

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

**ГРЕК ЛЮДМИЛА ПРОКОФІЇВНА**



УДК 618.13 /.14-008.6-036.1-071.4-092-07-08:615.8

**СИНДРОМ ХРОНІЧНОГО ТАЗОВОГО БОЛЮ: ЕТІОПАТОГЕНЕЗ,  
ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державному закладі «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

**Науковий консультант:**

доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України,  
**Дубоссарська Зінаїда Михайлівна**, ДЗ «Дніпропетровська медична академія»,  
професор кафедри сімейної медицини ФПО.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Жук Світлана Іванівна**, Національна  
медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України,  
завідувач кафедри акушерства, гінекології та медицини плоду;

член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук,  
професор **Венцківський Борис Михайлович**, Національний  
медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України,  
професор кафедри акушерства та гінекології №1;

доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України  
**Грищенко Ольга Валентинівна**, Харківська медична академія післядипломної  
освіти, завідувач кафедри перинатології, акушерства та гінекології.

Захист відбудеться « 28 » грудня 2019 р. о 12<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої  
вченої ради Д 26.613.02 при Національній медичній академії післядипломної освіти  
імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національної медичної академії  
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ,  
вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий « 27 » листопада 2019 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор медичних наук, доцент



О. А. Галушко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Сучасний етап соціально-економічного розвитку України впливає на умови існування жінки, окрім позитивного загальносуспільного значення, надає на неї й певний негативний вплив, пов'язаний зі значним фізичним, психоемоційним та стресорним навантаженням на організм (Корнацька А. Г., 2015; Грищенко О. В., 2016; Подольский В. В. 2016). Високий рівень соціальної напруги, зниження адаптаційних механізмів жіночого організму у стресорних умовах є підставою для формування інтегративної біопсихосоціальної моделі хронізації болю, як однієї з найбільш значущих медико-соціальних проблем (Данилов А. Б., 2013; Венцьківський Б. М., 2013). Збереження і зміцнення жіночого здоров'я залишаються актуальною проблемою, яка потребує вирішення на національному рівні (Гойда Н. Г., 2011; Каминський В. В., 2015). Хронічний тазовий біль займає особливе місце серед різноманіття клінічних проявів гінекологічних захворювань і розглядається більшістю дослідників як один з провідних симптомів генітального ендометріозу, лейоміоми матки, хронічного сальпінгіту, оофориту, спайкового процесу органів малого таза (Вдовиченко Ю. П., 2011; Татарчук Т. Ф., 2013; Пирогова В. І., 2015; Дубоссарська З. М., 2016).

Тривале існування хронічного тазового болю сприяє дезорганізації центральних механізмів регуляції специфічних функцій жіночого організму, змінює психіку, поведінку, імунологічні фактори та є фізичною й емоційною складовою здоров'я жінки (Жук С. І., 2015; Радзинський В. Є., 2015; Champaneria R. і спів., 2016).

Патогенетичні аспекти хронічного тазового болю при різних гінекологічних захворюваннях на сучасному етапі залишаються предметом досліджень як вітчизняних, так і закордонних науковців (Адамян Л. В., 2015; Ночвіна О.А. 2015; Оразов М. Р., 2016; Charpon C., 2012; Hansen E. R. і спів., 2014;).

З'являється все більше доказів того, що при генітальному ендометріозі, запальних захворюваннях органів малого таза в основі генерації болю на усіх етапах його передачі лежить тісна взаємодія між периферичним прозапальним мікрооточенням, тазовими нервами і центральною нервовою системою (Morotti M., 2014; Chiantera V., 2017). Проте не уточнені патофізіологічні механізми взаємодії молекулярно-біологічних факторів морфогенезу, медіаторів запалення з ендокринними, психоемоційними порушеннями у перебігу хронічного тазового болю, що необхідно враховувати при диференційно-діагностичних і лікувальних підходах у пацієнок з запальними захворюваннями органів малого таза, генітальним ендометріозом у поєднанні з лейоміомою матки, гіперплазією ендометрія, які характеризуються переважанням поєданого ураження ендометрія, а також не розроблені вірогідні критерії формування хронічного тазового болю, що дозволило б своєчасно визначати групи ризику і призначати персоналізовану медикаментозну терапію.

**Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної

освіти Державного закладу «Дніпропетровська медична академія» Міністерства охорони здоров'я України».

Дисертація виконана в межах науково-дослідної роботи кафедри «Розробка тактики ведення пацієток з порушеннями репродуктивного гомеостазу у віковому аспекті на підставі патофізіологічних механізмів впливу стероїдних гормонів на організм жінки з позиції доказової медицини» (державний реєстраційний номер 0106U001589; термін виконання 2006-2009 рр.), а також науково-дослідної роботи «Збереження та покращення репродуктивного здоров'я та якості життя жінок після комплексного лікування проліферативних захворювань геніталій на підставі доказової медицини» (державний реєстраційний номер 0111U009599; термін виконання 2011-2013 рр.).

**Мета дослідження:** створення патогенетично обумовленого системного підходу для підвищення ефективності лікування жінок з хронічним тазовим болем на підставі вивчення морфогенезу еутопічного ендометрія, патофізіологічної ролі регуляторних і прозапальних цитокінів, гормональних співвідношень, психоособистісних характеристик досліджуваних хворих.

Для реалізації поставленої мети було запропоновано наступні завдання:

1. Визначити вплив вегетативно-невротичних проявів, психо-особистісних чинників у виникненні хронічного тазового болю при запальних захворюваннях органів малого таза, генітальному ендометріозі в поєднанні з лейоміомою матки, патологією ендометрія (ретроспективне і проспективне дослідження).

2. Проаналізувати особливості цитокінового профілю з метою визначення ролі проінфламаторних механізмів в патогенезі хронічного тазового болю при досліджуваних гінекологічних захворюваннях.

3. З'ясувати патофізіологічну роль цитокінів (інтерлейкінів IL-10, IL-6, TNF- $\alpha$ ) з системними порушеннями у процесі хронізації тазового болю при запальних захворюваннях органів малого таза, генітальному ендометріозі в поєднанні з іншими проліферативними захворюваннями геніталій.

4. Провести аналіз гормонального профілю у жінок в залежності від тривалості та інтенсивності тазового болю.

5. Дослідити проліферативну та запальну активність залозистого та стромального компонентів еутопічного ендометрія, наявність в ньому нервових волокон як механізмів формування хронічного тазового болю при генітальному ендометріозі в поєднанні з лейоміомою матки, гіперплазією ендометрія.

6. Встановити взаємозв'язок між маркерами морфогенезу – експресією рецепторів естрогенів (ER) і прогестерону (PGR), індексу проліферації (PI) – Ki-67, циклооксигенази-2 (COX-2), васкулоендотеліального фактору росту (VEGF) в еутопічному ендометрії та цитокіновим статусом в патогенезі хронічного тазового болю у пацієток з генітальним ендометріозом в поєднанні з лейоміомою матки, гіперплазією ендометрія.

7. Надати оцінку ролі коморбідної патології в процесі хронізації тазового болю у досліджуваних хворих.

8. Розробити, клінічно апробувати систему лікувально-реабілітаційних заходів при синдромі хронічного тазового болю з урахуванням патогенетичних передумов.

9. Сформувати прогностичну модель підвищеного ризику хронічного тазового болю, для попередження виникнення системних порушень у жінок, на підставі патофізіологічної ролі цитокінів.

*Об'єкт дослідження* – хронічний тазовий біль у пацієток з запальними захворюваннями органів малого таза, генітальним ендометріозом у поєднанні з лейоміомою матки, гіперплазією ендометрія.

*Предмет дослідження* – анамнестичні дані; клінічний перебіг хронічного тазового болю, ехографічні та ендоскопічні дані, морфологічні та імуногістохімічні властивості еутопічного ендометрія, гормональний та цитокіновий профіль.

*Методи дослідження* – клініко-анамнестичні, психологічні, ультразвукові, імунохімічні, морфологічні, імуногістохімічні, математично-статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Отримано нові дані щодо ланок патогенезу хронічного тазового болю при запальних захворюваннях органів малого таза, генітальному ендометріозі в поєднанні з лейоміомою матки та гіперплазією ендометрія, що обумовлені системними порушеннями (цитокіновим дисбалансом, порушеннями ендокринних співвідношень та морфогенезу), на підставі яких розроблено патогенетичний діагностично-лікувальний алгоритм.

Вперше встановлено взаємозв'язок порушень ендокринно - інфламаторних механізмів з процесами проліферації, запалення, морфологічними, імуногістохімічними маркерами (ER, PGR, Ki-67, VEGF, COX-2, NF) в еутопічному ендометрії, показниками та рівнем болю за 10 - бальною візуально-аналоговою шкалою при хронічному тазовому болю, зумовленому генітальним ендометріозом в поєднанні з лейоміомою матки, патологією ендометрію.

Науково обґрунтовано фактори ризику хронічного тазового болю з урахуванням цитокінового балансу, ендокринних та молекулярно-морфологічних механізмів у досліджуваних хворих.

Набула подальшого наукового розвитку роль коморбідної патології в реалізації хронічного тазового болю.

Вперше встановлено прогностичну модель виникнення синдрому хронічного тазового болю на підставі дослідження патофізіологічної ролі про- і протизапальних цитокінів. Доведена значущість дослідження цитокінової системи з урахуванням прозапального індексу при запальних захворюваннях органів малого таза, генітальному ендометріозі в поєднанні з доброякісними гормонозалежними захворюваннями геніталій. Отримані результати свідчать про те, що дисбаланс цитокінів в бік прозапальної ланки впливає як на ноцицептивну, так і на центральну нервову систему пацієток з хронічним тазовим болем, які мають вищий рівень болю за ВАШ і виражені тривожно-депресивні розлади, що дозволяло контролювати перебіг лікування та попередити системні порушення.

Визначено статистично значущі предиктори формування хронічного тазового болю у пацієток з генітальним ендометріозом в поєднанні з лейоміомою матки та патологією ендометрія: «вісцеральний синдром»; проліферативна і

запальна активність еутопічного ендометрія, з підвищенням експресії COX-2 та Ki-67; високий рівень TNF- $\alpha$ ; високий рівень особистісної тривожності за шкалою Дж. Тейлора, що потребувало індивідуалізації патогенетичної терапії та проведення протирецидивних заходів.

З огляду на виражений тазовий біль у пацієток з генітальним ендометріозом і поєднаними доброякісними гормонозалежними захворюваннями геніталій, онконастороженість у жінок репродуктивного віку набуває доцільності персоналізована терапія з урахуванням імуногістохімічних маркерів.

**Практичне значення отриманих результатів.** Обґрунтована доцільність розширення лікувально-діагностичного алгоритму у хворих з ХТБ на підставі мультидисциплінарного підходу з визначенням больового анамнезу, цитокінового профілю, гормонального, імуногістохімічного обстеження.

Розроблено критерії діагностики передумов хронізації тазового болю та оцінки ефективності проведеної терапії у пацієток з запальними захворюваннями органів малого таза, генітальним ендометріозом в поєднанні з доброякісними гормонозалежними захворюваннями геніталій, що дозволяло своєчасно визначати групи ризику і призначати персоналізовану комплексну медикаментозну терапію.

Результати проведених досліджень впроваджено в практику роботи Комунального закладу «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» Дніпропетровської обласної ради, Комунального закладу «Дніпровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги»; Комунального закладу «Криворізький міський клінічний пологовий будинок №1»; Криворізької міської ради; Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» Львівської міської ради, м. Львів; Пологового будинку №1 з функціями перинатального центру II рівня, м. Кропивницький; Комунальної установи «Пологовий будинок» №5 Департаменту охорони здоров'я Одеської міської ради, м. Одеса; Центру жіночого здоров'я КЛ «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ; а також впроваджено в навчальний процес кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДЗ «ДМА».

**Особистий внесок дисертанта.** Дисертантом самостійно проведені інформаційно-патентний пошук і аналіз наукової літератури за темою роботи. Особисто здійснено визначення мети та завдань дослідження, методологію його проведення. Здійснено формування досліджуваних груп із СХТБ у 351 жінки, що склали ретроспективну (n=141) та проспективну (n=210) групи та їх клінічне обстеження. Проведено забір матеріалу для проведення імунохімічних, морфологічних та імуногістохімічних досліджень у хворих проспективної групи. Дисертантом самостійно проведено лікування і моніторинг результатів дослідження у хворих, а також аналіз клініко-анамнестичних даних і результатів спеціальних методів медико-психологічного обстеження. Проведено аналіз отриманих результатів для статистичної обробки матеріалів, усі розділи дисертаційної роботи написані самостійно; разом з науковим консультантом сформульовані висновки та практичні рекомендації. Опрацьовано алгоритм лікування, прогнозування та профілактики виникнення ХТБ на основі дослідження психоемоційної характеристики, цитокінового профілю та імуногістохімічного

дослідження. Автору належить головна роль у підготовці наукових публікацій, деклараційних патентів, нововведень, інформаційного листа, забезпечено їх впровадження в медичну практику. З наукових праць, опублікованих у співавторстві, в роботі використано лише ті ідеї, положення і висновки, які є результатом особистої роботи здобувача та становлять його індивідуальний науковий внесок.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та висновки дисертаційної роботи оприлюднені на: обласних переривчастих курсах акушерів-гінекологів Дніпропетровської області на протязі (2014 - 2018 рр.); «Другому Східноєвропейському конгресі з болю» (м. Одеса, 2016 р.). Матеріали дослідження доповідалися на: науково-практичній конференції з загальної практики - сімейної медицини з міжнародною участю «Від науки до практики» (м. Дніпропетровськ, 2016 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології», (м. Івано-Франківськ – Яремче, 2017 р.); а також оприлюднено в матеріалах «XII Міжнародного конгресу з репродуктивної медицини» (2018 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (м. Дніпро, 2018, 2019 рр.); науково-практичній конференції з загальної практики - сімейної медицини з міжнародною участю «Від науки до практики» (м. Дніпро, 2018 р.); III Національному конгресі з імунології, алергології та імунореабілітації (м. Дніпро, 2018 р.).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 44 наукові праці, серед яких 20 статей в наукових провідних фахових журналах та збірниках, рекомендованих переліком МОН України, та 4 статті – в іноземних виданнях. Отримано 2 деклараційних патенти на корисну модель, 1 інформаційний лист, 2 нововведення в реєстрі галузевих нововведень. Наведені публікації повністю висвітлюють зміст дисертаційної роботи.

**Обсяг та структура дисертації.** Текст дисертації викладений українською мовою на 340 сторінках, з них основного тексту на 292 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається із анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, 7 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку літератури та додатків (А, Б, В). Бібліографія включає 375 джерел, в тому числі 190 кирилицею та 185 – латиницею. Роботу ілюстровано 63 таблицями та 65 рисунком.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Об'єкт та методи дослідження.** Для вирішення поставленої мети і завдань дисертаційної роботи було проведено комплексне обстеження 351 хворих: проспективна група (n=210) і ретроспективна група (n=141) із ХТБ, зумовленим запальними захворюваннями органів малого таза (ЗЗОМТ), генітальним ендометріозом (ГЕ) в поєднанні з іншими доброякісними захворюваннями матки (лейоміома матки, гіперплазія ендометрія / порушення проліферації).

*Критеріями включення хворих в клінічне дослідження були:* встановлений клінічний діагноз за МКХ-10 перегляду: хронічний сальпінгіт і оофорит – N 70.1

(як в ізольованій, так і в поєднаній формі); тазові перитонеальні спайки – N 73.6; хронічне запалення матки – N 71.1; хронічний вагініт – N 76.1; запальна хвороба шийки матки – N 72.0; ендометріоз матки – N 80.0; ендометріоз яєчників – N 80.1 (як в ізольованій так і в поєднаній формі); лейоміома матки D 25.0 – D 25.2; залозиста гіперплазія ендометрія – N 85.0; фолікулярна кіста яєчника – N 83.0; лютеїнова кіста яєчника – N 83.1; репродуктивний вік, збережена менструальна функція, тривалість тазового болю не менше 6 місяців, наявність інформованої, добровільної згоди пацієнтки.

*Критерії виключення хворих з дослідження:* наявність ургентної гінекологічної патології та нейродегенеративних і психічних захворювань, онкозахворювань, тазової венозної конгестії, прийом гормональних препаратів впродовж 6 місяців.

У критерії «хронічного тазового болю» включені симптоми, що найчастіше зустрічаються: дисменорея, диспареунія і нециклічний тазовий біль. Проведений аналіз анамнестичних даних: спадковий анамнез, анамнез життя, акушерсько-гінекологічний і «больовий» анамнез.

*Дизайн дослідження* (рис. 1) включав 5 етапів:

На I етапі було проведено оцінку ризиків виникнення хронічного тазового болю (ХТБ), визначення впливу психо-особистісних чинників, вегетативно-невротичних проявів у жінок з ХТБ, ретроспективне вивчення результатів лікування 141 жінки з ХТБ, зумовленим запальними захворюваннями органів малого таза - група 1 (n=70); та генітальний ендометріоз в поєднанні з лейоміомою матки, патологією ендометрія - група 2 (n=71), які спостерігалися амбулаторно із застосуванням клінічних протоколів Наказів МОЗ України: № 582 від 15.12.2003 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги; №417 від 15.07.2011 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», № 319 від 06.04.2016 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при генітальному ендометріозі».

