

# РОЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ У ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

## THE ROLE OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN THE DIAGNOSIS OF CHRONIC PELVIC PAIN IN GYNECOLOGICAL PATIENTS

**L. Tselkovich  
R. Balter  
L. Borisova  
A. Ibragimova  
T. Ivanova**

*Summary.* The dynamics of the content of proinflammatory interleukins depending on the pathogenetic therapy of chronic pelvic pain is considered. 183 patients with HTB syndrome were examined, the main group included women with «small forms» of external endometriosis, the comparison group — with chronic inflammatory diseases of the uterus and appendages outside the exacerbation stage. By processing statistical data, it was established that after the treatment, the level of interleukins entered the laboratory norm. The interrelation of immune and hormonal components in the development of HTB has been confirmed.

*Keywords:* chronic pelvic pain, external endometriosis, chronic inflammation, interleukins.

**Целкович Людмила Савельевна**

Д. м. н., профессор, Самарский государственный медицинский университет  
l.s.tselkovich@samsmu.ru

**Балтер Регина Борисовна**

Д. м. н., профессор, Самарский государственный медицинский университет  
r.b.balter@samsmu.ru

**Борисова Лилия Исмаиловна**

Соискатель, Самарский государственный медицинский университет  
lilyavirt@yandex.ru

**Ибрагимова Алина Ришатовна**

К. м. н., доцент, Самарский государственный медицинский университет  
a.r.ibragimova@samsmu.ru

**Иванова Татьяна Владимировна**

К. м. н., доцент, Самарский государственный медицинский университет  
t.v.ivanova@samsmu.ru

*Аннотация.* Рассмотрена динамика содержания провоспалительных интерлейкинов в зависимости от патогенетической терапии хронической тазовой боли. Обследовано 183 пациентки с синдромом ХТБ, в основную группу вошли женщины с «малыми формами» наружного эндометриоза, в группу сравнения — с перенесенными хроническими воспалительными заболеваниями матки и придатков вне стадии обострения. Путем обработки статистических данных установлено, что после проведенного лечения уровень интерлейкинов вошел в лабораторную норму. Подтверждена взаимосвязь иммунного и гормонального компонентов в развитии ХТБ.

*Ключевые слова:* хроническая тазовая боль, наружный эндометриоз хроническое воспаление, интерлейкины.

**Б**олевой синдром является клиническим проявлением большинства заболеваний репродуктивной системы, которые связаны с воспалительным процессом или нарушением анатомических структур гениталий [1, 2]. Иммунная система играет существенную роль, как в формировании эндометриозных гетеротопий, так и ассоциированного с ними синдрома хронической тазовой боли (ХТБ) [3].

В последние годы особое внимание уделяется иммунологическим механизмам сохранения болевого синдрома [4, 5]. Имеются сведения, что изначально бактериальная контаминация, меняя параметры врожденного и адаптационного иммунитета, инициирует имплантацию и развитие эндометриозных гетеротопий

[6–8]. В патогенезе эндометриоза подтверждено участие как первичных медиаторов воспаления — бактериальных липополисахаридов, так и вторичных — цитокинов и факторов роста [9–11].

*Механизм формирования ХТБ* представлен следующим образом: цитокины (провоспалительные IL-4, IL-6, IL-1 $\beta$  и др.), факторы роста, макрофаги и эстрогены (посредством циклооксигеназы) участвуют в активации синтеза простагландинов, которые, в свою очередь, активируют ноцицептивную систему [12]. Кроме того, эстрогеновые рецепторы  $\alpha$  и  $\beta$  присутствуют в нейронах ганглиев дорсального рога поясничного отдела спинного мозга и, в зависимости от уровня эстрогенов, через эти нейроны модулируется висцеро-висцеральная пе-

рекрестная сенситизация, которая обеспечивает формирование хронического болевого синдрома в области тазовых органов [13].

Выделение первичных медиаторов в патогенезе ХТБ весьма ограничено. Однако в целях улучшения дифференциальной диагностики причин ХТБ и, соответственно, выбора патогенетической терапии, возможно исследование вторичных медиаторов воспаления, в том числе интерлейкинов 1β (IL-1β) и 6 (IL-6).

Целью данной работы стало изучение процессов изменения содержания провоспалительных интерлейкинов у гинекологических больных в зависимости от патогенетической терапии хронической тазовой боли.

