

РОЛЬ МАРКЕРІВ ІМУНОЗАПАЛЕННЯ У ПРОГРЕСУВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ В ЖІНОК З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Н.І. Питецька, О.М. Ковальова

Харківський національний медичний університет

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, жінки, менопауза, запалення.

У світі від метаболічного синдрому (МС) страждає 25—35% населення [9], в індустріально розвинутих країнах частота МС становить 10—25% [16]. Причому відомості щодо гендерних відмінностей суперечливі. Так, поширеність МС (за критеріями 2001 року) в США становить 23,7% (24% серед чоловіків та 23,4% серед жінок). У вікових групах від 20 до 49 років МС частіше спостерігається у чоловіків, у групі від 50 до 69 років його поширеність однакова серед чоловіків і жінок, а після 70 років МС частіше виявляють у жінок [13]. Інші дослідники вказують, що 20,6% осіб віком — 30—69 років мають МС, причому в жінок він зустрічається у 2,4 рази частіше, ніж у чоловіків, а з віком кількість хворих з МС збільшується [4]. Привертає увагу такий факт: думка вчених не розбігається в тому, що МС буває рідше в молодших жінок ніж у порівнюваних за віком чоловіків, однак у старших вікових групах пальма першості переходить жіночій статі [7]. Існує точка зору, що почастищення випадків МС у жінок старшого віку зумовлене розвитком менопаузи [5].

Значне поширення цього симптомокомплексу в жінок після менопаузи зумовило виділення менопаузального МС як окремої нозології. Підставами слугувало те, що 50% жінок з артеріальною гіпертензією (АГ) становлять жінки в період менопаузи, порушення вуглеводного обміну прогресують з віком (частота ЦД 2 типу в жінок 40—50 років становить — 3—5%, у віці 60 років — 10—20%), тому розрізняють менопаузальний МС як комплекс чинників ризику серцево-судинних захворювань, в основі якого лежить дефіцит естрогенів [1].

Існує думка щодо позитивного зв'язку між компонентами МС та маркерами запалення, але ці дані суперечливі. З одного боку, припущення, що запалення є причиною МС не підтверджується комплексом патофізіологічних механізмів [6, 15]. Інші ж результати продемонстрували, що рівні цитокінів (С-реактивний білок та ІЛ-6) корелюють не тільки з рівнем АТ, а й ожирінням, інсулінорезистентністю, дисліпопротеїнемією, мікроальбумину-

рією, гіперкоагуляцією. [8, 12, 21]. У зв'язку з тим, що на сучасному етапі увага вчених зосереджена на вивченні гендерних особливостей формування МС, мета нашого дослідження — вивчення ролі маркерів імунозапалення у прогресуванні метаболічного синдрому в жінок з артеріальною гіпертензією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В обстеження було включено 153 жінки з АГ віком від 30 до 79 років, середній вік ($54,37 \pm 0,63$) року. Контрольну групу становили 30 практично здорових жінок, середній вік ($45,4 \pm 1,51$) року. Всім хворим проведено комплексне клінічне обстеження. Верифікували діагноз та визначали ступінь АГ згідно з критеріями, рекомендованими Українським товариством кардіологів (2004) і Європейським товариством кардіологів (ESC)/Європейським товариством артеріальної гіпертензії (ESH) [14]. Головні критерії вилучення хворих із дослідження — симптоматична АГ, гострий коронарний синдром, інсульт, супутні запальні та ендокринні хвороби, а також виражена систолічна дисфункція лівого шлуночка (ФВ менше як 40%).

Для виконання поставленого завдання було досліджено такі показники: білок гострої фази (С-реактивний білок), прозапальні цитокіни (ФНП- α , ІЛ-6), протизапальний цитокін (ІЛ-4), які визначали високочутливим імуноферментним методом кількісного підрахунку.

