

Функціональний стан ендотелію у жінок з синдромом хронічного тазового болю

О.А. Ночвіна

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Мета дослідження: оцінювання стану ендотелію судин у жінок з синдромом хронічного тазового болю.

Матеріали та методи. Проведено порівняльне дослідження рівня концентрації основних маркерів ендотеліальної дисфункції методом імуноферментного аналізу у жінок з хронічним тазовим болем основної групи та у здорових жінок групи контролю.

Результати. Доведено, що у пацієток з хронічним тазовим болем має місце підвищена продукція простагландинів – простагландинів F_{2α} та ендотеліну-1, зниження синтезу простаглантину, що свідчить про порушення функції ендотелію. Крім цього, мають місце підвищені концентрації основних прозапальних цитокінів IL 1β та IL 6, які зумовлюють дистрофічні зміни в рецепторному апараті жіночої статеві сфери з формуванням периферійних генераторів патологічного посиленого збудження з виникненням хронічної больової імпульсації.

Заключення. У рамках вивчення проблеми хронічного тазового болю в контексті патогенетичних механізмів його розвитку необхідне дослідження стану ендотелію судин, який є основним компонентом судинної стінки, відіграє важливу роль у підтримці їх тону та структури, локального гомеостазу, забезпечує низку біологічно активних процесів в організмі, динамічну рівновагу між вазодилатувальними та вазоконстрикторними чинниками, впливає на проникність судин та характеризує мікроциркуляцію тканин.

Ключові слова: хронічний тазовий біль, дисфункція ендотелію, кровозабезпечення тканин.

Біль – своєрідний пристосувальний механізм, який утворюється в процесі еволюції. У нормі біль сигналізує про небезпеку для організму, спричиняючи захисні реакції. У патологічних умовах біль втрачає фізіологічні функції та стає одним з компонентів захворювання. Клінічно виділяють два види болю – гострий та хронічний. Це розділення дуже важливе для поняття самого феномену болю, оскільки гострий та хронічний біль мають різний фізіологічний сенс та клінічні прояви, в основі яких лежать різні патофізіологічні механізми, що потребують різних методів лікування. Головною відмінністю хронічного болю від гострого є не часовий фактор, а якісно інші нейрофізіологічні, біохімічні, психологічні та клінічні співвідношення. Формування хронічного болю залежить від комплексної взаємодії цих факторів та від характеру і інтенсивності периферійної дії [6]. Хронічний біль дезорганізує центральні механізми регуляції, що змінює психіку та поведінку хворих, виснажує захисні сили організму та є психотравматичним та соматотравматичним фактором.

Відповідно до сучасних уявлень про генез патологічного болю взагалі та тазового болю зокрема ведучу роль в даному процесі відіграє тканинна гіпоксія, яка може бути пов'язана з розладами кровообігу малого таза як в результаті гіпертонусу судин, так і вазодилатацією [5, 8]. У результаті чого відбувається накопичення алогенних речо-

вин та подразнення ноцицепторів. Порушення мікроциркуляції тканин через тривалий спазм кровоносних судин призводить до виникнення дисфункції ендотелію, який є основним компонентом судинної стінки, відіграє важливу роль у підтримці тону та структури судин, локального гомеостазу, забезпечує низку біологічно активних процесів в організмі, динамічну рівновагу між вазодилатувальними та вазоконстрикторними чинниками, впливає на проникність судин [1,2,4,7]. Ендотелію належить роль у збереженні реологічних властивостей крові, підтриманні функції регуляції балансу між тромбогенністю та тромбозостійністю [3, 4, 8, 9].

Мета дослідження: оцінювання стану ендотелію судин у жінок з синдромом хронічного тазового болю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було проспективно обстежено 350 жінок репродуктивного (18–45 років) віку з хронічним больовим синдромом в нижніх відділах живота. Критеріями включення жінок до основної групи була наявність болю в ділянці нижче пупка, вище та медіальніше пахових зв'язок, за лобком та в попереково-крижовій ділянці, що турбувало пацієток протягом 6 міс. Для проведення порівняльного аналізу всі жінки основної групи були поділені на підгрупи: I підгрупа – 223 жінки з хронічним тазовим болем без органічної гінекологічної патології; II підгрупа – 127 жінок з хронічним тазовим болем та органічною гінекологічною патологією. З дослідження були виключені пацієнтки з екстрагенітальною патологією (захворювання сечового міхура, прямої кишки, опорно-рухового апарату), варикозним розширенням вен малого таза, міомами матки розмірами більше 8 тиж вагітності, кістомами яєчників, ендометріозом, сактосальпінксами, запальними захворюваннями органів малого таза. Контрольна група була виділена шляхом випадкової вибірки з виключенням жінок з дисгормональними порушеннями, органічною та запальною патологією репродуктивної системи та складалась зі 100 жінок репродуктивного віку.

