

Различные биомаркеры ответа на лечение селективными ингибиторами Jak-1 при ревматоидном артрите

Maurizio Benucci¹ , Francesca Li Gobbi¹ , Paola Fusi¹ , Arianna Damiani²,
Edda Russo^{2,*} , Serena Guiducci² , Mariangela Manfredi³ , Valentina Grossi³,
Maria Infantino³ , Amedeo Amedei² (Журнал "Frontiers in Bioscience-Landmark")
Перевод на русский язык: West Medica

¹ Rheumatology Unit, Hospital S. Giovanni di Dio, Azienda USL-Toscana Centro, 50068 Florence, Italy

² Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, 50139 Florence, Italy

³ Immunology and Allergology Laboratory Unit, S. Giovanni di Dio Hospital, Azienda USL-Toscana Centro, 50068 Florence, Italy

Авторы:

Edda Russo, Amedeo Amedei

Академический редактор:

Graham Pawelec

Электронная почта: edda.russo@unifi.it (Edda Russo); amedeo.amedei@unifi.it (Amedeo Amedei)

Различные биомаркеры ответа на лечение селективными ингибиторами Jak-1 при ревматоидном артрите

Аннотация

Введение: ревматоидный артрит (РА) — это системное аутоиммунное заболевание, вызывающее прогрессирующее повреждение суставов. Ингибиторы янус-киназы (JAK-I) представляют собой новый терапевтический вариант для пациентов с РА, блокирующий внутриклеточный путь JAK-STAT. На сегодняшний день не проводилось исследований, которые бы определили, могут ли новые биомаркеры лучше отражать активность заболевания у пациентов, получающих лечение JAK-I, чем традиционные показатели активности заболевания. Таким образом, целью нашего исследования было определение дополнительных биомаркеров активности заболевания у пациентов с РА, получающих селективные ингибиторы JAK-1.

Методы: в исследование были включены 57 пациентов с ревматоидным артритом (РА): 34 пациента получали лечение упадацитинибом (UPA), а 23 пациента — филготинибом (FIL). У всех пациентов проводилась клиническая оценка с использованием индексов DAS28 и CDAI, количества болезненных и опухших суставов, визуальной аналоговой шкалы (VAS), общей оценки состояния здоровья врачом (PhGA) и опросника оценки состояния здоровья (HAQ) на исходном уровне и на 12-й неделе лечения. Субпопуляции лимфоцитов, общий анализ крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), ревматоидный фактор (РФ) IgM, интерлейкин-6 (ИЛ-6), циркулирующий кальпротектин (цЦЛП), фактор некроза опухоли α (ФНО α), растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназы (suPAR), функциональная активность комплемента измерялись на исходном уровне и после 12-й недели лечения.

Результаты: в обеих группах пациентов было зафиксировано значительное снижение клиниметрических параметров DAS28, CDAI, количества болезненных суставов, количества опухших суставов,

VAS, PhGA и HAQ. Кроме того, в обеих группах были отмечены значительные различия в лабораторных параметрах СОЭ, СРБ, ИЛ-6, suPAR, cCLP и соотношении тромбоцитов/л. Однако различий между двумя группами по изменениям почечных, печеночных и липидных параметров выявлено не было.

Выводы: уровни suPAR и cCLP могут приводить к различному выбору терапии между UPA и FIL, при этом экспрессия двух различных патотипов РА направляет FIL к лимфоцитарно-дефицитной форме, а UPA — к миелоидной форме РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ингибиторы JAK; упадацитиниб; филготиниб; биомаркеры.

1. Введение

Ревматоидный артрит (РА) — это системное аутоиммунное заболевание, которое вызывает постепенное повреждение суставов, снижая качество жизни и увеличивая функциональную инвалидность^{1–4}. Патогенез РА неизвестен, но за последние 20 лет произошли значительные успехи в понимании патогенетических механизмов заболевания, что привело к существенным изменениям в терапии РА. В действительности, для улучшения ведения пациентов крайне важна интерпретация рентгенологических и клинических данных о лечении, измерение активности заболевания, побочных реакций на терапевтические препараты и, наконец, оценка ответа на терапию.

В настоящее время существует множество инструментов измерения, доступных в клинической практике для определения и отслеживания активности РА⁵. В частности, составные индексы, наиболее широко используемые в клинических исследованиях⁶, включают индекс активности заболевания по 28 суставам (DAS28)⁷, упрощенный индекс активности заболевания⁸ и клинический индекс активности заболевания. Все эти индексы были рекомендованы для оценки эффективности лечения⁶. РА — это заболевание, которое изменяет физиологию множества суставов в результате неконтролируемой эрозии костей и дегенерации хряща, возникающих из-за нескольких факторов⁹. Различные клетки миелоидного и лейкоцитарного происхождения, включая нейтрофилы, моноциты/макрофаги, а также тучные клетки, В-лимфоциты и субпопуляции Т-хелперных клеток, опосредуют эту внутреннюю цепочку событий. Более того, цитокины, включая фактор некроза опухоли α (TNF α), интерлейкин 1 бета (IL-1 β), интерлейкин 6 (IL-6) и интерлейкин (IL-17), циркулирующие в суставном пространстве, преимущественно способствуют плейотропному разрушению суставов при РА¹⁰.

