

Роль прозапальних механізмів у виникненні системних порушень у пацієнток з хронічним тазовим болем

Л.П. Грек

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро

Тазовий біль є однією з найбільш значущих медико-соціальних проблем. Основною патофізіологічною складовою хронічного тазового болю (ХТБ) при генітальному ендометріозі, лейоміомі матки, запальних захворюваннях органів малого таза є «аномальна запальна» реакція, яка супроводжується збільшенням викиду медіаторів болю, зокрема прозапальних цитокінів. Це призводить до серйозних системних порушень жіночого організму.

Мета дослідження: визначення впливу прозапальної активності інтерлейкінів на системні порушення у жінок з ХТБ, зумовленого генітальним ендометріозом у поєднанні з доброякісними гормонозалежними захворюваннями статевих органів.

Матеріали та методи. Обстежено 85 жінок з ХТБ, зумовленого генітальним ендометріозом, лейоміомою матки, гіперплазією ендометрія, хронічним сальпінгітом і оофоритом у різних поєднаннях, та 35 жінок групи порівняння з аналогічною гінекологічною патологією без ХТБ. В оцінюванні больового синдрому використовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ), больовий опитувальник Мак-Гілла (MPQ), рівень тривожності і депресії визначали за допомогою шкали Дж. Тейлора і Гамільтона. Вміст рівнів цитокінів (IL-10, IL-6, TNF- α) у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу. З метою вивчення молекулярних механізмів розвитку ХТБ встановлювали рівень експресії ER, PGR, Ki-67, VEGF, COX-2 в еутопічному ендометрії імуногістохімічним методом.

Результати. Кореляційний аналіз продемонстрував наявність сильних, різноспрямованих за модулем взаємозв'язків між прозапальною активністю цитокінів та порушеннями психоемоційного статусу, рівнем болю у хворих основних груп порівняно з пацієнтками без тазового болю ($p < 0,001$). Хронізація тазового болю пов'язана з порушеннями морфогенезу еутопічного ендометрія, що визначали за наявністю статистично значущих прямих кореляцій COX-2 з IL-6 і TNF- α , також прямого кореляційного зв'язку ER з IL-10 і IL-6, що виражалося у збільшенні експресії стероїдних гормонів, проліферації, запальної активності і гіперплазії залозистого епітелію.

Заключення. Доведено вплив прозапальної активності цитокінового каскаду на морфологічні особливості еутопічного ендометрія, асоційованого із процесами проліферації, запалення і гіперплазії залозистого епітелію, у пацієнток із хронічним тазовим болем (ХТБ), зумовленим генітальним ендометріозом у поєднанні з доброякісними захворюваннями статевих органів, що підвищує онкоризику у жінок репродуктивного віку. Активність антиноцицептивної системи відіграє важливу роль у збереженні статусу хронічного больового синдрому і є механізмом формування поведінкових, емоційних розладів, тривожності і депресії.

Ключові слова: хронічний тазовий біль, інтерлейкіни, маркери морфогенезу, генітальний ендометріоз.

Тазовий біль є однією з найбільш значущих медико-соціальних проблем у пацієнток із генітальним ендометріозом (ГЕ) у поєднанні з лейоміомою матки, доброякісними пухлиноподібними утвореннями яєчників, запальними захворюваннями придатків матки, що погіршує якість життя, обмежує працездатність і соціальну активність жінок. Більшість гінекологічних захворювань існує протягом тривалого часу до встановлення діагнозу, тому і супутній тазовий біль має хронічний характер [1, 6, 7]. Хронізація тазового болю призводить до порушень у системі регуляції больової чутливості, зумовлює особливу форму больової поведінки, зберігається навіть у разі усунення першопричини і супроводжується психоемоційними розладами, серед яких переважають тривожно-депресивні стани [4, 9]. Основною патофізіологічною складовою болю вважається властива захворюванню «аномальна» (надмірна) запальна реакція, яка супроводжується збільшенням викиду медіаторів болю, зокрема простагландинів, прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини, інтерлейкін-6), хемокінів, продуктів імунокомпетентних клітин (CCL2, CCL3, CCL5 та ін.), що реалізують свій вплив як безпосередньо запальною больовою реакцією, так і опосередковано – підвищенням больової чутливості [3, 5, 14].