На II етапі клінічного проспективного дослідження 210 жінок було проведено основні та додаткові методи обстеження для детального аналізу взаємозв'язку різних функціональних систем жіночого організму. Визначено дві клінічні групи із ХТБ, зумовленим гінекологічною патологією, а саме запальними захворюваннями малого таза: хронічний сальпінгіт та оофорит, хронічне запальне захворювання матки, тазові перитонеальні спайки група – I-A (50 хворих) та група II-A (85 хворих) – з генітальним ендометріозом (ГЕ) в поєднанні з іншими доброякісними гормонозалежними захворюваннями геніталій (ДГЗГ) (лейоміома матки, гіперплазія ендометрія /порушення проліферації). Розподіл на підгрупи проводився за інтенсивністю ХТБ II-A<sub>1</sub> (n=44; ВАШ 7-10 балів) і II-A<sub>2</sub> (n=41; ВАШ 4-6 балів) та групи порівняння з вищеназваною гінекологічною патологією без ХТБ відповідно групи I-B (40 хворих) та II-B (35 хворих) (рис.1).



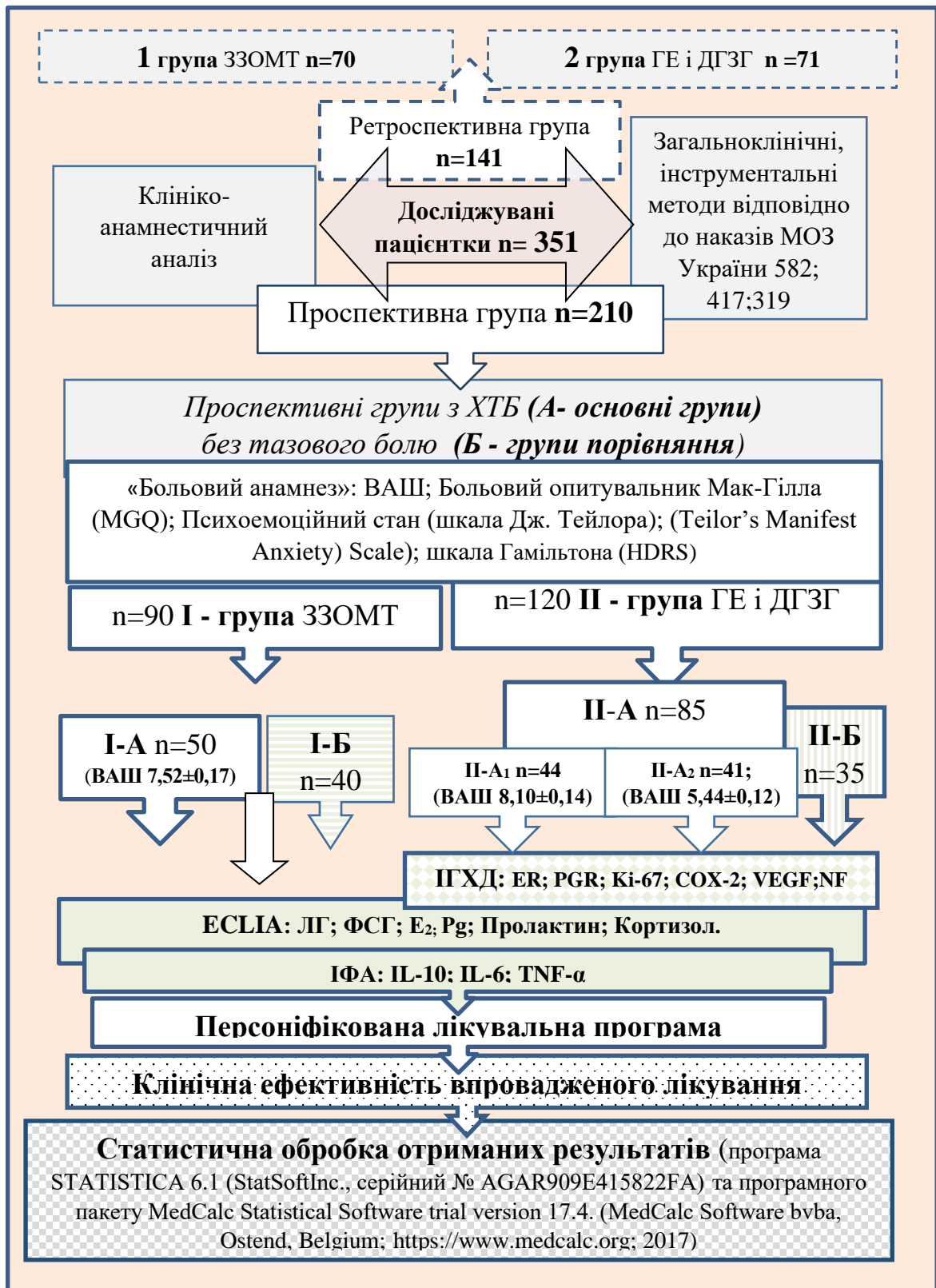


Рис. 1. Дизайн дослідження

Порівняльний аналіз розподілу на клінічні групи показав відсутність статистично значущих розбіжностей відповідно до наявності / відсутності ХТБ, за

репродуктивним анамнезом та наявністю розбіжностей за віковими характеристиками, тривалістю захворювання ( $p \leq 0,005$ ).

На III етапі дослідження всі результати обстеження жінок були занесені до комп'ютерної бази даних, після чого проводилась статистична обробка матеріалів дослідження з використанням методів описової та аналітичної біостатистики. Відповідно до завдань дослідження виконано багатовимірний статистичний аналіз усіх складових, які визначали стан системних порушень у жінок з СХТБ (анамнестичні, психоемоційні, «больовий анамнез», ендокринні, імунологічні, морфологічні), що дозволило виявити міжінтегральні багаторівневі взаємозв'язки перебігу захворювання та визначити фактори ризику, які сприяють виникненню СХТБ у досліджуваних жінок.

На IV етапі пацієнткам з СХТБ проводилася корекція виявлених порушень, яка включала терапевтичні методи впливу.

На V етапі дослідження проведено оцінку перебігу СХТБ у жінок проспективних груп, що дозволило розробити модель прогнозування виникнення у жінок СХТБ.

Загальноклінічні методи дослідження проводилися згідно з наказами МОЗ України. При проведенні обстежень дотримувались біоетичних принципів, пацієнтки, яких було включено у загальну вибірку, надали письмову згоду щодо участі у дослідженні.

З метою об'єктивізації больового синдрому використовувалася 10-бальна візуальна аналогова шкала (ВАШ), за якою пацієнтка відзначала ступінь інтенсивності болю (немає болю, слабкий, помірний, сильний, дуже сильний, нестерпний).

Для вимірювання сенсорної, емоційної і кількісної складових больового синдрому використовувалася спеціальна анкета – больовий опитувальник Мак-Гілла (Melzak R., 1977). Розраховувалися 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. Для визначення рівня особистісної тривожності використовували шкалу Дж. Тейлора (Teilor's Manifest Anxiety Scale). Рівень депресії визначали за допомогою шкали Гамільтона (HDRS). Для визначення цитокінового профілю у тематичних хворих визначали рівні TNF- $\alpha$ , ІЛ-10, ІЛ-6 з використанням наборів реагентів для твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) закритого акціонерного товариства «Вектор Бест».

З метою визначення показників гормонального гомеостазу використовували імунохімічний метод дослідження з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA), аналізатор: Cobas 6000 (с 501 модуль) і тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія), з визначенням в сироватці периферичної крові рівня лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), пролактину (ПРЛ), естрадіолу (E2), прогестерону (P), кортизолу на базі мережі лабораторій «Synevo» (Сертифікована згідно з вимогами міжнародних стандартів ISO 9001:2001 та ISO 9001:2000; ліцензія МОЗ України АЕ № 282464 від 26.02.2014 р.; свідоцтво про атестацію №004621 від 18.12.2015 р.). Ехографія органів малого таза (на 5-7-й та

21-й день менструального циклу), щитоподібної залози (за необхідності) проводилася апаратом Toshiba, Nemio17-pro, з використанням трансабдомінального конвексного датчика - 3,0 - 5,0 МГц, в тому числі з функцією «тканинна гармоніка» при 4,6 і 5,0 МГц і вагінальним датчиком - 7,5 МГц, енергетичний, імпульсивно-хвильовий доплер з кольоровим доплерівським картування (КДК). Оцінювали форму матки, округлість її форми; потовщення однієї зі стінок матки; нерівність контурів матки; деформації М-еха; порушення акустичної структури міометрія (I, II, III стадія у залежності від глибини ураження міометрію), деформація та розширення зони підвищеної ехогенності навколо М-еха, наявність анехогенних комірок із ехогенним контуром, утворення підвищеної ехогенності неправильної форми, кістозні структури). Оцінювали форму придаткового утворення, його розташування, розміри, структуру, товщину стінки, зовнішній і внутрішній контур, наявність пристінних вегетацій, перегородок (та їх товщину), гіперехогенні вclusions. При огляді яєчників, крім біометрії, визначалися ознаки функціональної активності (стан фолікулярного апарату, наявність жовтого тіла), а також наявність патологічних структур. При вимірюванні тіла матки визначалися розміри матки, її контури, особливості ехоструктури; наявність вогнищевих утворень із зазначенням їх кількості та локалізації, асиметрія товщини стінок.

Лапароскопія та гістероскопія проводились із застосуванням відеолапароскопічного обладнання та інструментарію фірми «Karl Storz» (Німеччина) за стандартною методикою. При лапароскопії оцінювалися локалізація, характер вогнищ ендометріозу і ступінь їх поширення, (за класифікацією AFS/ASRM, 2013) (Американського Товариства Фертильності /Американської спілки з репродуктивної медицини в останній редакції – ASRM). Гістероскопія виконувалася у пацієнок за наявністю аденоміозу та внутрішньоматкової патології (поліпи, гіперплазія ендометрію), перед фракційним вишкрібанням матки і після нього.

За результатами гістологічного дослідження оцінювався стан ендометрію за допомогою морфологічного дослідження. Для підтвердження отриманих у роботі клінічних результатів, а саме для встановлення наявності та характеру залежності між рівнем больового синдрому за шкалою ВАШ та патоморфологічними змінами еутопічного ендометрія (ЕЕ), було відібрано 30 пацієнок, з аденоміозом в поєднанні з лейоміомою матки та патологією ендометрію (порушення проліферації /гіперплазія без атипії) для гістологічного та імуногістохімічного досліджень (ІГХД) з експресією рецепторів естрогенів (ER) і прогестерону (PGR), індексу проліферації (PI) – Ki-67, циклооксигенази-2 (COX-2), васкулоендотеліального фактору зросту (VEGF), нейрофеламенту (NF). До цих випадків увійшов матеріал еутопічного ендометрію, отриманий шляхом діагностичного чи лікувально-діагностичного вишкрібання слизової порожнини матки на базі КЗ «ДОПЦС» ДОР та гінекологічного відділення КЗ «ДКОШМД» ДОР за період 2012-2016 рр. Відібрані спостереження за рівнем больового синдрому за ВАШ були розділені на еутопічний ендометрій пацієнок із низьким (4 випадки із 30, 13,33 %), середнім (12 випадків із 30, 40,00 %) та високим (14 випадків із 30, 46,67 %) значенням показника

ВАШ. Критерієм розподілу на такі групи, стало наступне: рівень болю вважається низьким із значенням від 0 до 3 балів, помірним - від 4 до 6, та високим – у проміжку від 7 до 10. Дослідження проводилось в лабораторії патоморфології та імуногістохімії ДЗ «ДМА».

Статистичну обробку проводили за допомогою програми STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA) та програмного пакету MedCalc Statistical Software trial version 17.4. (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2017), який використовували для проведення ROC-аналізу (ROC - Receiver Operating Characteristic curve analysis).

Перевірка гіпотези нормальності розподілу кількісних ознак проводилася за критерієм Шапіро-Уїлка, перевірка рівності дисперсій – за критерієм Фішера (F). Залежно від результату перевірки застосовувались параметричні і непараметричні методи описання показників та оцінки достовірності результатів дослідження.

Оцінка достовірності відмінностей середніх для кількісних ознак з нормальним розподілом проводилася для незв'язаних вибірок з урахуванням гомо- або гетероскедастичності дисперсій за критерієм Стьюдента (t) для незв'язаних вибірок, Т-критерієм Стьюдента для зв'язаних вибірок за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA; оцінка достовірності різниці середніх для кількісних ознак з ненормальним розподілом за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса при множинних порівняннях, за критерієм Манна-Уїтні (U) при попарних порівняннях; вірогідність різниці відносних показників з використанням критерію Хі-квадрат ( $\chi^2$ ) Пірсона та Мак-Немара для повторних вимірів, у тому числі з поправкою Йейтса при значеннях показника, близьких до 0 або 100. Множинні порівняння проводилися з поправкою Шеффе.

Проводився кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена ( $\rho$ ), лінійної кореляції Пірсона (r); регресійний аналіз з розрахунком множинних (R) і парціальних (часткових) коефіцієнтів кореляції (r), коефіцієнтів детермінації ( $R^2$ ); простий логістичний регресійний аналіз з розрахунком показника відношення шансів (ВШ, OR) з 95 % довірчим інтервалом (ДІ) та множинний логістичний регресійний аналіз; ROC-аналіз з розрахунком стандартних операційних характеристик. Оцінка асоціації між категоріальними змінними проводилася за допомогою V-критерію Крамера.

Критичне значення рівня статистичної значущості ( $p$ ) для всіх видів аналізу приймалося  $<5\%$  ( $p < 0,05$ ).

**Результати досліджень та їх обговорення.** На I етапі дослідження проведена комплексна оцінка особливостей анамнезу та клінічного перебігу захворювання у жінок з ХТБ, зумовленого ЗЗОМТ та ГЕ в поєднанні з ДГЗГ, надана оцінка «больового анамнезу» та психоемоційного стану, що дозволило провести оцінку впливу досліджуваних анамнестичних факторів (оцінку шансів) на інтенсивність хронічного тазового болю (за ВАШ). Відсутність статистично значущих розбіжностей за віком між ретроспективною групою –  $35,37 \pm 0,68$  років ( $M \pm m$ ) і проспективною групою –  $35,28 \pm 0,59$  років та тривалістю захворювання  $3,64 \pm 0,18$  і  $3,52 \pm 0,14$  років дозволяло їх коректно порівнювати ( $p > 0,05$ ).

За даними акушерсько-гінекологічного, соматичного, «больового» анамнезу, психоемоційних характеристик було встановлено шанси розвитку ХТБ.

Шансові переваги, щодо вираженого СХТБ мали: вік, молодше 45 років, (ВШ 5,51 [95 % ДІ 1,78 – 17,06] ( $p < 0,003$ ); невиношування вагітності, в анамнезі (ВШ 21,30 [95 % ДІ 1,15 – 395,19]) ( $p < 0,040$ ); урогенітальні інфекції та перенесені оперативні втручання на органах малого таза (ВШ 3,19 [95 % ДІ 1,19 – 8,56]) ( $p < 0,022$ ) і (ВШ 2,18 [95 % ДІ 1,02 – 4,64]) ( $p < 0,044$ ), спайковий процес органів малого таза (ВШ 4,05 [95 % ДІ 1,72 – 9,56]) ( $p < 0,001$ ); екстрагенітальна патологія, захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (хронічний гастрит, хронічний холецистит, синдром подразненого кишечника, залізодефіцитна анемія дискінезія жовчного міхура та жовчних шляхів), захворювання сечовидільної системи і розлади вегетативної нервової системи), (ВШ 108,33 [95 % ДІ 13,77 – 852,13]) ( $p < 0,001$ ), перенесені інфекції дитячого віку (ВШ 2,79 [95 % ДІ 1,28 – 6,09]) ( $p < 0,001$ ); вірусні захворювання, в тому числі вірус простого герпесу тип 1, 2 (HSV-1, HSV-2) (ВШ 2,79 [95 % ДІ 1,07 – 7,30]) ( $p < 0,036$ ); рівень особистісної тривожності за шкалою Дж. Тейлора  $> 10$  балів (ВШ 25,33 [95 % ДІ 8,94 – 71,77]) ( $p < 0,001$ ) та депресивних розладів за шкалою Гамільтона  $> 9$  балів (ВШ 19,38 [95 % ДІ 7,21 – 52,12]) ( $p < 0,001$ ). Таким чином перераховані шансові переваги впливу на вираженість ХТБ надали можливість виявити міжінтегральні багаторівневі взаємозв'язки перебігу ХТБ у досліджуваних хворих.