Проведено обследование, а также лечение 183 женщин с синдромом хронической тазовой боли (ХТБ). Все они были распределены в группы сравнения. Основную группу составили 95 женщин с «малыми формами» наружного эндометриоза [14–16]. При этом была использована классификация rAS, 1996 (1–2 стадия). В группу сравнения вошло 88 женщин с перенесенными хроническими воспалительными заболеваниями матки и придатков, у которых в ближайший год не было обострения воспалительных процессов. Все исследования проводились с письменного добровольного информированного согласия пациенток.

*Критерии включения пациенток в группы:*

- наличие синдрома хронической тазовой боли;
- репродуктивный возраст;
- отсутствие соматической патологии, с которой может быть связана хроническая тазовая боль;
- получение информированного согласия на проведение исследования.

*Критерии исключения пациенток из группы:*

- возраст моложе 18 лет;
- возраст старше 45 лет;
- наличие родовой травмы в анамнезе;
- наличие хирургического вмешательства на органах малого таза.

Определение интерлейкинов проводилось иммунохимическим методом с электро-хемилюминесцентной детекцией (единицы измерения пг/мл).

Пациенткам давалась четкая инструкция с перечнем требований, обязательных к соблюдению перед началом исследования:

- забор крови строго натощак с 8 до 10 часов утра на 3–5 дни менструального цикла;
- за день — исключить из рациона питания алкоголь, кофе, жирную и жареную пищу;
- за три дня — исключить тяжелые физические нагрузки и эмоциональное перенапряжение;

- за 10–14 дней — прекратить, насколько это возможно, прием лекарственных средств, в том числе НПВС.

Отмечено, что продукция интерлейкинов, отвечающих за воспалительный ответ иммунной системы, начинается в течение 4–5 часов от начала взаимодействия с провоцирующим агентом и продолжается в течение ближайших двух суток. После этого их уровень существенно снижается, в это время включаются другие механизмы иммунного ответа [17]. Данным фактом был обоснован период забора крови на анализ.

Все собранные первичные данные вносились в электронные таблицы-файлы, обработка которых проводилась при помощи программ «Statistica 10» (StatSoft Inc., США) и MedCalc (версия 15.2). Сравнительный анализ проводился с использованием t-критерия Стьюдента. Полученные результаты оказались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

Содержание интерлейкинов на 3–5 день менструального цикла, выявленное в результате исследования, представлено в табл. 1.

Таблица 1.

Среднее содержание интерлейкинов у женщин сравниваемых групп (M±m, пг/мл)

Название интерлейкина	Основная группа (НЭ) n=95	Группа сравнения (ВЗ) n=88	P <sub>1-2</sub>
ИЛ-1β (0–4,99 пг/мл)	15,99±0,58	4,80±0,12	<0,001
ИЛ-6 (0–6,99 пг/мл)	13,11±0,38	5,75±0,07	<0,001

Анализируя полученные на 3–5 день показатели провоспалительных интерлейкинов, отмечено, что у пациенток основной группы показатели обоих биомаркеров оказались в 3–4,5 раза выше, чем в группе сравнения. В основной группе среднее содержание ИЛ-1β составило 15,99±0,58 пг/мл, в то время, как в группе сравнения — 4,80±0,12 пг/мл ( $p < 0,001$ ).

Те же тенденции прослеживались и в отношении ИЛ-6, так как в основной группе его среднее значение составило 13,11±0,38 пг/мл, в группе сравнения оно оказалось статистически значимо ниже — 5,75±0,07 пг/мл ( $p < 0,001$ ).

Учитывая различия в патогенезе развития ХТБ у женщин сравниваемых групп, мы использовали две схемы терапии. Общим в них стало применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) и ферментов. Лечение подбиралось индивидуально (с учетом переносимости предлагаемых препаратов), по общим принципам для каждой группы [18].

Применение НПВС основывалось на их патогенетическом действии, обусловленном блокадой фермента

циклооксигеназы (ЦОГ-2), которая в свою очередь, влияет на синтез IL-1 $\beta$  в очаге воспаления и регулирует образование простагландина E2 (ПГЕ2) из арахидоновой кислоты [17].

Выбор ферментов (использовался бовгиалуронидаза азоксимер в разовой дозировке 3000МЕ) был обусловлен их способностью снижать синтез медиаторов воспаления (интерлейкина-1 и ФНО $\alpha$ ).

Бовгиалуронидаза азоксимер применялся в виде ректальных суппозиторий в дозе 3000 МЕ в сутки с интервалом 24 ч общим курсом десять введений, затем через 1 месяц перерыва курс повторялся. Всего было предложено два курса введения суппозиторий.

