

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
"НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И
КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ"



На правах рукописи

БИРЮКОВА АНАСТАСИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИМВАСТАТИНА, ЕГО
ВЛИЯНИЕ НА ЦИТОКИНОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ У БОЛЬНЫХ
НЕИНФЕКЦИОННЫМ УВЕИТОМ**

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н. Ширинский И.В.

Новосибирск - 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | | |
|-------------|--|-----------|
| I. | СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 4 |
| II. | ВВЕДЕНИЕ | 5 |
| III. | ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ | 12 |
| 1. | ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О НЕИНФЕКЦИОННОМ УВЕИТЕ | 12 |
| 2. | ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗ НЕИНФЕКЦИОННОГО УВЕИТА | 13 |
| | СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ НЕИНФЕКЦИОННОГО УВЕИТА – ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ | 19 |
| 3. | ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ 3-ГИДРОКСИ 3-МЕТИЛКОЭНЗИМА РЕДУКТАЗЫ (СТАТИНОВ) НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ | 23 |
| | <i>Влияние статинов на экспрессию МНС класса II</i> | 25 |
| | <i>Влияние статинов на Treg-лимфоциты</i> | 26 |
| | <i>Влияние статинов на функции Th1 и Th2-лимфоцитов</i> | 27 |
| | <i>Влияние статинов на молекулы адгезии</i> | 28 |
| | <i>Влияние статинов на подвижность и миграцию лейкоцитов</i> | 28 |
| | <i>Влияние на синтез эндотелиальной окиси азота и оксид азота</i> | 29 |
| | <i>Влияние статинов на продукцию цитокинов клетками иммунной системы</i> | 29 |
| | <i>Влияние статинов на микробиом</i> | 30 |
| 4. | ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАТИНОВ ПРИ УВЕИТЕ | 31 |
| 5. | ЦИТОКИНЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ УВЕИТА | 37 |
| 6. | ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 43 |
| IV. | МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 44 |
| V. | РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ | 54 |
| 1. | КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СИМВАСТАТИНА ПРИ УВЕИТЕ | 54 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 2. | ЦИТОКИНЫ СЛЕЗЫ КАК БИОМАРКЕРЫ НЕИНФЕКЦИОННОГО УВЕИТА | 85 |
| a. | <i>Сравнение содержания цитокинов слезы у больных неинфекционным увеитом и здоровых людей</i> | 85 |
| b. | <i>Влияние терапии увеита на содержание цитокинов слезной жидкости, связь изменений концентрации цитокинов с изменениями клинических параметров</i> | 92 |
| c. | <i>Цитокины слезы как предикторы ответа на терапию</i> | 95 |
| d. | <i>ROC-анализ содержания IL-10 в слезной жидкости и вероятности ответа на терапию неинфекционного увеита</i> | 98 |
| 3. | ЦИТОКИНЫ СЫВОРОТКИ КАК БИОМАРКЕРЫ НЕИНФЕКЦИОННОГО УВЕИТА (СУБИССЛЕДОВАНИЕ) | 102 |
| VI. | ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ | 108 |
| | СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 118 |

I. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АсТ аспаратаминотрансфераза

АлТ аланинаминотрансфераза

АИУ аутоиммунный увеит

ACAID anterior chamber-associated immune deviation

ВГД внутриглазное давление

ГКС глюкокортикостероид

ГМГ-КоА – 3-гидрокси-3-метил глутарил коэнзим А

ГТФ гуанидинтрифосфат

ДИ доверительный интервал

ICAM-1 inter-cellular adhesion molecule 1

IL интерлейкин

LFA-1 lymphocyte function-associated antigen 1

МДП мурамилдипептид

МКОЗ максимально скорректированная острота зрения

ММР матриксная металлопротеиназа

мм рт. ст. миллиметров ртутного столба

МНС II major histocompatibility complex II

EULAR – Европейская Противоревматическая лига (European League Against Rheumatism)

CD16+ натуральные киллеры

CD3+ Т-лимфоциты

CD4 + Т-хелперы

CD8+ Т-цитотоксические

Th Т-хелпер

ЭАУ экспериментальный аутоиммунный увеоретинит

II. ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Неинфекционный увеит встречается у 0,03-0,7% населения и является причиной 25% случаев полной потери зрения в общей популяции и причиной 10% случаев слепоты у людей работоспособного возраста [1]. Среди больных с патологией глаз диагноз увеита встречается у 3-30% пациентов, в 30 – 60% случаев увеиты принимают хроническое течение [2].

Неинфекционный увеит представляет собой гетерогенную группу заболеваний с недостаточно изученным патогенезом. Предполагается, что основой развития увеита является возникновение аутоиммунного ответа к некоторым антигенам, находящимся преимущественно внутри глаза. К числу потенциальных аутоантигенов при увеите относят продукты распада меланоцитов или тирозиназо-родственных белков [3; 4], ретинальный аррестин (S-антиген), интерфоторецепторный ретиноид-связывающий белок и родопсин [5]. Появились данные, указывающие на то, что причиной генерации аутореактивных Т-лимфоцитов, вызывающих воспаление внутри глаза могут быть бактериальные антигены при дисбиозе кишечника. Предполагается, что в результате действия аутоантигенов происходит активация клеток врожденного и адаптивного иммунитета и развитие хронического воспаления сосудистой оболочки глаза [1]. Небольшое число исследований, проведенных преимущественно на моделях экспериментального увеита у животных, свидетельствуют о возможном участии в иммунопатогенезе болезни достаточно большого ансамбля клеток и их медиаторов: макрофагов, дендритных клеток, Th1 и Th17- лимфоцитов, CD4+CD25+FOXP3+Treg лимфоцитов, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, компонентов системы комплемента и др. [6–8]. В то же время, предполагается, что некоторые увеиты могут быть отнесены к группе аутовоспалительных заболеваний. В пользу этого предположения свидетельствуют данные о повышенной частоте развития увеитов при моногенных аутовоспалительных заболеваниях, ассоциированных с дефектом

генов и отсутствие в крови этих больных аутоантител или аутореактивных Т-лимфоцитов [9].

Увеит ассоциирован с рядом коморбидных заболеваний, в частности – с группой HLA-B27-зависимых болезней (серонегативные спондилоартриты, неспецифический язвенный колит, болезнь Бехчета, псориатический артрит) [1]. В свою очередь показано, что у больных с анкилозирующим спондилитом наличие увеита связано с повышенной частотой развития атеросклероза и артериальной гипертензии [10]

Основой лечения увеита являются глюкокортикостероиды (ГКС), применяемые локально и системно, противовоспалительные и иммуносупрессивные препараты (метотрексат, азатиоприн, микофенолат мофетил, циклофосфан) [11]. Использование этих групп лекарств сопряжено с развитием ряда побочных эффектов, из которых наиболее серьезными являются повышение риска развития инфекций и злокачественных опухолей [12; 13]. В последние годы появились сообщения о применении у больных увеитами различных биологических препаратов - IFN- β , моноклональные антитела против TNF- α , IL-6, IL-17A [126-135]. Однако недостаточная эффективность и/или высокий риск побочных эффектов, высокая стоимость современных препаратов для лечения увеита ограничивает применение этих средств и обуславливают необходимость поиска новых видов лечения.

Важным фактором для разработки оптимальной стратегии лечения увеита является наличие информативных биомаркеров, позволяющих выявлять пациентов с субклиническим течением увеита, предсказывать ответ на терапию и оценивать выраженность воспаления в передней камере глаза. Показано, что некоторые цитокины водянистой влаги могут быть биомаркерами при увеите. Однако определение содержания цитокинов водянистой влаги технически затруднено, забор образцов приводит к значительному дискомфорту у пациентов. В связи с этим предпринимаются попытки определения биомаркеров в слезной жидкости, получение образцов которой не представляет трудности. В частности показано, что цитокины

слезной жидкости могут быть малоинвазивными биомаркерами при некоторых заболеваниях глаз – синдроме сухого глаза [14], глаукоме [15], а также при некоторых системных болезнях – рассеянном склерозе [16]. Информативность определения цитокинов в слезе как биомаркеров при неинфекционном увеите изучена недостаточно.

Ингибиторы 3-гидрокси 3-метилглутурил коэнзим А редуктазы (статины) широко используются для лечения гиперхолестеринемии и атеросклероза. Помимо липидснижающего действия, статины обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами, не повышая при этом риск развития злокачественных новообразований и инфекций [17; 18]. Эти данные послужили основанием для успешного использования статинов при некоторых аутоиммунных заболеваниях – ревматоидном артрите, псориазе и рассеянном склерозе [19–21].

Эффективность применения статинов при увеитах можно предполагать на основании их плеiotропных и иммуномодулирующих свойств:

- Уменьшение синтеза провоспалительных цитокинов [21]
- Усиление активности Т-регуляторных клеток [22]
- Ингибирование молекул адгезии LFA-1 [23] и ICAM-1 [24; 25], играющих важную роль в прогрессии увеита. Так, высокая эффективность блокады LFA-1 моноклональными антителами была продемонстрирована при экспериментальном аутоиммунном увеите у мышей [26]
- Стероид-сберегающего эффекта при аутоиммунных заболеваниях [27]

Уменьшение воспаления сосудистой оболочки глаза при использовании статинов было продемонстрировано на моделях экспериментального аутоиммунного увеита и ретинита у мышей [14; 15]. Эффективность, безопасность и иммуномодулирующие эффекты статинов при увеите у людей не изучалась.

Таким образом, распространенность хронического увеита и значительное число его неблагоприятных исходов, недостаточная

эффективность и безопасность терапии неинфекционного увеита, данные о противовоспалительных и иммуномодулирующих свойствах статинов, отсутствие малоинвазивных информативных биомаркеров неинфекционного увеита, определили цель и задачи исследования.

Цель исследования

Оценка эффективности и безопасности применения симвастатина при неинфекционном увеите и изучение возможности использования цитокинов слезной жидкости и сыворотки крови как биомаркеров увеита

Задачи исследования

1. Изучить эффективность и безопасность включения симвастатина в стандартную терапию больных неинфекционным увеитом
2. Оценить содержание ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в слезной жидкости здоровых людей и пациентов с увеитом.
3. Изучить связь демографических и клинических показателей больных увеитом с содержанием цитокинов слезной жидкости и сыворотки периферической крови.
4. Оценить влияние терапии неинфекционного увеита на уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в слезной жидкости и в сыворотке ПК.
5. Изучить информативность определения цитокинов слезы и сыворотки как предикторов ответа на терапию увеита.

Научная новизна

Впервые в рандомизированном, контролируемом клиническом исследовании установлено, что дополнительное назначение симвастатина к стандартному лечению больных неинфекционным увеитом приводит к повышению частоты ответа на лечение до 96% случаев к концу 8 недели,

против 44% у больных, получавших лечение только глюкокортикостероидами, снижению активности проявлений заболевания и улучшению остроты зрения. Впервые установлено, что добавление симвастатина способствует более быстрому наступлению клинического эффекта, начало которого регистрируется уже на четвертой неделе лечения у 92% пациентов, а в контрольной группе у 16 % больных. Впервые показано, что сочетанная комбинированная терапия увеита с применением симвастатина оказывает стероид-сберегающий эффект. Впервые выявлено, что у больных неинфекционным увеитом содержание IL-6 и IL-8 в слезной жидкости независимо ассоциировано с продолжительностью болезни и не связано с активностью воспаления. Впервые показано, что терапия увеита не влияет на уровень IL-6, IL-8, IL - 10 в слезе и IL-6, IL-18, TNF α в сыворотке периферической крови.

Теоретическая и практическая значимость.

Результаты исследования расширяют наши представления об ингибиторах ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые помимо липидснижающего действия, при лечении неинфекционного увеита демонстрируют противовоспалительные свойства. Данные, полученные в работе обосновывают положение о том, что изучаемые цитокины в слезе и сыворотке крови нельзя отнести к биомаркерам воспаления и ответа на лечение, поскольку связь цитокинов с основными клиническими характеристиками внутриглазного воспаления и ответом на терапию не установлена. В то же время, IL-8 и IL-10 могут быть биомаркерами продолжительности болезни.

Практическое значение работы заключается в том, что ее результаты обосновывают принципиально новую стратегию лечения аутоиммунных увеитов, основанную на использовании статинов в сочетанной терапии, которая более чем в два раза увеличивает эффективность монотерапии ГКС, значительно ускоряет начало терапевтического действия, обладает стероид-сберегающим эффектом, снижая риск развития нежелательных явлений

приема глюкокортикоидов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Использование симвастатина в сочетании с применением ГКС у больных неинфекционным увеитом значительно повышает эффективность лечения, ускоряет начало проявления эффекта.
2. При неинфекционном увеите содержание ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в слезе и сыворотке ПК не связано с выраженностью воспаления и не предсказывает ответ на лечение.

Апробация работы.

Материалы работы были представлены на Конгрессе Европейской Противоревматической Лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) в 2015 году (Рим, Италия, постер-презентация), IV Объединенном иммунологическом форуме в 2019 году (Новосибирск, Россия), Втором Глобальном Офтальмологическом Саммите (2nd Global Ophthalmology Summit), Амстердам, Нидерланды в 2019 году, а также на "XXII международной медико-биологической научной конференции молодых исследователей "Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье" (Санкт-Петербург) в 2019 году.

Публикации.

По материалам исследования опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых периодических изданиях, определяемых в соответствии с рекомендацией ВАК.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», результатов собственных исследований, отраженных в четырех главах, заключения, выводов и списка литературы. Диссертация

иллюстрирована 5 рисунками и 39 таблицами. Список литературы содержит 240 источников.

III. ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ

1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О НЕИНФЕКЦИОННОМ УВЕИТЕ

Увеитом называется группа гетерогенных заболеваний, характеризующихся выраженным, угрожающим зрению внутриглазным воспалением, поражающим преимущественно сосудистую оболочку глаза (радужку, реснитчатое тело и хориоидеу). При увеите также может развиваться воспаление других структур глаза – сетчатки, зрительного нерва и стекловидного тела.

В соответствии с анатомической локализацией структур глаза выделяют передний, промежуточный, задний увеит и панувеит [28; 29]. Согласно стандартизированной номенклатуре и классификации увеитов (SUN) к передним увеитам относятся ирит, иридоциклит и передний циклит. К промежуточным увеитам относятся парс планит, витреит и задний циклит, к задним увеитам - локальный, мультифокальный и диффузный хориоидит, хориоретинит, ретинит и нейроретинит. Также отдельно выделяют панувеит [30]. По данным Guex-Crosier Y. около 30-60% (в среднем 47%) от всех увеитов приходится на передний увеит, 6-30% (в среднем 21%) на задний увеит, 7-15% (в среднем 12%) занимает промежуточный увеит и 7-69% (в среднем 20%) – на панувеит [31].

В соответствии с этиологией увеит бывает инфекционным и неинфекционным [32; 33]. Неинфекционный увеит – это гетерогенная группа заболеваний, общими звеньями патогенеза которых является возникновение аутоиммунного ответа к собственным тканям структур глаза [1; 32].

Распространенность увеитов в общей структуре глазной патологии варьирует в пределах 7-30% [2]. Заболевание чаще возникает у лиц трудоспособного возраста [34], пик приходится на возрастную группу от 20 до 50 лет, затем распространенность уменьшается [35]. Увеит приводит к снижению качества жизни [36] и развитию инвалидности по зрению в 25-30% случаев [2; 1]. Поражение глаз при увеите может быть односторонним или

двухсторонним и в 10% случаев во всем мире является причиной слепоты. [37–39].

Увеит оказывает значительное экономическое влияние на общество. Так, в США государственные затраты на слепого человека составляют до 12 000\$ в год. Расход на всех инвалидов по зрению в течение года составляет около 242 600 000\$ [40]. По сведениям Adan-Civera A.M. et al. с 2011 года на диагностику и лечение неинфекционного увеита в Испании потрачено 77 834 282 € [41].

2. ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗ НЕИНФЕКЦИОННОГО УВЕИТА

Неинфекционный увеит может быть как самостоятельным заболеванием, так и ассоциироваться с системными аутоиммунными болезнями (серонегативные спондилоартриты, саркоидоз, ювенильный хронический артрит). В нескольких исследованиях была показана связь курения и повышения риска развития увеита и его тяжести [42; 43]

Острый неинфекционный увеит связан с носительством антигена гистосовместимости HLA-B27 [44–46], встречающимся у 50% пациентов [47]. При этом воспаление сосудистого тракта глаза у HLA-B27+ больных может быть как изолированной патологией, так и развиваться на фоне серонегативных спондилоартритов [48; 49].

Увеит может быть первым признаком системного заболевания. Показано, что дебютом саркоидоза в 20-50% случаев является двухсторонний гранулематозный увеит [50–52]. Увеит развивается у 60% больных с болезнью Бехчета [53]. Аутовоспалительные заболевания кишечника, такие как болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, также могут сопровождаться развитием увеита [54–56].

Рассеянный склероз, являющийся органоспецифическим аутоиммунным заболеванием с поражением нервной системы, ассоциирован с увеитом, частота которого варьирует от 0.7% до 30.4% [57]. Продемонстрирована связь увеита с аутоиммунным заболеванием,

поражающим преимущественно кожу - псориазом [58], чаще всего увеит развивается у пациентов с псориатическим артритом [59]. У детей наиболее часто увеит встречается при ювенильном хроническом артрите [60–62].

Увеит может развиваться при некоторых злокачественных новообразованиях (уvealная меланома, лимфома, ретинобластома и метастазы, подчас маскируя основное заболевание. Такие увеиты получили название "синдром маскарада" [63; 64].

Патогенез неинфекционного увеита изучен недостаточно. Изменения при неинфекционном увеите ограничены преимущественно тканями глаза, что обуславливает необходимость оценки, в первую очередь, событий, происходящих *in situ*. Однако, уязвимость структуры глазных тканей значительно ограничивает использование инвазивных методов получения образцов тканей, препятствуя исследованию патогенетических механизмов, лежащих в основе неинфекционного увеита.

В связи с обсуждением иммунопатогенеза неинфекционного увеита уместно упомянуть о феномене иммунной привилегии. История изучения этого феномена началась в 1870 году, когда van Doogemaal обнаружил, что при введении опухолевых клеток в переднюю камеру глаза идет развитие опухоли, в то время как роста опухоли не наблюдается при инъекции опухолевых клеток в другие ткани [65]. Причины этого явления оставались непонятными до 50-х годов 20 века, пока Питер Медавэр не сформулировал концепцию «иммунопривилегированного органа» [66].

В соответствии с представлениями Медавара иммунная привилегия является эволюционной адаптацией, направленной на защиту особо уязвимых органов от избыточного воспаления, которое может приводить к нарушению функции органа и существенно уменьшать шансы организма на выживание. К иммунопривилегированным органам относятся глаз, головной мозг, плацента и яички [66].

У глаза существует, по меньшей мере, четыре эшелона защиты от нежелательного воспаления. Первая линия защиты представлена

гематоофтальмическим барьером, вторая – мембрано-связанными ингибиторами различных белков, третья – проапоптогенными молекулами внутри глаза, четвертая – различными механизмами формирования системной иммунологической толерантности. Современное понимание иммунной привилегированности основано на концепции иммунной девиации, ассоциированной с передней камерой глаза (anterior chamber-associated immune deviation, ACAID). В основе этой концепции лежат наблюдения Kaplan и Streilein, которые инъецировали аллогенные парентеральные лимфоциты в переднюю камеру глаз гибридных крыс F1 [67; 68]. Неожиданно для исследователей, после инъекций у мышей развивалась спленомегалия, что свидетельствовало о попадании аллогенных лимфоцитов в циркуляцию. В тоже время наблюдалась более длительное выживание аллогенных кожных трансплантатов от того же донора, лимфоциты которого вводились мышам. Эти и последующие наблюдения позволили прийти к выводам, что попадание целого ряда антигенов (аллоантигенов, опухолеспецифических антигенов, растворимых белков, гаптенов и вирусных антигенов) в переднюю камеру глаза приводит к развитию системной толерантности к данным антигенам. Это явление получило название ACAID. Последующие работы привели к более глубокому пониманию клеточных и молекулярных механизмов феномена ACAID [69]. ACAID может быть индуцирована у приматов, крыс и мышей. Описана антиген-специфическая ACAID к антигену сетчатки IRBP у грызунов. Установлено, что введение IRBP в переднюю камеру глаза мышей, с последующей системной иммунизацией, экспериментальный аутоиммунный увеоретинит не развивается [70].

Считается, что более глубокое понимание механизмов ACAID может привести к развитию новых методов лечения увеита, направленных на восстановление и поддержание иммунологической толерантности.

Все виды увеита характеризуются наличием воспалительного инфильтрата, который врачи-офтальмологи могут наблюдать и количественно оценивать с помощью биомикроскопии [30].

Клинический фенотип неинфекционного внутриглазного воспаления воспроизводится на экспериментальных моделях у животных с использованием аутоантигена в качестве триггера. Изучение модели у животных позволяет предположить аутоиммунный характер воспаления. Однако, в отличие от других классических аутоиммунных заболеваний, при неинфекционном увеите не всегда присутствуют в периферической крови серологические маркеры [5].

Наиболее распространенной моделью увеита у животных является экспериментальный аутоиммунный увеоретинит (ЭАУ) [71]. Первоначально он был описан у морских свинок и впоследствии индуцирован у крыс и мышей. Чувствительность животных к развитию ЭАУ зависит от линии животных и их МНС-гаплотипа. В частности, крысы линии Льюис и мыши линии B10 и BL/6 более подвержены агрессивному монофазовому течению болезни. Классический ЭАУ индуцируется иммунизацией антигенами сетчатки, растворенными в полном адьюванте Фрейнда. В последнее время были предложены другие модели ЭАУ у мышей - использование трансгенной экспрессии протеина сетчатки (RBP-3) или неоантигенов (HEL) с или без TCR-трансгенных Т-клеток [72–74]. Клинические и гистологические характеристики этих моделей ЭАУ очень похожи на неинфекционный увеит у человека [75].

До сих пор неясно, что является триггером воспаления при увеите у человека. Несмотря на отсутствие признаков инфекции, экспериментальные данные свидетельствуют о триггерной роли бактериальных продуктов. Так передний увеит может быть индуцирован путем инъекции эндотоксина (липополисахарида) подкожно, внутривенно или внутриперитонеально [76; 77]. Другие бактериальные продукты, включая мурамилдипептид (МДП) также обладают способностью вызывать внутриглазной воспалительный ответ [78]. Показана важная роль активации клеток врожденного иммунитета и инфламасом с помощью NOD [79]. Обсуждается влияние ряда потенциальных аутоантигенов в инициации аутоиммунного процесса при неинфекционном

увеите. К их числу относят продукты распада меланоцитов или тирозиназородственных белков [3; 4], ретинальный аррестин (S-антиген), интерфоторецепторный ретиноид-связывающий белок и родопсин [5].

Эти экспериментальные данные позволяют предполагать, что инфекция может играть прямую или косвенную роль в развитии многих разновидностей неинфекционного или недифференцированного увеита. В частности, появились данные, указывающие на то, что причиной генерации аутореактивных Т-лимфоцитов, вызывающих воспаление внутри глаза, являются бактериальные антигены при дисбиозе кишечника. Это позволило некоторым авторам говорить о патогенетической роли оси кишечник-глаз при увеите [9].

Показано, что характер иммунного ответа при воспалительных заболеваниях передней камеры глаза зависит от сочетания различных субпопуляций Т-лимфоцитов в инфильтрате [6; 7; 80]. Причем ведущую роль в развитии воспаления и его хронизации играют ретинальные антиген-специфические CD4⁺ Т-клетки [3].

У мышей отсутствие дифференцировки CD4⁺ Т-клеток в Th-17-лимфоциты предотвращает развитие заднего ЭАУ [81]. Кроме того, у CD4⁺ Т-клеток, выделенных от мышей с ЭАУ, продемонстрирована высокая экспрессия рецептора DR3, способствующего повышению продукции IL-17 [82] и ассоциированного с повышенной концентрацией IL-17A в сыворотке ПК [83]. В другом исследовании было показано, что Th17-лимфоциты участвуют в конечной фазе развития экспериментального АУ у мышей. Показано, что блокада IFN- γ и IL-4 приводит к обострению ЭАУ и увеличению продукции IL-17, а дефицит IL-17 вызывает снижение активности ЭАУ [84].

В последние годы высказывается предположение, что часть увеитов может быть отнесена к аутовоспалительным заболеваниям. На это указывает частая встречаемость увеитов при моногенных аутовоспалительных

заболеваниях, отсутствие выявления аутоантител или аутореактивных Т-лимфоцитов в ПК [9].

Важную роль в патогенезе увеита играют регуляторные (CD4+CD25+FOXP3+ Treg) Т-лимфоциты. Показано, что увеличение активности Treg при ЭАУ у мышей ассоциировано с уменьшением воспаления и выздоровлением [85]. Кроме того, показано уменьшение содержания CD4+CD25+FOXP3+ Treg в периферической крови при активном увеите у людей и повышение концентрации этих клеток при клиническом улучшении на фоне терапии [86].

На экспериментальных моделях увеита продемонстрировано, что в развитии воспаления участвует система комплемента и регуляторные белки комплемента, такие как белок Crry. Антитела к фактору В предотвращают развитие переднего ЭАУ у мышей, ингибируют специфические CD4+ *in vitro* и снижают уровень TNF - α и продукцию ИФН- γ [87]. У крыс ингибирование комплемента рекомбинантным Crry, связанным с Fc-фрагментом иммуноглобулина G (Crry-Ig) приводит к уменьшению содержания C3, хемокинов, ИФН- γ и молекул адгезии (ICAM-1, LECAM-1 и IP-10) внутри глаза у и способствует улучшению течения переднего ЭАУ [88].

Молекулы адгезии способствуют миграции Т-клеток в сосудистую оболочку глаза через гематоофтальмический барьер. Об этом свидетельствуют результаты исследования эффективности использования моноклональных антител против ICAM-1, LFA-1 [89], VLA-4 и VCAM-1 [90] и пептида, ингибирующего анти- α 4-интегрин [91], предотвращающих развитие ЭАУ.

Роль В-лимфоцитов при аутоиммунном увеите изучена недостаточно [92]. Было показано, что терапия моноклональными антителами к CD20 (ритуксимаб) приводит к уменьшению количества В-лимфоцитов и может быть эффективным методом лечения пациентов с хроническим передним увеитом, устойчивым к кортикостероидам и традиционной иммуносупрессивной терапии [93], а также при увеитах, ассоциированных с болезнью Бехчета [94] и ювенильным артритом [95]. Обсуждаются разные

механизмы действия анти-В-клеточной терапии увеита: подавление антиген-презентирующей функции В-лимфоцитов, уменьшении синтеза ими провоспалительных цитокинов, продукции антител [96].

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ НЕИНФЕКЦИОННОГО УВЕИТА – ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Революция в лечении неинфекционных увеитов наступила 1964 г, когда в лечении стали активно использоваться ГКС. Препараты этой группы и по сей день продолжают применяться в лечении воспалительных заболеваний глаз в виде локальной и системной терапии [97–99].

С 1970-х годов в лечении двусторонних рецидивирующих, угрожающих зрению увеитов с поражением задних отделов глаза используются различные противовоспалительные и иммуносупрессивные препараты - метотрексат, азатиоприн, циклоспорин и другие. Терапия перечисленными препаратами позволяет достаточно быстро добиться противовоспалительного эффекта с сохранением структур глаза и улучшением зрительной функции [100; 11]. Однако лечение сопряжено с развитием ряда побочных эффектов, из которых наиболее серьезными являются повышение риска развития инфекций [12] и злокачественных опухолей [13].