Для визначення рівня С-реактивного білка (С-РБ) застосовано високочутливий імуноферментний метод кількісного підрахунку High sensitivity C-reactive protein enzyme immunoassay test kit catalog number: 1668Z (Diagnostic automation inc. Calabasas, CA). Рівень ФНП- α визначали за допомогою набору реагентів ProCon TNF- α (ТОВ «Протеиновый контур», Санкт-Петербург), призначеного для кількісного визначення ФНП- α людини в плазмі крові, сироватці і культуральних рідинах. Для визначення ІЛ-6 використано набір реагентів ProCon IL-6 (ТОВ «Протеиновый контур», Санкт-Петербург) для

Таблиця 1. Рівні неспецифічних маркерів запалення залежно від кількості компонентів МС

Показник	1-ша група (n = 43)	2-га група (n = 62)	3-тя група (n = 49)
Вік, роки	53,43 ± 1,22	55,84 ± 0,92	56,12 ± 1,40
ФНП-α, пг/л	40,77 ± 2,28	46,99 ± 2,05*	50,62 ± 1,8*
ІЛ-6, пг/л	6,38 ± 0,41	6,82 ± 0,36	7,48 ± 0,58*
С-РБ, мг/л	2,72 ± 0,31	3,15 ± 0,27	3,93 ± 0,36*
ІЛ-4, пг/л	33,44 ± 2,1	27,48 ± 1,82*	22,72 ± 1,48*#

Примітка. * Порівняно з 1-ю групою (P < 0,05); # порівняно з 2-ю групою (P < 0,05).

кількісного визначення ІЛ-6 людини в плазмі крові, сироватці і культуральних рідинах. Для визначення рівня ІЛ-4 застосовано набір реагентів ProCon ІЛ-4 (ТОВ «Протеиновый контур», Санкт-Петербург), для кількісного визначення ІЛ-4 людини в плазмі крові, сироватці і культуральних рідинах.

Статистичну обробку даних проводили в системі Microsoft Excel за допомогою пакета аналізу. Вірогідність розбіжностей середніх величин оцінювали з використанням парного t-критерію Стьюдента. Вірогідними вважали показники при P < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

Рівні ФНП-α, ІЛ-6, С-РБ у жінок з АГ були вірогідно вищими порівняно з контролем і дорівнювали відповідно: (47,30 ± 1,06) і (43,07 ± 1,62) пг/л, P < 0,05; (8,26 ± 0,31) і (3,93 ± 1,4) пг/л, P < 0,001; (3,26 ± 0,16) і (1,95 ± 0,38) мг/л, P < 0,001, тоді як показники ІЛ-4 вірогідно не відрізнялися і дорівнювали (23,52 ± 1,78) і (21,78 ± 2,22) пг/л відповідно.

Для визначення динаміки рівнів ФНП-α, ІЛ-6, С-РБ та ІЛ-4 залежно від кількості компонентів МС обстежених жінок було розподілено на три групи (табл. 1). До 1-ї групи увійшли 43 пацієнти з двома ознаками МС (АГ та ЦО), до 2-ї — 62 хворі з трьома ознаками МС (АГ, ЦО, зниження концентрації ХС ЛПВЩ або підвищення рівнів ТГ чи глюкози натще), до 3-ї — 48 жінок з 4 або 5 ознаками МС (АГ, ЦО, зниження концентрації ХС ЛПВЩ, підвищення рівнів ТГ чи глюкози натще). Середній вік початку захворювання та його тривалість у групах вірогідно не відрізнялися.

Аналіз одержаних даних виявив чітку закономірність між рівнями чинників неспецифічного запалення і кількістю компонентів МС у жінок з АГ. Так, у пацієток з 3-компонентним МС рівень ФНП-α був вірогідно вищим, ніж у випадках 2-компонентного МС, і становив (46,99 ± 2,05) та (40,77 ± 2,28) пг/л відповідно, P < 0,05, і незначно нижчим, ніж у пацієток з 4-5-компонентним МС, який дорівнював (50,62 ± 1,8) пг/л.

Рівень ІЛ-6 у жінок з 2-компонентним МС дорівнював (6,38 ± 0,41) пг/л і був незначно нижчим, ніж у випадках 3-компонентного МС (6,82 ± 0,36) пг/л — і вірогідно нижчим, ніж у хворих із 4-5-компонентним МС — (7,48 ± 0,58) пг/л, P < 0,05.

