

© Фролова Л.А.

УДК 616.12-008.331: 618.173]-07

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СРБ И ИЛ- 8 У ЖЕНЩИН В НОРМЕ И ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И ФАЗЫ КЛИМАКТЕРИЯ

Фролова Л.А.

Запорожская медицинская академия последипломного образования, г. Запорожье

Артериальная гипертензия (АГ) – одна из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. За 2007 рік показник поширеності АГ серед дорослого населення України досяг 29,9%. У жінок захворюваність на АГ зростає вдвічі у віковій групі 40-49 років і втричі – у групі 50-59 років, при цьому у жінок віком від 60 років цей показник стає більше, ніж у чоловіків. Жінки у віці від 40 до 69, який включає в себе дві фази клімактерію – перименопаузу і постменопаузу, складають найбільш несприятливу соціальну групу в плані первинної захворюваності на АГ. Репродуктивні процеси в жіночому організмі проходять за участю імунної системи. Запалення і зміну імунної реактивності пояснюють різні аспекти патогенезу гіпертонічної хвороби. Метою дослідження було вивчення зв'язку рівнів ІЛ – 8 і СРБ у процесі розвитку АГ з урахуванням статі, віку і фаз клімактерію. Було обстежено 115 жінок у віці від 20 до 69 років, середній вік складав $45,8 \pm 12,3$ роки, із них 61 жінка була у фазі перименопаузи і 30 - у постменопаузи. У 65 жінок був встановлений діагноз гіпертонічної хвороби I або II стадії згідно з класифікацією ВООЗ, 50 жінок на момент обстеження не мали клінічно значущих захворювань. У плазмі крові у обстежених жінок періоду перименопаузи і постменопаузи відмічені достовірно високі рівні СРБ та ІЛ – 8 порівняно із здоровими жінками репродуктивного віку. Наявність гіпертонічної хвороби призводить до збільшення рівнів вивчених прозапальних факторів, що краще простежується в перименопаузі. Отримані дані щодо наявності позитивного кореляційного зв'язку СРП та ІЛ – 8 між собою, а також віком та рівнем артеріального тиску. При плануванні лікувально-профілактичних заходів у жінок з артеріальною гіпертензією необхідно враховувати вік і фазу клімактерію.

Ключові слова: фази клімактерія, С-реактивний білок, інтерлейкін-8, артеріальна гіпертензія.

Вступление

Артериальная гипертензия (АГ) - одно из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. За 2007 год показатель распространенности АГ среди взрослого населения Украины достиг 29,9%. У женщин заболеваемость АГ увеличивается вдвое в возрастной группе 40-49 лет и втрое - в группе 50-59 лет, при этом в возрасте старше 60 лет этот показатель становится больше, чем у мужчин [6, 2]. Средний возраст наступления менопаузы в Украине - 48 лет, а рост цифр артериального давления начинается уже в фазе перименопаузы из-за снижения уровня эстрогенов, которым отводится ведущая роль в снижении кардиоваскулярного риска у женщин репродуктивного возраста [15]. Таким образом, женщины в возрасте от 40 до 69, который включает в себя две фазы климактерия - перименопаузу и постменопаузу, составляют наиболее неблагоприятную социальную группу в плане первичной заболеваемости АГ.

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 воспалительной реакции в организме является увеличение белков острой фазы, и в частности, С-реактивного белка (СРБ). Он является независимым предиктором кардиоваскулярных событий, что доказано имеет связь с полом, возрастом и уровнем артериального давления [1,7]. Изучено его участие в процессах ремоделирования сосудистой стенки при АГ, прогресси-

ровании атеросклероза [15], в том числе и в постменопаузе [8].

Миграция из кровеносного русла в ткани различных видов лейкоцитов в процессе развития воспалительной реакции происходит под контролем хемокинов, таких как, например, интерлейкин-8 (ИЛ-8). Он образуется, в большей степени, макрофагами, эндотелиальными и эпителиальными клетками [8]. Повышение уровня ИЛ-8 происходит при ишемической болезни сердца и у больных АГ [14], он является предиктором развития атеросклероза и сердечно - сосудистых заболеваний [12,13]. Указывается, что содержание ИЛ-8 связано с полом и возрастом [5].

