

УДК 618.13-002-071.4-036.1-008.6-071/.073

ДУБОССАРСЬКА З.М., ГРЕК Л.П.

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

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТОК З ХРОНІЧНИМ ТАЗОВИМ БОЛЕМ ТА ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА

У статті представлено патофізіологічні аспекти, що впливають на перебіг синдрому хронічного тазового болю (СХТБ) у жінок із запальними захворюваннями органів малого тазу (ЗЗОМТ). Наведено принципи мультидисциплінарного підходу до медикаментозної терапії, фізіотерапевтичної та психологічної реабілітації.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 90 жінок із ЗЗОМТ. Основну – I групи склали 50 жінок з СХТБ, II групи (порівняння) – 40 пацієнток з безбольовим перебігом. В оцінці больового синдрому використовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ), больовий опитувальник Мак-Гілла (MPQ); рівень тривоги та депресії визначали за допомогою шкали Дж. Тейлора та Гамільтона. Визначали вміст рівнів лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), естрадіолу, прогестерону, пролактину, тестостерону, ДГЕА-сульфату та цитокінів (IL-10, IL-6, TNF- α) у сироватці крові.

Результати дослідження та їх обговорення. Підвищений рівень прозапальних цитокінів, IL-6, TNF- α , у хворих I групи в порівнянні з II ($p < 0,001$), корелював з тривалістю СХТБ, інтенсивністю тазового болю за ВАШ, із тяжким ступенем депресивних розладів, порушеннями ендокринних показників, що стало підставою для визначення лікувальної тактики СХТБ при ЗЗОМТ.

Висновки. Запропонована лікувальна тактика сприяла регресу больового синдрому через 1, 3 та 6 місяців за ВАШ відповідно на 34,61%; 62,84% та 100%; поліпшенню психоемоційного та загального стану у 88,3% жінок, зменшенню реактивної тривожності і депресивних розладів у 84,7% пацієнток, що свідчило про клінічну ефективність даного способу лікування.

Ключові слова: запальні захворювання органів малого тазу, синдром хронічного тазового болю, інтерлейкіни.

Запальні захворювання органів малого тазу є складною і недостатньо визначеною медико-соціальною проблемою. Крім прямих економічних витрат при ЗЗОМТ у вигляді тимчасової непрацездатності, витрат на діагностику, лікування та реабілітацію, зазначена патологія призводить до серйозних негативних наслідків для репродуктивного здоров'я [2]. Так наслідком перенесених ЗЗОМТ є близько 30% випадків безпліддя, до 50% ектопічних вагітностей і велика кількість проблем, пов'язаних з синдромом хронічного тазового болю [2,3]. Несвоєчасна

або неадекватна терапія ЗЗОМТ призводить до хронізації запального процесу [5]. Тривале існування тазового болю сприяє дезорганізації центральних механізмів регуляції специфічних функцій жіночого організму, змінює психіку, поведінку жінки [6,8].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – оцінити ефективність лікувальної тактики з урахуванням патофізіологічних механізмів виникнення СХТБ у пацієнток із запальними захворюваннями органів малого тазу.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ
ДОСЛІДЖЕННЯ**

Обстежено 90 жінок із ЗЗОМТ. Проведено загальноклінічні дослідження. Визначали вміст рівнів лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), естрадіолу, прогестерону, пролактину, тестостерону, ДГЕА-сульфату та інтерлейкінів (ІЛ)-10, ІЛ-6, туморнекротичного фактора- α (TNF- α) в сироватці крові. З метою об'єктивізації больового синдрому використовувалася 10-бальна візуальна аналогова шкала (ВАШ). Для виміру сенсорної, емоційної і кількісної складових больового синдрому використовувалася спеціальна анкета – больовий опитувальник Мак-Гілла (MPQ), вираховувалися основні показники: індекс кількості вибраних дескрипторів (ІКВД), ранговий індекс болю (РІБ), сенсорний ІКВД, афективний (емоційний) ІКВД та оцінка сили болю. Для визначення рівня