Проведені дослідження свідчать про те, що причиною ноцицептивного і частково невропатичного компонента болю при ГЕ є системне і локальне імунне «запалення», що зумовило доцільність вивчення цитокінового профілю у пацієнток з різною інтенсивністю та тривалістю тазового болю, який порушує активність антиноцицептивної системи, відіграє важливу роль у збереженні статусу хронічного болю і слугує механізмом формування різних системних порушень жіночого організму [2, 8].

Мета дослідження: визначення впливу прозапальної активності інтерлейкінів на системні порушення у пацієнток з хронічним тазовим болем (ХТБ), зумовленим ГЕ у поєднанні з доброякісними гормонозалежними захворюваннями статевих органів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

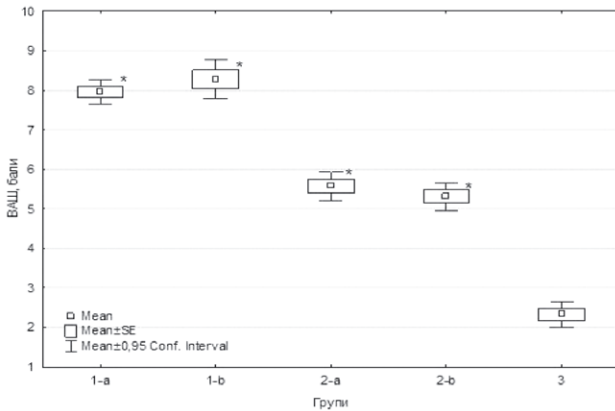
Обстежено 120 жінок з ГЕ у поєднанні з доброякісними гормонозалежними захворюваннями органів малого таза (лейоміома матки, гіперплазія ендометрія, хронічний сальпінгіт і оофорит – ХСО) у різних поєднаннях.

До 1-ї клінічної групи увійшли 44 жінки з тяжким больовим синдромом – за ВАШ 7–10 балів; до 2-ї клінічної групи увійшла 41 пацієнтка з больовим синдромом помірної інтенсивності – за ВАШ 4–6 балів.

Залежно від тривалості тазового болю перші дві групи були розділені на підгрупи:

– з тривалістю ХТБ до 3 років – підгрупи 1-а і 2-а;
– більше 6 років – підгрупи 1-б і 2-б.

До 3-ї клінічної групи (порівняння) увійшли 35 жінок без тазового болю – оцінка за ВАШ становила 0–3 бали (мал. 1).



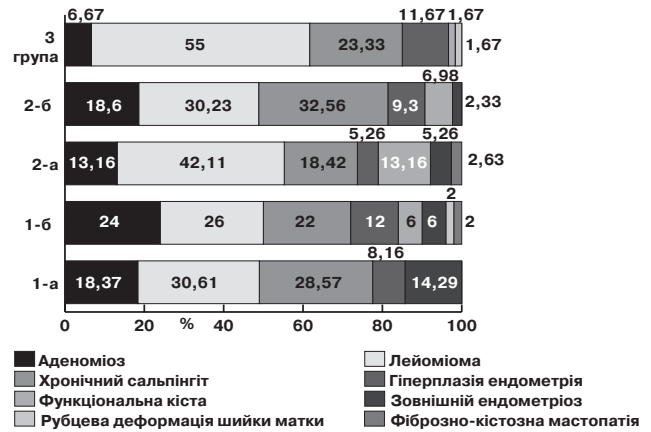
Мал. 1. Середній бал болю за ВАШ в обстежених жінок за групами (квадрат – середня арифметична, ящик – стандартна похибка (SE), плечі – 95 % довірчий інтервал)

Загальноклінічні методи дослідження проводили згідно з наказами МОЗ України № 582, № 417, № 319. З метою об'єктивізації больового синдрому використовували 10-бальну візуальну аналогову шкалу (ВАШ). Для вимірювання сенсорної, емоційної і кількісної складових больового синдрому застосовували спеціальну анкету – больовий опитувальник Мак-Гілла. Розраховували основні показники:

