

## ПРОГНОЗУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ТАЗОВОГО БОЛЮ ТЯЖКОГО СТУПЕНЯ ПРИБІНЕКОЛОГІЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро)

Mila\_Grek@3g.ua

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дана наукова публікація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології ДЗ «ДМА» «Збереження та покращення репродуктивного здоров'я жінок після комплексного лікування проліферативних захворювань геніталій на підставі доказової медицини», державний реєстраційний № 0114U009599.

**Вступ.** Адаптаційні можливості організму жінки визначаються характером інтеграції нервової, ендокринної та імунної систем, що забезпечують оптимальну гомеостатичну рівновагу. Дослідження даної взаємодії особливо важливе при такому соціально значущому та клінічно важливому патологічному процесі, як хронічний тазовий біль (ХТБ), який часто зустрічається при поширених гінекологічних захворюваннях таких як запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ), генітальний ендометріоз (ГЕ) в поєднанні з іншими доброякісними гормонозалежними захворюваннями геніталій (ДГЗГ). Його частота при ГЕ сягає 71-87 % [1,2]. Результати сучасних досліджень свідчать про роль центральної нервової системи, гуморально-ендокринних взаємозв'язків що супроводжується підвищеною продукцією цитокінів та факторів росту в перитонеальній рідині, та можуть впливати на больовий поріг при ХТБ [3,4,5,6]. Як відомо, підвищений рівень факторів зросту та інтерлейкінів – ІЛ-10, ІЛ-6, TNF- $\alpha$ , сприяють активації механізмів місцевого запального процесу і можуть регулювати проліферацію нервових клітин периферичної сенситизації до емоційних і поведінкових проявів [7,8,9,10]. Запальна реакція в організмі нерозривно пов'язана з імунною відповіддю. Імунологічна теорія пояснює рецидиви запальних захворювань органів малого таза, походження генітального ендометріозу та інших проліферативних захворювань матки в результаті порушень клітинної імунної відповіді, що припускає проліферацію ектопічної ендометріоїдної тканини та призводить до підсилення больового синдрому [7,11]. Хронічний тазовий біль має величезні емоційні, фізичні та соціально-економічні наслідки, як для жінок, так і для її сім'ї та суспільства в цілому [1,12]. Вищезазначені факти визначили доцільність розробки вірогідних критеріїв прогнозу хронічного тазового болю що дозволить своєчасно визначити групи ризику, а також призначити персоналізовану медикаментозну терапію.

При діагностиці ХТБ та його подальшому лікуванні для об'єктивізації клінічної картини дуже важливим є оцінка рівню болю у жінок. Досить чутливим методом кількісної оцінки ступеня вираженості болю є візуальна аналогова шкала (ВАШ) (Visual Analogue Scale (VAS)), найбільш поширена та пристосована для вимірювання болю у клінічній практиці при гінекологічних захворюваннях [13].

**Мета дослідження:** на підставі патофізіологічної ролі цитокінів розробити модель прогнозування хронічного тазового болю важкого ступеня (7 балів та вище за ВАШ) при запальних захворюваннях органів малого таза та генітальному ендометріозі у поєднанні з іншими ДГЗГ.

**Об'єкт і методи дослідження.** Загалом було обстежено 210 жінок із гінекологічною патологією: ЗЗОМТ (хронічний сальпінгіт та оофорит, хронічний ендометрит, тазові перитонеальні спайки) – група I; генітальним ендометріозом у поєднанні з іншими ДГЗГ (лейоміома матки, гіперплазія ендометрія (без атипії) /порушення проліферації) – група II.

Пацієнтки знаходилися на лікуванні в гінекологічному відділенні КЗ «Дніпровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської ради, що є клінічною базою кафедри акушерства, гінекології і перинатології ДЗ «ДМА МОЗ України». При проведенні обстежень додержувалися біоетичних принципів. Пацієнтки, яких було включено у загальну вибірку, надали письмову згоду щодо участі у дослідженні.