Наличие взаимосвязи между показателями СРБ и ИЛ-8 продемонстрировано в нескольких популяционных исследованиях в разных возрастных группах [14,17]. Однако связь уровней ИЛ-8 и СРБ в процессе развития АГ с учетом пола, возраста и фаз климактерия остается недостаточно изученной, что и стало темой 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 возраста, фаз климактерия, наличия сопутствующих заболеваний, стадии гипертонической болезни (ГБ).

Было обследовано 115 женщин в возрасте от 20 до 69 лет, средний возраст составил $45,8 \pm 12,3$ года, из них 61 женщина была в фазе перименопаузы и 30 - в постменопаузы. У 65 женщин был установлен диагноз ГБ I или II стадии согласно классификации ВОЗ,

50 женщин на момент обследования не имели клинически значимых заболеваний.

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 $Me \pm t_{Me}$ - Для сравнения независимых выборок использовался W-критерий Вилкоксона, при множественном сравнении использовался однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, при сравнение с контрольной группой применялся критерий Дана. Учитываемая степень достоверности устанавливалась на уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Вначале нами было изучено влияние артериальной гипертензии на уровни СРБ и ИЛ-8 без учета возраста и фазы климактерия у обследованных женщин. Так, данные показатели сопоставлены у 50 клинически здоровых (ср. возраст $34,9 \pm 10,1$) женщин и 65 женщин с ГБ (ср. возраст $54,1 \pm 5,7$) (табл. 1).

Таблица 1
Уровни ИЛ-8 и СРБ у здоровых женщин и при ГБ, $Me \pm t_{Me}$ (лев. (95% ДИ) - прав. (95% ДИ))

Показатель	ГБ n = 65	Здоровые n = 50
ИЛ-8, пг/мл	$33,0 \pm 2,9^*$ (9,1 - 15,5)	$11,25 \pm 2,83^*$ (1,4-6,9)
СРБ, мг/л	$1,26 \pm 0,34^*$ (1,01-1,75)	$0,51 \pm 0,09^*$ (0,33 - 0,67)

Примечание: различие в группах достоверно при $p < 0,01$.

Как видно из представленного материала, при ГБ обнаружены повышенные уровни ИЛ-8 и СРБ в сравнении со здоровыми женщинами с высокой степенью достоверности, что наглядно демонстрирует их участие в системной воспалительной реакции в процессе развития АГ.

Далее учитывая, что в данное исследование были включены женщины в возрасте от 20 до 69 лет, у нас имелась возможность проследить изменения показателей ИЛ-8 и СРБ на большом временном отрезке в норме и при наличии АГ. Так, нами прослежена динамика изучаемых провоспалительных факторов с интервалом 10 лет отдельно у здоровых женщин и с АГ. Обнаружено, что у здоровых женщин в возрасте от 20 до 49 лет содержание СРБ не имеет достоверных различий, а его уровень не превышает нормальных показателей и находится в пределах 0,2–0,9 мг/л. Однако имелись значительные отличия в содержании ИЛ - 8, а именно увеличение его уровня, начиная с 30-летнего возраста в 8 раз и 40 -летнего - в 10 раз, по сравнению с возрастом до 30 лет (табл. 2).

Таблица 2
Возрастная динамика уровней ИЛ-8 и СРБ у здоровых женщин, $Me \pm t_{Me}$ (лев. (95% ДИ) - прав. (95% ДИ))

Показатель	Возраст		
	20-29 (n = 20)	30-39 (n=11)	40-49 (n = 21)
ИЛ-8, пг/мл	$2,4 \pm 0,95$ (0-4)	$17,3 \pm 4,9^*$ (2 - 29,5)	$24,2 \pm 4,2^*$ (15,7-36,8)
СРБ, мг/л	$0,37 \pm 0,1$ (0,2 - 0,7)	$0,67 \pm 0,2$ (0,2 - 0,9)	$0,64 \pm 0,3$ (0,2 - 0,9)

Примечание: различие с возрастным периодом (20 - 29) лет достоверно при $p < 0,001$.

