при РА.

**Материалы и методы.** Обследовали 45 пациентов с ранним и 42 с развернутым РА. Рентгенографию кистей и дистальных отделов стоп проводили до терапии и через 1 год после ее начала. Уровень ММП-3 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) до начала терапии, затем после 12-й и 24-й недели лечения.

**Результаты.** В группе раннего РА через 52 нед монотерапию метотрексатом (МТ) продолжали 16 пациентов, 29 больным в связи с недостаточной эффективностью МТ к терапии добавлен генно-инженерный биологический препарат в различные сроки наблюдения. Пациенты из группы развернутого РА получали тоцилизумаб в течение 24 нед, затем препарат был отменен и больные продолжили прежнюю терапию базисными противовоспалительными, нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикостероидами. Через 1 год рентгенологическое прогрессирование регистрировалось у 20,5% пациентов с ранним и у 22,5% с развернутым РА. В группе раннего РА по данным ROC-анализа уровень ММП-3 более 34,3 нг/мл к 12-й неделе терапии МТ ассоциируется с рентгенологическим прогрессированием деструктивных изменений в суставах через 52 нед лечения (площадь под кривой — ППК 0,7 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,46 до 0,93). У больных с развернутым РА базальный уровень ММП-3  $\leq 51,3$  нг/мл ассоциировался с отсутствием рентгенологического прогрессирования через 52 нед (ППК 0,587 при 95% ДИ от 0,33 до 0,84).

**Заключение.** ММП-3 можно рассматривать в качестве раннего маркера деструкции суставов при РА. Определение уровня ММП-3 в сочетании с другими иммунологическими маркерами может быть полезным для выявления больных с потенциально более тяжелым течением заболевания и нуждающихся в более интенсивной терапии.

*Ключевые слова:* ревматоидный артрит, деструкция суставов, рентгенологическое прогрессирование, матриксная металлопротеиназа-3.

## Relationship between matrix metalloproteinase-3 levels and articular destructive changes in early and extended rheumatoid arthritis

A.S. AVDEEVA, E.N. ALEKSANDROVA, D.E. KARATEEV, E.YU. PANASYUK, A.V. SMIRNOV, M.V. CHERKASOVA, E.L. NASONOV

V.A. NASONOVA RESEARCH INSTITUTE OF RHEUMATOLOGY, MOSCOW, RUSSIA

**Aim.** To estimate a relationship between matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) levels and articular radiographic changes in early and extended rheumatoid arthritis (RA); to analyze the role of this biomarker in predicting the progression of joint destruction in RA.

**Subjects and methods.** Forty-five patients with early RA and 42 with extended RA were examined. Radiography of the hands and distal feet was performed before and one year after therapy. Serum MMP-3 levels were measured by an enzyme immunoassay prior to and 12 and 24 weeks after treatment.

**Results.** After 52 weeks, in the early RA group, 16 patients continued monotherapy with methotrexate (MT); because of its inefficiency, 29 additionally received a biological agent in different follow-up periods. The extended RA group took tocilizumab for 24 weeks, then the drug was discontinued and the patients continued the former therapy with disease-modifying antirheumatic drugs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and glucocorticosteroids. One year later, radiographic progression was recorded in 20.5 and 22.5% of the patients with early and extended RA, respectively. ROC analysis indicated that in the early RA group the MMP-3 level of more than 34.3 ng/ml at 12 weeks of MT therapy was associated with the radiographic progression of articular destructive changes after 52 weeks of therapy (the area under the curve (AUC) was 0.7; 95% confidence interval (CI) 0.46 to 0.93). In the patients with extended RA, the baseline MMP-3 levels of  $\leq 51.3$  ng/ml was related to no radiographic progression following 52 weeks (AUC, 0.587; 95% CI 0.33 to 0.84).

**Conclusion.** MMP-3 may be regarded as an early marker for joint destruction in RA. The determination of MMP-3 level with other immunological markers may be useful to identify a group of patients who have a potentially severer disease course and need more intensive therapy.

*Keywords:* rheumatoid arthritis, joint destruction, radiographic progression, matrix metalloproteinase-3.

АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду  
 БПВП — базисные противовоспалительные препараты  
 ГИБП — генно-инженерные биологические препараты  
 ГКС — глюкокортикостероиды  
 ДИ — доверительный интервал  
 ИФА — иммуноферментный анализ  
 ММП — матриксные металлопротеиназы

МРТ — магнитно-резонансная томография  
 МТ — метотрексат  
 ППК — площадь под кривой  
 РА — ревматоидный артрит  
 РФ — ревматоидный фактор  
 СОЭ — скорость оседания эритроцитов  
 ТЦЗ — тоцилизумаб

Одно из основных проявлений ревматоидного артрита (РА) — выраженная и необратимая деструкция костной и хрящевой ткани суставов, приводящая к функциональным нарушениям и инвалидности у пациентов. Деструкция может прогрессировать, несмотря на уменьшение воспалительной активности, и эрозивное поражение часто развивается у пациентов без значительных клинических признаков воспаления [1, 2].

Основными клетками, обеспечивающими резорбцию и ремоделирование костной ткани на протяжении всей жизни, являются остеокласты. Разрушение костной и хрящевой ткани осуществляется за счет двух основных механизмов: создания кислой среды, что позволяет растворять неорганические компоненты костного матрикса, и секреции протеолитических ферментов — матриксных металлопротеиназ (ММП) и катепсина, необходимых для деструкции белковых компонентов внеклеточного матрикса [3]. ММП представляют собой группу из более 20 протеолитических ферментов, секретирующихся клетками синовиальной оболочки сустава и ответственных за расщепление белковых компонентов внеклеточного матрикса. В зависимости от субстратной специфичности, первичной структуры, а также различий в механизмах действия семейство ММП делится на 5 основных групп: коллагеназы (ММП-1, 8 и 13), индуцирующие деградацию коллагена I, II и III типов; стромелизины (ММП-3, 10 и 11), обеспечивающие протеолиз неколлагеновых белков (фибронектин, эластин); желатиназы (ММП-2 и 9), отвечающие за распад коллагена IV типа, который входит в состав базальной мембраны; ММП мембранного типа (ММП-14, 15, 16, 17, 24 и 25) и ММП разных типов (ММП-7, 11, 12, 20) [4–7]. В развитии суставной деструкции при РА важную роль играют 3 типа ММП: коллагеназы (ММП-1, 8 и 13), стромелизины (ММП-3) и желатиназы (ММП-9), однако одним из ключевых медиаторов суставной деструкции в настоящее время считается ММП-3. Она находится в синовиальных тканях в виде профермента и активируется под влиянием плазмينا [8]. С эффектами

ММП-3 также связаны потеря протеогликанов [9] и активация проферментов других ММП (про-ММП-1, 7, 8, 9 и 13) [10].

Уровень ММП-3 в сыворотке крови положительно коррелирует с продукцией данного фермента в синовиальной оболочке суставов и непосредственно отражает степень активности синовиита [11, 12]. Таким образом, ММП-3 можно рассматривать в качестве системного маркера, отражающего локальное воспаление суставов. Повышенный уровень ММП-3 ассоциируется с рентгенологическими изменениями суставов, а также может служить предиктором тяжелого деструктивного поражения суставов при РА. В ряде работ продемонстрированы корреляции уровня ММП-3 в сыворотке крови с индексом Ларсена [13] и рентгенологической стадией болезни [14], а также более высокий уровень данного биомаркера в группе больных с эрозивным поражением суставов, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [15].

Стандартная рентгенография позволяет зафиксировать появление первых деструктивных изменений суставов в среднем через 2 года от начала заболевания [16]. Раннее формирование эрозий суставов является неблагоприятным прогностическим фактором, ассоциирующимся с более тяжелым течением РА и выраженными функциональными нарушениями [16]. В связи с этим необходим поиск биомаркеров, позволяющих прогнозировать течение заболевания. В нашей работе мы оценили значение ММП-3 в качестве раннего предиктора деструкции суставов при РА.

Цель исследования: оценить взаимосвязь уровня ММП-3 с рентгенологическими изменениями суставов при раннем и развернутом РА; проанализировать роль данного биомаркера в прогнозировании прогрессирования суставной деструкции при РА.