У рамках дослідження функції ендотелію нами проведено оцінювання ендотеліозалежних факторів, а саме простагландинів, ендотеліну-1, простаглантину та інтерлейкінів, визначення рівня яких дозволить більш ретельно дослідити патогенез розвитку хронічного тазового болю і розладів репродуктивної сфери та сформуванню концепцію індивідуальної патогенетичної терапії.

Для оцінювання вмісту простагландинів застосовували метод імуноферментного аналізу за допомогою наборів реагентів фірми «RD&S» (Велика Британія). Для визначення концентрації ендотеліну 1 та простаглантину використовували імуноферментний метод за допомогою наборів реагентів фірми «Biomedica» (Австрія). Для встановлення рівнів IL1β, IL2, IL6 використовували ELISA набори Diaclone (Франція), за допомогою яких проводили кількісне вимірювання «in vitro» показників наведених інтерлейкінів методом імуноферментного аналізу. Рівень

Рівень простагландинів F_{2α} та E₂ в сироватці крові жінок досліджуваних груп

Показники, пг/мл	Групи жінок		
	Основна група (n=350)		Контрольна група (n=100)
	I підгрупа (n=223)	II підгрупа (n=127)	
ПГ F _{2α}	1513,7±38,4*	2086,3±138,7a	492,5±21,1
ПГ E ₂	569,7±86,2*	428,4±68,5 ^a	773,4±13,8

Примітки: * – I підгрупа основної групи/II підгрупа основної групи/контрольна група (p<0,05); ^a – II підгрупа основної групи/контрольна група (p<0,05).

Співвідношення рівня простагландинів F_{2α} та E₂ в сироватці крові жінок досліджуваних груп

Показник	Групи жінок		
	Основна група (n=350)		Контрольна група (n=100)
	I підгрупа (n=223)	II підгрупа (n=127)	
Співвідношення ПГ F _{2α} та E ₂	2,65	4,86	0,63

Рівень маркерів ендотеліальної дисфункції в сироватці крові жінок досліджуваних груп

Показники, пг/мл	Групи жінок		
	Основна група (n=350)		Контрольна група (n=100)
	I підгрупа (n=223)	II підгрупа (n=127)	
Простациклін	198,7 ± 2,13*	183,7 ± 1,17 ^a	236,4 ± 1,86
Ендотелін-1	4,1 ± 0,02*	4,3 ± 0,09 ^a	2,9 ± 0,03

Примітки: * – I підгрупа основної групи/контрольна група (p<0,05); ^a – II підгрупа основної групи /контрольна група (p<0,05).

концентрації неспецифічного Ig A в сироватці крові є основним маркером наявності хронічної запальної реакції, що дає підставу для його визначення в рамках диференціальної діагностики хронічного тазового болю запального генезу. Для визначення Ig A використовували набори реагентів фірми DAI (США). Основний принцип методу – імуноферментний ELISA-аналіз.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи результати дослідження рівня простагландинів сироватки крові у пацієток як I підгрупи основної групи, так і II підгрупи основної групи, встановлено достовірне збільшення ПГF_{2α} до 2086,3±138,7 пг/мл та 1513,7±38,4 пг/мл відповідно проти жінок контрольної групи, де концентрація простагландину F_{2α} становила 492,5±21,1 пг/мл. При цьому різниця показників у жінок з хронічним тазовим болю без структурних змін статевих органів та у пацієток з хронічним больовим синдромом та органічними змінами внутрішніх статевих органів демонструвала статистично вірогідну відмінність.

Уміст простагландину E₂ у жінок I та II підгрупи основної групи склав 569,7±86,2 пг/мл та 428,4±68,5 пг/мл відповідно, що було достовірно менше, ніж у жінок групи контролю, – 773,4±13,8 пг/мл (табл. 1).