Ингибиторы яникиназы (JAK-I), теперь известные как таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (tsDMARDs), представляют собой новую возможность лечения пациентов с РА^{11,12}. В отличие от биологических базисных противовоспалительных препаратов (bDMARDs), которые регулируют воспалительные цитокины, в частности В-лимфоциты, малые молекулы, ингибиторы JAK, являются пероральными таргетными базисными противовоспалительными препаратами, которые блокируют внутриклеточный путь JAK-STAT (опосредованный множеством цитокинов), участвующих в иммуноопосредованном воспалительном ответе при РА. В настоящее время нет исследований, позволяющих определить, какой

биомаркер, в отличие от традиционных показателей активности, лучше отражает активность заболевания у пациентов, получающих лечение ингибиторами JAK. Однако благодаря персонализированной медицине со временем был выявлен ряд растворимых биомаркеров (MRP миелоид-связанный белок 8/14), клеточных и аутоантител (APCA, Carp, 14-3-3 PAD3/4), предсказывающих диагноз, прогноз и терапевтический ответ при РА¹³.

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования было впервые выявить новые биомаркеры, которые могут отражать изменения в активности заболевания у пациентов с РА, которые получали лечение в течение 12 недель селективными ингибиторами JAK-1, такими как упадацитиниб (UPA) и филготииниб (FIL).

2. Материалы и методы

В данном исследовании мы включили 57 пациентов с РА, диагностированными по критериям ACR-2010¹⁴: 34 получали лечение упадацитинибом 15 мг/сут, а 23 — филготиинибом 200 мг/сут. Все пациенты были обследованы и наблюдались доктором М.Б. и доктором Ф.Л.Г. в рамках обычной клинической практики в ревматологическом отделении больницы Сан-Джованни-ди-Джо во Флоренции (Италия). Демографические характеристики пациентов представлены в таблице 1. В группе УПА средний возраст составил $64,02 \pm 13,06$ лет, соотношение женщин и мужчин — 31/3; в группе ФИЛ средний возраст составил $69,26 \pm 12,96$ лет, соотношение женщин и мужчин — 22/1. В соответствии с Хельсинкской декларацией и итальянским законодательством (Разрешение Гаранта конфиденциальности № 9 от 12 декабря 2013 г.), все пациенты предоставили письменное информированное согласие, исходя из проспективного характера исследования. Пациенты последовательно обследовались в клинической практике в ревматологическом отделении больницы Сан-Джованни-ди-Джо во Флоренции (Италия). Исследование с участием людей было рассмотрено и одобрено Комитетом по этике в регионе Васта-Центро, Флоренция (Италия) (№ 13725).

В группе UPA только 6,25 % пациентов не получали никакой биологической терапии, у 12,5 % одна биологическая терапия оказалась неэффективной, а 50 %, 18,75 % и 12,50 % получали две, три и четыре биологические терапии соответственно. В группе FIL только 4,3 % пациентов не получали биологической терапии, у 30,2 % одна биологическая терапия

оказалась неэффективной, а 39,12 %, 17,7 % и 8,67 % получали две, три и четыре биологические терапии соответственно. Только 6,25 % пациентов группы UPA и 4,3 % пациентов группы FIL получали монотерапию; остальные пациенты принимали комбинированную терапию с метотрексатом (средняя доза составляла соответственно $11,5 \pm 2,3$ мг/неделю в группе UPA, $11,9 \pm 2,2$ мг/неделю в группе FIL).

Все пациенты были обследованы с помощью клинометрии по DAS28⁷ и индексу активности болезни Крона (CDAI)¹⁵, количеством болезненных и опухших суставов по VAS (визуальная аналоговая шкала), PhGA (общая оценка врача), HAQ (опросник оценки состояния здоровья) на исходном уровне

и на 12-й неделе лечения, а также прошли оценку следующих лабораторных параметров: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (Alifax, Падуя, Италия), С-реактивный белок (СРБ) (Unicel Coulter DxC 800 Synchron Central System; Beckman Coulter Inc, Бреа, Калифорния, США), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АССА) (EliA CCP; Phadia AB, Уппсала, Швеция), ревматоидный фактор (РФ) IgM (N Latex РФ; Siemens AG, Мюнхен, Германия), интерлейкин-6 (ИЛ6) (Набор для экспресс-иммуноферментного анализа человеческого ИЛ-6; Invitrogen, Bender MedSystem GmbH, Вена, Австрия); циркулирующий кальпротектин (сСЛР) (Calprest, Eurospital, Триест, Италия), TNFα (Human Minneapolis,