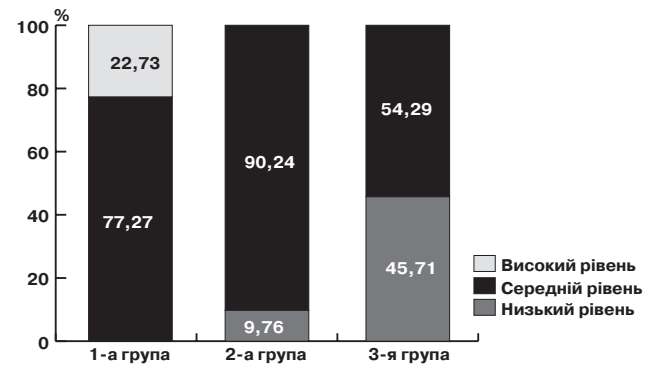
- індекс кількості вибраних дескрипторів (ІКВД) – сума обраних слів,
- ранговий індекс болю (РІБ) – сума порядкових номерів дескрипторів у субкласах,
- сенсорний ІКВД,
- афективний (емоційний) ІКВД,
- оцінка сили болю.

Для визначення рівня особистісної тривожності використовували шкалу Дж. Тейлора (Teilor's Manifest Anxiety Scale). Рівень депресії визначали за допомогою шкали Гамільтона (HDRS). Для визначення рівнів цитокінів (інтерлейкінів – IL-10, IL-6, туморнекротичного фактора-α – TNF-α) використовували набори реагентів для твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) ЗАТ «Вектор Бест». Морфологічний аналіз включав гістологічне дослідження мікропрепаратів еутопічного ендометрія, забарвлених за стандартною методикою гематоксиліном та еозином, та імуногістохімічне дослідження (на зрізах товщиною 4 мкм відповідно до протоколів компанії-виробника ThermoScientific (TS), США, із використанням системи візуалізації Quanto та DAB Chromogen). Оцінювання гістологічної будови та одержаних імуногістохімічних реакцій проводили за допомогою мікроскопа LeicaDM 2000 при збільшенні 100, 400, 1000. Для маркерів ER ab-1 (клон sp-1, TS, розведення 1:200), PGR (клон YR85, TS, розведення 1:200), Ki-67 (клон sp6, TS, розведення 1:250) як специфічна реакція розцінювали коричневе ядерне забарвлення, для первинних антитіл VEGF ab-1 (поліклон, TS, розведення 1:800), COX-2 (клон sp21, TS, розведення 1:100), NF (DAKO Cytoation) – мембранне та/чи цитоплазматичне забарвлення залозистого компонента ендометрія. Характер експресії імуногістохімічних маркерів аналізували напівкількісним методом. Для Ki-67 підраховували відсоток клітин зі специфічним забарвленням зі 100 клітин у не менш ніж 10 полях зору при збільшенні 400.

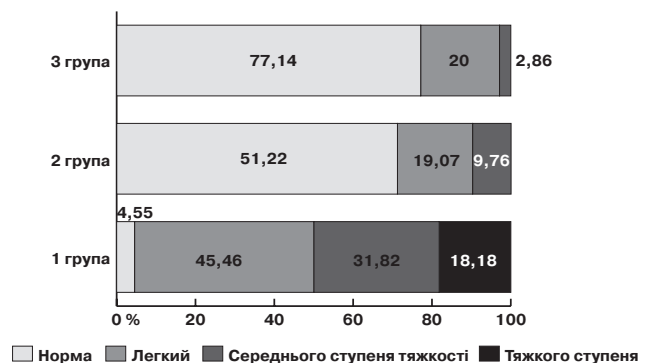
Для статистичного оброблення даних використовували варіаційні параметричні та непараметричні методи статистики. Статистичне оброблення проводили за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA) та програмного пакета MedCalc Statistical Software trial version 17.4. (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2017).