## Материалы и методы

Обследовали 87 пациентов с достоверным диагнозом РА (критерии ACR 1987 г. и ACR/EULAR 2010 г. [17]), включая 45 с ранним и 42 с развернутым РА. Все больные наблюдались в ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой в период между 2009 и 2013 гг. Большинство составляли женщины среднего возраста, серопозитивные по IgM-ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имели высокую клиническую и лабораторную активность воспалительного процесса (**см. таблицу**). Пациенты группы раннего РА не получали предшествующей терапии базисными противовоспалитель-

### Сведения об авторах:

*Александрова Елена Николаевна* — д.м.н., зав. лаб. иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний

*Каратеев Дмитрий Евгеньевич* — д.м.н., зав. отд. ранних артритов

*Панасюк Елена Юрьевна* — к.м.н., с.н.с. лаб. клинических исследований и международных связей

*Смирнов Александр Викторович* — д.м.н., зав. лаб. лучевой диагностики

*Черкасова Мария Владимировна* — к.б.н., м.н.с. лаб. иммунологии и молекулярной биологии ревматически заболеваний

*Насонов Евгений Львович* — д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

### Контактная информация:

*Авдеева Анастасия Сергеевна* — к.м.н., н.с. ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522 Москва, Каширское шоссе, 34а; тел.: +7(499)614-4485; e-mail: 9056249400@mail.ru

## Исходная характеристика 87 пациентов

Показатель	Группа раннего РА (n=45)	Группа развернутого РА (n=42)
Пол, м/ж	10/35	10/32
Возраст, годы	53,5 (46,0; 59,5)	50,5 (43,0; 55,0)
Длительность заболевания, мес	7,0 (4,0; 11,5)	56,5 (23,0; 81,0)
Рентгенологическая стадия (I/II/III/IV), %	11,1/84,4/4,5/0	1/18/21/3
Функциональный класс (I/II/III/IV), %	24,4/66,7/8,9/0	8/35/0/0
DAS <sub>28</sub> , баллы	5,8 (4,9; 6,4)	6,4 (5,8; 7,1)
HAQ, баллы	1,5 (1,25; 2,0)	1,8 (1,3; 2,3)
СРБ, мг/л	27,0 (9,7; 61,0)	36,4 (19,2; 62,7)
IgM РФ, МЕ/мл	108,0 (32,2; 245,0)	262,0 (95,3; 663,0)
Число больных по IgM РФ:		
негативных	4 (8,9)	34 (80,9)
низкопозитивных	10 (22,2)	2 (4,8)
высокопозитивных	31 (68,9)	6 (14,3)
АЦЦП, Ед/мл	385,1 (200,0; 500,0)	366,8(76,9; 500,0)
Число больных:	n=25	
негативных	2 (4,4)	34 (80,9)
низкопозитивных	3 (6,7)	3 (7,1)
высокопозитивных	40 (88,9)	5 (11,9)

Примечание. Данные представлены как Ме (25-й процентиль; 75-й процентиль).

ными препаратами (БПВП) и глюкокортикостероидами (ГКС). Всем пациентам из этой группы в качестве первого БПВП был назначен метотрексат — МТ (методжект) подкожно по 10 мг/нед с быстрым увеличением дозы до 20—25 мг/нед. Пациентов осматривал эксперт каждые 12 нед; при недостаточной эффективности МТ к терапии добавляли генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Все больные этой группы включены в исследование РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и биологических препаратов при Раннем активном Артрите) [18]. Пациентам из группы развернутого РА начата терапия тоцилизумабом (ТЦЗ) в дозе 8 мг/кг 1 раз в 4 нед в связи с неэффективностью предшествующей терапии БПВП и ГКС. Всего проведено 6 инфузий. Для всех пациентов ТЦЗ был первым ГИБП.

Активность заболевания оценивали с помощью индексов DAS<sub>28</sub>, SDAI, CDAI. Эффективность терапии определяли по критериям EULAR.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤30 мм/ч). Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и IgM-РФ в сыворотке крови измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec («Siemens», Германия). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял ≤5 мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM-РФ принята концентрация, равная 15 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 («Roche», Швейцария) (верхняя граница нормы 17 Ед/мл), а также методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческого набора реагентов («Axis-Shield», Великобритания) (верхняя граница нормы 5 ед/мл). Уровень ММП-3 в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью коммерческого набора реагентов «Invitrogen» (США). Согласно рекомендациям фирмы-изготовителя верхняя граница нормы составляла 28,8 нг/мл, при исследовании сывороток здоровых доноров верхняя граница нормы не превышала 19,4 нг/мл.