В настоящее время появилась новая стратегия терапии увеитов – использование генноинженерных биологических препаратов, механизм действия которых основан на точечном воздействии на различные провоспалительные цитокины [101–103], более подробно о них будет сказано ниже.

Лечение увеитов остается трудной задачей, что обусловлено гетерогенностью этой группы заболеваний, недостатком терапевтических рекомендаций, а также небольшим количеством рандомизированных контролируемых клинических испытаний [104].

В стандарты лечения увеита входит применение системных и местных ГКС в виде инстилляции капель, субконъюнктивальных и пареоорбитальных

инъекций. Однако использование этой группы препаратов может приводить к ряду системных и интраокулярных осложнений.

Катаракта и глаукома впервые были описаны как побочные эффекты системной терапии ГК еще в 1953 году [105; 106]. Воздействие ГКС может вызвать развитие стероидной глаукомы, приводящей к ухудшению зрения, значительной потере трудоспособности и повышению затрат системы здравоохранения [107].

В исследовании Daniel et al. показано, что применение системных стероидов повышает внутриглазное давление (ВГД) при приеме перорального ГКС в дозе больше, чем 7,5 мг преднизолонового эквивалента в сутки. Действие локальной терапии стероидами на ВГД зависит от дозы и лекарственной формы, наименьшее повышение ВГД наблюдается при использовании капель, инъекции ГКС приводят к двукратному увеличению риска [108].

С 2005 года в клинической практике используются интравитреальные импланты флуоцинолона ацетонида с замедленным высвобождением [109–111]. В 2008 году были опубликованные данные 3-летнего многоцентрового рандомизированного исследования, показавшего снижение риска рецидива увеита с 62% (в течение 1 года до имплантации) до 4, 10 и 20% в течение 1-, 2- и 3-летних периодов после имплантации, соответственно [112]. Однако использование интравитреальных имплантантов также приводит к увеличению ВГД, около 40% пациентов с течением времени нуждаются в дополнительной терапии [108; 112].

Еще одним осложнением от использования ГКС является развитие задней субкапсулярной катаракты [105; 113], частота которой может достигать 35% [114].

Лечение увеитов ГКС также приводит к развитию ряда системных побочных эффектов - гипергликемии, сахарного диабета, язвенной болезни желудка и кишечника, тромбоэмболии, остеопороза и инфекций [115; 116; 117].

Эффективность метотрексата при увеите была показана в ряде исследований [118; 119]. Так, в работе Samson C.M. et al. продемонстрировано достижение контроля за воспалением у 76,2% больных, стероид-сберегающий эффект наблюдался у 56% пациентов, улучшение остроты зрения - у 90% пациентов [119]. В исследовании Rathinam S.R. et al. прием метотрексата в течении 6 месяцев был ассоциирован с достижением контроля за глазным воспалением у 66,7% больных [118]. Обоими авторами зарегистрирован ряд нежелательных явлений, связанных с приемом метотрексата - повышение активности печеночных ферментов у 18% и 13% больных, серьезные нежелательные явления развились у 8,1% и 2,8% больных соответственно [119; 118].

Для лечения увеитов используется также различные биологические препараты - интерферон IFN- β , моноклональные антитела против TNF- α , IL-6, IL-17A.

В рандомизированном, контролируемом клиническом исследовании, сравнивавшем применение IFN- β с метотрексатом при увеите, показано более выраженное улучшение максимально коррегируемой остроты зрения и снижение макулярного отека в группе пациентов получавших IFN- β [120].

В другом исследовании показано, что лечение увеита ингибитором TNF- α инфликсимабом приводит к значительному уменьшению как среднего числа рецидивов болезни, так и средней суточной дозы принимаемых ГКС. Однако это различие не сохранялось в течение периода наблюдения после лечения, что позволяет предположить, что для поддержания клинического эффекта могут потребоваться дальнейшие инфузии препарата [121]. В многоцентровом проспективном исследовании, посвященном изучению эффективности инфликсимаба у 48 пациентов с увеоретинитом, связанным с болезнью Бехчета, было показано, что при продолжении терапии инфликсимабом в течение 1 года только у 69% больных не развились рецидивы увеита [122].

Адалимумаб представляет собой полностью гуманизированное моноклональное антитело, которое блокирует TNF- α . В многоцентровом открытом исследовании, показано существенное снижение частоты рецидивов переднего увеита на 51% у 1250 пациентов с активным анкилозирующим спондилитом [123].

В ходе клинических испытаний и последующего наблюдения за больными были выявлены различные побочные эффекты терапии ингибиторами TNF- α , такие как реакции в месте инъекции [124], инфузионные реакции [125], а также снижение количества нейтрофилов периферической крови [126]. Ряд исследований показал увеличение риска развития бактериальных инфекций на фоне лечения ингибиторами TNF- α [127; 128].

Секукинумаб является гуманизированным моноклональным антителом к IL-17A. В многоцентровом рандомизированное плацебо-контролируемом исследовании (SHIELD), оценивали частоту рецидивов увеита во время отмены сопутствующих иммуносупрессивных препаратов у пациентов с задним или панuveитом, связанным с болезнью Бехчета. Терапия секукинумабом не уменьшала частоту рецидивов по сравнению с плацебо [129]. Два других многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых испытания секукинумаба у пациентов с активным неинфекционным увеитом, но без болезни Бехчета (INSURE) и у пациентов с неактивным неинфекционным увеитом без болезни Бехчета (ENDURE) были прекращены на ранней стадии из за отсутствия клинического эффекта изучаемого препарата [129]. Авторы пришли к выводу о том, что вмешательства, направленные на IL-17, не являются перспективной стратегией лечения увеитов. Важно отметить, что используемые в настоящее время препараты для лечения увеитов появились не в результате специальных исследований, посвященных увеиту и открытию новых мишеней, а заимствованы из других областей медицины, в частности, ревматологии.

Недостаточная эффективность и/или высокий риск побочных эффектов, высокая стоимость современных препаратов для лечения увеита

обуславливают необходимость поиска новых видов лечения. Такими препаратами могут быть ингибиторы 3-гидрокси 3-метил Коэнзим А редуктазы (статины), благодаря наличию у них иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств и достаточно хорошей переносимости.

Следующая глава обзора будет посвящена обоснованию использования статинов при аутоиммунных заболеваниях, в частности при неинфекционном увеите.

3. ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ 3-ГИДРОКСИ 3-МЕТИЛКОЭНЗИМ А РЕДУКТАЗЫ (СТАТИНОВ) НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Ингибиторы 3-гидрокси 3-метилглутурил коэнзим А редуктазы (статины) широко используются для лечения гиперхолестеринемии и атеросклероза. История их создания началась в начале 50-х годов, когда ученые впервые попытались создать липидснижающий препарат. Для этого они синтезировали α -аминомасляную кислоту, которая устойчиво замедляла скорость включения ацетата в холестерин. В 1980 году был создан мевинолин (ловастатин), ставший первым зарегистрированным статином.

Статины блокируют путь 1-мевалоната и уменьшают содержание фарнезила пиррофосфата (ФПФ) и геранилгеранил пиррофосфата (ГГПФ) (рисунок 1).

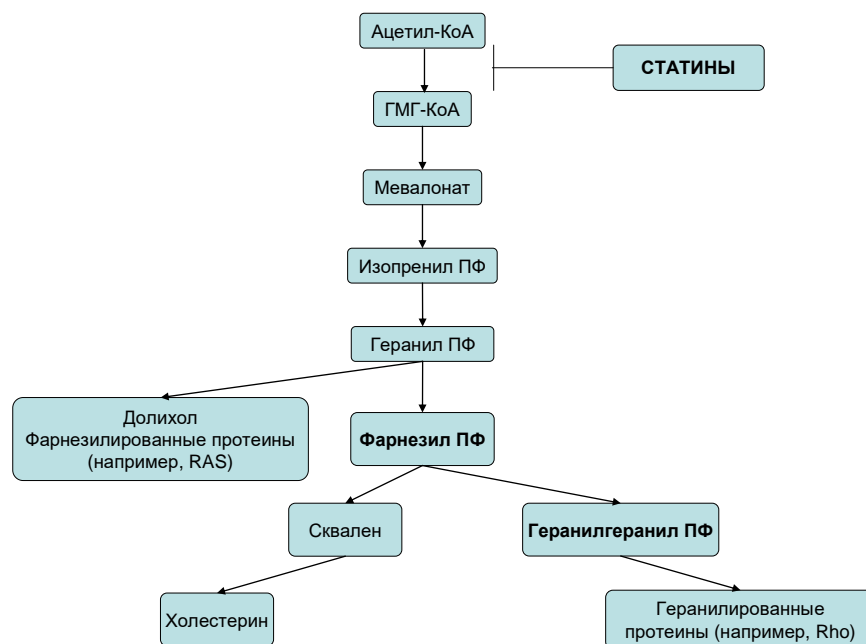


Рисунок 1. Действие статинов на мевалонатный путь.

ФПФ и ГГПФ осуществляют посттрансляционную модификацию белков, называемую пренилированием. Пренилирование белков играет важную роль в функционировании клеток иммунной системы. Кроме уменьшения пренилирования белков, статины могут напрямую влиять на экспрессию генов [130] и метаболизм клеток [131]. Статины влияют на различные звенья иммунного ответа, включая передачу сигнала внутри Т-лимфоцитов, презентацию антигена, миграцию клеток иммунной системы, и продукцию ими цитокинов. Также описано адьювантное действие статинов при применении вакцин [132] (рисунок 2).



Рисунок 2. Основные молекулярные пути действия статинов на клетки иммунной системы.

В последующих разделах обзора более подробно будет рассмотрено влияние эффектов статинов на иммунную систему.

Влияние статинов на экспрессию МНС класса II

Статины угнетают экспрессию главного комплекса гистосовместимости класса II (МНС II) путем ингибирования трансаактиватора класса II на антигенпрезентирующих клетках, таких как дендритные клетки, что уменьшает презентацию антигена Т-клеткам [133]. В исследовании Yilmaz A. et al. показано, что статины ингибируют ИНФ- γ -индуцированную экспрессию МНС II. Статины также снижают экспрессию костимулирующих молекул HLA-DR, CD40, CD80 и CD86 на дендритных клетках [134]. Другие эффекты статинов на дендритные клетки включают замедление их созревания, нарушение фагоцитоза и эндоцитоза антигенов и подавление образования иммунологических синапсов [134; 135]. Уменьшение презентации антигена при использовании статинов приводит к снижению активации Т-клеток, что позволяет предположить терапевтическую роль этой группы препаратов при

заболеваниях, опосредованных Т-лимфоцитами, в частности, при неинфекционном увеите.

Влияние статинов на Treg-лимфоциты

Показано, что прием статинов здоровыми людьми приводит к повышению содержания циркулирующих CD4⁺ FOXP3⁺ Т-регуляторных клеток. Предполагается, этот эффект статинов обусловлен ингибированием геранилгеранилирования, приводящем к повышению экспрессии SOCS3 (супрессор передачи сигналов цитокинов 3) и подавлению пути IL-6/STAT-3, эти события способствуют дифференцировке Т-клеток в Tregs [22].

Chen et al. показали, что терапия обработанными аторвастатином дендритными клетками, презентирующими миелин, приводит к клиническому улучшению при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите у мышей. Это сопровождается уменьшением содержания Th17-лимфоцитов и увеличением количества Т-регуляторных клеток [136].

Краткосрочное лечение аторвастатином у пациентов с острой коронарной недостаточностью приводит к увеличению содержания CD4⁺CD25⁺ Treg и уменьшению ингибирующего действия Treg на пролиферацию Т-лимфоцитов. Одновременно происходит снижение содержания провоспалительных цитокинов (IFN- γ) и повышение уровня противовоспалительных цитокинов (IL-10 и TGF- β 1) в сыворотке ПК [137].

Xiao et al. продемонстрировали, что лечение симвастатином приводит к увеличению экспрессии Foxp3 и накоплению Tregs в атеросклеротических бляшках у мышей. Кроме того, лечение симвастатином увеличивает экспрессию мРНК, продукцию белка IL-4 и уменьшает продукцию IL-1 β , IFN- γ и IL-17 в бляшках. Следовательно, активация Treg может быть одним из механизмов анти-атерогенного действия статинов [138].

Rodriguez-Perea A. et al. оценивали влияние аторвастатина в разных дозировках на экспрессию маркеров активации, продукцию цитокинов и внутриклеточный приток кальция в Т-регуляторных клетках. Показано, что

использование аторвастатина в высоких дозах приводит к снижению активности Т-регуляторных клеток и уменьшает экспрессию ими FoxP3, PD-1 и CTLA-4 [139].

Было продемонстрировано, что при бронхиальной астме у мышей внутрибрюшинное введение аторвастатина (40 мг/кг) в течение 7 или 15 дней увеличивает количество Т-регуляторных клеток в лимфатических узлах средостения и содержание IL-10 в легких. Выявлено снижение концентрации специфических IgE и Th2-цитокинов в тканях легких, результатом чего является уменьшение перибронхиального воспаления [140].

Статины могут оказывать иммуномодулирующее действие, изменяя различные свойства Т-регуляторных клеток, такие как дифференцировка и выживание, через регуляцию транскрипционных факторов, которые необходимы для развития Tregs. Kim et al. продемонстрировали *in vitro*, что использование симвастатина приводит к повышению продукции TGF- β и индукции Foxp3⁺ Т-регуляторных клеток. Возможным механизмом действия симвастатина является торможение геранилгеранилирования белков после активации Т-клеток и деметилирование промотора Foxp3. Другим эффектом симвастатина было подавление индукции Smad6 и Smad7, которые ингибируют передачу сигналов TGF- β . Это исследование показывает, что одним из вероятных механизмов иммуносупрессивного действия статинов является способность стимулировать дифференцировку Foxp3⁺ Т-регуляторных клеток [141].

Влияние статинов на функции Th1 и Th2-лимфоцитов

Статины оказывают выраженное влияние на пролиферацию Т-клеток посредством модуляции ГТФаз, связанных с организацией цитоскелета и формированием иммунологических синапсов [142; 143]. Кроме того, статины снижают фосфорилирование STAT4 (signal transducer and activator of transcription 4), необходимого для IL-12-зависимой дифференцировки Th1-лимфоцитов [143].

Влияние статинов на молекулы адгезии

Уменьшение миграции лейкоцитов в очаг воспаления является одним из наиболее значимых эффектов статинов. Статины снижают экспрессию молекул клеточной адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках, что приводит к снижению клеточной адгезии и трансвакулярной миграции. Этот эффект статинов обусловлен ингибированием эндотелиального RAS ГТФаз-зависимого тромбоцитарного и эндотелиального селектинов, уменьшением NFκB-зависимой экспрессии CXCL8 и CCL2 на эндотелиальных клетках и подавлением межклеточной адгезии [144–147]. В другом исследовании было показано, что статины влияют на интегрины, в том числе на LFA-1 и предотвращают конформационные изменения в молекулах адгезии, которые, по мнению авторов, могут объяснить противовоспалительную активность некоторых препаратов этой группы [148].

Кроме того, статины снижают экспрессию CD11b - интегрин, участвующего в адгезии моноцитов к эндотелию, тем самым сокращая концентрацию этих клеток в очаге воспаления [149]. Также было показано, что статины вызывают Rho-GTP-зависимое ингибирование подвижности и функции лейкоцитов [150]. На фоне приема статинов зарегистрировано снижение экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММР), таких как ММР-9 на клетках линии моноцитов/макрофагов [151]. Примечательно, что эти металлопротеиназы способствуют прохождению лейкоцитов через базальную мембрану во внеклеточный матрикс. Таким образом, статины могут влиять на миграцию лейкоцитов с помощью различных клеточных и внеклеточных механизмов.

Влияние статинов на подвижность и миграцию лейкоцитов

Данные о влиянии различных ингибиторов HMG-Co-A редуктазы на содержание моноцитов в крови незначительны и противоречивы. Ранние исследования показали, что лечение пациентов с гиперхолестеринемией

флувастатином увеличивает популяцию моноцитов CD16 + [152]. Jaipersad et al. обнаружили, что симвастатин и аторвастатин не вызывают каких-либо существенных изменений в абсолютных числах моноцитов в крови. Временное прекращение терапии статинами в течение двух недель не влияло на количество CD14+, CD16–, CD16+ и CD16+ моноцитов в крови у пациентов со стабильной ИБС [153].

В другом исследовании продемонстрировано, что назначение высоких доз аторвастатина (80 мг/сут) в течение 7 дней не вызывает никаких существенных изменений в относительном и абсолютном количестве моноцитов в периферической крови [154]. Однако в работе Imanishi et al. обнаружено, что статины (розувастатин и аторвастатин) предотвращают увеличение количества циркулирующих CD14+, CD16+ моноцитов у пациентов с нестабильной стенокардией, которые получали лечение статинами по сравнению пациентами, которые такового не получали [155].

Влияние на синтез эндотелиальной окиси азота и оксид азота

Показано, что оксид азота играет важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний [156]. Экспрессия оксида азота эндотелиальными клетками предотвращает хемотаксис лейкоцитов [157]. Оксид азота также может подавлять адгезию лейкоцитов к стенке сосудов [158]. В одном исследовании показано, что статины влияют на концентрацию оксида азота путем активации эндотелиальных синтетаз оксида азота [159].

Влияние статинов на продукцию цитокинов клетками иммунной системы

Статины регулируют выработку цитокинов, в том числе хемокинов, в моноцитарных клетках. Флувастатин и ловастатин дозозависимо ингибирует LPS-индуцированную секрецию IL-6 в моноцитах [160]. В другой работе показано, что ловастатин уменьшает LPS-индуцированный синтез TNF-α через мевалонатзависимый путь в макрофагах у мышей [161]. Так же описано действие ловастатина на дендритные клетки мышей, где он стимулирует LPS-

индуцированную продукцию IL-6, TNF- α и IL-12 через мевалонатзависимый путь. Лечение ловастатином вызывает одновременное увеличение количества мРНК гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов, IL-2, IL-6, MCP-1 и TNF- α в макрофагах [162]. Было показано, что введение аторвастатина мышам с экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом сопровождается повышением продукции цитокинов Th2-лимфоцитами (IL-4, IL-5, IL-10) и снижением секреции цитокинов Th1-лимфоцитами (IL-2, IL-12, INF- γ , TNF- α). Эти эффекты опосредованы мевалонатзависимой активацией транскрипционного фактора STAT6 [143]. Ловастатин оказывает аналогичное действие на соотношение Th1/Th2-лимфоцитов у мышей с гиперчувствительностью замедленного типа: уровень мРНК для INF- γ , IL-12, IL-1 и TNF- α при местном воспалении уменьшается, а уровень мРНК IL-4, IL-10 и TGF- β увеличивается [163]. Кроме того, продемонстрировано снижение пролиферативной активности Т-клеток в селезенке и повышение экспрессии противовоспалительного TGF- β одновременно с ингибированием экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как IL-6, IL-12p40, IL12p70, RANTES и MIP-1 β [164]. Лечение экспериментального аутоиммунного миокардита у мышей с питавастатином в течение 3 недель привело к снижению фосфорилирования STAT3 и STAT4 в сердце и как следствие, подавление продукции INF- γ и IL-17 сердечными CD4 + Т-клетками [165].

При ревматоидном артрите терапия симвастатином приводит к снижению содержания сывороточного IL-17 и повышению анти-CD3-стимулированной продукции IL-10 и TNF α МНК ПК [166].

Влияние статинов на микробиом

В недавно проведенном исследовании показано влияние статинов на микробиом. Энтеротип Bacteroides 2 (Bact2) выявляется у 13%-78% пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, предполагается, что этот вид бактерий играет роль в развитии ожирения. Использование статинов у

больных с ожирением приводит к уменьшению встречаемости Bact2 на 5,88% [167].

В другом исследовании наблюдались изменения микробиома кишечника в ответ на терапию аторвастатином и розувастатином у мышей с ожирением. Статины значительно увеличивают численность видов *Bacteroides*, *Butyricimonas* и *Mucispirillum*. Кроме того, трансплантация микробиома с фекальным материалом, собранным у мышей, получавших розувастатин, способствовала снижению уровня глюкозы крови. Таким образом, улучшение метаболизма глюкозы при использовании статинов объясняется изменениями микробиома кишечника. [168].

Модулирующее влияние статинов на микробиом может быть одним из обоснований использования этой группы препаратов при неинфекционном увеите, важным триггером развития которого в последнее время считается дисбиоз кишечника [169].

В следующем разделе обзора будут рассмотрены экспериментальные данные, указывающие на возможную эффективность применения статинов при увеите.

4. ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАТИНОВ ПРИ УВЕИТЕ

а. Применение статинов у животных с экспериментальным увеитом

Данные о влиянии статинов на аутоиммунный увеит (АИУ) у животных представлены в таблице 1.

Первые доказательства уменьшения воспаления сосудистой оболочки глаз при использовании статинов были получены на моделях ЭАУ у мышей Gregg с соавторами в 2005. Они показали, что лечение увеита ловастатином приводит к значительному уменьшению клинических признаков воспаления внутри глаза и снижению инфильтрации лейкоцитами сетчатки [170].

Thomas et al также исследовали эффекты статинов, используя модель ЭАУ у мышей. Было показано, что аторвастатин не обладает

иммуномодулирующими свойствами и не влияет на продукцию IL-1 α , IL-1 β TNF- α и IL-2. Однако у мышей, получавших высокую дозу аторвастатина, при гистологическом исследовании наблюдалось умеренное снижение воспаления [171].

Таблица 1. Использование статинов при экспериментальном увеите у животных.

| Автор | Год | Тип | Длительность | Доза статина | Результат |
|--------------------------------|------|---|--------------|---|--|
| Gregg <i>с соав.</i> [170] | 2005 | модель экспериментального аутоимунного увеита | 12 дней | 20 и 40мг/кг ловастатина | уменьшение воспаления сосудистой оболочки |
| Thomas <i>с соав.</i> [171] | 2005 | модель экспериментального аутоимунного увеита | 14 дней | 1 и 10мг/кг ловастатина | нет влияния на течение увеита |
| Kohn <i>с соав.</i> [172] | 2007 | модель экспериментального аутоимунного увеита | 28 дней | 1 и 10мг/кг аторвостатин 2мг/кг ловастатин | клинические и гистопатологические противовоспалительные эффекты |

В 2007 году Kohno et al на моделях ЭАУ у крыс показали уменьшение клинических и гистологических проявлений воспаления при применении аторвастатина и ловастатина. Также наблюдалось снижение инвазии Т-лимфоцитов и макрофагов, уменьшение пролиферации лимфоцитов и клеток Мюллера, подавление продукции IFN- γ лимфоцитами [172].

Существуют ли доказательства эффективности статинов при увеите у человека? Этому вопросу будет посвящен следующий раздел обзора.

b. Использование статинов и неинфекционный увеит у человека

В настоящее время влияние статинов на активность увеита у человека изучалась только в эпидемиологических исследованиях (Таблица 2).

В популяционном исследовании пожилых людей в течение 5 лет оценивалась связь риска развития увеита и приема статинов. Продemonстрировано двукратное, статистически незначимое снижение риска развития увеита у пациентов, принимающих статины, этот эффект становится более выраженным при увеличении продолжительности приема статинов [173].

В другом ретроспективном популяционном исследовании случай-контроль Borkar et al продемонстрировали защитный эффект приема статинов на развитие увеита. В контрольной группе статины принимали 30% людей, в то время как среди больных увеитом было всего лишь 19% принимавших статины ($p = 0,03$). Таким образом, вероятность развития увеита у пациентов, принимающих статины, была на 48% меньше, чем у не принимающих статины [174].

Таблица 2. Данные эпидемиологических исследований, изучавших связь использования статинов и риск развития увеита

| Автор | Год | Тип | Длительность | Дизайн | Результат |
|--------------------------------|------|---------------|--------------|-----------------|--------------------------------|
| Yunker <i>с соав.</i> [173] | 2013 | популяционное | 5 лет | ретроспективное | снижение риска развития увеита |
| Borkar <i>с соав.</i> [174] | 2015 | популяционное | 2 года | ретроспективное | снижение риска развития увеита |

Таким образом, эпидемиологические данные свидетельствуют о потенциальной эффективности использования статинов при неинфекционном увеите у людей и могут быть основанием для проведения клинического исследования.

Одной из проблем в разработке новых методов терапии неинфекционных увеитов является отсутствие информативных биомаркеров активности болезни и ответа на лечение. Современные методы оценки выраженности воспаления при увеитах основаны на субъективной клинической оценке, относительно малочувствительны, имеют низкую дискриминационную способность и воспроизводимость [175]. Основываясь на данных о патогенезе неинфекционного увеита, можно предположить, что провоспалительные и иммунорегуляторные цитокины могут быть потенциальными биомаркерами увеита. Работам, изучавшим цитокины при увеите, будет посвящен следующий раздел обзора.

5. ЦИТОКИНЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ УВЕИТА

Существует достаточно большое количество исследований, в которых изучалось содержание различных цитокинов в сыворотке, моче и жидкости передней камеры глаза при увеитах как у экспериментальных животных, так и у людей. Результаты этих работ представлены в таблице 3. В целом, полученные результаты у животных и человека схожи. Так, в большинстве исследований показано повышение содержания провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 α , IL-6, IFN- γ , IL-17, IL-8, рецепторов IL-1-RA, TNF-RI, IL-2 α , противовоспалительного IL-10. Некоторые различия в цитокиновом профиле наблюдались в зависимости от клинического варианта увеита. Так, показано, что в моделях как монофазного, так и рецидивирующего аутоиммунного увеита у крыс происходит повышение продукции IFN- γ , при монофазном варианте увеличивается синтез IL-10 и IL-17, а при рецидивирующем типе увеита происходит уменьшение продукции IL-10 и IL-17 [176]. У людей различия в профиле синтезируемых цитокинов порою зависят от коморбидности увеита. Показано, что содержание IL-4 в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с увеитом на фоне анкилозирующего спондилита, ювенильного ревматоидного артрита и болезни Рейтера снижено, а при ювенильном идиопатическом артрите - повышено [177]. У больных пациентов с различными видами эндогенных увеитов, а именно с болезнью Бехчета, Фогта-Коянаги-Харада и HLA-B27-ассоциированным увеитом, наблюдается повышение IL-15, IL-17, IFN- γ , TNF- α и IL-10 во влаге передней камеры глаза. Причем уровень всех этих цитокинов выше у пациентов с болезнью Бехчета [178].

Следует отметить, что оценка уровня цитокинов во внутриглазных жидкостях сопряжена с риском инфекционных осложнений, процедура приводит к значительному дискомфорту у пациента [1];[179], что затрудняет использование этого метода в клинической практике. Хорошая доступность биологического образца является одним из ключевых требований, предъявляемых к биомаркеру [180]. Вследствие этого, благодаря простоте

процедуры забора, наиболее перспективным материалом для оценки локального воспаления в глазе является слезная жидкость.

Работ, изучавших содержание цитокинов в слезной жидкости у людей с аутоиммунными увеитами немного. В исследовании Carreno et al оценивалось содержание 21 цитокина [181]. Частота определения IL-8, IL-10 и IL-6 составляла 80% и 90% и 20%, соответственно. TNF- α и IFN- γ не определялись почти в 100% образцов слезы. Было обнаружено значительное повышение уровня IL-8, IL-23, IL-15, IL-1 β , IL-1RA у пациентов с увеитом по сравнению со здоровыми людьми. В работе Трунова А.Н. с соавторами в слезной жидкости больных увеитом показано повышение концентрации как провоспалительных (IL-17A, IL-8, IL-6), так и противовоспалительных (IL-4) цитокинов [182].

В настоящее время отсутствуют данные о связи содержания цитокинов слезы с клиническими параметрами воспаления, характеристиками болезни, вероятностью ответа на терапию, изменениями выраженности воспаления в динамике лечения аутоиммунного увеита.