Аналіз хворих за частотою нозології, у проспективних групах, згідно з МКХ-10 перегляду, показав, що у I-A та I-B клінічних групах спостерігалися пацієнтки на хронічний сальпінгіт і оофорит (ХСО) – 67,80 % та відповідно 55,70%; тазові перитонеальні спайки визначено у 58,0 % та 25,0 % хворих; хронічний вагініт – у 36,00% та 23,00%; хронічне запалення матки – 15,00 % та у 8,20 % хворих відповідно.

Поєднання аденоміозу (АМ) і лейоміоми матки (ЛМ) найчастіше зустрічалось у підгрупі II-A<sub>1</sub> – 47,70 %, у порівнянні з II-A<sub>2</sub> – 24,35 % та II-B-групою – 14,29 % ( $p < 0,001$ ). Поєднання ендометріозу яєчників (ЕЯ) з аденоміозом було визначено у 11,36% жінок, ЕЯ з ХСО у 18,18%, за більшістю випадків спостерігалось у II-A<sub>1</sub> підгрупі проти II-A<sub>2</sub> 2,43 % ( $p < 0,001$ ). Поєднання гіперплазії ендометрія (без атипії), доброякісних пухлинних утворень яєчників (ДПУЯ) з різними типами лейоміоми матки (I - IV) (за класифікацією D.Widemeersch, E.Schacht, 2002) та з аденоміозом (вузлова форма, II-III ступеня) визначено відповідно у 11,36 % випадках у підгрупі II-A<sub>1</sub>. За більшістю випадків поєднання лейоміоми матки з іншими проліферативними захворюваннями геніталій (гіперплазія ендометрія, ДПУЯ), визначалось у підгрупі II-A<sub>2</sub> – 46,30% та групі порівняння без тазового болю II-B – 88,57 % у порівнянні з II-A<sub>1</sub> підгрупою – 11,36%. Тобто частота поєднання ГЕ (аденоміозу, зовнішнього ендометріозу) з іншими проліферативними захворюваннями геніталій у підгрупі II-A<sub>1</sub> склала 77,27% у порівнянні з підгрупою II-A<sub>2</sub> – 29,22% з інтенсивністю ХТБ за ВАШ (4-6 балів) і з групою II-B – 11,43% (без тазового болю) ( $p < 0,05$ ). Отже, провідна больова роль при поєднаній гінекологічній патології відводилася захворюванню, що мало найбільш виражені алгогенні анатомо-структурні особливості.

Аналіз соціально-демографічних характеристик у обстежених хворих жінок II клінічної групи показав, що майже половина – 49,17 % обстежених жінок не мали постійної роботи або були домогосподарками, 33,3 % – склали службовці, 16,6 % – робочі і 1 % – студентки. Тобто число непрацевлаштованих жінок було максимальним у підгрупі пацієнок з ХТБ вираженої інтенсивності (ВАШ 7-10 балів), а число службовців – в підгрупі пацієнок з ХТБ помірної інтенсивності (ВАШ 4-6 балів).

Провокативними факторами ХТБ у групах I-A та II-A визначено менструацію 64,00% та 89,27%; у 35,56 % пацієнок I-A клінічної групи визначено переохолодження та тяжкі умови трудової діяльності, у 26,67 % – стресові ситуації вдома і на роботі, у 23,33 % – перенесені інфекційні або екстрагенітальні запальні захворювання. До найвагоміших провокативних факторів ХТБ жінками II-A групи були визначені диспареунія у – 68,18 %; стресові ситуації та переохолодження відповідно у 42,6 % та у 34,5 % хворих.

Аналіз характеристики менструальної функції у обстежених пацієнок з ХТБ I-A та II-A групах виявив порушення оваріально-менструального циклу за типом первинної та вторинної дисменореї, що було відзначено у 45 % жінок I-A групи та у 38,16 % II-A, у порівнянні з групами без тазового болю, де зустрічалися лише поодинокі випадки первинної дисменореї ( $p < 0,01$ ). АМК за частотою виявлення перевищували у II-A підгрупі у 60,28 % проти 18 % – у жінок I-A підгрупи, передменструальний синдром зустрічався у 36 % жінок I-A та відповідно у 22,86 % II-A групі. Аналіз порушення репродуктивної функції показав, що за частотою первинного, вторинного безпліддя та невиношування вагітності, достовірно частіше зустрічалися випадки у групах з тазовим болем I-A та II-A у порівнянні з групами без тазового болю I-B та II-B ( $p < 0,05$ ).

Вивчення преморбідного фону дозволило виявити високу частоту перенесених інфекційних захворювань в дитячому віці в обох групах (I-A та II-A) у кожній третій жінки, у порівнянні ( $p > 0,05$ ) з пацієнтками без тазового болю.

За більшою частотою випадків у пацієнок II-A групи з ХТБ, серед соматичних захворювань статистично значущу ( $p < 0,05$ ) перевагу мали захворювання ШКТ (хронічний гастрит у – 36,4 %, хронічний холецистит у – 25,8 %, синдром подразненого кишечника (СПК) у – 14,1 % хворих, дискінезія жовчного міхура та жовчних шляхів (ДЖМ ЖШ) у – 31,7 %, захворювання сечовидільної системи у – 25,9 %; хронічний цистит у – 17,6 %, хронічний пієлонефрит у 8,2 %; розлади вегетативної нервової системи (ВНС) у – 35,3 % пацієнок. Проведений аналіз свідчить про те, що 59,09 % пацієнткам з ХТБ у II-A<sub>1</sub> підгрупі було властиво поєднання 5 і більше клінічних симптомів, що мали більш ранні прояви і швидко прогресуючий перебіг, а саме: тазовий біль (не пов'язаний з менструацією); порушення сечовипускання з больовим синдромом та імперативними позивами в денний час у 32,9 % жінок, 63,5 % хворих – пред'являли скарги на підвищене газоутворення, здуття живота, 21,2 % на запори, 14,1 % пред'являли скарги на діарею, 12,9 % скарги на дисхезію, 17,6 % на біль та коліки в нижній частині живота, що було визначено як «вісцеральний синдром» («ВС») (Giamberardino M. A., 2007; Schwartz E. S. і співав. 2014), зумовлений спільністю

патогенетичних больових механізмів, а також загальною аферентною і еферентною інервацією, кровообігом і м'язово-зв'язковою системою з органами малого таза (Brumovsky P., Gebhart G., 2010).

Проведені дослідження дозволили встановити кореляційні зв'язки «ВС» з захворюваннями ШКТ ( $\rho=0,33$ ;  $p < 0,001$ ), сечостатевої системи ( $\rho=0,26$ ;  $p=0,004$ ) залізодефіцитною анемією внаслідок АМК ( $\rho=0,29$ ;  $p=0,001$ ), порушенням психоемоційного статусу, що було пов'язано з тривалістю ХТБ прямими зв'язками середньої сили ( $r=0,35$ ;  $p=0,001$  та  $r=0,28$ ;  $p=0,003$ ) відповідно. Загалом частота проявів «ВС» спостерігалася у пацієток II клінічної групи з ХТБ у 31,76 %, вагома частота «ВС» спостерігалася у – 59,09 % хворих групи II-A<sub>1</sub>, внаслідок тривалого (4-6 років) перебігу ХТБ з оцінкою за ВАШ (7-10 балів), (95 % ДІ 63,96- 94,76).

Визначалася висока частота проведених раніше ургентних та планових оперативних втручань у хворих досліджуваних груп. Так, в групах з СХТБ I-A із ЗЗОМТ та II-A із ГЕ в поєднанні з лейоміомою матки, гіперплазією ендометрія (без атипії) загальна частота оперативних втручань на органах малого таза склала 64,00 % та 90,58 % відповідно у порівнянні з групами без тазового болю I-B та II-B відповідно 27,5 % та 14,28% ( $p < 0,001$ ). Оцінка поширеності зовнішнього генітального ендометріозу та спайкового процесу була проведена інтраопераційно відповідно до класифікації (AFS/ASRM, 2013). Загальна частота спайкового процесу органів малого таза в основних групах I-A та II-A склала відповідно 58,00 % та 35,30% та статистично значуще ( $p=0,002$ ) перевищувала показники у групах порівняння відповідно I-B – 25,00 % у II-B – 2,86%, що не суперечить точці зору багатьох дослідників про ноцигенну роль спайкового процесу (Гладчук І. З. і співав., 2008; Нао М., 2009). Оперативні втручання, зумовлені спайковим процесом, проводилися в обсязі адгезіолізису і сальпінгооваріолізису, з наступним введенням, протиспайкового гелю – 250 мл, що містить гіалуронат натрію – 1250 мг, декаметоксин – 50 мг, сукцинатний буфер рН 7,3 до 250 мл у 24% випадків.

Аналіз психоемоційного статусу у пацієток з ХТБ (I-A та II-A) у порівнянні з пацієтками без тазового болю (I-B та II-B) виявив значний відсоток середнього (14 - 18 балів) / високого (19 - 22 бали) рівня особистісної тривожності у 100 % жінок основних клінічних груп та депресивних розладів у 58,00 % пацієток I-A групи та у 70,00 % жінок II-A групи.

За даними кореляційного аналізу у I-A клінічній підгрупі ступінь виразності особистісної тривожності і депресії корелював з наявністю спайкового процесу органів малого таза (ОМТ) – відповідні коефіцієнти рангової кореляції Спірмена  $\rho=0,44$  ( $p < 0,05$ ) та  $\rho=0,45$  ( $p < 0,05$ ); порушеннями оваріально-менструального циклу (ОМЦ) – відповідно  $\rho=0,67$  ( $p < 0,05$ ) та  $\rho=0,55$  ( $p < 0,05$ ); виразністю больового синдрому за шкалою ВАШ –  $\rho=0,81$  ( $p < 0,05$ ) та  $\rho=0,76$  ( $p < 0,05$ ) і РІБ –  $\rho=0,69$  ( $p < 0,05$ ) та  $\rho=0,68$  ( $p < 0,05$ ).

За даними кореляційного аналізу у II-й клінічній групі між інтенсивністю больового синдрому за (ВАШ) та тривалістю ХТБ виявлено прямий, середньої сили кореляційний зв'язок ( $r=0,31$ ;  $p < 0,001$ ). Як рівень депресивного розладу ( $r=0,35$ ;  $p=0,001$ ), так і рівень особистісної тривожності ( $r=0,28$ ;  $p=0,003$ ) у обстежених жінок був пов'язаний з тривалістю тазового болю прямим зв'язком середньої сили.

Тривале існування, понад 4 роки, СХТБ (за ВАШ 7 – 10 балів) супроводжувалося вираженими психоемоційними розладами що вимагало проводити лікування міждисциплінарною командою з психотерапевтом, невропатологом, а іноді з психіатром у 12,22% пацієток підгрупи II-A<sub>1</sub> та у 18,18% підгрупи II-A<sub>2</sub>.

З метою визначення достовірної якісної оцінки болю використовували опитувальник болю Мак-Гілла (MPQ). Найвищий рівень показників РІБ спостерігався у II-A<sub>1</sub> групі  $19,35 \pm 1,75$  проти  $11,29 \pm 0,88$  у II-A<sub>2</sub>; ІКВД коливався від  $9,65 \pm 0,62$  у II-A<sub>1</sub> групі до  $6,33 \pm 0,35$  у II-A<sub>2</sub> групі. Значення ІКВД за афективною шкалою, що відображає емоційний аспект болю в термінах напруження, страху, гніву або вегетативних проявів, показував, що тривалий сильний біль (показник у підгрупі II-A<sub>1</sub> був найвищий –  $3,36 \pm 0,2$ ), впливав на психоемоційні характеристики болю, визначено, що при тривалому тазовому болю протягом (4-6 років), емоційний компонент починав набувати все більшого значення, і саме цією складовою визначалася хронізація і вираженість ХТБ, а також дезадаптація пацієток, що вимагало індивідуалізації терапії.

У хворих II-A<sub>1</sub> клінічної підгрупи спостерігався середньої сили прямий кореляційний зв'язок «ВС» за всіма якісними характеристиками больового синдрому за опитувальником Мак-Гілла афективним ІКВД ( $\rho=0,46$ ;  $p < 0,001$ ); сенсорним ІКВД ( $\rho=0,42$ ;  $p < 0,001$ ); силою болю ( $\rho=0,44$ ;  $p < 0,001$ ); тривалістю ХТБ ( $\rho=0,35$ ;  $p < 0,001$ ); силою болю за ВАШ ( $\rho=0,63$ ;  $p < 0,001$ ); а також з підвищеним рівнем тривожності ( $\rho=0,50$ ;  $p < 0,001$ ) і депресивними розладами ( $\rho=0,52$ ;  $p < 0,001$ ). Отже, модуляцію ХТБ було зумовлено або загострено больовими імпульсами, які надходили від внутрішніх органів малого таза (ШКТ, сечостатевої системи), що зумовлено наявністю вісцеро-вісцеральних рефлексів і підтверджено статистично значущими асоціативними зв'язками.

Визначено, що у пацієток з ЗЗОМТ (I-A група), тривала патологічна аферентна імпульсація з вогнищ запалення сприяла порушенням функціонального стану як центральної нервової системи, так і дисфункції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи що було пов'язано з підвищеним рівнем пролактину у 42% ( $\rho=0,41$ ;  $p < 0,05$ ), зниженням рівня естрадіолу у 28 %, ( $\rho=-0,45$ ;  $p < 0,05$ ) та прогестерону у 45 % хворих ( $\rho=-0,33$ ;  $p < 0,05$ ), що диктувало необхідність своєчасної гормональної корекції для попередження порушень специфічних функцій жіночого організму. Між ВАШ та рівнем пролактину виявлено прямий, сильний достовірний зв'язок ( $\rho=0,72$ ;  $p < 0,001$ ); прямий середньої сили зв'язок – з рівнем кортизолу ( $\rho=0,43$ ;  $p < 0,01$ ); зворотний зв'язок середньої сили – з рівнем естрадіолу ( $\rho=-0,66$ ;  $p < 0,001$ ) та зворотний слабкий зв'язок – з рівнем прогестерону ( $\rho=-0,28$ ;  $p < 0,05$ ).

Провідна роль у хронізації тазового болю належить запальній відповіді імунної системи (Moalem G. 2006; Kalu E. 2007; Kenneth A. Levey 2015), тому наступним завданням нашого дослідження було з'ясувати патофізіологічну роль цитокінів (інтерлейкінів IL-10, IL-6, TNF- $\alpha$ ) з системними порушеннями жінок, у процесі хронізації тазового болю (таб.1).



## Середні показники цитокінового профілю у обстежених жінок I групи

Середні показники M±m (SD)	Усі обстежені I групи (n=90)	Основна група I-A (n=50)	Група порівняння I-Б (n=40)	Контроль (Умовно здорові жінки донори) (n=15)	<i>p</i>
ІЛ-10 (пг/мл)	5,82±0,35 (3,33)	4,85±0,42 (2,99)	7,53±0,50 (3,15)	4,50±0,28 (1,08)	<i>p</i> <0,001 <i>p</i> <sub>A</sub> =0,956 <i>p</i> <sub>Б</sub> =0,001
ІЛ-6 (пг/мл)	6,34±0,67 (6,32)	7,06±0,56 (3,96)	5,43±1,32 (8,37)	1,40±0,15 (0,58)	<i>p</i> <0,001 <i>p</i> <sub>A</sub> <0,001 <i>p</i> <sub>Б</sub> <0,001
TNF-α (пг/мл)	5,50±0,57 (5,44)	8,0±0,86 (6,05)	2,38±0,30 (1,87)	1,18±0,11 (0,32)	<i>p</i> <0,001 <i>p</i> <sub>A</sub> <0,001 <i>p</i> <sub>Б</sub> =0,290
TNF-α/ ІЛ-10	1,24±0,14 (1,30)	1,96±0,19 (1,34)	0,34±0,05 (0,31)	0,26±0,05 (0,20)	<i>p</i> <0,001 <i>p</i> <sub>A</sub> <0,001 <i>p</i> <sub>Б</sub> =0,312

Примітки. *p* – розбіжності між групами I-A та I-Б; *p*<sub>A</sub> – розбіжності між групою I-A та контролем; *p*<sub>Б</sub> – розбіжності між групою I-Б та контролем; розбіжності визначені за критерієм Манна-Уїтні

Середній рівень ІЛ-10, що зменшує проінфламаторну активність цитокінового каскаду, у сироватці крові жінок основної групи I-A склав – 4,85±0,42 пг/мл на відміну від групи порівняння – 7,53±0,50 пг/мл (*p*<0,001). Рівень прозапальних цитокінів ІЛ-6 та TNF-α був, навпаки, суттєво вищим у основній групі I-A, у порівнянні з групою I-Б (*p*<0,001): ІЛ-6 – 7,06±0,56 пг/мл проти 5,43±1,32 пг/мл; TNF-α – 8,0±0,86 пг/мл проти 2,38±0,30 пг/мл. Коефіцієнт співвідношення (прозапальний індекс) між TNF-α/ІЛ-10 склав у основній групі I-A – 1,96±0,19, що статистично значуще (*p*<0,001) перевищувало показник у групі порівняння TNF-α/ІЛ-10 – 0,34±0,05, тобто інтенсифікація прогресування тазового болю відбувалася за рахунок зниженої експресії протизапальних цитокінів (таб.1).

