

ДИНАМИКА СРБ И ИЛ - 8 ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПЕРИМENOПАЗУЕ И ПОСТМENOПАЗУЕ

Л. А. Фролова

Запорожская медицинская академия последипломного образования

Вступление

Артериальная гипертензия (АГ) - одно из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. В большинстве стран мира ее распространенность среди взрослого населения составляет 35-40%, а у пожилых - 50% [1]. Сходная ситуация в структуре заболеваемости артериальной гипертензией наблюдается и в Украине [2]. В настоящее время системному воспалению отводится значительная роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как атеросклероз, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность. Одним из ранних его проявлений является увеличение белков острой фазы, и в частности, С - реактивного белка (СРБ). Более чем в 30 рандомизированных популяционных исследованиях продемонстрировано значение СРБ как независимого предиктора кардиоваскулярных событий [3,4]. Изучено его участие в процессах ремоделирования сосудистой стенки при АГ, прогрессировании атеросклероза [5], в том числе и в постменопаузе [6].

Синтез СРБ регулируется целым рядом медиаторов: гормоны, анафилотоксины, цитокины [7]. При этом именно изучению цитокиново-го статуса при сердечно-сосудистых заболеваниях уделяется большое внимание исследователей в последние десятилетия. Цитокины являются медиаторами иммунной системы, участвуют в иммунных и воспалительных реакциях, регулируя степень их выраженности и продолжительность [8-10].

В процессе воспаления миграция различных видов лейкоцитов из кровеносного русла в ткани происходит под контролем цитокинов со свойствами хемоаттрактантов - хемокинов, как

например, интерлейкин-8 (ИЛ-8). Он образуется, в большей степени, макрофагами, эндотелиальными и эпителиальными клетками [11]. Сообщается о повышении уровня ИЛ-8 при ишемической болезни сердца и у больных АГ [12], причем повышение его уровня предшествует развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Указывается, что содержание ИЛ-8 связано с полом и возрастом [14], однако увеличение его уровня после менопаузы продолжает оставаться темой для дискуссий, что и стало целью нашего исследования.

Материалы и методы исследования

Изучалось содержание ИЛ-8 и СРБ и закономерности изменения их уровней в плазме крови у женщин в зависимости от репродуктивного возраста, наличия сопутствующих заболеваний, стадии гипертонической болезни (ГБ).

Было обследовано 115 женщин в возрасте от 19 до 69 лет, средний возраст составил $45,8 \pm 12,3$ года, из них 61 женщина была в фазе перименопаузы и 30 - постменопаузы климактерического периода. У 65 обследованных диагноз ГБ I или II стадии был установлен согласно классификации ВОЗ. Также было обследовано 23 практически здоровых женщины.

Женщины перименопаузы (или в фазе перименопаузы) в возрасте от 38 до 52 лет (средний возраст $51,2 \pm 6,1$ лет) были распределены в две группы: 1-ю группу составили 27 женщин (средний возраст $44,2 \pm 3,35$ лет) в перименопаузе без артериальной гипертензии; 2-ю группу составили 34 женщины (средний возраст $49,2 \pm 3,47$ лет) в перименопаузе с установленным диагнозом ГБ I или II стадии. Женщины постменопаузальной фазы в возрасте от 50 до 69 лет (средний возраст $58,9 \pm 4,17$ лет) с установленным диагнозом ГБ I или II стадии были включены в 3-ю группу исследования, в которую вошли 31 человек. Группу контроля составили 23 здоровых женщины в возрасте от 20 до 33 лет (средний возраст $24 \pm 4,3$ года).

В сыворотке крови обследованных уровень ИЛ-8 и СРБ определяли высокочувствительным методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов ТОВ "Укрмедсервис" (г. Донецк) на автоматическом анализаторе "Chemwell-2910" (Awarenes Tech., США).

Статистическую обработку результатов проводили непараметрическими методами с использованием программ MedStat, Statistica ver. 6.0. Данные в таблицах представлены в виде $Me \pm m_{Me}$ с указанием правого и левого 95% доверительного интервала (ДИ). Для сравнения независимых выборок использовался W-критерий Вилкоксона, при множественном сравнении использовался однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, при сравнении с контрольной группой применялся критерий Дана. Учитываемая степень достоверности устанавливалась на уровне $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

Вначале нами было проведено сравнение уровней СРБ и ИЛ - 8 женщины без ГБ (1 группа и контроль) и 65 женщин с ГБ без распределения последних по группам с учетом фазы климактерического периода (табл. 1).

