

Л.П. Грек

**ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМНИХ ПОРУШЕНЬ
У ПАЦІЄНТОК З ГЕНІТАЛЬНИМ
ЕНДОМЕТРІОЗОМ У ПОЄДНАННІ
З ДОБРОЯКІСНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ
ГЕНІТАЛІЙ ТА СИНДРОМОМ
ХРОНІЧНОГО ТАЗОВОГО БОЛЮ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
факультет післядипломної освіти
кафедра акушерства, гінекології і перинатології
(зав. – д. мед. н., проф. Ю.А. Дубоссарська)
вул. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Faculty of Postgraduate Education
Department of obstetrics, gynecology and perinatology
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: Mila_Grek@3g.ua*

Ключові слова: генітальний ендометріоз, хронічний тазовий біль, цитокіни інтерлейкіни 10, 6, TNF- α , депресія
Key words: genital endometriosis, chronic pelvic pain, cytokines IL-10, IL-6, TNF- α , depression

Реферат. Особенности системных нарушений у пациенток с генитальным эндометриозом в сочетании с доброкачественными заболеваниями гениталий и синдромом хронической тазовой боли. Грек Л.П. Целью работы явилось определение взаимосвязи баланса цитокинов интерлейкинов (IL)-10, IL-6, туморнекротического фактора- α (TNF- α) с субъективной оценкой боли, процессами дезадаптации нервной системы у пациенток с генитальным эндометриозом в сочетании с доброкачественной патологией гениталий, сопровождающейся синдромом хронической тазовой боли (СХТБ). Обследовано 120 женщин, распределение по группам проведено в зависимости от визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и длительности заболевания: 1-группа (n=44) ВАШ составила - 7-10 баллов; 2-группа (n=41) ВАШ 4-6 балла; 3-группа (n=35) ВАШ 0-3 балла. По мере прогрессирования СХТБ отмечено снижение IL-10 и повышение IL-6, TNF- α сравнительно с 3-й группой ($p < 0,05$), что соответствовало более высоким баллам ВАШ в 1-й группе и коррелировало с длительностью болевого анамнеза, повышенным уровнем тревожности и депрессией. Дисбаланс цитокинового профиля в сторону провоспалительного звена при определенных клинических провоцирующих факторах боли можно рассматривать в качестве предиктора СХТБ.

Abstract. Peculiarities of systemic violations in patients with genital endometriosis in combination with benign diseases of genitalia and syndrome of chronic pelvic pain. Grek L.P. The aim of the work is determination of intercommunication of cytokines IL-10, IL-6 levels, TNF- α with subjective estimation of pain, processes of the nervous system desadaptation in patients with genital endometriosis in combination with benign hormonal pathology of the genitalia followed by chronic pelvic pain (CPP). There were 120 women in research divided into several groups, depending on visual analogue scale (VAS) and durations of disease: 1st group (n=44), VAS was 7-10 points; 2-d group (n=41) VAS – 4-6 points; 3-d group (n=35) VAS – 0-3 points. Along with progress of CPP there was marked decline of cytokines IL-10, and increase of IL-6, TNF - α comparatively with 3-d group ($p < 0,05$); this correlated with the higher points of intensity of pain syndrome in the 1st group, with pain anamnesis duration and increased level of anxiety and depression. Imbalance of cytokines towards the proinflammatory link in definite clinical provoking factors of pain can be considered as a predictor of CPP.

Біль посідає особливе місце серед різноманіття клінічних проявів гінекологічних захворювань і розглядається більшістю дослідників як один з провідних симптомів генітального ендометріозу (ГЕ), лейоміоми матки, хронічного сальпінгіту, оофориту [2, 3]. Хронічний патологічний біль дезорганізує централь-

ні механізми регуляції найважливіших функцій жіночого організму, змінює психіку й поведінку, виснажує захисні сили організму, призводить до різкого зниження працездатності [2]. Ці зміни сприяють розвитку в noci- і антиноцицептивній системах своєрідної суперсистеми «порочного кола», функціонування якого сприяє розвитку

симптомокомплексу, об'єднаного в поняття синдрому тазового болю [3].

