

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЕЛИЧИНЫ СЫВОРОТОЧНОГО КОРТИЗОЛА У БОЛЬНЫХ ПЕРЕДНИМИ ЭНДОГЕННЫМИ УВЕИТАМИ

У 152 пациентов с передними эндогенными увеитами (ПЭУ), ассоциированными с различными системными ревматическими заболеваниями (РЗ), и герпетической этиологии проведены исследования содержания сывoroточного кортизола. Установлены различия в уровнях гормона, зависящие от нозологической формы, первого эпизода или рецидива, длительности и тяжести течения ПЭУ. Показана роль функционального состояния коры надпочечников, т.е. исходной глюкокортикоидной активности организма, в клинике и патогенезе этой офтальмопатологии, что должно учитываться при выборе тактики лечения, особенно, при системном назначении глюкокортикоидов.

Ключевые слова: передний эндогенный увеит, ревматические заболевания, кортизол.

Актуальность

Причина возникновения передних эндогенных увеитов и их патогенез остаются до конца неясными. В последние годы активно изучается состояние иммунного гомеостаза организма и клинические аспекты иммунологических реакций, участвующих в развитии увеитов, однако, функциональное состояние эндокринной системы, которая находится с ней в тесной взаимосвязи, и ее нарушения исследованы недостаточно. Имеются разрозненные единичные исследования содержания в сыворотке крови таких гормонов, как кортикотропин, кортизол, оксикортикостероиды, пролактин, эстрогены, клинко-патогенетический эффект которых при этой офтальмопатологии остается не изученным [2, 5-8].

Известно, что ключевую роль в защитных реакциях организма на стресс выполняет кортизол – гормон коры надпочечников, оказывающий многочисленные эффекты, в том числе, противовоспалительный, супрессивный (на клеточный и гуморальный иммунитет).

Цель работы

Изучение содержания сывoroточного кортизола в зависимости от этиологии, стадии, тяжести и продолжительности течения передних эндогенных увеитов.

Материал и методы

В динамике ПЭУ исследован уровень кортизола в сыворотке крови 152 больных, в т.ч. 73 мужчины и 79 женщин в возрасте от 18 до 65 лет (в среднем $44,3 \pm 5,1$). У 68 больных диагностировали передний эндогенный увеит (ПЭУ), ассоциированный с системным ревматическим заболеванием (РЗ), в т.ч. у 28 – связанный с РА, у 8 –

с ревматизмом и у 32 – со спондилоартритами (СПА). Группу ПЭУ, ассоциированных с СПА, составили 8 пациентов с реактивным артритом (РеА) и болезнью Рейтера, 18 – анкилозирующим артритом (АС) и 6 – недифференцированной спондилоартропатией (нСПА). С ПЭУ герпетической этиологии (ГУ) было 84 больных.

Кровь из вены пациентов брали натощак в 8 часов утра в строго стерильных условиях. Определение уровней кортизола в сыворотке крови больных проводили совместно с д.б.н. Шевчук Н.Е. методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). В группу контроля вошли 25 здоровых доноров этой же возрастной группы, средние значения кортизола которых находились в пределах диапазона нормы 260-720 нмоль/л для 95% здоровых людей.

Всем больным в динамике заболевания проводилась визометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, периметрия, тонометрия, ультразвуковое исследование (А-, В-метод).

Для установления этиологии увеита использовали данные анамнеза, клинической картины, выявление антигена вируса герпеса, аденовируса в соскобах с конъюнктивы методом флюоресцирующих антител, антител в крови к вирусу простого герпеса, хламидиям методом иммуноферментного анализа и результаты постановки очаговой аллергической пробы с герпетической поливакциной. Пациенты осматривались терапевтом, стоматологом, ЛОР-врачом и фтизиоокулистом. Клинический диагноз системного заболевания установлен ревматологом. Все иммунологические исследования выполнены в острой стадии увеита. В момент проведения лечения состояние системного заболевания

оценивалось ревматологом как ремиссия или подострое течение.

Все пациенты с увеитом при РЗ получали системную терапию, обязательно включающую нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды назначались в виде инстилляций в конъюнктивальную полость и парабульбарных инъекций.

Результаты исследования были обработаны стандартными методами параметрической и непараметрической статистики с использованием пакета современных прикладных программ [3].

