КУРШЕВА К. С., АБРАМОВА С. В., РАДАЕВА О. А.

ИНТЕРЛЕЙКИН-1α У ЖЕНЩИН С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ НА ФОНЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Аннотация. Развитию эссенциальной артериальной гипертензии у женщин в климактерии способствуют многие причины, в том числе гипоэстрогенное состояние. В статье представлены сведения о роли эстрогенов в функции сердечно-сосудистой системы, влияние цитокинов на прогрессирование артериальной гипертензии. Приведены данные об изменении уровня интерлейкина-1α у пациенток на фоне приема заместительной гормональной терапии и без нее.

Ключевые слова: эстрогены, перименопауза, артериальная гипертензия, интерлейкин-1α, заместительная гормональная терапия.

KURSHEVA K. S., ABRAMOVA S. V., RADAEVA O. A.

INTERLEUKIN-1α IN WOMEN WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION IN PERIMENOPAUSE DURING HORMONE REPLACEMENT THERAPY

Abstract. Development of essential hypertension in climacteric women is due to many causes and hypoestrogenic state being one of them. The article considers the role of estrogens in the cardiovascular system and the effect of cytokines on the progression of hypertension. The authors present data on changes in the level of interleukin-1α in this category of female patients while taking hormone replacement therapy and without it.

Keywords: estrogen, perimenopause, arterial hypertension, IL-1α, hormone replacement therapy.

Климактерий – закономерный физиологический процесс, характеризующийся возрастной инволюцией репродуктивной системы, приводящей к прекращению менструальной и детородной функции. Во всем мире отмечается увеличение ожидаемой продолжительности жизни, а коэффициент фертильности падает. Это приводит к возрастанию числа пожилых людей, что отражается как в абсолютных, так и в относительных показателях. Так продолжительность жизни женщины в России составляет 71 год, в Европе и США – 81 год, в Японии – 86 лет. Средний возраст наступления менопаузы в мире составляет 52 года. [5, с.15]. Треть своей жизни женщина проводит в постменопаузе, то есть в гипоэстрогенном состоянии. По прогнозам ВОЗ, к 2030 г. в мире в периоде постменопаузы будет жить 1,2 млрд женщин, что составляет 1/6 часть населения Земли [2, с.229].

В климактерии выделяют следующие фазы: пременопауза, менопауза, постменопауза, перименопауза. Менопауза – последняя самостоятельная менструация (устанавливается ретроспективно). Постменопауза начинается с менопаузы и заканчивается в 65-69 лет. Перименопаузой называют период от появления первых климактерических симптомов до 2 лет после последней самостоятельной менструации [6, с.13-17].

На фоне общего биологического старения организма происходит постепенная инволюция яичников, сопровождающаяся снижением выработки эстрадиола, прогестерона и андрогенов. В связи с угасанием функции яичников снижается ингибирующее влияние эстрогенов на гипотоламо-гипофизарную систему по механизму обратной связи. В результате происходящих изменений повышается уровень гонадотропинов (ФСГ возрастает раньше и достигает более высокого уровня, чем ЛГ). Угасание функции яичников не приводит к абсолютному дефициту эстрогенов. Эстрогены образуются в периферических тканях из андрогенов, секретируемых надпочечниками или яичниками. Основным эстрогеном, циркулирующим в крови женщины в менопаузе, становится эстрон, который образуется в результате экстрагонадной ароматизации [3, с.190-191]. Маркером овариального возраста женщины, который не всегда совпадает с хронологическим, является антимюллеров гормон (АМГ). Его уровень достоверно коррелирует с числом антральных фолликулов, и его уменьшение, в результате процесса старения яичников, происходит значительно раньше, чем изменения других параметров.

Эстрогены вызывают увеличение количества калийзависимой синтетазы оксида азота в клетках эндотелия и значительно повышают образование последнего. Оксид азота наряду с влиянием на тонус сосудистой мускулатуры ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток с одновременной стимуляцией пролиферации эндотелиальных клеток. Эстрогены являются активными антиоксидантами, которые подавляют перекисное окисление ЛПНП. Таким образом, эстрогены оказывают антиатерогенный эффект за счет влияния на липидный обмен и защищают гладкую мускулатуру сосудов.

Кроме того, эстрогены стимулируют образование простациклина, связанное с повышением транскрипции генов ферментов простациклин-синтетазы и циклооксигеназы, тем самым подавляя вазоконстрикторные реакции на эндотелин-1 и уменьшая прессорный эффект ангиотензина-2. Следовательно, эстрогены играют существенную роль в регуляции сосудистого тонуса, что в комплексе с гиполипидемическими свойствами способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [3, с.200].

