

# Актуалізація диференціальної діагностики синдрому хронічного тазового болю у жінок репродуктивного віку

О.Б. Соломко, С.О. Шурпяк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Мета дослідження:** вивчення значущості рівнів фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ) та нейтрофічного фактора мозку (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) у крові хворих із синдромом хронічного тазового болю (СХТБ).

**Матеріали та методи.** В обстежувану когорту увійшли 150 пацієток із СХТБ, які за клінічною картиною були розподілені на групи А та В: група А (n=74) – хворі із СХТБ та підозрою на ендометріоз та група В (n=76) – хворі із СХТБ та підозрою на доброякісні проліферативні захворювання репродуктивних органів. До контрольної групи увійшли здорові жінки (n=50).

Рівні TNF- $\alpha$  у сироватці крові та BDNF у плазмі крові досліджували за допомогою імуноферментного аналізу. Для вивчення інтенсивності болю використовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ).

**Результати.** Середня концентрація TNF- $\alpha$  у сироватці крові була достовірно більшою у жінок групи А ( $10,76 \pm 0,55$  пг/мл) та групи В ( $14,65 \pm 0,95$  пг/мл), ніж у контрольній групі ( $5,02 \pm 0,31$  пг/мл). Середня концентрація BDNF у плазмі крові була вищою у жінок у групі А ( $1473,88 \pm 53,02$  пг/мл;  $p < 0,001$ ) та у групі В ( $1711,65 \pm 66,79$  пг/мл;  $p < 0,01$ ) порівняно з контрольною групою ( $1082,91 \pm 56,24$  пг/мл). Рівні TNF- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ) та BDNF ( $p < 0,01$ ) достовірно є вищими у крові пацієток із СХТБ та підозрою на поєднані доброякісні проліферативні захворювання репродуктивних органів (група В), ніж у пацієток із СХТБ та підозрою на ендометріоз (група А).

Між інтенсивністю болю за ВАШ та рівнем TNF- $\alpha$  у крові виявлено середньої сили прямий кореляційний зв'язок ( $r=0,56$ ) у пацієток групи А та групи В ( $r=0,62$ ). Сильний прямий кореляційний зв'язок між інтенсивністю болю за ВАШ та рівнем BDNF у крові встановлено у жінок групи А ( $r=0,74$ ) та групи В ( $r=0,83$ ).

Виявлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок ( $r=0,65$ ) між тривалістю захворювання та рівнем TNF- $\alpha$  у крові пацієток групи А та прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r=0,72$ ) – групи В. Також встановлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок ( $r=0,67$ ) між тривалістю захворювання та рівнем BDNF у крові пацієток групи А та прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r=0,78$ ) – групи В.

**Висновки.** У жінок із СХТБ та підозрою на доброякісні проліферативні захворювання органів репродуктивної системи виявляються вірогідно вищі концентрації TNF- $\alpha$  та BDNF у крові порівняно зі здоровими жінками ( $p < 0,001$ ). Наявність прямого кореляційного зв'язку між інтенсивністю болю, тривалістю захворювання та рівнями TNF- $\alpha$  та BDNF дозволяють припустити можливість їхнього використання у якості об'єктивних маркерів ефективності діагностичних і терапевтичних заходів.

**Ключові слова:** синдром хронічного тазового болю, ендометріоз, доброякісні проліферативні захворювання, біомаркери, TNF- $\alpha$ , BDNF.

## Actualization of differential diagnosis of chronic pelvic pain syndrome in women of reproductive age

O.B. Solomko, S.O. Shurpyak

**The objective:** to study the significance of the levels of tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the blood of patients with chronic pelvic pain syndrome (CPPS).

**Materials and methods.** The examined cohort included 150 patients with CPPS, who according to the clinical manifestations were divided into groups A and B: group A (n=74) included the patients with CPPS and suspicion of endometriosis and group B (n=76) – patients with CPPS and suspicion for benign proliferative diseases of reproductive organs. The control group included healthy women (n=50).

Serum TNF- $\alpha$  and plasma BDNF levels were investigated by enzyme-linked immunosorbent assay. A visual analog scale (VAS) was used to study pain intensity.

**Results.** The mean concentration of TNF- $\alpha$  in blood serum was significantly higher in women of group A ( $10.76 \pm 0.55$  pg/ml) and group B ( $14.65 \pm 0.95$  pg/ml) than in the control one ( $5.02 \pm 0.31$  pg/ml). The mean concentration of BDNF in blood plasma was higher in women in group A ( $1473.88 \pm 53.02$  pg/ml;  $p < 0.001$ ) and in group B ( $1711.65 \pm 66.79$  pg/ml;  $p < 0.01$ ) compared to the control group ( $1082.91 \pm 56.24$  pg/ml). The levels of TNF- $\alpha$  ( $p < 0.001$ ) and BDNF ( $p < 0.01$ ) are significantly higher in the blood of patients with CPPS and suspected combined benign proliferative diseases of the reproductive organs (group B) than in patients with CPPS and suspected endometriosis (group A).