Таблица 1

Уровни ИЛ - 8 и СРБ у женщин с отсутствием и наличием ГБ, $Me \pm m_{Me}$ (лев. (95% ДИ) - прав. (95% ДИ))

Показатель	ГБ n = 65	1-я группа n = 27	контроль, n = 23
ИЛ-8, пг/мл	$33,0 \pm 2,9^{*P}$ (22,1 - 37,7)	$24,2 \pm 3,40^{*P}$ (17,3 - 30,9)	$1,5 \pm 0,86$ (0 - 3,1)
СРБ, мг/л	$1,26 \pm 0,34^{*P, \Delta}$ (1,01 - 1,75)	$0,66 \pm 0,15^{*P_2}$ (0,39 - 1,04)	$0,33 \pm 0,09$ (0,21 - 0,65)

Примечание: * - различие с контролем при $p_1 < 0,001$, $p_2 = 0,02$, Δ - различие с 1-й группой при $p = 0,02$.

При ГБ обнаружены повышенные уровни ИЛ-8 и СРБ в сравнении со здоровыми женщинами группы контроля с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$), при этом доверительные интервалы изучаемых показателей не перекрываются, а при сравнении с 1-й группой достоверные отличия получены только для СРБ ($p = 0,02$).

Далее, было проведено сопоставление уровней исследуемых показателей у женщин в зависимости от фаз климактерического периода и наличия ГБ по группам (таблица 2).

Значения уровней СРБ и ИЛ - 8 достоверно различались во всех группах по сравнению с контролем ($p_1 < 0,001$, $p_2 = 0,02$), т.е. как у женщин в перименопаузе без наличия ГБ, так и у женщин с ГБ в фазе перименопаузы и постменопаузы.

Для ИЛ - 8 наиболее высокие показатели отмечены в нашем исследовании у женщин 2 - й группы, находящихся в перименопаузе и имеющих ГБ (табл. 2). Данные показатели были существенно выше по сравнению с женщинами 1 - й группы ($p < 0,05$), не имеющими ГБ. В 3-й группе обследованных женщин в фазе постменопаузы с ГБ уровень ИЛ - 8 снижался по сравнению со 2-й группой ($p < 0,05$) и не имел отличий с женщинами в фазе перименопаузы без ГБ (1-я группа).

Таблица 2

Содержание ИЛ - 8 и СРБ у обследованных групп, $Me \pm m_{Me}$, (лев. (95% ДИ) - прав. (95% ДИ))

Группы	Показатель	
	ИЛ - 8, пг/мл	СРБ, мг/л
1 группа, n = 27 (перименопауза)	$24,2 \pm 3,40^{*P}$ (17,3 - 30,9)	$0,66 \pm 0,15^{*P_2}$ (0,39 - 1,04)
2 группа, n = 34 (перименопауза с АГ)	$37,5 \pm 3,03^{*P, \Delta}$ (28,0 - 41,9)	$1,36 \pm 0,49^{*P, \Delta}$ (0,81 - 2,04)
3 группа, n = 31 (постменопауза с АГ)	$26,2 \pm 3,13^{*P, **}$ (16,9 - 34,4)	$1,2 \pm 0,48^{*P, \Delta}$ (0,69 - 1,56)
Контроль, n = 23	$1,5 \pm 0,86$ (0 - 3,1)	$0,33 \pm 0,09$ (0,21 - 0,65)

Примечание: * - различие с контролем при $p_1 < 0,001$, $p_2 = 0,02$; Δ - различие с 1-й группой при $p < 0,05$; ** - различие с 2-й группой при $p < 0,05$.

Следует отметить довольно неожиданный факт, что у здоровых женщин из группы контроля и женщин в перименопаузе без ГБ уровень ИЛ - 8 различался более чем в 20 раз ($1,5 \pm 0,86$ и $24,2 \pm 3,40$ соотв.). При этом значения для ИЛ - 8 у женщин в группе контроля находятся в пределах 0 - 3,1 пг/мл, что сопоставимо с уровнями его содержания, полученного для здорового населения в популяционных когортных исследованиях в Европе, а именно: EPIC-Norfolk Prospective Population Study [13], MONICA/KORA Augsburg case-cohort study [14], STANISLAS Cohort Study [16].