Таблица 3. Результаты исследования цитокинов при увеите.

| Автор работы | Год | Объект исследования | В чем проводили измерения | Цитокины | Результат | Заключение |
|--|------|------------------------------------|---|---|---|---|
| Модель аутоиммунного увеита у животных | | | | | | |
| de Vos, A.F., V.N. Klaren, and A. Kijlstra [183] | 1994 | модель аутоиммунного увеита у крыс | сосудистая оболочка, сетчатка | TNF- α IL-1 β IL-6 IFN- γ IL-10 IL-1RA | TNF- α \uparrow^* IL-1 β \uparrow IL-6 \uparrow IFN- γ \uparrow IL-10 \uparrow IL-1RA \uparrow | перечисленные цитокины способствуют развитию и поддержанию увеита |
| de Vos, A.F., V.N. Klaren, and A. Kijlstra [184] | 1994 | модель аутоиммунного увеита у крыс | сыворотка крови (СК), влага передней камеры (ВПК) | TNF- α IL-6 | TNF- α \uparrow IL-6 \uparrow | TNF- α -пусковой цитокин увеита IL-6-продуцируется локально во время увеита |
| Woon, M.D., H.J. Kaplan, and N.S. Bora [185] | 1998 | модель аутоиммунного увеита у крыс | сосудистая оболочка (СО), лимфатические узлы (ЛУ) | TNF- α IFN- γ IL-10 IL-2 IL-4 IL-6 | TNF- α \uparrow IFN- γ \uparrow IL-10 \uparrow IL-2 -** IL-4 - IL-6 - | TNF- α повышение локально, IFN- γ повышение в дренирующих л/у |
| Okada, A.A., et al. [186] | 1998 | модель аутоиммунного увеита у крыс | интраокулярные клетки | IFN- γ TNF- α IL-2 IL-4 IL-10 | IFN- γ \uparrow TNF- α \uparrow IL-2 \uparrow IL-4 \uparrow IL-10 \uparrow | перечисленные цитокины способствуют развитию и поддержанию увеита |

| | | | | | | |
|--|------|--|---|-------------------------------|--|--|
| Mo, J.S., et al. [187] | 1999 | модель аутоиммунного увеита у кроликов | влага передней камеры | IL-8 | IL-8 ↑ | IL-8 опосредует инфильтрацию нейтрофилов |
| Kaufmann, U., M. Diedrichs-Mohring, and G. Wildner [176] | 2012 | модель монофазного и рецидивирующего аутоиммунного увеита у крыс | интраокулярные клетки, клетки лимфатических узлов | IFN-γ IL-17 IL-10 | IFN- γ↑ IL-17 ↑ IL-10↑ IFN- γ↑ IL-17 ↓*** IL-10 - | увеличение IFN- γ и снижение IL-17 при рецидивах увеита, впервые возникший увеит - увеличение IFN- γ, IL-17, IL-10 |
| Sun, D., et al. [188] | 2015 | модель аутоиммунного увеита у крыс | стекловидное тело, влага передней камеры | IFN-γ IL-22 IL- 17 | IFN-γ↑ IL-22↑ IL- 17↑ | Th17 и их цитокины играют важную роль в развитии увеита |
| Люди с неинфекционным увеитом | | | | | | |
| Franks, W.A., et al. [189] | 1992 | больные с воспалительными заболеваниями глаз | стекловидное тело | IL-6 IL-1 IL-2 TNF-α | IL-6 ↑ IL-1 ↑ IL-2 ↑ TNF-α ↑ | исследуемые цитокины повышены при внутриглазном воспалении |
| Klok, A.M., et al. [190] | 1998 | больные с промежуточным неинфекционным увеитом | сыворотка крови | IL-8 | IL-8↑ | IL-8 повышен при промежуточном неинфекционном увеите, который возможно ассоциирован с системным заболеванием |

* ↑ уровень повышен

** - нет изменений

| | | | | | | |
|------------------------------|------|---|--|--|--|--|
| Lacomba, M.S., et al. [191] | 2000 | больные увеитом | сыворотка крови, влага передней камеры | IFN- γ IL-2 IL-4 IL-10 | IFN- γ \uparrow IL-2 \uparrow IL-10 - IL-4 - | IFN- γ и IL-2 повышен при увеите, повышение IFN- γ коррелирует со значительным снижением остроты зрения |
| Drozdova, E.A., et al. [177] | 2004 | больные с увеитом на фоне системных заболеваний (анкилозирующий спондилит), ювенильный идиопатический артрит), болезнь Рейтера) | сыворотка крови, слезная жидкость | IL-6 IL-4 | IL-6 \uparrow IL-4 \downarrow | IL-6 повышен при всех увеитах, IL-4 был ниже при увеитах, связанных с анкилозирующим спондилитом и болезнью Рейтера, IL-4 при ювенильном ревматоидном артрите был выше |
| Torun, N., et al. [192] | 2005 | больные с задним и промежуточным неинфекционным увеитом | сыворотка крови | TNF-R1 IL-2 Ralpha | TNF-R1 \uparrow IL-2 Ralpha \uparrow | пациенты с неинфекционным увеитом экспрессируют системные рецепторы цитокинов, такие как TNF-R1 и IL-2 Ralpha |
| HILL, T., et al. [193] | 2005 | больные с различными видами увеитов | сыворотка крови, влага передней камеры | IL-10 IFN- γ | IL-10 \uparrow IFN- γ - | повышение IL-10 у пациентов с увеитом может свидетельствовать о противовоспалительном механизме |
| Chi, W., et al. [194] | 2008 | больные с активным | сыворотка крови | IL-23 IL-17 IFN- γ | IL-23 \uparrow IL-17 \uparrow IFN- γ \uparrow | IL-23, IL-17 и IFN- γ повышены у пациентов при |

| | | | | | | |
|------------------------------|------|--|-----------------------|---|--|--|
| | | увеитом при болезни Бехчета | | | | болезни Бехчета с активным увеитом |
| El-Asrar, A.M., et al. [178] | 2011 | больные с различными видами эндогенных увеитов | влага передней камеры | IL-15 IL-17 IFN- γ TNF- α IL-10 | IL-15 \uparrow IL-17 \uparrow IFN- γ \uparrow TNF- α \uparrow IL-10 \uparrow | исследуемые цитокины повышены при увеитах, ассоциируемых с системными заболеваниями |
| Molins, B., et al. [6] | 2015 | больные с активным неинфекционным увеитом | сыворотка крови | TNF- α IL-10 IL-17 IFN- γ | TNF- α \uparrow IL-10 \downarrow IL-17 - IFN- γ - | TNF- α повышен, а IL-10 снижен при активном увеите |
| Carreno E., et al.[181] | 2017 | больные увеитом | слезная жидкость | IL-1 β IL-1RA IL-2 IL-6 IL-7 IL-8 IL-10 IL-15 IL-17A IL-23 | IL-23 \uparrow IL-1 β \uparrow IL-15 \uparrow IL-1RA \uparrow IL-8 \uparrow | значительные различия в уровнях нескольких цитокинов в слезах пациентов с увеитом по сравнению со здоровыми субъектами |

*** \downarrow уровень понижен

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, недостаточная эффективность и безопасность современной терапии аутоиммунного увеита, данные о иммуномодулирующих и противовоспалительных эффектах статинов, сведения об эффективности применения статинов у животных с экспериментальным увеитом позволяют предположить, что статины могут быть потенциальным классом препаратов для лечения неинфекционного увеита. Перспективность определения цитокинов слезы как биомаркеров неинфекционного увеита основана на многочисленности сведений об изменении цитокинового профиля при увеите, простоте и доступности забора слезной жидкости у пациентов.

IV. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования

Для ответа на задачу №1 было проведено открытое, сравнительное проспективное рандомизированное исследование. Исследование проводилось в одном центре (ГБУЗ НСО ГКБ№1). Пациенты с увеитом были рандомизированы к приему симвастатина 40 мг/сут в течение 8 недель в сочетании со стандартной терапией увеита или к получению только стандартной терапии. Для рандомизации использовался метод генерированных компьютером пермутированных блоков.

Рандомизированное исследование состояло из двух частей:

- Основная часть, в которой оценивались непрерывные параметры эффективности, частота ответа на лечение и уровень цитокинов слезной жидкости
- Субисследование цитокинов сыворотки крови. В субисследовании проводилась оценка непрерывных параметров эффективности и содержания цитокинов сыворотки

Запланированный размер выборки для основного исследования составил 50 пациентов, для субисследования – 30 пациентов.

Для ответа на задачи №№2-5 проводился post hoc анализ данных, полученных в рандомизированном исследовании симвастатина и использовалась контрольная группа здоровых доноров слезной жидкости.

Перед включением в исследование все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия. Протоколы исследования были одобрены локальным этическим комитетом ГБУЗ НСО ГКБ№1. Протокол исследования зарегистрирован в базе данных клинических исследований ClinicalTrials.gov (NCT04183387).

Пациенты

В исследование включались мужчины и женщины 18-80 лет с диагнозом активного неинфекционного увеита, поставленным офтальмологом. Критериями исключения для всех групп были:

- отсутствие острых воспалительных заболеваний или обострение хронических заболеваний в течении 1 месяца до начала исследования;
- тяжелые заболевания печени или почек;
- повышение уровня трансаминаз $>1,5$ верхнего предела нормы;
- планирование или имеющаяся беременность;
- использование фибратов, никотиновой кислоты, циклоспорина А, противогрибковых препаратов, макролидных антибиотиков, верапамила и грейпфрутового сока (> 1 л/день).

В контрольную группу были включены 30 условно здоровых людей (студенты медицинского университета).

Стандартная терапия неинфекционного увеита

Традиционное лечение неинфекционного увеита включало:

1. местные глюкокортикостероиды (ГКС)
 - a. инстилляция 0.1% раствора дексаметазона в конъюнктивальную полость,
 - b. периорбитальные инъекции 2 мг дексаметазона.
2. системные глюкокортикостероиды - таблетки преднизолона, внутривенное введение дексаметазона.

Терапия назначалась и корректировалась на протяжении наблюдения на основании рекомендаций лечащего врача.

Оценка дозировки различных лекарственных форм ГКС осуществлялась следующим образом:

- ГКС в виде глазных капель – оценивалось суточное количество капель препарата, назначенное при предыдущем посещении врача
- ГКС, вводимые субконъюнктивально – регистрировалась использованная с предыдущего визита кумулятивная доза ГКС в преднизолоновом эквиваленте
- Системные ГКС: оценивалась ежедневная доза в

преднизолоновом эквиваленте

Симвастатин принимался в дозировке 40мг/сут (1 таблетка) перорально на протяжении 8 недель. Пациенты не получали лечения увеита, кроме назначенного в рамках проводимого исследования.

Конечные точки исследования

Конечными точками основного исследования симвастатина были:

- Использование больными ГКС
 - ГКС в виде глазных капель
 - ГКС в виде субконъюнктивальных инъекций
 - Системные ГКС
- Частота развития стероид-сберегающего ответа на лечение
- Острота зрения
- Внутриглазное давление
- Клеточность влаги передней камеры
- Помутнение влаги передней камеры
- Помутнение стекловидного тела

В субисследовании цитокинов сыворотки оценивались следующие исходы:

- Острота зрения
- Внутриглазное давление
- Клеточность влаги передней камеры
- Помутнение влаги передней камеры

Деления на первичные и вторичные конечные точки не проводилось.

Клинико-функциональные методы обследования

Всем пациентам основного исследования до начала лечения и на 2, 4 и 8 неделях терапии проводили комплексное клинико-функциональное обследование, включающее: визометрию без коррекции и с коррекцией, офтальмометрию, периметрию, тонометрию, биомикроскопию,

офтальмоскопию. Регистрация клинических параметров в субисследовании проводилась только до начала лечения и на 8 неделе терапии.

Визометрию проводили без коррекции и с максимальной очковой коррекцией с использованием таблицы Головина-Сивцева на расстоянии 5 м. Острота зрения была преобразована в международный формат logMAR. При использовании диаграммы logMAR острота зрения оценивается по логарифму минимального угла разрешения. Таким образом, чем меньше значение logMAR, тем выше острота зрения.

Периметрию проводили на проекционном периметре АППЗ-01 (Россия) по общепринятой методике с использованием объектов белого цвета разной величины и яркости в зависимости от исходной остроты зрения.

Тонометрию проводили контактным методом с помощью аппланационного тонометра Маклакова под местной анестезией раствором алкаина.

Биомикроскопию переднего отрезка глаза проводили с использованием щелевой лампы модели SL-30 фирмы «Opton» (Германия). Первично проводилась оценка состояния придаточного аппарата глаза, состояние тарзальной и бульбарной конъюнктивы, переднего и заднего отрезков глаза. Оценивали глубину и равномерность передней камеры глаза, наличие спаек и гониосинехий и их протяженность, а также степень клеточности влаги передней камеры, помутнения влаги передней камеры. Клеточность влаги передней камеры и помутнение влаги передней камеры были оценены с использованием стандартизированной номенклатуры увеитов (SUN) [30]:

Оценка клеточной реакции влаги передней камеры:

- 0 (<1 клетки),
- 0,5 (1–5 клеток),
- 1 (6–15 клеток),
- 2 (16–25 клеток),
- 3 (26–50 клеток)
- 4 (> 50 клеток).

Оценка помутнения влаги передней камеры глаза:

- 0 (нет): оптические среды чистые детали радужной оболочки видны четко,
- 1+ (слабый): детали хорошо разбираются,
- 2+ (умеренный): детали радужной оболочки и хрусталика видны за помутнением, но структуры всё-таки различимы,
- 3+ (значительный): радужная оболочка и детали хрусталика различаются с трудом,
- 4+ (выраженный): фибрин или выпот в передней камере, детали не видны.

Офтальмоскопию выполняли при достаточной прозрачности сред переднего отрезка глаза с помощью линзы «Max field» 78 дптр фирмы «Ocular Instruments» (США). Оценивали степень помутнения стекловидного тела, состояние диска зрительного нерва, цвет, границы, форму и глубину экскавации, состояние макулярной зоны, калибр и ход сосудов глазного дна, их световые рефлексy.

Оценка степени помутнения стекловидного тела при офтальмоскопии по шкале Nussenblatt [195]:

- 0 (нет изменений): глазное дно просматривается чётко во всех отделах;
- 1 (минимальные изменения): задний полюс виден чётко, периферия – за помутнением;
- 2 (изменения выражены слабо): задний полюс за лёгким помутнением;
- 3 (умеренные изменения): задний полюс за помутнением, но определяются границы диска зрительного нерва и крупных сосудов;
- 4 (выраженные изменения): задний полюс за густым помутнением, границы диска зрительного нерва и крупных сосудов едва различимы;
- 5 (максимальные изменения): задний полюс за густым помутнением, границы диска зрительного нерва и крупных сосудов неразличимы.

Критерии достижения стероид-сберегающего контроля за глазным

воспалением

В работе применялись модифицированные критерии, ранее использованные в исследовании, сравнивающем метотрексат и микофенолат мофетил в терапии неинфекционного увеита [196]:

1. $\leq 0,5+$ клеточности влаги передней камеры, $\leq 0,5+$ помутнение стекловидного тела и нет активных поражений сетчатки/хориоидеи; а также
2. ≤ 10 мг преднизона перорально в день и ≤ 2 капель 1% ацетата преднизолона (или эквивалент) в день;

Получение образцов слезы

Исследователь в резиновых перчатках помещал полоску Ширмера за край нижнего века на стыке наружной и средней трети и оставлял в течение 5 минут. Пациент находился с закрытыми глазами, анестезирующие средства не использовались. Полоска Ширмера удалялась и фиксировался объем пропитывания в миллиметрах. Каждую полоску Ширмера помещали в стерильную центрифужную пробирку объемом 2 мл, хранили на льду от 20 минут до 1 часа и затем хранили при -20°C до проведения анализа [197].

Извлечение слезы из полосок Ширмера

Чтобы извлечь слезу из полосок Ширмера, мы использовали метод, описанный ранее [197]. Для определения объема слезы, соответствующего длине намочения полоски Ширмера составлялась калибровочная кривая. Известный объем забуференного фосфатом солевого раствора помещали на полоску Ширмера и регистрировали измерение в виде смачивания в миллиметрах (мм) через 1 минуту. Это измерение было повторено в общей сложности 3 раза для каждого тестируемого объема, на основании полученной калибровочной кривой подсчитывался объем полученной с помощью полоски Ширмера слезы.

Пробирки, содержащие полоску с образцом слезы, нагревали до температуры окружающей среды и инкубировали с буферным раствором для анализа (200 мкл) в течение 3 часов. Перед извлечением полосок Ширмера

остаточную жидкость с них удаляли и объединяли с полученным экстракционным буфером.

Определение содержания цитокинов слезы с помощью ИФА

Для определения нескольких цитокинов в образцах слезы, мы использовали метод обнаружения нескольких антигенов, разработанный Wakefield et al [198]. В этом методе разведенную слезу объемом 110 мкл помещают на планшет для ELISA с захватом антигена, где будет связываться специфический антиген из образца, в то время как другие цитокины/хемокины будут оставаться в растворе. После инкубации образцы (105 мкл) извлекаются из планшета для ELISA и помещаются на следующий планшет для ELISA с захватом антигена, предполагая, что приблизительно 5 мкл объема образца будут потеряны во время переноса. Анализы ELISA проводили с использованием коммерческих наборов ELISA (IL-6, IL-8, IL-10 и IFN- γ ELISA-Best, Вектор-Бест, Россия). На основании инструкций производителя пределы обнаружения для IL-6, IL-8, IL-10, TNF α и IFN- γ составляли 0,5 пг/мл, 2 пг/мл, 2,5 пг/мл, 2 пг/мл и 5 пг/мл соответственно. Концентрации ниже этих порогов считались не обнаруживаемыми. Концентрации выявленных цитокинов в образцах слезной жидкости затем рассчитывали на основе объема слезной жидкости в образце и объема добавленного буфера для анализа (200 мкл), используемого для экстракции цитокинов.

Забор крови

Для изучения влияния приема симвастатина на содержание сывороточных цитокинов у больных, принимавших участие в исследовании эффективности и безопасности симвастатина при неинфекционном увеите, дополнительно забирали 5 мл венозной крови. Венозная кровь забиралась в пробирки, содержащие гепарин (Vacuette, Greiner Labor technik, Kremsmünster, Austria). Для выделения сыворотки использовались пробирки “Vacutainer” с разделительным гелем – SST (BD Biosciences).

Содержание IL-1, IL-6, IL-10, IL-18 и TNF- α в сыворотках оценивалось с помощью стандартных наборов (IL-1, IL-6, IL-10, IL-18 и TNF- α ELISA-Best,

Вектор-Бест, Россия) в соответствии с инструкциями производителя. Нижние пороги определения концентраций IL-1, IL-6, IL-10, IL-18 и TNF- α были 1 пг/мл, 0,5 пг/мл, 2,5 пг/мл, 0,5 пг/мл и 2 пг/мл, соответственно.

Определение HLA-B27 антигена проводилось в лаборатории INVITRO г. Новосибирска методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Статистический анализ

Клинические данные

В исследовании использовался анализ в зависимости от назначенного лечения (intention-to-treat), в анализ включались данные больных, прекративших прием препарата, но продолжавших участие в исследовании.

Непрерывные базовые характеристики представлены в виде средней \pm стандартное отклонение, т.к. эта разновидность описательной статистики является предпочтительной даже в случае ненормального распределения данных [199]. Базовые различия между изучаемыми группами оценивались с помощью t-критерия Стьюдента для непрерывных характеристик и критерия χ^2 для дихотомических параметров. Различия в частоте кортикостероид-сберегающего контроля за глазным воспалением были оценены с использованием критерия χ^2 . При проведении регрессионного анализа клинические показатели воспаления глаза и остроты зрения анализировались как непрерывные данные.

Для лонгитудинального анализа использовался метод генерализованных оценивающих уравнений (generalized estimating equations, GEE). Для оценки сравнительного влияния симвастатина на лонгитудинальное изменение показателей использовался параметр симвастатин*время (как фактор). В-коэффициент для этого параметра указывает на среднее изменение показателя на каждом визите при приеме симвастатина по сравнению со стандартной терапией. GEE-модели оценивались с помощью робастных стандартных ошибок, подсчитанных с помощью метода “sandwich”. Для коррекции моделей по повторяемым измерениям применялась корреляционная структура

«exchangeable». Несмотря на то, что выбор корректной корреляционной структуры является условием использования моделей GEE, метод устойчив к нарушению этого условия.

Цитокины слезы

Для иммунологических показателей, включая содержание цитокинов в биологических жидкостях, характерно наличие значений, находящихся ниже уровня определения (данные, цензурированные слева). Одним из методов, учитывающих наличие цензурированных данных и позволяющих проводить коррекцию моделей по другим показателям, является регрессия тобита [200]. Подсчет доверительных интервалов проводился с использованием оценки максимальной вероятности (Maximum Likelihood Estimation - MLE) [201]. Использование MLE позволяет анализировать данные при наличии до 80% цензурированных значений [202]. Для оценки различий в уровнях цитокинов у пациентов по сравнению с контрольной группой проводились t-тест, затем – тобит-регрессия и тобит-регрессия по возрасту и полу. Для оценки факторов, связанных с концентрацией цитокинов в слезе, использовались модели множественной регрессии тобита.

Изменения до и после лечения оценивались с использованием парного критерия Стьюдента. Корреляции между изменениями в цитокинах слезы и изменениями в клинических параметрах оценивали с использованием корреляционного теста Спирмена. Различия в исходных концентрациях цитокинов слезы между ответившими и неответившими на лечение были оценены с использованием t-критерия Стьюдента. Для коррекции анализа по цензурированным данным содержания цитокинов и по демографическим показателям сравниваемых групп также использовалась тобит-регрессия. При составлении моделей множественной регрессии мы не придерживались эмпирического правила «один к десяти» (один кофактор к десяти участникам исследования), так как это правило применимо, в первую очередь, к логистической регрессии. При линейной регрессии число участников для одного предиктора может быть значительно ниже [203].

Анализ чувствительности

Анализ чувствительности [204] заключался в стратификации пациентов по HLA-B27-статусу. Проведение анализа чувствительности было обусловлено возможным различием прогноза у HLA-B27(+) и HLA-B27(-) пациентов [205]. Стратификация по HLA-B27 позволяет исключить влияние возможного дисбаланса по HLA-B27 между группами сравнения на эффекты симвастатина. В связи с недостаточной выборкой подгрупп, стратифицированных по HLA-B27, при анализе чувствительности оценивались только непрерывные исходы.

Генерализованные оценивающие уравнения выполнялись с помощью пакета GEE для R [206]. Тобит-регрессия осуществлялась с использованием пакета R censReg версии 0.5-26 [207]. Все статистические расчеты были выполнены с использованием программного обеспечения R (версия 3.5.1).

ROC-анализ

Для анализа диагностических возможностей содержания цитокинов слезной жидкости использовался ROC-анализ [208]. При этом анализе строится кривая, характеризующая частоты истинно положительных и ложно положительных результатов для различных градаций количественных признаков, после чего рассчитывается площадь под ROC-кривой (Area Under the Curve, AUC). Чем выше показатель AUC, тем качественнее проведенный анализ, при этом значение ниже 0,5 интерпретируют как отсутствие диагностической информативности, от 0.5 до 0.7 – как слабую диагностическую информативность, от 0.7 до 0.8 – как умеренную, от 0.8 до 0.9 – как хорошую, от 0.9 до 1 – как отличную.

V. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Клиническая эффективность и безопасность симвастатина при увеите

Набор пациентов в исследование

Процесс включения больных в исследование представлен на рисунке 3. Как следует из рисунка, с сентября 2014 года по январь 2018 года было обследовано 138 пациентов с увеитом, 58 пациентов не были включены в исследование, так как у 19 из них был инфекционный, у 8 послеоперационный, и у 5 посттравматический увеит, а 26 имели другие критерии исключения. Таким образом, в основном исследовании было рандомизировано 50 пациентов (по 25 в сравниваемых группах) и в субисследовании сывороточных цитокинов – 30 больных (по 15 в сравниваемых группах). В группе симвастатина основного исследования двое пациентов прекратили прием исследуемого препарата из-за развития нежелательных событий – кожной сыпи и диареи, которые возникли после второй недели терапии. Эти пациенты продолжили участие в исследовании, их данные были включены в анализ. В субисследовании все больные группы симвастатина принимали исследуемый препарат до конца периода наблюдения.

В следующих разделах работы будет представлен анализ клинической эффективности симвастатина.



Рисунок 3. Общая схема исследования.

Анализ клинической эффективности симвастатина (основная группа)

Базовые характеристики группы симвастатина и группы контроля

В таблице 4 представлены демографические и клинические характеристики больных сравниваемых групп до начала терапии. Как видно из таблицы, в группе симвастатина было достоверно больше пациентов с HLA-B27-ассоциированным увеитом и анкилозирующим спондилитом. Также у пациентов, принимавших симвастатин, среди коморбидных заболеваний наиболее часто встречался анкилозирующий спондилит. За исключением одного пациента с псориатическим артритом в группе стандартной терапии, все случаи носительства HLA-B27 были ассоциированы с анкилозирующим спондилитом.

Таблица 4. Исходные характеристики пациентов сравниваемых групп.

| | Стандартная терапия N=25 | Симвастатин+стандартная терапия N=25 | P |
|------------------------------------|--------------------------------|--|-------------|
| Возраст, лет | 44.28(16.22) | 43.68(13.78) | 0.89 |
| Пол | | | 0.26 |
| · Мужчины | 12(48) | 16(64) | |
| · Женщины | 13(52) | 9(36) | |
| Длительность заболевания, лет, | 4.28 (2.26) | 3.52 (2.06) | 0.22 |
| Двусторонний увеит | 3(12) | 0.0 | 0.47 |
| Локализация процесса | | | 1.0 |
| · Передний увеит | 23(92) | 22(88) | |
| · Промежуточный увеит | 1(4) | 1(4) | |
| · Задний увеит или панувеит | 1(4) | 2(8) | |
| HLA B27 | 7(28) | 17(68) | 0.01 |
| Основное заболевание | | | <0.01 |
| · Наличие основного заболевания | 12 (48) | 20 (80) | |

| | | | |
|---|--------------|--------------|-------------|
| · Анкилозирующий спондилит | 6 (24) | 17 (68) | |
| · Болезнь Бехчета | 1 (4) | 0 (0) | |
| · Ювенильный идиопатический артрит | 4 (16) | 0 (0) | |
| · Псориатический артрит | 1 (4) | 0 (0) | |
| · Болезнь Рейтера | 0 (0) | 3 (12) | |
| Острота зрения, logMAR | 0.93 (0.8) | 1.25 (0.9) | 0.19 |
| ВГД, мм рт ст | 17.96 (0.73) | 17.68 (0.59) | 0.57 |
| Изменение полей зрения | 10(40) | 3(12) | 0.03 |
| Клеточность влаги | | | 0.66 |
| 0+ | 0 | 1(4) | |
| 0,5+ | 1(4) | 0 | |
| 1+ | 8(32) | 5(20) | |
| 2+ | 8(32) | 9(36) | |
| 3+ и более | 8(32) | 10(40) | |
| Помутнение влаги передней камеры | | | 0.99 |
| 0+ | 1(4) | 1(4) | |
| 1+ | 1(4) | 1(4) | |
| 2+ | 10(40) | 5(20) | |
| 3+ и более | 13(52) | 18(72) | |
| Задние синехии | 24(96) | 24(96) | 0.98 |
| Помутнения хрусталика | 1(4) | 0.0 | 0.81 |
| Выпот в стекловидном теле | | | 0.74 |
| 0+ | 5(20) | 8(32) | |
| 1+ | 16(72) | 12(48) | |
| 2+ и более | 4(8) | 5(20) | |
| Вовлеченность сетчатки и хориоидеи | 1(4) | 2(8) | 0.57 |

В таблице представлены средние значения (SD) для непрерывных показателей, n (%) для категориальных показателей.