У женщин с АГ уровень СРБ превышает нормальные значения в возрасте от 40 до 69 лет и не имеет достоверной разницы по десятилетиям (табл.3). Однако, его уровень у женщин с АГ в возрасте 40 - 49 лет увеличен в два раза по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста ($0,64 \pm 0,3$ и $1,56 \pm 0,7$ соотв.; $p < 0,05$). Уровень ИЛ-8 имеет тенденцию к снижению в возрастном периоде 60 -- 69 лет, что приближается к таковому у здоровых женщин в возрасте 40 - 49 лет. При этом его уровень в возрасте 40 - 49 лет у женщин с АГ достоверно выше, чем у здоровых ($37,2 \pm 4,1$ и $24,2 \pm 4,2$ соотв.; $p < 0,05$).

Таблица 3
Возрастная динамика уровней ИЛ-8 и СРБ при АГ, $Me \pm t_{Me}$ (лев. (95% ДИ) - прав. (95% ДИ))

Показатель	Возраст		
	40-49 (n=19)	50-59 (n = 43)	60-69 (n=10)
ИЛ-8, пг/мл	$37,2 \pm 4,1$ (26,5-40,6)	$34,2 \pm 4,0$ (19,3-38,6)	$26,5 \pm 4,3$ (15,7-37,7)
СРБ, мг/л	$1,56 \pm 0,7$ (0,3-2,1)	$1,34 \pm 0,5$ (1,0-1,85)	$1,3 \pm 0,3$ (0,5 - 2,4)

Также нами была прослежена динамика уровней ИЛ-8 и СРБ у женщин с АГ в зависимости от степени повышения систолического артериального давления (САД), что представлено в таблице 4. Так, уровень СРБ становился достоверно выше при артериальном давлении более 140 мм.рт.ст. по сравнению с нормальными цифрами АД, тогда как рост показателей ИЛ-8 начинался с уровня АД больше 120 мм.рт.ст.

Таблица 4
Динамика уровней ИЛ-8 и СРБ в зависимости от уровня САД, $Me \pm t_{Me}$ (лев. (95% ДИ) - прав. (95% ДИ))

САД, мм.рт.ст	n	ИЛ-8, пг/мл	СРБ, мг/л
<120	22	$2,4 \pm 1,9$ (0 - 4,2)	$0,53 \pm 0,1$ (0,33 - 0,74)
120- 129	10	$10,8 \pm 5,1$ (0-30,9)	$0,24 \pm 0,1$ (0,33 - 0,69)
130-139	18	$22,7 \pm 4,9$ (14,7-38,1)	$0,57 \pm 0,2$ (0,27-1,4)
140-159	38	$36,6 \pm 2,8$ (28 - 40,6)	$1,37 \pm 0,4$ (0,81-1,84)
160- 179	27	$26,2 \pm 3,9$ (18,4-37,2)	$1,16 \pm 0,6$ (0,69-1,83)

Согласно данным литературы нормальным уровнем СРБ при определении сверхчувствительным методом считается < 1 мг/л [15]. Таким образом, содер-

жание СРБ не превышает нормальных значений у здоровых женщин от 20 до 50 лет, т.е. у женщин репродуктивного возраста и перименопаузы. Наличие

АГ обуславливало превышение нормального уровня СРБ, что не имело зависимости с возрастом женщин и фазой климактерия (рис. 1).

