

**ГРЕК Л.П.**

к.м.н., асистент

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
факультет післядипломної освіти, кафедра акушерства, гінекології та  
перинатології

## ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЦИТОКІНОВОГО БАЛАНСУ У ЖІНОК З СИНДРОМОМ ХРОНІЧНОГО ТАЗОВОГО БОЛЮ

*Мета:* визначення взаємозв'язку порушень психологічного статусу, ендокринного гомеостазу, маркерів морфогенезу (ER, PGR, Ki-67, VEGF, COX-2, NF) з балансом про- і протизапальних інтерлейкінів (IL - 10, IL - 6, TNF - $\alpha$ ) у пацієнток з генітальним ендометріозом у поєднанні з доброякісною патологією геніталій - 120 пацієнток (1-а клінічна група), та пацієнток з хронічним сальпінгітом і оофоритом - 90 жінок (2-а клінічна група), з синдромом хронічного тазового (СХТБ). Проведений кореляційний аналіз показав наявність сильних взаємозв'язків між цитокіновим балансом, показниками психостатусу, високими балами ВАШ в обох групах. Визначена наявність статистично значущих прямих кореляцій: маркера COX-2 із IL-6 та TNF- $\alpha$  в 1-й групі і пролактин з прозапальним індексом (PI) TNF- $\alpha$ /IL-10. За даними ROC аналізу, прогнозувати високий ризик СХТБ ми можемо при значенні PI >0,484.

**Ключові слова:** синдром хронічного тазового болю, COX-2, пролактин, цитокіни IL-10, IL-6, TNF- $\alpha$

**Актуальність** Результати сучасних досліджень свідчать про роль центральної нервової системи (ЦНС), гормонально-ендокринних взаємовідносин і периферичних чинників, які можуть впливати на больовий поріг при гінекологічній патології і його асоціацію хронічним тазовим болем [2,3]. Тазовий біль значно обтяжує перебіг гінекологічних захворювань і негативно впливає на основні категорії якості життя жінки [4]. На підставі больового симптому формується ускладнення гінекологічної патології «синдром хронічного тазового болю», ознаками якого є декомпенсовані порушення якості життя, значна тривалість і висока інтенсивність болів, відсутність ефекту від симптоматичної терапії, виражені емоційні розлади [8].

З'являється все більше доказів того, що при генітальному ендометріозі (ГЕ), запальних захворюваннях органів малого тазу в основі генерації болю на усіх етапах його передачі лежить тісна взаємодія між периферичними тазовими нервами, прозапальним перитонеальним мікрооточенням і ЦНС [7]. Проте не уточнені механізми взаємодії медіаторів запалення з ендокринним гомеостазом, маркерами морфогенезу у формуванні СХТБ при деяких гінекологічних захворюваннях.

**Мета дослідження:** з'ясувати взаємозв'язок порушень ендокринного, імунологічного гомеостазу з процесами проліферації, запалення, регуляторними і прозапальними цитокінами, маркерами морфогенезу в патогенезі СХТБ при гінекологічних захворюваннях.

**Матеріали та методи досліджень.** Обстежено 120 жінок з ГЕ у поєднанні з доброякісними захворюваннями геніталій ДЗГ (лейоміома матки, гіперплазія ендометрія, аденоміоз) в різних поєднаннях, та хронічним сальпінгітом і оофоритом (ХСО) - 90 жінок (2-а клінічна група) 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 «Дніпро-петровська медична академія МОЗ України». Проведено: загальноклінічні, гормональні дослідження. Для визначення рівнів цитокінів інтерлейкінів (IL) - 10, IL-6, туморнекротичного фактора- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) використовували набори реагентів для твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) закритого акціонерного товариства "Вектор Бест". Морфологічний аналіз включав гістологічне дослідження мікропрепаратів еутопічного ендометрію, забарвлених за стандартною методикою гематоксилином і еозином, та імуногістохімічне дослідження (на зрізах товщиною 4мкм відповідно до протоколів компанії-виробника TermoScientific (TS) (США) із використанням системи візуалізації Quanto та DAB Chromogen). Оцінювання гістологічної будови та одержаних імуногістохімічних реакцій проводилось за допомогою мікроскопу LeicaDM 2000 при збільшенні 100x, 400x, 1000x. 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 розцінювалось коричневе ядерне забарвлення, для первинних антитіл VEGF ab-1 (поліклон, TS, розведення 1:800), COX-2 (клон sp21, TS, розведення 1:100), NF (DAKO Cytomation) - мембранне та/чи цитоплазматичне забарвлення залозистого компоненту ендометрію. Характер експресії імуністохімічних маркерів аналізувався напівкількісним методом. Для Ki-67 підраховувався відсоток клітин із специфічним забарвленням із 100 клітин у не менш ніж 10 полях зору при збільшенні 400x [9]. З метою об'єктивізації больового синдрому використовувалася 10-бальна візуальна аналогова шкала (ВАШ) [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 (Stat Soft Inc., серійній № AGAR909E415822FA) та програмного пакету MedCalc Statistical Software trial version 17.4. (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2017).