Between the intensity of pain according to VAS and the level of TNF- $\alpha$  in the blood a direct correlation of medium strength was found ( $r=0.56$ ) in patients of group A and group B ( $r=0.62$ ). A strong direct correlation between the intensity of pain according to VAS and the level of BDNF in the blood was established in women of group A ( $r=0.74$ ) and group B ( $r=0.83$ ).

Between the disease duration and the level of TNF- $\alpha$  in the blood of patients a direct correlation of medium strength ( $r=0.65$ ) in group A and a direct strong correlation ( $r=0.72$ ) in group B were determined. Between the duration of the disease and the level of BDNF in the blood of patients a direct correlation of average strength was also established, a strong correlation ( $r=0.67$ ) was determined in group A and a direct strong correlation ( $r=0.78$ ) – group B.

**Conclusions.** Women with CPPS and suspicion of benign proliferative diseases of the organs of the reproductive system have significantly higher concentrations of TNF- $\alpha$  and BDNF in the blood compared to healthy women ( $p<0.001$ ).

The existence of a direct correlation between the intensity of pain, the duration of the disease, and the levels of TNF- $\alpha$  and BDNF suggest the possibility of their use as objective markers of the effectiveness of diagnostic and therapeutic measures.

**Keywords:** *chronic pelvic pain syndrome, endometriosis, benign proliferative diseases, biomarkers, TNF- $\alpha$ , BDNF.*

На сьогодні синдром хронічного тазового болю (СХТБ) є однією з основних причин звернень по медичну допомогу серед жінок репродуктивного віку. При цьому найчастіше основою для виникнення даної патології первинно є проліферативні процеси репродуктивних органів. Серед них одне з очільних місць посідає ендометріоз, який діагностують у 10% жінок репродуктивного віку, спричинюючи тазовий біль, безпліддя та багато інших симптомів [1–3]. До 70% з усіх жінок із СХТБ мають ендометріоз [4].

При цьому одна з основних проблем діагностики – це своєчасне встановлення діагнозу. Середній час діагностики ендометріозу не покращувався протягом десятиліття. Так, середня тривалість встановлення діагнозу ендометріозу від початку прояву симптомів становить 8 років. Найпоширенішими його симптомами є:

- Біль у тазі – 95%
- Втома – 93%
- Сильна менструальна кровотеча – 85%
- Болісні рухи кишки – 84%
- Біль під час або після сексу – 83%
- Труднощі у настанні вагітності – 73% (з 6600 осіб відповіли ті, для кого це було доречно)
- Сечовивідні симптоми – 60%.

До встановлення діагнозу за наявності цих симптомів:

- 58% жінок відвідували лікаря загальної практики більше 10 разів, а 41% – більше 15 разів;
- 43% осіб відвідували лікарів у лікарні понад 5 разів, а 21% – 10 і більше разів;
- 53% здійснювали візит до відділення невідкладної допомоги із симптомами, а 21% – 3 і більше разів;
- 32% визнали візити до своїх гінекологів безрезультатними або непотрібними;
- 72% не отримували інформації про хворобу та варіанти її лікування;
- 90% хотіли б отримати доступ до психологічної підтримки, але їм цього не пропонували [5].

За іншими даними, у США більше 50% жінок чекали 6 і більше років на встановлення діагнозу ендометріозу, 54,3% щодня відчували біль, пов'язаний з ендометріозом [6]. За відсутності відповідного діагностичного маркера інтервал між появою симптомів та підтвердженням діагнозом становить у Сполучених Штатах 11,7 року [10]. Крім цього, на діагностику СХТБ з ендометріозом витрачається значно більше ресурсів, ніж на інші хронічні захворювання [7].

Цю хворобу важко розпізнати на підставі неспецифічного опису симптомів у пацієнок, особливо на ранніх стадіях [2]. Відсутність остаточного діагнозу і, як наслідок, адекватного лікування болю при ендометріозі призводить до виникнення центральної сенсibiлізації [1]. Тому однією з найбільших проблем СХТБ

як для пацієнок, так і для клініцистів є встановлення діагнозу із діагностичною затримкою на 6–12 років. Затримка діагностики трапляється частіше у жінок з більшою кількістю тазових симптомів (хронічний тазовий біль, дисменорея, диспареунія) та у жінок з високим індексом маси тіла (ІМТ).

Незважаючи на роки хронічного тазового болю, дискомфорту та інших симптомів, що призводять до втрати працездатності, у деяких жінок вперше встановлюють діагноз СХТБ з підозрою на ендометріоз, коли вони намагаються завагітніти. На ендометріоз страждають від 25–50% жінок із безпліддям. Багато симптомів СХТБ можуть бути неспецифічними та перекриватися іншими захворюваннями органів таза [3]. У той самий час затримка діагностики спричиняє посилення та поширення цих симптомів [2, 6].

