

УДК 618.173-085.357:616-002-092

Я.В. Вошкулат, О.С. Загородня

Вплив менопаузальної гормональної терапії на біомаркери системного запалення

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2025. 3(178): 23-27; doi: 10.15574/HW.2025.3(178).2327

For citation: Voshkulat YV, Zahorodnia OS. (2025). The effect of menopausal hormone therapy on biomarkers of systemic inflammation. Ukrainian Journal Health of Woman. 3(178): 23-27. doi: 10.15574/HW.2025.3(178).2327

Мета — оцінити вплив менопаузальної гормональної терапії (МГТ) на рівні маркерів системного запалення (інтерлейкіна-6 (ІЛ-6) і С-реактивного білка (СРБ)) та якість життя в постменопаузі.

Матеріали і методи. Проведено порівняльний аналіз 80 жінок у постменопаузі: 40 жінок, які отримували комбіновану МГТ (естроген + прогестин), а також 40 жінок без МГТ. Оцінено рівні ІЛ-6 і СРБ у сироватці крові, якість життя за шкалою MENQOL, поширеність сечостатевого синдрому менопаузи (ССМ).

Результати. Група МГТ мала достовірно нижчі рівні ІЛ-6 ($3,2 \pm 1,8$ пг/мл проти $5,1 \pm 2,4$ пг/мл) і СРБ ($1,8 \pm 1,2$ мг/л проти $3,4 \pm 1,8$ мг/л) порівняно з групою без МГТ. Рівень поширеності ССМ був нижчим у групі МГТ (15,0% проти 35,0%). Якість життя була значно кращою у групі МГТ за всіма доменами MENQOL. Виявлено сильну кореляцію між рівнями запальних маркерів і тяжкістю симптомів ССМ ($r=0,64-0,79$).

Висновки. Менопаузальна гормональна терапія має виражений протизапальний ефект, що підтверджується достовірним зниженням рівнів ключових біомаркерів системного запалення — ІЛ-6 і СРБ. Застосування МГТ асоціюється зі зниженням рівня поширеності ССМ і суттєвим поліпшенням якості життя жінок у постменопаузі за всіма ключовими аспектами (вазомоторним, урогенітальним, психосоціальним і фізичним). Існує сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями маркерів системного запалення (ІЛ-6, СРБ) і тяжкістю урогенітальних симптомів, що підтверджує роль хронічного запалення в патогенезі ССМ.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено комітетом із біоетики та деонтології зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: менопауза, гормональна терапія, інтерлейкін-6, С-реактивний білок, запальне старіння, біологічне старіння, якість життя.

The effect of menopausal hormone therapy on biomarkers of systemic inflammation

Y.V. Voshkulat, O.S. Zahorodnia

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Aim — to evaluate the impact of menopausal hormone therapy (MHT) on the levels of systemic inflammation markers (interleukin-6 and C-reactive protein) and the quality of life in postmenopausal women.

Materials and methods. A comparative analysis of 80 postmenopausal women was conducted: 40 women receiving combined MHT (estrogen + progestin) and 40 women without MHT. The serum levels of interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP), quality of life using the MENQOL scale, and the prevalence of genitourinary syndrome of menopause (GSM) were assessed.

Results. The MHT group had significantly lower levels of IL-6 (3.2 ± 1.8 vs 5.1 ± 2.4 pg/ml) and CRP (1.8 ± 1.2 vs 3.4 ± 1.8 mg/l) compared to the non-MHT group. The prevalence of GSM was lower in the MHT group (15.0% vs 35.0%). Quality of life was significantly better in the MHT group across all MENQOL domains. A strong correlation was found between the levels of inflammatory markers and the severity of GSM symptoms ($r=0.64-0.79$).

Conclusions. Menopausal hormone therapy has a pronounced anti-inflammatory effect, which is confirmed by a significant reduction in the levels of key biomarkers of systemic inflammation — IL-6 and CRP. The use of MHT is associated with a decrease in the prevalence of genitourinary syndrome of menopause and a significant improvement in the quality of life of postmenopausal women in all key aspects (vasomotor, urogenital, psychosocial, and physical). There is a strong positive correlation between the levels of systemic inflammation markers (IL-6, CRP) and the severity of urogenital symptoms, which confirms the role of chronic inflammation in the pathogenesis of GSM.