Співвідношення TNF-α/ІЛ-10 мало прямий сильний кореляційний зв'язок з силою болю за опитувальником Мак-Гілла (*p*=0,76; *p*<0,05). Зниження рівня протизапального ІЛ-10 у основній групі I-A у порівнянні з групою I-Б (*p*<0,001) корелювало з виразністю ХТБ за ВАШ (*p*= -0,31; *p*<0,05) та спайковим процесом (*p*=0,47; *p*<0,05). Достовірно підвищений рівень TNF-α у I-A групі в порівнянні з I-Б (*p*<0,001), прямо корелював з тривалістю захворювання (*p*=0,34; *p*<0,05), інтенсивністю тазового болю за РІБ (*p*=0,32; *p*<0,05), ІКВД (*p*=0,31; *p*<0,05), а також з розладами особистісної тривожності за шкалою Дж.Тейлора (*p*=0,43; *p*<0,05) та депресивними порушеннями за шкалою Гамільтона (*p*=0,63; *p*<0,05).

У нашому дослідженні у 54,54% пацієток II-A<sub>1</sub> групи було встановлено, що для термінів тривалості та вираженості ХТБ існують статистично значущі відмінності ( $p < 0,05$ ) у рівні про- та протизапальних цитокінів (таб.2).

Таблиця 2

### Середні показники цитокінового профілю у обстежених жінок II групи

Середні показники M±m (SD)	II-A <sub>1</sub> підгрупа (n=44)		II-A <sub>2</sub> підгрупа (n=41)		II-Б група порівняння (n=35)	Контроль (Умовно здорові жінки донори) (n=15)	p
	1-а (n=24)	1-б (n=20)	2-а (n=20)	2-б (n=21)			
ІЛ-10 (пг/мл)	14,47±1,14 (5,56)*	8,15±0,8 (3,57) <sup>#</sup>	5,65±0,63 (2,82)	4,19±0,39 (1,78)*	7,7±0,73 (3,87)	4,50±0,28 (1,08)	$p < 0,001$ $p_{1a} < 0,001$ $p_{1б} = 0,128$ $p_{2a} = 0,972$ $p_{2б} = 0,182$
	11,59±0,86 (5,69)*		4,90±0,38 (2,43)*				
ІЛ-6 (пг/мл)	9,10±0,62 (3,02)*	9,13±2,48 (11,09)*	3,91±0,34 (1,52)	3,35±0,44 (2,02)	3,69±0,38 (2,02)	1,40±0,15 (0,58)	$p < 0,001$ $p_{1a} < 0,001$ $p_{1б} = 0,001$ $p_{2a} = 0,798$ $p_{2б} = 0,918$
	9,11±1,16 (7,69)*		3,62±0,28 (1,79)				
TNF-α (пг/мл)	7,18±0,56 (2,74)*	11,67±2,15 (9,62) <sup>#</sup>	3,68±0,36 (1,63)	4,83±0,83 (3,8)	1,88±0,34 (1,79)	1,18±0,11 (0,32)	$p < 0,001$ $p_{1a} = 0,012$ $p_{1б} < 0,001$ $p_{2a} = 0,834$ $p_{2б} = 0,420$
	9,22±1,07 (7,07)*		4,27±0,46 (2,97)				
TNF-α/ ІЛ-10	0,52±0,04 (0,17)	1,6±0,26 (1,15) <sup>#</sup>	0,96±0,25 (1,13)	1,18±0,19 (0,88)*	0,28±0,04 (0,22)	0,26 ± 0,05 (0,20)	$p < 0,001$ $p_{1a} = 0,995$ $p_{1б} = 0,001$ $p_{2a} = 0,372$ $p_{2б} = 0,071$
	1,01±0,14 (0,95)*		1,07±0,16 (1,00)*				

Примітки: p – розбіжності між підгрупами та групами за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA:

\* –  $p < 0,05$  у порівнянні з II-Б групою; <sup>#</sup> –  $p < 0,05$  у порівнянні з 1-а підгрупою;

$p_{1a}$  – розбіжності між підгрупою 1-а та контролем,  $p_{1б}$  – розбіжності між підгрупою 1-б та контролем,  $p_{2a}$  – розбіжності між підгрупою 2-а та контролем,  $p_{2б}$  – розбіжності між підгрупою 2-б та контролем;

Попарні множинні порівняння – з поправкою Шеффе

При тривалому перебігу хронічного тазового болю визначалося зниження протизапального цитокіну ІЛ-10 від 14,47±1,1 пг/мл у пацієток підгрупи II-A<sub>1-а</sub> з перебігом до 3-х років до 8,15±0,8 пг/мл у пацієток II-A<sub>1-б</sub> з тривалістю ХТБ 4-6 років. Рівень прозапальних цитокінів ІЛ-6 – 9,13±2,48 пг/мл та TNF-α – 11,67±2,1 пг/мл був суттєво вищим у порівнянні з підгрупами з терміном перебігу ХТБ до

3-х років відповідно  $9,10 \pm 0,62$  пг/мл та  $7,18 \pm 0,56$  пг/мл ( $p < 0,001$ ). Рівень прозапальних цитокінів ІЛ-6 та TNF- $\alpha$  був суттєво вищим у II-A<sub>1</sub> підгрупі з оцінкою болю за ВАШ – 7-10 балів, у порівнянні з II-A<sub>2</sub> ( $p < 0,001$ ), з оцінкою болю за ВАШ – 4-6 балів, без статистично значущих розбіжностей у порівнянні з II-B групою. Рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 був найбільшим у підгрупі II-A<sub>1</sub> –  $11,59 \pm 0,86$  пг/мл, у порівнянні з II-A<sub>2</sub> –  $4,90 \pm 0,38$  пг/мл та II-B –  $7,7 \pm 0,73$  пг/мл.

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

Аналіз зв'язків рівня цитокінів з психоемоційним статусом та характеристиками больового синдрому у обстежених жінок показав, що тривалий СХТБ пов'язаний з підвищенням рівня прозапального TNF- $\alpha$  (прямий кореляційний зв'язок:  $r=0,28$ ;  $p=0,002$ ) та зі зниженням протизапального ІЛ-10) (зворотний кореляційний зв'язок:  $r=-0,30$ ;  $p=0,001$ ).

Отже, ми можемо наголосити, що у досліджуваних групах з СХТБ між рівнями цитокінів та перебігом ХТБ, характеристиками «больового анамнезу» за ВАШ, опитувальником Мак-Гілла, психоемоційним станом, рівнем тривожності та депресії, виявлено прямий, середньої сили, достовірний кореляційний зв'язок. Це свідчить про те, що лабораторні показники активності запалення є досить об'єктивними критеріями, що відображають системні порушення у пацієток з хронічним тазовим болем.

Проведені дослідження виявили, що у хронізації та інтенсивно тазового болю істотна перевага надавалась як порушенням цитокінового профілю так і гормонального дисбалансу стероїдних та гіпофізарних гормонів, що сприяло прогресуванню проліферативних процесів у еутопічному ендометрії (ЕЕ) пацієток з ХТБ, зумовлених ГЕ у поєднанні з іншими проліферативними захворюваннями.

В цьому зв'язку ми провели порівняльну оцінку молекулярно-біологічних маркерів еутопічного ендометрія (ЕЕ) шляхом визначення експресії рецепторів естрогенів (ER) і прогестерону (PGR), індексу проліферації (Ki-67), циклооксигенези-2 (COX-2), васкулоендотеліального фактору зросту (VEGF), наявність в ньому нервових волокон (NF), як механізмів формування ХТБ, у пацієток з аденоміозом в поєднанні з іншими проліферативними захворюваннями геніталій. Морфологічна характеристика ЕЕ у жінок з СХТБ включала в себе гіперпластичні зміни без атипії.

Кореляційний аналіз виявив наявність зв'язків експресії Ki-67 в залозах ендометрія з ER (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена  $\rho=0,67$ ;  $p < 0,001$ ) і PGR ( $\rho=0,45$ ;  $p=0,021$ ), тоді як показник Ki-67 в стромі корелював лише з PGR ( $\rho=0,57$ ;  $p=0,003$ ). У більшості спостережень індекс Ki-67 понад 20,0 % в залозах ендометрія характеризувався високими показниками за ВАШ (7-9 балів) (рис.2).

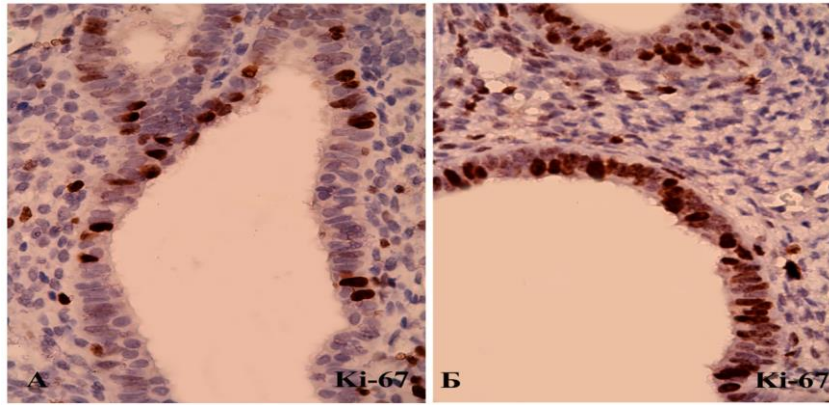


Рис. 2. Експресія Ki-67 у залозах ендометрія та у стромі у хворих з ХТБ, у випадках ЕЕ із гіперпластичними змінами, ІГХД. А. Гетерогенний характер забарвлення залоз, низька проліферативна активність стромі. Б. Гетерогенний характер забарвлення залоз, висока проліферативна активність

У 66,3 % випадків досліджуваних спостережень з верифікованим ХТБ відзначалася помірно виражена (3 +) і виражена (4 +) експресія СОХ-2 в залозистому епітелії (рис.3).

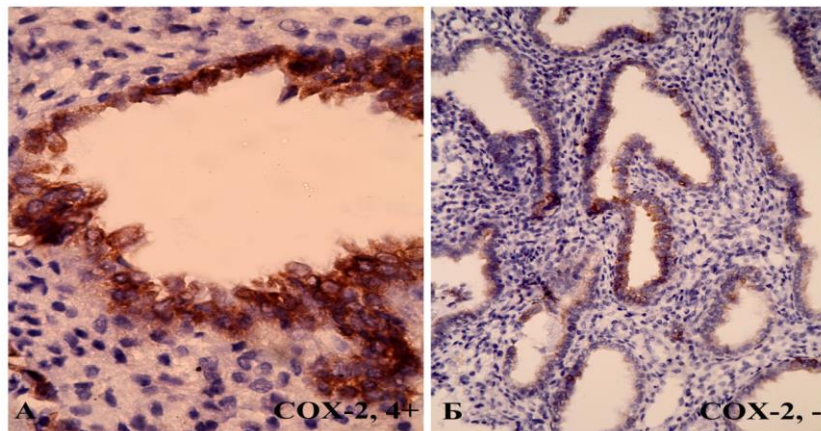


Рис.3. Експресія СОХ-2, ІГХД, додаткове забарвлення гематоксиліном, 400х. А. Виражене мембранне та цитоплазматичне фарбування залоз ЕЕ (3+). Б. Негативна / слабо позитивна реакція (0)

Але головним висновком аналізу експресії СОХ-2 та рівня ВАШ є статистично верифікована пряма залежність між ними помірної сили ( $p=0,42$ ;  $p=0,020$ ), тобто визначення помірного та високого рівня експресії СОХ-2 відповідало, переважно, високому рівню за ВАШ. Наявність залежності між ВАШ (7-10 балів) і характером експресії СОХ-2 підтверджувалася сильним асоціативним зв'язком між ними ( $V=0,44$ ). Збільшення рівня експресії СОХ-2 може виступати в ролі відображення збільшеної стимуляції залозистого епітелію естрогенами. Про це свідчить, переважно, високий показник H-score для ER у сукупностях із вираженою

та помірно вираженою експресією COX-2 – 72,22 % , коефіцієнт Крамера ( $V=0,45$ ), що вказував на відносно сильну асоціацію між ними.

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

Аналіз експресії маркера VEGF виявив наявність середнього асоціативного зв'язку з високими оцінками рівня болю за ВАШ ( $V=0,35$ ).

З огляду на підтверджений взаємозв'язок між болем і нейрозапаленням (Brown, M. Morotti, і співавт., 2014), формуванням «нейронального спраутінга» в ендометріюїдних вогнищах, визначали експресію нейрофіламенту (NF) в ЕЕ у хворих II-A групи, з метою визначення центральної сенситизації у формуванні ХТБ. Ми мали за мету довести можливість формування «нейронального спраутінгу» у ЕЕ, як однієї із причин змін у корі головного мозку. Так отримані результати зазначили лише поодинокі нервові волокна із експресією NF у більш, ніж 5 % клітин у ЕЕ. Через незначну кількість спостережень ми не змогли розподілити їх за критерієм рівня ВАШ, але було визначено високі показники ER, помірно високі значення PGR, підвищену осередкову експресію Ki-67 та COX-2 (3+). Такі особливості свідчать на користь того, що NF визначає активність ноцицептивної системи і залежить від естрогенової і запальної стимуляції, що в кінцевому етапі може призводити до розвитку нейропатичного болю, тобто до формування центральної сенситизації, що є найважливішим механізмом розвитку ХТБ.

Отже, необхідно зазначити що, формування ХТБ характеризувалося високою експресією рецепторів стероїдних гормонів (ER, PGR) , Ki-67, COX-2 та VEGF у ЕЕ як окремо, так і в комбінації між собою. Це підтверджувалося наявністю рангових кореляційних зв'язків між рівнем больового синдрому за ВАШ та ІГХ характеристиками.

Спостерігалися достовірні прямі зв'язки між рівнями ХТБ (за ВАШ) середньої сили з експресією ER (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена ( $\rho=0,58$ ;  $p<0,001$ ), PGR ( $\rho=0,42$ ;  $p=0,021$ ), з Ki-67 ( $\rho=0,55$ ;  $p=0,004$ ) та COX-2 ( $\rho=0,42$ ;  $p=0,021$ ). Статистично значущого рангового кореляційного зв'язку між рівнем ВАШ та VEGF не виявлено ( $\rho=0,23$ ;  $p=0,217$ ).

З урахуванням патофізіологічних механізмів виникнення ХТБ у пацієток, нами було запропоновано мультидисциплінарний підхід до терапії та реабілітації даного контингенту хворих. З метою усунення ноцицептивного болю, як знеболювальний і протизапальний препарат у пацієток I-A та II-A клінічних груп використовували нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), інгібітори ЦОГ-2, у вигляді ректальних супозиторіїв впродовж 7 діб. Надалі призначали ректальні супозиторії, до складу яких входять два компоненти: стрептокиназа (1500 МО) і стрептодорназа (1250 МО) в оптимальних дозах для максимального протеолітичного і фібринолітичного ефектів. З метою усунення нейропатичного компонента болю у пацієток I-A групи використали комплекс вітамінів (тіаміну дисульфід 100 мг, піридоксину гідрохлорид 200 мг, ціанокобаламіну 200 мг), який

покращував енергетичний обмін в нервових волокнах, синтез нейромедіаторів і мієліну (по 1 пігулці 3 рази на добу, курс – 3-4 тижні), у поєднанні з магнітотерапією, яка сприяла поліпшенню кровообігу і обміну речовин в тканинах, регресу больового синдрому, на курс 15 процедур. Важливим елементом комплексного лікування та реабілітації хворих I-A клінічної групи була терапія, спрямована на профілактику спайок органів малого таза. З цією метою застосовували фізіотерапевтичні методи впливу: електрофорез з сірчанокислим цинком чи йодистим калієм, який володіє лізуючою властивістю стосовно тканин спайок і рубців, а також електрофорез з «Екстрактом грязьового куяльницького бальнеогрязьового родовища», що виготовлений відповідно до світових стандартів, методом екстрагування (ТУ У 24.5-31041293-002:2006). З метою профілактики рецидиву ХТБ, дисменореї, рекомендували прийом комбінованих оральних контрацептивів, що містили у своєму складі дроспіренон 3 мг чи дієногест 2 мг, протягом 12-24 місяців, залежно від репродуктивних планів жінки.

В основних клінічних групах у разі наявності стрес-індукованої гіперпролактинемії лікування включало призначення агоністів дофаміну (карбеголін або бромокриптин) чи рослинних препаратів дофамінергічної дії, що містять стандартизовані екстракти прутняка звичайного. З метою усунення нейропсихічних порушень і зменшення фармакологічного навантаження рекомендували рослинні адаптогени, за необхідності пацієнтки проходили лікування у психотерапевта. Терапевтична ефективність у хворих I-A клінічної групи відзначена у нормалізації гормонального гомеостазу та співвідношень рівнів інтерлейкінів.