«Золотим стандартом» діагностики ендометріозу була і залишається лапароскопія, яка забезпечує одночасно переваги як діагностики, так і терапії. Однак це своєю чергою зумовлює відтермінування встановлення остаточного діагнозу, оскільки як пацієнтки, так і лікарі відтермінують використання цього методу через його інвазивність [3]. У той самий час, за даними нового дослідження у 39% пацієнок, яким проводили лапароскопію з приводу СХТБ, під час біопсії очеревини було виявлено прихований мікроскопічний ендометріоз за відсутності клінічно видимих змін очеревини [8].

Усе це зумовлює потребу у точному діагностичному методі, який буде більш доступним та неінвазивним, щоб забезпечити більш ранню діагностику та лікування, а також можливість контролювати рецидив захворювання без використання лапароскопії. Проведення ранньої діагностики ендометріозу надасть можливість знизити ризик виникнення синдрому ХТБ, а також усіх ускладнень, пов'язаних із болем, вчасно призначити ефективну персоналізовану терапію, покращити якість життя жінок, зберегти репродуктивний потенціал [9].

Неінвазивні біомаркери з високою специфічністю та чутливістю становлять виклик для діагностики СХТБ із підозрою на проліферативні доброякісні захворювання репродуктивних органів не тільки через неоднорідність характеристик захворювання, а й через супутні захворювання, від яких страждають пацієнтки. Концентрація периферійних маркерів у крові чи перитонеальній рідині може розбавлятися іншими факторами, що зумовлені розвитком у пацієнок інших станів, окрім ендометріозу [10].

Протягом останніх 5–10 років значна кількість робіт пролили світло на цитокіни та нейротрофіни як потенційно надійні біомаркери для діагностики ендометріозу. Деякі із них можуть бути молекулярними індикаторами для неінвазивного виявлення ендометріозу.

Нейротрофічний фактор мозку – BDNF (brain-derived neurotrophic factor) – належить до нейротрофінів, секретованих факторів росту, які беруть участь у розвитку, зростанні та функціонуванні як центральних, так і периферійних нейронів. BDNF здатний стимулювати виживання, диференціацію та пластичність нейронних клітин [14].

Згідно з теорією нейроангіогенезу, BDNF, як відомо, є трофічним як для нервів, так і для капілярів [13]. BDNF бере участь у шляхах болю не лише на центральному рівні, відіграючи ключову роль у центральній сенсibiлізації при багатьох формах гіпералгезії, але також і на периферії після пошкодження нерва, модулюючи сенсорну нейротрансмісію у ноцицептивному шляху, тому відіграє важливу роль у перебігу ноцицептивного та нейропатичного болю [15, 17]. Механізм нейрогенезу при ендометріозі залучає нейротрофіни, такі, як BDNF.

За даними останніх досліджень, виявлено підвищення концентрації BDNF у сироватці та плазмі крові у жінок з ендометріозом, асоційованим із тазовим болем і безпліддям, порівняно з контрольними групами [7, 13–15, 18]. Рівень BDNF у крові пацієток з ендометріозом позитивно корелює з клінічною стадією ендометріозу, тяжкістю СХТБ та ступенем дисменореї [7, 17, 19]. Також рівні BDNF у плазмі крові позитивно корелюють із показниками рівня тяжкості болю [14, 18, 19]. Окрім цього, виявлено зниження рівня BDNF після хірургічного та консервативного лікування [14, 15, 20].

Фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$  або TNF- $\alpha$ ) є прозапальним цитокином, який відіграє істотну роль у запальному процесі. Він переважно продукується активованими макрофагами, меншою мірою його синтезують інші типи клітин. Також TNF- $\alpha$  активує запальні лейкоцити та сприяє виробленню інших прозапальних цитокинів та факторів, таких, як інтерлейкін-1 (IL-1), інтерлейкін-6 (IL-6) та додатковий TNF- $\alpha$ , які сприяють хронічній регуляції болісних запальних процесів, що пошкоджують тканини [21, 22]. Є докази того, що TNF- $\alpha$  сприяє як прикріпленню стромальних клітин до мезотелію, так і стимулює проліферацію ендометріозних стромальних клітин [21, 23–25].

У жінок з СХТБ та ендометріозом спостерігаються більш високі концентрації TNF- $\alpha$  у перитонеальній рідині, ніж у здорових пацієток, а високі концентрації TNF- $\alpha$  в перитонеальній рідині корелюють зі стадією ендометріозу. Сироватковий рівень TNF- $\alpha$  також значно підвищується у пацієток з ендометріозом, особливо на ранніх стадіях захворювання [12, 21, 23, 24, 26].

**Мета дослідження:** вивчення значущості рівнів TNF- $\alpha$  та BDNF у крові хворих з СХТБ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В обстежувану когорту увійшли 150 пацієток з СХТБ, які за клінічною картиною були розподілені на групи А та В:

- група А (n=74) – хворі із СХТБ та підозрою на ендометріоз,
- група В (n=76) – хворі із СХТБ та підозрою на доброякісні проліферативні захворювання репродуктивних органів.