Патогенетичні механізми, що лежать в основі розвитку тазового болю при ГЕ, поєднаних доброякісних захворюваннях геніталій, запальних процесах органів малого тазу, на сьогодні вивчено недостатньо. Виникнення болю пов'язують з проалгогенною дією медіаторів запалення, про- і протизапальних цитокінів, рубцевоспайковим процесом у малому тазу, ураженням нервових волокон [4]. Проте неефективність реконструктивних і денервувачих операцій, а також терапії, спрямованої на зниження продукції алгогенних речовин, дозволяють припускати, що певні механізми генерації і персистенції болювого синдрому при ГЕ лежать поза спектром цих лікувальних дій [7]. Хронічний тазовий біль, запалення й супутні порушення психологічного статусу жінки вказують на існування загальних патогенетичних механізмів [8], визначення яких може полегшити діагностичні й терапевтичні стратегії. У зв'язку з цим вважаємо актуальним виконання науководослідної роботи на підставі вивчення імунологічних аспектів патогенезу СХТБ при ГЕ з поєднаною доброякісною патологією геніталій з позицій нових даних, а саме механізмів міжклітинних взаємодій цитокінів в імунній системі.

Мета роботи – визначити взаємозв'язок балансу регуляторних і прозапальних цитокінів із суб'єктивною оцінкою болю, процесами дезадаптації нервової системи в пацієнток при ГЕ з поєднаною доброякісною патологією геніталій, які супроводжуються СХТБ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 120 жінок з ГЕ в поєднанні з доброякісними захворюваннями органів малого тазу (лейоміома матки, гіперплазія ендометрія, хронічний сальпінгіт і оофорит (ХСО)) в різних поєднаннях, які знаходилися на лікуванні в гінекологічному відділенні КЗ "Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги" Дніпропетровської обласної ради, що є клінічною базою кафедри акушерства, гінекології і перинатології ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Проведено: загальноклінічні, бактеріологічні, бактеріоскопічні дослідження. Для визначення рівнів цитокінів інтерлейкінів (ІЛ)-10, ІЛ-6, туморнекротичного фактора- α (TNF- α) використовували набори реагентів для твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) закритого акціонерного товариства "Вектор Бест". З метою об'єктивізації болювого синдрому викорис-

товувалася 10-бальна візуальна аналогова шкала (ВАШ). Для виміру сенсорної, емоційної і кількісної складових болювого синдрому використовувалася спеціальна анкета - болювий опитувач Мак-Гілла, вираховувалися основні показники: індекс кількості вибраних дескрипторів (ІКВД) (сума обраних слів), ранговий індекс болю (РІБ) (сума порядкових номерів дескрипторів у субкласах), сенсорний ІКВД, афективний (емоційний) ІКВД та оцінка сили болю [6]. Для визначення рівня особистісної тривожності використали шкалу Дж. Тейлора, рівень депресії визначали за допомогою шкали Гамільтона [5].

Для статистичної обробки даних використовувались варіаційні методи, параметричні та непараметричні методи статистики [1]. Статистичну обробку проводили за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійній № AGAR909E415822FA) та програмного пакету MedCalc Statistical Software trial version 17.4. (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2017).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході клінічного обстеження хворі були розподілені на 3 клінічні групи, залежно від наявності та інтенсивності тазового болю. Першу клінічну групу склали 44 жінки з тяжким болювим синдромом з оцінкою за ВАШ 7-10 балів, 2-у клінічну групу склали 41 пацієнтка з болювим синдромом помірної інтенсивності за ВАШ 4-6 балів. Залежно від тривалості тазового болю перші дві групи розподілені на підгрупи: з тривалістю болювого анамнезу більше 2 років - підгрупи 1-а і 2-а; з тривалістю хронічного тазового болю (ХТБ) більше 6 років - підгрупи 1-б і 2-б; 3-ю клінічну групу (групу порівняння) склали 35 жінок з безболювим перебігом, оцінка за ВАШ становила 0-3 бали (табл. 1).