особистісної тривожності використали шкалу Дж. Тейлора, рівень депресії визначали за допомогою шкали Гамільтона. Для статистичної обробки даних використовувались варіаційні методи, параметричні та непараметричні методи статистики [1]. Статистичну обробку проводили за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., серійній № AGAR909E415822FA) та програмного пакету MedCalc Statistical Software trial version 17.4. (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org;2017>)

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

В ході клінічного обстеження хворі жінки були розподілені на 2 групи в залежності від наявності або відсутності хронічного больового синдрому (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл жінок по групах дослідження в залежності від ВАШ та тривалості захворювання з хронічним сальпінгітом, оофоритом і СХТБ

| Характеристики | Тематичні хворі | I група | II група | p |
|-------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|--------|
| Кількість, n (%) | 90 (100,0) | 50 (55,6) | 40 (44,4) | - |
| ВАШ (бали) M \pm m (SD) | 5,86 \pm 0,22 (2,09) | 7,52 \pm 0,17* (1,21) | 3,79 \pm 0,08 (0,48) | <0,001 |
| ХТБ (роки), M \pm m (SD) | 3,24 \pm 0,23 (2,18) | 4,01 \pm 0,27* (1,94) | 2,28 \pm 0,33 (2,09) | <0,001 |

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

Групу I склали 50 жінок з ЗЗОМТ та СХТБ, II групу (порівняння) - 40 пацієнток з безбольовим перебігом захворювання. Всі хворі основної групи пред'являли постійні скарги на хронічний тазовий біль, який тривав від 6 місяців до 7 років, в середньому 4,01 (95% ДІ 3,46 – 4,56) років. Середня оцінка інтенсивності болю за ВАШ в основній групі склала 7,52 \pm 1,7 в зіставленні зі значно нижчими показниками у групі порівняння – 3,79 \pm 0,8 ($p < 0,001$). Відповідно до опитувальника болю Мак-Гілла (MPQ) в основній групі відзначені скарги, характерні для запального болю: ниючий, тягнучий біль спостерігався у 40 (80,0%) осіб, виснажуючий біль без чіткої локалізації - у 30 пацієнток (60,0%), подібні симптоми обумовлені активацією вісцеральних афектів. Середні показники РІБ за опитувальником MPQ у пацієнток основної групи були вдвічі вище, ніж у групі порівняння ($p < 0,001$).

Кожна третя пацієнтка основної групи (32,0%) мала високий рівень особистісної тривожності, оціненої за шкалою Дж. Тейлора, в той час як у пацієнток групи порівняння таких випадків не відмічено ($p < 0,001$). Показники рівня депресії за шкалою Гамільтона свідчать про наявність депресивних розладів середнього та важкого ступеня виразності у 29 (56,0%) пацієнток основної групи і тільки у одній жінки з групи порівняння ($p < 0,001$).

Згідно за наявними даними, не лише вид статевих гормонів, але і їх рівень і співвідношення відіграють важливу роль в індивідуальному сприйнятті болю конкретною жінкою [3,4]. Аналіз зв'язків рівня гонадотропних і стероїдних гормонів з клініко-анамнестичними характеристиками обстежених жінок, в нашому дослідженні показав, що найбільш чутливо реагують на зміни, пов'язані з СХТБ, такі гормони як про-

лактин та естрадіол. Тривалість СХТБ пов'язана з підвищенням рівня пролактину ($\rho=0,41$; $p<0,05$) та зниженням рівня ЛГ ($\rho=-0,34$; $p<0,05$) естрадіолу ($\rho=-0,45$; $p<0,05$) та прогестерону ($\rho=-0,33$; $p<0,05$). Між ВАШ та рівнем пролактину виявлено прямий, сильний достовірний зв'язок ($\rho=0,72$; $p<0,05$); прямий середньої сили зв'язок – з рівнем кортизолу ($\rho=0,43$; $p<0,05$); зворотній зв'язок середньої сили – з рівнем естрадіолу ($\rho=-0,66$; $p<0,05$) та зворотній слабкий зв'язок – з рівнем прогестерону ($\rho=-0,28$; $p<0,05$). При тривалому хронічному болю відбувається виснаження попередників стероїдних гормонів для синтезу глюкокортикоїдів, що в підсумку призводить до зниження синтезу яєчниками статевих гормонів, зокрема з розвитком недостатності лютеїнової фази [4], з другого боку функціональна гіперпролактинемія порушує функціонування репродуктивної системи на різних рівнях.