Усім обстеженим з метою об'єктивізації больового синдрому, визначали виразність тазового болю за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою. Виразність тазового болю у обстежених жінок коливалася від 1 до 10 балів за ВАШ, складаючи у середньому  $7,62 \pm 0,23$  бали ( $M \pm m$ ) у I групі та  $7,86 \pm 0,22$  бали у II групі, без статистично значущих розбіжностей між групами ( $p=0,452$ ). Використовувалися клінічні, інструментальні, лабораторні, психологічні та математично-статистичні методи дослідження.

Для визначення рівнів цитокінів: інтерлейкінів (ІЛ)-10, ІЛ-6, туморнекротичного фактора- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) використовували набори реагентів для твердофазного імуноферментного аналізу закритого акціонерного товариства «Вектор Бест». У якості групи контролю виступали практично здорові жінки донори ( $n=15$ ).

Статистичну обробку проводили за допомогою програми STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA) та програмного пакету MedCalc Statistical Software trial version 18.11.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2018), який використовували для проведення ROC-аналізу (Receiver Operating Characteristic curve analysis).

Перевірка гіпотези нормальності розподілу кількісних ознак проводилася за критерієм Шапіро-Уїлка, перевірка рівності дисперсій – за критерієм Фішера (F). Оцінка достовірності відмінностей середніх для кількісних ознак з нормальним розподілом проводилася за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA, множинні апостеріорні порівняння проводилися з поправкою Шеффе.

Проводився кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів лінійної кореляції Пірсона ( $r$ ); простий

логістичний регресійний аналіз з розрахунком показника відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ) та множинний логістичний регресійний аналіз; ROC-аналіз з розрахунком стандартних операційних характеристик та площі під ROC кривою, яку оцінювали відповідно до шкали: 0,9-1,0 – відмінні прогностичні характеристики, 0,8-0,9 – дуже добрі, 0,7-0,8 – добрі, 0,6-0,7 – середні, 0,5-0,6 – незадовільні [14].

Критичне значення рівня статистичної значимості (р) для всіх видів аналізу приймалося <5% (р<0,05).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Враховуючи провідну роль у прогресуванні хронічного тазового болю (ХТБ) запальної відповіді імунної системи, було досліджено рівень цитокінів (інтерлейкінів ІЛ-10, ІЛ-6, TNF-α) у обстежених жінок (табл. 1).

Таблиця 1.

**Середні показники цитокінового профілю у обстежених жінок**

Середні показники, M±m	I група (n=90)	II група (n=120)	Контроль (n=15)	р
ІЛ-10 (пг/мл)	6,05±0,35	8,20±0,49	4,55±0,24	p<0,001 p <sub>I-II</sub> =0,002 p <sub>I-K</sub> =0,010 p <sub>II-K</sub> =0,467
ІЛ-6 (пг/мл)	6,34±0,67	5,78±0,53	1,29±0,06	p=0,008 p <sub>I-II</sub> =0,790 p <sub>I-K</sub> =0,019 p <sub>II-K</sub> =0,008
TNF-α (пг/мл)	5,50±0,57	5,60±0,54	1,50±0,11	p=0,004 p <sub>I-II</sub> =0,992 p <sub>I-K</sub> =0,006 p <sub>II-K</sub> =0,005
TNF-α/ІЛ-10	1,24±0,14	0,85±0,09	0,36±0,05	p<0,001 p <sub>I-II</sub> =0,048 p <sub>I-K</sub> <0,001 p <sub>II-K</sub> <0,001

**Примітки.** р – розбіжності за ANOVA, попарні порівняння за критерієм Шеффе:

p<sub>I-II</sub> – розбіжності між I та II групами,

p<sub>I-K</sub> – розбіжності між I групою та контролем,

p<sub>II-K</sub> – розбіжності між II групою та контролем.

Середній рівень ІЛ-10, що зменшує проінфламаторну активність цитокінового каскаду, у сироватці крові жінок групи I склав 6,05±0,35 (M±m) пг/мл, що статистично суттєво менше порівняно з хворими II групи – 8,20±0,49 пг/мл (р=0,002). Рівень прозапального цитокіну ІЛ-6 був, навпаки, вищим у I групі, порівняно з II групою без статистично значущих розбіжностей між ними (р=0,790). Обстежені хворі жінки мали суттєво вищі значення ІЛ-6 та TNF-α порівняно з контролем (р<0,01).