Результаты и обсуждение

Во всей выборке больных с ПЭУ средние уровни кортизола в сыворотке крови (табл. 1) были повышенными в остром периоде и при первой атаке ($p<0,05$). Достоверные ($p<0,05$) изменения содержания этого гормона установлены у больных ПЭУ, связанных с РеА, болезнью Рейтера, ревматизмом. В первом случае его уровни статистически значимо ($p<0,05$) повышались только в периоде раннего выздоровления, отличаясь от показателя в остром периоде ($p<0,05$). Напротив, при первой атаке увеита, связанного с ревматизмом, отмечали низкий средний уровень кортизола ($p<0,05$), сравни-

тельно с контролем. Тогда как при рецидиве ПЭУ на фоне нСПА наблюдали повышение его уровня ($p<0,05$).

У больных с ГУ острый период болезни сопровождался повышением среднего уровня кортизола в сыворотке крови относительно контроля, как при первой атаке, так и рецидиве ($p<0,05$). Следует отметить, что у больных с первой его атакой среднее значение кортизола находилось выше верхней границы референтных значений, тогда как при рецидиве – в пределах этой границы.

Распределение пациентов по величине уровня кортизола в сыворотке крови показало (рис. 1), что у больных в острой стадии ПЭУ, ассоциированного с РЗ, в 47,1% случаев выявляли его значения за границами нормы. При этом большинство составили лица с пониженными концентрациями этого гормона сравнительно с теми, у кого он был повышенным (39,7% против 7,1%, $p<0,001$). Это соотношение сохранялось и при выздоровлении. При ПЭУ, ассоциированного с РА, было достоверно больше больных ($p<0,05$) с нормальными уровнями кортизола, сравнительно с теми, у кого отмечали низкие ($p<0,002$) или высокие его значения ($p<0,001$), при выздоровлении имела тенден-

Таблица 1. Содержание сывороточного кортизола при ПЭУ различной этиологии, нмоль/л ($M\pm SD$)

ПЭУ	N	Период заболевания		Первая атака увеита		Рецидив увеита	
		острый	раннего выздоровления	n	средний уровень кортизола	n	средний уровень кортизола
В целом	152	581,4 \pm 89,2*	442,3 \pm 92,6	68	648,1 \pm 96,8*	84	486,0 \pm 98,3
Ассоциированный с системным РЗ, в том числе с:	68	369,5 \pm 82,3	366,4 \pm 81,9	29	374,1 \pm 95,0	39	328,8 \pm 93,2
– РА	28	495,1 \pm 84,7	427,6 \pm 91,6	16	438,1 \pm 92,0	12	401,0 \pm 93,9
– ревматизмом	8	234,0 \pm 95,1	298,5 \pm 83,0	3	131,0 \pm 87,5*	5	268,3 \pm 90,3
– СПА, в том числе:	32	293,5 \pm 87,6	329,8 \pm 89,4	10	307,1 \pm 92,2	22	318,1 \pm 93,1
РеА и болезнь Рейтера	8	249,1 \pm 100,1'	570,2 \pm 94,3*'	4	241,8 \pm 101,7	4	227,3 \pm 98,5
АС	18	242,7 \pm 99,3	244,5 \pm 98,9	3	228,1 \pm 92,7	15	292,0 \pm 98,5
нСПА	6	505,3 \pm 80,5	265,0 \pm 94,0	3	473,0 \pm 9,7	3	570,0 \pm 97,8*
Герпетической этиологии	84	752,9 \pm 112,4*	503,8 \pm 98,3	39	844,8 \pm 102,1*	45	625,7 \pm 104,5 *
Контроль	25	354,3 \pm 28,5					

Примечание: n – число больных, * – достоверность различий по сравнению с контролем $p<0,02-0,01$, ' – между периодами $p<0,02$

ция к увеличению пациентов с низкими показателями гормона. При ПЭУ, связанного с ревматизмом, ни в одной из стадий заболевания не обнаруживали больных с высоким содержанием кортизола в сыворотке крови.

При увеитах, протекающих на фоне спондилоартритов (СПА), в целом, как в остром периоде, так и при выздоровлении, редко встречали пациентов с высокими уровнями этого гормона. При этом соотношение больных с нормальными и пониженными его уровнями в сыворотке крови достоверно не различалось ($p > 0,05$).