Уровни СРБ у женщин с ГБ как в перименопаузе, так и в постменопаузе (2 - я и 3 - я группы) имели максимальные значения ($1,36 \pm 0,49$ и $1,2 \pm 0,48$ соотв.) но достоверных различий между собой не имели. У женщин 2-й группы, находящихся в перименопаузе и имеющих ГБ сохранялось досто-

верное различие с женщинами 1-й группы сходной фазы климактерического периода без ГБ ($p < 0,05$). В 3-й группе женщин в постменопаузе с ГБ также имелось достоверное различие с женщинами 1-й группы в перименопаузе без ГБ ($p < 0,05$).

Следует отметить не такое сильное, как для ИЛ - 8, но существенное повышение уровня СРБ примерно в 2 раза у женщин, находящихся в перименопаузе без ГБ (1-я группа) по сравнению с группой контроля (табл. 2). Содержание СРБ у здоровых женщин группы контроля и женщин в перименопаузе без ГБ (1-я группа) варьировало в довольно близких пределах (95%ДИ: 0,21 - 0,65 и 95%ДИ: 0,39 - 1,04 мг/л, соотв.), при этом, как видно по левому 95%ДИ для 1-й группы, его уровень в данной группе приближался к пороговому, т.е. 1 мг/л.

При сопоставлении уровней ИЛ-8 (табл. 3) у женщин по стадиям ГБ без учета фаз климактерического периода выявлено достоверное повышение при II ст. заболевания ($p < 0,05$). Уровень содержания ИЛ - 8, т.е. у здоровых женщин в перименопаузе без ГБ (1-я группа), не имел достоверных отличий с таковым у женщин с ГБ I ст., а только с ГБ II ст. ($p < 0,05$). При этом уровни СРБ у женщин с ГБ I ст. и II ст. заболевания существенно не различались, вместе с тем они были достоверно выше таковых в 1-й группе ($p < 0,05$). Однако сохранялось достоверное различие для уровней СРБ и ИЛ - 8 при I ст. и II ст. ГБ по сравнению с контролем ($p_1 < 0,001$, $p_2 = 0,02$).

Таблица 3

Содержание ИЛ - 8 и СРБ в сыворотке крови при ГБ I и II ст. без учета фаз климактерического периода, Ме \pm mMe, (лев. (95% ДИ) - прав. (95% ДИ))

Показатель	контроль, n=23	I группа, n=27 (перименопауза)	ГБ I ст., (n=18)	ГБ II ст., (n=47)
ИЛ - 8, мг/мл	1,5 \pm 0,86 (0 - 3,1)	23,65 \pm 3,35* ^p ₁ (15,7 - 30,9)	18,4 \pm 3,35** ^p ₁ ** (16,1 - 34,2)	37,2 \pm 3,70** ^p ₁ ^Δ (28,0 - 40,4)
СРБ, мг/л	0,33 \pm 0,09 (0,21 - 0,65)	0,66 \pm 0,15* ^p ₂ (0,39 - 1,04)	1,24 \pm 0,23* ^p ₁ ^Δ (0,26 - 1,84)	1,2 \pm 0,23** ^p ₁ ^Δ (0,81 - 1,84)

Примечание: * - различие с контролем при $p_1 < 0,001$, $p_2 = 0,02$; ** - достоверность различия с ГБ II ст., $p < 0,05$; Δ - достоверность различий с 1-й группой, $p < 0,05$.

При анализе содержания исследуемых показателей в зависимости от стадии ГБ с учетом фаз климактерического периода отличия выявлены для уровня ИЛ - 8 в перименопаузе (2-я группа), где при II ст. ГБ он был достоверно выше ($p < 0,05$), чем при I ст. ГБ (табл. 4). И целом, наибольшие уровни ИЛ - 8 и СРБ наблюдаются именно при II ст. ГБ во 2 - й группе. В постменопаузе на фоне ГБ (3-я группа) уровни изучаемых показателей не имели различия между стадиями заболевания. Кроме того, содержание ИЛ - 8 и СРБ при II ст. ГБ в постменопаузе были достоверно ниже, чем в перименопаузе ($p < 0,05$). Также хочется подчеркнуть, что ИЛ - 8 и СРБ при I ст. ГБ у женщин в перименопаузе (2-я группа) не имел существенных различий при I ст. и II ст. ГБ в постменопаузе (3-я группа).

