

УДК: 617.7-007.681:615.38-577.175.62

Касимов Э.М., Мусаев С.К.* , Агаева Ф.А., Меджидова С.Р.

КОНЦЕНТРАЦИЯ КОРТИЗОЛА В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ СТЕРОИД-РЕСПОНДЕРОВ

*Национальный Центр Офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой,
Баку, Азербайджан*

*Учебно-Терапевтическая Клиника Азербайджанского Медицинского Университета, Баку**

Ключевые слова: *кортизол, стероидная глаукома, стероидная терапия, стероид-респондер*

Стероидная офтальмогипертензия (СОГ) развивается у 25% населения после инстилляции стероидов 3 раза в день в течение 3 недель, при этом для 5% населения характерен подъем внутриглазного давления (ВГД) на 15 мм рт. ст. и выше от исходного при начатой стероидной терапии (СТ) [1-3]. С другой стороны, в патогенезе некоторых форм открытоугольной глаукомы показана роль эндогенных глюкокортикоидов [4,5]. Так, между суточными колебаниями ВГД и концентрации кортизола в плазме крови у здоровых и глаукомных пациентов выявлена корреляционная связь, при этом суточные изменения концентрации кортизола более выражены у глаукомных пациентов [6]. У пациентов с офтальмогипертензией и с глаукомой наблюдается повышенная концентрация кортизола в плазме крови по сравнению со здоровыми людьми. По данным McCarty G.R. с соавт. у глаукомных пациентов концентрация глюкокортикоидов в плазме крови на 37% выше, чем у здоровых пациентов [4,7-9]. В ряде клинических исследований были показаны, также, изменения метаболизма кортизола при первичной открытоугольной глаукоме. Появление метаболитов-антагонистов кортизола, а также новых искусственных ингибиторов оксоредуктазы способствует разработке новых концепций лечения глаукомы [10-14].

Проведена оценка гормонального статуса пациентов с различными формами глаукомы, однако, литературные данные о состоянии системного метаболизма кортизола у пациентов стероид-респондеров весьма ограничены. Сложность проблемы обусловлена известным фактом наличия реакции подавления (супрессии) секреции кортизола на фоне приема экзогенных стероидов как у здоровых, так и у глаукомных пациентов [8,9,15].

Цель - определить и провести сравнительный анализ концентраций кортизола в плазме крови у пациентов стероид-респондеров и пациентов, получающих стероидное лечение, без выявленной «стероидной реакции».

Материал и методы

Проводился проспективный анализ показателей 33 пациентов, средний возраст которых составил $53,09 \pm 1,5$ (19 - 79) лет, из них 15 (45,5%) мужчин и 18 (54,5%) женщин. Пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа - 11 пациентов (18 глаз) со СОГ (2 пациента) и со стероидной глаукомой (СГ) (9 пациентов), развитыми на фоне получаемой СТ; 2 группа (ПСТ) – 10 пациентов (20 глаз), получающих стероидное лечение, без выявленной «стероидной реакции»; 3-я группа - контрольная группа (КГ) – 12 пациентов (16 глаз) с катарактой.

Всем пациентам проводился общепринятый комплекс офтальмологического обследования (визометрия, периметрия, биомикроскопия, гониоскопия, тонометрия, пахиметрия, офтальмоскопия). Оценивались такие показатели, как уровень исходного ВГД, состояние диска зрительного нерва (вертикальное соотношение экскавации к диску - ВСЭД) и количество применяемых антиглаукоматозных препаратов. Для измерения ВГД применялся метод аппланационной тонометрии по Маклакову.

Сбор проб крови

Пробы крови для определения кортизола были взяты между 8:30 и 10 утра, период, когда концентрация кортизола в крови наивысшая [6,8]. Центрифугирование производилось немедленно при комнатной температуре в течение 15 минут. Собранные образцы плазмы крови регистрировали и замораживали в пластиковых контейнерах при температуре $-20,0^{\circ}\text{C}$. Концентрация кортизола определялась методом иммуноферментного анализа на аппарате «Stat Fax- 2100» с применением коммерческой тест-системы DRG Cortisol ELISA (фирма «DRG Instruments GmbH, Germany»). Контролем служила плазма крови пациентов на СТ и пациентов с катарактой соответствующего возраста и пола.