Пациенты, получавшие упадацитиниб		Пациенты, получавшие филготиниб	
Пациенты (n)	34	Пациенты (n)	23
Возраст	64,02 ± 13,06	Возраст	69,26 ± 12,96
Пол	31Ж/3М	Пол	22Ж/1М
Курящие (n)	4	Курящие (n)	2
Гормональная терапия	0	Гормональная терапия	0
Предшествующие серьезные сердечно-сосудистые события (n)	3	Предшествующие серьезные сердечно-сосудистые события (n)	0
Диабет (n)	3	Диабет (n)	1
Гипертония (n)	16	Гипертония (n)	12
Длительность заболевания (дни)	86,11 ± 46,52	Длительность заболевания (дни)	85,56 ± 45,69
Доза стероидов (мг)	2,75 ± 2,40	Доза стероидов (мг)	2,34 ± 2,26
DAS28	4,39 ± 0,29	DAS28	4,50 ± 0,38
CDAI	19,11 ± 3,08	CDAI	19,17 ± 2,77
СОЭ (мм/ч + DS?)	34,82 ± 28,17	СОЭ (мм/ч + DS?)	36,65 ± 27,43
СРБ (мг/дл)	0,85 ± 0,83	СРБ (мг/дл)	0,96 ± 1,27
Болезненные суставы	6,05 ± 0,91	Болезненные суставы	6,13 ± 1,05
Отек суставов	3,94 ± 0,34	Отек суставов	4,04 ± 0,47
VAS	33,52 ± 6,45	VAS	33,47 ± 7,75
PGA	33,82 ± 6,96	PGA	31,73 ± 6,50
HAQ	1,19 ± 0,25	HAQ	1,11 ± 0,25
Креатинин мг/дл	0,77 ± 0,25	Креатинин мг/дл	0,68 ± 0,18
AST (МЕ/л)	21,64 ± 6,10	AST (МЕ/л)	22,52 ± 8,40
ALT (МЕ/л)	20,58 ± 8,18	ALT (МЕ/л)	19,65 ± 6,66
Hb (г/дл)	13,08 ± 1,32	Hb (г/дл)	13,14 ± 1,44
АСРА (МЕ/мл)	32	АСРА (МЕ/мл)	23
RF (МЕ/мл)	30	RF (МЕ/мл)	23
Общий холестерин (мг/дл)	207,41 ± 21,54	Общий холестерин (мг/дл)	208,91 ± 22,63
ЛПНП (мг/дл)	126,15 ± 11,30	ЛПНП (мг/дл)	128,39 ± 13,52
ЛПВП (мг/дл)	53,61 ± 5,72	ЛПВП (мг/дл)	53,52 ± 5,50
Триглицериды (мг/дл)	128,55 ± 27,26	Триглицериды (мг/дл)	128,69 ± 27,15

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов

MACE, основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; CDAI, индекс активности болезни Крона; СОЭ, скорость оседания эритроцитов; СРБ, С-реактивный белок; HAQ, опросник оценки состояния здоровья; АСРА, антитела к цитруллинированным пептидам; РФ, ревматоидный фактор; ЛПНП, липопротеины низкой плотности; ЛПВП, липопротеины высокой плотности; PGA, общая оценка состояния врачом; АСТ, аспартатаминотрансфераза; АЛТ, аланинаминотрансфераза; Hb, гемоглобин; VAS, визуальная аналоговая шкала.

Миннесота, США); растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназы (suPAR) (CHORUS suPAR; DIESSE Diagnostica Senese SpA, Италия), функциональная активность комплемента для определения классического, альтернативного, и маннитол-связывающего лектинового пути (WIESLAB® Complement system Screen, Euro Diagnostica AB, Швеция).

Кроме того, у всех пациентов были обследованы следующие параметры: (i) почечные, печеночные и липидные показатели; (ii) абсолютное количество лимфоцитов CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+CD4+/CD3+CD8+, CD19+, NK CD3–CD56+CD16+ в периферической цельной крови методом проточной цитометрии (BD FACS проточный цитометр Canto II; Biosciences, Сан-Хосе, Калифорния, США); (iii) общий анализ крови (нейтрофилы, тромбоциты, соотношение моноцитов к лимфоцитам).