Найбільш виражена протизапальна активність ІЛ-10 спостерігалася у пацієнток II групи (ГЕ у поєднанні з іншими ДГЗГ) із ХТБ за ВАШ 7-10 балів, з перебігом тазового болю до 3-х років – 14,47±1,1 пг/мл, при довготривалому перебігу ХТБ (від 4 до 6 років) відбувалося виснаження протизапального ІЛ-10 та статистично значуще зменшення його рівня – 8,15±0,8 пг/мл (р<0,05). Також статистично значущі розбіжності спостерігалися між рівнями ІЛ-10 у пацієнток з вираженим тазовим болем за ВАШ (7-10 балів) у хворих II групи (ГЕ у поєднанні з ДГЗГ): 11,59±0,86 пг/мл при ВАШ 7-10 балів порівняно з хворими з рівнем ВАШ у 4-6 балів – 4,90±0,38 пг/мл (р<0,001).

Рівень прозапальних цитокінів ІЛ-6 та TNF-α був суттєво вищим у пацієнток з ГЕ у поєднанні з іншими ДГЗГ при важкому ступені ХТБ з перебігом тазового болю понад 4-х років порівняно з іншими хворими II групи (р<0,001).

Пацієнтки II групи з короткотривалим ХТБ відрізнялися від хворих з довготривалим інтенсивним проявом ХТБ за TNF-α – 11,67±2,15 пг/мл у порівнянні з 7,18±0,56 пг/мл (р<0,05).

Коефіцієнт співвідношення (прозапальний індекс – ПІ) між TNF-α /ІЛ-10 складав у I групі 1,24±0,14 у II групі – 0,85±0,09, що суттєво більшим було за контроль в обох групах (р<0,001). Інтенсифікація прогресування тазового болю відбувалася переважно шляхом активації прозапального каскаду цитокінів та зниженням протизапального.

Визначено, що цитокіни корелюють між собою: ІЛ-10 мав прямий помірний кореляційний зв'язок з ІЛ-6 (за парними коефіцієнтами кореляції Пірсона – r=0,51; р<0,001); прямий слабкий з TNF-α (r=0,24; р=0,012); зворотній слабкий з ПІ (r=-0,29; р=0,002). TNF-α, окрім ІЛ-10, мав прямий наближений до сильного кореляційний зв'язок з TNF-α/ІЛ-10 (r=0,69; р=0,002).

Аналіз зв'язків рівня цитокінів з характеристиками больового синдрому в усіх обстежених жінок з ХТБ показав, що між рівнями цитокінів та ВАШ існує статистично значущий зв'язок, який найбільшою мірою притаманний TNF-α (r=0,53; р=0,001) та ПІ (r=0,49; р=0,001). Тривалий ХТБ пов'язаний з підвищенням рівня прозапальних цитокінів та зі зниженням протизапального ІЛ-10 (зворотній кореляційний зв'язок: r=-0,17; р=0,048). Це свідчить, що ці показники клінічної активності запалення є досить об'єктивними критеріями, що відображають стан тяжкості пацієнтки та ступінь больового синдрому (табл. 2).

Таблиця 2.

**Кореляційні зв'язки рівня цитокінів з характеристиками больового синдрому за ВАШ у обстежених жінок**

Рівень цитокінів	I група (n=90)		II група (n=120)		Усі обстежені (n=210)	
	r	p	r	p	r	p
ІЛ-10	-0,40	0,001	0,30	0,001	-0,17	0,048
ІЛ-6	0,14	0,204	0,37	<0,001	0,27	0,001
TNF-α	0,54	0,001	0,52	<0,001	0,53	0,001
TNF-α/ІЛ-10	0,70	0,001	0,31	0,001	0,49	0,001

**Примітка.** r – коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона.

З огляду на підтверджену патофізіологічну роль цитокінів у формуванні системних порушень в обох клінічних групах, було створено прогностичну модель виникнення ризику важкого больового синдрому.