Для статистической обработки количественных данных использован непараметрический U-критерий Уилкоксона (Манна-Уитни), а для качественных данных - критерий согласия Пирсона – χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Демографическая и клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. По возрастному и половому признакам между группами не было выявлено статистически достоверных различий.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, включённых в исследование

Показатели в 3-х группах		СОГ и СГ	ПСТ	КГ
Количество пациентов (глаз)		11 (18)	10 (20)	12 (16)
Средний возраст		53,2 ± 5,5 (24 – 79)	51,3 ± 2,2 (42 – 61)	54,5 ± 4,4 (19 – 73)
Пол	мужчины	4 (36,4%)	5 (50%)	6 (50%)
	женщины	7 (63,6%)	5 (50%)	6 (50%)
Средний уровень исходного ВГД, мм рт.ст.		32,4 ± 1,2 (25 – 42)	19,8 ± 0,2 (18 – 21)	19,1 ± 0,2 (17 – 21)
Среднее ВСЭД		0,64 ± 0,057 (0,3 – 0,96)	0,3 ± 0,014 (0,2 – 0,4)	0,3 ± 0,011 (0,2 – 0,4)
Количество глаз с ВСЭД ≤	0,5	8 (44,4%)	20 (100%)	16 (100%)
	0,5 < ВСЭД < 0,8	3 (16,7%)	-	-
	≥ 0,8	7 (38,9%)	-	-
Продолжительность СТ, месяцы		78,6 ± 17,9 (0,5 – 180)	56,4 ± 11,6 (24 – 144)	-
Количество пациентов на СТ, продолжительностью	≤ 5 лет	6 (54,5%)	7 (70%)	-
	> 5 лет ≤ 10 лет	3 (27,3%)	2 (20%)	-
	> 10 лет	2 (18,2%)	1 (10%)	-
Метод СТ, пациенты	МСТ	5 (45,5%)	4 (40%)	-
	ССТ	6 (54,5%)	6 (60%)	-

СТ была назначена 21 пациенту в связи с: ревматоидным артритом – 6 (28,6%) пациентов, склеродермией – 2 (9,5%) пациента, системной красной волчанкой – 2 (9,5%) пациента, пемфигусом – 1 (4,8%) пациент, бронхиальной астмой – 1 (4,8%) пациент, хроническим блефароконъюнктивитом – 3 (14,3%) пациента, весенним катаром – 3 (14,3%) пациента, аллергическим конъюнктивитом – 2 (9,5%) пациента, узелковым эписклеритом – 1 (4,8%) пациент.

Средняя продолжительность СТ у пациентов стероид-респондеров оказалась на 39,3% выше, чем у пациентов без выявленной «стероидной реакции», однако данная разница не являлась статистически достоверной. При этом, наибольшее количество пациентов (61,9%) находилось на СТ продолжительностью до 5 лет; 12 (57,1%) пациентов получало системное стероидное лечение (ССТ), 9 (42,9%) пациентов – местную стероидную терапию (МСТ).

Как видно из таблицы 1., значимых различий в средних уровнях исходного ВГД у пациентов 2-й и 3-й групп не наблюдалось. В 1-й группе с пациентами стероид-респондерами показатели исходного уровня ВГД были выше в 1,7 раз, а показатели ВСЭД более чем в 2 раза, по сравнению со 2-й и 3-й группами, при этом разница являлась статистически достоверной ($p < 0,001$).

По данным клинических исследований концентрация кортизола в плазме крови у здоровых пациентов варьирует от 50 нг/мл до 249 нг/мл между 8 и 10 часами утра [8]. Средние концентрации кортизола в плазме крови у пациентов 3-х групп составили: 177,5 ± 29,4 (41,8-347,7) нг/мл; 125,2 ± 28,1 (6,5– 267,1) нг/мл и 147,2 ± 19,1 (56,2–232,3) нг/мл, соответственно. Средняя концентрация кортизола плазмы крови у пациентов 2-й группы была на 15% ниже чем у пациентов 3-й группы, что подтверждает наличие реакции супрессии секреции кортизола на фоне СТ, описанной ранее. Так, Schwartz B. с соавт. указывают на меньшую концентрацию кортизола плазмы крови у пациентов с офтальмогипертензией и глаукомой по сравнению со здоровыми пациентами после внутримышечного введения адренокортикотропного гормона [15]. Концентрация кортизола плазмы крови у пациентов 1-й группы была выше, чем у пациентов двух других групп. Наши результаты совпадают с результатами других исследований, показывающих более высокий уровень кортизола плазмы крови у пациентов с офтальмогипертензией и глаукомой [4, 7-9]. При этом, у пациентов со СОГ/СГ концентрация плазменного кортизола была на 41,8% выше, чем у пациентов 2-й группы и на 20,6 % выше, чем у пациентов 3-й группы ($p > 0,05$). Мы не можем полностью отрицать наличие реакции супрессии секреции кортизола в ответ на назначенную ССТ или МСТ у пациентов стероид-респондеров, как это отмечено в исследовании Levene R.Z. и Schwartz B. [9], однако, эта реакция супрессии значительно слабее, чем у пациентов, находящихся на СТ без выявленной «стероидной реакции».