По остальным исходным характеристикам статистически значимых различий между сравниваемыми группами выявлено не было.

Далее будет представлен анализ влияния приема симвастатина на потребность в приеме различных форм ГКС, которая является одним из наиболее валидных исходов терапии аутоиммунных заболеваний [209].

Сравнение использования стандартного лечения увеита в группе симвастатина и группе контроля

Сравнительный анализ приема глазных капель с ГКС

Данные по влиянию симвастатина на прием глазных капель с ГКС представлены в таблице 5. Пациенты сравниваемых групп получали одинаковое количество местных ГКС в виде глазных капель в первые 2 недели терапии. На четвертой неделе лечения больные группы симвастатина получали достоверно более низкую (почти в два раза) дозу капель ГКС. К концу терапии доза капель с ГКС у больных, получающих симвастатин была в четыре раза ниже.

Таблица 5. Сравнительный анализ применения глазных капель с ГКС.

| Терапия | Симвастатин+стандартная терапия N=25 | Стандартная терапия N=25 | Значение Р |
|----------|---|-----------------------------|------------------|
| Неделя 0 | 4.8 (1.15) | 4.8 (1.15) | 1 |
| Неделя 2 | 3.84 (0.8) | 4 (0) | 0.32 |
| Неделя 4 | 1.44 (1.23) | 2.48 (0.87) | 0.0012 |
| Неделя 8 | 0.28 (0.61) | 1.28 (0.68) | <0.001 |

Значения даны как среднее и стандартное отклонение среднего (SD), в виде суточного количества капель, назначаемого при каждом посещении.

Сравнительный анализ применения субконъюнктивальных ГКС

Пациенты сравниваемых групп получали одинаковую дозу местных ГКС в виде субконъюнктивальных инъекций в начале терапии. В группе симвастатина доза инъекционных ГКС была достоверно ниже в четыре раза на

2 неделе терапии, на 4 недели обе группы получали сопоставимые дозировки инъекционных ГКС, а на 8 неделе пациентам обеих групп такая терапия уже не требовалась (таблица 6).

Таблица 6. Сравнительный анализ применения субконъюнктивальных инъекций ГКС.

| Терапия | Симвастатин+стандартная терапия N=25 | Стандартная терапия N=25 | Значение p^* |
|----------|---|-----------------------------|------------------|
| Неделя 0 | 3.84 (0.8) | 4 (0) | 0.32 |
| Неделя 2 | 0.56 (1.23) | 2.72 (1.28) | <0.001 |
| Неделя 4 | 0.16 (0.55) | 0.32 (0.75) | 0.39 |
| Неделя 8 | 0 (0) | 0 (0) | — |

Значения даны как среднее и стандартное отклонение среднего (SD), в виде количества стероидов в преднизолоновом эквиваленте, полученное в начале исследования и на каждом последующем визите.

* тире (—) указывает на то, что значение Р не может быть рассчитано из-за отсутствия изменения.

Сравнительный анализ применения системных ГКС

В начале терапии дозы системных ГКС в сравниваемых группах не отличались. На второй неделе лечения доза системных ГКС у больных, получавших симвастатин, была достоверно ниже почти в 3 раза. С 4 недели обе группы получали сопоставимые дозировки системных ГКС (таблица 7).

Таблица 7. Сравнительный анализ применения системных ГКС

| Терапия | Симвастатин+стандартная терапия N=25 | Стандартная терапия N=25 | Значение Р |
|----------|---|-----------------------------|------------------|
| Неделя 0 | 27.8 (4) | 27.8 (4) | 1 |
| Неделя 2 | 7.56 (12.37) | 21.6 (11.02) | <0.001 |
| Неделя 4 | 0.2 (1) | 0.4 (2) | 0.66 |
| Неделя 8 | 0 (0) | 0.4 (2) | 0.32 |

Значения даны как среднее и стандартное отклонение среднего (SD), в виде суточного эквивалента преднизолона, назначаемого пациентам каждый визит.

Таким образом, данные исследования свидетельствуют о значительном снижении потребности в приеме различных форм ГКС у больных, принимавших симвастатин. Был ли этот эффект симвастатина сопряжен с повышением частоты клинического ответа на лечение? Ответу на этот вопрос будет посвящен следующий раздел работы.

Частота ответа на лечение в группе сочетанной терапии и группе контроля

Частота стероид-сберегающего ответа на лечение в сравниваемых группах представлена в таблице 8. Как следует из таблицы, ответ на терапию достоверно чаще развивался в группе симвастатина, начиная с 4-й недели лечения и заканчивая последующим наблюдением на 8-й неделе. На 4-й неделе наблюдения эффект был зарегистрирован у 92% больных опытной группы и у 16% контрольной. В конце наблюдения частота эффекта в опытной группе увеличилась до 96%, в контрольной она была более чем в 2 раза меньше – 44%.

Таким образом, дополнительный прием больными неспецифическим увеитом к терапии ГКС симвастатина ассоциирован с выраженным уменьшением потребности в ГКС и повышением частоты стероид-сберегающего ответа на терапию. В следующем разделе будет представлен анализ влияния симвастатина на другие клинические исходы - клинические параметры глазного воспаления, остроту зрения и внутриглазное давление.

Таблица 8. Частота развития стероид-сберегающего ответа на терапию в сравниваемых группах.

| | Неделя 2 | | | Неделя 4 | | | Неделя 8 | | |
|--------------------------------|--|----------------------------------|----------------------|---|----------------------------------|----------------------|---|----------------------------------|----------------------|
| | группа симвастатин +стандартная терапия | группа стандартной терапии | значение <i>p</i> | группа симвастатин + стандартная терапия | группа стандартной терапии | значение <i>p</i> | группа симвастатин + стандартная терапия | группа стандартной терапии | значение <i>p</i> |
| Ответившие на лечение | 0 (0) | 0 (0) | 1 | 23 (92) | 4 (16) | <0,001 | 24 (96) | 11 (44) | <0,001 |
| Не ответившие на лечение | 25 (100) | 25 (100) | 1 | 2 (8) | 21 (84) | | 1 (4) | 14 (56) | |

В графах указаны абсолютные и относительные (%) значения ответивших на лечение больных

Влияние симвастатина на показатели глазного воспаления, остроту зрения и внутриглазное давление

Сравнительный анализ динамики остроты зрения

В таблицах 9-13 представлены результаты скорректированного по базовым показателям исхода GEE-анализа лонгитудинальной ассоциации между взаимодействием «терапия симвастатином * время». Представленные β -коэффициенты могут быть интерпретированы следующим образом: например, прием симвастатина ассоциирован со средним улучшением остроты зрения на 0.72 на второй неделе лечения. Как видно из таблицы 9, у пациентов, принимавших симвастатин, выявлялось статистически значимое улучшение остроты зрения, начиная со второй недели лечения до окончания наблюдения.

Таблица 9. Результаты сравнительной оценки динамики остроты зрения вдаль в обследуемых группах пациентов (logMAR).

| | Неделя 0 | Неделя 2 | Неделя 4 | Неделя 8 |
|---------------------------------|------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Симвастатин+стандартная терапия | 1.25 (0.9) | 0.07 (0.67) | 0.03 (0.8) | 0 (1.5) |
| Стандартная терапия | 0.93 (0.8) | 0.3 (0.6) | 0.25 (0.6) | 0.2 (0.65) |
| β -коэффициент [ДИ 95%] | | -0.72 [-1.12; -0.32] | -0.78 [-1.19; -0,37] | -0.52 [-0.91; -0.13] |
| Значение <i>P</i> | 0.19 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

В таблице представлены средние значения (SD) для непрерывных показателей.

β -коэффициенты представляют усредненное различие между группой симвастатина и группой контроля на каждом визите наблюдения. Представлены результаты моделей множественной регрессии, скорректированные по базовой остроте зрения.

Сравнительный анализ динамики внутриглазного давления

На протяжении всего периода наблюдения статистически значимых различий в величине внутриглазного давления в группах сравнения выявлено не было. Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10. Результаты сравнительной оценки динамики внутриглазного давления (мм рт ст).

| | Неделя 0 | Неделя 2 | Неделя 4 | Неделя 8 |
|---------------------------------|--------------|---------------------|-------------------|---------------------|
| Симвастатин+стандартная терапия | 17.96 (0.99) | 17.04 (0.98) | 17.12 (1.28) | 16.88 (1.01) |
| Стандартная терапия | 17.68 (1.03) | 17.32 (1.58) | 17.28 (0.97) | 17.24 (0.88) |
| β -коэффициент [ДИ 95%] | | -0.22 [-1.90; 1.46] | -0.1 [-1.81; 1.6] | -0.36 [-2.07; 1.35] |
| Значение <i>P</i> | | 0.8 | 0.9 | 0.68 |

В таблице представлены средние значения (SD) для непрерывных показателей.

Представлены результаты моделей множественной регрессии, скорректированные по базовому значению внутриглазного давления.

Сравнительный анализ степени клеточности влаги передней камеры

Результаты сравнительной оценки степени клеточности влаги передней камеры в группах пациентов представлены в таблице 11. Из таблицы следует, что на протяжении наблюдения степень клеточность влаги передней камеры уменьшилась во всех исследуемых группах по сравнению со значениями до лечения. Начиная со 2-й недели лечения и заканчивая последующим наблюдением на 4-й неделе, в группе симвастатина выявлялось достоверно более выраженное уменьшение клеточности. На 8-ой неделе терапии различий между сравниваемыми группами не было.

Таблица 11. Результаты сравнительной оценки степени клеточности влаги передней камеры.

| | Неделя 0 | Неделя 2 | Неделя 4 | Неделя 8 |
|---------------------------------|-------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| Симвастатин+стандартная терапия | 2.84 (0.99) | 0.08 (0,28) | 0 | 0 |
| Стандартная терапия | 2.56 (0.92) | 1.44 (0.87) | 0.8 (0.58) | 0.48 (0.51) |
| β -коэффициент [ДИ 95%] | | -0.69 [-1.17; -0.21] | -0.71 [-1.22; -0.19] | -0.47 [-0.95; 0.02] |
| Значение <i>P</i> | | 0.005 | 0.007 | 0.058 |

В таблице представлены средние значения (SD) для непрерывных показателей.

Представлены результаты моделей множественной регрессии, скорректированные по базовой степени клеточности влаги передней камеры.

Сравнительный анализ степени помутнения влаги передней камеры

На протяжении наблюдения степень помутнения влаги передней камеры уменьшилась в исследуемых группах по сравнению со значениями до лечения. Результаты сравнительной оценки степени помутнения влаги передней камеры в группах пациентов представлены в таблице 12. В группе симвастатина регистрировалось более выраженное уменьшение выраженности помутнения влаги передней камеры начиная со 2-й недели лечения и заканчивая последующим наблюдением на 8-й неделе. В группе со стандартной терапией данный критерий активности увеита тоже уменьшился, но только к 8 неделе наблюдения. Между группами выявлено достоверное различие начиная со 2 недели терапии.

Таблица 12. Результаты сравнительной оценки степени помутнения влаги передней камеры.

| | Неделя 0 | Неделя 2 | Неделя 4 | Неделя 8 |
|---------------------------------|-------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Симвастатин+стандартная терапия | 2.84 (0.99) | 0.12 (0.33) | 0 | 0 |
| Стандартная терапия | 2.48 (0.87) | 1.48 (0.77) | 0.76 (0.52) | 0.48 (0.51) |
| β -коэффициент [ДИ 95%] | | -1.67 [-2.11; -1.23] | -1.00 [-1.48; -0.52] | -0.78 [-1.23; -0.33] |
| Значение Р | | <0.001 | <0.001 | 0.001 |

В таблице представлены средние значения (SD) для непрерывных показателей.

Представлены результаты моделей множественной регрессии, скорректированные по базовой степени помутнения влаги передней камеры.

Сравнительный анализ степени помутнения стекловидного тела

Степень помутнения стекловидного тела в конце наблюдения уменьшилась во всех исследуемых группах по сравнению со значениями до лечения (таблица 13). Достоверных различий по степени помутнения стекловидного тела между сравниваемыми группами выявлено не было.

Таблица 13. Различие динамики помутнения стекловидного тела по шкале Nussenblatt в сравниваемых группах.

| | Неделя 0 | Неделя 2 | Неделя 4 | Неделя 8 |
|---------------------------------|-------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| Симвастатин+стандартная терапия | 0.96 (0.89) | 0.16 (0.55) | 0.08 (0.28) | 0 |
| Стандартная терапия | 0.88 (0.53) | 0.68 (0.48) | 0.64 (0.49) | 0.32 (0.48) |
| β -коэффициент [ДИ 95%] | | -0.18 [-0.55; 0.20] | -0.11 [-0.51; 0.29] | 0.07 [-0.36;0.49] |
| Значение <i>P</i> | | 0.36 | 0.58 | 0.756 |

В таблице представлены средние значения (SD) для непрерывных показателей.

Представлены результаты моделей множественной регрессии, скорректированные по базовой степени помутнения стекловидного тела.

Полученные данные свидетельствуют о противовоспалительном эффекте сочетанной терапии с включением симвастатина у больных неинфекционным увеитом. Однако результаты оценки эффективности применения симвастатина могут быть искажены вследствие различия между сравниваемыми группами по частоте выявления HLA-B27. В группе больных, получавших симвастатин, этот показатель выявлялся в 2,4 раза чаще, чем в группе контроля. Так как носительство HLA-B27 является предиктором более тяжелого течения увеита, различие по HLA-B27 статусу между сравниваемыми группами могло повлиять на полученные нами данные. Для того, чтобы исключить влияния HLA-B27-статуса на результаты, нами был проведен анализ чувствительности со стратификацией по HLA-B27. Если выявленные эффекты симвастатина сохранятся в подгруппах HLA-B27 (+) и HLA-B27 (-) пациентов, это будет свидетельствовать об отсутствии влияния носительства HLA-B27 на различия в изменениях изучаемых параметров в сравниваемых группах. Результаты анализа чувствительности представлены в следующем разделе работы.

Анализ чувствительности (анализ, стратифицированный по HLA-B27)

Базовые характеристики больных, стратифицированных по HLA-B27 представлены в таблицах 14 и 15. Как видно из таблиц, у HLA-B27-положительных пациентов, принимавших симвастатин, ВГД было снижено, а у HLA-B27-негативных больных, принимавших симвастатин, ВГД, напротив, было достоверно выше.

Следующие разделы работы будут посвящены влиянию приема симвастатина на потребность в ГКС у HLA-B27(+) и HLA-B27(-) пациентов.

Таблица 14. Исходные характеристики HLA-B27-положительных пациентов.

| | Стандартная терапия N=7 | Симвастатин+ стандартная терапия N=17 | Значение Р |
|--|-------------------------------|---|---------------|
|--|-------------------------------|---|---------------|

| | | | |
|---|---------------|---------------|--------------|
| Возраст, лет | 40.29 (15.51) | 44.18 (13.31) | 0.54 |
| Пол | | | 0.52 |
| · Мужчины | 5 (71.4) | 8 (47.1) | |
| · Женщины | 2(28.6) | 9(52.9) | |
| Длительность заболевания, лет | 4 (2.89) | 3.47 (1.97) | 0.6 |
| Двусторонний увеит | 0(0) | 0 (0) | - |
| Локализация процесса | | | 1.0 |
| · Передний увеит | 7 (100) | 16 (94.1) | |
| · Промежуточный увеит | 0 (0) | 0 (0) | |
| · Задний увеит или панuveит | 0 (0) | 1 (5.9) | |
| Основное заболевание | | | - |
| · Анкилозирующий спондилит | 6 (85.7) | 17 (100.0) | |
| · Болезнь Бехчета | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |
| · Ювенильный идиопатический артрит | 1 (14.3) | 0 (0.0) | |
| · Псориатический артрит | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |
| · Болезнь Рейтера | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |
| ВГД, мм рт ст | 19.43 (5.16) | 16.76 (1.03) | 0.048 |
| Острота зрения, logMAR | 0.78 (0.90) | 1.16 (0.80) | 0.3 |
| Изменение полей зрения | 2 (28.6) | 1 (5.9) | 0.4 |
| Клеточность влаги | | | 0.24 |
| 0+ | 0 (0.0) | 1 (5.9) | |
| 0,5+ | 1 (14.3) | 0 (0.0) | |
| 1+ | 3 (42.9) | 5 (29.4) | |
| 2+ | 1 (14.3) | 5 (29.4) | |
| 3+ и более | 2 (28.5) | 6 (35.3) | |
| Помутнение влаги передней камеры | | | 0.86 |
| 0+ | 1 (14.3) | 1 (5.9) | |
| 1+ | 1 (14.3) | 1 (5.9) | |
| 2+ | 2 (28.6) | 5 (29.4) | |
| 3+ и более | 3 (42.8) | 10 (58.8) | |
| Задний синехии | 7 (100.0) | 16 (94.1) | 1 |
| Помутнения хрусталика | 0(0) | 0.0 | - |
| Выпот в стекловидном теле | | | 0.25 |
| 0+ | 1 (14.3) | 6 (35.3) | |

| | | | |
|------------------------------------|----------|-----------|---|
| 1+ | 4 (57.1) | 10 (58.8) | |
| 2+ и более | 2 (28.6) | 1 (5.9) | |
| Вовлеченность сетчатки и хориоидеи | 0 (0.0) | 1 (5.9) | 1 |

В таблице представлены средние значения (SD) для непрерывных показателей, n (%) для категориальных показателей.

Таблица 15. Исходные характеристики HLA-B27-отрицательных пациентов.

| | Стандартная терапия N=18 | Симвастатин+стандартная терапия N =8 | Значение Р |
|------------------------------------|-----------------------------|---|--------------|
| Возраст, лет | 45.83(16.66) | 42.62 (15.64) | 0.65 |
| Пол | | | 0.26 |
| · Мужчины | 8 (44.4) | 1 (12.5) | |
| · Женщины | 10(55.6) | 7 (87.5) | |
| Длительность заболевания, лет | 4.39 (2.06) | 3.62 (2.39) | 0.41 |
| Двусторонний увеит | 3 (16.7) | 0 (0.0) | 0.57 |
| Локализация процесса | | | 0.66 |
| · Передний увеит | 16 (88.9) | 6 (75.0) | |
| · Промежуточный увеит | 1 (5.6) | 1 (12.5) | |
| · Задний увеит или панувеит | 1 (5.6) | 1 (12.5) | |
| Основное заболевание | | | - |
| · Анкилозирующий спондилит | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |
| · Болезнь Бехчета | 1 (5.6) | 0 (0.0) | |
| · Ювенильный идиопатический артрит | 4 (22.2) | 0 (0.0) | |
| · Псориатический артрит | 1 (5.6) | 0 (0.0) | |
| · Болезнь Рейтера | 0 (0.0) | 3 (37.5) | |
| ВГД, мм рт ст | 17.00 (1.08) | 20.50 (5.68) | 0.017 |
| Острота зрения, logMAR | 0.99 (0.77) | 1.42 (1.13) | 0.26 |
| Изменение полей зрения | 8 (44.4) | 2 (25.0) | 0.614 |
| Клеточность влаги | | | 0.3 |
| 0+ | 0 (0) | 0 (0) | |
| 0,5+ | 0 (0) | 0 (0) | |

| | | | |
|---|-----------|-----------|-------|
| 1+ | 5 (27.8) | 0 (0.0) | |
| 2+ | 7 (38.9) | 4 (50.0) | |
| 3+ и более | 6 (33.3) | 4 (50.0) | |
| Помутнение влаги передней камеры | | | 0.075 |
| 0+ | 0 (0) | 0 (0) | |
| 1+ | 0 (0) | 0 (0) | |
| 2+ | 8 (44.4) | 0 (0.0) | |
| 3+ и более | 10 (55.6) | 8 (100) | |
| Задние синехии | 17 (94.4) | 8 (100.0) | 1.0 |
| Помутнения хрусталика | 1 (5.6) | 0 (0.0) | 1.0 |
| Выпот в стекловидном теле | | | 0.072 |
| 0+ | 4 (22.2) | 2 (25.0) | |
| 1+ | 12 (66.7) | 2 (25.0) | |
| 2+ и более | 2 (11.1) | 4 (50) | |
| Вовлеченность сетчатки и хориоидеи | 1 (5.6) | 1 (12.5) | 1.0 |

В таблице представлены средние значения (SD) для непрерывных показателей, n (%) для категориальных показателей.

Стероид-сберегающие эффекты симвастатина у HLA-B27 позитивных пациентов

а. Глазные капли с ГКС

Доза местных ГКС в виде глазных капель у пациентов сравниваемых групп достоверно не отличалась до 2 недели наблюдения. На 4 и 8 неделях HLA-B27 позитивные пациенты группы симвастатина получали достоверно меньше стероидных инстилляций (таблица 16).

Таблица 16. Влияние симвастатина на дозу глазных капель с ГКС у HLA-B27 позитивных пациентов.

| Визит исследования | Стандартная терапия N=7 | Симвастатин+стандартная терапия N=17 | Значение p |
|--------------------|----------------------------|---|------------|
| Неделя 0 | 4.57 (0.98) | 4.59 (0.18) | 0.98 |
| Неделя 2 | 4 (0) | 3.764 (0.97) | 0.53 |

| | | | |
|----------|-------------|-------------|------------------|
| Неделя 4 | 2.29 (0.76) | 1.18 (1.01) | 0.0016 |
| Неделя 8 | 1 (0.58) | 0.12 (0.33) | <0.001 |

Значения даны как среднее и стандартное отклонение (SD), в виде суточного количества капель, назначаемого при каждом посещении.

Как видно из таблицы 17, HLA-B27 позитивные пациенты обеих групп получали одинаковое количество местных ГКС в виде субконъюнктивальных инъекций с начала наблюдения и до 2 недели. На 2 неделе пациенты группы симвастатина получали достоверно меньше инъекций с ГКС (таблица 17). А с 4 недели и до конца наблюдения обе группы пациентов не нуждались в инъекционных ГКС.

Таблица 17. Влияние симвастатина на применение субконъюнктивальных инъекций ГКС у HLA-B27 позитивных пациентов.

| Визит исследования | Стандартная терапия N=7 | Симвастатин+стандартная терапия N=17 | Значение p* |
|--------------------|----------------------------|---|------------------|
| Неделя 0 | 4 (0) | 3.76 (0.97) | 0.53 |
| Неделя 2 | 2 (1.15) | 0.24 (0.66) | <0.001 |
| Неделя 4 | 0 (0) | 0 (0) | — |
| Неделя 8 | 0 (0) | 0 (0) | — |

Значения даны как среднее и стандартное отклонение (SD), в виде количества стероидов в преднизолоновом эквиваленте, полученное в начале исследования и на каждом последующем визите.

* тире (—) указывает на то, что значение P не может быть рассчитано из-за отсутствия изменений.

Системные ГКС HLA-B27-позитивные пациенты обеих групп принимали только с начала терапии и до 4 недели наблюдения. Пациенты обеих групп получали одинаковую дозу системных ГКС в начале терапии, однако на 2 неделе пациенты группы симвастатина принимали достоверно меньшую дозу (таблица 18).

Таблица 18. Влияние сочетанной терапии на дозу системных ГКС у HLA-B27 позитивных пациентов.

| Визит исследования | Стандартная терапия N=7 | Симвастатин+стандартная терапия N=17 | Значение p* |
|--------------------|----------------------------|---|--------------|
| Неделя 0 | 27 (0) | 27 (0) | — |
| Неделя 2 | 19.29 (13.17) | 4.76 (10.61) | 0.009 |
| Неделя 4 | 0 (0) | 0 (0) | — |
| Неделя 8 | 0 (0) | 0 (0) | — |

Значения даны как среднее и стандартное отклонение (SD), в виде суточного эквивалента преднизолона, назначаемого пациентам каждый визит.

* тире (—) указывает на то, что значение Р не может быть рассчитано из-за отсутствия вариации

*Стероид-сберегающие эффекты симвастатина у HLA-B27
негативных пациентов*

а. Глазные капли с ГКС

У HLA-B27-негативных пациентов обеих групп не было достоверных различий в дозировке капель с ГКС на 2 и 4 неделях наблюдения (таблица 19). На 8 неделе наблюдения HLA-B27 негативные пациенты группы симвастатина получили достоверно меньше инстилляций ГКС.

Таблица 19. Влияние сочетанной терапии на дозу капель с ГКС у HLA-B27 негативных пациентов.

| Визит исследования | Стандартная терапия N=18 | Симвастатин+стандартная терапия N=8 | Значение p* |
|--------------------|-----------------------------|--|--------------|
| Неделя 0 | 4.89 (1.23) | 5.25 (1.04) | 0.48 |
| Неделя 2 | 4 (0) | 4 (0) | — |
| Неделя 4 | 2.56 (0.92) | 2 (1.51) | 0.26 |
| Неделя 8 | 1.39 (0.7) | 0.62 (0.92) | 0.028 |

Значения даны как среднее и стандартное отклонение (SD), в виде суточного количества капель, назначаемое при каждом посещении.

* тире (–) указывает на то, что значение Р не может быть рассчитано из-за отсутствия изменений.

б. Субконъюнктивальные инъекции ГКС

HLA-B27 негативные пациенты обеих групп получали одинаковое количество местных ГКС в виде субконъюнктивальных инъекций до включения в исследование. На 2 неделе HLA-B27 негативные пациенты группы симвастатина получили достоверно меньше инъекций (таблица 20). На 4 неделе пациентам обеих групп проведены инъекции сопоставимого количества инъекционных ГКС. На 8 наблюдения обе группы пациентов не нуждались введении ГКС под конъюнктиву.

Таблица 20. Влияние сочетанной терапии на дозу субконъюнктивальных инъекций ГКС у HLA-B27 негативных пациентов.

| Визит исследования | Группа контроля N=18 | Симвастатин+стандартная терапия N=8 | Значение р* |
|--------------------|-------------------------|--|---------------|
| Неделя 0 | 4 (0) | 4 (0) | — |
| Неделя 2 | 3 (1.24) | 1.25 (1.83) | 0.0085 |
| Неделя 4 | 0.44 (0.86) | 0.5 (0.93) | 0.88 |
| Неделя 8 | 0 (0) | 0 (0) | — |

Значения даны как среднее и стандартное отклонение (SD), в виде количества стероидов в преднизолоновом эквиваленте, полученного в начале исследования и на каждом последующем визите.

* тире (–) указывает на то, что значение Р не может быть рассчитано из-за отсутствия изменения.

с. Системные ГКС

Между дозами принимаемых системно ГКС у HLA-B27 негативных пациентов двух групп на всем периоде наблюдения достоверной разницы выявлено не было (таблица 21).

Таблица 21. Влияние включения симвастатина в лечение на дозу системных ГКС у HLA-B27 негативных пациентов.

| Визит исследования | Группа контроля N=18 | Симвастатин+ стандартная терапия N=8 | Значение p* |
|--------------------|-------------------------|--|-------------|
| Неделя 0 | 28.11 (4.71) | 29.5 (7.07) | 0.56 |
| Неделя 2 | 22.5 (10.35) | 13.5 (14.43) | 0.083 |
| Неделя 4 | 0.56 (2.36) | 0.62 (1.77) | 0.94 |
| Неделя 8 | 0.56 (2.36) | 0 (0) | — |

Значения даны как среднее и стандартное отклонение (SD), в виде суточного эквивалента преднизолона, назначаемого пациентам каждый визит.

* тире (—) указывает на то, что значение P не может быть рассчитано из-за отсутствия изменения.