Статистический анализ

Описательная статистика представлена средним значением, стандартной ошибкой среднего (SEM) и стандартным отклонением (SD). Значимость всех статистических анализов определялась как $p < 0,05$. Сравнение различных групп проводилось с использованием критерия Вилкоксона для парных выборок, и значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Все статистические анализы были выполнены с использованием статистического программного обеспечения MedCalc версии 22.009 (MedCalc Software Ltd, Acaciaaan, Остенде, Бельгия).

3. Результаты

Клиниметрические данные DAS28, CDAI, HAQ, VAS, общая оценка врача (PGA), количество болезненных и опухших суставов, а также лабораторные параметры на исходном уровне и через 12 недель лечения представлены в таблице 2. В обеих группах пациентов наблюдалось значительное снижение клиниметрических параметров: DAS28, CDAI, количества болезненных и опухших суставов, VAS, PhGA и HAQ. Были выявлены значительные различия по СОЭ ($34,82 \pm 28,17$ против $22,5 \pm 11,6$, $p = 0,02$), СРБ ($0,85 \pm 0,83$ против $0,27 \pm 0,12$, $p = 0,005$), ИЛ-6 ($16,59 \pm 3,4$ против $4,55 \pm 0,8$, $p = 0,049$), suPAR ($6,57 \pm 1,2$ против $4,33 \pm 0,7$, $p = 0,049$), cCLP ($5,72 \pm 2,1$ против $2,05 \pm 0,6$, $p = 0,02$) и PLT/L ($171,05 \pm 11,1$ против $157,44 \pm 10,1$, $p = 0,02$) 0,45) после 12 недель лечения с помощью УПА. Кроме того, были выявлены значительные различия по СОЭ ($36,65 \pm 27,43$ против $32,12 \pm 11,5$, $p = 0,0352$), СРБ ($0,96 \pm 1,27$ против $0,41 \pm 0,11$, $p = 0,039$), ИЛ-6 ($23,2 \pm 3,7$ против $11,78 \pm 1,5$, $p = 0,002$), suPAR ($4,93 \pm 1,45$ против $3,71 \pm 1,1$, $p = 0,0004$), cCLP ($3,72 \pm 1,9$ против $3,10$

$\pm 1,7$, $p = 0,14$), тромбоцитам/л ($176,53 \pm 11,1$ против $154,59 \pm 9,2$, $p = 0,049$) после 12 недель лечения ФИЛ. Различий между двумя группами пациентов в изменениях почечных, печеночных и липидных параметров выявлено не было (данные не показаны).

4. Обсуждение

Наши исследовательские данные показали сходства и различия в двух группах пациентов, получавших лечение УПА и ФИЛ, в отношении выбранных биомаркеров РА. В частности, мы обнаружили, что оба ингибитора JAK-I вызывают снижение уровня циркулирующего ИЛ-6. Снижение уровня ИЛ-6 ожидаемо, поскольку оба ингибитора JAK-I обладают способностью вмешиваться в систему селективности JAK-1. В моделях цельной крови процент ингибирования ИЛ-6 JAK-1/STAT-1 на моноцитах составляет соответственно 53 % для ФИЛ и 69 % для УПА при времени выше IC-50 (концентрация ингибитора-50) 15 и 21 час¹⁶.

Более того, оба ингибитора JAK-I показали снижение уровня suPAR в кровообращении. Действительно, в последние годы протеаза урокиназного активатора плазминогена (uPA) убедительно связана с патогенетическим развитием и прогрессированием повреждения хряща при РА. Эта физиологическая система модулирует продукцию цитокинов, фибринолиз и активацию/миграцию клеток^{17,18}. Каждая из этих активностей инициируется взаимодействием между uPA и его рецептором, uPAR, что приводит к ремоделированию тканей и стимуляции Т-клеток¹⁹. Кроме того, более высокая экспрессия uPA и более низкая экспрессия тканевого активатора плазминогена (tPA) коррелируют с тяжестью заболевания РА²⁰. Более того, взаимодействие uPA/uPAR регулирует функциональность синовиальных клеток, таких как фибробластоподобные синовиоциты (FLS), макрофаги, эндотелиальные клетки и хондроциты, индуцируя выработку различных хемокинов, цитокинов и факторов роста, которые влияют на прогрессирование РА²¹. Экспрессия uPA/uPAR подавляет дифференцировку/образование остеокластов в отсутствие фактора стимуляции колоний макрофагов (M-CSF) посредством повышения активности аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы (AMPK)²². Дальнейшие исследования показали, что uPAR способствует дифференцировке остеокластов посредством PI3K/Akt-зависимого механизма в присутствии фактора стимуляции колоний макрофагов (M-CSF)²³. Кроме того, он может активировать ядерный фактор каппа В (NFκB) и ядерный фактор активатора Т-клеток 1 (Nfatc1)²⁴.