Тобто, у пацієток з хронічним тазовим болю як без структурних змін статевих органів, так і з морфологічними змінами внутрішніх статевих органів має місце достовірне підвищення вмісту простагландину F_{2α} зі статистично більшим показником в II підгрупі основної групи проти жінок контрольної групи. Щодо простагландину E₂, то у жінок обох підгруп основної групи діагностовано статистично вірогідне зменшення його концентрації проти жінок контрольної групи, при цьому достовірної різниці між показниками у жінок I та II підгрупи основної групи не спостерігалось.

При вивченні співвідношення вмісту простагландинів F_{2α} та E₂ у жінок досліджуваних груп також встановлено значні відмінності (табл. 2).

Так, у жінок із хронічним тазовим болю та структурними змінами статевих органів співвідношення простагландинів F_{2α} та E₂ становило 4,86, що було удвічі вище, ніж у пацієток з хронічним тазовим болю та морфологічними змінами внутрішніх статевих органів, – 2,65. У жінок контрольної групи цей показник становив 0,63.

При дослідженні концентрації простацикліну сироватки крові у жінок як I підгрупи основної групи, так і II підгрупи основної групи, встановлено статистично вірогідне зниження показника, а саме – 198,7±2,13 пг/мл та 183,7±1,17 пг/мл відповідно проти пацієток контрольної групи, де концентрація простацикліну становила 236,4±1,86 пг/мл.

Щодо вмісту ендотеліну-1, то у жінок I та II підгрупи основної групи цей показник склав 4,1±0,02 пг/мл та 4,3±0,09 пг/мл відповідно, що достовірно вище, ніж у жінок контрольної групи, – 2,9±0,03 пг/мл (табл. 3).

Останнім часом в сучасній літературі з'являються окремі повідомлення про роль імунної системи в генезі різноманітних пошкоджень та формуванні больового синдрому. Відомо, що імунокомпетентні клітини при будь-якому пошкодженні синтезують та вивільняють білкові молекули – прозапальні цитокіни. Крім того, основні прозапальні цитокіни можуть вивільнюватися також гладком'язовими, ендотеліальними клітинами та слугувати маркерами функції останніх.

Тому, в рамках вивчення функції ендотелію у жінок наведених груп ми проводили дослідження рівня IL1β, що є основним прозапальним цитокіном I покоління, який синтезується макрофагами та відображає ланку вродженої резистентності організму. IL1β є одним з перших ключових факторів, який активує імунокомпетентні клітини з подальшою стимуляцією синтезу інших цитокінів та білків фази запалення.

Рівень концентрації основних цитокінів у жінок досліджуваних груп

Показники, пг/мл	Групи жінок		
	Основна група (n=350)		Контрольна група (n=100)
	I підгрупа (n=223)	II підгрупа (n=127)	
IL1β	301,13±12,34**	333,9±11,621*	280,611±7,533
IL6	8,231±2,317**	10,753±1,211*	6,520±0,285

Примітки: * – II підгрупа основної групи/ I підгрупа основної групи/контрольна група (p<0,05); ** – I підгрупа основної групи /контрольна група (p<0,05).

Рівень IL6 в сироватці крові свідчить про стан гуморальної ланки імунітету, оскільки цей цитокін синтезується Т-хелперами 2-го типу (Th2), стимулює проліферацію та секрецію імуноглобулінів. IL6 є головним фактором регуляції диференціювання активованих В-лімфоцитів в антитілопродукувальні клітини, синтезується слідом за IL1β та стимулює продукцію фібриногену, володіє широким спектром біологічної активності, включаючи вплив на метаболічні, фізіологічні та гемопоетичні реакції організму.

Результати дослідження рівня інтерлейкінів у жінок досліджуваних груп представлені в табл. 4.

Так, при визначенні показників основних інтерлейкінів встановлено статистично вірогідне збільшення концентрації IL1β та IL6 у жінок з хронічним тазовим боєм. У пацієток з хронічним больовим синдромом та структурними змінами статевих органів рівень IL1β та IL6 становив 333,9±11,621 пг/мл та 10,753±1,211 пг/мл відповідно, у жінок з хронічним тазовим боєм без морфологічних змін внутрішніх статевих органів концентрація IL1β та IL6 дорівнювала 301,13±12,34 пг/мл та 8,231±2,317 пг/мл відповідно, що було статистично вірогідно більше, ніж у жінок контрольної групи, де рівень IL1β був 280,611±7,533 пг/мл та IL6 6,520±0,285 пг/мл.