Далее нами был проведен стратифицированный по HLA-B27 статусу анализ влияния включения симвастатина в лечение на различные параметры воспаления внутри глаза, ВГД и остроту зрения.

Влияние сочетанной терапии на показатели глазного воспаления, остроты зрения и внутриглазное давление у HLA-B27 (+) и HLA-B27 (-) больных.

Показатели logMAR на фоне приема симвастатина у HLA-B27 позитивных пациентов улучшилась в большей степени, чем в группе контроля, на всех сроках наблюдения (таблица 22). Статистически значимых различий по ВГД между группами не было.

У HLA-B27 негативных пациентов терапия с включением симвастатина была также ассоциирована с улучшением остроты зрения. В отличие от HLA-B27 (+) больных, у пациентов, негативных по HLA-B27 прием симвастатина уменьшал ВГД на всех визитах лечения (таблица 23).

Таблица 22. Влияния включения симвастатина в терапию на остроту зрения и ВГД у HLA-B27 позитивных пациентов.

| Клинический показатель | 2 недели терапии | | 4 недели терапии | | 8 недель терапии | |
|---------------------------|----------------------------------|------------------|----------------------------------|------------------|----------------------------------|------------------|
| | β -коэффициент [95% ДИ] | Значение Р | β -коэффициент [95% ДИ] | Значение Р | β -коэффициент [95% ДИ] | Значение Р |
| Острота зрения, logMAR | 0.59 [0.36; 0.82] | <0.001 | 0.57 [0.35; 0.79] | <0.001 | 0.49 [0.25; 0.73] | <0.001 |
| ВГД, мм рт ст | 1.97 [−0.64; 4.59] | 0.14 | 2.32 [−0.30; 4.94] | 0.083 | 2.06 [−0.60; 4.71] | 0.13 |

Таблица 23. Влияния включения симвастатина на остроту зрения и ВГД у HLA-B27 негативных пациентов.

| Клинический показатель | 2 недели терапии | | 4 недели терапии | | 8 недель терапии | |
|---------------------------|----------------------------------|---------------|----------------------------------|------------------|----------------------------------|------------------|
| | β -коэффициент [95% ДИ] | Значение Р | β -коэффициент [95% ДИ] | Значение Р | β -коэффициент [95% ДИ] | Значение Р |
| Острота зрения, logMAR | 0.31 [0.04; 0.58] | 0.024 | 0.39 [0.20; 0.58] | <0.001 | 0.51 [0.37; 0.66] | <0.001 |
| ВГД, мм рт ст | -3.35 [-6.31; -0.39] | 0.027 | -3.28 [-6.26; -0.30] | 0.031 | -3.67 [-6.58; -0.75] | 0.014 |

Объективные показатели воспаления в передней камере глаза и в стекловидном теле

В подгруппах HLA-B27 (+) и HLA-B27 (-) пациентов сочетанное лечение однотипно уменьшало показатели клеточности и помутнения влаги передней камеры глаза. Терапия с включением симвастатина была ассоциирована с увеличением степени помутнения стекловидного тела на 8 неделе у HLA-B27 (+) больных и снижением помутнения стекловидного тела на неделе 4 у HLA-B27 (-) пациентов (Таблицы 24-25).

Таким образом, результаты анализа чувствительности подтверждают результаты, полученные в основной группе обследованных и показывают, что клиническая эффективность дополнения симвастатина к лечению ГКС не зависит от HLA-B27-статуса пациентов.

Необходимость поиска новых показателей активности неинфекционного увеита и предикторов ответа на лечение обуславливает изучение информативности цитокинов слезной жидкости как биомаркеров увеита. Результатам этого анализа будет посвящен следующий раздел работы.

Таблица 24. Влияние включения симвастатина в терапию на клинические критерии ответа на лечение неинфекционного увеита HLA-B27 позитивных пациентов.

| HLA-B27 + | 2 недели терапии | | 4 недели терапии | | 8 недель терапии | |
|-------------------------------------|----------------------------------|------------------|----------------------------------|---------------|----------------------------------|---------------|
| | β -коэффициент [95% ДИ] | Значение Р | β -коэффициент [95% ДИ] | Значение Р | β -коэффициент [95% ДИ] | Значение Р |
| Клеточность влаги | -0.79 [-1.54; -0.04] | 0.04 | -0.87 [-1.64; -0.10] | 0.026 | -0.51 [-1.22; 0.19] | 0.153 |
| Помутнение влаги передней камеры | -2.08 [-2.85; -1.30] | <0.001 | -1.28 [-2.02; -0.54] | 0.001 | -1.13 [-1.86; -0.41] | 0.002 |
| Помутнение стекловидного тела | 0.15 [-0.36; 0.66] | 0.56 | 0.29 [-0.21; 0.80] | 0.253 | 0.44 [0.01; 0.86] | 0.044 |

Таблица 25. Влияния сочетанного лечения на клинические исходы неинфекционного увеита HLA-B27 негативных пациентов.

| HLA-B27 – | 2 недели терапии | | 4 недели терапии | | 8 недель терапии | |
|--|----------------------------------|------------------|----------------------------------|------------------|----------------------------------|------------------|
| | β -коэффициент [95% ДИ] | Значение Р | β -коэффициент [95% ДИ] | Значение Р | β -коэффициент [95% ДИ] | Значение Р |
| Клеточность влаги | –1.03 [–1.46; –0.60] | <0.001 | –1.06 [–1.48; –0.63] | <0.001 | –0.83 [–1.24; –0.42] | <0.001 |
| Помутнение влаги передней камеры | –1.71 [–2.09; –1.33] | <0.001 | –1.29 [–1.60; –0.98] | <0.001 | –0.96 [–1.21; –0.71] | <0.001 |
| Помутнение стекловидного тела, степень | –0.61 [–1.23; 0.01] | 0.055 | –0.64 [–1.18; –0.10] | 0.021 | –0.54 [–1.13; 0.04] | 0.07 |

2. Цитокины слезы как биомаркеры неинфекционного увеита

а. Сравнение содержания цитокинов слезы у больных неинфекционным увеитом и здоровых людей

Характеристика пациентов

В этом разделе работы будут представлены данные определения ряда цитокинов в слезной жидкости больных увеитом и условно здоровых людей.

Исходные клинические и демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 26.

Таблица 26. Исходные характеристики пациентов.

| | |
|------------------------------------|---------------|
| Показатели | N=50 |
| Возраст, лет | 43.98 (14.90) |
| Пол, N | |
| · Мужчины | 28 (56.0) |
| · Женщины | 22 (44.0) |
| Длительность заболевания, лет | 3.90 (2.18) |
| Двусторонний увеит | 3 (6.0) |
| Локализация процесса | |
| · Передний увеит | 45 (90.0) |
| · Промежуточный увеит | 2 (4.0) |
| · Задний увеит или панувеит | 3(6.0) |
| HLA B27 | 24 (48) |
| Основное заболевание | |
| · Анкилозирующий спондилит | 23 (46) |
| · Болезнь Бехчета | 1 (2) |
| · Ювенильный идиопатический артрит | 4 (8) |
| · Псориатический артрит | 1 (2) |
| · Болезнь Рейтера | 3 (6) |

| | |
|---|--------------|
| Острота зрения, logMAR | 1.09 (0.86) |
| ВГД, мм рт ст | 17.82 (3.29) |
| Изменение полей зрения | 13 (26.0) |
| Клеточность влаги | |
| 0+ | 1(2.0) |
| 0,5+ | 1(2.0) |
| 1+ | 13(26.0) |
| 2+ | 17(34.0) |
| 3+ и более | 18(36.0) |
| Помутнение влаги передней камеры | |
| 0+ | 2(4.0) |
| 1+ | 2(4.0) |
| 2+ | 15(30.0) |
| 3+ и более | 31(62.0) |
| Задние синехии | 48 (96.0) |
| Помутнения хрусталика | 1(2.0) |
| Выпот в стекловидном теле | |
| 0+ | 13(26.0) |
| 1+ | 28(56.0) |
| 2+ и более | 9(18.0) |
| Вовлеченность сетчатки и хориоидеи | 3(6.0) |

В таблице представлены средние значения (SD) для непрерывных показателей, n (%) для категориальных показателей.

Характеристика людей контрольной группы

Контрольная группа состояла из 30 условно здоровых людей (студенты медицинского университета). Демографические характеристики лиц контрольной группы представлены в таблице 27.

Таблица 27. Характеристика условно здоровых людей контрольной группы

| | |
|--------------|-------------|
| | N=30 |
| Возраст, лет | 20.6 (1.21) |
| Пол | |
| · Мужчины | 14(47%) |
| · Женщины | 16(53%) |

В таблице представлены средние значения (SD) для непрерывных показателей, n (%) для категориальных показателей.

Как видно из таблиц 25 и 26, группа здоровых людей была значительно моложе и в ней преобладали женщины.

Частота определения цитокинов в слезной жидкости

Частота цензурированных значений содержания цитокинов в слезной жидкости до и после терапии представлена в таблице 28. Поскольку современные статистические методы позволяют анализировать данные, содержащие не более 80% цензурированных значений [210], мы вынуждены были исключить данные о содержании TNF α и IFN- γ из всех дальнейших анализов.

Таблица 28. Частота цензурированных значений содержания цитокинов в слезной жидкости до и после терапии увеита.

| Цитокин | Цензурированные данные | | Соответствие критериям дальнейшего анализа | Дальнейший анализ |
|---------|------------------------|---------------|--|-------------------|
| | До лечения | После лечения | | |

| | | | | |
|---------------|--------|-----|------|---------------|
| IL-6 | 51,25% | 36% | <80% | Проводился |
| IL-8 | 1,25% | 0% | <80% | Проводился |
| IL-10 | 73,75% | 80% | <80% | Проводился |
| TNF α | 97,5% | 94% | >80% | Не проводился |
| IFN- γ | 100% | 96% | >80% | Не проводился |

На первом этапе изучения цитокинов слезы как биомаркеров увеита проводилось сравнение содержания цитокинов слезы у больных увеитом и здоровых людей.

Сравнение цитокинов слезы у больных неспецифическим увеитом и здоровых

Сравнение концентраций цитокинов слезы у пациентов с увеитом и здоровыми людьми контрольной группы представлено в таблице 29. У пациентов с увеитом наблюдалось статистически значимое 7-кратное увеличение концентрации IL-6, 2-кратное увеличение слезного IL-8 и 5-кратное увеличение IL-10 в слезной жидкости с использованием как критерия Стьюдента, так и моделей регрессии Тобита с поправкой на цензурирование данных. После коррекции по полу и возрасту оставались статистически значимыми только различия в концентрациях IL-6 и IL-10.

Согласно определению Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), биомаркером является индикатор нормального биологического процесса, патогенетического процесса или ответа на вмешательство, включая терапевтическое вмешательство [211]. Исходя из этого определения, при изучении потенциального биомаркера необходимо оценить его связь с характеристиками нормальных биологических процессов (например, старения), патофизиологических процессов (такими как наличие и длительность хронического воспаления). В следующем разделе работы мы анализировали связь содержания цитокинов слезной жидкости у больных увеитом с рядом клинических и демографических показателей.

Таблица 29. Исходные концентрации цитокинов слезы у пациентов с увеитом по сравнению со здоровыми людьми

| Цитокины, пг/мл | Пациенты с увеитом (n = 50) | Здоровые люди (n = 30) | t ^a | Значение P ^a | t ^b | Значение P ^b | t ^c | Значение P ^c |
|--------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------|----------------------------|----------------|----------------------------|----------------|----------------------------|
| IL-6 | 114.80 (178.03) | 16.52 (85.97) | 3.31 | 0.001 | 4.24 | <0.001 | 2.58 | 0.01 |
| IL-8 | 916.22 (1329.86) | 424.34 (578.32) | 2.28 | 0.03 | 2.02 | 0.044 | 0.72 | 0.47 |
| IL-10 | 45.43 (71.53) | 8.60 (27.10) | 3.27 | 0.002 | 2.6 | 0.01 | 2.88 | 0.004 |

Примечание: концентрации цитокинов представлены в виде среднего значения (SD)

^a критерий Стьюдента

^bТобит-регрессия, учитывающая наличие цензурированных данных

^cТобит-регрессия, учитывающая наличие цензурированных данных с коррекцией по возрасту и полу

Связь клинических и демографических показателей с содержанием цитокинов слезы

Результаты анализа представлены в таблице 30. Концентрация цитокинов слезной жидкости не была связана ни с демографическими характеристиками, ни с выраженностью воспаления глаза на момент осмотра. Среди оцениваемых параметров только длительность увеита ассоциировалась с повышением содержания IL-6 и IL-8. В-коэффициенты 49 и 235 указывают на то, что за каждый год, прошедший с момента постановки диагноза увеита, концентрации IL-6 и IL-8 в слезе может повышаться в среднем на 49 пг/мл и 235 пг/мл соответственно.

Одним из доказательств того, что биомаркер является индикатором биологического процесса, является так называемая «чувствительность к изменению» (“sensitivity to change”), т.е. способность биомаркера изменять свои значения при изменении состояния больного. В следующем разделе работы мы анализировали чувствительность к изменению цитокинов слезной жидкости у больных неинфекционным увеитом, участвовавших в исследовании.

Таблица 30. Факторы, ассоциированные с концентрацией цитокинов в слезной жидкости до лечения. Результаты модели множественной цензурированной регрессии Тобита.

| | IL-6 | | IL-8 | | IL-10 | |
|--------------------------------------|--------------------------|---------------|--------------------------|---------------|--------------------------|---------------|
| | β - коэффициент | Значение Р | β - коэффициент | Значение Р | β - коэффициент | Значение Р |
| Возраст, лет | 0.79 | 0.73 | 13.68 | 0.39 | -3.46 | 0.15 |
| Пол | 70.38 | 0.23 | 310.90 | 0.47 | -59.72 | 0.31 |
| Длительность увеита, лет | 49.43 | 0.001 | 235.20 | 0.04 | 2.76 | 0.86 |
| Анатомическая локализация: | | | | | | |
| · Промежуточный увеит | -799.48 | 0.87 | -383.93 | 0.71 | -572.84 | 0.91 |
| · Задний увеит | -41.83 | 0.75 | 236.61 | 0.78 | -14.59 | 0.91 |
| ВГД, мм рт ст | 1.68 | 0.86 | -13.51 | 0.83 | -8.19 | 0.43 |
| Клеточность влаги передней камеры | 91.53 | 0.07 | -3.14 | 0.99 | -49.80 | 0.37 |
| Помутнение влаги передней камеры | -42.47 | 0.41 | -3.71 | 0.99 | 11.45 | 0.83 |

б. Влияние терапии увеита на содержание цитокинов слезной жидкости, связь изменений концентрации цитокинов с изменениями клинических параметров

Лечение увеита не привело к значительным изменениям концентраций IL-6, IL-8 и IL-10 в слезной жидкости. После стратификации по применению симвастатина в контрольной группе пациентов наблюдалось значительное снижение уровня IL-6 (таблица 31).

Таблица 31. Изменение концентрации цитокинов слезы до и после лечения с включением симвастатина

| Обе группы, n = 50 | | | |
|--|-------------------|------------------|-------------|
| Цитокины, пг/мл | До лечения | После лечения | Значение Р |
| IL-6 | 115.42 (177.63) | 186.60 (802.86) | 0.54 |
| IL-8 | 916.22 (1329.86) | 876.45 (1139.62) | 0.88 |
| IL-10 | 59.45 (66.78) | 52.53 (97.81) | 0.68 |
| Контрольная группа, n = 25 | | | |
| | До лечения | После лечения | Значение Р |
| IL-6 | 150.71 (227.84) | 42.74 (44.77) | 0.03 |
| IL-8 | 1229.43 (1777.26) | 827.80 (879.33) | 0.33 |
| IL-10 | 42.20 (44.99) | 49.03 (93.22) | 0.74 |
| Симвастатин+стандартная терапия n = 25 | | | |
| | До лечения | После лечения | Значение Р |
| IL-6 | 80.13 (99.57) | 330.47 (1127.34) | 0.28 |
| IL-8 | 603.01 (497.74) | 925.11 (1368.74) | 0.3 |
| IL-10 | 76.71 (80.37) | 56.03 (104.00) | 0.44 |

Примечание: концентрации цитокинов представлены в виде среднего значения (SD).

Далее нами оценивалась корреляция между изменениями в концентрации исследуемых цитокинов слезы и изменениями в клинических

параметрах. Как видно из таблицы 32, ассоциаций изменений цитокинов и изменений выраженности внутриглазного воспаления, остроты зрения и ВГД выявлено не было.

Таблица 32. Корреляция между изменениями в концентрации цитокинов слезы и изменениями в клинических параметрах.

| | Клеточность влаги передней камеры Δ | | Помутнение влаги передней камеры Δ | | ВГД Δ | | Помутнение стекловидного тела Δ | | Острота зрения, logMAR Δ | |
|-------------------|---|------------|--|------------|-----------------|------------|---|------------|------------------------------------|------------|
| | Спирман r | Значение P | Спирман r | Значение P | Спирман r | Значение P | Спирман r | Значение P | Спирман r | Значение P |
| IL-6 Δ | 0.19 | 0.19 | 0.16 | 0.28 | -0.06 | 0.69 | -0.18 | 0.21 | -0.05 | 0.75 |
| IL-8 Δ | 0.08 | 0.57 | 0.11 | 0.45 | -0.01 | 0.95 | -0.01 | 0.92 | 0.03 | 0.82 |
| IL-10 Δ | -0.07 | 0.64 | 0.01 | 0.96 | -0.22 | 0.12 | 0 | 1.00 | 0.01 | 0.96 |

Результаты этого раздела свидетельствуют о том, что изучаемые цитокины слезы не обладают достаточной чувствительностью к изменению.

Еще одной характеристикой биомаркера является способность предсказывать ответ на лечение. В следующем разделе работы изучались различия в изменениях цитокинового профиля у больных неинфекционным увеитом, ответивших и не ответивших на терапию.

с. Цитокины слезы как предикторы ответа на терапию

Различия в исходных уровнях цитокинов слезы между ответившими и не ответившими на лечение представлены в таблице 33. Ответившие на лечение пациенты на 4-й и 8-й неделях имели в 4 и 9 раз более высокие концентрации IL-10 в образцах слезы до начала лечения, соответственно. Выявленные ассоциации сохранялись после коррекции регрессионных моделей по цензурированным данным и ряду клинических показателей. Содержание других изучаемых цитокинов у ответчиков и неответчиков не отличалось.

Таблица 33. Связь между исходными концентрациями цитокинов слезы и ответом на лечение.

| Цитокины, пг/мл | Исходная концентрация цитокинов слезы | | t ^a | Значение P ^a | t ^b | Значение P ^b | t ^c | Значение P ^c |
|--------------------|---|---------------------------------|----------------|-------------------------|----------------|-------------------------|----------------|-------------------------|
| 4 неделя | | | | | | | | |
| | Не ответившие на лечение (n= 23) | Ответившие на лечение (n=27) | | | | | | |
| IL-6 | 102.67 (176.57) | 125.13 (181.96) | 0.44 | 0.66 | 0.78 | 0.43 | 1.12 | 0.26 |
| IL-8 | 1016.05 (1416.08) | 831.18 (1272.76) | 0.48 | 0.63 | 0.49 | 0,63 | 0.39 | 0.7 |
| IL-10 | 17.80 (42.05) | 68.96 (83.04) | 2.8 | 0.01 | 2.56 | 0.009 | 2.55 | 0.01 |
| 8 неделя | | | | | | | | |
| | Не ответившие на лечение (n= 15) | Ответившие на лечение (n=35) | | | | | | |
| IL-6 | 125.55 (210.44) | 110.19 (165.43) | 0.25 | 0.783 | 0.005 | 0.99 | 1.15 | 0.25 |
| IL- | 1186.38 (1661.34) | 800.44 (1168.88) | 0.81 | 0.352 | 0.94 | 0.35 | 0.33 | 0.74 |
| IL-10 | 6.38 (24.72) | 62.16 (78.49) | 3.8 | 0.01 | 2.67 | 0.008 | 2.4 | 0.017 |

Примечание: концентрации цитокинов представлены в виде среднего значения (SD)

^a критерий Стьюдента

^bТобит-регрессия, учитывающая наличие цензурированных данных

^cТобит-регрессия, учитывающая наличие цензурированных данных с коррекцией по возрасту, полу, клеточности и помутнения влаги передней камеры

Таким образом, IL-10 слезы можно рассматривать как потенциальный биомаркер ответа на лечение при неинфекционном увеите.

Является ли содержание IL-10 слезы информативным предиктором ответа на терапию? Для ответа на этот вопрос мы провели анализ ROC-кривых чувствительности и специфичности содержания IL-10 слезной жидкости в отношении развития ответа на лечение.

d. ROC-анализ содержания IL-10 в слезной жидкости и вероятности ответа на терапию неинфекционного увеита

Результаты ROC-анализа представлены в таблице 34 и проиллюстрированы на рисунках 4 и 5.

Из таблиц и рисунков видно, что измерение IL-10 слезной жидкости при выбранных оптимальных точках разделения обладало низкой чувствительностью и специфичностью, а площадь под ROC кривой была ниже 0,7 как на 4, так и на 8 неделе терапии. Показатель площади под кривой 0.5 свидетельствует об отсутствии предсказательной способности теста, площадь под кривой 0.7-0.8 считается допустимой, 0.8-0.9 – указывает на отличные характеристики теста [212]. Таким образом, содержание IL-10 слезы обладает низкой информативностью в отношении предсказания ответа на терапию неинфекционного увеита.

Таблица 34. ROC-характеристики IL-10 слезной жидкости как предиктора развития ответа на лечение на 3 и 4 визитах

| | Площадь под кривой (area under the curve, AUC) | Оптимальная точка разделения, пг/мл | Чувствительность, % | Специфичность, % |
|----------|--|-------------------------------------|---------------------|------------------|
| Неделя 4 | 0.62 | 46 | 59.2 | 65.2 |

| | | | | |
|-------------|------|----|------|------|
| Неделя 8 | 0.64 | 46 | 57.1 | 73.3 |
|-------------|------|----|------|------|

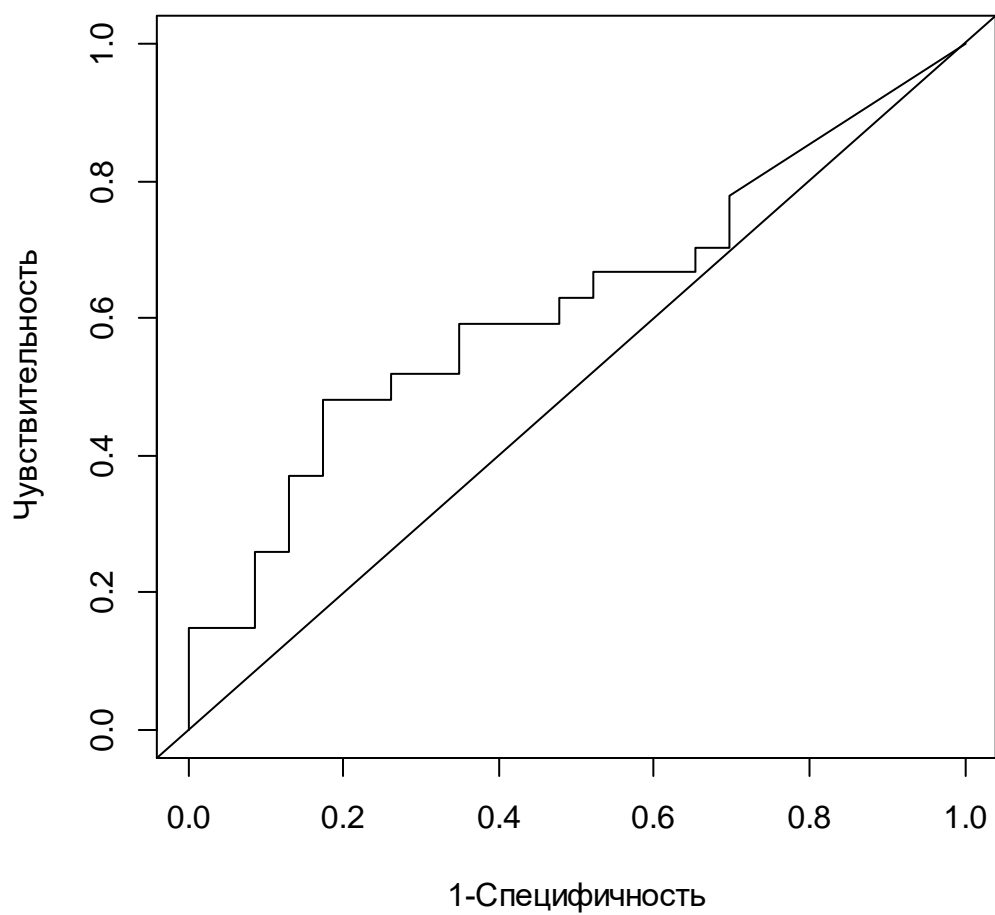


Рисунок 4. ROC-кривая содержания IL-10 слезы и развития ответа на терапию на 4 неделе лечения

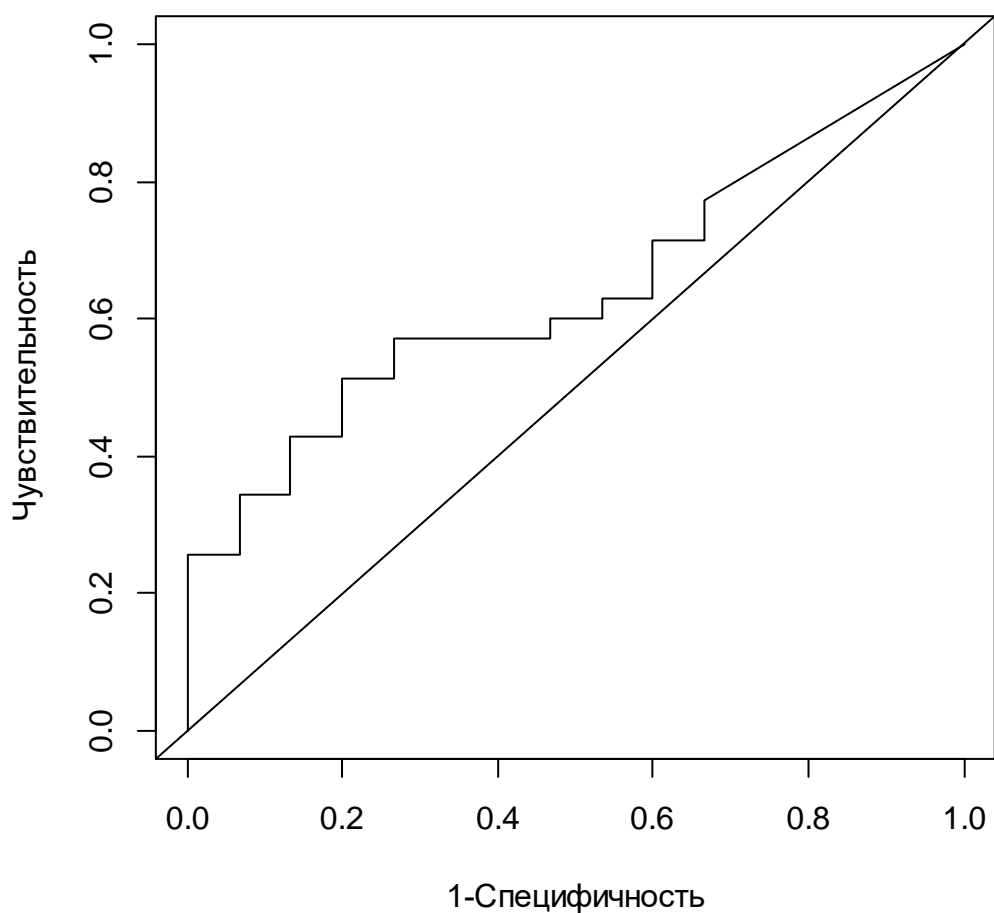


Рисунок 5. ROC-кривая содержания IL-10 слезы и развития ответа на терапию на 8 неделе лечения

В целом, полученные данные свидетельствуют о том, что цитокины слезы не являются информативными биомаркерами воспаления при инфекционном увеите, т.к. их содержание не связано с параметрами выраженности внутриглазного воспаления и не изменяется после эффективной терапии симвастатином в сочетании с ГКС. Содержание IL-10 не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для предсказания ответа на лечения. Таким образом, промежуточный анализ работы показал, что IL-6, IL - 8, IL-10 в слезе не удовлетворяют критериям биомаркеров воспаления и ответа на лечение при увеите.