В нашем исследовании, основанном на растущем использовании suPAR в качестве биомаркера для мониторинга системного хронического воспаления (СХВ) [25], мы исследовали эффекты взаимодействия uPA/uPAR в иммунных клетках, участвующих в прогрессировании РА [26]. Было обнаружено, что уровни suPAR в сыворотке коррелируют с активностью заболевания на ранних стадиях РА и отражают повреждение суставов с течением времени [27]. У пациентов, получавших лечение UPA, в отличие от FIL, мы наблюдали снижение уровней cCLP. Связывание с его рецептором TLR-4 определяет через NF-κB и систему Jak/STAT транскрипцию цитокинов TNF, IL-1b, IL-6 и IL-18 [28]. Связь между cCLP и РА является наиболее широко изученной [28], и высокая концентрация cCLP обнаруживается в синовиальной жидкости, полученной из суставов пациентов с РА [29]. Благодаря своей низкой молекулярной

массе (36,5 кДа), он проникает в кровообращение, и обнаружена хорошая корреляция между cCLP и синовиальной оболочкой [30]. Наконец, два метаанализа подтвердили более высокую концентрацию cCLP у пациентов с активным РА и корреляцию с активностью заболевания [31,32], измеренной по DAS28. Кроме того, уровни cCLP были независимо связаны с рентгенологическим прогрессированием РА, а высокие исходные уровни были прогностическими для будущего эрозивного повреждения [33–35].

Уровни cCLP также предсказывали ответ на как метотрексат, так и биологические противоревматические препараты, модифицирующие течение заболевания (bDMARD) [36–39], снижаясь последовательно с успехом лечения [36]. Хурнакова и др. [40] описали cCLP как более чувствительный биомаркер, чем СОЭ и СРБ. Кроме того,

Пациенты, получавшие упадацитиниб				Пациенты, получавшие филготиниб			
	Исходный уровень	3 месяца	p		Исходный уровень	3 месяца	p
N/L (%)	2.18 ± 1.1	2.41 ± 1.0	0.34	N/L %	2.52 ± 1.1	2.50 ± 1.2	0.63
PLT/L (%)	171.05 ± 11.1	157.44 ± 10.1	0.45	PLT/L %	176.53 ± 11.1	154.59 ± 9.2	0.049
M/L (%)	0.26 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.18	M/L %	0.39 ± 0.11	0.28 ± 0.12	0.09
ACPA (UI/mL)	367.42 ± 12.3	436.07 ± 11.2	0.62	ACPA (UI/mL)	397.18 ± 13.5	427.1 ± 11.7	0.46
cCLP (mcg/mL)	5.72 ± 2.1	1.99 ± 0.6	0.029	cCLP (mcg/mL)	3.72 ± 1.9	3.10 ± 1.7	0.14
RF (UI/mL)	189.14 ± 12.1	282.73 ± 8.2	0.61	RF (UI/mL)	230.16 ± 11.7	183.29 ± 12.8	0.08
CL (%)	107.57 ± 11.1	108.67 ± 10.4	0.63	CL (%)	115.54 ± 12.5	107.1 ± 11.5	0.63
MBL (%)	53.45 ± 8.7	48.5 ± 11.6	0.74	MBL (%)	51.4 ± 9.8	42.41 ± 8.9	0.56
AP (%)	99.22 ± 12.1	96.48 ± 11.7	0.57	AP (%)	94.58 ± 11.6	81.88 ± 11.89	0.11
TNF α (pg/mL)	22.81 ± 2.1	21.91 ± 1.9	0.67	TNF α (pg/mL)	22.09 ± 2.23	31.61 ± 2.11	0.62
CD3+ (cell/mcL)	1517.71 ± 56.7	1574.8 ± 48.9	0.37	CD3+ (cell/mcL)	1260.25 ± 13	1326.76 ± 11	0.33
CD3+CD4+ (cell/mcL)	1053.94 ± 30.5	1079.58 ± 40.5	0.67	CD4+ (cell/mcL)	869.54 ± 45.7	907.18 ± 34.8	0.27
CD3+CD8+ (cell/mcL)	453.97 ± 18.9	477.73 ± 11.8	0.37	CD8+ (cell/mcL)	388.68 ± 18.7	413.06 ± 16.9	0.62
CD56+ (cell/mcL)	258.51 ± 11.8	243.57 ± 10.7	0.76	CD56+ (cell/mcL)	254.79 ± 11.7	254.41 ± 10.9	0.56
CD19+ (cell/mcL)	184.47 ± 16.2	179.08 ± 12.6	0.04	CD19+ (cell/mcL)	126.32 ± 18.6	132.76 ± 16.8	0.24
IL-6 (pg/mL)	16.59 ± 3.4	4.55 ± 0.8	0.049	IL-6 (pg/mL)	23.2 ± 3.7	11.78 ± 1.5	0.002
suPAR (ng/mL)	6.57 ± 1.2	4.33 ± 0.7	0.049	suPAR (ng/mL)	4.93 ± 1.45	3.71 ± 1.1	0.0004
ESR (mm/hr)	34.82 ± 28.17	22.5 ± 11,6	0.02	ESR (mm/hr)	36.65 ± 27.43	32.12 ± 11.5	0.0352
CRP (mg/dL)	0.85 ± 0.83	0.27 ± 0.12	0.005	CRP (mg/dL)	0.96 ± 1.27	0.41 ± 0.11	0.039
DAS28	4.39 ± 0.29	2.7 ± 0.12	0.0001	DAS28	4.50 ± 0.38	2.78 ± 0.18	0.0001
CDAI	19.11 ± 3.08	9.12 ± 2.1	0.0001	CDAI	19.17 ± 2.77	13.18 ± 1.21	0.0001
VAS	33.52 ± 6.45	16.66 ± 3.3	0.0001	VAS	33.47 ± 7.75	11.18 ± 3.32	0.0001
PhGA	33.52 ± 6.45	14.84 ± 4.4	0.0001	PhGA	31.73 ± 6.50	13.53 ± 4.2	0.0001
HAQ	1.19 ± 0.25	0.6 ± 0.2	0.0001	HAQ	1.11 ± 0.25	0.69 ± 0.2	0.0001
NTJ	6.05 ± 0.91	1.6 ± 0.2	0.0001	NTJ	6.13 ± 1.05	2.12 ± 0.3	0.0001
NSJ	3.94 ± 0.34	1.06 ± 0.3	0.0001	NSJ	4.04 ± 0.47	1.65 ± 0.32	0.0001