На попередньому етапі створення моделі за даними ROC аналізу визначалася здатність цитокінів щодо прогнозу хронічного тазового болю важкого ступеня (7 балів та вище за ВАШ). За оптимальною точкою відсікання (ТВ) ROC-кривої визначалося порогове прогностичне значення цитокінів для прогнозування високого рівню больового синдрому за ВАШ, яке використовувалося у якості критичного рівня для розрахунку відношення шансів (табл. 3).

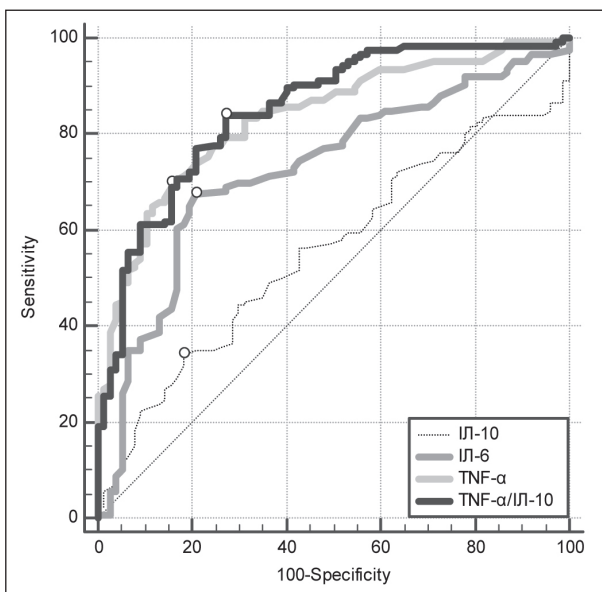
**Характеристики цитокінів для прогнозу високого ступеня болювого синдрому за ВАШ (7-10 балів) у обстежених жінок з ХТБ**

Показники	Se, %	Sp, %	AUC	95 % ДІ AUC	ТВ	ВШ відносно точки відсікання		
						ВШ	95 % ДІ	p
I група (n=90)								
ІЛ-10	71,43	69,09	0,744	0,636-0,852	<5,4	5,59	2,20-14,16	<0,001
ІЛ-6	77,14	65,45	0,693	0,580-0,806	>4,8	6,39	2,44-16,79	<0,001
TNF-α	74,29	78,18	0,805	0,710-0,900	>4,7	10,35	3,84-27,92	<0,001
TNF-α/ ІЛ-10	85,71	80,00	0,901	0,838-0,964	>0,72	21,5	6,86-67,41	<0,001
II група (n=120)								
ІЛ-10	86,36	66,67	0,809	0,725-0,877	<6,9	12,67	4,68-34,29	<0,001
ІЛ-6	86,36	85,51	0,917	0,850-0,961	>5,3	37,37	12,55-111,27	<0,001
TNF-α	93,18	69,57	0,856	0,778-0,915	>3,4	31,24	8,69-112,30	<0,001
TNF-α/ ІЛ-10	90,91	75,36	0,891	0,539-0,723	>0,42	23,86	8,10-70,27	<0,001
Усі обстежені жінки I та II групи (n=210)								
ІЛ-10	25,32	96,77	0,578	0,492-0,664	<12,6	1,32	0,57-3,07	0,519
ІЛ-6	82,28	75,81	0,815	0,752-0,877	>5,2	8,56	4,46-16,40	<0,001
TNF-α	75,95	79,84	0,834	0,775-0,892	>5,1	12,50	6,35-24,62	<0,001
TNF-α/ ІЛ-10	92,41	78,55	0,879	0,834-0,924	>0,41	25,55	10,25-63,70	<0,001

**Примітки.** Se – Sensitivity – чутливість;  
Sp – Specificity – специфічність;  
AUC – Area Under Curve – площа під ROC-кривою;  
ТВ – оптимальна точка відсікання (optimal cut-off point).