Основним показанням до звернення за спеціалізованою медичною допомогою пацієнток 1-ї групи виявився виражений болювий синдром, середня величина за ВАШ становила: $7,96 \pm 0,15$ бала у підгрупі 1-а та $8,28 \pm 0,23$ у підгрупі 1-б, загалом у 44 пацієнток першої групи – $8,10 \pm 0,14$. Помірно виражений болювий синдром спостерігався в 40 пацієнток 2-ї групи: середня величина болювого синдрому за ВАШ у підгрупі 2-а становила – $5,58 \pm 0,17$; $5,31 \pm 0,17$ у підгрупі 2-б та загалом у 2-й групі – $5,44 \pm 0,12$ бала. Третю клінічну групу склали пацієнтки з безболювим перебігом (ВАШ $2,32 \pm 0,16$ бала) ГЕ у поєднанні з лейоміомою матки, гіперплазією ендометрія та ХСО в різних поєднаннях (рис. 1).

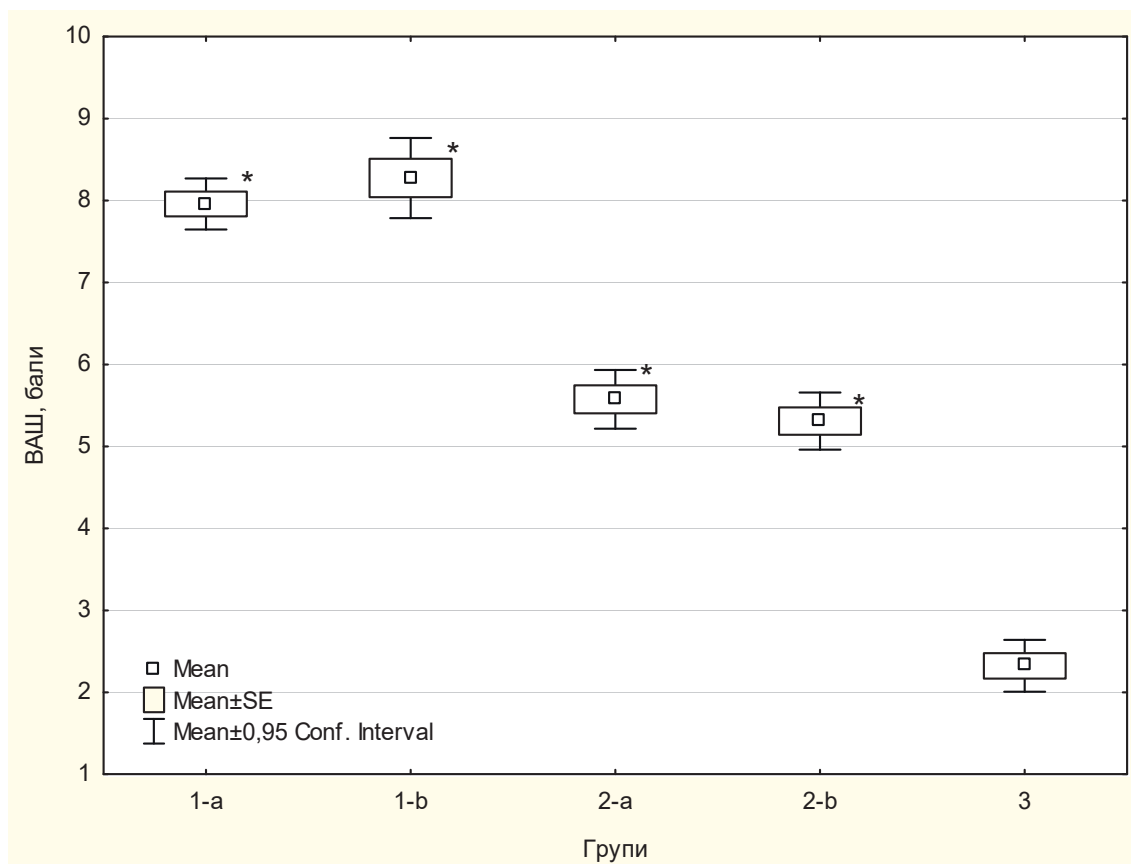
Розподіл жінок по групах дослідження залежно від ВАШ та тривалості захворювання