Мал. 2. Структура гінекологічної патології в обстежених жінок за групами, %



Мал. 3. Розподіл обстежених жінок за рівнем особистісної тривожності за шкалою Дж. Тейлора, %



Мал. 4. Розподіл обстежених жінок за рівнем депресивного розладу за шкалою Гамільтона, %

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз хворих за частотою нозології згідно з МКХ-10 продемонстрував, що у клінічних групах спостерігалися хворі на аденоміоз – N 80.0, ендометріоз яєчника – N 80.1, лейоміому матки – D 25.0, гіперплазію ендометрія без атипії (порушення проліферації) – N 85.0, доброякісні кісти яєчника – N 83.1, хронічний сальпінгіт, оофорит – N 70.1 у різних поєднаннях. Поєднання аденоміозу і лейоміоми найчастіше діагностували у 1-й групі – 15 (34,09%) порівняно з 2-ю групою – 4 (9,75%) та 3-ю групою – 3 (8,57%) випадки. Частота зустрічальності

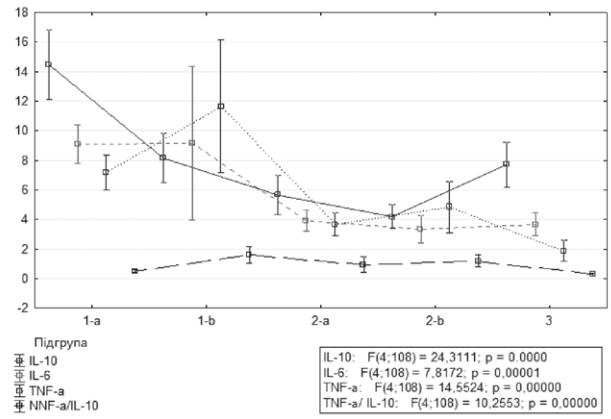
лейоміомі матки та зовнішнього ендометріозу, навпаки, за більшістю випадків виявлена у 3-й та 2-й групах – відповідно 94,29% та 62,50%. Хронічний сальпінгіт, оофорит діагностували також достатньо часто – від 38,63% у 1-й групі до 51,21% у 2-й та 40,00% – у 3-й групі. Отже провідна больова роль при поєднаній гінекологічній патології відводилася захворюванню, яке має найбільш виражені алгогенні анатомо-структурні особливості, що було визначено у підгрупі 1-б і співпадає з думкою інших дослідників (мал. 2) [7, 13].

З метою визначення достовірної кількісної оцінки інтенсивності болю, його сенсорного і емоційного компонентів використовували опитувальник болю Мак-Гілла (MPQ). Як і РІБ, так і середні показники ІКВД, сенсорний ІКВД, афективний (емоційний) ІКВД та сила болю були значно вищими в основних групах порівняно з групою без тазового болю ($p < 0,001$). Найвищий рівень показників РІБ спостерігався у 1-б підгрупі – $19,35 \pm 1,75$ проти $11,29 \pm 0,88$ – у 2-б підгрупі; ІКВД коливається від $9,65 \pm 0,62$ у 1-б підгрупі до $6,33 \pm 0,35$ у 2-б підгрупі. Значення ІКВД за афективною шкалою, що відображає емоційний аспект болю у термінах напруження, страху, гніву або вегетативних проявів, свідчить, що тривалий сильний біль, у 1-б підгрупі показник найбільший – $3,36 \pm 0,2$, впливав на психоемоційні характеристики болю.

Аналіз психоемоційного статусу у пацієнок із синдромом ХТБ порівняно з пацієнтками без тазового болю визначив у 100% жінок основних клінічних груп середній/високий рівень особистісної тривожності, що відповідало $15,9 \pm 1,55$ бала – у 1-й групі та $9,62 \pm 0,83$ бала – у 2-й групі порівняно з $6,48 \pm 0,48$ бала у 3-й групі ($p < 0,001$) (мал. 3). Виявлена також позитивна середня кореляція між показником особистісної тривожності ($r = 0,46$; $p < 0,001$) та афективним ІКВД. Це пов'язано з вираженістю тривожного компонента в емоційному сприйнятті болю. Стан підвищеної тривожності впливає на інтенсивність, тривалість і якість больових відчуттів та може зумовлювати формування психологічного компонента болю у пацієнок з тривалим перебігом ХТБ [4, 14].