Відновлення ендокринних параметрів у пацієнток I-A групи з ХТБ відбувалось за рахунок зниження рівня кортизолу – - 3,61 (95% ДІ -5,64 – -2,17); та рівня пролактину – -15,31 ( 95% ДІ -19,30 – -11,77) ( $p < 0,001$ ); підвищенням рівня естрадіолу – 44,20 ( 95% ДІ 40,90 – 46,60 ) ( $p < 0,001$ ) та прогестерону 4,9 ( 95% ДІ 3,11 – 6,40 ), що супроводжувалось поновленням овуляторного менструального циклу та відповідало профілю про- та протизапальних цитокінів. Різниця медіанних значень цитокінів у динаміці склала для ІЛ-10 – -1,3 (95 % ДІ 2,4– -0,6); для ІЛ-6 – -2,9 (95 % ДІ -3,7 – -2,4); для співвідношення TNF- $\alpha$ /ІЛ-10 – -0,32 (95 % ДІ -0,66 – -0,03). Коефіцієнт співвідношення між TNF- $\alpha$ /ІЛ-10 зменшився в результаті лікування та знизився на 6,83 % ( $p < 0,001$ ), рівень ІЛ-10 на 30,43 % ( $p < 0,001$ ), рівень ІЛ-6 на 43,28 % ( $p < 0,001$ ) у пацієнток I-A групи.

Зниження стресової напруги визначалося у зменшенні рівня особистісної тривожності через 3 місяці лікування – -7,70 (95 % ДІ -8,61 – -6,79) ( $p < 0,001$ ) та рівня депресивних розладів – -6,26 (95 % ДІ -7,19 – -5,33) ( $p < 0,001$ ). Терапевтична ефективність запропонованого курсу лікування сприяла регресу больового синдрому ( $p < 0,001$ ), який оцінили у динаміці і визначили через 1 місяць після лікування за ВАШ у  $4,90 \pm 0,13$  бали; через 3 місяці – у  $2,76 \pm 0,07$  бали від початкового рівня ( $p < 0,001$ ). Через 6 місяців після призначеного лікування у 94 % обстежених жінок I-A групи не було виявлено тазового болю навіть мінімальної інтенсивності за шкалою ВАШ.

Диференційний підхід до лікування пацієток II-A групи визначався з урахуванням вираженості ХТБ за ВАШ, прозапальної і проліферативної активності ЕЕ визначеної за допомогою ІГХД (таб.3).

Таблиця 3

**Лікувальна тактика у пацієток II-A групи з СХТБ, зумовленого GE в поєднанні з лейоміомою матки, гіперплазією ендометрія (без атипії), на підставі аналізу імуногістохімічних маркерів і ВАШ**

Лікувальний алгоритм		Діагноз	Кількість пацієнтів	ВАШ Середній бал	Медіанні значення експресії				
					ER	PGR	Ki-67	VEGF	COX-2
№	Опис			М	Me (25 %; 75 %)				
1.	аГнРГ 3,6 мг 6 міс.+ КОКДГ <sub>2мг</sub>	АМ + ЛМ	6	7,45	3 (2,5; 3)	2 (2; 2,5)	14 (11; 19)	3 (2; 3,5)	4 (3; 4)
2.	аГнРГ 3,6 мг 3- 6 міс.+ ЛНГ-ВМС (5 років)	АМ + ЛМ + GE	12	7,19	2 (2; 3)	2,5 (1,5; 3)	11 (9; 19)	2 (1,5; 3,5)	3 (2; 3,5)
3.	ДГ <sub>2мг</sub> 6-12 міс. НПЗП+ КОКДГ <sub>2мг</sub> 12 міс.	ЕЯ +АМ; ЕЯ+ЛМ; ЕЯ;	11	6,46	2 (2; 2,5)	2 (1,5; 5)	9 (6; 13)	3 (2,5; 3,5)	3 (2; 3,5)
4.	аГнРГ 3 міс. НПЗП+ДГ <sub>2мг</sub> 12 міс.	ЕЯ +ЛМ	4	6,67	2 (2; 2)	2 (2; 2)	20 (20; 20)	4 (4; 4)	4 (4; 4)
5.	ЛНГ-ВМС (5 років)	АМ+GE  ЛМ+GE	10  29	6,57	2 (2; 2)	2 (2; 2)	12 (11,5; 13)	3 (3; 3)	2 (2; 3)
6.	КОКДГ <sub>2мг</sub>	ХСО+АМ  ХСО+ЛМ	5  8	7,08	1,5 (1; 2,5)	1,5 (1; 2,5)	5 (5; 17)	3,5 (2,5; 4)	4 (2,5; 4)

Примітки: АМ- аденоміоз; ЛМ-лейоміома матки; ЕЯ- ендометріоз яєчників; GE-гіперплазія ендометрія; ХСО – хронічний сальпінгіт, оофорит

В цілому серед 85 обстежених жінок II-A групи, 25,88 % пацієток з АМ в поєднанні з ЛМ і гіперплазією ендометрія з високою оцінкою болю за ВАШ (7-9 балів); вираженою (3+) (200 < H < 300) експресією ER і PGR; високими показниками Ki-67 в залозах і стромі вище 20%, помірно позитивною (3+) і вираженою реакцією (4+) VEGF; вираженою експресією (4+) COX-2 в ЕЕ, отримували терапію у вигляді – а-ГнРГ 3,6 мг 3-6 міс., з подальшим призначенням у 14,11% ЛНГ-ВМС та у 4,70% ДГ 2мг. Визначена необхідність у використанні «add-back» терапії, поряд з призначенням а-ГнРГ 3,6 мг. Зворотна терапія КОКДГ<sub>2мг</sub>, поряд з а-ГнРГ, дозволяла мінімізувати пов'язані з гіпоестрогенією вазомоторні ознаки і зберегти мінеральну щільність кісткової тканини, не знижуючи ефективності лікування ХТБ. Пацієтки з ендометріозом яєчників в поєднанні з

АМ або ЛМ помірною оцінкою болю за ВАШ (4-6 балів); вираженою (3+) ( $200 < H < 300$ ) експресією ER і PGR; експресією Ki-67 в залозах і стромі нижче 20%; помірно позитивною (3+) і вираженою реакцією (4+) VEGF; вираженою експресією (4+) COX-2 – отримували лікування у вигляді – ДГ 2мг 6-12 міс., + НПЗП, з подальшим призначенням КОК дг<sub>2</sub> – 12 міс. – у 12,94 % жінок. У 45,88 % пацієнток з гіперплазією ендометрія без атипії, в поєднанні з АМ чи ЛМ з помірною оцінкою ХТБ за ВАШ застосовували ЛНГ-ВМС; у 15,28 % – КОК дг<sub>2</sub>. Лікувально-діагностичний алгоритм у жінок з ХТБ представлено на рисунку 4.

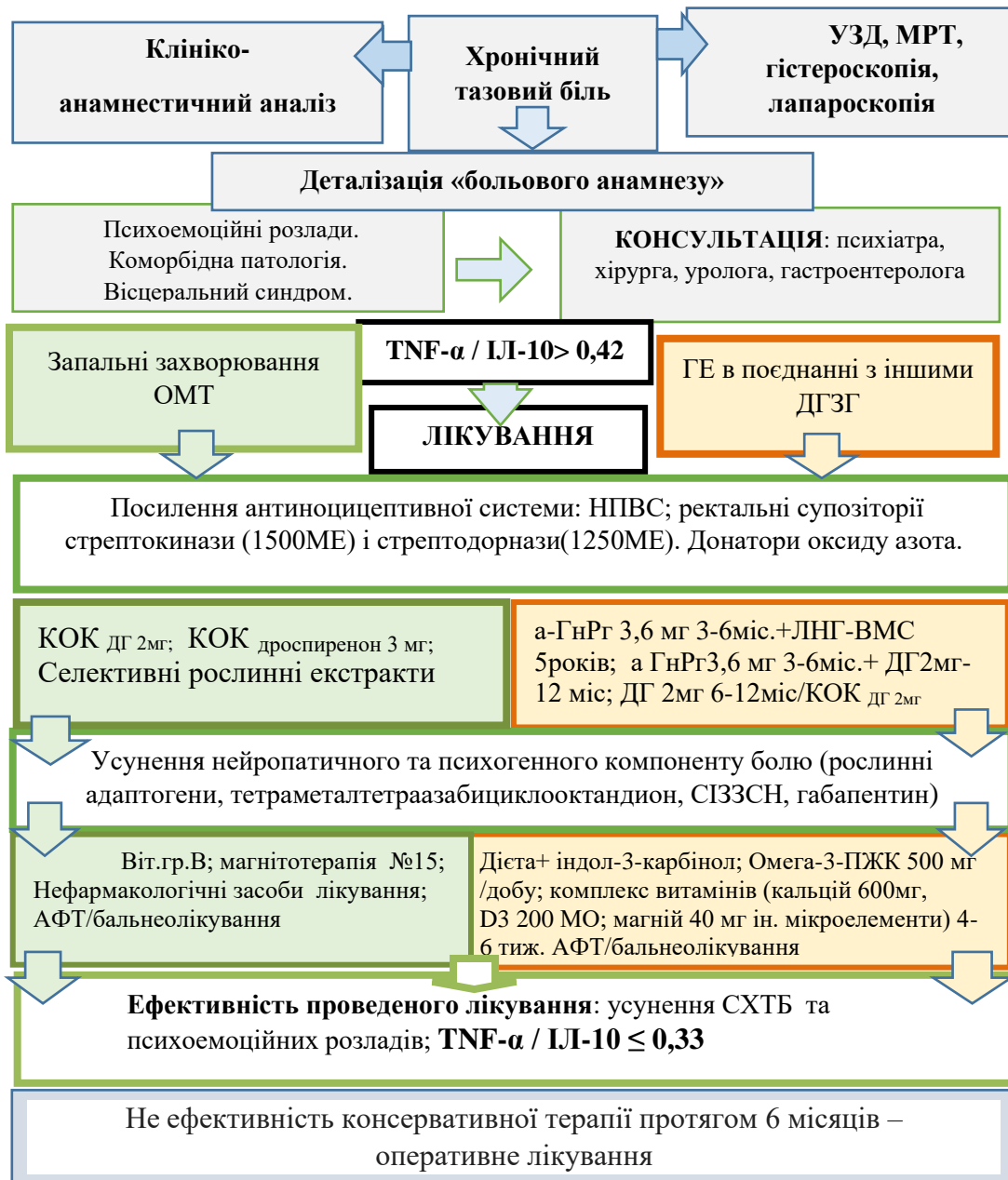


Рис. 4 Лікувально-діагностичний алгоритм у жінок з ХТБ



Поряд з гормональною терапією, як терапію першої лінії при ХТБ пацієнткам призначали, інгібітори ЦОГ-2, з метою попередження гастроезофагального рефлюксу та зниження ускладнень терапії рекомендували лікувальний засіб диметикон (3,0 г), гвайазулен (0,04 мг) у вигляді гелю. З метою ефективності антиоксидантної терапії призначали донатор оксиду азоту L - аргінін перорально по 5 мл 4 рази на добу протягом 14 днів впродовж 3-х місяців; дієту, що включає катехін та індол-3-карбінол, в поєднанні з препаратами риб'ячого жиру до 500 мг на добу, та вітамінів, що в своєму складі містять кальцій 600 мг, вітамін D3 200 МО, магній 40 мг та мікроелементи до 4-6 тижнів.

Для усунення тривожності, емоційного напруження та роздратування призначали рослинні адаптогени чи тетраметилтетраазабициклооктандион по 500 мг 3 рази на добу, протягом 2-3 місяців. При виражених порушеннях психоемоційного статусу лікування було доповнено призначеннями психотерапевта, а іноді психіатра.

Оцінка ефективності лікування пацієток II-A групи з СХТБ різної інтенсивності проводилася на підставі аналізу: динаміки зміни ВАШ (через 12 та 24 місяці лікування) показників рівня особистісної тривожності за шкалою Дж. Тейлора та рівнів депресивного розладу за шкалою Гамільтона (обстеження у динаміці проведені через 1, 3 та 6 місяців після лікування).

Щодо оцінки болю за ВАШ в динаміці лікувальної програми, визначалося суттєве ( $p < 0,05$ ) зрушення ХТБ у бік слабкої вираженості, як у короткотривалій, так і довготривалій перспективах. Через 3 місяці після лікування жодна з жінок з групи II-A не відчувала сильного болю за ВАШ, проте 77,65 % пацієток групи II-A скаржились на помірний рівень болю (4-6 балів). Цей показник поступово зменшувався і через рік складав лише 16,47 %, решта – 83,53 % припадала на мінімальний рівень болю (1-3 бали) ( $p < 0,05$ ) (рис.5).

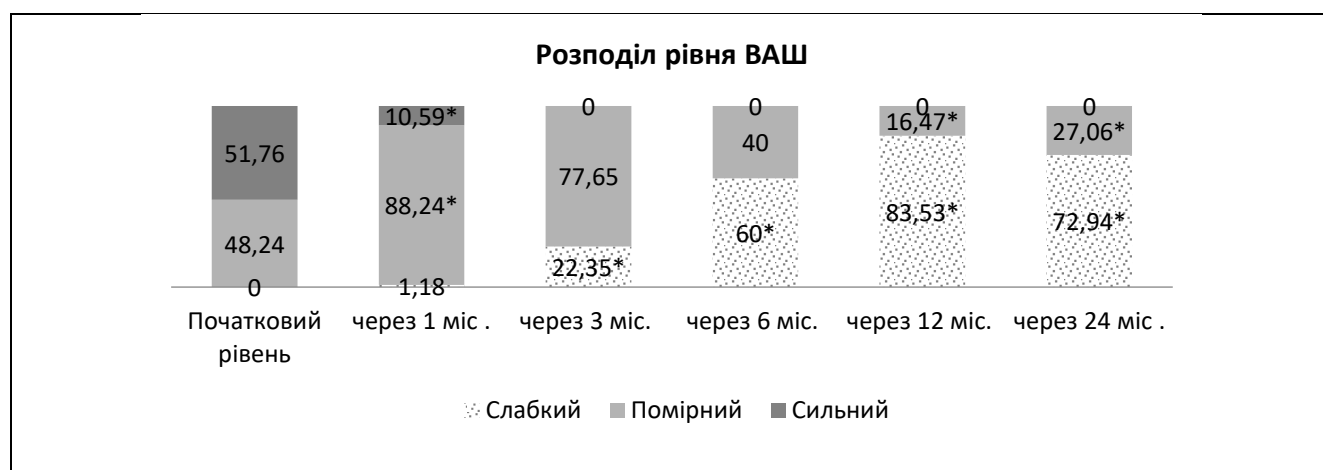


Рис. 5. Динаміка розподілу рівня ВАШ у обстежених жінок II-A групи з ХТБ (у %) у процесі лікування

Примітка. \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з початковим рівнем за критерієм Мак-Немара.

При визначенні лікувального алгоритму нами були враховані персональні пріоритети пацієнок, зокрема: вік, репродуктивні плани, інтенсивність ХТБ, попереднє лікування та можливість тривалого лікування.

Найбільші темпи зниження інтенсивного тазового болю, рівня особистісної тривожності за шкалою Дж. Тейлора (-41,62%) та депресивних розладів за шкалою Гамільтона (-37,37%) через 6 місяців визначено при застосуванні а-ГнРг 3,6 мг (3 міс.) з ДГ 2мг (КОК дг2мг) (рис.6, 7). Найбільш ефективним лікуванням ХТБ, зумовленого аденоміозом в поєднанні з лейоміомою, гіперплазією ендометрія у довготривалій перспективі (протягом 5 років) визначено комбіноване призначення а-ГнРг 3,6 мг (3-6 міс.) з ЛНГ-ВМС, дієти що вміщувала катехін та індол-3-карбінол поряд з препаратами Омега-3 ПЖК до 500 мг на добу та вітамінів, що в своєму складі містять кальцій 600 мг, вітамін D3 200 МЕ, магній 40 мг та інші мікроелементи.

Загалом дотримуючись запропонованих методів лікування у хворих II-A групи через 3 місяці рівень особистісної тривожності зменшується на -22,77 %, через 6 місяців – на -38,62 %, через 12 міс. на -48,15 % ( $p < 0,05$ ). Темпи зниження рівня депресивних порушень за шкалою Гамільтона серед усіх обстежених II-A групи складали: -18,95 % через 3 місяці; -32,2 % через 6 місяців та -42,15 % через 12 місяців ( $p < 0,05$ ). Після проведеної комплексної терапії пацієнтки вказували на поліпшення настрою, внутрішньосімейних взаємин і підвищення соціального спілкування.