Рентгенографию кистей и дистальных отделов стоп выполняли до и через 1 год после начала терапии. Данные рентгенологического обследования были доступны для анализа 41 пациента из группы раннего РА и 40 больных из группы развернутого РА. Для количественной оценки рентгенологических изменений использовали метод Sharp в модификации Van der Heijde [19]. Отсутствием рентгенологического прогрессирования считали изменение суммарного счета Sharp ≤0.

При оценке информативности определения уровня ММП-3 для прогнозирования суставной деструкции использовали характеристическую кривую (ROC-кривая), отражающую соотношение частоты истинноположительных (чувствительность) и ложноположительных результатов (1—специфичность), с вычислением площади под кривой (ППК), которая варьировала от 0,5 (отсутствие диагностической эффективности теста) до 1,0 (максимальная эффективность теста).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 8,0 («StatSoft», США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна—Уитни, результаты представлены в виде медианы (Ме), 25-го и 75-го процентилей. Корреляционный анализ выполняли по методу Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В группе раннего РА через 52 нед после начала терапии медиана индекса DAS<sub>28</sub> составила 2,4 (1,7; 4,2); монотерапию МТ продолжали 16 пациентов, медиана DAS<sub>28</sub> в этой группе составила 1,7 (1,6; 4,1); 29 больным в связи с недостаточной эффективностью МТ к терапии добавили ГИБП в различные сроки наблюдения (82% получали АДА, 13% — АБЦ и 5% — другие ГИБП); медиана DAS<sub>28</sub> в этой группе составила 3,1 (1,9; 4,3).

Пациенты из группы развернутого РА получали ТЦЗ в течение 24 нед, затем препарат был отменен, и больные продолжили прежнюю терапию БПВП, НПВП и ГКС, которые они получали до включения в исследование. Через 52 нед от начала исследования медиана индекса DAS<sub>28</sub> 4,69 (3,86; 5,44) соответствовала умеренной активности заболевания.

До начала терапии в группе пациентов с ранним РА медиана суммарного счета Sharp составила 67 (27; 85), числа эрозий 2 (0; 4), числа сужений 59 (27; 85); у 17 пациентов эрозивное поражение суставов при стандартном рентгенологическом обследовании не выявлялось, у

остальных обнаружены эрозии мелких суставов кистей и стоп. Через 1 год после начала терапии рентгенологическое прогрессирование регистрировалось у 8 (20,5%) пациентов, причем у 4 (9,8%) расценивалось как быстрое (изменение суммарного счета Sharp >5).

В группе пациентов с развернутым РА медиана исходного суммарного счета Sharp составила 78 (46; 122), количества эрозий 10,5 (2; 35), количества сужений 67 (42; 98). К 48-й неделе лечения рентгенологическое прогрессирование отмечалось у 9 (22,5%) пациентов, появление 1 новой эрозии и более наблюдалось у 10% больных, у 7 (17,5%) отмечались быстрые темпы рентгенологического прогрессирования.

Уровень ММП-3 в группе пациентов с ранним и развернутым РА был достоверно выше, чем у здоровых доноров: 46,7 (15,5; 64,5), 42,5 (19,5; 66,0) и 7,8 (5,5; 11,8) нг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). В группе раннего РА выявлена положительная корреляция базального уровня ММП-3 с числом эрозий до начала терапии ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,002$ ) и после 12 мес лечения ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,03$ ) (рис. 1), а также большее число эрозий у пациентов с повышенным уровнем ММП-3 в сыворотке крови до начала терапии ( $n = 29$ ) по сравнению с числом эрозий у больных с нормальным уровнем данного показателя ( $n = 16$ ): 2 (1; 5) и 0 (0; 2;  $p < 0,05$  соответственно). Среди пациентов с развернутым РА корреляций уровня ММП-3 с деструктивными изменениями суставов по данным рентгенологического обследования не отмечено.