Рівень депресивних розладів виходив за рамки норми у 77,27% пацієнок 1-ї та у 48,78% пацієнок 2-ї груп, що відповідало $14,05 \pm 0,88$ бала і $8,36 \pm 0,54$ бала порівняно з 3-ю групою – без тазового болю – $6,48 \pm 0,48$ бала ($p < 0,001$). Виявлена також позитивна середня кореляція між показником депресивних розладів ($r = 0,50$; $p < 0,001$) та афективним ІКВД, емоційні порушення у більшості спостережень мали характер адаптивної (у 17,92% – патологічної) реакції на хронічний тазовий біль. За наявності тяжкого ступеня депресивних розладів була призначена консультація психотерапевта для виключення ендогенних психічних розладів. За даними кореляційного аналізу між інтенсивністю больового синдрому (ВАШ 7–10 балів) та тривалістю ХТБ (більше 3 років) виявлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок ($r = 0,31$; $p < 0,001$). Отже, чим довший у жінок був термін існування ХТБ, тим сильніший, у середньому, вони відчували біль. Коефіцієнт детермінації впливу даного фактора на оцінку болю за ВАШ становить 9,91%, що свідчить про вплив психоемоційних чинників (мал. 4).

Виявлені порушення психоемоційного статусу зумовлюють необхідність вивчення цитокінового профілю у сироватці крові у пацієнок з різною інтенсивністю синдрому ХТБ, оскільки цитокіни, що утворюються локально, впливають на центральну нервову систему (ЦНС) і можуть відігравати суттєву роль у патофізіології афективних і агедонічних симптомів депресії [10, 11, 12]. Рівень прозапальних цитокінів ІЛ-6 та TNF- α був суттєво вищим у 1-й групі порівняно з 2-ю групою ($p < 0,001$), без статистично значущих розбіжностей порівняно з 3-ю групою. Від підгрупи з короткотривалим синдромом ХТБ підгрупа з довготривалим інтенсивним проявом синдрому відрізнялася лише за TNF- α – $11,67 \pm 2,15$ ($9,62$) пг/мл у 1-б підгрупі порівняно з $7,18 \pm 0,56$ ($2,74$) пг/мл у 1-а підгрупі ($p < 0,05$).



Мал. 5. Середній рівень цитокінів в обстежених жінок за групами

(середня арифметична та 95% довірчий інтервал; розбіжності за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA, F – критерій Фішера)

Провідна роль у хронізації тазового болю належить запальної відповіді імунної системи, тому наступним етапом даного дослідження було з'ясувати патофізіологічну роль про- і протизапальних цитокінів (ІЛ-10, ІЛ-6, TNF- α) з психоемоційними характеристиками тематичних хворих у процесі хронізації тазового болю. Аналіз зв'язків рівня цитокінів з психостатусом та характеристиками больового синдрому в обстежених жінок засвідчив, що тривалий ХТБ пов'язаний з підвищенням рівня прозапального TNF- α (прямий кореляційний зв'язок: $r = 0,28$; $p = 0,002$) та зниженням протизапального ІЛ-10 (зворотний кореляційний зв'язок: $r = 0,28$; $p = 0,002$) (зворотний кореляційний зв'язок: $r = -0,30$; $p = 0,001$). Рівень прозапальних цитокінів ІЛ-6 та TNF- α був суттєво вищий у 1-й групі порівняно з 2-ю ($p < 0,001$), без статистично значущих розбіжностей порівняно з 3-ю групою. Від 1-а підгрупи з короткотривалим ХТБ відрізнялася 1-б підгрупа з довготривалим ХТБ за TNF- α – $11,67 \pm 2,15$ пг/мл у підгрупі 1-б порівняно з $7,18 \pm 0,56$ пг/мл у підгрупі 1-а ($p < 0,05$) (мал. 5).

Оцінювання міжгрупових відмінностей середніх значень концентрацій цитокінів у пацієнок 1-б підгрупи з тяжким і тривалим проявом ХТБ засвідчило наявність статистично значущої різниці між значеннями концентрацій цитокінів ІЛ-6, TNF- α . У міру прогресування хронічного тазового болю була відзначена тенденція до зниження протизапального цитокіну ІЛ-10 і підвищення ІЛ-6, TNF- α порівняно з 3-ю групою ($p < 0,05$).