Аналогічну динаміку продемонстрував і аналіз рівня С-РБ. У жінок із 2-компонентним МС він становив (2,72 ± 0,31) пг/л і був незначно нижчим, ніж у випадках 3-компонентного МС — (3,15 ± 0,27) пг/л —

і вірогідно нижчим, ніж у жінок із 4-5-компонентним МС — (3,93 ± 0,36) пг/л, P < 0,01.

Показник ІЛ-4 у пацієток із 3-компонентним МС дорівнював (27,48 ± 1,82) пг/л і був вірогідно нижчим, ніж у жінок із 2-компонентним МС, що становив (33,44 ± 2,1) пг/л, P < 0,05, і вірогідно вищим, ніж у випадках з 4-5-компонентним МС — (22,72 ± 1,48) пг/л, P < 0,05.

Отже, зі збільшенням кількості компонентів МС зростали рівні прозапальних чинників і знижувалися показники протизапального чинника неспецифічного запалення. Таким чином, у жінок з АГ, та 3-компонентним МС поряд з вираженим підвищенням ФНП-α вірогідно знижувався ІЛ-4, а зростання ІЛ-6 та С-РБ мало, скоріше, характер тенденції. У жінок із 4-5-компонентним МС поряд з вірогідним підвищенням вже всіх рівнів прозапальних чинників неспецифічного запалення ІЛ-4 прогресивно знижувався.

Кореляційний аналіз продемонстрував у жінок із 3- і 4-5-компонентним МС взаємозв'язок рівнів ФНП-α і С-РБ з віком початку гормональних змін (r = -0,34, P < 0,05 та r = -0,32, P < 0,05 відповідно), що виявлялися порушеннями менструального циклу. Отже, можна припустити, що жінки, у яких менопауза настає у більш пізньому віці, мають значно менший ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, що пояснюється насамперед протекторною дією естрогенів.

Одержані дані спонукали нас дослідити вплив менопаузи на динаміку рівнів неспецифічних маркерів запалення. Для цього хворих було розподілено на дві групи (табл. 2). До 1-ї групи увійшли

Таблиця 2. Рівні ФНП-α, ІЛ-4, ІЛ-6 та С-РБ залежно від менопаузи

Показник	1-ша група (n = 55)	2-га група (n = 98)
Вік, роки	44,67 ± 0,81	59,54 ± 0,71*
ФНП-α, пг/л	45,47 ± 0,69	48,71 ± 0,98*
ІЛ-6, пг/л	7,17 ± 0,47	8,78 ± 0,37*
С-РБ, мг/л	2,63 ± 0,27	3,59 ± 0,22*
ІЛ-4, пг/л	26,42 ± 1,62	21,36 ± 1,01*

Примітка. * Порівняно з 1-ю групою, P < 0,05.

55 пацієнток (36%) без ознак менопаузальних розладів, до 2-ї — 98 (64%) жінок у період постменопаузи. Середній вік пацієнток 1-ї групи був вірогідно меншим, ніж у жінок 2-ї групи, і дорівнював відповідно ($44,67 \pm 0,81$) і ($59,54 \pm 0,71$) року, $P < 0,001$.

Рівні ФНП- α , ІЛ-6 та С-РБ у жінок 1-ї групи були вірогідно нижчими, ніж аналогічні показники в 2-й групі і дорівнювали відповідно ($45,47 \pm 0,69$) і ($48,71 \pm 0,98$) пг/л, ($7,17 \pm 0,47$) і ($8,78 \pm 0,37$) пг/л, ($2,63 \pm 0,27$) і ($3,59 \pm 0,22$) мг/л, $P < 0,01$ в усіх випадках, тоді як рівень ІЛ-4 був вірогідно вищим і становив відповідно ($26,42 \pm 1,62$) і ($21,36 \pm 1,01$) пг/л, $P < 0,01$.