Таблица 2. Клинические и лабораторные биомаркеры на исходном уровне и после 12 недель лечения UPA и FIL

CL — классический путь; MBL — маннит-связывающий лектин; AP — альтернативный путь.

использование СРБ в качестве воспалительного биомаркера затруднено у пациентов, получающих терапию, блокирующую ИЛ-6 (например, ТЦЗ), поскольку выработка СРБ печенью стимулируется ИЛ-6, что делает сCLP полезным альтернативным биомаркером, превосходящим СОЭ и СРБ по диагностической эффективности. В соответствии с этими результатами было высказано предположение, что включение сCLP в качестве воспалительного маркера улучшит диагностическую эффективность при диагностике РА [41]. Беттнер и др. [42] продемонстрировали, что добавление высоких уровней сCLP к положительным результатам РФ и АСРА привело к высокой положительной прогностической ценности (т.е. 53%) для развития РА в течение 3 лет или менее, что может иметь решающее значение в профилактике РА.

У наших пациентов мы также оценивали Системный индекс воспаления [43], индекс активности заболевания, который продемонстрировал изменения в группах пациентов с РА, получавших лечение тофацитинибом и барицитинибом [44]. Только в группе пациентов, получавших лечение FIL, наблюдалось снижение соотношения PLT/L. Предыдущие исследования сообщали о значительно более высоком количестве тромбоцитов в синовиальной жидкости пациентов с РА по сравнению с пациентами с остеоартритом. Также наблюдались значительные положительные корреляции между количеством тромбоцитов и общим количеством лейкоцитов, количеством нейтрофилов, активностью фосфатазы и 5-нуклеотидазы, а также показателями повышенной активности заболевания [45]. Кроме того, в недавних отчетах было задокументировано обилие тромбоцитарных микрочастиц в синовиальной жидкости пациентов с РА [45]. Эти микрочастицы могут вызывать высвобождение фибробластоподобными синовиоцитами провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИЛ-8 [45]. Можно предположить, что селективность FIL по отношению к JAK-1 по сравнению с IL-6 с уменьшенным воздействием на JAK-2 может привести к снижению этого соотношения из-за действия FIL на лимфоциты в отсутствие тромбоцитемии, вызванной селективностью по отношению к JAK-2 [16]. Никакие другие лабораторные параметры, растворимые и клеточные биомаркеры не были существенно изменены при лечении двумя ингибиторами JAK.

5. Выводы

В свете имеющихся данных, это первое исследование, оценивающее поведение биомаркеров в ответ на ингибиторы JAK. Эти биомаркеры могут отражать экспрессию двух различных патофенотипов ревматоидного артрита, направляя действие FIL

к лимфоцитарно-дефицитной форме, а UPA — к миелоидной форме ревматоидного артрита. Таким образом, исходные уровни suPAR и сCLP могут определять выбор терапии с использованием UPA или FIL.