До контрольної групи увійшли здорові жінки (n=50).

*Критеріями включення були:* підтверджений СХТБ; вік 19 до 49 років; індивідуальна інформована згода жінки на участь у дослідженні.

*Критеріями виключення були:* тяжкі супутні вроджені та набуті захворювання; імунодефіцитні стани; сифіліс; туберкульоз; вагітність; онкологічні захворювання будь-якої локалізації.

Клінічне дослідження включало поглиблене вивчення анамнестичних, клінічних даних, особливостей результатів інструментальних і лабораторних показників, даних гістологічних досліджень, операцій у 150 хворих.

Для проведення кількісного оцінювання інтенсивності болю була використана Візуальна Аналогова Шкала (ВАШ). Легкий ступінь інтенсивності болю відповідає 1–3 балам, середній ступінь – 4–6 балам, тяжкий ступінь – 7–10 балам.

Матеріалом для проведення імунологічних досліджень була сироватка та плазма крові пацієток. Зразки крові брали з периферійної вени у випадковий день менструального циклу до отриманого лікування. Зі всіх отриманих зразків відділяли сироватку та плазму крові згідно з лабораторними нормативами і зберігали у спеціальній морозильній камері.

Для дослідження рівнів TNF- $\alpha$  та BDNF використовували імуноферментний аналіз (ІФА). Концентрацію TNF- $\alpha$  у сироватці крові визначали за допомогою набору IL E-3100 фірми LDN (Labor Diagnostika Nord), Німеччина. Концентрацію BDNF у плазмі крові визначали за допомогою набору E-EL-H0010 фірми Elabscience, США. Дослідження виконували на аналізаторі Labsystems Multiskan Plus. Методику виконання ІФА застосовували стандартно згідно з інструкцією, вкладеною у відповідні набори.

Статистичне оброблення результатів проводили з використанням програмного пакета Microsoft Excel відповідно до існуючих рекомендацій.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежувані групи оцінювали проспективно, що дозволило встановити залежність між рівнями TNF- $\alpha$  та BDNF у крові пацієток з СХТБ та підозрою на ендометріоз (табл. 1, рис. 1 та 2).

На підставі наведених даних можна ( $p < 0,001$ ) стверджувати, що рівень TNF- $\alpha$  у крові пацієток з СХТБ та підозрою на ендометріоз був достовірно вищий, ніж у здорових пацієток. У той самий час і рівень BDNF ( $p < 0,001$ ) у крові пацієток з СХТБ та підозрою на ендометріоз був достовірно вищий, ніж у здорових пацієток. Також можна стверджувати, що рівні TNF- $\alpha$  з вірогідністю  $p < 0,001$  та BDNF з вірогідністю  $p < 0,01$  вищі у крові пацієток з СХТБ та підозрою на проліферативні захворювання репродуктивних органів, ніж у пацієток тільки з СХТБ та підозрою на ендометріоз (табл. 2).

Під час оцінювання тяжкості больового синдрому у жінок групи А легкий ступінь спостерігався у 23 пацієток (31% від усіх жінок групи А), середній ступінь – у 35

Таблиця 1

Рівні TNF- $\alpha$  у сироватці та BDNF у плазмі крові пацієток обстежуваної когорти, M $\pm$ m (SD)

Показник	Група А, n=74	Група В, n=76	Контрольна група, n=50	p
TNF- $\alpha$ , пг/мл	10,76 $\pm$ 0,55 (4,76)	14,65 $\pm$ 0,95 (8,32)	5,02 $\pm$ 0,31 (2,22)	pA<0,001 pB<0,001 pAB<0,001
BDNF, пг/мл	1473,88 $\pm$ 53,02 (456,06)	1711,65 $\pm$ 66,79 (582,25)	1082,91 $\pm$ 56,24 (397,65)	pA<0,001 pB<0,001 pAB<0,01

Примітки: pA – вірогідність різниці між показниками групи А та контрольної групи, pB – вірогідність різниці між показниками групи В та контрольної групи, pAB – вірогідність різниці між показниками групи А та групи В, m – середня похибка середнього арифметичного, SD – середнє квадратичне відхилення, сигма.