Аналіз зв'язків рівня цитокінів з психоемоційним статусом та характеристиками больового синдрому в обстежених жінок з ХТБ підтверджує гіпотезу про те, що цитокіни, які утворюються локально, впливають на ЦНС. Це супроводжується тривожно-депресивними порушеннями та співпадає з думкою інших дослідників [14].

Проведені дослідження встановили, що у хронізації та вираженості тазового болю істотно переважають як порушення цитокінового, так і гормонального дисбалансу стероїдних гормонів, що сприяло прогресуванню проліферативних і гіперпластичних процесів (без атипії) в еутопічному ендометрії (ЕЕ) пацієнок з ХТБ, зумовленим ГЕ у поєднанні з проліферативними захворюваннями.

Кореляційний аналіз виявив наявність статистично значущих прямих взаємозв'язків між прозапальною активністю цитокінів та молекулярно-біологічними маркерами морфогенезу в ЕЕ: експресією рецепторів естрогенів (ER) і прогестерону (PGR), індексу проліферації Ki-67, циклооксигенази-2 (COX-2) у пацієнок основних груп. Кореляційний аналіз також виявив наявність зв'язків експресії Ki-67 у залозах з ER (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена $r = 0,67$; $p < 0,001$) і PGR ($r = 0,45$; $p = 0,021$),

тоді як показник Ki-67 у стромі корелював лише з PGR ($p=0,57$; $p=0,003$). У більшості спостережень індекс Ki-67 більше 20,00% у залозах характеризувався високими показниками за ВАШ (7–9 балів). У 66,30% випадків досліджуваних спостережень з верифікованим ХТБ відзначали помірно виражену (3+) і виражену (4+) експресію COX-2 у залозистому епітелії. Найвисті залежності між оцінкою за ВАШ і характером експресії COX-2 підтверджувалась щодо сильного асоціативного зв'язку між ними ($V=0,44$). Щодо зв'язків з дисбалансом цитокінового профілю, то визначено наявність статистично значущих прямих кореляцій COX-2 з IL-6 ($p=0,56$; $p=0,001$) та TNF- α ($p=0,43$; $p=0,019$) і прямий кореляційний зв'язок ER з IL-10 ($p=0,54$; $p=0,002$) та IL-6 ($p=0,41$; $p=0,024$).

Отже, морфологічна характеристика ЕЕ у жінок з ХТБ включала в себе гіперпластичні зміни (порушення проліферації і гіперплазію без атипії), збільшення гетерогенності експресії стероїдних гормонів, підвищення рівня експресії Ki-67, COX-2 ($p<0,05$), що має певні онкоризики у пацієнток репродуктивного віку і призводить до серйозних системних порушень.

ВИСНОВКИ

1. На підставі проведених досліджень розширені уявлення про патогенез хронічного тазового болю (ХТБ) при генітальному ендометріозі у поєднанні з доброякісними захворюваннями

Роль провоспалительных механизмов в возникновении системных нарушений у пациенток с хронической тазовой болью

Л.П. Грек

Тазовая боль является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Основной патопатологической составляющей хронической тазовой боли (ХТБ) при генитальном эндометриозе, лейомиоме матки, воспалительных заболеваниях органов малого таза является «аномальная воспалительная» реакция, которая сопровождается увеличением выброса медиаторов боли, в частности провоспалительных цитокинов. Это приводит к серьезным системным нарушениям женского организма. **Цель исследования:** определение влияния провоспалительной активности интерлейкинов на системные нарушения у пациенток с ХТБ, обусловленной генитальным эндометриозом в сочетании с доброкачественными гормонозависимыми заболеваниями половых органов.

Материалы и методы. Обследовано 85 женщин с хронической тазовой болью (ХТБ), обусловленной генитальным эндометриозом, лейомиомой матки, гиперплазией эндометрия, хроническим сальпингитом и оофоритом в различных сочетаниях, и 35 женщин группы сравнения с аналогичной гинекологической патологией без ХТБ. В оценке болевого синдрома использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), болевой опросник Мак-Гилла (MPQ), уровень тревожности и депрессии определяли с помощью шкалы Дж. Тейлора и Гамильтона. Содержание уровней цитокинов (IL-10, IL-6, TNF- α) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. С целью изучения молекулярных механизмов развития ХТБ устанавливали уровень экспрессии ER, PGR, Ki-67, VEGF, COX-2 в эутопическом эндометрии иммуногистохимическим методом.