Среди больных ранним РА, у которых через 52 нед зафиксировано прогрессирование деструкции суставов ( $n = 8$ ), отмечалась тенденция к более высокому уровню ММП-3 после 12 нед терапии МТ по сравнению с пациентами без прогрессирования деструктивных изменений ( $n = 31$ ): 35,5 (15,5; 105,3) и 17,5 (1,4; 44,5) нг/мл соответственно ( $p = 0,05$ ). Достоверных различий между этими группами по активности заболевания, уровню острофазовых показателей и аутоантител не выявлено (данные не представлены). Среди пациентов с развернутым РА различий по уровню ММП-3 при наличии и отсутствии рентгенологического прогрессирования не выявлено ( $p > 0,05$ ).

В группе раннего РА по данным ROC-анализа установлено, что уровень ММП-3 более 34,3 нг/мл к 12-й неделе терапии МТ ассоциируется с прогрессированием деструктивных изменений в суставах через 52 нед (ППК 0,7 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,46 до 0,93; рис. 2). У больных с развернутым РА базальный уровень ММП-3  $\leq 51,3$  нг/мл ассоциировался с отсутствием рентгенологического прогрессирования через 52 нед (ППК 0,587 при 95% ДИ от 0,33 до 0,84). Кроме того, выявлена взаимосвязь нормализации уровня ММП-3 ( $\leq 12,2$  нг/мл) к 24-й неделе терапии и отсутствия прогрессирования деструктивных изменений суставов через 1 год (ППК 0,597 при 95% ДИ от 0,32 до 0,88).

## Обсуждение

Результаты исследования подтверждают наличие тесной взаимосвязи уровня ММП-3 в сыворотке крови и деструктивных изменений суставов при РА. Отмечены корреляция между уровнем ММП-3 и числом эрозий до начала терапии и после 12 мес лечения при раннем РА, а также более высокий уровень ММП-3 у пациентов с рент-