Доступность данных и материалов

Данные, подтверждающие результаты данного исследования, доступны по обоснованному запросу у соответствующих авторов А.А. и Э.Р.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *Journal of the American Medical Association*. 2018; 320: 1360–1372.
2. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Research*. 2018; 6: 15.
3. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmunity Reviews*. 2021; 20: 102776.
4. Ruaro B, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C, Ghio M, Serio C, et al. Dickkopf-1 (Dkk-1) serum levels in systemic sclerosis and rheumatoid arthritis patients: correlation with the Trabecular Bone Score (TBS). *Clinical Rheumatology*. 2018; 37:3057–3062.
5. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care & Research*. 2011; 63 Suppl 11: S14–S36.
6. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010; 69: 964–975.
7. van der Heijde DM, van 't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *The Journal of Rheumatology*. 1993; 20: 579–581.
8. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2003; 42: 244–257.
9. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)*. 2017; 389: 2338–2348.
10. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)*. 2017; 389:2328–2337.
11. Angelini J, Talotta R, Roncato R, Fornasier G, Barbiero G, Dal Cin L, et al. JAK-Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Focus on the Present and an Outlook on the Future. *Biomolecules*. 2020; 10: 1002.
12. Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R. JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: An Evidence-Based Review on the Emerging Clinical Data. *Journal of Inflammation Research*. 2020; 13: 519–531.
13. Mahler M, Martinez-Prat L, Sparks JA, Deane KD. Precision medicine in the care of rheumatoid arthritis: Focus on prediction and prevention of future clinically-apparent disease. *Autoimmunity Reviews*. 2020; 19: 102506.
14. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism*. 2010; 62: 2569–2581.
15. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2005; 23: S100–S108.
16. Traves PG, Murray B, Campigotto F, Galien R, Meng A, Di Paolo JA. JAK selectivity and the implications for clinical inhibition of pharmacodynamic cytokine signalling by filgotinib, upadacitinib, tofacitinib and baricitinib. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021; 80: 865–875.
17. Mahmood N, Mihalciu C, Rabbani SA. Multifaceted Role of the Urokinase-Type Plasminogen Activator (uPA) and Its Receptor (uPAR): Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Applications. *Frontiers in Oncology*. 2018; 8: 24.
18. Kwieciński J, Josefsson E, Jin T. Fibrinolysis is down-regulated in mouse collagen-induced arthritis, but its normalization does not alleviate the course of disease. *Inflammation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society ... [et Al.]*. 2011; 60: 1021–1029.
19. Roday HK, Smits HH, Van Muijen GN, Pruszczynski MS, Dolhain RJ, Van Langelaan EJ, et al. Difference in expression of the plasminogen activation system in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *British Journal of Rheumatology*. 1996; 35: 416–423.
20. Busso N, Péclat V, So A, Sappino AP. Plasminogen activation in synovial tissues: differences between normal, osteoarthritis, and rheumatoid arthritis joints. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1997; 56: 550–557.