Таким чином, у жінок з АГ у періоді післяменопаузи спостерігається збільшення прозапальних та зменшення протизапальних чинників неспецифічного запалення, що можна пояснити зниженням протекторного ефекту на ендотелій ендогенних естрогенів [11]. Наші дані знайшли відображення в дослідженнях інших авторів, які вказують на те, що менопауза незалежно від віку є потужним фактором не тільки розвитку, а й прогресування АГ [10]. Вона посилює перебіг уже існуючої АГ: захворювання набуває кризової, часто злоякісної форми [19]. Крім того, в жінок підвищується ризик ІХС та сумарний серцево-судинний ризик [18].

Особливої уваги заслуговує кореляційний аналіз досліджуваних показників у жінок залежно від менопаузи. У пацієнток без ознак менопаузальних розладів показник ФНП- α корелював з рівнем С-РБ ($r = 0,45$, $P < 0,05$); ІЛ-6 — з ІЛ-4 ($r = 0,33$, $P < 0,05$). У періоді післяменопаузи кількість вагомих кореляційних зв'язків зросла. Прозапальні маркери мали слабкі, але статистично вагомі взаємозв'язки з такими компонентами МС: ФНП- α —

із САТ та ІМТ ($r = 0,29$ та $r = 0,31$ відповідно, $P < 0,05$); ІЛ-6 — з ІТС ($r = 0,33$, $P < 0,05$); С-РБ — з ІМТ, гіперінсулінемією, інсулінорезистентністю та лептином ($r = 0,35$, $r = 0,29$, $r = 0,32$, $r = -0,29$ відповідно, $P < 0,05$ у всіх випадках). Такі результати певною мірою суголосні з даними інших наукових досліджень. Так, виявлено прогностичне значення ІЛ-6 та С-РБ у визначенні ризику розвитку серцево-судинних подій та смертності у здорових жінок після менопаузи незалежно від тяжкості МС [18—22]. Трохи пізніше Р.М. Ridker та співавтори [21] показали, що цей доповнюючий ефект особливо виразний в осіб, які мали три, чотири або п'ять складових МС ($P < 0,001$). Інші автори продемонстрували негативну кореляцію рівнів ІЛ-6 та С-РБ з рівнем адипонектину в жінок у період післяменопаузи [3]. Отже, імунне запалення може відігравати важливу роль у патогенезі менопаузального МС.

Таким чином, результати цього дослідження свідчать про участь неспецифічного запалення у патогенезі АГ у жінок, формуванні метаболічних порушень, зокрема і менопаузального МС.

ВИСНОВКИ

Збільшення кількості компонентів метаболічного синдрому в жінок з АГ асоціюється з підвищенням рівнів ФНП- α , ІЛ-6, С-РБ та зниженням ІЛ-4.

Простежується вірогідне підвищення рівнів ФНП- α , ІЛ-6, С-РБ та зниження ІЛ-4 в жінок у періоді післяменопаузи порівняно з пацієнтками без ознак менопаузальних порушень.

Імунне запалення може відігравати важливу роль у патогенезі менопаузального метаболічного синдрому.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Багрий А.Э., Маньковский Б.Н., Митченко Е.И. Гипертония: проблема смежных специальностей // Здоров'я України.— 2005.— № 10 (119).— С. 20—21.
2. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения.— СПб: Питер Ком, 1999.— 512 с.
3. Коваль С.Н., Снегурская И.А., Милославский Д.К. и др. Взаимосвязь уровней лептина с выраженностью гемодинамических и метаболических факторов у больных артериальной гипертензией: Материалы научно-практической конференции с міжнародною участю «Метаболічний синдром в практиці кардіолога».— Харків, 2006.— С. 18—19.
4. Мамегов М.Н. Значимость метаболического синдрома в клинической практике диагностические основы и пути медикаментозной коррекции // Междунар. эндокринол. журн.— 2007.— № 2 (8).— С. 23—27.
5. Митченко О.І. Менопаузальний метаболічний синдром // Нова медицина.— 2005.— № 4 (21).— С. 18—23.
6. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направления коррекции // Кардиология.— 2001.— № 3.— С. 4—9.
7. Свищенко Е.П., Жаринов О.И., Митченко Е.И. и др. Европейский конгресс кардиологов глазами ведущих

специалистов Украины // Здоров'я України.— 2005.— № 18 (127).— С. 18—19.