Таблиця 2

Прогностична цінність визначення показників TNF- $\alpha$  та BDNF у пацієток обстежуваної когорти, %

Показник	Діагностична чутливість	Діагностична специфічність	Прогностична значущість позитивних результатів	Прогностична значущість негативних результатів	Діагностична ефективність
TNF- $\alpha$	93,33	78,00	92,72	79,59	89,50
BDNF	90,67	76,00	91,89	73,08	87,00

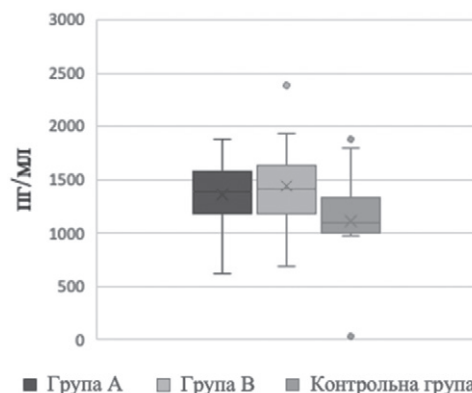
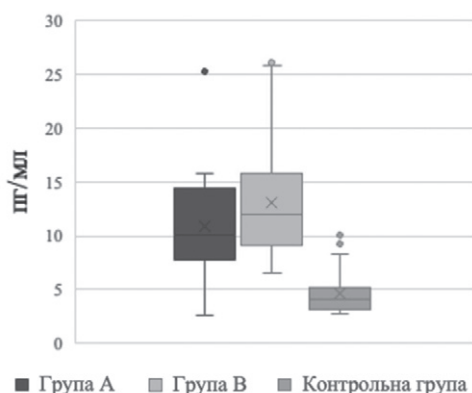
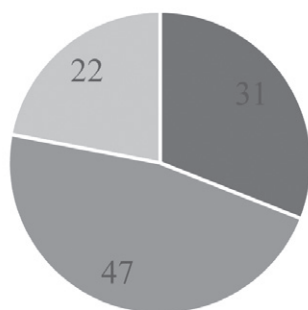


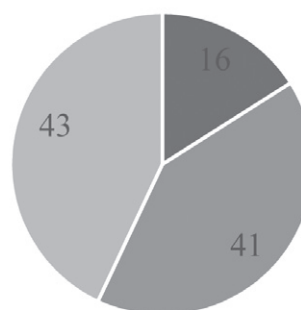
Рис. 1. Концентрація TNF- $\alpha$  у крові обстежених жінок

Рис. 2. Концентрація BDNF у крові обстежених жінок



■ Легкий ХТБ ■ Середній ХТБ ■ Тяжкий ХТБ

Рис. 3. Суб'єктивна оцінка вираженості больового синдрому у жінок групи А, %



■ Легкий ХТБ ■ Середній ХТБ ■ Тяжкий ХТБ

Рис. 4. Суб'єктивна оцінка вираженості больового синдрому у жінок групи В, %

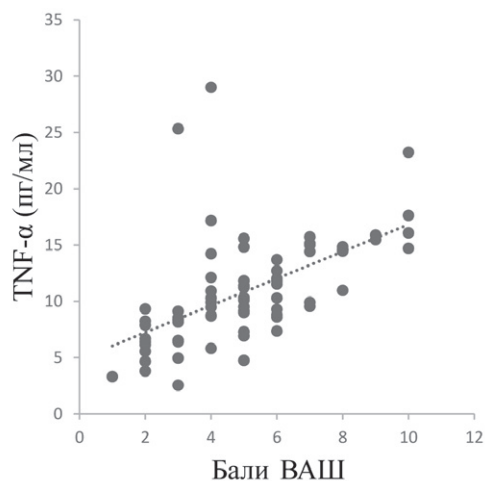
пацієток (47% від усіх жінок групи А), тяжкий ступінь – у 16 пацієток (22% від усіх жінок групи А) (рис. 3).

Під час оцінювання тяжкості больового синдрому у жінок групи В легкий ступінь спостерігався у 12 пацієток (16% від усіх жінок групи В), середній ступінь – у 31 пацієтки (41% від усіх жінок групи В), тяжкий

ступінь – у 33 пацієток (43% від усіх жінок групи В) (рис. 4). Можна стверджувати із вірогідністю p<0,01, що частка пацієток з тяжкими СХТБ є більшою у групі В, ніж у групі А.

Середній бал інтенсивності болю за ВАШ у групі А становив 4,93 $\pm$ 0,25 (2,23), у групі В – 5,87 $\pm$ 0,26 (2,30).





**Рис. 5.** Лінійна кореляція рівнів TNF-α та інтенсивності болю за ВАШ у групі А

Можна стверджувати з вірогідністю  $p=0,01$ , що комбінація ендометріозу та гіперпроліферативних захворювань органів репродуктивної системи призводить до більш вираженого болювого синдрому порівняно з тільки ендометріозом.

Результати проведеного кореляційного аналізу свідчать про прямий зв'язок між інтенсивністю болю за ВАШ та показниками TNF-α і BDNF у крові. Виявлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок ( $r=0,56$ ) між інтенсивністю болю за ВАШ та рівнем TNF-α у крові пацієток групи А (рис. 5) та прямий середньої сили кореляційний зв'язок ( $r=0,62$ ) – у групі В (рис. 6).