21. Almholt K, Hebsgaard JB, Nansen A, Andersson C, Pass J, Rønø B, et al. Antibody-Mediated Neutralization of uPA Proteolytic Function Reduces Disease Progression in Mouse Arthritis Models. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md.: 1950). 2018; 200:957–965.
22. Kanno Y, Ishisaki A, Kawashita E, Kuretake H, Ikeda K, Matsuo O. uPA Attenuated LPS-induced Inflammatory Osteo-clastogenesis through the Plasmin/PAR1/Ca(2+)/CaMKK/AMPK Axis. *International Journal of Biological Sciences*. 2016; 12: 63–71.
23. Thornton CC, Al-Rashed F, Calay D, Birdsey GM, Bauer A, Mylroie H, et al. Methotrexate-mediated activation of an AMPK-CREB-dependent pathway: a novel mechanism for vascular protection in chronic systemic inflammation. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016; 75: 439–448.
24. Kanno Y, Ishisaki A, Miyashita M, Matsuo O. The blocking of uPAR suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation osteoclastogenesis and the resultant bone loss through attenuation of integrin β 3/Akt pathway. *Immunity, Inflammation and Disease*. 2016; 4: 338–349.
25. Rasmussen LJH, Petersen JEV, Eugen-Olsen J. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) as a Biomarker of Systemic Chronic Inflammation. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12: 780641.
26. Benucci M, Damiani A, Russo E, Guiducci S, Li Gobbi F, Fusi P, et al. The Association of uPA, uPAR, and suPAR System with Inflammation and Joint Damage in Rheumatoid Arthritis: suPAR as a Biomarker in the Light of a Personalized Medicine Perspective. *Journal of Personalized Medicine*. 2022; 12: 1984.
27. Enocsson H, Lukic T, Ziegelsch M, Kastbom A. Serum levels of the soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) correlates with disease activity in early rheumatoid arthritis and reflects joint damage over time. *Translational Research: the Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2021; 232: 142–149.
28. Inciarte-Mundo J, Frade-Sosa B, Sanmartí R. From bench to bedside: Calprotectin (S100A8/S100A9) as a biomarker in rheumatoid arthritis. *Frontiers in Immunology*. 2022; 13:1001025.
29. Carrión M, Juarranz Y, Martínez C, González-Álvaro I, Pablos JL, Gutiérrez-Cañas I, et al. IL-22/IL-22R1 axis and S100A8/A9 alarmins in human osteoarthritic and rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Rheumatology* (Oxford, England). 2013; 52:2177–2186.
30. Hammer HB, Kvien TK, Glennås A, Melby K. A longitudinal study of calprotectin as an inflammatory marker in patients with reactive arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 1995; 13: 59–64.
31. Abildtrup M, Kingsley GH, Scott DL. Calprotectin as a biomarker for rheumatoid arthritis: a systematic review. *The Journal of Rheumatology*. 2015; 42: 760–770.
32. Bae SC, Lee YH. Calprotectin levels in rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity: a meta analysis. *Postgraduate Medicine*. 2017; 129: 531–537.
33. García-Arias M, Pascual-Salcedo D, Ramiro S, Ueberschlager ME, Jermann TM, Cara C, et al. Calprotectin in rheumatoid arthritis: association with disease activity in a cross-sectional and a longitudinal cohort. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2013; 17: 49–56.
34. Chen YS, Yan W, Geczy CL, Brown MA, Thomas R. Serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and of S100 proteins are associated with inflammatory, autoantibody, and classical risk markers of joint and vascular damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2009; 11:R39.
35. Hammer HB, Ødegård S, Syversen SW, Landewé R, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Calprotectin (a major S100 leucocyte protein) predicts 10-year radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010; 69: 150–154.
36. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, Thurlings RM, Wijbrandts CA, Foell D, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015; 74: 499–505.
37. Nordal HH, Brokstad KA, Solheim M, Halse AK, Kvien TK, Hammer HB. Calprotectin (S100A8/A9) has the strongest association with ultrasound-detected synovitis and predicts response to biologic treatment: results from a longitudinal study of patients with established rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2017; 19: 3.
38. Andrés Cerezo L, Mann H, Pecha O, Pleštilová L, Pavelka K, Vencovský J, et al. Decreases in serum levels of S100A8/9 (calprotectin) correlate with improvements in total swollen joint count in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2011; 13: R122.
39. Tweehuysen L, den Broeder N, van Herwaarden N, Joosten LAB, van Lent PL, Vogl T, et al. Predictive value of serum calprotectin (S100A8/A9) for clinical response after starting or tapering anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2018; 4: e000654.
40. Hurnakova J, Hulejova H, Zavada J, Komarc M, Cerezo LA, Mann H, et al. Serum calprotectin may reflect inflammatory activity in patients with active rheumatoid arthritis despite normal to low C-reactive protein. *Clinical Rheumatology*. 2018; 37:2055–2062.

41. Van Hoovels L, Vander Cruyssen B, Bogaert L, Van den Breemt S, Bossuyt X. Pre-analytical and analytical confounders of serum calprotectin as a biomarker in rheumatoid arthritis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2019; 58: 40–49.
42. Bettner LF, Peterson RA, Bergstedt DT, Kelmenson LB, Demoruelle MK, Mikuls TR, et al. Combinations of Anticyclic Citrullinated Protein Antibody, Rheumatoid Factor, and Serum Calprotectin Positivity Are Associated with the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis Within 3 Years. *ACR Open Rheumatology*. 2021; 3: 684–689.
43. Uslu AU, Küçük A, Şahin A, Ugan Y, Yılmaz R, Güngör T, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophillymphocyte ratio and plateletlymphocyte ratio. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2015; 18: 731–735.
44. Choe JY, Kim SK. Association between Hematological Indices and Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Janus Kinase Inhibitors for 24 Weeks. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2022; 58: 426.
45. Zinellu A, Mangoni AA. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Investigation*. 2023; 53: e13877.



West Medica Produktions- und Handels- GmbH
Brown-Boveri-Straße 6, B17-1, 2351 Wiener Neudorf, Austria
tel.: +43 (0) 22 36 89 24 65, fax: +43 (0) 22 36 89 24 64
vienna@westmedica.com, www.westmedica.com

West Medica
ул. Шереметьевская, 85, стр. 5, Москва, 129075
тел.: +7 (495) 787-44-01, горячая линия: +7 (800) 100-14-20
moscow@westmedica.com, www.westmedica.ru