По мере исчезновения защитного влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему у женщин в перименопаузе прогрессивно возрастает частота сердечно-сосудистых заболеваний. У 55-58 % повышение артериального давления хронологически совпадает с

наступлением климактерия. Даже у здоровых пациенток в перименопаузе отмечаются более высокие значения систолического артериального давления (АД) в ночное время. У больных артериальной гипертензией в постменопаузе отмечается высокая вариабельность систолического и диастолического АД. Повышенная вариабельность АД и нарушение суточного ритма рассматриваются как независимые факторы поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии. У женщин с высокими цифрами АД уже в первые 2 года постменопаузы выявляются признаки нарушения диастолической функции левого желудочка [1, с. 17-18].

Обязательным компонентом развития артериальной гипертензии является эндотелиальная дисфункция, возникающая в результате дисфункции фагоцитарных клеток, антиоксидантной защиты и изменений в цитокиновой сети. Цитокинами называются белково-пептидные молекулы, которые осуществляют короткодистанционную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. В зависимости от того, какие клетки иммунной системы синтезируют цитокин, выделяют интерлейкины, монокины, лимфокины и др. Основными представителями семейства интерлейкина-1 являются интерлейкин-1α, интерлейкин-1β, антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra), IL-18.

Существуют данные о предикторную информативности сдвигов в системе интерлейкина-1 в отношении прогрессирования ЭАГ у женщин с учетом фазы климактерия. Выявлены связи между уровнем эстрадиола, прогестерона и IL-1α, определяющие развитие гиперплазии интимы, что является фактором повышающим вероятность осложнений у больных ЭАГ [4, с. 43].

«Золотым стандартом» в профилактике нарушений климактерического периода во всем мире признана заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Оптимальным временем для назначения ЗГТ является перименопауза. Именно этот период соответствует понятию «окно терапевтических возможностей», когда профилактическое воздействие препаратов ЗГТ целесообразно, безопасно и эффективно [7, с. 256].

Нами был изучен уровень интерлейкина-1α у женщин, страдающих эссенциальной артериальной гипертензией в перименопаузе, на фоне приема заместительной гормональной терапии. С этой целью было проведено комплексное обследование 30 женщин перименопаузального периода с ЭАГ II стадии (ВНОК-2010), средний возраст составил 52 года. Выделено 2 группы: 15 женщин с ЭАГ, не применяющие ЗГТ; 15 женщин с ЭАГ на фоне ЗГТ. Группу сравнения составили 30 практически здоровых женщин сопоставимых по возрасту. Количество IL-1 α, IL-1ra, эстрадиола определяли иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирмы «Bender MedSystems». Количество десквамированных эндотелиальных клеток определяли по способу Мясоедовой Е.Е. (RU 2338192). Для

статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0. Полученные данные представлены в виде среднего арифметического, стандартного отклонения.

В ходе исследования выявлено, что у женщин с артериальной гипертензией на момент начала исследования уровень IL-1α составил 4,8 (0,45) пг/мл, что достоверно выше группы сравнения - 1,2 (0,3) пг/мл ($p<0,01$). Эстрадиол в крови на фоне повышенного АД - 71,5 (22) пг/мл, у относительно здоровых женщин - 99,5 (16,1) пг/мл ($p<0,1$). Через 1 год наблюдения в I группе зарегистрировано повышение уровня IL-1α до 7,7 (0,5) пг/мл, во II группе динамики не выявлено - 4,9 (0,5) пг/мл ($p>0,05$). В группе контроля данный показатель был равен 1,6 (0,5) пг/мл. Так же у пациенток с ЭАГ не выявлено повышение IL-1ra, необходимое для экранирования рецепторов, определяющих действие IL-1β,-1α (при сопоставлении групп $p>0,05$). У женщин климактерического периода происходит снижение защитного действия эстрадиола на эндотелиальные клетки сосудов (выявлена обратная связь эстрадиола с количеством десквамированного эпителия в крови – $r=-0,83$), что, возможно, способствует переходу мембранной формы IL-1α в растворимую. Заместительная гормональная терапия, вероятно, снижает степень активности данного процесса, что может уменьшить риск прогрессирования ЭАГ в первый год применения.

Таким образом изучение системы IL-1 в динамике у женщин на фоне заместительной гормональной терапии является перспективным направлением, открывающим новые иммунопатогенетические аспекты, определяющие как дополнительные показания, так и противопоказания при применении данной группы препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кириченко А. А. Сердечно-сосудистые заболевания в постменопаузе // Фарматека. – 2009. – № 1. – С. 17-21.
2. Лихачев В. К. Практическая гинекология с неотложными состояниями: Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2013. – 840 с.
3. Манушарова Р. А., Черкезова Э. И. Руководство по гинекологической эндокринологии. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 496 с.
4. Радаева О. А. Система интерлейкина-1 α у женщин с эссенциальной артериальной гипертензией пери- и постменопаузального периода // Российский иммунологический журнал. – 2013. – № 2-3. – С. 43.

5. Риз М. и др. Менопауза / под ред. В. П. Сметник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 240 с.
6. Руководство по климактерию. Руководство для врачей / под ред. В. П. Сметник, В. И. Кулакова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 685 с.
7. Сметник В. П. Практические рекомендации по применению заместительной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе // Климактерий. – 2009. – №1. – С. 10-29.