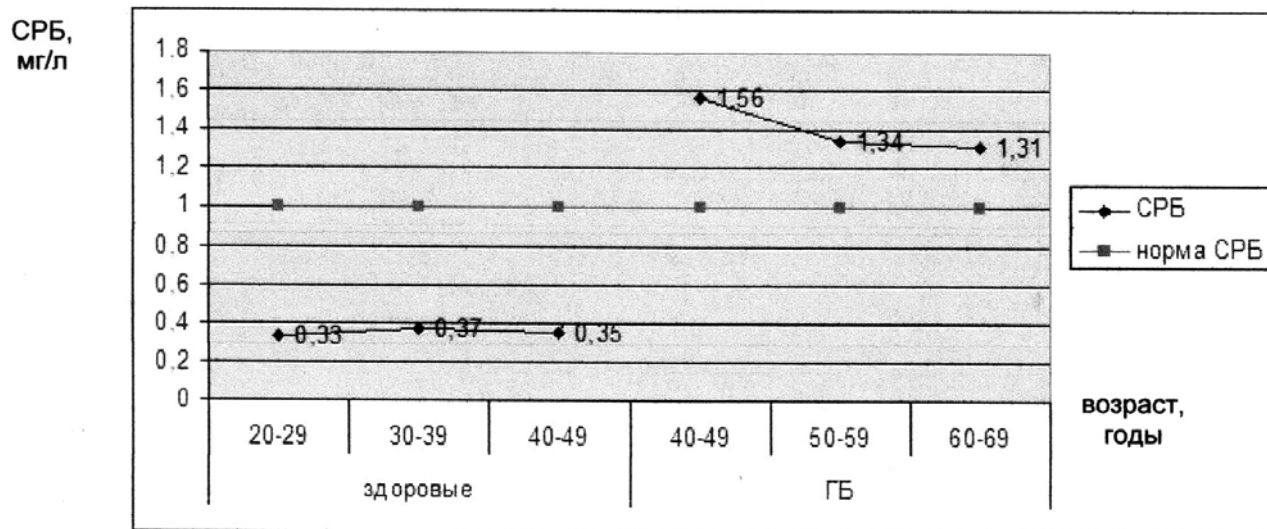


Рис. 1 Динамика уровня СРБ в зависимости от возраста и наличия ГБ.

Также уровень СРБ находился в пределах нормального значения при оптимальных, нормальных и высоких нормальных цифрах АД, т.е. от 120 до 139 мм.рт.ст. (рис. 2), а превышение нормальных показате-

лей наблюдалось у женщин с уровнем САД 140 мм.рт.ст., что соответствует АГ I степени (классификация ВООЗ, 1999 г.).

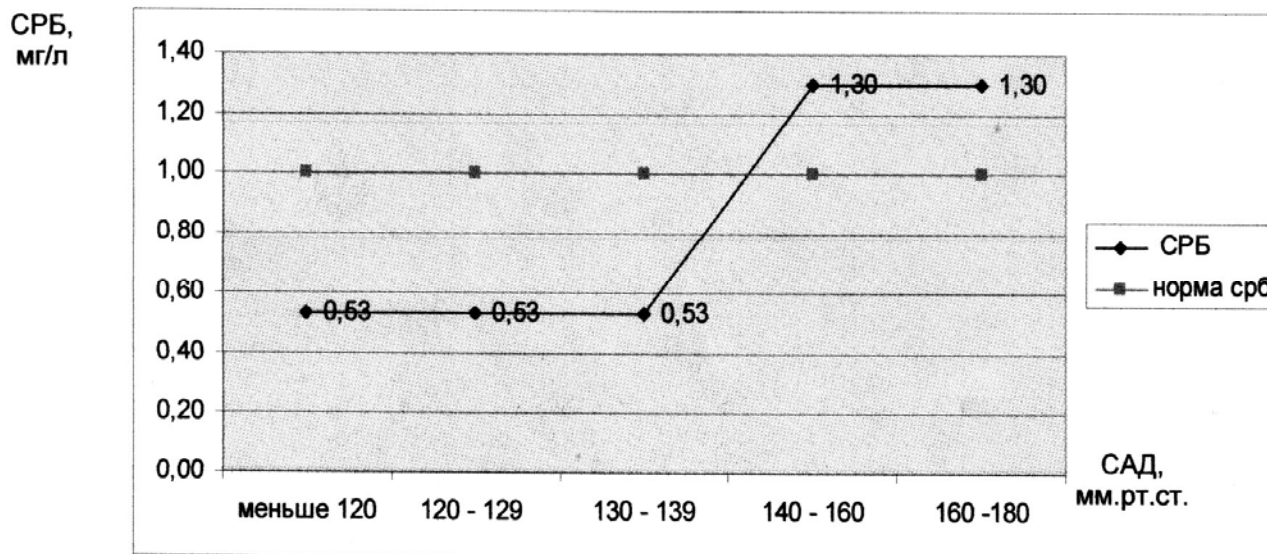


Рис. 2 Динамика СРБ в зависимости от уровня САД.

Далее нами была изучена зависимость содержания ИЛ-8 в крови у женщин с учетом возраста, уровня АД и фазы климактерия. Предложено полученные результаты содержания ИЛ-8 у здоровых женщин в нашем исследовании принять за рекомендованный нормальный показатель, что позволяет определить возраст и уровень артериального давления, выше кото-

рых содержание ИЛ-8 превышает норму. Данные предложенного анализа представлены на рис 3. На диаграмме видно, что нормальный уровень ИЛ-8, т.е. 11,25 пг/мл, выявлен у женщин в возрасте до 30 лет, в остальных возрастных группах он превышает норму.