8. Талаева Т.В., Братусь В.В. Системное воспаление как причина нарушений обмена липопротеидов и развития инсулинорезистентности // Экспер. кардиол.— 2001.— С. 69—74.

9. Ташук В.К. Кардіоваскулярний ризик, метаболічний синдром, цукровий діабет, кардіальні клінічні події // Здоров'я України.— 2006.— № 1—2 (134—135).— С. 14.

10. Artigao R. Postmenopausal arterial hypertension and cardiovascular risk. // Rev. Esp. Cardiol.— 1998.— № 51 (sup. 4).— P. 36—43.

11. Ficker E.D., Chesebro J.H., Sacks F.M. Cardiovascular disease in women // Circulation.— 1993.— Vol. 88.— P. 1999—2009.

12. Fernandez-Real J.M., Vayreda M., Richart C. et al. Circulating Interleukin-6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2001.— Vol. 86.— P. 1154—1159.

13. Goran M.I., Bergman R.N., Crus M.I. et al. Insulin resistance and associated compensator responses in African-American and hispanic children // Diabets Care.— 2002.— Vol. 25.— P. 2184—2190.

14. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertens.— 2003.— Vol. 21.— P. 1011—1053.

15. *Psaty B.M., Lumley T., Furberg C.D.* The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint the european association for the study of diabets // *Diabets Care.*— 2006.— Vol. 29.— P.177.

16. *Reaven G.* Metabolic syndrome // *Circulation.*— 2002.— Vol. 106.— P. 286.

17. *Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., Rifai N.* C-reactive protein, metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women // *Circulation.*— 2003.— Vol. 107.— P. 391—397.

18. *Ridker P.M., Hennekes C.H., Buring J.E., Rifai N.* C-reactive protein and other inflammatory markers in the prediction of cardiovascular disease in women // *N. Engl. J. Med.*— 2000 — Vol. 342 (12).— P. 836—843.

19. *Stimpel M., Zanchetti A.* Hypertension after menopause.— Berlin; New York: De Gruyter, 1997.— 123 p.

20. *Staveling E.M., Bakker S.J.L., Hillege H.L. et al.* C-reactive protein modifies the relationship between blood pressure and microalbuminuria // *Hypertension.*— 2004.— Vol. 43 (4).— P. 791—796.

21. *Visser M., Bouter L.M., Meguillan G.M. et al.* Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults // *JAMA.*— 1999.— Vol. 282.— P. 2131—2135.

22. *Volpoto S., Guralnik J.M., Ferrucci L. et al.* Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women. The women's health and aging study // *JAMA.*— 2001.— Vol. 103.— P. 947—953.

РОЛЬ МАРКЕРОВ ИММУНОВОСПАЛЕНИЯ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н.И. Питецкая, О.Н. Ковалёва

Обследовано 153 женщины в возрасте от 30 до 79 лет с артериальной гипертензией. Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин. Установлено, что увеличение количества компонентов метаболического синдрома у женщин с артериальной гипертензией ассоциируется с повышением уровней ФНО- α , ИЛ-6, С-реактивного белка и снижением уровня ИЛ-4. Выявлено достоверное повышение уровней ФНО- α , ИЛ-6, С-реактивного белка и снижение уровня ИЛ-4 у женщин в постменопаузе в сравнении с женщинами без признаков менопаузальных нарушений. Предполагается значимая роль иммунновоспаления в патогенезе постменопаузального метаболического синдрома.

THE ROLE OF IMMUNITY INFLAMMATION MARKERS IN THE METABOLIC SYNDROME PROGRESSION IN WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

N.I. Pytetska, O.M. Kovalyova

The investigation has been held on 153 women aged from 30 to 79 years with arterial hypertension. The control group included 30 healthy women. It has been established that increase of a number of metabolic syndrome components in women with arterial hypertension associated with the increase of TNF- α , IL-6 and CRP levels and decrease of IL-4 concentration. It was identified the considerable increase of TNF- α , IL-6 and CRP levels and decrease of IL-4 rates in postmenopausal women in comparison with those without any menopausal disturbance. The considerable role of inflammation in postmenopausal metabolic syndrome pathogenesis is supposed.