Результаты. Корреляционный анализ показал наличие сильных, разнонаправленных по модулю взаимосвязей между провоспалительной активностью цитокинов и психоэмоциональным статусом, уровнем боли у пациенток основных групп в сравнении с группой без тазовой боли ($p<0,001$). Хронизация тазовой боли связана с нарушениями морфогенеза в эутопическом эндометрии, что определяли по наличию статистически значимых прямых корреляций COX-2 с IL-6 и TNF- α , также прямой корреляционной связи ER с IL-10 и IL-6, что выражалось в увеличении экспрессии стероидных гормонов, пролиферации, воспалительной активности и гиперплазии железистого эпителия.

Заключение. Доказано влияние провоспалительной активности цитокінового каскада на механизмы формирования процессов проліферації, запалення і гіперплазії в еутопічному ендометрії у пацієнток з хронічною тазовою боллю, обумовленою генітальним ендометріозом в поєднанні з доброякісними захворюваннями статевих органів, що підвищує онкоризики у жінок репродуктивного віку. Активність антиноцицептивної системи грає важливу роль в збереженні статусу хронічного болювого синдрому і є механізмом формування поведінкових, емоціональних расстройств, тревожности и депрессии.

Ключевые слова: хроническая тазовая боль, интерлейкины, маркеры морфогенеза, генитальный эндометриоз.

статевих органів. Визначено, що ХТБ нерозривно пов'язаний із достовірним підвищенням активності прозапальної ланки цитокінового каскаду порівняно з групою без тазового болю.

2. Визначено вплив проінфламаторної активності цитокінів на механізми морфогенезу з переважанням процесів запалення, проліферації та гіперплазії (без атипії) в еутопічному ендометрії у пацієнток з ХТБ, що підвищує онкоризики у жінок репродуктивного віку.

3. Доведено взаємозв'язок патофізіологічної ролі цитокінів на активність ноцицептивної системи, що відіграє важливу роль у збереженні статусу хронічного болювого синдрому і є механізмом формування поведінкових, емоціональних розладів, тривожності і депресії.

4. ХТБ, як і запалення, втрачає свою біологічну доцільність захисної реакції, формуючи каскад вторинних пошкоджень. Отже, комплексне оцінювання системних порушень дало можливість проаналізувати загальні патогенетичні механізми міжклітинних взаємодій цитокінів у виникненні ХТБ.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати дослідження обґрунтовують доцільність розширення діагностичного алгоритму у хворих із ХТБ з визначенням показників цитокінового балансу як маркерів хронізації та прогнозу перебігу тазового болю з метою профілактики виникнення системних порушень та рецидиву захворювання.

The role of proinflammatory mechanisms in the occurrence of systemic disorders in patients with chronic pelvic pain

L.P. Grek

Pelvic pain is one of the most significant medical and social problems. The main pathophysiological component of chronic pelvic pain of genital endometriosis, uterine fibroids, pelvic inflammatory diseases is an abnormal inflammatory reaction, which is accompanied by an increase in the release of pain mediators, in particular pro-inflammatory cytokines, which leads to serious systemic disorders of the female body.

The objective: is to determine the effect of interleukin pro-inflammatory activity on systemic disorders in patients with chronic pelvic pain due to genital endometriosis in combination with benign hormone-dependent diseases of the genitals.

Materials and methods. The study involved 85 women with chronic pelvic pain (CPP) caused by genital endometriosis, uterine leiomyoma, endometrial hyperplasia, chronic salpingitis, and oophoritis in various combinations, 35 women made up the comparison group, without CPP. In assessing the pain syndrome, the visual analogue scale (VAS) was used, the McGill pain questionnaire (MPQ), the level of anxiety and depression were determined using the J. Taylor and Hamilton scale. The content of cytokine levels (IL-10, IL-6, TNF- α) in serum were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. In order to study the molecular mechanisms of the development of CPP, expression of ER, PGR, Ki-67, VEGF, COX-2 in the eutopic endometrium was determined by immunohistochemistry.