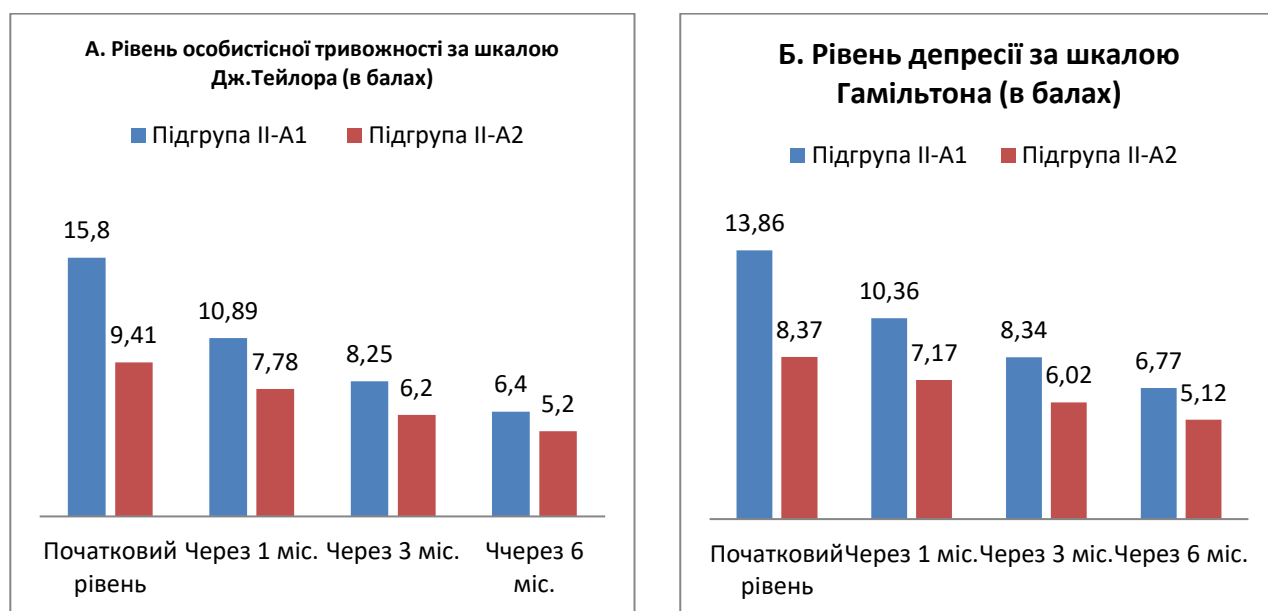


Рис. 6, 7. Середній рівень особистісної тривожності за шкалою Дж. Тейлора (А) та рівень депресії за шкалою Гамільтона (Б) (М (95 % ДІ) у жінок II-A групи з ХТБ (у %) у динаміці лікування

Аналіз проведеного лікування у пацієнок ретроспективних груп (за клінічними протоколами) показав, що рецидив тазового болю виникав у 31,40 % та 40,84% пацієнок відповідно у 1 групі з ЗЗОМТ та у 2 групі з генітальним ендометріозом в поєднанні з лейоміомою матки і гіперплазією ендометрія, за

відсутності призначення протирецидивного лікування ХТБ. Повторні оперативні втручання на органах малого таза отримали 24,3% пацієток 1 групи. Кожна восьма пацієтка, (12,6 %) 2 ретроспективної групи після хірургічного лікування не отримувала гормональну терапію з приводу ендометріозу яєчників, що стало підставою для повторних оперативних втручань. Пацієтки ретроспективної групи, що отримували аГнРГ- 3,6 мг, гормональні засоби, визначали частковий ефект лікування, у 12,8 % хворих на тлі проведеного лікування виникло загострення екстрагенітальної патології, хронічного холециститу, гастриту, депресивні розлади у зв'язку з чим пацієтки самостійно припинили лікування. Від гормонального лікування відмовлялись 16,9 % пацієток з приводу особистої неприйнятності гормонотерапії і використовували гомеопатичні та рослинні препарати. Рецидиви гіперпроліферативних захворювань, посилення тазового болю, АМК і залізодефіцитні стани виникли більш ніж у половини хворих у ретроспективних групах. Це було підставою у 23,3% та 38 % відповідно у 1 та 2 ретроспективних груп для повторного, хірургічного лікування, а іноді радикального втручання в обсязі пангістеректомії (рис.8).

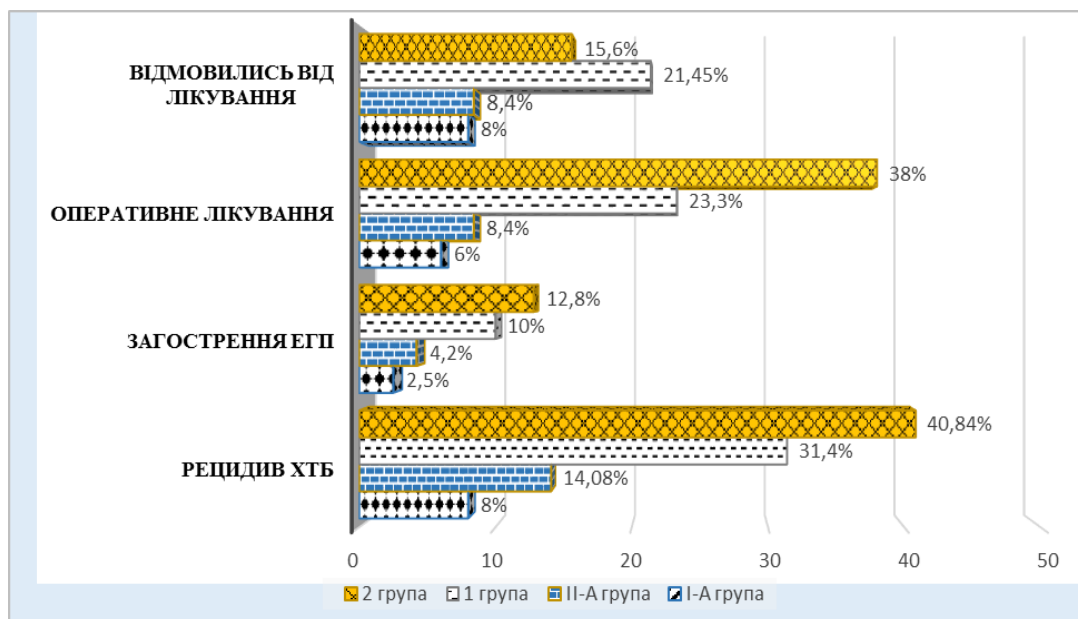


Рис. 8. Порівняльна оцінка персоналізованої терапії у хворих з ХТБ (I-A n=50, ЗЗОМТ і II-A n=85 GE і ДГЗГ протягом 5 років) з традиційним лікуванням хворих (групи: 1 – n=70, ЗЗОМТ; 2 – n=71, GE і ДГЗГ (у %)).

Як видно з проведеного аналізу жодна зі схем лікування не може гарантувати відсутність рецидиву, а наявність протипоказань до ряду препаратів обмежує їх застосування. Персоналізована терапія загалом в основних клінічних групах (I-A і II-A) була спрямована на подолання ХТБ, покращення психоемоційного стану, можливості довготривалого використання та відсутності рецидиву основного захворювання.

Отже, у порівнянні з лікуванням у 1 та 2 групі (ретроспективне дослідження, традиційне лікування) рецидив ХТБ у досліджуваних I-A та II-A групах знизився у 3,9 раза та у 2,7 раза відповідно; випадки оперативного лікування знизилися у I-A групі у 3,8 раза, у II-A групі – у 4,5 раза; загострення екстрагенітальної патології (ЕГП) знизилось у I-A групі у 4 рази, у II-A групі – у 3 рази; відмова від лікування знизилась у I групі у 2,6 раза ; у II групі – у 2 рази. (рис.8). Поліпшення психоемоційного і загального стану, нормалізація сну – були виявлені у 88,3 % жінок. Зменшення реактивної тривожності і депресивних розладів виявлено у 84,7 % пацієнток.

Таким чином, на підставі проведеного аналізу позитивної динаміки рівня ВАШ, покращення психоемоційного стану можна стверджувати про ефективність обраної стратегії лікування. В результаті проведеного дослідження обґрунтовано персоналізований підхід до лікування хворих з СХТБ, зумовленим запальними процесами органів малого таза та генітальним ендометріозом у поєднанні з проліферативними захворюваннями геніталій (лейоміомою матки та гіперплазією ендометрія).

З огляду на підтверджену патофізіологічну роль цитокінів в патогенезі ХТБ, що відповідало проінфламаторної активності цитокінового каскаду у формуванні системних порушень у жінок з тазовим болем, сформульовано прогностичну модель виникнення синдрому хронічного тазового болю.

За даними ROC аналізу, критичним рівнем цитокінів для прогнозування підвищення ризиків СХТБ тяжкого ступеня при вище зазначеній гінекологічній патології визначалися: ІЛ-6 > 5,2 пг/мл, TNF- $\alpha$  > 5,1 пг/мл та прозапальний індекс (ПІ), ПІ > 0,41. При такому рівні цитокінів шанси розвитку вираженого СХТБ зростали серед усіх обстежених I-A та II-A груп з ХТБ відповідно у 8,56 раза (95 % ДІ 4,46 – 16,40); 12,50 (95 % ДІ 6,35 – 24,62) та 25,55 (95 % ДІ 10,25 – 63,70).

Найбільшу площу під ROC-кривою і відповідно найкращі операційні характеристики щодо прогнозу хронічного тазового болю тяжкого ступеня (7 балів та вище за ВАШ) мав ПІ – TNF- $\alpha$ /ІЛ-10: AUC=0,901 (95 % ДІ 0,838 - 0,964) при ЗЗОМТ; AUC=0,891 (95 % ДІ 0,539 - 0,723) при ГЕ у поєднанні з ДГЗГ; AUC=0,879 (95 % ДІ 0,834 - 0,924) (рис.9).

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

Враховуючи вищезазначене найкращі прогностичні характеристики виявлено у – ПІ TNF- $\alpha$ /ІЛ-10. Побудоване логістичне регресійне рівняння використання ПІ для прогнозу високого ступеня больового 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 рівня больового синдрому за ВАШ (7 балів та вище) у обстежених жінок (1 – тяжкий больовий синдром 7-10

балів за ВАШ, 0 – відсутність / низький рівень больового синдрому – до 4-х балів за ВАШ);

-2,270 – вільний член рівняння регресії;

2,299 – регресійний коефіцієнт рівняння;

x – конкретне значення TNF- $\alpha$  / ІЛ-10.

Якщо розрахована ймовірність у рівнянні матиме значення менше ніж 0,5, то можна припустити, що подія не настане (відсутність больового синдрому тяжкого ступеня); в іншому випадку (ймовірність понад 0,5) передбачається настання тяжкого больового синдрому (за ВАШ 7 балів та вище).

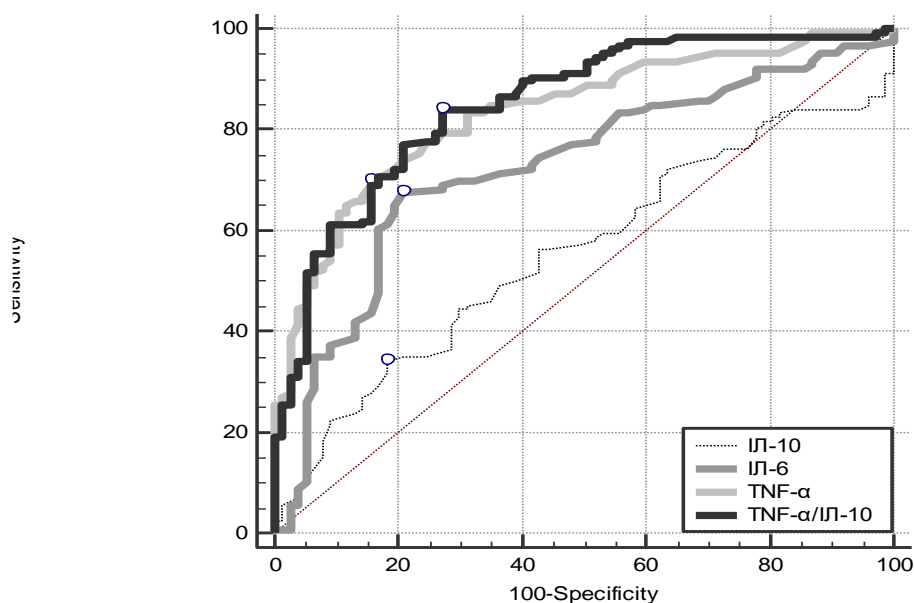


Рис. 9. Порівняння ROC кривих використання цитокінів для прогнозу високого ступеня больового синдрому за ВАШ (7-10 балів) у обстежених жінок I-A та II-A груп

Оцінка рівняння логістичної регресії за значенням Хі-квадрат ( $\chi^2$ ) показала його адекватність:  $\chi^2=86,94$  ( $p < 0,001$ ). Частка вірного передбачення фактичної приналежності пацієнта до тієї чи іншої групи склала 79,31 %, що вказувало на високу узгодженість реального розподілу спостережень та розподілу на підставі рівняння логістичної регресії.

За скоригованим відношенням шансів для індексу TNF- $\alpha$  / ІЛ-10 визначено, що на кожен одиницю збільшення прозапального індексу TNF- $\alpha$  / ІЛ-10 шанс розвитку вираженого рівня больового синдрому за ВАШ зростає в 9,96 рази (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. 10) – чутливість 95,5 %, специфічність 97,1 %, площа під ROC кривою – 0,991 (95 % ДІ 0,952 – 1,000),  $p < 0,001$ .

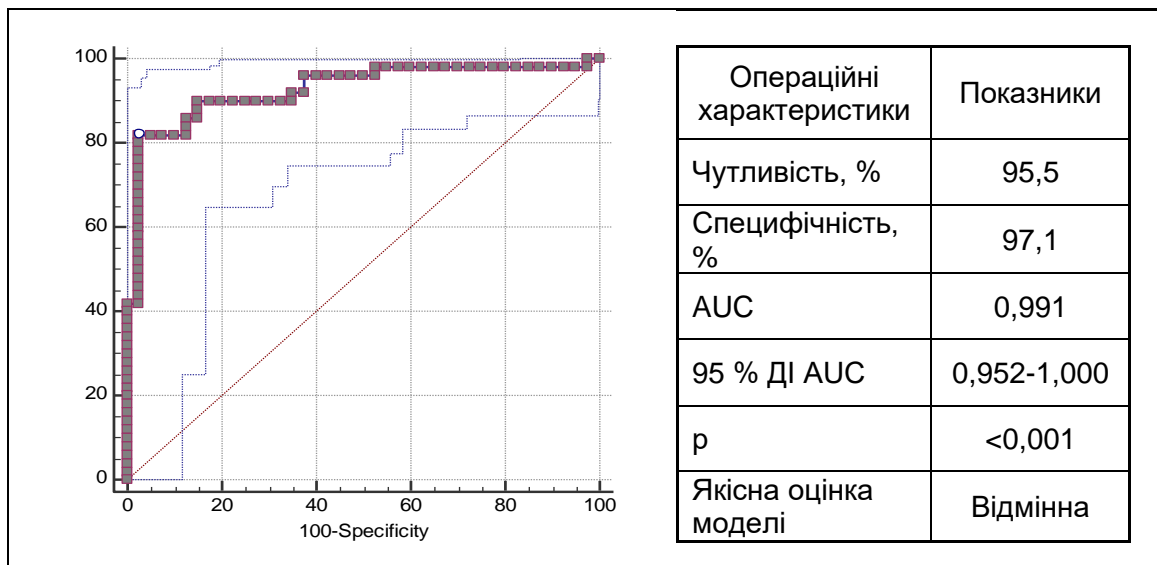


Рис. 10. Операційні характеристики, за даними ROC-аналізу прогнозування на підставі логістичного регресійного рівняння, важкого ступеня хронічного тазового болю (за ВАШ 7-10 балів), зумовленого запальними захворюваннями органів малого тазу, генітальним ендометріозом у поєднанні ДГЗГ

## ВИСНОВКИ

У десертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та практичне вирішення важливої наукової проблеми сучасної гінекології щодо підвищення ефективності лікування, поліпшення психоемоційного стану та зниження частоти рецидивів у жінок з хронічним тазовим болем, на основі впровадження персоналізованих діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів.

1. У процесі хронізації тазового болю, зумовленого запальними захворюваннями органів малого тазу (ЗЗОМТ) та генітальним ендометріозом (ГЕ) в поєднанні з лейоміомою матки та патологією ендометрія визначено патофізіологічну роль інтерлейкінів, що полягала у активації прозапальної ланки регуляції (ІЛ-6, TNF- $\alpha$ ) та пригніченні протизапальної (ІЛ-10) у порівнянні з пацієнтками без тазового болю. Показники клінічної активності запалення є досить об'єктивними критеріями, що відображають системні порушення у досліджуваних пацієнток. Встановлена доцільність визначення цитокінового профілю у хворих з СХТБ, в якості моніторинга рецидива ХТБ у процесі лікування.