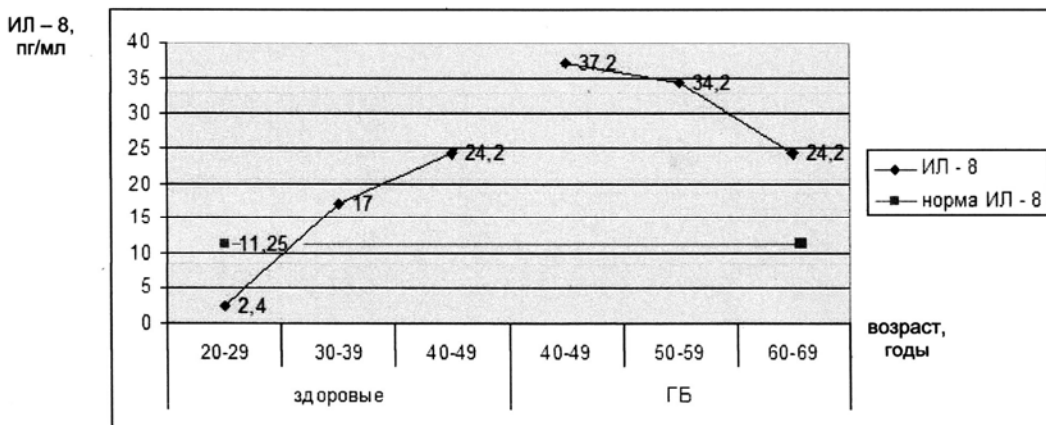


Рис.3 Динамика уровня ИЛ-8 в зависимости от возраста и наличия ГБ.

Однако следует уточнить, что возрастной период от 20 лет до 69 включает два периода - репродуктивный и климактерический, который в свою очередь делится на две фазы, а именно перименопаузу и постменопаузу. В нашем исследовании 23 женщины в возрасте от 20 до 33 лет находились в репродуктивно периоде, 61 женщина в возрасте от 38 до 53 лет -- в

фазе перименопаузы и 30 женщин в возрасте от 50 до 69 лет - в фазе постменопаузы. Так, превышение нормального значения наблюдается у здоровых женщин в фазе перименопаузы. Присоединение АГ приводит к увеличению уровня ИЛ - 8, который снижается в постменопаузе и сравнивается с таковым у здоровых женщин перименопаузного возраста (рис. 4).

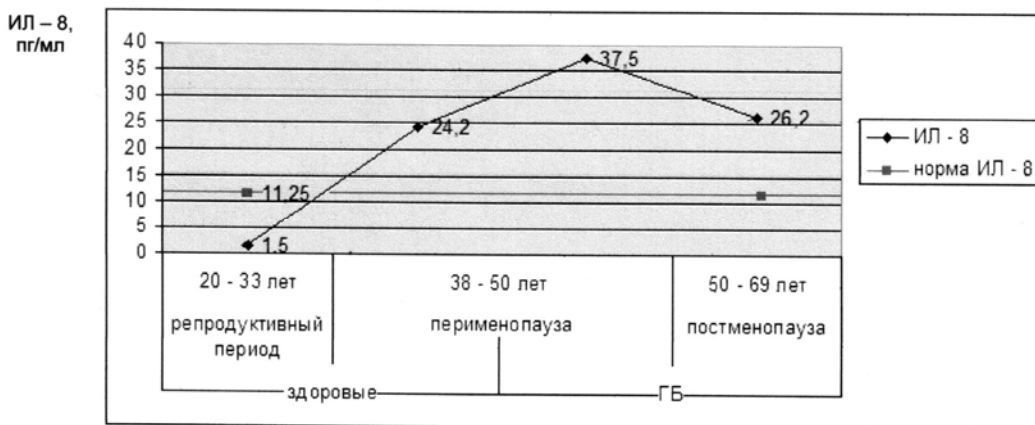


Рис. 4 Динамика уровня ИЛ-8 в зависимости от фаз климактерия.

Если учитывать фазы климактерия, то зависимость уровня ИЛ-8 и цифр АД также имеет свои особенности. Превышение нормального уровня ИЛ- 8

происходит при АД выше 120 мм.рт.ст., однако только в перименопаузе (рис. 5).

