

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАТИНОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕИНФЕКЦИОННОГО УВЕИТА

© 2019 г. А. А. Бирюкова¹, И. В. Ширинский^{2*}

*E-mail: ivan.shirinsky@gmail.com

¹ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Федорова, Новосибирский филиал, Новосибирск, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия

Поступила: 01.03.2019. Принята: 18.03.2019

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (статины) применяются для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и дислипидемии. Иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства статинов и их хорошая переносимость являются обоснованием использования этой группы препаратов при ряде аутоиммунных заболеваний, включая неинфекционный увеит. В статье приводятся данные литературы об использовании статинов при экспериментальных моделях аутоиммунного увеита и об эпидемиологических исследованиях, свидетельствующих о профилактическом действии статинов на развитие увеита у человека. В проведенном нами пилотном рандомизированном открытом исследовании была показана эффективность и безопасность терапии неинфекционного увеита симвастатином в сочетании со стандартной терапией. Заключается, что имеющиеся экспериментальные и клинические данные обосновывают проведение рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования статинов при увеите.

Ключевые слова: ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы, неинфекционный увеит, статины

DOI: 10.31857/S102872210006437-5

Адрес: 630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, д.14, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», лаборатория клинической иммунофармакологии, Ширинский Иван Валерьевич. Тел./факс: +7 (383) 222-26-74, факс +7 (383) 222-70-28
E-mail: ivan.shirinsky@gmail.com

Авторы:

Бирюкова А. А., заочный аспирант, врач-офтальмолог, ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Федорова, Новосибирский филиал, Новосибирск, Россия;

Ширинский И. В., в. н. с., д. м. н., врач-ревматолог, клинический исследователь, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», лаборатория клинической иммунофармакологии, Новосибирск, Россия;

Неинфекционный увеит — это гетерогенная группа заболеваний, общими звеньями патогенеза которых является возникновение аутоиммунного ответа к собственным тканям структур глаза. Распространенность увеитов в общей структуре глазной патологии варьирует в пределах 7–30%. Увеит является причиной 10–15% случаев слепоты в развитых странах.

Основой лечения увеита являются применяемые локально и системно глюкокортикостероиды, противовоспалительные и иммуносупрессивные препараты (метотрексат, азатиоприн, микофенолат мофетил, циклофосфан) [1]. Использование этих групп лекарств сопряжено с развитием ряда побочных эффектов, из которых наиболее серьезными являются повышение риска развития инфекций и злокачественных опухолей.

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метил коэнзим А редуктазы (статины) используются для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и терапии дислипидемии. Показано, что кроме липид-корректирующего действия статины обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами. Плейотропные свойства статинов и их хорошая переносимость обосновывают возможность применения этой группы препаратов при различных аутоиммунных заболеваниях, включая неинфекционный увеит.

В нескольких исследованиях изучалась эффективность статинов при экспериментальном

аутоиммунном увеоретините (ЭАУ) у грызунов. Так, Harry et al показали, что терапия ловастатином приводит к уменьшению выраженности воспаления глаза, снижению проницаемости сосудов сетчатки и ее лейкоцитарной инфильтрации. Эти эффекты аторвастатина сопровождались уменьшением антиген-индуцированной пролиферации Т-клеток и уменьшением продукции $IFN\gamma$ и IL-10 [2]. Kohno et al сравнивали пероральный прием аторвастатина и интраперитонеальное введение ловастати́на у крыс с ЭАУ. Оба препарата уменьшали клинические и гистологические проявления заболевания и приводили к подавлению гиперчувствительности замедленного типа, антиген-индуцированной пролиферации лимфоцитов и продукции ими $IFN\gamma$ [3]. Возможность профилактического действия статинов на развитие увеита продемонстрирована при анализе эпидемиологических данных. Так, Yunker et al в исследовании «случай-контроль» показали тенденцию к уменьшению частоты развития воспалительных заболеваний глаз у людей, принимавших статины (отношение шансов, ОР – 0.5, 95% доверительный интервал, ДИ – 0.2–1.23, $p = 0.13$). При анализе данных «Тихоокеанского Исследования Воспаления Глаза», полученных на 217061 пациенте, было продемонстрировано достоверное уменьшение риска увеита на 48% у больных, принимавших статины (ОШ 0.52, 95% ДИ – 0.29–0.94, $p = 0.03$) [4].