2. З'ясовано патофізіологічну роль цитокінів (інтерлейкінів ІЛ-10, ІЛ-6, TNF- $\alpha$ ) з системними порушеннями у процесі хронізації тазового болю. Достовірно підвищений рівень TNF- $\alpha$  у групі з СХТБ в порівнянні з групою без тазового болю ( $p < 0,001$ ), прямо корелював з тривалістю захворювання ( $\rho=0,34$ ;  $p < 0,05$ ), інтенсивністю тазового болю за РІБ ( $\rho=0,32$ ;  $p < 0,05$ ), ІКВД ( $\rho=0,31$ ;  $p < 0,05$ ), а також рівнем тривожності ( $\rho=0,43$ ;  $p < 0,05$ ) та ступенем депресивних розладів

( $\rho=0,63$ ;  $p < 0,05$ ). Визначено прямі кореляційні зв'язки про- і протизапальних інтерлейкінів та співвідношення TNF- $\alpha$ /IL-10, із гонадотропними і стероїдними гормонами. Для коефіцієнту TNF- $\alpha$ /IL-10 було визначено прямий середньої сили зв'язок з пролактином ( $\rho=0,53$ ;  $p < 0,05$ ); прямий слабкий зв'язок з кортизолом ( $\rho=0,25$ ;  $p < 0,05$ ) та зворотний зв'язок середньої сили з естрадіолом ( $\rho=-0,44$ ;  $p < 0,05$ ) в групі з ХТБ.

3. У пацієток з СХТБ, зумовленого ГЕ у поєднанні з лейоміомою матки, патологією ендометрію, ( $n=30$ ), з високим рівнем болю за ВАШ, було визначено підвищену проліферативну та запальну активність залозистого та стромального компонентів еутопічного ендометрія, що характеризувалося помірною/вираженою експресією COX-2 – у 66,3 % випадках та Ki-67 більше 20,0 % у залозах – у 66,67 % випадках, також було зазначено поодинокі нервові волокна із експресією NF у більш ніж 5 % клітин у ЕЕ, що свідчило про формування центральної сенситизації хронічного тазового болю.

4. Пацієткам з СХТБ та проліферативними захворюваннями репродуктивної системи, доведена значущість дослідження ІГХМ з огляду на високи ризики онкопатології. З'ясовано взаємозв'язок між маркерами морфогенезу (ER, PGR, Ki-67, VEGF, COX-2, NF) в ЕЕ, з порушенням цитокінового профіля та інтенсивністю тазового болю при у хворих з ГЕ в поєднанні з лейоміомою матки та патологією ендометрія. Визначено наявність статистично значущих прямих кореляцій COX-2 з IL-6 та TNF- $\alpha$ ; та прямий кореляційний зв'язок ER з IL-10 та IL-6.

5. Тривала патологічна аферентна імпульсація з вогнищ запалення сприяла порушенням функціонального стану як центральної нервової системи так і дисфункції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи у пацієток з ЗЗОМТ (I-A група), що було наслідком підвищеного рівня пролактину у 42% випадках ( $\rho=0,41$ ;  $p < 0,05$ ), зниженого рівня прогестерону та естрадіолу відповідно у 45% ( $\rho=-0,33$ ;  $p < 0,05$ ) та 28% випадках ( $\rho=-0,45$ ;  $p < 0,05$ ), що диктує необхідність своєчасної гормональної корекції в попередженні порушень специфічних функцій жіночого організму.

6. Особливості психоемоційного статусу у пацієток з СХТБ при ЗЗОМТ (I-A група) та ГЕ у поєднанні з лейоміомою матки, патологією ендометрія (II-A група) характеризувалися середньо / високим рівнем особистісної тривожності у 100 % жінок обох клінічних груп та депресивних розладів у 58 % пацієток I-A групи та у 70 % жінок у II-A групи, що було пов'язано з інтенсивністю та тривалістю хронічного тазового болю, та впливало на сприйняття болю та формування больової поведінки.

7. Модуляція хронічного тазового болю була обумовлена больовими імпульсами, які надходили із внутрішніх органів малого таза (ШКТ, сечостатевої системи), за наявності вісцero-вісцеральних рефлексів і підтверджено статистично значущими асоціативними зв'язками. Так «вісцеральний синдром» було визначено у 59,09 % хворих групи II-A1 з високим ВАШ (7-10 балів) (ВШ 325,60 [95 % ДІ 3,93 - 26957,48]), що необхідно враховувати при мультидисциплінарному підході до корекції виявлених порушень. Доведена роль коморбідної патології в

процесі хронізації тазового болю у пацієнок II-A групи при ГЕ та проліферативних захворюваннях органів репродуктивної системи.

8. Вибір лікувальної тактики необхідно визначати з урахуванням патофізіологічних механізмів виникнення ХТБ шляхом індивідуалізації лікувально-реабілітаційної тактики на підставі: аналізу цитокінового профіля; ПГХ маркерів, рецепторів естрогенів, прогестерону, індексу проліферації Ki-67, СОХ-2 в еутопічному ендометрії, імуногормональних співвідношень, психоемоційної характеристики та інтенсивності тазового болю.

9. У якості прогностичного критерія, що підвищує ризик інтенсивного тазового болю, запропоновано використання значення прозапального індексу TNF- $\alpha$  / ІЛ-10 більше 0,41; (при ЗЗОМТ – ПІ > 0,72; у жінок з ГЕ в поєднанні з проліферативними захворюваннями геніталій – ПІ > 0,42) при цьому шанси розвитку тяжкого СХТБ зростають 25,55 разів.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З метою визначення патофізіології болю та оцінки ефективності проведеної терапії, жінкам з СХТБ, зумовленим ЗЗОМТ, ГЕ в поєднанні з лейоміомою матки і гіперплазією ендометрія необхідно проводити об'єктивний моніторинг виразності больових відчуттів за шкалою ВАШ, опитувальником Мак-Гілла, оцінку психоемоційних порушень

2. Пацієнткам з ХТБ серед засобів, що впливають на ноцицептивний біль, доцільно послідовно використовувати нестероїдні протизапальні препарати, інгібітори ЦОГ-2 у вигляді ректальних супозиторіїв впродовж 7 діб та ректальні супозиторії із стрептокиназою (1500 МО) і стрептодорназою (1250 МО) для максимального протеолітичного і фібринолітичного ефекту.

3. З метою усунення нейропатичного компонента болю у хворих з ЗЗОМТ доцільно використовувати комплекс вітамінів групи В, який покращує енергетичний обмін в нервових волокнах, синтез нейромедіаторів і мієліну (по 1 пігулці 3 рази на добу, курс – 3-4 тижні), у поєднанні з магнітотерапією, що сприяє поліпшенню кровообігу і обміну речовин в тканинах, регресу больового синдрому, на курс 15 процедур. Для усунення психогенного компонента болю доцільно використовувати тетраметалтетраазабициклооктандион по 500 мг 3 рази на добу, рослинні адаптогени, а іноді динамічне лікування та спостереження психіатра.

4. На етапі реабілітації пацієнок з СХТБ зумовленого ЗЗОМТ, з метою профілактики спайкової хвороби доцільно використовувати диференційовану АФТ: електрофорез з сірчаноокислим цинком чи йодистим калієм, який володіє лізуючою властивістю стосовно тканин спайок і рубців, або електрофорез з «Екстрактом грязьового куяльницького бальнеогрязьового родовища». З метою профілактики епізодів посилення ХТБ, у хворих з ЗЗОМТ рекомендовані КОК, що містять у своєму складі ЕЕ 30 мкг, дроспіренон 3 мг чи дієногест 2 мг протягом 12-24 місяців, залежно від репродуктивних планів пацієнтки.

5. Персоніфікована лікувальна тактика у пацієнок з ХТБ, зумовленим ГЕ у поєднанні з лейоміомою матки і гіперплазією ендометрія, повинна здійснюватись



на підставі аналізу імуногістохімічних маркерів: експресії рецепторів естрогенів (ER), прогестерону (PGR), індексу проліферації (Ki-67), (COX-2) в еутопічному ендометрії. При вираженому тазовому болю (за ВАШ 7-9 балів), обумовленому «проліферативним синдромом», рекомендовано призначення аГнРГ на 3-6 місяців, з подальшим використанням ЛНГ-ВМС в поєднанні з ад'ювантною терапією, (донатором оксиду азоту L – аргінін; диметикон 3,0 г; гвайазулен 0,04 мг (у вигляді гелю)) чи аГнРГ на 3- 6 місяців з «add-back» терапією КОК, що містять ЕЕ<sub>2</sub> 30 мкг і дієногест 2 мг протягом 12 міс. При лікуванні помірного хронічного тазового болю: ЛНГ-ВМС (5 років) чи дієногест 2 мг протягом 6-12 міс., з наступним призначенням КОК, що містять ЕЕ<sub>2</sub> 30мкг і дієногест 2мг протягом 12-24 міс.

6. Найбільш ефективним лікуванням тазового болю за ВАШ 7-10 балів, зумовленим генітальним ендометріозом в поєднанні з «проліферативним синдромом», у довготривалій перспективі (протягом 5 років) визначено комбіноване призначення аГнРГ з ЛНГ-ВМС, дієту, що вміщувала катехін та індол-3-карбінол одночасно з препаратами Омега-3-ПЖК до 500 мг на добу, та вітаміни, що в своєму складі містять кальцій 600 мг, вітамін D3 200 МО, магній 40 мг та мікроелементи.

7. Лікувальна тактика пацієнок з ХТБ повинна мати індивідуальний і комплексний підхід, з урахуванням наявності «вісцерального синдрому», для профілактики епізодів підсилення ХТБ у весняно-осінній період шляхом психотерапевтичної корекції, використання преформованих або / та природних фізичних факторів.

8. У якості моніторингу за ефективністю терапії хронічного тазового болю (на підставі логістичного регресійного рівняння за даними ROC-аналізу прогнозування) доцільно визначати ПІ у межах  $TNF-\alpha / IL-10 < 0,33$  (на підставі логістичного регресійного рівняння за даними ROC-аналізу прогнозування).

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дубоссарська ЗМ, Грек ЛП. Синдром хронічного тазового болю у гінекологічних хворих, лікувально-діагностичні аспекти і реабілітація. Медичні перспективи. 2012;17(3):77-82. (Автором особисто проаналізовано дані літератури, визначено мету та завдання дослідження, проведено статистичну обробку отриманих даних та підготовку матеріалів до друку).

2. Дубоссарська ЗМ, Грек ЛП. Дифференціальна лечебная тактика при сочетанной доброкачественной патологии гениталий, сопровождающейся синдромом хронической тазовой боли. Здоровье женщины. 2012;6(72):132-35. (Автором проаналізовано дані літератури, проведено збір та обробку матеріалу, а також підготовку статті до друку).

3. Грек ЛП, Ушакова ТБ, Лазурченко ЯВ. Оптимизация лечения больных с инфекционным вульвовагинитом в клинике ургентной гинекологии. Здоровье женщины. 2012;5(71):64-5. (Автору особисто належить ідея статті, здійснено набір

клінічного матеріалу, проведено узагальнення результатів та підготовку статті до друку).

4. Дубоссарська ЗМ, Грек ЛП. Діагностичне значення оваріального резерву у пацієнок з синдромом хронічного тазового болю. Таврійський медико-біологічний вісник. 2013;2(2):25-7. (Автором особисто зібрано і проаналізовано матеріал, здійснено узагальнення результатів, проведено підготовку матеріалів до друку).

5. Грек ЛП, Жержова ТА. Некоторые аспекты применения нестероидных противовоспалительных препаратов при болевом синдроме в гинекологии. Здоровье женщины. 2014;3(89):134-36. (Автором особисто зібрано і проаналізовано літературні дані, проведено узагальнення результатів та підготовку статті до друку).

6. Дубоссарська ЗМ, Грек ЛП. Обґрунтування методу лікування пацієнок з «проліферативним синдромом» в гінекології. Здоровье женщины. 2014;3(89):145-48. (Автором особисто зібрано і проаналізовано літературні дані, проведено узагальнення результатів та підготовку статті до друку).

7. Дубоссарська ЗМ, Грек ЛП, Скорик ВР. Морфологічні особливості еутопічного ендометрія у пацієнок з аденоміозом та синдромом хронічного тазового болю. Морфология. 2016;10(3):129-35. (Автором особисто опрацьовані алгоритми діагностики та проведено аналіз отриманих даних).

8. Грек ЛП. Интегрированный способ лечения синдрома хронической тазовой боли у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Здоровье женщины. 2016;10(116):104-6.

9. Дубоссарская ЗМ, Грек ЛП. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в возникновении синдрома хронической тазовой боли у пациенток с воспалительными процессами органов малого таза. Репродуктивное здоровье женщины. Восточная Европа. 2016;3(45):320-30. (Автором особисто зібрано і проаналізовано матеріал, здійснено узагальнення результатів, проведено підготовку матеріалів до друку).

10. Дубоссарская ЗМ, Грек ЛП. Особенности патогенеза и лечения хронической тазовой боли при генитальном эндометриозе. Обзор литературы. Репродуктивное здоровье женщины. Восточная Европа. 2016;4(46):493-503. (Автором особисто проведено бібліографічний пошук, аналіз та підготовка матеріалів до друку).

11. Дубоссарская ЗМ, Грек ЛП. Взаимосвязь молекулярно-биологических нарушений в эутопическом эндометрии и субъективной оценки боли у пациенток с генитальным эндометриозом. Репродуктивное здоровье женщины. Восточная Европа. 2017;4(7):541-49. (Автором особисто зібрано і проаналізовано матеріал, здійснено узагальнення результатів, проведено підготовку матеріалів до друку).

12. Грек ЛП. Особливості системних порушень у пацієнок з генітальним ендометріозом у поєднанні з доброякісними захворюваннями геніталій та синдромом хронічного тазового болю. Медичні перспективи. 2017;4:62-7.

13. Дубоссарская ЗМ, Дубоссарская ЮА, Грек ЛП, Ушакова ТБ.

Современный взгляд на проблему воспалительных заболеваний органов малого таза. Здоровье женщины. 2017;6(122):57-65. (Автором особисто зібрано і проаналізовано матеріал, здійснено узагальнення результатів, проведено підготовку матеріалів до друку).

14. Грек ЛП. Патогенетичні аспекти терапії синдрому хронічного тазового болю у пацієнок з генітальним ендометріозом у поєднанні з «проліферативним синдромом» геніталій. Медичні перспективи. 2018;23(2):97-103.

15. Грек ЛП. Можливості персоніфікованої терапії у пацієнок з хронічним тазовим болем, зумовленим запальними захворюваннями органів малого таза. Медичні перспективи. 2018;28(4):68-75.

16. Грек ЛП. Роль коморбідної патології у пацієнок з «проліферативними» захворюваннями геніталій та синдромом хронічного тазового болю. Вісник проблем біології і медицини. 2018;2(144):154-61.

17. Дубоссарська ЗМ, Грек ЛП. Патофізіологічні підходи до лікування пацієнок з хронічним тазовим болем та запальними захворюваннями органів малого таза. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018;1(41):58-62. (Автору особисто належить ідея статті, здійснено набір клінічного матеріалу, проведено узагальнення результатів та підготовку статті до друку).

18. Дубоссарська ЗМ, Грек ЛП, Крячкова ЛВ. Прогнозування хронічного тазового болю тяжкого ступеня при гінекологічній патології. Вісник проблем біології і медицини. 2019;1(48):112-116. (Автором особисто проаналізовано матеріал, здійснено узагальнення результатів, проведено підготовку матеріалів до друку).

19. Грек ЛП. Роль прозапальних механізмів у виникненні системних порушень у пацієнок з хронічним тазовим болем. Здоровье женщины. 2019;1(137):105-109.

20. Грек ЛП, Дубоссарська ЗМ. Клініко-морфологічна характеристика хронічного тазового болю у пацієнок з гіперпроліферативними захворюваннями статевих органів. Здоровье женщины. 2019; 2(138):74-79. (Автору особисто належить ідея статті, здійснено набір клінічного матеріалу, проведено узагальнення результатів та підготовку статті до друку).

21. Grek LP. A role of «Visceral syndrome» is in genesis chronic pelvis pain at a genital endometriosis. Sciences of Europe. Praha, Czech Republic. 2017;1(22):34-40.

Grek LP. Pathophysiological role of interleukins in the in genesis chronic pelvis pain for varios gynecological diseases. Sciences of Europe. Praha, Czech Republic. 2018;1(23):9-16.

22. Grek LP. Immunological and neuroendocrine aspects of chronic pelvic pain in women with pelvic inflammatory diseases. Sciences of Europe. Praha, Czech Republic. 2018;2(27):22-27.

23. Грек ЛП. Прогнозування виникнення синдрому хронічного тазового болю у жінок з генітальним ендометріозом за допомогою математичного моделювання. East European Scientific Journal. Warsaw, Poland. 2018;31(3):13-23.

24. Грек ЛП, Ушакова ТБ, Приходько ЕН. Опыт диагностики и лечения неосложненных и осложненных форм гнойно-воспалительных заболеваний внутренних гениталий, на базе гинекологического отделения КОСМП. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ; 2008. с. 507-510. (Автором особисто проведено набір клінічного матеріалу, розробка лікувального алгоритму, аналіз та узагальнення одержаних результатів).

25. Грек ЛП. Клинико-патогенетические особенности синдрома «хронической тазовой боли» при различных гинекологических заболеваниях и пути его коррекции. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2009. с. 170-174.