Могут ли цитокины сыворотки периферической крови быть биомаркерами неинфекционного увеита? Ответу на этот вопрос посвящен раздел работы, посвященный субисследованию, в котором на фоне приема симвастатина оценивались цитокины сыворотки крови.

3. Цитокины сыворотки как биомаркеры неинфекционного увеита (субисследование)

В настоящем разделе работы оценивалось влияние приема симвастатина больными неинфекционным увеитом в течение 8 недель на содержание цитокинов сыворотки крови. Было рандомизировано 30 пациентов, проводилась оценка некоторых параметров клинической эффективности и измерение концентрации циркулирующих IL-6, IL-10, IL-1 β , IL-18 и TNF α . Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 35. Как видно из таблицы, сравниваемые группы были сбалансированы по основным демографическим и клиническим характеристикам.

Таблица 35. Демографические и клинические характеристики пациентов до начала лечения

| | Стандартная терапия N=15 | Симвастатин+стандартная терапия N=15 | Значение Р |
|---|------------------------------------|--|---------------|
| Возраст, лет | 45.47(14.56) | 44.2 (17.59) | 0.83 |
| Пол | | | |
| · Мужчины | 8 (53.33) | 7 (46.67) | 1 |
| · Женщины | 7 (46.67) | 8 (53.33) | |
| Длительность заболевания, лет | 2.93(1.58) | 2.8 (1.42) | 0.9 |
| Острота зрения, logMAR | 0.83 (0.5) | 0.79 (0.79) | 0.3 |
| ВГД, мм рт ст | 17.8 (0.94) | 18.47 (1.73) | 0.2 |
| Клеточность влаги | | | 0.293 |
| 0+ | 0 (0) | 0 (0) | |
| 0,5+ | 2 (13.33) | 0 (0) | |
| 1+ | 5 (33.33) | 8 (53.33) | |
| 2+ | 7 (46.67) | 4 (26.67) | |
| 3+ и более | 1 (6.67) | 3 (20) | |
| Помутнение влаги передней камеры | | | 0.71 |
| 0+ | 0 (0) | 2 (13.33) | |
| 1+ | 1 (6.67) | 1 (6.67) | |
| 2+ | 5 (33.33) | 6 (40) | |

| | | | |
|----------------|-----------|--------|------|
| 3+ и более | 8 (53.33) | 6 (40) | |
| Задние синехии | 1 (6.67) | 0 (0) | 0.98 |

В таблице представлены средние значения (SD) для непрерывных показателей, n (%) для категориальных показателей.

В группе симвастатина и группе контроля до и после лечения выявлено статистически значимое улучшение показателей воспаления передней камеры глаза и остроты зрения (таблица 36). Сравнения между группами по клиническим изменениям не проводилось.

Таблица 36. Изменение клинических параметров в динамике лечения в группах сравнения.

| Симвастатин+стандартная терапия | | | |
|-----------------------------------|--------------|--------------|------------------|
| | n=15 | n=15 | |
| ВГД, мм рт ст | 18.47 (1.73) | 18.73 (1.83) | 0.685 |
| Клеточность влаги передней камеры | 2.67 (0.82) | 0.03 (0.13) | <0.001 |
| Помутнение влаги передней камеры | 2.07 (1.03) | 0.00 (0.00) | <0.001 |
| Острота зрения по logMAR | 0.79 (0.79) | 0.05 (0.08) | 0.001 |
| Контрольная группа | | | |
| | n=15 | n=15 | |
| ВГД, мм рт ст | 17.80 (0.94) | 17.40 (1.18) | 0.314 |
| Клеточность влаги передней камеры | 2.47 (0.83) | 0.20 (0.37) | <0.001 |
| Помутнение влаги передней камеры | 2.60 (0.74) | 0.00 (0.00) | <0.001 |
| Острота зрения, logMAR | 0.83 (0.50) | 0.17 (0.14) | <0.001 |

Значения даны как среднее и стандартное отклонение (SD)

До лечения процент цензурированных значений для IL-1 β в сыворотке составил 86,67% и для IL-10 - 83.3%, поэтому эти цитокины были исключены из дальнейшего анализа данных.

Далее изучалась возможная ассоциация клинических и демографических показателей с содержанием цитокинов сыворотки крови (таблица 37). Концентрация цитокинов не была связана с выраженностью

воспаления глаза. Независимым предиктором содержания циркулирующего TNF α был возраст пациентов. Также выявлялась ассоциация повышения внутриглазного давления с увеличением концентрации IL-6 сыворотки.

Далее нами оценивалось влияние терапии больных неинфекционным увеитом в течение 8 недель на концентрацию цитокинов в сыворотке крови.

Лечение увеита не приводило к изменениям концентраций изучаемых цитокинов в сыворотке крови. В анализе, стратифицированном по включению симвастатина, также не было выявлено изменений до и после лечения (таблица 38).

Таблица 37. Факторы, ассоциированные с концентрацией цитокинов до лечения в сыворотке крови. Результаты множественной цензурированной регрессии Тобита.

| | IL-6 | | IL-18 | | TNF α | |
|---|--------------------------|--------------|--------------------------|------------|--------------------------|-------------|
| | β - коэффициент | Значение Р | β - коэффициент | Значение Р | β - коэффициент | Значение Р |
| Возраст, лет | 0.09 | 0.44 | -1.77 | 0.67 | 3.12 | 0.02 |
| Пол | -0.43 | 0.9 | -2.07 | 0.99 | 72.27 | 0.08 |
| Длительность увеита, лет | -1.79 | 0.18 | -50.402 | 0.28 | -25.77 | 0.08 |
| Анатомическая локализация: Промежуточный увеит Задний увеит | 7.45 | 0.07 | 74.65 | 0.63 | -16.79 | 0.6 |
| | -3.64 | 0.62 | -147.47 | 0.55 | -105.56 | 0.97 |
| ВГД, мм рт ст | 2.38 | 0.045 | 86.17 | 0.07 | 0.35 | 0.96 |
| Клеточность влаги передней камеры | 2.82 | 0.19 | -23.68 | 0.77 | -18.89 | 0.36 |
| Помутнение влаги передней камеры | -3.44 | 0.09 | -47.62 | 0.5 | 12.38 | 0.4 |

Таблица 38. Изменение концентрации цитокинов сыворотки до и после лечения.

| |
|--------------------|
| Обе группы, n = 30 |
|--------------------|

| Цитокины, пг/мл | До лечения | После лечения | Значение Р |
|---|-----------------|-----------------|------------|
| IL-6 | 3.10 (5.88) | 9.29 (30.81) | 0.28 |
| IL-18 | 214.32 (288.40) | 418.90 (682.02) | 0.14 |
| TNF α | 6.76 (18.83) | 3.34 (7.81) | 0.36 |
| Контрольная группа, n = 15 | | | |
| | До лечения | После лечения | Значение Р |
| IL-6 | 1.68 (3.31) | 1.96 (3.06) | 0.81 |
| IL-18 | 178.64 (104.06) | 392.46 (666.34) | 0.23 |
| TNF α | 5.78 (18.37) | 2.31 (3.66) | 0.48 |
| Симвастатин+стандартная терапия, n = 15 | | | |
| | До лечения | После лечения | Значение Р |
| IL-6 | 4.52 (7.51) | 16.62 (42.92) | 0.29 |
| IL-18 | 250.00 (398.42) | 445.35 (719.74) | 0.37 |
| TNF α | 7.74 (19.87) | 4.36 (10.52) | 0.57 |

Значения даны как среднее и стандартное отклонение (SD).

Далее нами оценивалась корреляция между изменениями в концентрации исследуемых цитокинов сыворотки и изменениями в клинических параметрах в динамике лечения. Было выявлено, что увеличение концентрации IL-6 положительно ассоциируется с изменением помутнения стекловидного тела. Результаты анализа представлены в таблице 39.

Таким образом, результаты субисследования показали, что IL-6, IL-18, TNF α сыворотки периферической крови, также как цитокины слезной жидкости больных неинфекционным увеитом не соответствуют критериям биомаркеров. Они не коррелируют с основными клиническими характеристиками болезни, в первую очередь показателями воспаления, не чувствительны к изменениям, обусловленным сочетанной терапией симвастатином и традиционной терапией в опытной группе и ГКС в контрольной.

Таблица 39. Корреляция между изменениями в концентрации цитокинов сыворотки и изменениями в клинических параметрах.

| | Клеточность влаги передней камеры Δ | | Помутнение влаги передней камеры Δ | | ВГД Δ | | Помутнение стекловидного тела Δ | | Острота зрения, logMAR Δ | |
|-----------------------|---|------------|--|------------|-----------------|------------|---|--------------|------------------------------------|------------|
| | Спирман r | Значение P | Спирман r | Значение P | Спирман r | Значение P | Спирман r | Значение P | Спирман r | Значение P |
| IL-6 Δ | 0.05 | 0.79 | -0.04 | 0.82 | 0.11 | 0.57 | 0.46 | 0.001 | 0.01 | 0.96 |
| IL-18 Δ | 0.07 | 0.72 | -0.07 | 0.7 | 0.08 | 0.69 | 0.13 | 0.49 | -0.05 | 0.75 |
| TNF α Δ | -0.05 | 0.8 | -0.28 | 0.13 | 0.16 | 0.39 | 0.02 | 0.93 | 0.03 | 0.82 |

VI. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В нашем исследовании установлено, что дополнительное назначение к традиционной терапии больных неинфекционным увеитом симвастатина в течение двух месяцев значительно снижает выраженность воспаления, потребность в ГКС и улучшает остроту зрения.

Данные нашего исследования согласуются с экспериментальными данными, полученными разными исследовательскими группами. Так, Gregg et al. продемонстрировали значительное уменьшение клинических признаков воспаления в глазу и снижение инфильтрации лейкоцитами сетчатки на моделях аутоиммунного увеита у мышей при использовании статинов [170]. Похожие результаты были получены в 2007 году Kohno с соавторами. Они показали, что применение аторвастатина и ловастатина на моделях экспериментального аутоиммунного увеита у крыс приводит к уменьшению клинических и гистологических проявлений воспаления [172].

Кроме нашей работы, в настоящее время отсутствуют опубликованные исследования эффективности и безопасности статинов при неинфекционном увеите у человека. В регистре клинических исследований ClinicalTrials.gov зарегистрировано одно рандомизированное, плацебо-контролируемое двухлетнее исследование симвастатина при увеите, проводимое в Великобритании (NCT02252328) [213;]. Главная конечная точка исследования – изменение дозы принимаемого преднизолона (стероид-сберегающий эффект). Ожидаемая дата окончания исследования – середина 2019 года, результаты этой работы пока не были опубликованы. По сравнению с нашим исследованием, окончательные данные позволят оценить применение более высоких доз симвастатина (80 мг/сут в британском исследовании) и в течение длительного времени.

Частота развития клинического ответа на симвастатин выше, чем при использовании метотрексата. Так, в исследовании Samson et al терапия метотрексатом приводила к контролю за воспалением в 76% и стероид-сберегающему эффекту у 56% пациентов, в то время как симвастатин был

ассоциирован с развитием клинического ответа у 96% больных. Различия в частоте ответа на терапию может быть обусловлено разными популяциями пациентов и отличающимися критериями ответа. Так, в отличие от нашей работы, в исследовании Samson et al участвовали только больные с обострением хронического увеита [214]. Частота улучшения при использовании симвастатина сопоставима с эффективностью ингибиторов TNF- α , которая варьирует от 73% до 93% [215].

Способность статинов уменьшать потребность в приеме ГКС при различных воспалительных заболеваниях является предметом дискуссий [216; 27]. В последнем систематизированном обзоре литературы, проведенном в 2012 году, показано, что при бронхиальной астме использование статинов в целом не обладает стероид-сберегающим эффектом. Статины оказывают противовоспалительный эффект только при астме легкой степени, в остальных случаях терапия статинами не приводит к улучшению исходов по сравнению со стандартной терапией [217]. Нами был продемонстрирован стероид-сберегающий эффект приема симвастатина при неинфекционном увеите уже со 2 недели до окончания исследования. Эти данные имеют большое практическое значение как для пациентов, так и для здравоохранения в целом, т.к. уменьшение кумулятивной дозы ГКС позволит в значительной степени уменьшить риск побочных эффектов и снизить затраты на лечение [218].

В нашей работе до начала лечения в группах сравнения выявлялся дисбаланс по частоте встречаемости носительства HLA-B27-антигена. Учитывая, что HLA-B27-статус может влиять на прогноз неинфекционного увеита [219], мы исключили возможность влияния носительства HLA-B27-антигена на полученные результаты путем проведения анализа, стратифицированного по HLA-B27. Стратификация по HLA-B27 в целом не повлияла на продемонстрированные эффекты симвастатина, что является дополнительным подтверждением полученных результатов.

Слезная жидкость является источником защитных факторов, питательных веществ для клеток поверхности глаза, способствует очищению глаза от продуктов

метаболизма клеток и воспалительных медиаторов [220]. Слеза классифицируется на наружный липидный слой, средний водный слой и внутренний муциновый слой. В недавно проведенном протеомном анализе в слезе выявлено 1526 протеина [221], которые синтезируются клетками поверхности глаза, мейбониевыми и слезными железами. Также возможно попадание в слезную жидкость различных белков и протеинов сыворотки крови. Эти сведения послужили основой для поиска в слезе биомаркеров системных заболеваний. Так, первый эпизод рассеяного склероза может быть диагностирован с помощью определения олигоклонального IgG в слезе. Это поможет избежать инвазивной спинномозговой пункции, используемой в настоящее время для постановки диагноза [16]. Показано, что на основании протеомного анализа слезы может быть поставлен диагноз рака молочной железы с чувствительностью и специфичностью около 70% [222]. Могут ли цитокины слезы использоваться в качестве биомаркеров неинфекционного увеита?

В нашей работе показано повышение содержания IL-10 и IL-6 в слезной жидкости у больных увеитом, ассоциация содержания IL-6 с продолжительностью болезни и возможная предикторная роль IL-10 в выявлении пациентов с ответом на терапию симвастатином.

Результаты исследования согласуются с работой Carreno et al [181]. Процент определения IL-8 и IL-10 был одинаковым в обоих исследованиях, а IL-6 мы обнаружили в большем количестве (50%) образцов, чем Carreno (20%). В обоих работах TNF- α и IFN- γ не были обнаружены почти в 100% образцов слезы. Как и в случае с Carreno и соавторами, мы продемонстрировали значительное повышение уровня IL-8 в слезе у пациентов с увеитом по сравнению со здоровыми людьми. Различия в результатах могут быть связаны с тем, что почти половина пациентов в исследовании Carreno et al получали иммуномодулирующие препараты во время оценки, в то время как пациенты в нашем исследовании были без базовой терапии до начала лечения.

Наши результаты показывают, что продолжительность хронического воспаления глаз, а не его интенсивность, связана с более высокими уровнями IL-6 и IL-8 цитокинов слезы. Следовательно, можно предположить, что концентрация

этих цитокины может быть биомаркером кумулятивного бремени внутриглазного воспаления. Основная биологическая функция IL-6 заключается в индукции и поддержании дифференцировки Th17-лимфоцитов [223] и ингибировании Treg [224]. С другой стороны, показано, что IL-6 способствует переходу от острого воспаления к хроническому, изменяя содержания лейкоцитарного инфильтрата и стимулируя Т- и В-лимфоциты [225]. Более того, при хронизации воспаления IL-6 может индуцировать развитие фиброза [226]. Для выяснения связи IL-6 с развитием фиброзных изменений при хроническом увеите необходимы дальнейшие исследования. Ключевой эффект IL-10 – ингибирование продукции провоспалительных цитокинов [227]. Аналогично нашему исследованию, повышенное содержание IL-10 во влаге передней камеры у больных АИУ выявлено в ряде работ [228; 229]. Увеличение продукции IL-10 при АИУ может свидетельствовать о формировании механизма обратной связи, направленного на контроль избыточного воспаления.

Каким образом можно объяснить повышение содержания IL-6 и IL-10 в слезной жидкости у больных увеитом по сравнению со здоровыми людьми с одной стороны, и отсутствие какой-либо связи концентрации изучаемых цитокинов с выраженностью воспаления, с другой?

Низкая корреляция между цитокинами слезы и влагой передней камеры может объясняться происхождением цитокинов слезы. Существует три потенциальных источника цитокинов в слезной жидкости при увеите. Во-первых, цитокины могут проникать в слезную жидкость из влаги передней камеры глаза. Во-вторых, эпителиальные клетки и другие клетки поверхности глаза могут синтезировать ряд цитокинов. В-третьих, в слезу могут попадать цитокины сыворотки крови. Последнее подтверждается отсутствием различий в концентрации цитокинов слезы в глазе, пораженном увеитом, и в контралатеральном здоровом глазе [181].

При открытоугольной глаукоме изменения содержание цитокинов слезной жидкости, по всей вероятности, обусловлено сопутствующим воспалением поверхности глаза, вызванным использованием концентрированных искусственных

слез с бензалконием хлоридом, аллергическим конъюнктивитом или блефаритом [230].

Можно предположить, что выявленное в нашем исследовании отсутствие связи содержания слезы с внутриглазным воспалением свидетельствует о происхождении слезных цитокинов из клеток поверхности глаза и/или из сыворотки крови.

Выяснение происхождения цитокинов слезы представляет перспективную область дальнейших исследований. Нельзя исключить, что цитокины слезной жидкости окажутся информативными и доступными биомаркерами активности системных аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и системная красная волчанка.

Результаты нашей работы согласуются с недавно проведенным поперечным исследованием Kumar et al. Авторами показано повышение концентрации IL-6 и IL-10 и соотношения IL-6/IL-10 у HLA-B27 + больных неспецифическим увеитом, по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, выявлена ассоциация уровня IL-6 и частыми эпизодами заболевания в анамнезе [231], что соответствует выявленной нами связи концентрации IL-6 и продолжительности болезни. В работе Трунова А.Н. и др. у больных АИУ также показано повышение содержания IL-17A, IL-8, IL-6 и IL-4 в слезной жидкости у пациентов с АИУ, однако частота выявления каждого цитокина не представлена, отсутствуют данные о связи цитокинов и выраженности воспаления, исследование имело поперечный дизайн [188].

Отсутствие изменений в концентрациях цитокинов слезы после лечения и отсутствие связи между изменениями клинических параметров указывают на то, что изученные цитокины слезы нельзя рассматривать в качестве кандидатных биомаркеров активности заболевания. Наши результаты соответствуют данным Carreno с соавторами, которые не обнаружили различий в цитокинах слезы у пациентов с активным и неактивным увеитом [181].

Ряд исследователей оценивали уровни цитокинов в сыворотке и водянистой влаге у пациентов с увеитом. Как и в нашем исследовании, повышенные

концентрации IL-6 были обнаружены в стекловидном теле у пациентов с хроническим увеитом по сравнению с пациентами без увеита [232]. Значение IL-6 в патогенезе увеита подтверждается данными об эффективности IL-6 моноклональными антителами [233; 234]

Повышенные концентрации TNF α были обнаружены как в сыворотке крови, так и в водянистой влаге у пациентов с увеитом [235], но редко выявлялись в образцах слезы как в исследовании Carreno с соавторами, так и в нашем исследовании, что, вероятно, указывает на отсутствие попадания внутриглазного TNF α в слезную жидкость. В то же время, TNF α несомненно играет важную роль в патогенезе увеита, о чем свидетельствует эффективность использования моноклональных антител против TNF α [236; 237].

Показано, что при увеите концентрация IFN- γ повышена во влаге передней камеры и сыворотке ПК. Содержание IFN- γ является предиктором потери зрения [191]. Низкая частота обнаружения IFN- γ в нашем исследовании указывает на отсутствие связи между концентрациями IFN- γ в передней камере глаза и в слезе.

В нашей работе не зарегистрировано различий концентраций цитокинов слезы и сыворотки в динамике терапии, также отсутствовала связь между изменениями содержания цитокинов и изменениями клинических параметров. Аналогично нашим данным, блокада TNF α адалимумабом, приводя к выраженному клиническому эффекту, не приводит к изменениям содержания IL-6 и IL-10 во внутриглазной жидкости [238]. Это подтверждает то, что локально продуцируемые цитокины при увеите имеют низкую чувствительность к изменениям и, следовательно, не могут использоваться в качестве биомаркеров активности воспаления.

В нашем исследовании продемонстрирована потенциальная возможность предсказания клинического ответа на лечение АИУ с помощью измерения содержания IL-10 слезы, поскольку его содержание статистически значимо было выше в подгруппе больных ответивших на терапию симвастатином. Эти результаты могут быть объяснены особенностями иммунорегуляторных эффектов статинов. Так, показано, что статины индуцируют иммунологическую

толерантность [239]. С другой стороны, IL-10 необходим для индукции толерантности при экспериментальном аутоиммунном увеите [240]. Можно предположить, что прием симвастатина в дополнении к стандартной терапии усиливает противовоспалительное действие и индуцирует иммунологическую толерантность у больных увеитом при условии повышения содержания IL-10.

Заключение

Аутоиммунный увеит является актуальной проблемой здравоохранения, прямые и косвенные расходы на лечение при АИУ сопоставимы с расходами на терапию такого распространенного заболевания, как сахарный диабет 2 типа. Современная терапия АИУ неудовлетворительна из-за разнообразных побочных эффектов ГКС и синтетических болезнь-модифицирующих препаратов, повышения риска инфекций при использовании генноинженерных препаратов, их высокой стоимости. Другой серьезной проблемой в лечении АИУ является отсутствие информативных биомаркеров активности болезни и ответа на терапию. Ингибиторы 3-гидрокси 3-метил коэнзим А редуктазы (статины), зарегистрированные для лечения дислипидемии и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний, обладают иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами, которые привели к успешным попыткам использования этой группы препаратов при аутоиммунных заболеваниях, включая рассеянный склероз, ревматоидный артрит, псориаз. В проведенном нами рандомизированном исследовании включение симвастатина в стандартную терапию увеита ГКС приводило в конце двухмесячного наблюдения к повышению эффективности лечения уменьшению воспаления в передней камере глаза, уменьшению потребности в ГКС и улучшению остроты зрения. Причем частота ответа на сочетанное лечение более чем в 2 раза превышала частоту в группе контроля. Продемонстрированная клиническая эффективность включения симвастатина при АИУ сопоставима с эффективностью метотрексата и некоторых генно-инженерных препаратов. Нами зарегистрировано повышение содержания IL-6 и IL-10 у больных с АИУ по сравнению со здоровыми людьми, выявлена ассоциация уровня IL-6 и IL-8 с продолжительностью АИУ, но не с активностью болезни. Полученные данные могут быть объяснены участием IL-6 и IL-8 в хронизации воспаления при АИУ. Повышенный уровень IL-10 может свидетельствовать об активации механизмов ауторегуляции иммунного ответа и воспаления при увеите. В работе показано отсутствие изменений в содержании сывороточных цитокинов при лечении, отсутствие различий в уровне

циркулирующих цитокинов между ответившими и не ответившими на лечение. В целом, полученные результаты не позволяют считать изученные цитокины слезы и сыворотки потенциальными биомаркерами активности воспаления и ответа на комбинированное лечение у больных неинфекционным увеитом.

ВЫВОДЫ

1. Добавление симвастатина к стандартной терапии аутоиммунного увеита повышает в конце 8 недели число пациентов, ответивших на лечение, до 96%, уменьшает выраженность воспаления в передней камере глаза, повышает остроту зрения и не вызывает серьезных нежелательных событий, что свидетельствует об эффективности и безопасности комбинированной терапии и ее преимуществе перед монотерапией ГКС.
2. У больных с неспецифическим увеитом в слезной жидкости по сравнению со здоровыми людьми регистрируется пятикратное повышение концентрации IL-10, семикратное - IL-6. TNF α и IFN- γ не определяются, содержание IL-8 не изменено. Эти данные указывают на потенциальную возможность использования цитокинов слезы как биомаркеров внутриглазного воспаления и ответа на лечение.
3. Содержание IL-6, IL-8, IL-10 в слезной жидкости больных неспецифическим увеитом не связано с выраженностью воспаления в передней камере глаза и демографическими показателями, концентрации IL-6 и IL-8 сопряжены с продолжительностью болезни. Это говорит о связи изучаемых цитокинов с длительностью внутриглазного воспаления.
4. В динамике лечения больных увеитом изменения содержания цитокинов в слезе не коррелируют с изменениями клинических параметров воспаления, информативность потенциального предиктора ответа на лечение IL-10 слезы оказалась низкой по результатам ROC-анализа; это указывает на то, что изучаемые цитокины слезной жидкости не являются мишенями для реализации эффекта симвастатина при увеите.
5. Содержание циркулирующих в периферической крови IL-6, IL-18 и TNF- α у больных неинфекционным увеитом не связано с выраженностью воспаления, не изменяется при лечении и не является предиктором ответа на терапию, что свидетельствует о преимущественно локальном характере воспаления при неинфекционном увеите.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Smet M. D. de, Taylor S. R. J., Bodaghi B., Miserocchi E., Murray P. I., Pleyer U., Zierhut M., Barisani-Asenbauer T., LeHoang P., Lightman S. Understanding uveitis: the impact of research on visual outcomes // Progress in retinal and eye research. 2011. 30. № 6. С. 452–470.
2. Сенченко Н.Я., Щуко А.Г., Малышев В.В. Увеиты, 2010.
3. Sugita S., Takase H., Taguchi C., Imai Y., Kamoi K., Kawaguchi T., Sugamoto Y., Futagami Y., Itoh K., Mochizuki M. Ocular infiltrating CD4+ T cells from patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease recognize human melanocyte antigens // Investigative ophthalmology & visual science. 2006. 47. № 6. С. 2547–2554.
4. Damico F. M., Cunha-Neto E., Goldberg A. C., Iwai L. K., Marin M. L., Hammer J., Kalil J., Yamamoto J. H. T-cell recognition and cytokine profile induced by melanocyte epitopes in patients with HLA-DRB1*0405-positive and -negative Vogt-Koyanagi-Harada uveitis // Investigative ophthalmology & visual science. 2005. 46. № 7. С. 2465–2471.
5. Agarwal R. K., Silver P. B., Caspi R. R. Rodent models of experimental autoimmune uveitis // Methods in molecular biology (Clifton, N.J.). 2012. 900. С. 443–469.
6. Molins B., Mesquida M., Lee R. W. J., Llorenc V., Pelegrin L., Adan A. Regulatory T cell levels and cytokine production in active non-infectious uveitis: in-vitro effects of pharmacological treatment // Clinical and experimental immunology. 2015. 179. № 3. С. 529–538.
7. Willermain F., Rosenbaum J. T., Bodaghi B., Rosenzweig H. L., Childers S., Behrend T., Wildner G., Dick A. D. Interplay between innate and adaptive immunity in the development of non-infectious uveitis // Progress in retinal and eye research. 2012. 31. № 2. С. 182–194.
8. Durukan A. H., Hurmeric V., Akgul E. O., Kilic S., Bayraktar M. Z. Urinary neopterin levels in uveitis: is it a new activity marker? // Ocular immunology and inflammation. 2007. 15. № 4. С. 303–308.
9. Forrester J. V., Kuffova L., Dick A. D. Autoimmunity, Autoinflammation, and Infection in Uveitis // American journal of ophthalmology. 2018. 189. С. 77–85.