У пациентов с ГУ (рис. 1) в большинстве случаев, независимо от стадии, обнаруживали уровни кортизола за пределами референтных значений. Причем, в остром периоде распределение больных с различными уровнями гормона достоверно не различалось. Тогда как при выздоровлении отмечалось достоверное в 2,19 раза увеличение удельного веса пациентов с низкими его концентрациями (54,8% против 25,0%, $p < 0,05$), за счет уменьшения в 2,5 раза лиц с повышенными (14,3% против 35,7%, $p < 0,05$) и на 8,4% - с нормальными его уровнями (30,9% против 39,3%, $p > 0,05$).

При изучении распределения пациентов по содержанию кортизола в сыворотке крови в группах больных, входящих в состав ПЭУ, ассоциированных с СПА, выявлялись некоторые сходства и различия. Первые касались отсутствия пациентов со значениями этого гормона выше нормы (ПЭУ на фоне РеА и СПА) или их небольшого числа – немногим более 11% (ПЭУ на фоне АС), независимо от периода заболевания. Различия заключались в преобладании числа больных с нормальными уровнями кортизола в остром периоде ПЭУ на фоне нСПА, с пониженными - на фоне АС.

В целом при ГУ в отличие от ПЭУ, ассоциированного с РЗ, достоверно чаще у пациентов регистрировали повышенное содержание кортизола, как в ос-

трой стадии заболевания (в 4,8 раза), так и в периоде раннего выздоровления (в 3,3 раза).

Результаты исследования уровней сывороточного кортизола у больных с первой атакой и рецидивом ПЭУ, связанного с РЗ, в зависимости от длительности и степени тяжести его течения представлены в таблице 2.

При первой атаке в целом средние значения этого гормона в сыворотке крови в течение первого месяца болезни относительно контроля не изменялись. Напротив, при затяжном течении, более 1 месяца, его средние показатели были снижены ($p < 0,05$), как во всей группе, так и при легкой и средней степени тяжести. При рецидиве достоверных различий средних уровней сывороточного кортизола при разных его степенях тяжести и длительности не установлено.

Исследование уровней эндогенного кортизола в сыворотке крови больных ГУ, в зависимости от характера, длительности и степени

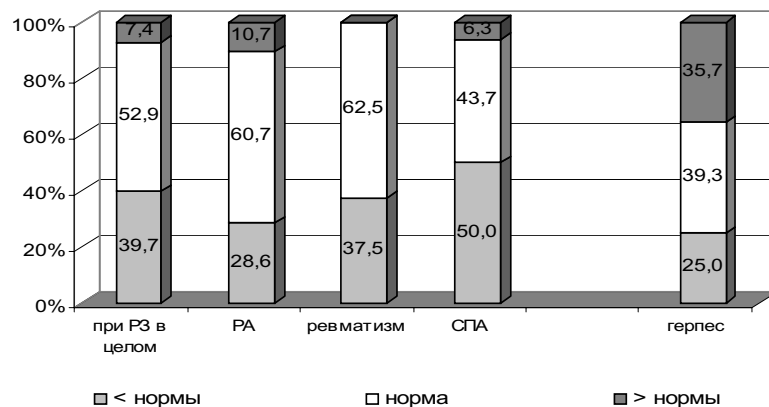


Рисунок 1. Распределение пациентов в зависимости от концентрации кортизола в сыворотке крови в остром периоде ПЭУ на фоне системных ревматических заболеваний

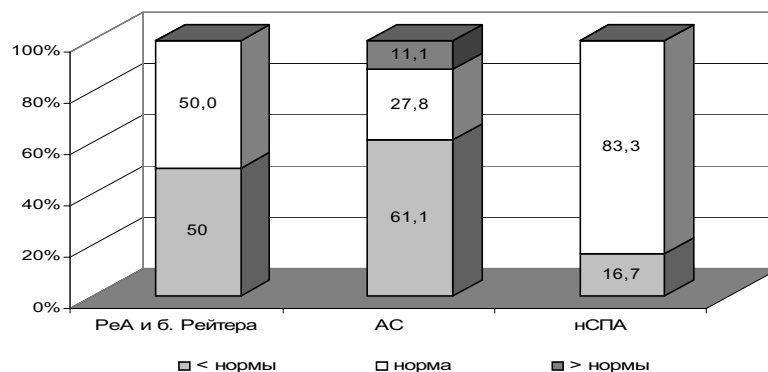


Рисунок 2. Распределение пациентов в зависимости от концентрации кортизола в сыворотке крови при ПЭУ, ассоциированного со спондилоартритами

тяжести его течения, выявили отличия от его уровней у пациентов с увеитами, связанными с РЗ (табл. 3).