Что касается различий в схемах лечения у женщин сравниваемых групп, то у пациенток основной группы патогенетическим средством консервативного лечения являлись препараты диеногеста (производное 19-нортестостерона), которые назначались в непрерывном режиме в дозировке 2 мг в сутки на шесть месяцев. Затем проводилось повторное обследование женщин [19–21].

Отмечено, что диеногест в дозе 2 мг/сут снижает экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-8) и ингибирует экспрессии Toll-подобных рецепторов IV типа [22, 23]. Кроме того, диеногест ингибирует синтез и активность простагландина E2 [24, 25].

В группе сравнения лечение было основано на стадийности применения многокомпонентных препаратов интравагинального использования. Применялись антисептики (в частности хлоргексидин), местно использовались антибиотики (включающие метронидазол и антимикотики), а также пробиотики (подбирались индивидуально).

Помимо лекарственного воздействия в обеих группах женщинам рекомендовалось отрегулировать пи-

Таблица 2.

Среднее содержание интерлейкинов у женщин сравниваемых групп после лечения (M $\pm$ m, пг/мл)

Название интерлейкина	Основная группа (НЭ) n=95	Группа сравнения (ВЗ) n=88	P <sub>1-2</sub>
ИЛ-1 $\beta$ (0-4,99 пг/мл)	4,68 $\pm$ 0,06	4,66 $\pm$ 0,04	0,7514
ИЛ-6 (0-6,99 пг/мл)	6,5 $\pm$ 0,17	5,1659 $\pm$ 0,21	<0,001

тание, режим сна и физических нагрузок, давались гигиенические рекомендации (барьерная контрацепция, запрет на использование ежедневных прокладок и тампонов в период менструального кровотечения).

После лечения уровни интерлейкинов изменились, что еще раз доказывает взаимодействие иммунной и гормональной составляющих в патогенезе ХТБ.

После лечения уровень интерлейкинов в обеих группах вошел в лабораторную норму. Вместе с тем, в основной группе показатели IL-6 были статистически значимо выше, чем в группе сравнения (табл. 2).

Среднее содержание IL-1 в основной группе после лечения составило 4,68 $\pm$ 0,06 пг/мл, в группе сравнения — 4,66 $\pm$ 0,04 пг/мл, (p=0,7514), IL-6 6,5 $\pm$ 0,17 пг/мл и 5,1659 $\pm$ 0,21 пг/мл, соответственно (p<0,001). Полученная разница в содержании IL-6 может указывать на аутоиммунную природу эндометриоза, хотя проведенное лечение было достаточно эффективным.

Таким образом, полученные результаты динамики содержания интерлейкинов дополняют представления о патогенезе ХТБ, подтверждают более ранние исследования о взаимосвязи иммунного и гормонального компонентов в развитии ХТБ. Определение интерлейкинов может быть использовано в качестве дополнительных вторичных маркеров в дифференциальной диагностике причин ХТБ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Воспалительные заболевания женских тазовых органов. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. — М, 2021. — 46 с.
2. Пестрикова, Т.Ю. Воспалительные заболевания органов малого таза: современные тренды диагностики и терапии (обзор литературы) / Т.Ю. Пестрикова, И.В. Юрасов, Е.А. Юрасова // Гинекология. — 2018. — Т. 20, № 6. — С. 35–41.
3. Оразов М.Р. Раздражая болевые точки. Эндометриоз и болевой синдром / М.Р. Оразов, С.А. Дьяконов // Информационный бюллетень. StatusPreasens. — 2020. — 20 с.
4. Оразов М.Р. Бактериальная контаминация: новое слово в патогенезе эндометриоза / М.Р. Оразов, Л.Р. Токтал // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. — 2018. — Т. 6. — № 3. — С. 29–37.
5. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом яичников: современный взгляд на проблему / М.Р. Оразов и др. // Гинекология. — 2020. — Т. 22. № 5. — С. 44–49.
6. Чернуха Г.Е. Микробиота кишечника и репродуктивного тракта при эндометриозе / Г.Е. Чернуха, В.А. Пронина, Т.В. Припутневич // Акушерство и гинекология. — 2022. — № 8. С. 22–29.