Результаты экспериментальных исследований на животных и эпидемиологические данные послужили обоснованием для проведения нами рандомизированного открытого исследования эффективности и безопасности симвастатина при неинфекционном увеите. Пятьдесят больных были рандомизированы в соотношении 1:1

к приему симвастатина в сочетании со стандартной терапией и к приему одной стандартной терапии в течение двух месяцев. Лечение симвастатином было ассоциировано с достоверно более частым достижением контроля за болезнью (96% в группе симвастатина, 44% – в контрольной группе, $p < 0.01$), уменьшением воспаления в передней камере глаза, улучшением остроты зрения [5].

Таким образом, данные литературы и результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что использование статинов может быть эффективной и безопасной стратегией лечения неинфекционного увеита и обосновывают проведение дальнейших рандомизированных контролируемых исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Durrani K., Zakka F.R., Ahmed M., Memon M., Siddique S.S., Foster C.S. Systemic therapy with conventional and novel immunomodulatory agents for ocular inflammatory disease. *Surv Ophthalmol* 2011, 56(6):474–510.
2. Harry R., Gegg M., Hankey D., Zambarakji H., Pryce G., Baker D., Calder V., Adamson P., Greenwood J. Suppression of autoimmune retinal disease by lovastatin does not require Th2 cytokine induction. *J Immunol* 2005, 174(4):2327–2335.
3. Kohno H., Sakai T., Saito S., Okano K., Kitahara K. Treatment of experimental autoimmune uveoretinitis with atorvastatin and lovastatin. *Exp Eye Res* 2007, 84(3):569–576.
4. Borkar D.S., Tham V.M., Shen E., Parker J.V., Uchida A., Vinoya A.C., Acharya N.R. Association between statin use and uveitis: results from the Pacific Ocular Inflammation study. *Am J Ophthalmol* 2015, 159(4):707–713.
5. Shirinsky I.V., Biryukova A.A., Shirinsky V.S. Simvastatin as an Adjunct to Conventional Therapy of Non-infectious Uveitis: A Randomized, Open-Label Pilot Study. *Curr Eye Res* 2017, 42(12):1713–1718.

USE OF STATINS FOR THE TREATMENT OF NON-INFECTIOUS UVEITIS

© 2019 A. A. Biryukova¹, I. V. Shirinsky^{2*}

*E-mail: ivan.shirinsky@gmail.com

¹S. N. Fyodorov Eye Microsurgery Complex, Novosibirsk Branch, Novosibirsk, Russia;

²Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia

Received: 01.03.2019. Accepted: 18.03.2019

Inhibitors of inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase or statins, are used for the treatment of cardiovascular diseases and dyslipidemia. Immunomodulating and anti-inflammatory properties of statins provide a rationale for their use in various autoimmune diseases including non-infectious uveitis. In this article we present literature data on the use of statins in the experimental models of non-infectious uveitis and on the epidemiological studies showing prophylactic effect of statins against uveitis. In our pilot, open-label, randomized study we demonstrated efficacy and safety of treatment of uveitis with simvastatin in addition to conventional treatment. In conclusion, current data provide a rationale for a randomized, placebo controlled study of statins in uveitis.

Key words: inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase; non-infectious uveitis, statins

Authors:

Biryukova A. A., PhD student, ophthalmologist, S. N. Fyodorov Eye Microsurgery Complex, Novosibirsk Branch, Novosibirsk, Russia; **Shirinsky I. V.**, ✉ leading research scientist, MD, PhD, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia. **E-mail:** ivan.shirinsky@gmail.com