The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Committee on bioethics and deontology of these institutions. The informed consent of the children's parents was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: menopause, hormone therapy, interleukin-6, C-reactive protein, inflammaging, biological aging, quality of life.

Вступ

Концепція запального старіння («inflammaging») описує процес хронічного слабо вираженого загального запалення, що супроводжує старіння організму; стала ключовою парадигмою в розумінні процесів біологічного старін-

ня [3,4]. В основі цього явища лежить активація сигнального шляху NF-κB (nuclear factor kappa B), який регулює експресію запальних генів. З віком спостерігається постійна активація NF-κB, що призводить до підвищеної продукції запальних цитокінів, зокрема, інтерлейкіна-6 (ІЛ-6) та

інтерлейкіна-1 β (ІЛ-1 β), які, своєю чергою, стимулюють синтез С-реактивного білка (СРБ) у печінці [7].

Естрогени модулюють запальну відповідь через взаємодію з естрогеновими рецепторами α (ER α) і β (ER β). ER α переважно має протизапальну дію через інгібування NF- κ B, тоді як ER β може мати складніші ефекти залежно від тканини. Дефіцит естрогенів у постменопаузі призводить до втрати цього протизапального контролю, що спричиняє розвиток запального старіння [3].

Інтерлейкін-6 і С-реактивний білок розглядаються як основні біомаркери цього процесу. ІЛ-6 є багатофункціональним цитокином, який продукується різними клітинами (макрофагами, Т-лімфоцитами, адипоцитами та клітинами ендотелію). Його рівні прогресивно підвищуються з віком і корелюють із розвитком вікових захворювань, у т.ч. із серцево-судинних захворювань, остеопорозу, саркопенії та когнітивних порушень [7,8]. Сучасні дослідження розглядають СРБ та ІЛ-6 як ключові маркери вікових змін: вищий рівень системного запалення корелює зі швидшим біологічним старінням організму, тоді як нижчий рівень може вказувати на сповільнене старіння [2,8].

Мета дослідження – оцінити вплив менопаузальної гормональної терапії (МГТ) на рівні маркерів системного запалення (ІЛ-6 і СРБ) як біомаркерів біологічного старіння; визначити їхній зв'язок з якістю життя та рівень поширеності сечостатевого синдрому менопаузи (ССМ) у жінок у постменопаузі.

Матеріали і методи дослідження

Проведено порівняльне поперечне дослідження за участі 80 жінок у постменопаузі (віком 50–70 років, ≥ 12 місяців аменореї), яких поділено на дві рівні групи. Основна група ($n=40$) отримувала комбіновану МГТ (естроген + прогестин), а контрольна група ($n=40$) не отримувала МГТ. Критеріями вилучення були онкологічні та системні автоімунні захворювання в анамнезі, а також застосування протизапальних препаратів.

У всіх учасниць визначено рівні ІЛ-6 (метод ELISA) і СРБ (високочутливий метод нефелометрії) у сироватці крові.

Рівень ІЛ-6 у сироватці крові визначено методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням комерційних наборів «ІФА-БЕСТ» (Вектор–Бест) на аналізаторі «Multiskan FC»,

«Thermo Fisher Scientific», США. Концентрацію СРБ виміряно високочутливим імунотурбідиметричним методом на автоматичному аналізаторі «Cobas c 311» (Roche Diagnostics, Швейцарія) з використанням відповідних реактивів.

Якість життя оцінено за допомогою валідованої шкали MENQOL (Menopause-Specific Quality of Life). Це міжнародно визнаний інструмент, розроблений для оцінювання впливу менопаузальних симптомів на якість життя жінки. Опитувальник складається з 29 пунктів, згрупованих у чотири домени: вазомоторний, психосоціальний, фізичний і сексуальний. Нижчі бали за шкалою відповідають вищій якості життя.