Таблица 4

Содержание ИЛ - 8 и СРБ при гипертонической болезни с учетом стадии заболевания в группах, Ме \pm mMe, (лев. (95% ДИ) - прав. (95% ДИ))

Показатель	2 группа, n=34 (перименопауза)		3 группа, n=31 (постменопауза)	
	ГБ I ст., n=9	ГБ II ст., n=25	ГБ I ст., n=9	ГБ II ст., n=22
СРБ, мг/л	1,26 \pm 0,35 (0,26 - 2,14)	1,84 \pm 0,39 ^Δ (1,0 - 2,0)	1,21 \pm 0,30 (0,24 - 1,84)	1,08 \pm 0,22 (0,56 - 1,56)
ИЛ - 8, мг/мл	18,4 \pm 3,35 (15,7 - 42,0)	39,3 \pm 3,13* ^Δ (32,1 - 42,4)	28,2 \pm 3,83 (16,1 - 38,6)	26,0 \pm 2,39 (15,2 - 37,2)

Примечание: * - достоверность различий с ГБ II ст., $p < 0,05$; Δ - достоверность различий с 3-й группой, $p < 0,05$.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования позволяют сделать вывод, что у женщин, находящихся в фазе перименопаузы, имеет место увеличение уровней СРБ и ИЛ - 8 по сравнению с женщинами группы контроля. Присоединение артериальной гипертензии в пери- и постменопаузе приводит к дополнительному повышению уровней изучаемых показателей в плазме крови. Характер изменения содержания в плазме СРБ и ИЛ - 8 у разных возрастных групп в норме и патологии имеет свои особенности. Полученные данные указывают на наличие изменений изучаемых показателей в процессе развития нарушений реактивности у женщин в климакте-

рическом периоде, страдающих в том числе ГБ. Показано участие воспаления низкой интенсивности в процессах перестройки организма женщины при переходе к менопаузе. Данные процессы не всегда имеют однозначную направленность, на что указывают различия уровня изменения СРБ и ИЛ-8, так и динамики их содержания в зависимости от стадии климактерического периода и наличия гипертонической болезни.

Выводы

1. У женщин, находящихся в климактерическом периоде и имеющих артериальную гипертензию выявлены более высокие уровни СРБ и ИЛ - 8 по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и женщинами с нормальными цифрами артериального давления ($p < 0,05$).

2. Отмечается прогрессирующее повышение уровня СРБ и ИЛ - 8 при наступлении перименопаузы, которое усугубляется при присоединении ГБ, сменяющиеся более низкими их уровнями в постменопаузе на фоне ГБ.

3. Уровни ИЛ-8 выше у женщин с ГБ II ст. по сравнению с постменопаузой ($p < 0,05$). При этом в большинстве случаев у женщин с ГБ, как при первой стадии, так и второй стадии заболевания в перименопаузе уровни СРБ и ИЛ - 8 выше аналогичных показателей в постменопаузе.

4. Анализ показателей СРБ и ИЛ-8 у женщин с артериальной гипертензией, находящихся в различных фазах климактерического периода, дает возможность получить данные об индивидуальном изменении иммунной реактивности, а также о наличии воспаления низкой интенсивности, что может позволить более рационально планировать лечебно-профилактических мероприятия у данного контингента больных.

Литература

1. Kearney P.M. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data / P.M.Kearney // *Lancet*. - 2005. - Vol.365 9455. - P 217 - 223.
2. Сиренко Ю. Н. Контроль АГ в Украине и России: нам есть чему учиться друг у друга / Ю.Н. Сиренко, С.А.Шальнова // *Здоровье Украины*. - 2008. - №11-1. - С. 5-6.

3. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study / C.M Ballantyne, R.C. Hoogeveen, H. Bang [e.a.] // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109. - P.837 - 842.

4. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany / W. Koenig, H. Lowel, J. Baumert, C. Meisinger // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109 - P.1349 - 1353.

5. C-reactive protein and the risk of developing hypertension / Sesso H.D. [e.a.] // *JAMA*. - 2003. - Vol. 290(22). - P. 2945-2951.