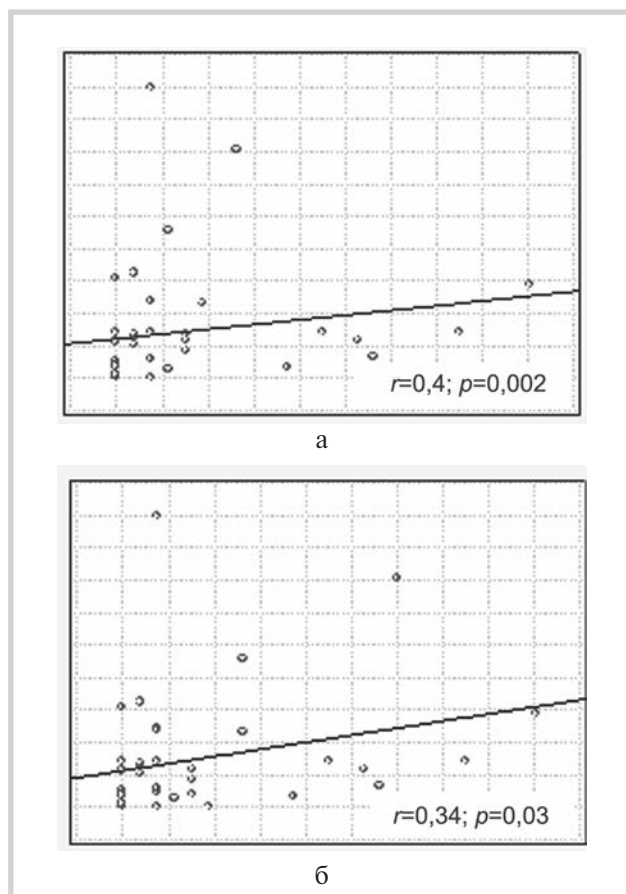
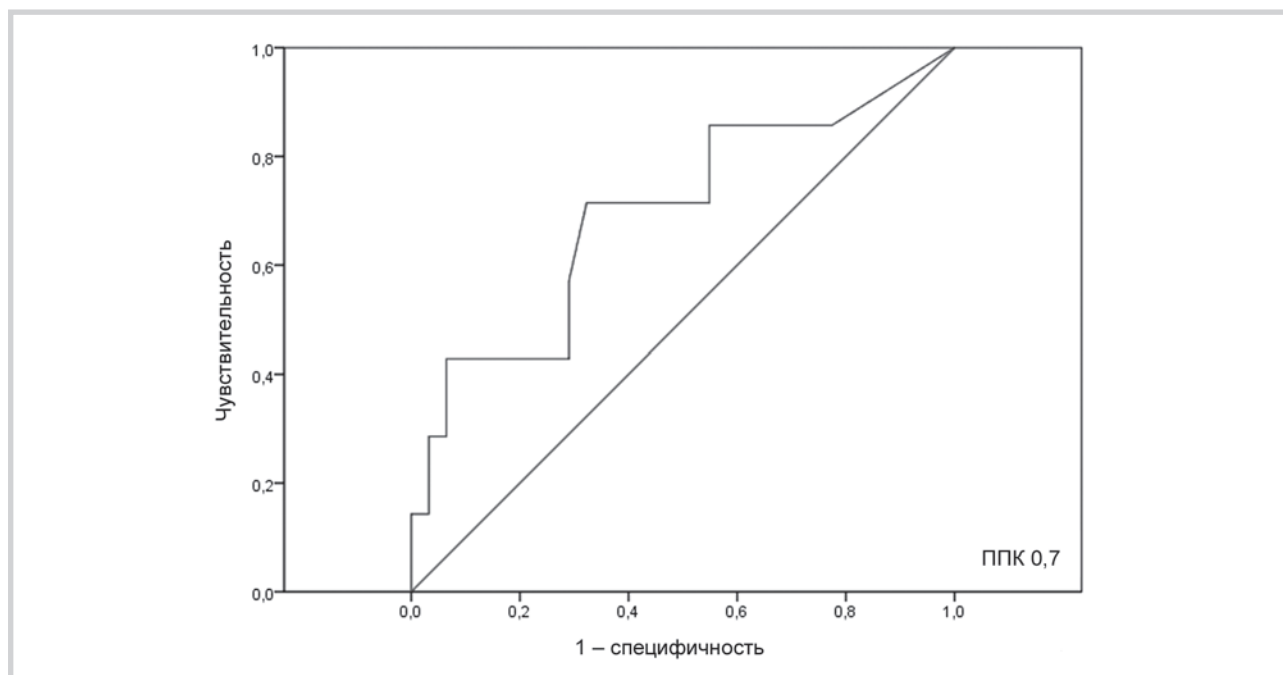


Рис. 1. Корреляция базального уровня ММП-3 с числом эрозий до начала терапии (а) и после 1 года терапии (б).

генологическим прогрессированием через 1 год. Сходные данные получены в других работах. М. Green и соавт. [13] при обследовании 98 пациентов с ранним РА выявили более высокий базальный уровень ММП-1 и ММП-3 у больных с выраженным рентгенологическим прогрессированием ( $p < 0,05$ ), а также отметили корреляцию базального уровня ММП-1 и ММП-3 с изменением индекса Ларсена ( $r = 0,32$  и  $0,23$  соответственно;  $p < 0,05$ ). Авторы отдельно провели анализ в группе больных с исходным отсутствием эрозивного поражения суставов по данным рентгенографии и выявили корреляцию базального уровня ММП-3 с развитием деструкции суставов ( $r = 0,3$ ;  $p = 0,01$ ). I. Tchvetverikov и соавт. [20] при обследовании 109 пациентов с ранним РА выявили более высокий уровень про-ММП-3 в группе больных с выраженным рентгенологическим прогрессированием за 2 года наблюдения, а также установили связь между увеличением базального уровня про-ММП-3 и прогрессированием суставной деструкции ( $r = 0,7$ ;  $p = 0,001$ ). В недавней работе S. Galil и соавт. [21], включающей 81 пациента с ранним РА, выявлена взаимосвязь исходного уровня ММП-3 и наличия эрозивного поражения суставов по данным МРТ ( $r = 0,69$ ;  $p < 0,001$ ) до начала терапии и числом эрозий по данным рентгенографии после 12 нед терапии ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,001$ ), а также более высокий исходный уровень ММП-3 у больных с быстрым рентгенологическим прогрессированием (увеличение суммарного счета Sharp более чем на 5 за год)





**Рис. 2.** ROC-кривая, отражающая информативность определения уровня ММП-3 после 12 нед терапии МТ для прогнозирования прогрессирующей суставной деструкции при раннем РА.