**Основні результати дослідження.** Отримані результати свідчать про активну участь прозапальних і регуляторних цитокінів в реалізації хронічного больового синдрому як у 1-й клінічній групі при при GE в поєднанні з ДЗГ так і у пацієток у 2-ї групи з ХСО. В міру прогресування больового синдрому нами була відзначена тенденція до зниження протизапального цитокіну ІЛ-10 і підвищення ІЛ-6, TNF- $\alpha$  порівняно з пацієтками з безбольовим перебігом захворювання ( $p < 0,05$ ). Більш високі значення концентрацій прозапальних цитокінів відповідали більш високим балам інтенсивності больового синдрому за ВАШ, а TNF- $\alpha$  корелював з тривалістю больового анамнезу, що супроводжувались частими рецидивами захворювання та підвищеним рівнем тривожності та депресії в 1-й та 2-й групах.

Проведені клінічні дослідження рівня особистісної тривожності за шкалою Дж. Тейлора та рівня депресії за допомогою шкали Гамільтона в обох клінічних групах довели, що як рівень депресивного розладу, так і рівень особистісної тривожності у 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 неспихо-

тичні і психічні розлади ми можемо спостерігати. Виразність больового синдрому теж корелює прямим зв'язком середньої сили з рівнем особистісної тривожності та депресії, найвищі коефіцієнти кореляції спостерігаються у зазначених показників з оцінкою болю за ВАШ.

Отже у формуванні рівню болю при СХТБ прозапальні цитокіни відіграють більш значущу роль, впливаючи безпосередньо на ВАШ, порівняно з протизапальними, які порівняно з ними впливають на рівень болю опосередковано.

Морфологічна характеристика еутопічного ендометрія у жінок із СХТБ, при GE в поєднанні з ДЗГ включає в себе гіперпластичні зміни (порушення проліферації та гіперплазію без атипії); підвищення рівня експресії Ki-67 ( $p < 0,05$ ) та COX-2 ( $p < 0,05$ ), як одного з них, так і в комбінації між собою. Під час формування больового синдрому більше значення має активація залозистого епітелію за (ER, PGR, Ki-67, COX-2,) та стромі за PGR.

Щодо зв'язків з цитокінами, то визначено наявність статистично значущих прямих кореляцій COX-2 з ІЛ-6 ( $\rho=0,56$ ;  $p=0,001$ ) та TNF- $\alpha$  ( $\rho=0,43$ ;  $p=0,019$ ). З цитокінами також корелює експресія ER, визначено його прямий кореляційний зв'язок з ІЛ-10 ( $\rho=0,54$ ;  $p=0,002$ ) та ІЛ-6 ( $\rho=0,41$ ;  $p=0,024$ ).

За даними кореляційного аналізу ступінь виразності особистісної тривожності і депресії у жінок з ХСО (2-а група) корелював з наявністю спайкового процесу органів малого тазу – відповідні коефіцієнти рангової кореляції Спірмена  $\rho=0,44$  ( $p < 0,05$ ) та  $\rho=0,44$  ( $p < 0,05$ ); порушенням оваріально-менструального циклу (ОМЦ) – відповідно  $\rho=0,67$  ( $p < 0,05$ ) та  $\rho=0,55$  ( $p < 0,05$ ); виразністю больового синдрому за шкалою ВАШ –  $\rho=0,81$  ( $p < 0,05$ ). Тенденція до посилення тазового болю за шкалою ВАШ залежала від тривалості захворювання ( $\rho=0,52$ ;  $p < 0,05$ ), наявності спайкового процесу ( $\rho=0,33$ ;  $p < 0,05$ ) і порушень ОМЦ ( $\rho=0,72$ ;  $p < 0,05$ ).

Аналіз зв'язків рівня гонадотропних і стероїдних гормонів з клініко-анамнестичними характеристиками обстежених жінок показав, що найбільш чутно реагують на зміни, пов'язані з СХТБ такі гормони як естрадіол та пролактин. Тривалість СХТБ пов'язана з підвищенням рівня пролактину ( $\rho=0,41$ ;  $p < 0,05$ ) та зниженням рівня ЛГ ( $\rho=-0,34$ ;  $p < 0,05$ ) естрадіолу ( $\rho=-0,45$ ;  $p < 0,05$ ) та прогестерону ( $\rho=-0,33$ ;  $p < 0,05$ ).

З рівнем особистісної тривожності за шкалою Дж. Тейлора пов'язаний зворотнім кореляційним зв'язком естрадіол ( $\rho = -0,57$ ;  $p < 0,05$ ) та прямим зв'язком пролактин ( $\rho = 0,60$ ;  $p < 0,05$ ). Подібний напрямок та сила зв'язків ха-рактерні і для рівню депресії за шкалою Гамільтона.

Найбільшу кількість статистично значущих зв'язків виявлено для коефіцієнту TNF- $\alpha$ /IL-10, визначений нами як прозапальний індекс (ПІ): прямий середньої сили зв'язок з пролактіном ( $\rho = 0,53$ ;  $p < 0,05$ ); прямий слабкий зв'язок з кортизолом ( $\rho = 0,25$ ;  $p < 0,05$ ) та зворотній зв'язок середньої сили з естрадіолом ( $\rho = -0,44$ ;  $p < 0,05$ ).