Показники	Усі обстежені	1 група			2 група			3 група
		1-а	1-б	разом	2-а	2-б	разом	
Кількість, n (%)	120 (100)	24 (20)	20 (16,7)	44 (36,7)	20 (16,7)	21 (17,5)	41 (34,2)	35 (29,2)
ВАШ (бали), Діапазон	0 - 10	7 - 10	7 - 10	7 - 10	4 - 6	4 - 6	4 - 6	0 - 3
У середньому M±m (SD)	5,62±0,23 (2,45)	7,96±0,15* (0,74)	8,28±0,23* (1,05)	8,10±0,14* (0,89)	5,58±0,17* (0,77)	5,31±0,17* (0,77)	5,44±0,12* (0,77)	2,32±0,16 (0,86)
ХТБ (роки), діапазон	0 - 6	1 - 3	4 - 6	1 - 6	1 - 3	4 - 6	1 - 6	0
У середньому M±m (SD)	3,74±0,18 (1,97)	2,48±0,14 (0,68)	6,10±0,26* (1,17)	4,13±0,31* (2,04)	2,30±0,16* (0,70)	6,00±0,24* (1,10)	4,20±0,33* (2,09)	2,61±0,21 (1,16)

Примітка. * – $p < 0,01$ порівняно з 3-ю групою за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA.

За даними кореляційного аналізу, між інтенсивністю болювого синдрому та тривалістю захворювання виявлено прямий, середньої сили кореляційний зв'язок ($r=0,31$; $p < 0,001$), отже чим довше жінки страждали на гінекологічне за-

хворювання, тим сильніший, у середньому, відчували біль. Коефіцієнт детермінації впливу цього фактора на оцінку болю ВАШ становить 9,91%, що вказує на вплив комплексу психологічних чинників.



Примітка. * – $p < 0,01$ порівняно з 3-ю групою за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA.

Рис. 1. Середній бал болю за ВАШ в обстежених жінок з СХТБ різних груп (квадрат - середня арифметична, ящик - стандартна похибка (SE), плечі – 95 % довірчий інтервал ДІ)

Дані опитувача Мак-Гілла дали змогу отримати не лише кількісну, але й якісну характеристику больового синдрому. Так, у підгрупах 1-а та 2-б переважав помірний рівень сили болю (79,17% та 76,19% відповідно), у підгрупі 2-а – слабкий (50,0%), у 1-б – сильний

(60,0%). Для опису болю пацієнтки використовували різні характеристики. Відзначені скарги, характерні для запального болю: ниючий, тягнучий біль спостерігався у 100% пацієнок, тупий, розпираючий біль, без чітких меж локалізації був у 86% пацієнок. (рис. 2).