деструктивных изменений суставов ( $95,75 \pm 42,84$  и  $50,45 \pm 12,83$ ;  $p < 0,001$ ).

Повышение содержания ММП-3 является ранним и более специфичным по сравнению с другим маркерами костно-хрящевого метаболизма предиктором суставной деструкции. Так, Н. Yamanaka и соавт. [22] выявили повышение уровня ММП-3 у пациентов с РА уже через 4 мес после начала болезни. S. Young-Min и соавт. [23], проанализировав широкий спектр лабораторных маркеров и их взаимосвязь с рентгенологическим прогрессированием после 2 лет терапии ( $n=118$ ), отметили наибольшую корреляцию между изменением индекса Ларсена и базальным уровнем ММП-3 ( $r=0,4$ ;  $p < 0,05$ ). Уровень острофазовых показателей (СОЭ и СРБ), а также другие лабораторные маркеры (СОМР, СТХ-II, РФ, ММП-1 и -13) в меньшей степени ассоциировались с динамикой рентгенологических изменений. Авторы продемонстрировали также информативность сочетанного определения уровня ММП-3, СТХ-II и числа припухших суставов для прогнозирования деструкции суставов после 2 лет лечения (ППК 0,81 при 95% ДИ от 0,73 до 0,89). М. Houseman и соавт. [24] получили сходные данные при длительном наблюдении (более 8 лет) за 62 пациентами с ранним РА. Авторы установили, что у пациентов, позитивных по АЦЦП и имеющих исходно повышенный уровень ММП-3, а также деструктивные изменения в суставах, чаще наблюдается рентгенологическое прогрессирование. Методом пошаговой логистической регрессии установлено, что наличие всех трех показателей является более точным прогностическим фактором рентгенологического прогрессирования (ППК 0,87). А. Mamehara и соавт. [25] также установлена высокая скорость рентгенологического прогрессирования в группе пациентов, позитивных по РФ и имеющих базальный уровень ММП-3 более 62 нг/мл. S. Galil и

соавт. [21] по данным ROC-анализа установили взаимосвязь повышенного уровня ММП-3 до начала терапии (более 45 нг/мл) с прогрессированием суставной деструкции (ППК 0,83 при 95% ДИ от 0,74 до 0,91) в группе из 81 пациента с ранним РА. При проведении линейного регрессионного анализа авторы показали, что серопозитивность по АЦЦП, а также исходно высокий уровень ММП-3 в сыворотке крови являются независимыми факторами деструкции суставов при раннем РА ( $p=0,002$  и  $0,000$  соответственно). К. Shiozawa и соавт. [26] при анализе частоты рентгенологического прогрессирования у 161 пациента с РА на фоне монотерапии МТ, по данным ROC-анализа, продемонстрировали зависимость отсутствия прогрессирования деструкции суставов после 3 лет терапии и исходно более низкого уровня ММП-3 в сыворотке крови (менее 103,7 нг/мл; ППК 0,725). Нами также выявлена взаимосвязь исходно более низкого уровня ММП-3 ( $\leq 51,3$  нг/мл) и отсутствия рентгенологического прогрессирования за 12 мес наблюдения, а также отсутствие прогрессирования деструкции суставов при нормализации уровня ММП-3 на фоне терапии.

## Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи повышенного уровня ММП-3 в сыворотке крови и развития деструкции суставов при РА. ММП-3 можно рассматривать в качестве раннего маркера деструкции суставов при РА. Определение уровня ММП-3 в сочетании с другими иммунологическими маркерами может быть полезным для выявления группы больных с потенциально более тяжелым течением заболевания и нуждающихся в более интенсивной терапии.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: *Ревматология. Национальное руководство*. Под ред. Насонова Е.Л., Насоновой В.А. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008:290-331.
2. Shovman O, Gilburd B, Zandman-Goddard G et al. The diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, matrix metalloproteinase-3, rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein in patients with erosive and non-erosive rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol*. 2005;12(3):197-202. doi:10.1080/17402520500233510.
3. Schett G. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Osteoclasts. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:203. doi:10.1186/ar2110.
4. Burrage P, Mix K, Brinckerhoff C. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci*. 2006;11:529-543. doi:10.2741/1817.
5. Murphy G, Knauper V, Atkinson S et al. Matrix metalloproteinases in arthritic disease. *Arthritis Res*. 2002;4(Suppl 3):39-49. doi:10.1186/ar572.
6. Flannery C. MMPs and ADAMTSs: functional studies. *Front Biosci*. 2006;11:544-569. doi:10.2741/1818.
7. Ribbens C, Andre B, Kaye O et al. Synovial fluid matrix metalloproteinase 3 levels are increased in inflammatory arthritis whether erosive or not. *Rheumatology*. 2000;39:1357-1365. doi:10.1093/rheumatology/39.12.1357.
8. 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):416-423. doi:10.1093/rheumatology/35.5.416.
9. Bonassar L, Frank E, Murray J et al. Grodzinsky: Changes in cartilage composition and physical properties due to stromelysin degradation. *Arthritis Rheum*. 1995;38(2):173-183. doi:10.1002/art.1780380205.
10. Unemori E, Bair M, Bauer E et al. Amento: Stromelysin expression regulates collagenase activation in human fibroblasts. Dissociable control of two metalloproteinases by interferon-gamma. *J Biol Chem*. 1991;266(34):23477-23482. doi:10.1002/(sici)1097-4644(19990301)72:3<373::aid-jcb7>3.0.co;2-n.
11. Kobayashi A, Naito S, Enomoto H et al. Serum levels of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin 1) for monitoring synovitis in rheumatoid arthritis. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:563-570. doi:10.1002/1529-0131(200011)43:11<2614::aid-anr36>3.0.co;2-h.
12. Syversen S, Haavardsholm E, Boyesen P et al. Biomarkers in early rheumatoid arthritis: longitudinal associations with inflammation and joint destruction measured by magnetic resonance imaging and conventional radiographs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:845-850. doi:10.1136/ard.2009.122325.
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*. 2003;42:83-88. doi:10.1093/rheumatology/keg037.
14. 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;43:852-858. doi:10.1002/1529-0131(200004)43:4<852::aid-anr16>3.0.co;2-7.
15. 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;36:1126-1129. doi:org/10.3899/jrheum.080926.
16. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol*. 1989;16:585-591.
17. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580-1588. doi:10.1136/ard.2010.138461.
18. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Муравьев Ю.В., Демидова Н.В., Гринева Г.И., Новикова Д.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Смирнов А.В., Волков А.В., Авдеева А.С., Лопарева Е.В., Олюнин Ю.А., Лукина Г.В., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2013;2:117-126. doi:10.14412/1995-4484-2013-637.
19. Van der Heijde D, Boers M, Lassere M. Methodological issues in radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1999;26:726-730.
20. Tchvetverikov I, Lard LR, DeGroot J. et al. Matrix metalloproteinases- 3, -8, -9 as markers of disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum Dis*. 2003; 62(11):1094-1099. doi:10.1136/ard.62.11.1094.
21. Galil S, El-Shafey A, Hagrass H et al. Baseline serum level of matrix metalloproteinase-3 as a biomarker of progressive joint damage in rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis*. 2014. doi:10.1111/1756-185X.12434.
22. 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;43:852-858. doi:10.1002/1529-0131(200004)43:4<852::aid-anr16>3.0.co;2-7.
23. 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;56:3236-3247. doi:10.1002/art.22923.
24. 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:10.1186/ar3734.
25. 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 antirheumatic drugs. *Kobe J Med Sci*. 2010;56:98-107.
26. Shiozawa K, Yamane T, Murata M et al. Serum MMP-3 predicts a subgroup with no radiographic progression in rheumatoid arthritis patients with low-dose methotrexate (MTX) monotherapy. *Arthritis Rheum*. 2014;66:abs.2925. doi:10.1136/annrheumdis-2013-eular.2499.

Поступила 30.12.2015