Ураховуючи підвищенні концентрації прозапальних IL1 та IL6 у пацієток з хронічним тазовим боєм було проведено визначення імуноглобуліну А в сироватці крові, який є маркером хронічного запалення.

Так, при аналізі вмісту імуноглобуліну А в сироватці крові жінок досліджуваних груп не встановлено статистично вірогідних відмінностей його концентрації. У жінок I підгрупи основної групи з хронічним тазовим боєм без морфологічних змін статевих органів рівень IgA становив 1,261±0,14 мг/мл, у пацієток II підгрупи основної групи з

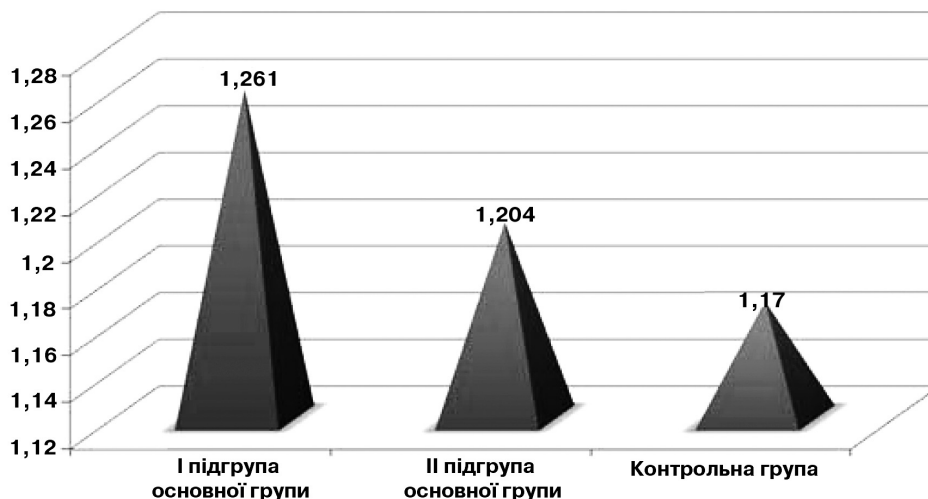
хронічним больовим синдромом та структурними змінами внутрішніх статевих органів – 1,204±0,21 мг/мл та в контрольній групі жінок – 1,170±0,1 мг/мл (малюнок).

Отже, збільшення рівня прозапальних IL1β та IL6 на фоні нормальної концентрації IgA в сироватці крові жінок з хронічним тазовим боєм виключає наявність запального процесу та свідчить про порушення функції ендотелію.

ВИСНОВКИ

Отже, у жінок з хронічним тазовим боєм має місце підвищена продукція простаноїдів – простагландинів F_{2α} та ендотеліну-1, зниження синтезу простагліну, що свідчить про порушення функції ендотелію та характеризується скороченням гладком'язових клітин матки, труб, кишечнику та спазмом кровоносних судин. Тривала вазоконстрикція призводить до ішемії та гіпоксії тканин з подальшим поглибленням системної ендотеліальної дисфункції, в результаті чого відбувається поступове виснаження компенсаторної дилатаційної властивості ендотелію, у зв'язку з чим у відповідь на звичайні стимули останній відповідає вазоконстрикцією, тривалою ішемією з порушенням кровозабезпечення внутрішніх статевих органів.

При стійкому порушенні мікроциркуляції в зоні ішемії утворюються підвищені концентрації основних прозапальних цитокінів IL1β та IL6 – гуморальних маркерів дисфункції ендотелію, які зумовлюють дистрофічні зміни в рецепторному апараті жіночої статевої сфери з формуванням так званих периферійних генераторів патологічного посиленого збудження з виникненням хронічної больової імпульсації. Безпосередній вплив високих концентрацій прозапальних цитокінів IL1β та IL6 на рецептори судинної стінки та опосередкований вплив на мозкові центри больового сприйняття призводить до формування стійкого больового синдрому в нижніх відділах живота.



Концентрація IgA в сироватці крові жінок досліджуваних груп (p>0,05)

Функциональное состояние эндотелия у женщин с синдромом хронической тазовой боли
Е.А. Ночвина

Цель исследования: оценка состояния эндотелия сосудов у женщин с синдромом хронической тазовой боли.

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование основных маркеров эндотелиальной дисфункции методом иммуноферментного анализа у женщин с хронической тазовой болью основной группы и здоровых женщин группы контроля.