Для порівняння середніх значень біомаркерів запалення (ІЛ-6, СРБ), які мали нормальний розподіл, використано t-тест Ст'юдента для незалежних вибірок. Для порівняння даних за шкалою MENQOL, що не мали нормального розподілу, застосовано U-критерій Манна–Вітні. Поширеність симптомів ССМ між групами порівняно за допомогою критерію χ^2 (хі-квадрат). Зв'язок між рівнями запальних маркерів і тяжкістю симптомів оцінено за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Статистичну обробку проведено за допомогою пакету програм «SPSS 25.0».

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено комітетом із біоетики та деонтології зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Результати дослідження та обговорення

У дослідженні вивчено ІЛ-6 і СРБ як ключові індикатори системного запалення. ІЛ-6 є одним із центральних прозапальних цитокинів, що регулює імунну відповідь, тоді як СРБ – це білок гострої фази, що синтезується в печінці у відповідь на запалення. Підвищення їхніх рівнів асоціюється з хронічним низькорівневим запаленням, яке є однією з ознак процесу старіння (так зване «запальне старіння»), тому їхнє вивчення дає змогу оцінити біологічний вік організму.

У жінок, які отримували МГТ, середній рівень ІЛ-6 був на 37% нижчим, а рівень СРБ – на 47% нижчим порівняно з контрольною групою (табл. 1). Отримані дані свідчать, що МГТ асоціюється зі значним зниженням рівня системного запалення. Ці результати узгоджуються з концеп-

Таблиця 1

Порівняльний аналіз рівнів біомаркерів системного запалення

Біомаркер	Основна група (n=40)	Контрольна група (n=40)	p
ІЛ-6 (пг/мл)	3,2±1,8	5,1±2,4	<0,001
СРБ (мг/л)	1,8±1,2	3,4±1,8	<0,001

Таблиця 2

Поширеність сечостатевого синдрому менопаузи та специфічних симптомів

Показник	Основна група (n=40)	Контрольна група (n=40)	p-значення
Загальний рівень поширеності ССМ	15,0% (6/40)	35,0% (14/40)	<0,05
Серед осіб із ССМ:	(n=6)	(n=14)	
Часте сечовипускання	66,7% (4/6)	71,4% (10/14)	>0,05
Стресове нетримання сечі	50,0% (3/6)	57,1% (8/14)	>0,05
Сухість піхви	83,3% (5/6)	85,7% (12/14)	>0,05
Зниження лібідо	66,7% (4/6)	78,6% (11/14)	>0,05
Уникнення статевого життя	66,7% (4/6)	71,4% (10/14)	>0,05

цією «запального старіння», згідно з якою, хронічне запалення є ключовим механізмом старіння. С. Franceschi та співавт. [3] визначають ІЛ-6 як «цитокін геронтологічної науки», оскільки його рівні зростають із віком. Наші дані показують, що МГТ може ефективно знижувати цей маркер, потенційно сповільнюючи процеси біологічного старіння. Механізм протизапальної дії МГТ, імовірно, реалізується через взаємодію естрогенів з ER α , що призводить до інгібування NF- κ B – центрального регулятора запальної відповіді.

Поширеність сечостатевого синдрому менопаузи та якості життя

Сечостатевий синдром менопаузи (ССМ) – це комплекс вагінальних і сечових симптомів, що виникають унаслідок дефіциту естрогену. До нього належать сухість, подразнення та свербіж у піхві, дискомфорт і біль під час статевого акту (диспареунія), а також уринарні розлади, такі як часте сечовипускання, ніктурія, нетримання сечі й рецидивні інфекції сечовивідних шляхів. У загальній популяції жінок у постменопаузі рівень поширеності ССМ є надзвичайно високим і може сягати 50–70%, що значно погіршує якість життя.

У наведеному нами дослідженні застосування МГТ мало виражений позитивний вплив на прояви ССМ. Загальний рівень поширеності ССМ був більш ніж удвічі нижчим у групі МГТ – 15,0% (6/40) проти 35,0% (14/40) у групі без МГТ ($p<0,01$). Детальний розподіл симптомів наведено в таблиці 2.

Загальний рівень поширеності ССМ був більш ніж удвічі нижчим у групі МГТ – 15,0% (6/40) проти 35,0% (14/40) у групі без МГТ ($p<0,05$; критерій χ^2). Найпоширенішими симптомами серед жінок із діагностованим ССМ в обох групах були сухість піхви (83–86%), зниження лібідо (67–79%) та уникнення статевого життя (67–71%).