6. Statin attenuates increase in C-reactive protein during estrogen replacement therapy in postmenopausal women / K.Kwang, H.William, A.Myron [e.a.] // *Circulation*. - 2002. - Vol. 105. - P. 1531 - 1533.

7. Фомин В.В. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике / В.В.Фомин, Л.В.Козловская // *Журнал доказательной медицины для практикующих врачей*. - 2003. - №5.

8. Mantovani A. Cytokine regulation of endothelial cell junction: from molecular level to the bed side / A.Mantovani, F.Bussolino, M.Introna // *Immunol. Today*. - 1997. - Vol. 18. - P. 231-239.

9. Mahmud A. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension / A. Mahmud, J.Feely // *Hypertension*. - 2005. - Vol. 46. - P. 1118-1122.

10. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive failure due to coronary artery disease or hypertension / M.Testa, M. Yeh, P. Lee [e.a.] // *J.Am.Coll.Cardiol*. - 2006. -Vol.28. - P. 964-971.

11. Libby P. Inflammation in atherosclerosis / P.Libby // *Nature*. - 2002. - Vol. 7. - P. 868-874.

12. Differential expression of chemokines, risk of stable coronary heart disease and correlation with established

cardiovascular risk markers / D. Rothenbacher, S. Muller-Scholze, C. Herder [e.a.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2006. - Vol.26. - P.194-199.

13. IL-8 plasma concentrations and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-norfolk prospective population study / S.M.Boekholdt, R. J.G. Peters [e.a.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2004. - Vol.24. - P. 1503-1508.

14. Chemokines and incident coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study 1984-2002 / C. Herder, J. Baumert, B. Thorand [e.a.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 2006. - Vol. 26. - P. 2147-2152.

15. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention / T.A. Pearson, G.A. Mensah, A. R.Wayne [e.a.] // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107. - P. 499-511.

16. Biological determinants of and reference values for plasma interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1, epidermal growth factor, and vascular endothelial growth factor: results from the STANISLAS cohort / B.Hind, J.V.Lamont, B.Herbeth [e.a.] // *Clinical Chemistry.* - 2006. - Vol. 52. - P. 504-510.

Резюме

Фролова Л. О. Динаміка СРБ та ІЛ - 8 при артеріальній гіпертензії в перименопаузі та постменопаузі.

Репродуктивні процеси в жіночому організмі проходять за участю імунної системи. Запалення і зміни в імунній реактивності пояснюють різні аспекти патогенезу гіпертонічної хвороби. У плазмі крові у обстежених жінок періоду перименопаузи і постменопаузи відмічені достовірно високі рівні СРБ та ІЛ - 8 порівняно з здоровими жінками контрольної групи. Наявність гіпертонічної хвороби призводить до збільшення рівнів вивчених прозапальних факторів, що наявніше простежується в перименопаузі.

Ключові слова: перименопауза, постменопауза, СРБ, ІЛ - 8, артеріальна гіпертензія, жінки.

Резюме

Фролова Л. А. Динаміка СРБ і ІЛ - 8 при артеріальній гіпертензії в перименопаузі та постменопаузі.

Репродуктивні процеси в жіночому організмі проходять за участю імунної системи. Воспалення і змінення в імунній реактивності пояснюють різні аспекти патогенезу гіпертонічної хвороби. В плазмі крові у обстежених жінок в перименопаузі та постменопаузі відмічені достовірно високі рівні СРБ і ІЛ - 8 порівняно з здоровими жінками контрольної групи. Наявність гіпертонічної хвороби призводить до збільшення рівнів вивчених прозапальних факторів, що наявніше простежується в перименопаузі.

Ключевые слова: перименопауза, постменопауза, ІЛ - 8, СРБ артеріальна гіпертензія, жінки.

Summary

Frolova L.O. CRP and IL - 8 in essential hypertension during peri- and postmenopause.

Women has certain changes in the immune reactivity depends on age and morbidity. Inflammation and changes in the immune reactivity with age and gender give the new aspect to the pathogenesis of essential hypertension. In our data perimenopausal and postmenopausal women has higher CRP and IL - 8 levels than apparently healthy young women. Its levels increases both in perimenopausal and postmenopausal women with high blood pressure.

Key words: perimenopause, postmenopause, CRP, IL - 8, hypertension, women.

Рецензент: д.мед.н., проф.Л.М.Іванова
д.мед.н., проф.М.О.Пересадин