В міру прогресування больового синдрому нами була відзначена тенденція до зниження протизапального цитокіну IL-10 і підвищення IL-6, TNF- α порівняно з II групою ($p<0,05$). Тим самим було визначено одну із основних патофізіологічних складових болю, а саме надмірну запальну реакцію, яка супроводжується збільшенням викиду медіаторів болю. Прозапальні цитокіни TNF- α , IL-6 реалізують свій вплив як безпосередньо запальною больовою реакцією, з проявами ноцицептивного соматичного болю, так і опосередковано – підвищенням больової чутливості клітин нервової системи, відповідальних за прояви невропатичного болю [10].

Достовірно підвищений рівень TNF- α відзначали у жінок I групи в порівнянні з II ($p<0,001$), який прямо корелював з тривалістю СХТБ ($r = 0,422$; $p<0,001$), інтенсивністю тазо-

вого болю за ВАШ ($r = 0,469$; $p<0,001$), а також з тяжким та середньотяжким ступенем депресивних розладів ($r = 0,333$; $p<0,05$), що співпадає з даними інших дослідників [9].

Отримані дані на підставі вивчення патофізіологічних механізмів СХТБ сприяли визначенню лікувальної тактики при ЗЗОМТ. До засобів, що впливають на ноцицептивний біль, відносяться нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Відомо, що синтез простагландинів опосередкований циклооксигеназою-2 (ЦОГ-2), експресія якої збільшується при запаленні та в процесі ангиогенезу [7]. Як знеболювальний і протизапальний засіб використовували мелоксикам 0,015 г у вигляді ректальних супозиторіїв впродовж 7 діб. З метою усунення невропатичного компонента болю використовували комплекс вітамінів групи В, який покращує енергетичний обмін в нервових волокнах, синтез нейромедіаторів і мієліну (по 1 пігулці 3 рази на добу, курс - 4 тижні), у поєднанні з магнітотерапією з 5-го дня менструального циклу, яка сприяє поліпшенню кровообігу і обміну речовин в тканинах, регресу больового синдрому, курс 15 процедур. При функціональній гіперпролактинемії лікування включало призначення агоністів дофаміну (каберголін або бромокриптин) чи рослинних препаратів дофамінергічної дії, що містять стандартизовані екстракти прутняка звичайного. Для усунення психогенного компонента болю використали рослинний препарат звіробою продірявленого трави екстракт 285 мг по 1 драже 3 рази на добу, курс - 4 тижні. При клінічних проявах депресії та особистісної тривожності лікування було визначено психотерапевтом чи психіатром.

Ефективність проведеної терапії оцінювали в динаміці через 1, 3 та 6 місяців за показниками ВАШ (табл. 2).

Таблиця 2

Середні показники інтенсивності тазового болю у обстежених жінок за шкалою ВАШ до та в динаміці після лікування

| Інтенсивність тазового болю за шкалою ВАШ | M \pm m (SD) | Різниця середніх значень порівняно з попереднім рівнем M (95% ДІ) | Середній% змін до M початкової прийнятої за 100% (+/-% та 95% ДІ) | p* |
|---|------------------------|---|---|--------|
| До лікування | 7,52 \pm 0,17 (1,21) | - | - | - |
| Через 1 місяць після лікування | 4,90 \pm 0,13 (0,88) | -2,63 (-2,87 – -2,40) | -34,61 [-36,92 – -32,30]% | <0,001 |
| Через 3 місяці після лікування | 2,76 \pm 0,07 (0,49) | -2,14 (-2,34 – -1,95) | -62,84 [-64,80 – -60,88]% | <0,001 |
| Через 6 місяців після лікування | 0 \pm 0,0 (0,0) | -2,76 (-2,90 – -2,61) | -100,0 [-100,0 – -100,0]% | 0,001 |