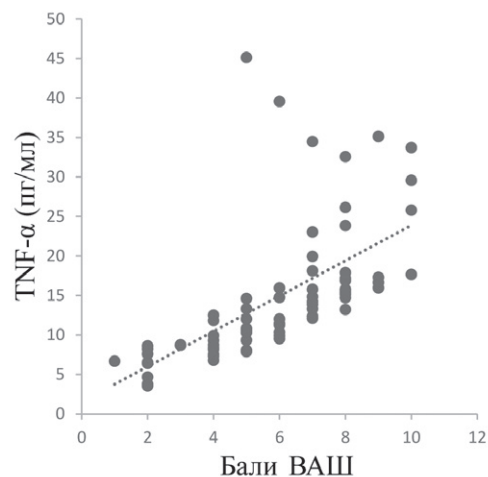
Також виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r=0,74$ ) між інтенсивністю болю за шкалою ВАШ та рівнем BDNF у крові пацієток групи А (рис. 7) та прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r=0,83$ ) – у групі В (рис. 8). Тобто більш високі значення концентрацій TNF-α та BDNF відповідали більш високим балам інтенсивності болю за ВАШ у пацієток з СХТБ.

Середня тривалість захворювання у групі А становила  $3,81 \pm 0,23$  року (1,99), у групі В –  $4,41 \pm 0,25$  року (2,21).

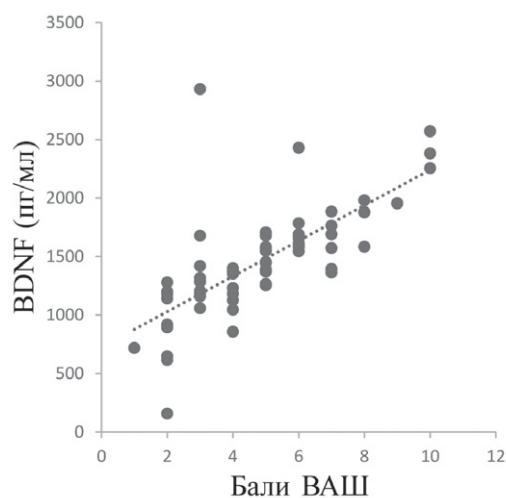
У групі А до трьох років хворіли 22 жінки (30% від усіх жінок групи А), від трьох до п'яти років – 34 жінки (46% від усіх жінок групи А), п'ять і більше років – 18 жінок (24% від усіх жінок групи А) (рис. 9). У групі В до трьох років хворіли 15 жінок (20% від усіх жінок групи В), від трьох до п'яти років – 30 жінок (39% від усіх жінок групи В), п'ять і більше років – 31 жінка (41% від усіх жінок групи В) (рис. 10). Можна стверджувати із вірогідністю  $p < 0,05$ , що частка пацієток у групі В, які хворіють 5+ років, є більшою, ніж у групі А.

Спостерігався прямий середньої сили кореляційний зв'язок ( $r=0,65$ ) між тривалістю захворювання та рівнем TNF-α у крові пацієток групи А (рис. 11) та прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r=0,72$ ) – у групі В (рис. 12).

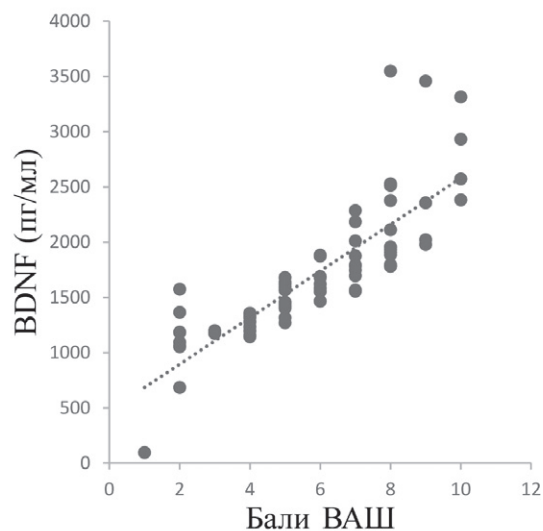
Також виявлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок ( $r=0,67$ ) між тривалістю захворювання



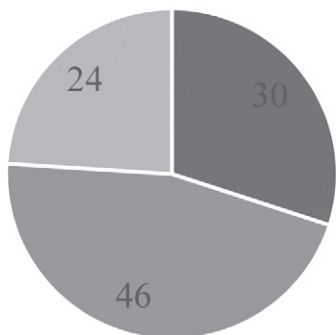
**Рис. 6.** Лінійна кореляція рівнів TNF-α та інтенсивності болю за ВАШ у групі В