За даними ROC аналізу, критичним рівнем цитокінів для прогнозування підвищення ризику розвитку СХТБ важкого ступеня при вище зазначеній гінекологічній патології виявилися: ІЛ-6>5,2 пг/мл, TNF-α>5,1 пг/мл та ПІ>0,41. При цьому рівні цитокінів шанси розвитку тяжкого СХТБ зростають серед усіх обстежених відповідно у 8,56 (95 % ДІ 4,46 – 16,40); 12,50 (95 % ДІ 6,35 – 24,62) та 25,55 (95 % ДІ 10,25 – 63,70) разів.

Найбільшу площу під ROC-кривою і відповідно найкращі операційні характеристики щодо прогнозу хронічного тазового болю важкого ступеня (7 балів та вище за ВАШ) має прозапальний індекс TNF-α/ІЛ-10: AUC=0,901 (95 % ДІ 0,838 – 0,964) при ЗЗОМТ; AUC=0,891 (95 % ДІ 0,539 – 0,723) при ГК у поєднанні



**Рис. 1.** Порівняння ROC кривих використання цитокінів для прогнозу високого ступеня болювого синдрому за ВАШ (7-10 балів) у обстежених жінок з гінекологічною патологією.

з ДГЗГ; AUC=0,879 (95 % ДІ 0,834 – 0,924) при всіх досліджених гінекологічних патологіях.

Попарне порівняння ROC кривих цитокінів між собою (рис. 1) показало наявність суттєвих розбіжностей (p<0,01) щодо прогностичної здатності відносно болювого синдрому за ВАШ 7 балів та вище між ПІ та ІЛ-6 і ІЛ-10. Не виявлено статистично значущої різниці при порівнянні ROC кривих TNF-α та ПІ (p>0,05).

Враховуючи вищезазначені найкращі прогностичні характеристики прозапального індексу TNF-α/ІЛ-10, побудоване логістичне регресійне рівняння використання ПІ для прогнозу високого ступеня болювого синдрому за ВАШ (7-10 балів) у обстежених жінок з гінекологічною патологією:

$$y = \exp(-2,270 + (2,299) \times x) / (1 + \exp(-2,270 + (2,299) \times x)), \text{ де}$$

y – результат: теоретична

вірогідність високого рівню болювого синдрому за ВАШ (7 балів та вище) у обстежених жінок (1 – важкий болювий синдром у 7-10 балів за ВАШ, 0 – відсутність / низький рівень болювого синдрому – до 4-х балів за ВАШ);

-2,270 – вільний член рівняння регресії;

2,299 – регресійний коефіцієнт рівняння;

x – конкретне значення TNF-α/ІЛ-10.

Якщо розрахована ймовірність за рівнянням матиме значення менше 0,5, то можна припустити, що подія не настане (відсутність болювого синдрому важкого ступеню); в іншому випадку (ймовірність більше 0,5) передбачається настання важкого болювого синдрому (за ВАШ 7 балів та вище).

Оцінка рівняння логістичної регресії за значенням Хі-квадрат (χ<sup>2</sup>) показала його адекватність: χ<sup>2</sup>=86,94 (p<0,001). Частка вірного передбачення фактичної приналежності пацієнта до тієї чи іншої групи склала 79,31 %, що вказує на високу узгодженість реального розподілу спостережень та розподілу на підставі рівняння логістичної регресії. За скоригованим відношенням шансів для індексу TNF-α/ІЛ-10 визначено, що на кожен одиницю збільшення прозапального індексу TNF-α/ІЛ-10 шанс розвитку високого рівню болювого синдрому за ВАШ зростає в 9,96 разів (95 % ДІ 4,85 – 20,46).

За формою ROC кривої і площі під нею (AUC) проводилася оцінка прогностичної точності рівняння логістичної регресії. Рівняння логістичної регресії має відмінні операційні характеристики (рис. 2) – чутливість 95,5 %, специфічність 97,1 %, площа під ROC кривою – 0,991 (95 % ДІ 0,952 – 1,000), p<0,001.

**Висновки.** В результаті проведеного дослідження з'ясовано патофізіологічну роль інтерлейкінів у процесі хронізації та підвищенні ступеню тазового болю у хворих на гінекологічну патологію (ЗЗОМТ та ГЕ у поєднанні з іншими ДГЗГ), що полягала у активації



прозапальної ланки регуляції (ІЛ-6, TNF-α) та пригніченні протизапальної (ІЛ-10).