26. Дубоссарская ЗМ, Грек ЛП. Психоземональная характеристика больных с «хронической тазовой болью» при различных гинекологических заболеваниях. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2011. с. 294-297. (Автором особисто проведено набір клінічного матеріалу, розробка лікувального алгоритму, аналіз та узагальнення одержаних результатів)

27. Дубоссарская ЗМ, Грек ЛП, Жержова ТА. Роль тканевых рецепторов стероидных гормонов у пациенток с эндометриозом. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2012. с.160-163. (Автором особисто проведено набір клінічного матеріалу, розробка аналіз та узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до друку ).

28. Дубоссарская ЗМ, Грек ЛП. Иммунологические аспекты синдрома хронической тазовой боли у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Украинский журнал боли. 2015;1(5):35. (Автором особисто зібрано і проаналізовано матеріал, здійснено узагальнення результатів, проведено підготовку матеріалів до друку).

29. Дубоссарская ЗМ, Грек ЛП. Патогенетическое обоснование лечебной тактики у пациенток с сочетанными доброкачественными заболеваниями матки и синдромом хронической тазовой боли. Сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием. Доказательные аспекты современного акушерства и гинекологии. Репродуктивное здоровье женщины. Восточная Европа. 2018;34-5. (Автором самостійно опрацьовано алгоритми діагностики, проведено клінічний та статистичний аналіз отриманих даних).

30. Грек ЛП. Сравнительная оценка иммуногистохимических маркеров в формировании синдрома хронической боли. Материалы XII междунар. конгр. по репродуктивной медицине. Москва; 2018. с. 57-58.

31. Грек ЛП. Діагностичне значення цитокинового балансу у жінок з синдромом хронічного тазового болю. Альманах науки. 2017;9:21-23.

32. Грек ЛП. Взаємозв'язок системних і морфологічних порушень у пацієнток з генітальним ендометріозом і синдромом хронічного тазового болю. Тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнарод. участю «Інноваційні технології в акушерстві і гінекології: від науки до практики». 2017. с. 21-22.

33. Грек ЛП. Імунологічні чинники синдрому хронічного тазового болю

при генітальному ендометріозі. Матеріали III нац. конгр. з імунології, алергології та імунореабілітації. 2018. с.12-13.

34. Грек ЛП, Мовчан ВВ. Современные аспекты медикаментозной терапии при сочетанных доброкачественных заболеваниях гениталий. Матеріали XI наук. конф. студ. та мол. учених «Новини і перспективи медичної науки». 2011. Т. 1. с. 18-20. (Автору особисто належить ідея статті, здійснено набір клінічного матеріалу, проведено узагальнення результатів та підготовку статті до друку).

35. Грек ЛП, Лазебная ЕВ. Психоэмоциональная характеристика и состояние ЦНС больных с хроническими воспалительными процессами гениталий с синдромом хронической тазовой боли. Матеріали XI наук. конф. студ. та мол. учених «Новини і перспективи медичної науки». 2011. Т. 1. с. 21-22. (Автору належить ідея статті, здійснено набір клінічного матеріалу, проведено узагальнення результатів та підготовку статті до друку).

36. Грек ЛП, Собченко ЯГ, Прокопович ЮА, Ховхун АС. Оптимизация лечения гнойных заболеваний внутренних половых органов. Матеріали XI наук. конф. студ. та мол. учених «Новини і перспективи медичної науки». 2012. Т. 1. с. 18-20. (Автором належить ідея статті, проведено узагальнення результатів та підготовку статті до друку).

37. Грек ЛП, Несененко ЮВ, Лаврут ДИ. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома хронической тазовой боли, обусловленного генитальным эндометриозом. Матеріали XVI наук. конф. студ. та мол. учених «Новини і перспективи медичної науки». 2013. с. 22-23. (Автором особисто здійснено набір клінічного матеріалу, проведено узагальнення результатів та підготовку статті до друку).

38. Грек ЛП, Марциновская МС. Современные подходы к комплексной диагностике и лечению хронической тазовой боли. Матеріали XVI наук. конф. студ. та мол. учених «Новини і перспективи медичної науки». 2013. с. 15-16. (Автору особисто належить ідея статті, узагальнення результатів дослідження).

39. Грек ЛП, Дубоссарська ЗМ, Дубоссарська ЮО. Нововведення в реєстр галузевих нововведень «Сучасне патогенетичне лікування ускладнень довготривалої медикаментозної терапії у хворих з генітальним ендометріозом та больовим синдромом». Реєстр галузевих нововведень. Вип. 36-37. Київ, 2012. Реєстр. № 12/36/12. с.14. (Автору особисто належить розробка лікувального алгоритму).

40. Дубоссарська ЗМ, Дубоссарська ЮО, Дука ЮМ, Грек ЛП, Нагорнюк ВТ, Демура ЕВ. «Розробка патогенетично обґрунтованих алгоритмів диференційованого підходу до вибору способу та часу оперативних втручань, з акцентом на органозберігаючий об'єм втручання та індивідуальний підбір комплексу післяопераційного етапу (гормональна терапія, профілактика тромбоемболічних ускладнень у груп високого ризику) у пацієнток з проліферативними процесами геніталій». Реєстр галузевих нововведень. Вип. 1. Київ; 2015. Реєстр. № 7/1/14. с. 8-9. (Автором особисто проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів).

41. Дубоссарська ЗМ, Дубоссарська ЮО, Грек ЛП. Спосіб діагностики передчасної яєчникової недостатності переважно у жінок з аутоімунним оофоритом і синдромом хронічного тазового болю. Патент України на корисну модель № 83850 від 25.09.2013 р. Заявка № u 2013 08320 від 02.07.2013. Опубліковано 25.09.2013. Бюлетень №18. (Автором особисто проведено набір клінічного матеріалу, розробка лікувального алгоритму, аналіз та узагальнення одержаних результатів).

42. Дубоссарська ЗМ, Дубоссарська ЮО, Грек ЛП. Спосіб лікування синдрому хронічного тазового болю при генітальному ендометріозі. Патент України на корисну модель № 86478 від 25.12.2013р. Заявка № u 2013 10802 від 09.09.2013. Опубліковано 25.12.2013. Бюлетень №.24. (Автором особисто проведено набір клінічного матеріалу, розробка лікувального алгоритму).

43. Дубоссарська ЗМ, Дубоссарська ЮО, Грек ЛП. Спосіб гормональної корекції синдрому хронічного тазового болю у пацієнок з генітальним ендометріозом. Вип. №18 з проблем «Акушерство та гінекологія». Підстава: рішення ПК рекомендація головного позаштатного спеціаліста МОЗ України. Інформаційний лист № 302-2014. (Автором особисто проведено набір клінічного матеріалу, розробка лікувального алгоритму).

## АНОТАЦІЯ

**Грек Л. П. Синдром хронічного тазового болю: етіопатогенез, діагностика, лікування та реабілітація.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2019.

Дисертаційне дослідження присвячене підвищенню ефективності лікування, поліпшення психоемоційного стану та зниження частоти рецидивів у жінок з хронічним тазовим болем, на основі вивчення особливостей патофізіологічної ролі регуляторних і прозапальних цитокінів, морфогенезу еутопічного ендометрія, гормональних співвідношень, психоособистісних характеристик жінок з синдромом хронічного тазового болю.

Отримані результати свідчать про те, що дисбаланс цитокінів в бік прозапальної ланки впливає як на ноцицептивну, так і на центральну нервову систему пацієнок з хронічним тазовим болем, які мають вищий рівень болю за ВАШ і тривожно-депресивні розлади.

У жінок з генітальним ендометріозом у поєднанні з лейоміомою матки та гіперплазією ендометрія визначено проліферативну та запальну активність залозистого та стромального компонентів еутопічного ендометрія, наявність в ньому нервових волокон як механізмів формування хронічного тазового болю. Такі особливості свідчать про формування центральної сенситизації під час розвитку СХТБ.

Запропонована лікувально-реабілітаційна програма з урахуванням патогенетичних передумов дозволила знизити рецидив ХТБ у 3,4 рази, оперативне лікування у 4 рази, у порівнянні з жінками, які отримали традиційне лікування. Зменшення реактивної тривожності і депресивних розладів до показників норми визначено у 86,18 % пацієток, що свідчило про клінічну ефективність запропонованого способу лікування, який може бути рекомендований для впровадження в клінічну практику.

**Ключові слова:** хронічний тазовий біль, запальні захворювання органів малого таза, генітальний ендометріоз, гормональний профіль, про- та протизапальні цитокіни, маркери морфогенезу.

## АННОТАЦІЯ

**Грек Л. П. Синдром хронической тазовой боли: этиопатогенез, диагностика, лечение и реабилитация.** – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, МЗ Украины, Киев, 2019.

Диссертация посвящена повышению эффективности лечения, улучшения психоэмоционального состояния и снижения частоты рецидивов у женщин с синдромом хронической тазовой боли, обусловленной воспалительными заболеваниями органов малого таза, генитальным эндометриозом в сочетании с лейомиомой матки, гиперплазией эндометрия, путем индивидуализации лечебно-реабилитационной тактики на основании изучения гормональных соотношений, патофизиологической роли регуляторных и провоспалительных цитокинов, нарушений морфогенеза и психо-личностных характеристик тематических больных.

Получены новые данные о звеньях патогенеза формирования хронической тазовой боли у обследованных больных, обусловленные системными нарушениями, дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, нарушением эндокринных соотношений и морфогенеза, на основании которых разработан патогенетический лечебно-диагностический алгоритм.

Определена патофизиологическая роль интерлейкинов в процессе хронизации тазовой боли у обследованных больных, которая заключалась в активации провоспалительного и снижении противовоспалительного звена регуляции, что соответствовало показателям провоспалительного индекса (ПИ) -  $TNF-\alpha / IL-10$ . В группах с тазовой болью I-A ПИ –  $1,96 \pm 0,19$  и II-A1 и II-A2 –  $1,01 \pm 0,14$  и соответственно  $1,07 \pm 0,16$  по сравнению с пациентками без тазовой боли в группах I-B и II-B ПИ –  $0,34 \pm 0,05$  и ПИ –  $0,28 \pm 0,04$ . Показатели клинической активности воспаления являются достаточно объективными критериями, которые отражают системные нарушения у пациенток с синдромом хронической тазовой боли. Установлена целесообразность определения

цитокинового профиля у больных с тазовой болью, в качестве мониторинга в процессе лечения.

По данным ROC анализа, прогнозировать повышенный риск выраженного болевого синдрома у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза возможно при получении значения провоспалительного индекса (ПИ)  $> 0,72$ , у женщин с генитальным эндометриозом в сочетании с лейомиомой матки и гиперплазией эндометрия при ПИ  $> 0,42$ . Полученные результаты свидетельствуют о том, что дисбаланс цитокинов в сторону провоспалительного звена влияет как на ноцицептивную, так и на центральную нервную систему пациенток с хронической тазовой болью, которые имеют более высокий уровень боли по ВАШ и тревожно-депрессивные расстройства.

Проведенные исследования позволили доказать, что хронизации тазовой боли при генитальном эндометриозе в сочетании с лейомиомой матки гиперплазией эндометрия способствовала пролиферативная и воспалительная активность железистого и стромального компонентов эутопического эндометрия ( $n = 30$ ), что характеризовалось у пациенток с высоким уровнем боли по ВАШ умеренной / выраженной экспрессией COX-2 в 66,3% случаях и Ki-67 более 20,0% в железах - в 66,67% случаях, также было отмечено единичные нервные волокна с экспрессией NF в более чем 5% клеток в эутопическом эндометрии, что свидетельствует о формировании центральной сенситизации при развитии синдрома хронической тазовой боли.

В ходе проспективного исследования определена роль коморбидной патологии в процессе хронизации тазовой боли у пациенток с генитальным эндометриозом и пролиферативными заболеваниями гениталий. Модуляция хронической тазовой боли была обусловлена болевыми импульсами, которые поступали из внутренних органов. «Висцеральный синдром» был определен у 59,09% пациенток с высоким уровнем боли по ВАШ (7-10 баллов), который повышал шансы развития хронической тазовой боли (ОШ 108,33 [95% ДИ 13,77 - 852,13]);  $p < 0,001$ ), что необходимо учитывать при мультидисциплинарном подходе к коррекции выявленных нарушений.

Предложен новый лечебно-диагностический алгоритм, включающий объективный мониторинг выраженности болевых ощущений, оценку психоэмоциональных нарушений и иммуно-гормональных соотношений с целью определения патофизиологии боли, а также анализа иммуногистохимических маркеров, что позволяло своевременно определить группы риска и назначить персонализированную комплексную терапию.

Лечебно-реабилитационная программа с учетом патогенетических предпосылок, позволила снизить рецидив хронической тазовой боли у обследованных женщин в 3,4 раза, оперативное лечение в 4 раза по сравнению с женщинами которые получили традиционное лечение. Уменьшение реактивной тревожности и депрессивных расстройств до показателей нормы определено у 86,18% пациенток, что свидетельствует о клинической эффективности предложенного способа лечения.



**Ключевые слова:** хроническая тазовая боль, воспалительные заболевания органов малого таза, генитальный эндометриоз, гормональный профиль, про- и противовоспалительные цитокины, маркеры морфогенеза.

## SUMMARY

**Grek L.P. Chronic pelvic pain syndrome: etiopathogenesis, diagnosis, treatment and rehabilitation. – Qualifying scientific work as a manuscript.**

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2019.

The dissertation is devoted to the study of the features of the pathophysiological role of regulatory and proinflammatory cytokines, morphogenesis of eutopic endometrium, hormonal ratios, psycho - personality characteristics of women with chronic pelvic pain syndrome.

The results indicate that the imbalance of the cytokines toward the proinflammatory component affects both the nociceptive and central nervous systems of patients with chronic pelvic pain who have higher levels of pain by VAS and anxiety-depressive disorders.

In women with genital endometriosis, adenomyosis, in combination with uterine leiomyoma and endometrial hyperplasia, the proliferative and inflammatory activity of the glandular and stromal components of eutopic endometrium and the presence of nerve fibers as mechanisms of chronic pelvic pain have been determined. Such features testify to the formation of central sensitization during the development of CPP.

The proposed therapeutic tactics, taking into account pathogenetic conditions, allowed to reduce the recurrence of CPP by 3.4 times, surgical treatment by 4 times, compared with women who received traditional treatment. Reduction of reactive anxiety and depressive disorders to the norm was identified in 86.18% of patients, which indicated the clinical effectiveness of the proposed treatment modality, which may be recommended for clinical practice.

**Key words:** chronic pelvic pain, inflammatory diseases of pelvic organs, genital endometriosis, hormonal profile, pro- and proinflammatory cytokines, markers of morphogenesis.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

аГнРГ	– агоніст гонадотропін-рилізинг-гормону
АМК	– аномальна маткова кровотеча
АМ	– аденоміоз
АФТ	– апаратна фізіотерапія
ВАШ	– візуальна аналогова шкала
ВНС	– вегетативна нервова система
ВС	– вісцеральний синдром
ВШ	– відношення шансів
ГЕ	– генітальний ендометріоз

ДГ	– дієногест
ДЖШ ЖМ	– дискінезія жовчного міхура та жовчних шляхів
ДГЗГ	– доброякісні гормонозалежні захворювання геніталій
ДІ	– довірчий інтервал
ДПУЯ	– доброякісні пухлиноподібні ураження яєчників
ЕЕ	– еутопічний ендометрій
Е2	– естрадіол
ЕЕ2	– етінілестрадіол
ЕГП	– екстрагенітальна патологія
ЗЗОМТ	– запальні захворювання органів малого таза
ІГХД	– імуногістохімічне дослідження
ІГХМ	– імуногістохімічні маркери
ІКВД	– індекс кількості вибраних дескрипторів
ІФА	– імуноферментний аналіз
КОК	– комбіновані оральні контрацептиви
ЛНГ-ВМС	– левоноргестрелвмісна внутрішньоматкова система
ЛГ	– лютеїнізуючий гормон
ЛМ	– лейоміома матки
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
НПЗП	– нестероїдні протизапальні препарати
ОМТ	– органи малого таза
ОМЦ	– оваріально-менструальний цикл
ПМС	– предменструальний синдром
РІБ	– ранговий індекс болю
СХТБ	– синдром хронічного тазового болю
УЗД	– ультразвукове дослідження
ХТБ	– хронічний тазовий біль
ХСО	– хронічний сальпінгіт оофорит
ФСГ	– фолікулостимулюючий гормон
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
ЕЯ	– ендометріоз яєчників
AFS	– Американське суспільство репродукції
ASRM	– Американська спілка з репродуктивної медицини
ECLIA	– імунохімічний метод з електрохемилюмінесцентною детекцією
ЕЕ2	– етінілестрадіол
ER	– рецептори естрогенів
IL-10	– інтерлейкін-10
IL-6	– інтерлейкін-6
NF	– нейрофіламент
PGR	– рецептори прогестерону
TNF- $\alpha$	– туморнекротичний фактор - $\alpha$
VEGF	– васкулоендотеліальний фактор зросту
Ki-67	– індекс проліферації
COX-2	– циклооксигеназа-2