**Рис. 7.** Лінійна кореляція рівнів BDNF та інтенсивності болю за шкалою ВАШ у групі А

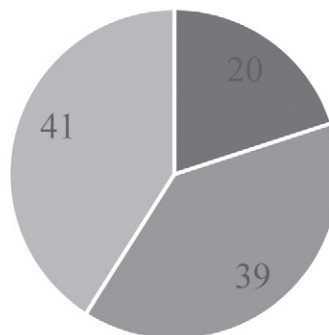


**Рис. 8.** Лінійна кореляція рівнів BDNF та інтенсивності болю за ВАШ у групі В



■ До 3 років ■ 3–5 років ■ 5 і більше років

Рис. 9. Тривалість ХТБ у жінок групи А, %



■ До 3 років ■ 3–5 років ■ 5 і більше років

Рис. 10. Тривалість ХТБ у жінок групи В, %

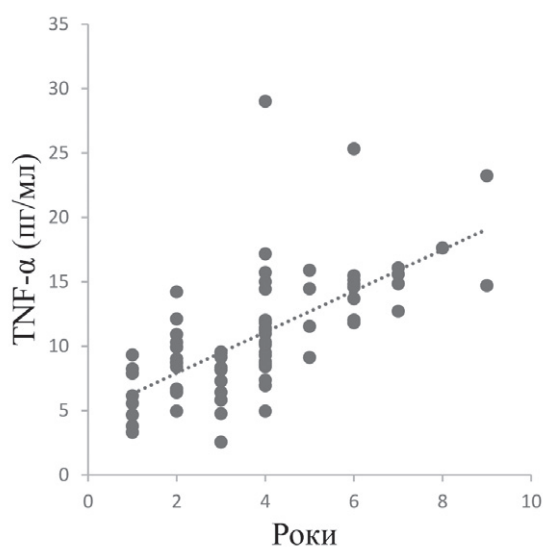


Рис. 11. Лінійна кореляція концентрації TNF-α і тривалості захворювання у групі А

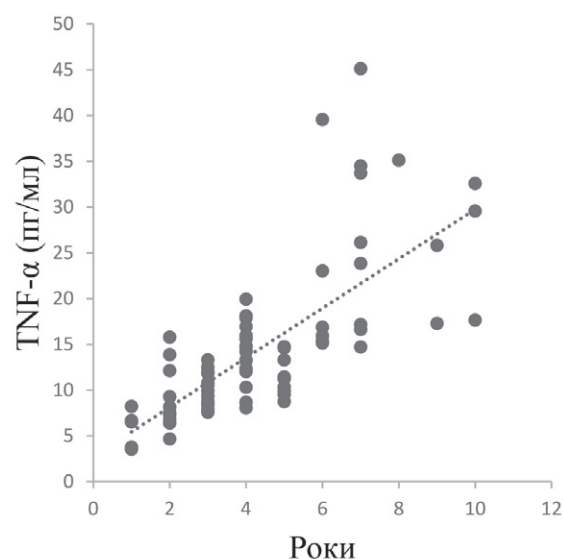


Рис. 12. Лінійна кореляція концентрації TNF-α і тривалості захворювання у групі В

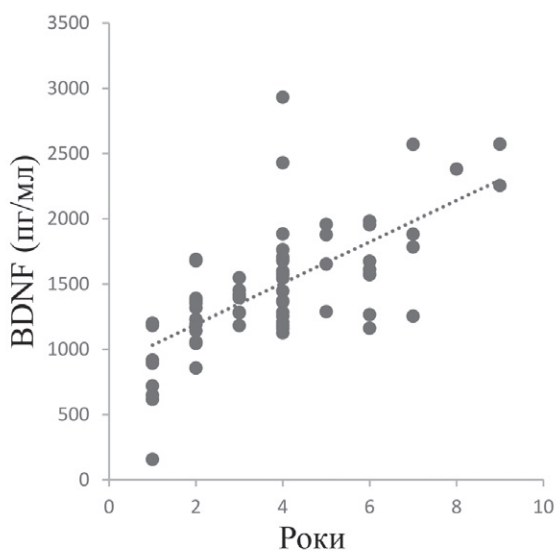


Рис. 13. Лінійна кореляція концентрації BDNF і тривалості захворювання у групі А

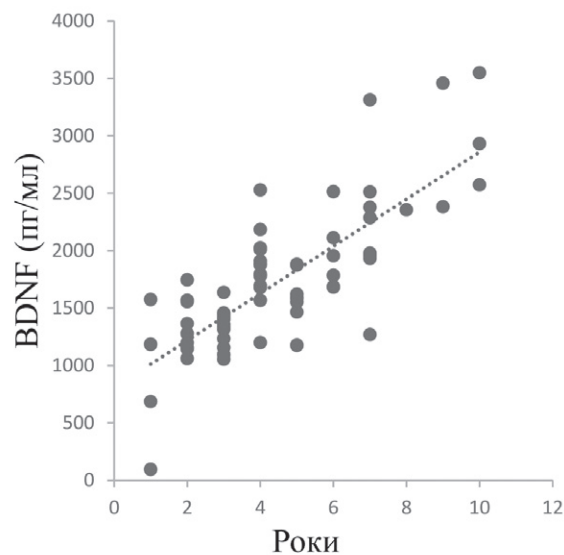
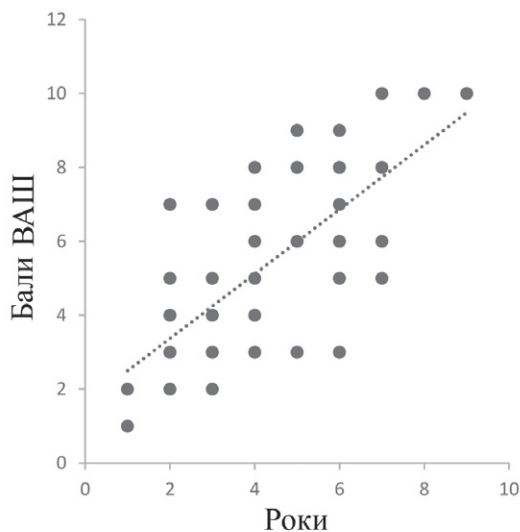