10. Berg I. J., Semb A. G., van der Heijde D., Kvien T. K., Hisdal J., Olsen I. C., Dagfinrud H., Provan S. A. Uveitis is associated with hypertension and atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study // *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2014. 44. № 3. C. 309–313.
11. 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 // *Survey of ophthalmology*. 2011. 56. № 6. C. 474–510.
12. Bernatsky S., Hudson M., Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford, England)*. 2007. 46. № 7. C. 1157–1160.
13. Bugelski P. J., Volk A., Walker M. R., Krayner J. H., Martin P., Descotes J. Critical review of preclinical approaches to evaluate the potential of immunosuppressive drugs to influence human neoplasia // *International journal of toxicology*. 2010. 29. № 5. C. 435–466.
14. Wei Y., Gadaria-Rathod N., Epstein S., Asbell P. Tear cytokine profile as a noninvasive biomarker of inflammation for ocular surface diseases: standard operating procedures // *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013. 54. № 13. C. 8327–8336.
15. Gupta D., Wen J. C., Huebner J. L., Stinnett S., Kraus V. B., Tseng H. C., Walsh M. Cytokine biomarkers in tear film for primary open-angle glaucoma // *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*. 2017. 11. C. 411–416.
16. Calais G., Forzy G., Crinquette C., Mackowiak A., Seze J. de, Blanc F., Lebrun C., Heinzlef O., Clavelou P., Moreau T., Hennache B., Zephir H., Verier A., Neuville V., Confavreux C., Vermersch P., Hautecoeur P. Tear analysis in clinically isolated syndrome as new multiple sclerosis criterion // *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010. 16. № 1. C. 87–92.
17. van den Hoek, Hester L, Bos W. J. W., Boer A. de, van de Garde, Ewoudt M W. Statins and prevention of infections: systematic review and meta-analysis of data from large randomised placebo controlled trials. England, 01.01.2011.

18. Heart Protection Study Collaborative, Group. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial // *Lancet* (London, England). 2011. 378. № 9808. С. 2013–2020.
19. McCarey D. W., McInnes I. B., Madhok R., Hampson R., Scherbakov O., Ford I., Capell H. A., Sattar N. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial // *Lancet* (London, England). 2004. 363. № 9426. С. 2015–2021.
20. Vollmer T., Key L., Durkalski V., Tyor W., Corboy J., Markovic-Plese S., Preiningerova J., Rizzo M., Singh I. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis // *Lancet* (London, England). 2004. 363. № 9421. С. 1607–1608.
21. Ширинский И.В., Козлов В.А., Ширинский В.С. Использование статинов – новый подход к терапии аутоиммунных заболеваний // *Вестник РАМН*.-2009.- №2.-С.26-32.
22. Rodriguez-Perea A. L., Montoya C. J., Olek S., Chougnet C. A., Velilla P. A. Statins increase the frequency of circulating CD4+ FOXP3+ regulatory T cells in healthy individuals // *Journal of immunology research*. 2015. 2015. С. 762506.
23. Weitz-Schmidt G., Welzenbach K., Brinkmann V., Kamata T., Kallen J., Bruns C., Cottens S., Takada Y., Hommel U. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site // *Nat. Med.*-2001.-Vol.7-P.687-692.
24. Landsberger M., Wolff B., Jantzen F., Rosenstengel C., Vogelgesang D., Staudt A., Dahm J.B., Felix S.B. Cerivastatin reduces cytokine-induced surface expression of ICAM-1 via increased shedding in human endothelial cells // *Atherosclerosis*.-2007.- Vol.190-P.43-52.
25. Zapolska-Downar D., Siennicka A., Kaczmarczyk M., Kolodziej B., Naruszewicz M. Simvastatin modulates TNFalpha-induced adhesion molecules expression in human endothelial cells // *Life Sci.*-2004.-Vol.75-P.1287-1302.

26. Ke Y., Sun D., Zhang P., Jiang G., Kaplan H.J., Shao H. Suppression of established experimental autoimmune uveitis by anti-LFA-1alpha Ab // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*-2007.-Vol.48-P.2667-2675.
27. Crockett S. D., Hansen R. A., Stürmer T., Schectman R., Darter J., Sandler R. S., Kappelman M. D. Statins are associated with reduced use of steroids in inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study // *Inflammatory bowel diseases*. 2012. 18. № 6. C. 1048–1056.
28. Bloch-Michel E., Nussenblatt R. B. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease // *American journal of ophthalmology*. 1987. 103. № 2. C. 234–235.
29. Kinouchi R., Ito H., Yoshida A. Frequency of classified forms in endogenous uveitis considering the anatomical location of the inflammation // *Nippon Ganka Gakkai zasshi*. 2010. 114. № 12. C. 1019–1024.
30. Jabs D. A., Nussenblatt R. B., Rosenbaum J. T. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop // *American journal of ophthalmology*. 2005. 140. № 3. C. 509–516.
31. Guex-Crosier Y. Epidemiology of uveitis // *La Revue du praticien*. 1999. 49. № 18. C. 1989–1994.
32. Pan J., Kapur M., McCallum R. Noninfectious immune-mediated uveitis and ocular inflammation // *Current allergy and asthma reports*. 2014. 14. № 1. C. 409.
33. Miserocchi E., Fogliato G., Modorati G., Bandello F. Review on the worldwide epidemiology of uveitis // *European journal of ophthalmology*. 2013. 23. № 5. C. 705–717.
34. Cakar Ozdal M. P., Yazici A., Tufek M., Ozturk F. Epidemiology of uveitis in a referral hospital in Turkey // *Turkish journal of medical sciences*. 2014. 44. № 2. C. 337–342.
35. Chang J. H.-M., Wakefield D. Uveitis: a global perspective // *Ocular immunology and inflammation*. 2002. 10. № 4. C. 263–279.

36. Venkataraman A., Rathinam S. R. A pre- and post-treatment evaluation of vision-related quality of life in uveitis // *Indian journal of ophthalmology*. 2008. 56. № 4. C. 307–312.
37. Klaska I. P., Forrester J. V. Mouse models of autoimmune uveitis // *Current pharmaceutical design*. 2015. 21. № 18. C. 2453–2467.
38. Nussenblatt R. B. The natural history of uveitis // *International ophthalmology*. 1990. 14. 5-6. C. 303–308.
39. Bodaghi B., Cassoux N., Wechsler B., Hannouche D., Fardeau C., Papo T., Huong D. L., Piette J. C., LeHoang P. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center // *Medicine*. 2001. 80. № 4. C. 263–270.
40. Chiang Y. P., Bassi L. J., Javitt J. C. Federal budgetary costs of blindness // *The Milbank quarterly*. 1992. 70. № 2. C. 319–340.
41. Adan-Civera A. M., Benitez-Del-Castillo J. M., Blanco-Alonso R., Pato-Cour E., Sellas-Fernandez A., Banares-Canizares A. Burden and direct costs of non infectious uveitis in Spain // *Reumatologia clinica*. 2015.
42. Lin P., Loh A. R., Margolis T. P., Acharya N. R. Cigarette smoking as a risk factor for uveitis // *Ophthalmology*. 2010. 117. № 3. C. 585–590.
43. Yuen B. G., Tham V. M., Browne E. N., Weinrib R., Borkar D. S., Parker J. V., Uchida A., Vinoya A. C., Acharya N. R. Association between Smoking and Uveitis: Results from the Pacific Ocular Inflammation Study // *Ophthalmology*. 2015. 122. № 6. C. 1257–1261.
44. Dubinina T.V., Demina A.B., Erdes Sh.F. HLA-B27-associated uveitis: epidemiology, clinical picture, and complications. // *Rheumatology Science and Practice*. 2014. 52. № 3. C. 304–310.
45. Dodds E. M., Lowder C. Y., Meisler D. M. Posterior segment inflammation in HLA-B27+ acute anterior uveitis: clinical characteristics // *Ocular immunology and inflammation*. 1999. 7. № 2. C. 85–92.
46. Rodriguez A., Akova Y. A., Pedroza-Seres M., Foster C. S. Posterior segment ocular manifestations in patients with HLA-B27-associated uveitis // *Ophthalmology*. 1994. 101. № 7. C. 1267–1274.

47. Feltkamp T. E. Ophthalmological significance of HLA associated uveitis // Eye (London, England). 1990. 4 (Pt 6). C. 839–844.
48. Linder R., Hoffmann A., Brunner R. Prevalence of the spondyloarthritides in patients with uveitis // The Journal of rheumatology. 2004. 31. № 11. C. 2226–2229.
49. Pato E., Banares A., Jover J. A., Fernandez-Gutierrez B., Godoy F., Morado C., Mendez R., Hernandez-Garcia C. Undiagnosed spondyloarthropathy in patients presenting with anterior uveitis // The Journal of rheumatology. 2000. 27. № 9. C. 2198–2202.
50. Jamilloux Y., Kodjikian L., Broussolle C., Seve P. Sarcoidosis and uveitis // Autoimmunity reviews. 2014. 13. № 8. C. 840–849.
51. Alouan A., Daoudi R. Anterior uveitis revealing sarcoidosis // The Pan African medical journal. 2015. 20. C. 354.
52. Varron L., Abad S., Kodjikian L., Seve P. Sarcoid uveitis: Diagnostic and therapeutic update // La Revue de medecine interne / fondee ... par la Societe nationale francaise de medecine interne. 2011. 32. № 2. C. 86–92.
53. Paovic J., Paovic P., Sredovic V. Correlation between Ocular Manifestations and Their Complications as Opposed to Visual Acuity and Treatment in Behcet's Disease // Autoimmune diseases. 2013. 2013. C. 842673.
54. Lyons J. L., Rosenbaum J. T. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthropathy // Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960). 1997. 115. № 1. C. 61–64.
55. Razumova I. I., Ambartsumian A. R. Acute uveitis in nonspecific ulcerative colitis // Vestnik oftalmologii. 2009. 125. № 6. C. 29–31.
56. Rychwalski P. J., Cruz O. A., Alanis-Lambreton G., Foy T. M., Kane R. E. Asymptomatic uveitis in young people with inflammatory bowel disease // Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus / American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 1997. 1. № 2. C. 111–114.
57. Miettinen R. Incidence of uveitis in Northern Finland // Acta ophthalmologica. 1977. 55. № 2. C. 252–260.

58. Egeberg A., Khalid U., Gislason G. H., Mallbris L., Skov L., Hansen P. R. Association of Psoriatic Disease With Uveitis: A Danish Nationwide Cohort Study // JAMA dermatology. 2015.
59. Fraga, Naiara Abreu de Azevedo, Oliveira, Maria de Fatima Paim de, Follador I., Rocha B. d. O., Rego V. R. Psoriasis and uveitis: a literature review // Anais brasileiros de dermatologia. 2012. 87. № 6. C. 877–883.
60. Vitale A. T., Graham E., Boer J. H. de. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: clinical features and complications, risk factors for severe course, and visual outcome // Ocular immunology and inflammation. 2013. 21. № 6. C. 478–485.
61. Sen E. S., Dick A. D., Ramanan A. V. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis // Nature reviews. Rheumatology. 2015. 11. № 6. C. 338–348.
62. Kalinina Ayuso V., Makhotkina N., van Tent-Hoeve M., de Groot-Mijnes, Jolanda D F, Wulffraat N. M., Rothova A., Boer J. H. de. Pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis: the known and unknown // Survey of ophthalmology. 2014. 59. № 5. C. 517–531.
63. Kubicka-Trzaska A., Romanowska-Dixon B. Malignant uveitis masquerade syndromes // Klinika oczna. 2008. 110. 4-6. C. 199–202.
64. Rothova A., Ooijman F., Kerkhoff F., van der Lelij A., Lokhorst H. M. Uveitis masquerade syndromes // Ophthalmology. 2001. 108. № 2. C. 386–399.
65. Dooremaal V. Die Entwicklung der in fremden Grund versetzten lebenden Gewebe Albrecht Von Graefes. 1873. – T. 19. – C. 358-373. C. Arch Ophthalmol.
66. MEDAWAR P. B. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye // British journal of experimental pathology. 1948. 29. № 1. C. 58–69.
67. Kaplan H. J., Stevens T. R., Streilein J. W. Transplantation immunology of the anterior chamber of the eye. I. An intra-ocular graft-vs-host reaction (immunogenic anterior uveitis) // Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950). 1975. 115. № 3. C. 800–804.

68. Kaplan H. J., Streilein J. W., Stevens T. R. Transplantation immunology of the anterior chamber of the eye. II. Immune response to allogeneic cells // *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950). 1975. 115. № 3. C. 805–810.
69. Vandomèle J., Khebizzi Q., Fisson S. Cellular and Molecular Mechanisms of Anterior Chamber-Associated Immune Deviation (ACAID): What We Have Learned from Knockout Mice // *Frontiers in immunology*. 2017. 8. C. 1686.
70. Barker C. F., Billingham R. E. Immunologically privileged sites // *Advances in immunology*. 1977. 25. C. 1–54.
71. Forrester J. V., Klaska I. P., Yu T., Kuffova L. Uveitis in mouse and man // *International reviews of immunology*. 2013. 32. № 1. C. 76–96.
72. Caspi R. R. Understanding autoimmunity in the eye: from animal models to novel therapies // *Discovery medicine*. 2014. 17. № 93. C. 155–162.
73. Mattapallil M. J., Silver P. B., Mattapallil J. J., Horai R., Karabekian Z., McDowell J. H., Chan C.-C., James E. A., Kwok W. W., Sen H. N., Nussenblatt R. B., David C. S., Caspi R. R. Uveitis-associated epitopes of retinal antigens are pathogenic in the humanized mouse model of uveitis and identify autoaggressive T cells // *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950). 2011. 187. № 4. C. 1977–1985.
74. Chen J., Qian H., Horai R., Chan C.-C., Falick Y., Caspi R. R. Comparative analysis of induced vs. spontaneous models of autoimmune uveitis targeting the interphotoreceptor retinoid binding protein // *PloS one*. 2013. 8. № 8. C. e72161.
75. Chu C. J., Herrmann P., Carvalho L. S., Liyanage S. E., Bainbridge J. W. B., Ali R. R., Dick A. D., Luhmann U. F. O. Assessment and in vivo scoring of murine experimental autoimmune uveoretinitis using optical coherence tomography // *PloS one*. 2013. 8. № 5. C. e63002.
76. Forrester J. V., Worgul B. V., Merriam G. R., JR. Endotoxin-induced uveitis in the rat // *Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. Albrecht von Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology. 1980. 213. № 4. C. 221–233.
77. Rosenbaum J. T., McDevitt H. O., Guss R. B., Egbert P. R. Endotoxin-induced uveitis in rats as a model for human disease // *Nature*. 1980. 286. № 5773. C. 611–613.

78. Fox A., Hammer M. E., Lill P., Burch T. G., Burrish G. Experimental uveitis. Elicited by peptidoglycan-polysaccharide complexes, lipopolysaccharide, and muramyl dipeptide // Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960). 1984. 102. № 7. C. 1063–1067.
79. Rosenzweig H. L., Planck S. R., Rosenbaum J. T. NLRs in immune privileged sites // Current opinion in pharmacology. 2011. 11. № 4. C. 423–428.
80. Forrester J. V. Endogenous posterior uveitis // The British journal of ophthalmology. 1990. 74. № 10. C. 620–623.
81. Yu C.-R., Lee Y. S., Mahdi R. M., Surendran N., Egwuagu C. E. Therapeutic targeting of STAT3 (signal transducers and activators of transcription 3) pathway inhibits experimental autoimmune uveitis // PloS one. 2012. 7. № 1. C. e29742.
82. Qin T. Upregulation of DR3 expression in CD4(+) T cells promotes secretion of IL-17 in experimental autoimmune uveitis // Molecular vision. 2011. 17. C. 3486–3493.
83. Jawad S., Liu B., Agron E., Nussenblatt R. B., Sen H. N. Elevated serum levels of interleukin-17A in uveitis patients // Ocular immunology and inflammation. 2013. 21. № 6. C. 434–439.
84. Yoshimura T., Sonoda K.-H., Miyazaki Y., Iwakura Y., Ishibashi T., Yoshimura A., Yoshida H. Differential roles for IFN-gamma and IL-17 in experimental autoimmune uveoretinitis // International immunology. 2008. 20. № 2. C. 209–214.
85. Sun M., Yang P., Du L., Zhou H., Ren X., Kijlstra A. Contribution of CD4+CD25+ T cells to the regression phase of experimental autoimmune uveoretinitis // Investigative ophthalmology & visual science. 2010. 51. № 1. C. 383–389.
86. Ruggieri S., Frassanito M. A., Dammacco R., Guerriero S. Treg lymphocytes in autoimmune uveitis // Ocular immunology and inflammation. 2012. 20. № 4. C. 255–261.
87. Manickam B., Jha P., Matta B., Liu J., Bora P. S., Bora N. S. Inhibition of complement alternative pathway suppresses experimental autoimmune anterior uveitis by modulating T cell responses // The Journal of biological chemistry. 2011. 286. № 10. C. 8472–8480.

88. Manickam B., Jha P., Hepburn N. J., Morgan B. P., Harris C. L., Bora P. S., Bora N. S. Suppression of complement activation by recombinant Crry inhibits experimental autoimmune anterior uveitis (EAAU) // *Molecular immunology*. 2010. 48. 1-3. C. 231–239.
89. Whitcup S. M., DeBarge L. R., Caspi R. R., Harning R., Nussenblatt R. B., Chan C. C. Monoclonal antibodies against ICAM-1 (CD54) and LFA-1 (CD11a/CD18) inhibit experimental autoimmune uveitis // *Clinical immunology and immunopathology*. 1993. 67. № 2. C. 143–150.
90. Devine L., Lightman S. L., Greenwood J. Role of LFA-1, ICAM-1, VLA-4 and VCAM-1 in lymphocyte migration across retinal pigment epithelial monolayers in vitro // *Immunology*. 1996. 88. № 3. C. 456–462.
91. Martin A. P., Moraes L. V. de, Tadokoro C. E., Commodaro A. G., Urrets-Zavalía E., Rabinovich G. A., Urrets-Zavalía J., Rizzo L. V., Serra H. M. Administration of a peptide inhibitor of $\alpha 4$ -integrin inhibits the development of experimental autoimmune uveitis // *Investigative ophthalmology & visual science*. 2005. 46. № 6. C. 2056–2063.
92. Caspi R. R. A look at autoimmunity and inflammation in the eye // *The Journal of clinical investigation*. 2010. 120. № 9. C. 3073–3083.
93. Tappeiner C., Heinz C., Specker C., Heiligenhaus A. Rituximab as a treatment option for refractory endogenous anterior uveitis // *Ophthalmic research*. 2007. 39. № 3. C. 184–186.
94. Davatchi F., Shams H., Rezaipoor M., Sadeghi-Abdollahi B., Shahram F., Nadji A., Chams-Davatchi C., Akhlaghi M., Faezi T., Naderi N. Rituximab in intractable ocular lesions of Behcet's disease; randomized single-blind control study (pilot study) // *International journal of rheumatic diseases*. 2010. 13. № 3. C. 246–252.
95. Heiligenhaus A., Miserocchi E., Heinz C., Gerloni V., Kotaniemi K. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) // *Rheumatology (Oxford, England)*. 2011. 50. № 8. C. 1390–1394.

96. Ng C. C., Sy A., Cunningham E. T., JR. Rituximab for non-infectious Uveitis and Scleritis // *Journal of ophthalmic inflammation and infection*. 2021. 11. № 1. C. 23.
97. Gordon DM. Effects of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) therapy in ophthalmologic conditions. *J Am Med Assoc*. 1950;142(16):1271.
98. CARRYER H. M., KOELSCHE G. A., PRICKMAN L. E., MAYTUM C. K., LAKE C. F., WILLIAMS H. L. Effects of cortisone on bronchial asthma and hay fever occurring in subjects sensitive to ragweed pollen // *Proceedings of the staff meetings. Mayo Clinic*. 1950. 25. № 17. C. 482–486.
99. Awan M. A., Agarwal P. K., Watson D. G., McGhee C. N. J., Dutton G. N. Penetration of topical and subconjunctival corticosteroids into human aqueous humour and its therapeutic significance // *The British journal of ophthalmology*. 2009. 93. № 6. C. 708–713.
100. Kruh J., Foster C. S. The philosophy of treatment of uveitis: past, present and future // *Developments in ophthalmology*. 2012. 51. C. 1–6.
101. Lin P. Targeting interleukin-6 for noninfectious uveitis // *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*. 2015. 9. C. 1697–1702.
102. Yang J., Sundrud M. S., Skepner J., Yamagata T. Targeting Th17 cells in autoimmune diseases // *Trends in pharmacological sciences*. 2014. 35. № 10. C. 493–500.
103. Tanaka T., Narazaki M., Ogata A., Kishimoto T. A new era for the treatment of inflammatory autoimmune diseases by interleukin-6 blockade strategy // *Seminars in immunology*. 2014. 26. № 1. C. 88–96.
104. Barry R. J., Nguyen Q. D., Lee R. W., Murray P. I., Denniston A. K. Pharmacotherapy for uveitis: current management and emerging therapy // *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*. 2014. 8. C. 1891–1911.
105. BLACK R. L., OGLESBY R. B., SALLMANN L. von, BUNIM J. J. Posterior subcapsular cataracts induced by corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis // *JAMA*. 1960. 174. C. 166–171.
106. STERN J. J. Acute glaucoma during cortisone therapy // *American journal of ophthalmology*. 1953. 36. № 3. C. 389–390.

107. Taylor H. R., Keeffe J. E., Vu H. T. V., Wang J. J., Rochtchina E., Pezzullo M. L., Mitchell P. Vision loss in Australia // *The Medical journal of Australia*. 2005. 182. № 11. C. 565–568.
108. Daniel E., Pistilli M., Kothari S., Khachatryan N., Kacmaz R. O., Gangaputra S. S., Sen H. N., Suhler E. B., Thorne J. E., Foster C. S., Jabs D. A., Nussenblatt R. B., Rosenbaum J. T., Levy-Clarke G. A., Bhatt N. P., Kempen J. H. Risk of Ocular Hypertension in Adults with Noninfectious Uveitis // *Ophthalmology*. 2017. 124. № 8. C. 1196–1208.
109. Kiernan D. F., Mieler W. F. Intraocular corticosteroids for posterior segment disease: 2012 update // *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2012. 13. № 12. C. 1679–1694.
110. Smet M. D. de. Corticosteroid intravitreal implants // *Developments in ophthalmology*. 2012. 51. C. 122–133.
111. Pohlmann D., Vom Brocke G. A., Winterhalter S., Steurer T., Thees S., Pleyer U. Dexamethasone Inserts in Noninfectious Uveitis: A Single-Center Experience // *Ophthalmology*. 2018.
112. Callanan D. G., Jaffe G. J., Martin D. F., Pearson P. A., Comstock T. L. Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant: three-year clinical trial results // *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*. 2008. 126. № 9. C. 1191–1201.
113. Daniel B. S., Orchard D. Ocular side-effects of topical corticosteroids: what a dermatologist needs to know // *The Australasian journal of dermatology*. 2015. 56. № 3. C. 164–169.
114. Panda A., Sood N. N., Agarwal L. P. Corticosteroid induced glaucoma and cataract // *Indian journal of ophthalmology*. 1981. 29. № 4. C. 377–379.
115. Nussenblatt R. B., Palestine A. G., Chan C. C., Stevens G., JR, Mellow S. D., Green S. B. Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis // *American journal of ophthalmology*. 1991. 112. № 2. C. 138–146.

116. Peretz A., Guillaume M. P., Casper-Velu L. Uveitis management: a multidisciplinary approach to assess systemic involvement and side effects of treatments // *Acta clinica Belgica*. 2002. 57. № 3. C. 142–147.
117. Udoetuk J. D., Dai Y., Ying G.-S., Daniel E., Gangaputra S., Rosenbaum J. T., Suhler E. B., Thorne J. E., Foster C. S., Jabs D. A., Levy-Clarke G. A., Nussenblatt R. B., Kempen J. H. Risk of corticosteroid-induced hyperglycemia requiring medical therapy among patients with inflammatory eye diseases // *Ophthalmology*. 2012. 119. № 8. C. 1569–1574.
118. Rathinam S. R., Gonzales J. A., Thundikandy R., Kanakath A., Murugan S. B., Vedhanayaki R., Lim L. L., Suhler E. B., Al-Dhibi H. A., Doan T., Keenan J. D., Rao M. M., Ebert C. D., Nguyen H. H., Kim E., Porco T. C., Acharya N. R. Effect of Corticosteroid-Sparing Treatment With Mycophenolate Mofetil vs Methotrexate on Inflammation in Patients With Uveitis: A Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2019. 322. № 10. C. 936–945.
119. Samson C. M., Waheed N., Baltatzis S., Foster C. S. Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis: analysis of a case series of 160 patients // *Ophthalmology*. 2001. 108. № 6. C. 1134–1139.
120. Mackensen F., Jakob E., Springer C., Dobner B. C., Wiehler U., Weimer P., Rohrschneider K., Fiehn C., Max R., Storch-Hagenlocher B., Becker M. D. Interferon versus methotrexate in intermediate uveitis with macular edema: results of a randomized controlled clinical trial // *American journal of ophthalmology*. 2013. 156. № 3. C. 478-486.e1.
121. Tugal-Tutkun I., Mudun A., Urgancioglu M., Kamali S., Kasapoglu E., Inanc M., Gul A. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behcet's disease: an open-label trial // *Arthritis and rheumatism*. 2005. 52. № 8. C. 2478–2484.
122. Okada A. A., Goto H., Ohno S., Mochizuki M. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behcet disease // *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*. 2012. 130. № 5. C. 592–598.

123. Rudwaleit M., Rodevand E., Holck P., Vanhoof J., Kron M., Kary S., Kupper H. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study // *Annals of the rheumatic diseases*. 2009. 68. № 5. C. 696–701.
124. Vultaggio A., Matucci A., Nencini F., Pratesi S., Parronchi P., Rossi O., Romagnani S., Maggi E. Anti-infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions // *Allergy*. 2010. 65. № 5. C. 657–661.
125. Weinblatt M. E., Schiff M., Valente R., van der Heijde D., Citera G., Zhao C., Maldonado M., Fleischmann R. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study // *Arthritis and rheumatism*. 2013. 65. № 1. C. 28–38.
126. Hastings R., Ding T., Butt S., Gadsby K., Zhang W., Moots R. J., Deighton C. Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy // *Arthritis care & research*. 2010. 62. № 6. C. 764–769.
127. Curtis J. R., Patkar N., Xie A., Martin C., Allison J. J., Saag M., Shatin D., Saag K. G. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists // *Arthritis and rheumatism*. 2007. 56. № 4. C. 1125–1133.
128. Wolfe F., Caplan L., Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy // *Arthritis and rheumatism*. 2006. 54. № 2. C. 628–634.
129. Dick A. D., Tugal-Tutkun I., Foster S., Zierhut M., Melissa Liew S. H., Bezlyak V., Androudi S. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials // *Ophthalmology*. 2013. 120. № 4. C. 777–787.
130. Garnett D. J., Greenhough T. J. Statins cause profound effects on gene expression in human cancer cells in vitro: the role of membrane microdomains // *Gene expression*. 2012. 15. 5-6. C. 225–234.