Критичним рівнем цитокінів для підвищення ризику СХТБ виявилися: IL-10 >6,9 пг/мл, IL-6 >5,3 пг/мл, TNF- $\alpha$  >3,4 пг/мл

та TNF- $\alpha$ / IL-10 >0,484 вони підвищують ризик розвитку тяжкого больового синдрому відповідно в 12,67; 37,37; 31,24 та 4,07 разів.

**Висновки.** На підставі проведених досліджень виявлені статистично значущі кореляції які сприяють формуванню СХТБ : між цитокіновим балансом у бік прозапальної ланки та психоемоційним статусом, високими балами ВАШ, гормональними порушеннями, імуногістохімічними маркерами. Прогнозувати перебіг тяжкого СХТБ можна при отриманні значення ПІ >0,484, за даними ROC аналізу. Визначені особливості патогенезу СХТБ дозволяють створити патогенетично обумовлений системний підхід в лікуванні пацієнок з СХТБ різного генезу, шляхом індивідуалізації лікувально-реабілітаційної тактики.

### Список використаних джерел

1. Біостатистика / [В. Ф. Москаленко, О. П. Гульчій, М. В. Голубчиков та ін.]. – К: Книга плюс, 2009. – 184 с.
2. Дамиров М.М. Генитальный эндометриоз – болезнь активных и деловых женщин. – М.: БИНОМ, 2010.
3. Дубоссарская Ю.А. Синдром хронической тазовой боли на уровне междисциплинарного общения / Ю.А. Дубоссарская, З.М. Дубоссарская // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2013. – № 3 (67). С.5 - 16.
4. Кузнецова И.В. Хроническая тазовая боль // Акушерство и гинекология – 2013. – № 5. – С. 91-97.
5. Минутко В. П. Депрессия / В. П. Минутко. – М.: 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. Чернуха Г.Е. Хроническая тазовая боль: причины и последствия / Г.Е. Чернуха // Проблемы репродукции. – 2011 – №5. – С.83-89
8. Яроцкая Е.Л. Современные подходы лечению больных с тазовыми болями в клинике оперативной гинекологии. Дис...д-ра мед. н.аук, 2004
9. Urogenital pain–time to accept a new approach to phenotyping and, as a consequence, management / A.P. Baranowski, P. Abrams, R.E. Berger [et al.] // European urology. – 2008. – V. 53, №. 1. – P. 33-36.

Грек Л.П.

### ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО БАЛАНСА У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ

*Цель: определение взаимосвязи нарушений психологического статуса, эндокринного гомеостаза, маркеров морфогенеза- (ER, PGR, Ki-67, VEGF, COX-2, NF) с балансом про- и противовоспалительных интерлейкинов (IL-10, IL-6, TNF- $\alpha$ ) у пациенток с генитальным эндометриозом в сочетании с доброкачественной патологией гениталий – 120 пациенток (1-я клиническая группа) и хроническим сальпингитом, оофоритом (2-я клиническая группа), сопровождающейся синдромом хронической тазовой боли (СХТБ). Проведенный корреляционный анализ показал наличие сильных взаимосвязей между цитокинным балансом, показателями психостатуса, высокими балами ВАШ в обеих группах. Определено наличие статистически значимых прямых корреляций маркера COX-2 с IL-6, TNF- $\alpha$  в 1-й группе и пролактина с провоспалительным индексом (ПВИ) TNF- $\alpha$ /IL-10. По данным ROC анализа, прогнозировать высокий риск СХТБ мы можем при значениях ПВИ >0,484.*

**Ключевые слова:** синдром хронической тазовой боли, COX-2, пролактин, цитокины IL-10, IL-6, TNF- $\alpha$ ,

Грек Л.

### DIAGNOSTIC VALUE OF CYTOKINES BALANCE FOR WOMEN OF CHRONIC PELVIC PAIN

*Objective: is determination of correlation and violations of psychological status, endocrine homeostasis, morphological and immunohistochemical (markers ER, PGR, Ki-67, VEGF, COX-2, NF) with balance pro- and antiinflammatory cytokines (IL - 10, IL - 6, TNF- $\alpha$ ) for patients with a genital endometriosis in a combination with benign hormonal pathology of the genitals - 120 patients (1-th clinical group) and by a chronic inflammation of salpingitis and ovary (2-th clinical group), with the chronic pelvic pain (CPP). The conducted cross-correlation analysis showed the presence of strong intercommunications between cytokines balance, indexes of psychical status by high points VAS in both groups. A presence is certain statistically meaningful direct correlations of marker of COX-2 with IL-6, TNF- $\alpha$  in a 1-th group and prolactin with the proinflammatory index (PI) of TNF- $\alpha$  / IL-10. From data of ROC of analysis, to forecast the high risk of CHTB we can at value PI >0,484*

**Key words:** chronic pelvic pain, COX-2, prolactin, cytokines IL-10, IL-6, TNF- $\alpha$ .