В случае первой атаки, при сроках болезни до 1 месяца, в целом при ГУ и при разных степенях его тяжести среднее содержание гормона отклонялось от показателя в контроле ($p < 0,05$), находясь за пределом верхней границы референтных значений. Аналогично относительно контроля менялся средний уровень кортизола при продолжительности ПЭУ более 1 месяца, однако при этом его значение оставалось в пределах границы диапазона нормы.

При рецидиве ГУ среднее содержание кортизола в сыворотке крови при легкой степени его течения, независимо от сроков болезни, было достоверно выше контрольного ($p < 0,05$), оставаясь при этом в пределах границы нормы. У больных со средней и тяжелой степенью тяжести достоверных отклонений средних уровней гормона от контроля не обнаруживали.

Заключение

Установлены различия в уровнях сывороточного кортизола у больных с передними эндогенными увеитами в зависимости от нозологической формы, тяжести и продолжительнос-

Таблица 2. Содержание кортизола в сыворотке крови при ПЭУ, ассоциированного с РЗ, в зависимости от характера, длительности и тяжести течения, нмоль/л ($M \pm SD$)

Характер течения ПЭУ	Степень тяжести течения ПЭУ	n	Длительность заболевания					
			до 1 месяца			более 1 месяца		
			n		средний уровень кортизола	n		средний уровень кортизола
			абс	%		абс	%	
Первая атака	легкая	11	6	54,5	430,8 \pm 102,3 "	5	55,6	104,0 \pm 43,1* "
	средняя	9	5	55,5	397,0 \pm 89,3"	4	44,4	63,7 \pm 26,7* "
	тяжелая	9	5	55,6	456,4 \pm 98,5	4	44,4	323,2 \pm 69,7
	Всего	29	16	55,2	428,4 \pm 97,8 "	13	44,8	163,7 \pm 38,5* "
Рецидив	легкая	17	12	70,6	349,4 \pm 93,5	5	29,4	413,3 \pm 100,4
	средняя	7	4	57,1	433,4 \pm 84,7	3	42,9	280,0 \pm 71,5
	тяжелая	15	7	46,7	285,7 \pm 92,1	8	53,3	207,1 \pm 79,7
	Всего	39	23	59,0	356,1 \pm 84,9	16	41,0	300,7 \pm 95,9
Контроль		15	354,3 \pm 28,5					

Примечание: n – количество пациентов, * – достоверность различий по сравнению с контролем $p < 0,0001-0,001$; " – между уровнями кортизола в 1 и 1-3 месяцах $p < 0,01-0,02$

Таблица 3. Содержание кортизола в сыворотке крови при ГУ в зависимости от характера, длительности и тяжести его клинического течения, нмоль/л ($M \pm SD$)

Характер течения	Степень тяжести течения ПЭУ	n	Длительность заболевания					
			до 1 месяца			более 1 месяца		
			n		средний уровень кортизола	n		средний уровень кортизола
			абс	%		абс	%	
Первая атака	легкая	16	10	62,5	886,2 \pm 98,1*	6	37,5	722,2 \pm 87,4* "
	средняя	9	6	66,7	799,6 \pm 102,3*	3	33,3	610,2 \pm 79,0 *
	тяжелая	14	8	57,1	950,1 \pm 96,2* "	6	42,9	487,5 \pm 81,4* "
	Всего	39	24	61,5	885,8 \pm 98,9*	15	38,5	605,9 \pm 85,1* "
Рецидив	легкая	25	14	56,0	577,7 \pm 93,3 *	11	44,0	705,1 \pm 89,9 *
	средняя	10	6	60,0	452,5 \pm 101,2	4	40,0	535,1 \pm 99,3
	тяжелая	10	7	70,0	473,3 \pm 98,7	3	30,0	533,7 \pm 86,8
	Всего	45	27	60,0	522,8 \pm 92,9	18	40,0	638,8 \pm 90,3 *
Контроль		25	354,3 \pm 28,5					

Примечание: n – количество пациентов, * – достоверность различий по сравнению с контролем $p < 0,05-0,001$, " – между степенями тяжести $p < 0,05$.