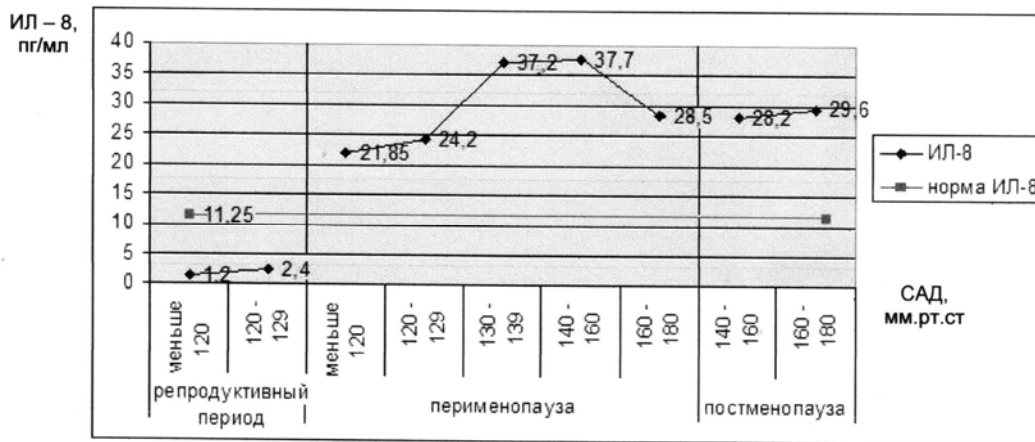


Рис. 5 Динамика ИЛ-8 в зависимости от уровня САД.

Поэтому можно сделать вывод, что уровень ИЛ-8 зависит не только от возраста и степени повышения АД, но и от фазы климактерия.

Полученные результаты содержания ИЛ-8 и СРБ в норме и патологии у женщин разных возрастных групп свидетельствуют о тесной взаимосвязи этих двух показателей в патогенезе артериальной гипертензии. Для подтверждения данного вывода был проведен корреляционный анализ по Спирмену уровня ИЛ-8 и СРБ и некоторых факторов: уровень САД и возраста (табл. 4).

Таблица 4
Корреляционные взаимоотношения ИЛ-8 и СРБ

Показатель	Коэффициент корреляции, г			
	возраст	САД	СРБ	ИЛ-8
возраст	-	0,863*	0,362*	0,512*
САД, мм.рт.ст	0,863*	-	0,326*	0,52*
СРБ, мг/л	0,362*	0,326*	-	0,427*
ИЛ-8, пг/мл	0,512*	0,52*	0,427*	-

* - $p < 0,05$

На фоне известной высокой корреляции между возрастом и САД ($r = 0,863$) нами обнаружена положительная прямолинейная связь этих показателей с уровнями СРБ и ИЛ-8, что подтверждается данными таблицы 1-4 и рисунками 1-5. Причем, как и следовало ожидать из материалов представленной работы, связь уровня ИЛ-8 с возрастом и САД ($r = 0,512$ и $r = 0,52$ соотв.) превышает таковую с уровнем СРБ ($r = 0,362$ и $r = 0,326$ соотв.). Кроме того, обнаруженная положительная прямолинейная связь средней силы между уровнями СРБ и ИЛ-8 ($r = 0,427$) демонстрирует синергичное участие этих двух гуморальных провоспалительных факторов в развитии АГ у женщин.

Выводы

1. При интерпретации значений уровень СРБ необходимо учитывать возраст и степени повышения АД, а для ИЛ-8 также фазу климактерия.

2. При артериальной гипертензии происходит увеличение уровней СРБ и ИЛ-8 в плазме крови по сравнению со здоровыми, причем для перименопаузы характерны большие показатели, чем для постменопаузы.

3. При планировании лечебно-профилактических мероприятий у женщин с артериальной гипертензией необходимо учитывать возраст и фазу климактерия.

Литература

1. Королева О.С., Затеищikov Д.А. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления// Фарматека. - 2007. - №8/9 - С. 13-19.