Results. Correlation analysis showed the presence of strong, multidirectional modulo relationships between the pro-inflammatory cytokine activity and psycho-emotional status, the level of pain in patients of the main groups, compared with the group without pelvic pain ($p < 0,001$). Chronic pelvic pain is associated with impaired morphogenesis in the eutopic endometrium, which was determined by the presence of statistically significant direct correlations of COX-2 with IL-6 and TNF- α , as well as direct correlation of ER with IL-10 and IL-6, which was expressed in an increase in expression steroid hormones, proliferation, inflammatory activity and hyperplasia of the glandular epithelium.

Conclusions. The effect of the pro-inflammatory activity of the cytokine cascade on the mechanisms of formation of proliferation, inflammation and hyperplasia in the eutopic endometrium in patients with CPP, which increases cancer risk in women of reproductive age. The activity of the antinociceptive system plays an important role in maintaining the status of chronic pain syndrome and is a mechanism for the formation of behavioral, emotional disorders, anxiety and depression.

Key words: chronic pelvic pain, interleukins, morphogenesis markers, genital endometriosis.

Грек Людмила Прокофьевна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия», 49000, г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел.: (067) 915-54-47. E-mail: Mila_Grek@3g.ua
<http://orcid.org/0000-0003-4650-547X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Воробьева О.В. Хронические тазовые боли: фокус на миофасциальный болевой синдром мышц тазового дна / О.В. Воробьева // *Consilium Medicum*. – 2012. – № 6. – С. 14–18.
2. Кузнецова И.В. Хроническая тазовая боль – женская проблема / И.В. Кузнецова // *Гинекология*. – 2017. – № 3. – С. 62–67.
3. Радзинский В.Н. Роль воспаления и иммунореактивности в развитии болевого синдрома при аденомиозе / В.Н. Радзинский, М.Р. Оразов, Е.Н. Носенко // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 2016. – № 1. – С. 32–36.
4. Стеняева Н.Н. Хроническая тазовая боль: психосоматические аспекты / Н.Н. Стеняева, И.А. Аполихина // *Consilium Medicum*. – 2012. – № 6. – С. 19–20.
5. Цитокины в перитонеальной жидкости и периферической крови больных с сочетанными доброкачественными заболеваниями матки / Л.В. Адамян, Х.З. Гусаева, И.А. Василенко, Т.Ю. Гаврилова [и др.] // *Проблемы репродукции*. – 2008. – Т. 14, № 6. – С. 16–19.
6. Чернуха Г.Е. Эндометриоз и хроническая тазовая боль: причины и последствия / Г.Е. Чернуха // *Проблемы репродукции*. – 2011. – № 5. – С. 83–86.
7. Яроцкая Е.Л. Тазовые боли у женщин: вопросы диагностики и лечения. / Е.Л. Яроцкая // *Consilium Medicum*. – 2016. – № 6. – С. 82–86.
8. Ovarian endometrioma but not deep infiltrating endometriosis is associated with increased serum levels of interleukin-8 and interleukin / С. Chapron, F. Carmona, M.Á. Martínez-Zamora, P. Santulli, M. Martínez-Florensa, F. Lozano, J. Balasch // *J Reprod Immunol*. – 2012. – N 95. – P. 80–85.
9. 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.
10. Depression and pain comorbidity: a literature review / M.J. Bair, R.L. Robinson, W. Katon, K. Kroenke // *Arch Intern Med*. – 2003. – N 163. – P. 2433–45.
11. Depressive symptoms, pain, chronic medical morbidity, and interleukin-6 among primary care patients / E.L. Polshuck, N.L. Talbot, J.A. Moynihan, B.P. Chapman [et al.] // *Pain Med*. – 2013. – N 14. – P. 686–691.
12. 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.
13. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis / V. Anaf, P. Simon, I.E. Nakadi [et al.] // *Hum Reprod*. – 2002. – Vol. 17, N 7. – P. 1895–900.
14. Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression / Y. Dowlati, N. Herrmann, W. Swardfager et al. // *Biol Psychiatry*. – 2010. – N 67. – P. 446–457.

Статья поступила в редакцию 19.12.2018