Заключение

В результате проведённого клинического исследования была выявлена более высокая концентрация кортизола в плазме крови у пациентов стероид-респондеров по сравнению с пациентами, получающими стероидное лечение без выявленной «стероидной реакции» и здоровыми пациентами.

Таким образом, всем пациентам, находящимся на СТ, рекомендуется определять концентрацию кортизола в плазме крови с целью возможно раннего выявления пациентов стероид-респондеров и профилактики развития СТ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Касимов Э.М., Агаева Ф.А. Стероидная офтальмогипертензия и стероидная глаукома (обзор литературы) // Азерб. Мед. журн., 2013, 2, с.126-130.
2. Dada T., Nair S., Dhawan M. Steroid-induced Glaucoma // Journal of Current Glaucoma Practice, 2009, v. 3(2), p.33-38.
3. Razeghinejad M., Katz L. Steroid-Induced Iatrogenic Glaucoma // Ophthalmic Res, 2012, v. 47(2), p. 66-80.
4. McCarty G., Schwartz B. Reduced plasma cortisol binding to albumin in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma // Curr. Eye Res., 1999, v. 18(6), p.467-476.
5. Егоров В.В., Сорокин Е.Л., Смолякова Г.П. Особенности центральной и региональной гемодинамики глаза при различном течении первичной открытоугольной глаукомы с нормализованным ВГД и их взаимосвязь с типами кровообращения, симпатико-адреналовой активностью и уровнем кортизола // Вестн. офтальмол., 2000, v.116(3), с.3-5.
6. Weitzman E.D., Henkind P., Leitman M. et al. Correlative 24-hour relationships between intraocular pressure and plasma cortisol in normal subjects and patients with glaucoma // Br. J. Ophthalmol., 1975, v. 59(10), p. 566-72.
7. Dzhodzhuva T., Sumbadze Ts. Pituitary-adrenal axis system condition in patients with open angle glaucoma // Georgian Med News., 2005, v. 126, p. 74-6.
8. Freedman J., David R., van der Walt L. et al. Plasma cortisol suppression response in the South African black population with glaucoma // Br. J. Ophthalmol., 1976, v. 60(11), p.786-788.
9. Levene R., Schwartz B. Depression of Plasma Cortisol and the Steroid Ocular Pressure Response // Arch. Ophthalmol., 1968, v. 80(4), p.461-466.
10. Anderson S., Carreiro S., Quenzer T. et al. In Vivo Evaluation of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Activity in the Rabbit Eye // J. Ocular Pharmacol. and Therap., 2009, v. 25(3) p. 215-222.
11. Gathercole L., Lavery G., Morgan S. et al. 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase 1: Translational and Therapeutic Aspects // Endocrine Reviews, 2013, v. 34(4), p.525-555.
12. Rauz S., Cheung C., Wood P. et al. Inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 lowers intraocular pressure in patients with ocular hypertension // QJM, 2003, v. 96(7), p. 481-490.
13. Scott J., Goldberg F., Turnbull A. Medicinal Chemistry of Inhibitors of 11 β Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 (11 β -HSD1) // J Med Chem., 2014, v.57(11), p.4466-4486.
14. Southren A., Wandel T., Gordon G., Treatment of Glaucoma with 3 α ,5 β -Tetrahydrocortisol: A New Therapeutic Modality // J. Ocular Pharmacol. and Therap., 1994, v.10(1), p.385-391.
15. Schwartz B., Rabin P., Wysocki A. et al. Decreased Plasma Cortisol in Response to Intramuscular ACTH in Ocular Hypertensives and Primary Open-angle Glaucomas // J. Glaucoma, 2007, v. 16(3), p. 282-286.