2. Сиренко Ю. Н., Шальнова С.А. Контроль АГ в Украине и России // Здоровье Украины. - 2008. - №11-1. - С. 5 - 6.
3. Фомин В.В., Козловская Л.В. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике// Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. - 2003. - №5.
4. Herder C, Baumert J, Thorand B, Martin S, Lowel H, Kolb H, Koenig W. Chemokines and incident coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study 1984-2002// Arterioscler Thromb Vase Biol. - 2006. - Vol. 26.-P. 2147-2152.
5. Hind B., Lamont J.V., Herbeth B. et all. 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// Clinical Chemistry. - 2006. - Vol. 52. - P. 504-510.
6. Kearney P.M. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // Lancet. - 2005. - Vol.365 9455. - P 217 - 223.
7. Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. 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// Circulation. - 2004.-Vol. 109-P.1349- 1353.
8. Kwang K., William H., Myron A. et all. Statin attenuates increase in C-reactive protein during estrogen replacement therapy in postmenopausal women // Circulation. - 2002. - Vol. 105. -P. 1531 - 1533.
9. Libby P. Inflammation in atherosclerosis // Nature. - 2002. - V. 7.- P. 868-874.
10. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension // Hypertension. - 2005. - Vol 46. - P. 1118-1122.
11. Mantovani A., Bussolino F., Introna M. Cytokine regulation of endothelial cell function: from molecular level to the bed side // Immunol. Today. - - 1997. - Vol. 18.--P. 231-239.
12. Matthijs Boekholdt S., Ron J.G. Peters et all. IL-8 Plasma Concentrations and the Risk of Future Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Men and Women: The EPIC-Norfolk Prospective Population Study// Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. - 2004. - Vol.24. - P. 1503-1508.
13. Pearson T., Mensah G., Wayne A. et al. 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 // Circulation. - 2003. - Vol. 107. - P. 499-511.
14. Rothenbacher D., Muller-Scholze S., Herder Ch., Koenig W. Differential Expression of Chemokines, Risk of Stable Coronary Heart Disease and Correlation with Established Cardiovascular Risk Markers// Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. - 2006. - Vol. 26. - P. 194-199.
15. Sesso H.D. et all. C-reactive protein and the risk of developing hypertension// JAMA. - 2003. - Vol 290(22). - P. 2945 - 2951
16. Testa M., Yen M., Lee P. et al. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive failure due to coronary artery disease or hypertension //J.Am.Coll.Cardiol - 2006. -Vol.28.-P. 964 - 971.

Summary

CONTENT ALTERATION OF C-REACTIVE PROTEIN AND INTERLEUKIN-8 IN WOMEN IN HEALTH AND WITH ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON AGE AND CLIMACTERIUM PHASE

L.O. Frolova

Key words: climacterium phases, c-reactive protein, interleukin-8, arterial hypertension.

Arterial hypertension (AH) is one of the most common diseases of cardiovascular system. Over 2007 the prevalence of hypertension among the adult population of Ukraine has reached 29,9%. In women, the incidence of hypertension doubles in the age group of 40-49 years and triples – in the group of 50-59 years, whereby in women over the age of 60 this figure is higher than in men. Woman's age from 40 to 69 includes two phases of menopause – perimenopause and postmenopause, therefore these women are the most unfavorable social group in terms of incidence of primary hypertension.

Reproductive processes in woman's organism take course with the participation of immune system. Inflammation and changes in the immune reactivity is to be accounted for different aspects of hypertension pathogenesis.

The aim of the research was to study the connection between levels of interleukin-8 and C-reactive protein in the development of hypertension with account of sex, age and climacteric phases. 115 women aged 20 to 69 (average age

45,8 ± 12,3) were examined, whereby 61 women were in a perimenopause phase and 30 – in postmenopausal phase. 65 women were diagnosed with hypertonic disease of I or stage II according to the WHO classification, 50 women at the time of the examination were not diagnosed with clinically significant diseases.

Positively high CRP and IL-8 levels were detected in blood plasma of examined women in perimenopause and postmenopause phases in comparison with apparently healthy women of reproductive age. Incidence of AH causes the level increase of explored anti-inflammatory factors which can be distinctly observed at perimenopausal phase. Thus, the evidence of positive correlation relationship of CRP and IL-8 levels with age and arterial blood pressure has been obtained. When planning treatment and prevention in women with hypertension the age and climacteric phases are to be taken into account.

Ministry of Public Health of Ukraine

Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education, Zaporizhzhya

Матеріал надійшов до редакції 14.03.2011 р.