За даними ROC аналізу, прогнозувати підвищений ризик важкого больового синдрому у жінок з ЗЗОМТ ми можемо при отриманні значення прозапального індексу TNF-α/ІЛ-10 (ПІ)>0,72, у жінок з ГЕ в поєднанні з ДГЗГ при ПІ>0,42, загалом у жінок I та II групи при ПІ>0,41. При цьому рівні цитокінів шанси розвитку тяжкого СХТБ зростають серед усіх обстежених у 25,55 разів (95 % ДІ 10,25 – 63,70).

Отримано рівняння логістичної регресії прогнозу хронічного тазового болю важкого ступеня (7 балів та вище за ВАШ) при запальних захворюваннях органів малого таза та генітальному ендометріозі у поєднанні з ДГЗГ на підставі рівня прозапального індексу TNF-α/ІЛ-10. Згідно логістичної прогностичної моделі, на кожну одиницю збільшення ПІ шанс розвитку високого ступеню больового синдрому зростає у 9,96 разів (95 % ДІ 4,85 – 20,46).

Отримане рівняння логістичної регресії має відмінні операційні характеристики: чутливість складає 95,5 %, специфічність – 97,1 %, площа під ROC кривою – 0,991 (p<0,001). Статистична оцінка рівнян-

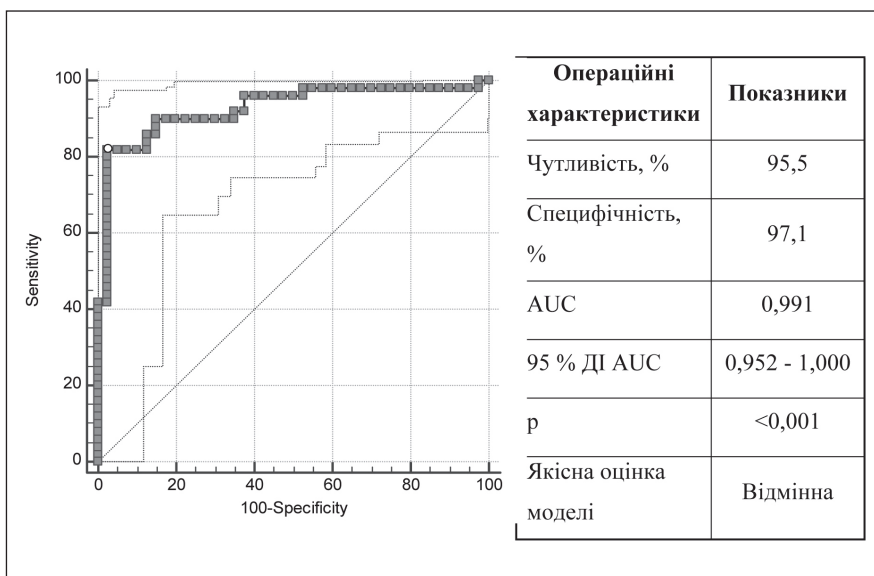


Рис. 2. Операційні характеристики, за даними ROC-аналізу прогнозування на підставі логістичного регресійного рівняння, важкого ступеня хронічного тазового болю (за ВАШ 7-10 балів) зумовленого запальними захворюваннями органів малого таза, генітальним ендометріозом у поєднанні ДГЗГ.

ня логістичної регресії показала його адекватність:  $\chi^2=86,94$  (p<0,001).

**Перспективи подальших досліджень.** Встановлена доцільність визначення цитокінового статусу у пацієнток з тазовим болем, що вимагає розробки нових алгоритмів прогнозування та моніторингу хронізації тазового болю тяжкого ступеня при гінекологічних захворюваннях (ЗЗОМТ та ГЕ у поєднанні з іншими ДГЗГ), що сприяє поліпшенню якості життя цього поширеного контингенту гінекологічних хворих.