Qasımov E.M., Musayev S.K.*, Ağayeva F.Ə., Məcidova S.R.

STEROID-RESPONDER XƏSTƏLƏRİN ZƏRDABINDA KORTIZOLUN KONSENTRASIYASI

*Akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı, Azərbaycan
Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris - Terapevtik Klinikası, Bakı, Azərbaycan**

Açar sözlər: kortizol, steroid mənşəli qlaukoma, steroid müalicə, steroid-responder

XÜLASƏ

Məqsəd - steroid-responder xəstələrin və steroid müalicəni alan, lakin steroid reaksiyası olmayan xəstələrin zərdabında kortizolun konsentrasiyalarını öyrənmək və müqayisəli təhlili aparmaq.

Material və metodlar

33 xəstənin prospektiv təhlili aparılıb. Xəstələr 3 qrupa bölünüb: 1-ci qrup – steroid mənşəli oftalmohipertenziya (SOH) və qlaukoma (SQ) ilə 11 xəstə, 2-ci qrup – steroid müalicəni alan, lakin steroid reaksiyası olmayan 10 xəstə və 3-cü qrup – katarakta ilə olan 12 xəstə.

Nəticə

Zərdabda kortizolun konsentrasiyaları orta hesabla: 1-ci qrupda - $177,5 \pm 29,4$ nq/ml, 2-ci qrupda - $125,2 \pm 28,1$ nq/ml, 3-cü qrupda isə $147,2 \pm 19,1$ nq/ml təşkil etmişdilər. Beləliklə, zərdabda kortizolun maksimal konsentrasiyası SOH və SQ ilə olan xəstələrdə aşkar olunub.

Yekun

Steroid müalicəni qəbul edən və kontrol xəstələr ilə müqayisədə steroid-responder xəstələrin zərdabında kortizol konsentrasiyasının daha yüksək olması aşkar olunub. Bunu nəzərə alaraq, steroid müalicəni alan bütün xəstələrin zərdabında kortizolun konsentrasiyasının öyrənilməsi məsləhət görülür.

Kasimov E.M., Musayev S.K., Aghayeva F.A.*, Medjidova S.R.

CORTISOL'S CONCENTRATION IN PLASMA OF STEROID-RESPONDER PATIENTS

*National Centre of Ophthalmology named after academician Zarifa Aliyeva, Baku, Azerbaijan
Educational - Therapeutic Clinic of Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan**

Key words: *cortisol, steroid induced glaucoma, steroid responder, steroid therapy*

SUMMARY

Aim - to define and compare cortisol's concentrations in plasma of steroid-responder patients and patients on steroid therapy (ST) without steroid response.

Material and methods

A prospective analysis of 33 patients was performed. All patients were divided into 3 groups: 1st group consists of 11 patients with steroid-induced ocular hypertension (SOH) and glaucoma (SG); 2nd group consists of 10 patients on ST without steroid response; 3rd group was control group with 12 cataract patients.

Results

The mean cortisol's levels in plasma were: in patients with SOH and SG - $177,5 \pm 29,4$ ng/ml; in patients on ST without steroid response – $125,2 \pm 28,1$ ng/ml; in controls - $147,2 \pm 19,1$ ng/ml. Thus, the maximal plasma cortisol's level was revealed in the 1st group.

Conclusion

Cortisol's levels in plasma of steroid-responder patients were revealed to be higher than in patients on ST without steroid response and in controls. That's why it is highly recommended to define plasma cortisol's concentration in all patients on ST.

Для корреспонденции:

Касимов Эльмар Мустафа оглы, доктор медицинских наук, профессор, директор Национального Центра Офтальмологии им. академика Зарифы Алиевой

Мусаев Сахиб Кязым оглы, доктор медицинских наук, профессор кафедры «Внутренние болезни» факультета педиатрии Азербайджанского Медицинского Университета

Агаева Фидан Акбар кызы, врач-офтальмолог отдела глаукомы Национального Центра Офтальмологии им. академика Зарифы Алиевой

Меджидова Сабина Ромель кызы, доктор философии по медицине, заведующая лабораторно-диагностическим отделом Национального Центра Офтальмологии им. академика Зарифы Алиевой

Тел.: (99412) 569-91-36, (99412) 569-91-37

Адрес: AZ1114, г.Баку, ул. Джавадхана, 32/15

Email: administrator@eye.az

www.eye.az