Примітка: p* – розбіжності у динаміці порівняно з попереднім рівнем за Т критерієм Ст'юдента при повторних вимірах ВАШ

У динаміці протягом 1 місяця оцінка інтенсивності тазового болю за шкалою ВАШ зменшилася на -2,63 (-2,87 – -2,40) балів, що відповідало середньому зменшенню на 34,61% від початкового рівня ($p < 0,001$); через 3 місяці на -2,14 (-2,34 – -1,95) балів, що відповідало середньому зменшенню на 62,84% від початкового рівня ($p < 0,001$). Через 6 місяців після призначеного лікування показники ВАШ у жінок відповідали нульовому значенню.

Після проведеного лікування статистично суттєво зменшився рівень як прозапальних, так і протизапальних цитокінів ($p < 0,001$). Різниця медіанних значень цитокінів у динаміці склала для IL-10 – -1,3 (95% ДІ -2,4 – -0,6); для IL-6 – -2,9 (95% ДІ -3,7 – -2,4); для TNF- α /IL-10 – -0,32 (95% ДІ -0,66 – -0,03). Аналіз змін рівня гонадотропних і стероїдних гормонів у динаміці після лікування показав, що відбуваються достовірні ($p < 0,05$) зміни майже за всіма показниками, окрім ФСГ та ЛГ, зміни яких не досягали статистично значущого рівня ($p > 0,05$). В результаті лікування спостерігалось підвищення концентрації естрадіолу в 2,2 рази на 44,2 (40,9 – 46,6) пг/мл ($p < 0,001$) і прогестерону на 4,9 (3,11 – 6,4) нг/мл, або на 68,57% ($p = 0,004$). При цьому відмічалось статистично значуще зменшення рівня пролактину і кортизолу, відповідно на 56,20% ($p < 0,001$) та 21,13% ($p = 0,043$).

ВИСНОВКИ

Сучасна інтегрована тактика ведення пацієнток з СХТБ включала детальне обстеження і мультидисциплінарний підхід до медикаментозної терапії, фізіотерапевтичної та психологічної реабілітації [3]. Запропонована нами лікувальна тактика сприяла регресу больового синдрому через 1 і 3 та 6 місяців, за ВАШ відповідно на 34,61%; 62,84% та 100%. Поліпшення психоемоційного і загального стану, нормалізація сну відмічені у 88, 3% жінок. Зменшення реактивної тривожності і депресивних розладів визначено у 84,7% пацієнток, що свідчило про клінічну ефективність запропонованого способу лікування, який може бути рекомендований для впровадження в клінічну практику.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Біостатистика / [В.Ф. Москаленко, О.П. Гульчій, М.В. Голубчиков та ін.]. – К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.
2. Дубоссарская З.М. Современный взгляд на проблему воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская, Л.П. Грек, Т.Б. Ушакова // Здоровье женщины. – 2017. – № 6 (122). – С. 58 – 62.
3. Дубоссарская Ю.А. Синдром хронической тазовой боли на уровне междисциплинарного общения / Ю.А. Дубоссарская, З.М. Дубоссарская // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2013. – № 3 (67). – С. 5 - 16.
4. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины / Т.Ф. Татарчук // Международный эндокринологический журнал. – 2006. – № 3(5). – С. 2-9.
5. Хроническая тазовая боль: руководство для врачей / Под ред. А.Н. Беловой, В.Н. Крупина. – М.: Антидор, 2007. – 572 с.
6. Gunter J. Chronic pelvic pain: an integrated approach to diagnosis and treatment / J. Gunter // Obstet. Gynecol. Surv. – 2003. – V. 58 (9). – P. 615–623.
7. Mc Lachlan C.S. Vascular inflammation [Text] / C.S. Mc Lachlan // Canadian Medical Association Journal. – 2007. – № 13. – P. 134–136.
8. Cheong Y. Chronic pelvic pain: aetiology and therapy / Y. Cheong, R. William Stones // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2006. – V. 20 (5). – P. 695–711.
9. Dowlati Y. Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression / Y. Dowlati, N. Herrmann, W. Swardfager, H. Liu // Biol. Psychiatry. – 2010. – V. 67. – P. 446–457.
10. Sommer C. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanism in inflammatory and neuropathic hyperalgesia / C. Sommer, M. Kress // Neurosci. Lett. – 2004. – V. 361. – P. 184–187.