131. Clendening J. W., Penn L. Z. Targeting tumor cell metabolism with statins // *Oncogene*. 2012. 31. № 48. C. 4967–4978.
132. Bird L. Statins as adjuvants // *Nature reviews. Immunology*. 2018. 18. № 11. C. 669.
133. Kwak B., Mulhaupt F., Myit S., Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator // *Nature medicine*. 2000. 6. № 12. C. 1399–1402.
134. Yilmaz A., Reiss C., Weng A., Cicha I., Stumpf C., Steinkasserer A., Daniel W. G., Garlich C. D. Differential effects of statins on relevant functions of human monocyte-derived dendritic cells // *Journal of leukocyte biology*. 2006. 79. № 3. C. 529–538.
135. Leuenberger T., Pfueller C. F., Luessi F., Bendix I., Paterka M., Prozorovski T., Treue D., Luenstedt S., Herz J., Siffrin V., Infante-Duarte C., Zipp F., Waiczies S. Modulation of dendritic cell immunobiology via inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase // *PloS one*. 2014. 9. № 7. C. e100871.
136. Chen Z., Yang D., Peng X., Lin J., Su Z., Li J., Zhang X., Weng Y. Beneficial effect of atorvastatin-modified dendritic cells pulsed with myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantigen on experimental autoimmune encephalomyelitis // *Neuroreport*. 2018. 29. № 4. C. 317–327.
137. Hu Z., Li D., Hu Y., Yang K. Changes of CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with acute coronary syndrome and the effects of atorvastatin // *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao. Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao. Yixue Yingdewen ban*. 2007. 27. № 5. C. 524–527.
138. Meng X., Zhang K., Li J., Dong M., Yang J., An G., Qin W., Gao F., Zhang C., Zhang Y. Statins induce the accumulation of regulatory T cells in atherosclerotic plaque // *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*. 2012. 18. C. 598–605.
139. Rodriguez-Perea A. L., Rojas M., Velilla-Hernandez P. A. High concentrations of atorvastatin reduce in-vitro function of conventional T and regulatory T cells // *Clinical and experimental immunology*. 2019. 196. № 2. C. 237–248.

140. Blanquiceth Y., Rodriguez-Perea A. L., Tabares Guevara J. H., Correa L. A., Sanchez M. D., Ramirez-Pineda J. R., Velilla P. A. Increase of Frequency and Modulation of Phenotype of Regulatory T Cells by Atorvastatin Is Associated with Decreased Lung Inflammatory Cell Infiltration in a Murine Model of Acute Allergic Asthma // *Frontiers in immunology*. 2016. 7. C. 620.
141. Kim Y. C., Kim K. K., Shevach E. M. Simvastatin induces Foxp3⁺ T regulatory cells by modulation of transforming growth factor-beta signal transduction // *Immunology*. 2010. 130. № 4. C. 484–493.
142. Ghittoni R., Patrussi L., Pirozzi K., Pellegrini M., Lazzerini P. E., Capecchi P. L., Pasini F. L., Baldari C. T. Simvastatin inhibits T-cell activation by selectively impairing the function of Ras superfamily GTPases // *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2005. 19. № 6. C. 605–607.
143. Youssef S., Stuve O., Patarroyo J. C., Ruiz P. J., Radosevich J. L., Hur E. M., Bravo M., Mitchell D. J., Sobel R. A., Steinman L., Zamvil S. S. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease // *Nature*. 2002. 420. № 6911. C. 78–84.
144. Nubel T., Dippold W., Kleinert H., Kaina B., Fritz G. Lovastatin inhibits Rho-regulated expression of E-selectin by TNFalpha and attenuates tumor cell adhesion // *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2004. 18. № 1. C. 140–142.
145. Romano M., Diomedede L., Sironi M., Massimiliano L., Sottocorno M., Polentarutti N., Guglielmotti A., Albani D., Bruno A., Fruscella P., Salmona M., Vecchi A., Pinza M., Mantovani A. Inhibition of monocyte chemotactic protein-1 synthesis by statins // *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2000. 80. № 7. C. 1095–1100.
146. Greenwood J., Walters C. E., Pryce G., Kanuga N., Beraud E., Baker D., Adamson P. Lovastatin inhibits brain endothelial cell Rho-mediated lymphocyte migration and attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis // *FASEB journal : official*

- publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2003. 17. № 8. C. 905–907.
147. Wagner A. H., Kohler T., Ruckschloss U., Just I., Hecker M. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000. 20. № 1. C. 61–69.
148. Weitz-Schmidt G., Welzenbach K., Brinkmann V., Kamata T., Kallen J., Bruns C., Cottens S., Takada Y., Hommel U. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site // *Nature medicine*. 2001. 7. № 6. C. 687–692.
149. Weber C., Erl W., Weber K. S., Weber P. C. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia // *Journal of the American College of Cardiology*. 1997. 30. № 5. C. 1212–1217.
150. Wong B., Lumma W. C., Smith A. M., Sisko J. T., Wright S. D., Cai T. Q. Statins suppress THP-1 cell migration and secretion of matrix metalloproteinase 9 by inhibiting geranylgeranylation // *Journal of leukocyte biology*. 2001. 69. № 6. C. 959–962.
151. Bellosta S., Via D., Canavesi M., Pfister P., Fumagalli R., Paoletti R., Bernini F. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1998. 18. № 11. C. 1671–1678.
152. Rothe G., Herr A. S., Stohr J., Abletshauser C., Weidinger G., Schmitz G. A more mature phenotype of blood mononuclear phagocytes is induced by fluvastatin treatment in hypercholesterolemic patients with coronary heart disease // *Atherosclerosis*. 1999. 144. № 1. C. 251–261.
153. Jaipersad A. S., Shantsila E., Blann A., Lip G. Y. H. The effect of statin therapy withdrawal on monocyte subsets // *European journal of clinical investigation*. 2013. 43. № 12. C. 1307–1313.

154. Kuznetsova, G. V., Potekhina, A. V., Aref'eva, T. I., Ruleva, N. Yu., Filatova, A. Yu., Shchinova, A. M., Osokina, A. K., Noeva, E. A., Zharova, E. A., Provatorov, S. I. Effect of atorvastatin on the blood T cell subset composition in patients with stable effort angina // *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2016. 4. C. 30–39.
155. Imanishi T., Ikejima H., Tsujioka H., Kuroi A., Ishibashi K., Komukai K., Tanimoto T., Ino Y., Takeshita T., Akasaka T. Association of monocyte subset counts with coronary fibrous cap thickness in patients with unstable angina pectoris // *Atherosclerosis*. 2010. 212. № 2. C. 628–635.
156. Łuczak A., Madej M., Kasprzyk A., Doroszko A. Role of the eNOS Uncoupling and the Nitric Oxide Metabolic Pathway in the Pathogenesis of Autoimmune Rheumatic Diseases // *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2020. 2020. C. 1417981.
157. Bath P. M., Hassall D. G., Gladwin A. M., Palmer R. M., Martin J. F. Nitric oxide and prostacyclin. Divergence of inhibitory effects on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium in vitro // *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology*. 1991. 11. № 2. C. 254–260.
158. Kubes P., Suzuki M., Granger D. N. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1991. 88. № 11. C. 4651–4655.
159. Laufs U., La Fata V., Plutzky J., Liao J. K. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors // *Circulation*. 1998. 97. № 12. C. 1129–1135.
160. Ikeda U., Shimada K. Statins and monocytes // *Lancet (London, England)*. 1999. 353. № 9169. C. 2070.
161. Ikeda U., Shimada K. Statins and monocytes // *Lancet (London, England)*. 1999. 353. № 9169. C. 2070.
162. Sun D., Fernandes G. Lovastatin inhibits bone marrow-derived dendritic cell maturation and upregulates proinflammatory cytokine production // *Cellular immunology*. 2003. 223. № 1. C. 52–62.

163. Cutts J. L., Bankhurst A. D. Suppression of lymphoid cell function in vitro by inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by lovastatin // *International journal of immunopharmacology*. 1989. 11. № 8. C. 863–869.
164. Oliveira D. M. de, de Oliveira, Enedina Maria Lobato, Ferrari, Merari de Fatima Ramires, Semedo P., Hiyane M. I., Cenedeze M. A., Pacheco-Silva A., Camara N. O. S., Peron J. P. S. Simvastatin ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting Th1/Th17 response and cellular infiltration // *Inflammopharmacology*. 2015. 23. № 6. C. 343–354.
165. Tajiri K., Shimojo N., Sakai S., Machino-Ohtsuka T., Imanaka-Yoshida K., Hiroe M., Tsujimura Y., Kimura T., Sato A., Yasutomi Y., Aonuma K. Pitavastatin regulates helper T-cell differentiation and ameliorates autoimmune myocarditis in mice // *Cardiovascular drugs and therapy*. 2013. 27. № 5. C. 413–424.
166. Shirinsky I. V., Zheltova O. I., Solovyova N. Y., Kozlov V. A., Shirinsky V. S. Changes in disease activity, cytokine production, and proliferation of peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis after simvastatin treatment // *Scandinavian journal of rheumatology*. 2009. 38. № 1. C. 23–27.
167. Vieira-Silva S., Falony G., Belda E., Nielsen T., Aron-Wisnewsky J., Chakaroun R., Forslund S. K., Assmann K., Valles-Colomer M., Nguyen T. T. D., Proost S., Prifti E., Tremaroli V., Pons N., Le Chatelier E., Andreelli F., Bastard J.-P., Coelho L. P., Galleron N., Hansen T. H., Hulot J.-S., Lewinter C., Pedersen H. K., Quinquis B., Rouault C., Roume H., Salem J.-E., Søndertoft N. B., Touch S., Dumas M.-E., Ehrlich S. D., Galan P., Gøtze J. P., Hansen T., Holst J. J., Køber L., Letunic I., Nielsen J., Oppert J.-M., Stumvoll M., Vestergaard H., Zucker J.-D., Bork P., Pedersen O., Bäckhed F., Clément K., Raes J. Statin therapy is associated with lower prevalence of gut microbiota dysbiosis // *Nature*. 2020. 581. № 7808. C. 310–315.
168. Kim J., Lee H., An J., Song Y., Lee C.-K., Kim K., Kong H. Alterations in Gut Microbiota by Statin Therapy and Possible Intermediate Effects on Hyperglycemia and Hyperlipidemia // *Frontiers in microbiology*. 2019. 10. C. 1947.
169. Jayasudha R., Kalyana Chakravarthy S., Sai Prashanthi G., Sharma S., Tyagi M., Shivaji S. Implicating Dysbiosis of the Gut Fungal Microbiome in Uveitis, an

- Inflammatory Disease of the Eye // Investigative ophthalmology & visual science. 2019. 60. № 5. C. 1384–1393.
170. 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 // Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950). 2005. 174. № 4. C. 2327–2335.
171. Thomas P. B., Albin T., Giri R. K., See R. F., Evans M., Rao N. A. The effects of atorvastatin in experimental autoimmune uveitis // The British journal of ophthalmology. 2005. 89. № 3. C. 275–279.
172. Kohno H., Sakai T., Saito S., Okano K., Kitahara K. Treatment of experimental autoimmune uveoretinitis with atorvastatin and lovastatin // Experimental eye research. 2007. 84. № 3. C. 569–576.
173. Yunker J. J., McGwin G., JR, Read R. W. Statin use and ocular inflammatory disease risk // Journal of ophthalmic inflammation and infection. 2013. 3. № 1. C. 8.
174. 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 // American journal of ophthalmology. 2015. 159. № 4. C. 707–713.
175. Denniston A. K., Keane P. A., Srivastava S. K. Biomarkers and Surrogate Endpoints in Uveitis: The Impact of Quantitative Imaging // Investigative ophthalmology & visual science. 2017. 58. № 6. C. BIO131-BIO140.
176. Kaufmann U., Diedrichs-Mohring M., Wildner G. Dynamics of intraocular IFN-gamma, IL-17 and IL-10-producing cell populations during relapsing and monophasic rat experimental autoimmune uveitis // PloS one. 2012. 7. № 11. C. e49008.
177. Drozdova E. A., Tarasova L. N., Teplova S. N., Alekhina T. V. Immunologic peculiarities of uveitis concurrent with systemic pathologies // Vestnik oftalmologii. 2004. 120. № 4. C. 24–26.
178. El-Asrar A. M. A., Struyf S., Kangave D., Al-Obeidan S. S., Opdenakker G., Geboes K., van Damme J. Cytokine profiles in aqueous humor of patients with

- different clinical entities of endogenous uveitis // *Clinical immunology* (Orlando, Fla.). 2011. 139. № 2. С. 177–184.
179. Smet M. D. de, Taylor S. R. J., Bodaghi B., Miserocchi E., Murray P. I., Pleyer U., Zierhut M., Barisani-Asenbauer T., LeHoang P., Lightman S. Understanding uveitis: the impact of research on visual outcomes // *Progress in retinal and eye research*. 2011. 30. № 6. С. 452–470.
180. Evaluation of Biomarkers and Surrogate Endpoints in Chronic Disease / National Academies Press (US). Washington (DC), 01.01.2010.
181. Carreno E., Portero A., Herreras J. M., Garcia-Vazquez C., Whitcup S. M., Stern M. E., Calonge M., Enriquez-de-Salamanca A. Cytokine and chemokine tear levels in patients with uveitis // *Acta ophthalmologica*. 2017. 95. № 5. С. e405-e414.
182. Трунов А. Н., Арбенъева Н. С., Шваюк А. П., Горбенко О. М., Обухова О. О. Дисбаланс цитокинов в слезной жидкости пациентов с аутоиммунными увеитами // *Вестник ОГУ*. 2013. №4. С. 153.
183. Vos A. F. de, Klaren V. N., Kijlstra A. Expression of multiple cytokines and IL-1RA in the uvea and retina during endotoxin-induced uveitis in the rat // *Investigative ophthalmology & visual science*. 1994. 35. № 11. С. 3873–3883.
184. Vos A. F. de, van Haren M. A., Verhagen C., Hoekzema R., Kijlstra A. Kinetics of intraocular tumor necrosis factor and interleukin-6 in endotoxin-induced uveitis in the rat // *Investigative ophthalmology & visual science*. 1994. 35. № 3. С. 1100–1106.
185. Woon M. D., Kaplan H. J., Bora N. S. Kinetics of cytokine production in experimental autoimmune anterior uveitis (EAAU) // *Current eye research*. 1998. 17. № 10. С. 955–961.
186. Okada A. A., Sakai J., Usui M., Mizuguchi J. Intraocular cytokine quantification of experimental autoimmune uveoretinitis in rats // *Ocular immunology and inflammation*. 1998. 6. № 2. С. 111–120.
187. Mo J. S., Matsukawa A., Ohkawara S., Yoshinaga M. Role and regulation of IL-8 and MCP-1 in LPS-induced uveitis in rabbits // *Experimental eye research*. 1999. 68. № 3. С. 333–340.

188. Sun D., Liang D., Kaplan H. J., Shao H. The role of Th17-associated cytokines in the pathogenesis of experimental autoimmune uveitis (EAU) // *Cytokine*. 2015. 74. № 1. C. 76–80.
189. Franks W. A., Limb G. A., Stanford M. R., Ogilvie J., Wolstencroft R. A., Chignell A. H., Dumonde D. C. Cytokines in human intraocular inflammation // *Current eye research*. 1992. 11 Suppl. C. 187–191.
190. Klok A. M., Luyendijk L., Zaal M. J., Rothova A., Hack C. E., Kijlstra A. Elevated serum IL-8 levels are associated with disease activity in idiopathic intermediate uveitis // *The British journal of ophthalmology*. 1998. 82. № 8. C. 871–874.
191. Lacomba M. S., Martin C. M., Chamond R. R., Galera J. M., Omar M., Estevez E. C. Aqueous and serum interferon gamma, interleukin (IL) 2, IL-4, and IL-10 in patients with uveitis // *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*. 2000. 118. № 6. C. 768–772.
192. Torun N., Callizo J., Orlic N., Scherer M., Hartmann C., Pleyer U. Serum cytokine receptor levels in noninfectious uveitis // *Ophthalmic research*. 2005. 37. № 2. C. 112–116.
193. Hill T., Galatowicz G., Akerele T., Lau C. H., Calder V., Lightman S. Intracellular T lymphocyte cytokine profiles in the aqueous humour of patients with uveitis and correlation with clinical phenotype // *Clinical and experimental immunology*. 2005. 139. № 1. C. 132–137.
194. Chi W., Zhu X., Yang P., Liu X., Lin X., Zhou H., Huang X., Kijlstra A. Upregulated IL-23 and IL-17 in Behcet patients with active uveitis // *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008. 49. № 7. C. 3058–3064.
195. Nussenblatt R. B., Palestine A. G., Chan C. C., Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis // *Ophthalmology*. 1985. 92. № 4. C. 467–471.
196. Rathinam S. R., Babu M., Thundikandy R., Kanakath A., Nardone N., Esterberg E., Lee S. M., Enanoria W. T. A., Porco T. C., Browne E. N., Weinrib R., Acharya N. R. A randomized clinical trial comparing methotrexate and mycophenolate mofetil for noninfectious uveitis // *Ophthalmology*. 2014. 121. № 10. C. 1863–1870.

197. VanDerMeid K. R., Su S. P., Krenzer K. L., Ward K. W., Zhang J.-Z. A method to extract cytokines and matrix metalloproteinases from Schirmer strips and analyze using Luminex // *Molecular vision*. 2011. 17. C. 1056–1063.
198. Wakefield D., McCluskey P., Roche N., Rossio J. L. Aqueous humor cytokine profile in patients with chronic uveitis // *Ocular immunology and inflammation*. 1995. 3. № 3. C. 203–208.
199. Lydersen S. Statistical review: frequently given comments // *Annals of the rheumatic diseases*. 2015. 74. № 2. C. 323–325.
200. Ballenberger N., Lluís A., Mutius E. von, Illi S., Schaub B. Novel statistical approaches for non-normal censored immunological data: analysis of cytokine and gene expression data // *PloS one*. 2012. 7. № 10. C. e46423.
201. Helsel D.R. Nondetects and data analysis : statistics for censored environmental data. Hoboken, N.J.: Wiley-Interscience; 2005. xv, 250 p. p.
202. Huynh T., Ramachandran G., Banerjee S., Monteiro J., Stenzel M., Sandler D. P., Engel L. S., Kwok R. K., Blair A., Stewart P. A. Comparison of methods for analyzing left-censored occupational exposure data // *The Annals of occupational hygiene*. 2014. 58. № 9. C. 1126–1142.
203. Austin P. C., Steyerberg E. W. The number of subjects per variable required in linear regression analyses // *Journal of clinical epidemiology*. 2015. 68. № 6. C. 627–636.
204. Thabane L., Mbuagbaw L., Zhang S., Samaan Z., Marcucci M., Ye C., Thabane M., Giangregorio L., Dennis B., Kosa D., Borg Debono V., Dillenburg R., Fruci V., Bawor M., Lee J., Wells G., Goldsmith C. H. A tutorial on sensitivity analyses in clinical trials: the what, why, when and how // *BMC medical research methodology*. 2013. 13. C. 92.
205. Power W. J., Rodriguez A., Pedroza-Seres M., Foster C. S. Outcomes in anterior uveitis associated with the HLA-B27 haplotype // *Ophthalmology*. 1998. 105. № 9. C. 1646–1651.
206. Carey V.J. Generalized estimation equation solver. R package version 4. 2015. C. 13–19 <https://CRAN.R-project.org/package=gee>.

207. Henningsen A. censReg: Censored Regression (Tobit) Models. R package version 0.5-26 ed2017.
208. Nakas C. T., Reiser B. Editorial for the special issue of "Statistical Methods in Medical Research" on "Advanced ROC analysis" // Statistical methods in medical research. 2018. 27. № 3. C. 649–650.
209. Oon S., Huq M., Nikpour M. Steroid sparing effect: an essential element in assessing therapeutic efficacy in SLE: response to 'Time to change the primary outcome of lupus trials' by Houssiau // Annals of the rheumatic diseases. 2019.
210. Huynh T., Ramachandran G., Banerjee S., Monteiro J., Stenzel M., Sandler D. P., Engel L. S., Kwok R. K., Blair A., Stewart P. A. Comparison of methods for analyzing left-censored occupational exposure data // The Annals of occupational hygiene. 2014. 58. № 9. C. 1126–1142.
211. Shashi Amur. BIOMARKER TERMINOLOGY: SPEAKING [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/files/BIOMARKER-TERMINOLOGY--SPEAKING-THE-SAME-LANGUAGE.pdf>.
212. Mandrekar J. N. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment // Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2010. 5. № 9. C. 1315–1316.
213. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/> [Электронный ресурс].
214. Samson C. M., Waheed N., Baltatzis S., Foster C. S. Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis: analysis of a case series of 160 patients // Ophthalmology. 2001. 108. № 6. C. 1134–1139.
215. Dobner B. C., Max R., Becker M. D., Heinz C., Veltrup I., Heiligenhaus A., Barisani-Asenbauer T., Mackensen F. A three-centre experience with adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis // The British journal of ophthalmology. 2013. 97. № 2. C. 134–138.
216. Zein J. G. Should all patients with asthma receive statins? // American journal of respiratory and critical care medicine. 2013. 188. № 10. C. 1177–1178.
217. Silva D., Couto M., Delgado L., Moreira A. A systematic review of statin efficacy in asthma. England, 01.01.2012.

218. Manson S. C., Brown R. E., Cerulli A., Vidaurre C. F. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use // *Respiratory medicine*. 2009. 103. № 7. C. 975–994.
219. Park S. C., Ham D.-I. Clinical features and prognosis of HLA-B27 positive and negative anterior uveitis in a Korean population // *Journal of Korean medical science*. 2009. 24. № 4. C. 722–728.
220. Pieragostino D., D'Alessandro M., Di Ioia M., Di Ilio C., Sacchetta P., Del Boccio P. Unraveling the molecular repertoire of tears as a source of biomarkers: beyond ocular diseases // *Proteomics. Clinical applications*. 2015. 9. 1-2. C. 169–186.
221. Aass C., Norheim I., Eriksen E. F., Thorsby P. M., Pepaj M. Single unit filter-aided method for fast proteomic analysis of tear fluid // *Analytical biochemistry*. 2015. 480. C. 1–5.
222. Lebrecht A., Boehm D., Schmidt M., Koelbl H., Schwirz R. L., Grus F. H. Diagnosis of breast cancer by tear proteomic pattern // *Cancer genomics & proteomics*. 2009. 6. № 3. C. 177–182.
223. Zhou L., Ivanov I. I., Spolski R., Min R., Shenderov K., Egawa T., Levy D. E., Leonard W. J., Littman D. R. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways // *Nature immunology*. 2007. 8. № 9. C. 967–974.
224. Kimura A., Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance // *European journal of immunology*. 2010. 40. № 7. C. 1830–1835.
225. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation // *Arthritis research & therapy*. 2006. 8 Suppl 2. Suppl 2. C. S3.
226. Fielding C. A., Jones G. W., McLoughlin R. M., McLeod L., Hammond V. J., Uceda J., Williams A. S., Lambie M., Foster T. L., Liao C.-T., Rice C. M., Greenhill C. J., Colmont C. S., Hams E., Coles B., Kift-Morgan A., Newton Z., Craig K. J., Williams J. D., Williams G. T., Davies S. J., Humphreys I. R., O'Donnell V. B., Taylor P. R., Jenkins B. J., Topley N., Jones S. A. Interleukin-6 signaling drives fibrosis in unresolved inflammation // *Immunity*. 2014. 40. № 1. C. 40–50.

227. O'Garra A., Vieira P. L., Vieira P., Goldfeld A. E. IL-10-producing and naturally occurring CD4⁺ Tregs: limiting collateral damage // *The Journal of clinical investigation*. 2004. 114. № 10. C. 1372–1378.
228. Murray P. I., Hoekzema R., van Haren M. A., Hon F. D. de, Kijlstra A. Aqueous humor interleukin-6 levels in uveitis // *Investigative ophthalmology & visual science*. 1990. 31. № 5. C. 917–920.
229. Valentincic N. V., de Groot-Mijnes, Jolanda D F, Kraut A., Korosec P., Hawlina M., Rothova A. Intraocular and serum cytokine profiles in patients with intermediate uveitis // *Molecular vision*. 2011. 17. C. 2003–2010.
230. Stewart W. C., Stewart J. A., Nelson L. A. Ocular surface disease in patients with ocular hypertension and glaucoma // *Current eye research*. 2011. 36. № 5. C. 391–398.
231. Kumar A., Sharma S. P., Agarwal A., Gupta V., Katoch D., Sehgal S., Singh N. Tear IL-6 and IL-10 levels in HLA-B27-Associated Uveitis and Its clinical Implications // *Ocular immunology and inflammation*. 2020. C. 1–7.
232. Yoshimura T., Sonoda K.-H., Ohguro N., Ohsugi Y., Ishibashi T., Cua D. J., Kobayashi T., Yoshida H., Yoshimura A. Involvement of Th17 cells and the effect of anti-IL-6 therapy in autoimmune uveitis // *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009. 48. № 4. C. 347–354.
233. Mesquida M., Molins B., Llorenc V., de la Maza, Maite Sainz, Adan A. Targeting interleukin-6 in autoimmune uveitis // *Autoimmunity reviews*. 2017. 16. № 10. C. 1079–1089.
234. Heissigerová J., Callanan D., Smet M. D. de, Srivastava S. K., Karkanová M., Garcia-Garcia O., Kadayifcilar S., Ozyazgan Y., Vitti R., Erickson K., Athanikar A., Chu K., Saroj N., Sundaram P. A., Varona R., Corp-Dit-Genti V., Buggage R., Cheng Y., Soo Y., Nguyen Q. D. Efficacy and Safety of Sarilumab for the Treatment of Posterior Segment Noninfectious Uveitis (SARIL-NIU):: The Phase 2 SATURN Study // *Ophthalmology*. 2019. 126. № 3. C. 428–437.
235. Santos Lacomba M., Marcos Martin C., Gallardo Galera J. M., Gomez Vidal M. A., Collantes Estevez E., Ramirez Chamond R., Omar M. Aqueous humor and serum

- tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis // Ophthalmic research. 2001. 33. № 5. C. 251–255.
236. Hasegawa E., Takeda A., Yawata N., Sonoda K.-H. The effectiveness of adalimumab treatment for non-infectious uveitis // Immunological medicine. 2019. 42. № 2. C. 79–83.
237. Ohno S., Umebayashi I., Matsukawa M., Goto T., Yano T. Safety and efficacy of infliximab in the treatment of refractory uveoretinitis in Behçet's disease: a large-scale, long-term postmarketing surveillance in Japan // Arthritis research & therapy. 2019. 21. № 1. C. 2.
238. Hernandez Garfella M. L., Palomares Fort P., Roman Ivorra J. A., Cervera Taulet E. Aqueous Humor Levels of Different Interleukins 1-beta, 2, 6 and 10, Tumor Necrosis Factor-alpha and Vascular Endothelial Growth Factor in Uveitis Treated with Adalimumab // Journal of ophthalmic & vision research. 2015. 10. № 1. C. 49–54.
239. Lee K. J., Moon J. Y., Choi H. K., Kim H. O., Hur G. Y., Jung K. H., Lee S. Y., Kim J. H., Shin C., Shim J. J., In K. H., Yoo S. H., Kang K. H. Immune regulatory effects of simvastatin on regulatory T cell-mediated tumour immune tolerance // Clinical and experimental immunology. 2010. 161. № 2. C. 298–305.
240. Rizzo L. V., Morawetz R. A., Miller-Rivero N. E., Choi R., Wiggert B., Chan C. C., Morse H. C. 3., Nussenblatt R. B., Caspi R. R. IL-4 and IL-10 are both required for the induction of oral tolerance // Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950). 1999. 162. № 5. C. 2613–2622.