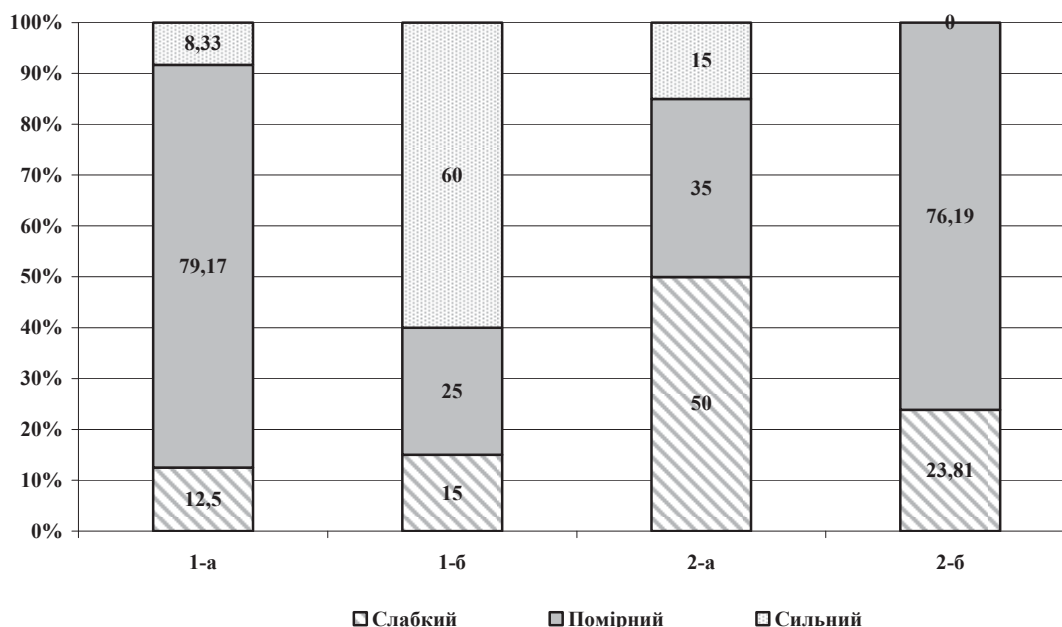


Рис. 2. Розподіл оцінок сили болю за опитувальником Мак-Гілла в обстежених жінок з СХТБ (%)

Подібні симптоми зумовлені активацією вісцеральних аферентів та асоціюються з ноцицептивним болем [4].

Як свідчить проведений аналіз, 40% пацієнок підгрупи 1-б та 8,33% з підгрупи 1-а мали високий рівень особистісної тривожності за шкалою Дж. Тейлора, решта – середній рівень, низької тривожності в цих підгрупах не спостерігалось. Рівень пацієнок за рівнем тривожності суттєво відрізнявся ($p < 0,001$) в 1 групі порівняно з 2-ю та 3-ю.

Найвищий рівень тривожності спостерігався в обстежених жінок з тривалістю захворювання більше 6 років та больовим синдромом за ВАШ 7 – 10 балів (показник у 1-б групі – $15,9 \pm 1,55$). Це може свідчити про формування психологічного компонента болю в пацієнок з тривалим СХТБ [9].

Показники рівня депресії за шкалою Гамільтона підтверджують наявність у жінок з довготривалим ХТБ депресивних розладів середнього та важкого ступеня виразності – 70,0% у пацієнок 1-б групи. Середній рівень депресії в обстежених жінок коливався від $6,86 \pm 0,49$ бала в 3-й групі до $15,3 \pm 1,23$ у 1-б підгрупі. Виявлено ознаки депресивних розладів середнього ступеня виразності у третини (31,82%) пацієнок 1-ї

групи, у 9,97% з другої і тільки в 2,86% жінок з групи порівняння ($p < 0,001$).

Як рівень депресивного розладу, так і рівень особистісної тривожності в обстежених жінок пов'язаний з тривалістю захворювання прямим зв'язком середньої сили ($r = 0,35$; $p = 0,001$ та $r = 0,28$; $p = 0,003$ відповідно) – чим довше триває СХТБ, тим більш інтенсивні психічні розлади ми можемо спостерігати.

Виявлені порушення психоемоційного статусу зумовлюють необхідність вивчення цитокінового профілю в сироватці крові в пацієнок з різною інтенсивністю СХТБ, оскільки цитокіни, що утворюються локально, впливають на центральну нервову систему (ЦНС) і можуть відігравати суттєву роль у патофізіології афективних і агедонічних симптомів депресії [8].