Результаты. Доказано, что у женщин с хронической тазовой болью имеет место повышенная продукция простаноидов – простагландинов $F_{2\alpha}$ и эндотелина-1, снижение синтеза простациклина, что свидетельствует о нарушении функции эндотелия. Кроме этого, имеют место повышенные концентрации основных провоспалительных цитокинов IL 1 β и IL 6, которые обуславливают дистрофические изменения в рецепторном аппарате женской половой сферы с формированием периферических генераторов патологического усиленного возбуждения с возникновением хронической болевой импульсации.

Заключение. В рамках изучения проблемы хронической тазовой боли в контексте патогенетических механизмов ее развития необходимо исследование состояния эндотелия сосудов, который является основным компонентом сосудистой стенки, играет важную роль в поддержании их тонуса и структуры, локального гомеостаза, обеспечивает ряд биологически активных процессов в организме, динамическое равновесие между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами, влияет на проницаемость сосудов и характеризует микроциркуляцию тканей.

Ключевые слова: хроническая тазовая боль, кровоснабжение тканей, дисфункция эндотелия.

Functional status of endothelium in women with chronic pelvic pain syndrome
O.A. Nochvina

Purpose of trial. To study the vascular endothelium of women with chronic pelvic pain syndrome.

Materials and methods. A comparative study of the main markers of endothelial dysfunction by enzyme immunoassay of women with chronic pelvic pain of the main group and the control group of healthy women.

Results. It is proved that women with chronic pelvic pain have increased production of prostanoids – prostaglandins $F_{2\alpha}$ and endothelin-1, reduced synthesis of prostacyclin, indicating dysfunction of the endothelium. In addition there are increased concentrations of major inflammatory cytokines IL 1 β and IL 6, which cause degenerative changes in the receptor apparatus of female genitalia along with peripheral pathological generators of enhanced pathological excitation with the emergence of chronic pain impulses.

Conclusions. In the study of the problem of chronic pelvic pain in the context of pathogenic mechanisms of its development, the article presents the data of the vascular endothelium, which is the main component of the vascular wall, plays an important role in supporting their tone and structure and in local homeostasis, provides a number of biologically active processes in the body and dynamic balance between vasodilatory and vasoconstrictor factors, affects vascular permeability and characterizes the microcirculation of tissues.

Key words: chronic pelvic pain, endothelial dysfunction, blood supply of tissue.

Сведения об авторе

Ночвина Елена Анатольевна – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 21000, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 46-50-42. E-mail: e-nochvina@rambler.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Грищенко В.І. Стан клітинної ланки імунітету та цитокінового профілю у вагітних з раннім гестозом / В.І. Грищенко, І.О. Кудревич // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 5. – С. 67–70.
2. Грищенко О.В. Твортін як потужний регулятор судинного тону та його місце в патогенетичній терапії прееклампсії / О. В. Грищенко, Н.В. Лісіцина, С.М. Коровай, С.О. Пак // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 3. – С. 101–106.
3. Жук С.И. Роль простагландинов и половых гормонов в патогенезе дисгормональных нарушений / С.И. Жук, М.М. Драчевская // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 1 (30). – С. 174–176.
4. Зайнулина М. С. Эндотелиальная дисфункция, ее маркеры при гестозе / М.С. Зайнулина, Н.Н. Петрищев // Журнал акушерских и женских болезней. – 1997. – № 3. – С. 18–22.
5. Зятіна О.М. Методи корекції порушень кровообігу органів малого тазу у жінок з хронічним больовим синдромом / О.М. Зятіна, О.О. Гудима // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2007. – Т. 7, № 3. – С. 99–101.
6. Лахно И.В. Хроническая тазовая боль в практике гинеколога (Обзор) / И.В. Лахно // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 1 (2). – С. 43–46.
7. Нейко Є.М. Фізіологія цитокінів / Є.М. Нейко, О.Д. Александрук, М.М. Островський // Галицький лікарський вісник. – 2000. – Т. 7, № 4. – С. 153–158.
8. Серова О.Ф. Особенности продукции простагландинов у пациенток с невынашиванием беременности / О.Ф. Серова, С.Ю. Марченко, Е.С. Бушуева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 5. – С. 5–9.
9. Фрейдлин И.С. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков / И.С. Фрейдлин, П.Г. Назаров // Вестник РАМН. – 1999. – № 5. – С. 28–32.

Статья поступила в редакцию 21.01.2016