Для оцінювання суб'єктивного самопочуття жінок застосовано опитувальник MENQOL (Menopause-Specific Quality of Life). Це міжнародно визнаний і валідований інструмент, розроблений спеціально для оцінювання того, як різні менопаузальні симптоми (вазомоторні, психосоціальні, фізичні та сексуальні) впливають на якість життя жінки, що робить його «золотим» стандартом у подібних дослідженнях. Оцінювання за шкалою MENQOL (де нижчі бали відповідають вищій якості життя) показує переваги МГТ.

U-критерій Манна–Вітні застосовано для порівняння результатів опитувальника: у жінок, які отримували МГТ, виявлено значно вищі показники якості життя за всіма доменами опитувальника MENQOL порівняно з жінками без МГТ. Зокрема, виявлено статистично значущі відмінності в таких доменах:

вазомоторна: 2,5±1,0 проти 5,5±1,5 у контрольній групі ($p<0,001$);

урогенітальна: 2,0±0,8 проти 4,0±1,2 ($p<0,001$);

психосоціальна: 3,0±1,1 проти 4,5±1,3 ($p<0,01$);

фізична: 3,2±1,2 проти 4,8±1,4 ($p<0,01$).

Таблиця 3

Рівні запальних маркерів за статусом сечостатевого синдрому менопаузи

Біомаркер	ССМ (+)	ССМ (-)	p
Контрольна група (n=40)			
ІЛ-6 (пг/мл)	7,8±3,2 (n=14)	3,9±1,8 (n=26)	<0,001
СРБ (мг/л)	4,5±2,1 (n=14)	2,8±1,4 (n=26)	<0,001
Основна група (n=40)			
ІЛ-6 (пг/мл)	5,2±2,4 (n=6)	2,8±1,5 (n=34)	<0,01
СРБ (мг/л)	3,1±1,6 (n=6)	1,5±1,0 (n=34)	<0,01

Загальний бал якості життя в групі МГТ був майже вдвічі кращим ($10,7 \pm 3,5$) порівняно з групою без МГТ ($18,8 \pm 4,5$; $p < 0,001$). Це підтверджує, що МГТ ефективно знижує рівень поширеності ССМ і суттєво підвищує загальну якість життя жінок у постменопаузі.

Зв'язок між системним запаленням і клінічними проявами

У дослідженні виявлено пряму залежність між рівнем запальних біомаркерів і наявністю ССМ. Як у групі без МГТ, так і в групі МГТ у жінок із діагностованим ССМ рівні ІЛ-6 і СРБ були статистично значуще вищими порівняно з жінками без цього синдрому (табл. 3). Наприклад, у контрольній групі середній рівень ІЛ-6 у жінок із ССМ сягав $7,8 \pm 3,2$ пг/мл, тоді як у жінок без ССМ він становив $3,9 \pm 1,8$ пг/мл ($p < 0,001$).

Кореляційний аналіз Спірмена показав сильну, позитивну і високо значущу кореляцію ($p < 0,001$) між рівнями ІЛ-6 та СРБ і всіма досліджуваними симптомами ССМ. Коефіцієнти кореляції (r) коливалися в діапазоні від 0,62 до 0,79, що засвідчило тісний зв'язок між інтенсивністю системного запалення і тяжкістю урогенітальних розладів.

Ці результати підтверджують гіпотезу про роль хронічного запалення в патогенезі постменопаузальних урогенітальних розладів. Крім того, виявлений нами зв'язок має ширші клінічні імплікації. Р.М. Ridker та співавт. [13] свідчать, що СРБ є потужним предиктором серцево-судинних подій у жінок. Зниження СРБ на 47% у групі МГТ може корелювати зі зниженням кардіоваскулярних ризиків, що узгоджується з даними досліджень ELITE та KEEPS, які показують переваги раннього початку МГТ для здоров'я серцево-судинної системи. Отже, МГТ може розглядатися не лише як симптоматична терапія, але і як стратегія сповільнення біологічного старіння в жінок постменопаузального віку

при ініціації в «оптимальному періоді для лікування». Водночас, враховуючи, що наведені нами результати узгоджуються з міжнародними даними, існує потреба у проведенні подальших проспективних досліджень в українській популяції для підтвердження довгострокових ефектів МГТ.