Рівень протизапального цитокіну IL-10 був найбільшим у 1-й групі ($11,59 \pm 0,86$ пг/мл) порівняно з 2-ю ($4,90 \pm 0,38$ пг/мл) та 3-ю ($7,7 \pm 0,73$ пг/мл); найменшим у 2-й групі ($p < 0,001$). У підгрупах з тривалішим СХТБ рівень IL-10 був нижчим порівняно з нетривалим синдромом, у підгрупах відмінності статистично значущі ($p < 0,05$), що узгоджується з даними інших дослідників [10].

Рівень прозапальних цитокінів ІЛ-6 та TNF- α був суттєво вищим у 1-й групі порівняно з 2-ю ($p < 0,001$), без статистично значущих розбіжностей порівняно з 3-ю групою. Від підгрупи з короткотривалим СХТБ відрізнялася підгрупа довготривалого інтенсивного прояву синдрому лише за TNF- α – $11,67 \pm 2,15$ пг/мл у групі 1-б порівняно з $7,18 \pm 0,56$ пг/мл у групі 1-а ($p < 0,05$).

По мірі прогресування больового синдрому нами була відзначена тенденція до зниження

протизапального цитокіну ІЛ-10 і підвищення ІЛ-6, TNF- α порівняно з 3-ю групою ($p < 0,05$). Більш високі значення концентрацій прозапальних цитокінів відповідали більш високим балам інтенсивності больового синдрому для групи 1-б і TNF- α корелював з тривалістю больового анамнезу, частими рецидивами захворювання та підвищеним рівнем тривожності та депресії. Між рівнями цитокінів та ВАШ виявлено прямий, середньої сили, достовірний зв'язок (табл. 2).

Таблиця 2

Кореляційні зв'язки рівня цитокінів з психостатусом та характеристиками больового синдрому в обстежених жінок з СХТБ

Показники болю та психостатусу	Рівень цитокінів							
	ІЛ-10		ІЛ-6		TNF- α		TNF- α /ІЛ-10	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Тривалість СХТБ	-0,30	0,001	0,11	0,255	0,28	0,002	0,38	<0,001
ВАШ	0,30	0,001	0,37	<0,001	0,52	<0,001	0,31	0,001
РІБ	0,08	0,488	0,10	0,343	0,25	0,019	0,08	0,477
ІКВД	0,19	0,089	0,19	0,082	0,33	0,002	0,11	0,328
Сенсорний ІКВД	0,24	0,029	0,22	0,042	0,29	0,008	0,08	0,461
Афективний ІКВД	0,12	0,292	0,12	0,296	0,31	0,004	0,10	0,360
Сила болю	0,13	0,231	0,19	0,076	0,17	0,112	0,01	0,936
Рівень тривожності	0,30	0,001	0,25	0,007	0,44	<0,001	0,17	0,078
Рівень депресії	0,19	0,044	0,18	0,050	0,49	<0,001	0,29	0,002

Примітки: r – коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона; $p < 0,01$ порівняно з 3-ю групою за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA.

Це свідчить, що показники клінічної активності запалення є досить достовірними критеріями і відображають стан тяжкості хворої, ступінь больового синдрому та порушень психологічного статусу – прозапальні цитокіни корелюють з рівнем тривожності та депресії.

ПІДСУМОК

Проведені нами дослідження довели, що хронічний тазовий біль нерозривно пов'язаний із запальною реакцією і болем. При цьому СХТБ, як і запалення, втрачає свою біологічну доцільність захисної реакції, формуючи каскад вторинних ушкоджень. Наші дані узгоджуються з дослідженнями [10, 11], що прозапальні цитокіни