### Література

- Danilov AB. Biopsihosocial'naja koncepcija boli. Manage pain. 2013;1:7-11. [in Russian].
- Bloski T, Pierson R. Endometriosis and Chronic Pelvic Pain: Unraveling the Mystery Behind this Complex Condition. Nurs Womens Health. 2008;12(5):382-95.
- Dubossarskaja ZM, Dubossarskaja JuA. Reprodukivnaja jendokrinologija (perinatal'nye, akusherskie i ginekologicheskie aspekty): uchebno-metodicheskoe posobie. Dnepropetrovsk: Lira LTD; 2008. 415 s. [in Russian].
- Kuznecova IV. Hronicheskaja tazovaja bol' – zhenskaja problema. Ginekologija. 2017;3:62-7. [in Russian].
- Levey KA. Avoiding «shotgun» treatment: new thoughts on endometriosis associated pelvic pain. OBG Management. 2015;27(5):40-4.
- Morotti M, Vincent K, Brawn J, Zondervan KT, Becker CM. Peripheral changes in endometriosis-associated pain. Hum Reprod Update. 2014 Sep-Oct;20(5):717-36. DOI: 10.1093/humupd/dmu021
- Jarmolinskaja MI. Citokinovyyj profil' peritoneal'noj zhidkosti i perifericheskoj krovi bol'nyh s naruzhnyj genital'nyj endometriojom. Zhurnal akusherstva i zhenskijh boleznej. 2008;57(3):30-4. [in Russian].
- Kryzhanovskij GN. Nejroimmunojendokrinnye vzaimodejstvija v norme i patologii. Moskva: Medkniga; 2010. 287 s. [in Russian].
- Luckow Invitti A, Schor E, Martins Parreira R, Kopelman A, Kamergorodsky G, et al. Inflammatory cytokine profile of co-cultivated primary cells from the endometrium of women with and without endometriosis. Mol Med Rep. 2018;18(2):1287-96.
- Young VJ, Ahmad SF, Duncan WC, Horne AW. The role of TGF-β in the pathophysiology of peritoneal endometriosis. Hum Reprod Update. 2017 Sep 1;23(5):548-59. DOI: 10.1093/humupd/dmx016
- Smorgick N, Marsh CA, As-Sanie S, Smith YR, Quint EH. Prevalence of pain syndromes, mood conditions, and asthma in adolescents and young women with endometriosis. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2013 Jun;26(3):171-5.
- Tripoli TM, Sato H, Sartori MG, de Araujo FF, Girão MJ, Schor E. Evaluation of quality of life and sexual satisfaction in women suffering from chronic pelvic pain with or without endometriosis. J Sex Med. 2011 Feb;8(2):497-503. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01976.x
- Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? Hum Reprod Update. 2015 Jan-Feb;21(1):136-52. DOI: 10.1093/humupd/dmu046
- Šimundić AM. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. EJJFCC. 2009;19(4):203-11.

### ПРОГНОЗУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ТАЗОВОГО БОЛЮ ТЯЖКОГО СТУПЕНЯ ПРИ ГІНЕКОЛОГІЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ Дубоссарська З. М., Грек Л. П., Крячкова Л. В.

**Резюме.** Враховуючи доведену патофізіологічну роль цитокінів, на підставі рівняння логістичної регресії, у роботі розроблено модель прогнозування хронічного тазового болю важкого ступеня (7 балів та вище за ВАШ) при запальних захворюваннях органів малого таза та генітальному ендометріозі у поєднанні з доброякісними гормонозалежними захворюваннями геніталій.

Визначено, що до найбільш прогностично здатних функціональних показників про- і протизапальних інтерлейкінів (ІЛ – 10, ІЛ – 6, TNF -α) відноситься прозапальний індекс TNF-α/ІЛ-10. Згідно логістичної прогно-

тичної моделі, на кожну одиницю його збільшення шанс розвитку високого ступеню больового синдрому зростає у 9,96 разів (95 % ДІ 4,85 – 20,46).

**Ключові слова:** хронічний тазовий біль, запальні захворювання органів малого тазу, генітальний ендометріоз, прогностична модель.

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ПРИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Дубоссарская З. М., Грек Л. П., Крячкова Л. В.