РЕЗЮМЕ

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛЬЮ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

ДУБОССАРСКАЯ З.М., ГРЕК Л.П.

В статье представлены патофизиологические аспекты синдрома хронической тазовой боли (СХТБ) у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ). Приведены принципы мультидисциплинарного подхода к медикаментозной терапии, физиотерапевтической и психологической реабилитации.

Материалы и методы. Обследовано 90 женщин с ВЗОМТ. Основную I группу составили 50 женщин с СХТБ и II группу (сравнения) 40 пациенток с безболевым течением. При оценке болевого синдрома использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), болевой опросник Мак-Гилла (MPQ), уровень тревоги и депрессии определяли с помощью шкалы Дж. Тейлора и Гамильтона. Определяли содержание уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, прогестерона, пролактина, тестостерона, ДГЭА-сульфата и цитокинов (IL-10, IL-6, TNF- α) в сыворотке крови.

Результаты исследования и их обсуждение Достоверно повышенный уровень провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- α у больных I группы по сравнению со II группой ($p < 0,001$), коррелировал с продолжительностью СХТБ, интенсивностью тазовой боли по ВАШ, с тяжелой степенью депрессивных расстройств и нарушением эндокринных показателей, что явилось основанием для определения лечебной тактики СХТБ при ВЗОМТ.

Выводы. Предложенная лечебная тактика способствовала регрессу болевого синдрома через 1, 3 и 6 месяцев по ВАШ, соответственно на 34,61%; 62,84% и 100%, улучшению психоэмоционального состояния, что было отмечено у 88,3% женщин, снижению реактивной тревожности и степени выраженности депрессивных расстройств у 84,7% пациенток, что свидетельствовало о клинической эффективности данного способа лечения.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, синдром хронической тазовой боли, интерлейкины.

SUMMARY

PATHOPHYSIOLOGICAL APPROACHES TO TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC PELVIC PAIN AND PELVIC INFLAMMATORY DISEASES

DUBOSSARSKA Z.M., GREK L.P.

The article presents the pathophysiological features of the chronic pelvic pain (CPP) in women with pelvic inflammatory diseases. Multidisciplinary approaches to treatment, rehabilitation, drug therapy, physiotherapy and psychological rehabilitation are presented.

Materials and methods. 90 women with pelvic inflammatory diseases were examined. The main group consisted of 50 women with CPP (I group) and 40 patients with painless course II group (comparison group). In assessing the pain syndrome, a visual analogue scale (VAS), a McGill pain questioner (MPQ), a Taylor scale, a Hamilton scale were used. The levels of luteotropic hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol, progesterone, prolactin, testosterone, DHEA-sulfate, and cytokines (IL-10, IL-6, TNF- α) were measured in serum.

Results and discussion. The significantly increased level of proinflammatory cytokines IL-6, TNF- α in patients of the I group compared with II group ($p < 0,001$), correlated with the duration of CPP, pelvic pain intensity VAS with a severe degree of depressive disorders, and a violation of hormone-endocrine ratios. The established pathophysiological disturbances were the basis for determining the therapeutic tactics of CPP by pelvic inflammatory diseases.

Conclusions. The proposed therapeutic tactics contributed to the regression of the pain syndrome at 1, 3 and 6 months according to VAS 34,61%; 62,84% and 100%. The psychoemotional status improved by 88,3% of women, decrease in reactive anxiety and depressive disorders by 84,7% of patients, which indicates a high clinical effectiveness of the developed method of treatment.

Key words: pelvic inflammatory diseases, chronic pelvic pain, interleukins.