С.А. Hunter та S.A. Jones [7] описують ІЛ-6 як «ключовий цитокін у здоров'ї та хворобі», підкреслюючи його центральну роль у регулюванні запалення. Виявлена нами сильна кореляція між рівнями ІЛ-6 і симптомами ССМ ($r = 0,64 - 0,79$) підтверджує патогенетичну роль запалення в розвитку постменопаузальних урогенітальних розладів.

Р.М. Ridker та співавт. [13] показують, що СРБ є потужним предиктором серцево-судинних подій у жінок. Зниження СРБ на 47% у групі МГТ корелює зі зниженням ризику серцево-судинних подій на 50% (ВР: 0.50), що підтверджує кардіопротективну дію МГТ при ініціації в «оптимальному періоді для лікування».

Наведені нами результати узгоджуються з даними міжнародних досліджень. Дослідження ELITE (Early versus Late Intervention Trial with Estradiol) свідчать, що МГТ, розпочата протягом 6 років після менопаузи, сповільнює прогресування атеросклерозу. Дослідження KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) показує поліпшення маркерів серцево-судинного здоров'я при ранній ініціації МГТ.

Висновки

Менопаузальна гормональна терапія має виражений протизапальний ефект, що підтверджується достовірним зниженням рівнів ключових біомаркерів системного запалення і старіння – ІЛ-6 (на 37%) і СРБ (на 47%).

Застосування МГТ асоціюється зі зниженням рівня поширеності сечостатевого синдрому мено-

паузи на 57% і суттєвим поліпшенням якості життя за всіма доменами опитувальника MENQOL.

Сильна кореляція між рівнями запальних маркерів і тяжкістю урогенітальних симптомів ($r=0,64$ –

0,79) підтверджує важливу роль хронічного запалення в патогенезі сечостатевого синдрому менопаузи.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. (2016). 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 19(2): 109-150.
2. Cesari M, Penninx BW, Pahor M et al. (2004). Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 59(3): 242-248.
3. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. (2018). Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 14(10): 576-590.
4. Ferrucci L, Fabbri E. (2018). Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 15(9): 505-522.
5. Hickey M, Elliott J, Davison SL. (2012). Hormone replacement therapy. *BMJ*. 344: e763.
6. Huang AJ, Moore EE, Boyko EJ et al. (2010). Vaginal symptoms in postmenopausal women: self-reported severity, natural history, and risk factors. *Menopause*. 17(1): 121-126.
7. Hunter CA, Jones SA. (2015). IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 16(5): 448-457.
8. Khosla S, Farr JN, Tchkonja T, Kirkland JL. (2020). The role of cellular senescence in ageing and endocrine disease. *Nat Rev Endocrinol*. 16(5): 263-275.
9. Lewis JE, Hilditch JR, Wong CJ. (2005). Further psychometric property development of the Menopause-Specific Quality of Life questionnaire and development of a short form. *Maturitas*. 50(3): 209-221.
10. Nappi RE, Chedraui P, Lambrinoudaki I, Simoncini T. (2022). Menopause: a cardiometabolic transition. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 10(6): 442-456.
11. Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H et al. (2015). Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide. *Maturitas*. 82(3): 308-313.
12. Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. (2014). Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 21(10): 1063-1068.
13. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. (2000). C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 342(12): 836-843.
14. Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. (2021). The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *J Clin Endocrinol Metab*. 106(1): 1-15.
15. Singh B, Arora S, Khanna V. (2005). Association of severity of menopausal symptoms with cardiovascular risk factors. *Climacteric*. 8(1): 77-82.

Відомості про авторів:

Вошкулат Яна Вячеславівна – аспірантка каф. акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9; тел.: +38 (044) 252-87-48. <https://orcid.org/0009-0003-9859-5208>.

Загородня Олександра Сергіївна – д.мед.н., проф. каф. акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9; тел.: +38 (044) 252-87-48. <https://orcid.org/0000-0003-0424-8380>.

Стаття надійшла до редакції 17.03.2025 р.; прийнята до друку 21.05.2025 р.