TNF- α , ІЛ-6 реалізують свої ефекти як участю в запальній больовій реакції, так і підвищенням чутливості ноцицепторів. Активність антиноцицептивної системи відіграє важливу роль у збереженні статусу хронічного больового синдрому і є механізмом формування поведінкових, емоційних розладів, тривоги й депресії. У цьому простежується очевидний прямий зв'язок хронічного больового синдрому з депресією. Таким чином, дисбаланс цитокінового профілю в бік прозапальної ланки при певних провокуючих чинниках болю може бути визначеним як предиктор СХТБ при поєднаних гінекологічних захворюваннях.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Біостатистика / В.Ф. Москаленко, О.П. Гульчій, М.В. Голубчиков [та ін.].-Київ: Книга плюс, 2009. -184 с.
2. Доброкачественные заболевания матки / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.М. Пашков, В.А. Лебедев. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 288 с.
3. Дубоссарская Ю.А. Синдром хронической тазовой боли на уровне междисциплинарного общения/ Ю.А. Дубоссарская, З.М. Дубоссарская // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2013. – № 3 (67). – С. 5-16.
4. Кузнецова И.В. Хроническая тазовая боль / И.В. Кузнецова // Акушерство и гинекология – 2013. – № 5. – С. 91-97.
5. Минутко В.П. Депрессия / В.П. Минутко. – Москва: ГЭОТАР, 2006. – 320 с.
6. Харченко Ю. А. Адекватная оценка боли – залог её успешного лечения [Электронный ресурс] / Ю.А. Харченко // Universum: Медицина и фармакология: электрон. науч. журн. 2014. № 4 (5) url: <http://7universum.com/ru/med/arhive/item/3966>.
7. Cheong Y. Chronic pelvic pain: aetiology and therapy / Y. Cheong, R. William Stones // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2006. – N 20. – P. 695–711.
8. Graziottin A. Inflammation and Chronic Pelvic Pain: A Biological Trigger for Depression in Women? / A. Graziottin, S. Skaper, M. Fusco // J. Depress Anxiety. – 2013. – N 3. – P. 142.
9. Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression / Y. Dowlati, N. Herrmann, W. Swardfager [et al.] // Biol Psychiatry. – 2010. – Vol. 67. – P. 446-457.
10. Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain / N. Uceyler, R. Valenza, M. Stock [et al.] // Arthritis Rheum. – 2006. – Vol. 54. – P. 2656-2664.
11. Sommer C. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanism in inflammatory and neuropathic hyperalgesia / C. Sommer, M. Kress // Neurosci. Lett. – 2004. – Vol. 361. – P. 184-187.

REFERENCES

1. Moskalenko VF, Gul'chiiy OP, Golubchikov MV, et al. [Biostatistics]. Kyiv, Kniga plyus. 2009;184. Ukrainian.
2. Strizhakov AN, Davydov AI, Pashkov VM, Lebedev VA. [Benign diseases of a uterus]. Moskva, GEOTAR-Media; 2010. Russian.
3. Dubossarskaya Y., Dubossarskaya Z. [Syndrome of chronic pelvic pain at the level of cross-disciplinary communication]. Meditsinskie aspekty zdorov'ya zhen'shchiny. 2013;3(67):5-16. Russian.
4. Kuznetsova IV. [Chronic pelvic pain]. Akusherstvo i ginekologiya. 2013;5:91-97. Russian.
5. Minutko VP. [Depression]. Moskva, GEOTAR-Media; 2006. Russian.
6. Harchenko YuA. [Adequate assessment of pain is the pledge of successful treatment]. Meditsina i farmakologiya. 2014;4(5). Available from: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/3966>. Russian.
7. Cheong Y, William Stones R. Chronic pelvic pain: aetiology and therapy. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2006;20(5):695-711.
8. Graziottin A, Skaper SD, Fusco M. Inflammation and Chronic Pelvic Pain: A Biological Trigger for Depression in Women? *Depress Anxiety J.* 2013;3:142.
9. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol Psychiatry J.* 2010;67:446-57.
10. Uceyler N, Valenza R, Stock M, et al. Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2656–64.
11. Sommer C, Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanism in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neurosci. Lett.* 2004;361:184-7.

Стаття надійшла до редакції
18.09.2017