7. A more diverse cervical microbiome associates with better clinical outcomes in patients with endometriosis: a pilot study / C.Y. Chang, ets. // *Biomedicines*. — 2022. — Vol. 10. — № 1. — P. 174.
8. The vaginal microbiome as a tool to predict rASRM stage of disease in endometriosis: A pilot study / A.R. Perrotta, ets. // *Reprod. Sci.* — 2020. — Vol. 27. — № 4. — P. 1064–73.
9. The Endobiota Study: Comparison of vaginal, cervical and gut microbiota between women with stage 3/4 endometriosis and healthy controls / B. Ata, ets. // *Sci. Rep.* — 2019. — Vol. 9. — № 1. — P. 2204.
10. Gut microbiota exceeds cervical microbiota for early diagnosis of endometriosis / Huang L., ets. // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* — 2021. — № 11: 788836.
11. Xu H. Ovarian endometrioma infiltrating neutrophils orchestrate immunosuppressive microenvironment / H. Xu, J. Zhao, J. Lu, X. Sun // *J. Ovarian Res.* — 2020. — Vol. 13. — № 1. — P. 44.
12. Tokushige N. Nerve fibres in peritoneal endometriosis / N. Tokushige, R. Markham, P. Russell, I.S. Fraser // *Human Reproduction*. — 2006. — Vol. 21. — № 11. — P. 3001–7.
13. Estrogen receptor-alpha and beta-immunoreactivity and mRNA in neurons of sensory and autonomic ganglia and spinal cord / R.E. Papkaa, ets. // *Cellular tissue*. — 2001. — Vol. 304. — № 2. — P. 193–214. DOI: 10.1007/s004410100363
14. Блажнова Е.М. Современные возможности диагностики начальных форм наружного эндометриоза / Е.М. Блажнова, А.Т. Оганесян, А.Р. Ибрагимова, Р.Б. Балтер, Т.В. Иванова // *Вестник рентгенологии и радиологии*. — 2023. — № 104(2). — С. 106–104. Режим доступа: <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2023-104-2-6-14>
15. Перспективы применения 3D конструирования и биомаркеров в дифференциальной диагностике эндометриозных кист яичников / Е.М. Блажнова, Р.Б. Балтер, Т.В. Иванова, Т.А. Пугачева, А.Р. Ибрагимова, Л.С. Целкович, А.Т. Оганесян // *Вестник рентгенологии и радиологии*. — 2023. — № 104(2). — С. 27–36. Режим доступа: <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2023-105-2-3-17>
16. Анализ биомаркеров у женщин с «малыми формами» наружного эндометриоза / Л.С. Целкович, Р.Б. Балтер, А.Р. Ибрагимова, Т.В. Иванова, Е.М. Блажнова, А.Т. Оганесян // *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия Естественные и технические науки*. — 2023. — № 1. — С. 246–250. DOI: 10.37882/2223-2966.2023.01.37
17. Шатунова Е.П. Имунный профиль и оптимизация лечения больных с хроническими сальпингоофоритами / Е.П. Шатунова, О.И. Линева, М.А. Каганова // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2016. — Т. 16. — № 6. — С. 83–88.
18. Кузнецова И.В. Нестероидные противовоспалительные средства в терапии женской тазовой боли / И.В. Кузнецова, Л.В. Евсюкова // *Медицинский Совет*. — 2019. — Т. 7. — С. 27–33.
19. Довлетханова Э.Р. Лечебные аспекты воспалительных заболеваний органов малого таза / Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова, А.Н. Мгерян // *Медицинский совет*. — 2018. — № 7. — С. 40–44.
20. Дубровина С.О. Гестагены в терапии эндометриоза / С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим // *Акушерство и гинекология*. — 2018. — № 5. — С. 150–155.
21. Дубровина С.О. Медикаментозное лечение боли, связанной с эндометриозом / С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — № 2. — С. 34–40.
22. Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ). Клинические рекомендации — Эндометриоз. — 2020.
23. Miyashit M. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis / M. Miyashit, K. Koga, M. Takamura // *Gynecol Endocrinol*. — 2014. — Vol. 30. — № 9. — P. 644–8.
24. De Paula A.M. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review / A.M. de Paula, L.A. Lopes, E.C. Baracat, S. Podgaec // *Arch. Gynecol. Obstet*. — 2015. — Vol. 292. — № 3. — P. 523–529.
25. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E2 production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system / Shimizu Y., ets. // *Steroids*. — 2011. — Vol. 76. — № 1–2. — P. 60–7.

© Целкович Людмила Савельевна (l.s.tselkovich@samsmu.ru); Балтер Регина Борисовна (r.b.balter@samsmu.ru);  
Борисова Лилия Исмаиловна (lilyavirt@yandex.ru); Ибрагимова Алина Ришатовна (a.r.ibragimova@samsmu.ru);  
Иванова Татьяна Владимировна (t.v.ivanova@samsmu.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»