**Резюме.** Учитывая доказанную патофизиологическую роль цитокинов, на основании уравнения логистической регрессии, в работе разработана модель прогнозирования хронической тазовой боли тяжелой степени (7 баллов и выше по ВАШ) при воспалительных заболеваниях органов малого таза и генитальном эндометриозе в сочетании с доброкачественными гормонозависимыми заболеваниями гениталий.

Установлено, что наиболее прогностическим среди функциональных показателей про- и противовоспалительных интерлейкинов (IL – 10, IL – 6, TNF – $\alpha$ ) относится провоспалительный индекс TNF- $\alpha$ /ИЛ-10. Согласно логистической прогностической модели, на каждую единицу его увеличения, шанс развития высокой степени болевых синдромов возрастает в 9,96 раз (95 % ДИ 4,85 – 20,46).

**Ключевые слова:** хроническая тазовая боль, воспалительные заболевания органов малого таза, генитальный эндометриоз, прогностическая модель.

### PREDICTION OF CHRONIC PELVIC PAIN OF SEVERE DEGREE IN GYNECOLOGICAL PATHOLOGY

Dubossarskaya Z., Grek L., Kryachkova L.

**Abstract.** The relevance of the study is due to the pathophysiological role of cytokines in the activation mechanisms of the local inflammatory response, peripheral sensitization, emotional and behavioral manifestations of chronic pelvic pain caused by inflammatory diseases of the pelvic organs, genital endometriosis. This requires the development of new algorithms for the prediction and monitoring of chronic pelvic pain of severe degree chronic in these diseases.

*The aim of our study:* based on the pathophysiological role of cytokines, to develop a model of prediction of chronic pelvic pain of severe degree (7 points and above VAS) in inflammatory diseases of the pelvic organs and genital endometriosis in combined with benign genital diseases.

*Object and methods:* 210 women with gynecological pathology were examined: 90 patients with inflammatory diseases of the pelvic organs (group I); 120 patients with genital endometriosis in combined with benign genital diseases (group II). Clinical, instrumental, laboratory, psychological and mathematical-statistical methods of research were used. The severity of pelvic pain was determined by a 10-point visual analog scale.

Statistical processing was performed using relevant statistical methods (ANOVA, correlation, simple and multiple logistic regression and ROC analyzes) using the STATISTICA 6.1 program (StatSoftInc., Serial No. AGAR909E415822FA) and the MedCalc Statistical Software trial version 18.11.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2018).

*Research results and their discussion.* It was determined that the pro-inflammatory index TNF- $\alpha$  / IL-10 (PI) is one of the most prognostically significant functional indicators of pro- and anti-inflammatory interleukins (IL-10, IL-6, TNF- $\alpha$ ). The best prognostic characteristics were determined for the pro-inflammatory index TNF- $\alpha$  / IL-10. A logistic regression equation of using pro-inflammatory index for predicting a high degree of CPP for VAS (7-10 points) in the surveyed women with gynecologic pathology:  $y = \exp(-2.270 + (2.299) \times x) / (1 + \exp(-2.270 + (2.299) \times x))$ , where y is the result: theoretical probability of a high level of CPP for VAS (7 points and above) in the examined women (1 – severe pain syndrome in 7-10 points in VAS, 0 – absence / low level of pain syndrome – up to 4 points in VAS); x – specific value of TNF- $\alpha$  / IL-10.

The logistic regression equation has excellent operational characteristics; evaluation of the logistic regression equation showed its adequacy:  $\chi^2 = 86,94$  ( $p < 0,001$ ).

*Conclusions.* The study established the pathophysiological role of interleukins in the process of enhancing and chronic pelvic pain in patients with pelvic inflammatory diseases and with genital endometriosis. According to the logistic prognostic model, for each unit of its increase the chance of developing a high degree of CPP increases by 9.96 times (95% CI 4.85–20.46), which proves the expediency of determining the cytokine status in patients with pelvic pain.

**Key words:** chronic pelvic pain, inflammatory diseases of the pelvic organs, genital endometriosis, prognostic model.

Рецензент – проф. Громова А. М.  
Стаття надійшла 07.01.2019 року