ти течения. Полученные результаты показывают важную клинико-патогенетическую роль функционального состояния коры надпочечников, т.е. исходной глюкокортикоидной активно-

сти организма, что должно учитываться при выборе тактики лечения, особенно при системном назначении глюкокортикоидов.

5.10.2011

Список литературы:

1. Зайнутдинова Г.Х. Гормональный статус и его нарушения при герпетическом кератите у мужчин: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2002. – 24 с.
2. Комаров О.С. Свободнорадикальные процессы при иммунопатологии глаза: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. – М., 2006. – 43 с.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва. - 2002. - 312 с.
4. Chikanza IC. Neuroendocrine immune features of pediatric inflammatory rheumatic diseases // Ann N Y Acad Sci. – 1999. – Vol. 876 – P. 71-80.
5. Dujic M. Neuroendocrine response in patients with uveitis // Srp Arh Celok Lek. – 1998. – V. 126. – N 1-2. – P. 13-17.
6. Mastorakos G. et al. Immune corticotrophin-releasing hormone in the eyes of and promotes experimental autoimmune uveoretinitis in rodents // Endocrinology. – 1995. – Vol. 136. – N 10. – P. 4650 - 4658.
7. Miyamoto N. et al. Estrogen protects against cellular infiltration by reducing the expressions of E-selectin and IL-6 in endotoxin – induced uveitis // J. Immunol. - 1999. – Vol. 163. - N 1. – P. 374-379.
8. Wollmann H.A., et al. Neuroendocrine alterations in uveitis patients // Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1994. – Vol. 232. – N 5. – P. 297- 301.

UDC 617.721-002.1

Zainutdinova G.H.

CLINICAL MEANING OF SERUM CORTISOL VALUE IN PATIENTS WITH ANTERIOR ENDOGENOUS UVEITES

Cortisol levels were investigated in serum of 152 patients with anterior endogenous uveitis associated with systemic rheumatic diseases and herpes-virus aethiology. The difference in cortisol levels has been based on nozologic form, disease relapse, duration and gravity of uveitis current. The role of functional condition of a cortex of adrenals (the initial glucocorticoid activity of organism) in clinic and pathogenesis of this ophthalmopathology is shown. These results are necessary to consider for therapy anterior endogenous uveitis especially by systemic glucocorticoids.

Key words: anterior endogenous uveitis, rheumatic diseases, cortisol.

Bibliography

1. Zainutdinova G.Kh. Hormonal status and its disorders at herpetic keratitis in men: Synopsis of theses ... cand. med. scien. –Ufa, 2002. – 24 p.
2. Komarov O.S. Free- radical processes at eye immunopathology: Synopsis of theses. ... doc. biol. scien. – М., 2006. – 43 p.
3. Rebrova O.Yu. Statistic analysis of medical data. Usage of application programs package. Moscow. - 2002. - 312 p.
4. Chikanza IC. Neuroendocrine immune features of pediatric inflammatory rheumatic diseases // Ann N Y Acad Sci. – 1999. –Vol. 876 – P. 71-80.
5. Dujic M. Neuroendocrine response in patients with uveitis // Srp Arh Celok Lek. – 1998. – V. 126. – N 1-2. – P. 13-17.
6. Mastorakos G. et al. Immune corticotrophin-releasing hormone in the eyes of and promotes experimental autoimmune uveoretinitis in rodents // Endocrinology. – 1995. – Vol. 136. – N 10. – P. 4650 - 4658.
7. Miyamoto N. et al. Estrogen protects against cellular infiltration by reducing the expressions of E-selectin and IL-6 in endotoxin – induced uveitis // J. Immunol. - 1999. – Vol. 163. - N 1. – P. 374-379.
8. Wollmann H.A., et al. Neuroendocrine alterations in uveitis patients // Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1994. – Vol. 232. – N 5. – P. 297- 301.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского регионального фонда фундаментальных исследований «Поволжье», проект №11-04-97001