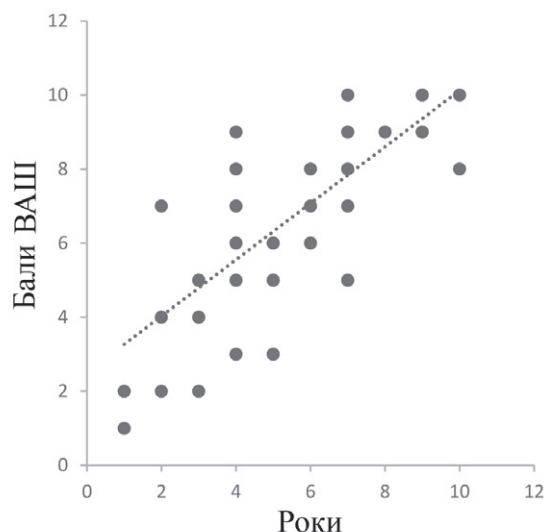
Рис. 14. Лінійна кореляція концентрації BDNF і тривалості захворювання у групі В



**Рис. 15.** Лінійна кореляція інтенсивності болю і тривалості захворювання у групі А

та рівнем BDNF у крові пацієнок групи А (рис.13) та прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r=0,78$ ) – у групі В (рис.14). Тобто, чим довша тривалість захворювання у пацієнок, тим більш високі значення концентрацій TNF- $\alpha$  та BDNF.

Результати проведеного кореляційного аналізу свідчать про прямий сильний зв'язок ( $r=0,76$ ) між інтенсивністю болю і тривалістю захворювання у групі А (рис. 15) та прямий сильний зв'язок ( $r=0,73$ ) – у групі В (рис. 16). Тобто існує закономірність у тому, що чим пацієнтка довше хворіє, тим інтенсивніше у неї згодом проявляється больовий синдром.



**Рис. 16.** Лінійна кореляція інтенсивності болю і тривалості захворювання у групі В

## ВИСНОВКИ

У жінок із синдромом хронічного тазового болю (СХТБ) та підозрою на доброякісні проліферативні захворювання органів репродуктивної системи виявлено вірогідно вищі концентрації TNF- $\alpha$  та BDNF у крові порівняно з контрольною групою ( $p<0,001$ ). Наявність прямого кореляційного зв'язку між інтенсивністю болю, тривалістю захворювання та рівнями TNF- $\alpha$  і BDNF дозволяють припустити можливість використання даної методики у якості об'єктивного маркера ефективності діагностичних і терапевтичних заходів.

## Відомості про авторів

**Соломко Олег Богданович** – аспірант, кафедра акушерства акушерства, гінекології та перинатології, факультет післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (093) 535-69-05. *E-mail:* solo.oleg1987@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5277-6853

**Шурп'як Сергій Олександрович** – д-р мед. наук, проф., кафедра сімейної медицини, факультет післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (097) 051-42-21. *E-mail:* serhiy\_shurpyak@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-5445-6375

## Information about the authors

**Solomko Oleg B.** – MD, PhD student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; tel.: (093) 535-69-05. *E-mail:* solo.oleg1987@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5277-6853

**Shurpyak Serhiy O.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; tel.: (097) 051-42-21. *E-mail:* serhiy\_shurpyak@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-5445-6375

## ПОСИЛАННЯ

1. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(11):666-82. doi: 10.1038/s41574-019-0245-z.
2. Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, Nematian S, Flores V, Taylor HS. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):557.e1-557.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.050.
3. Bjorkman S, Taylor HS. MicroRNAs in endometriosis: Biological function and emerging biomarker candidates. *Biol Reprod.* 2019;100(5):1135-46. doi: 10.1093/biolre/iox014.
4. Petit É. Endometriosis: Epidemiology. *Imagerie de la Femme.* 2016;26(3):196-8. doi: 10.1007/s13244-017-0591-0.
5. APPG. Endometriosis in the UK: time for change APPG on Endometriosis Inquiry Report 2020. APPG; 2020, p. 1-78.
6. Lamvu G, Antunez-Flores O, Orady M, Schneider B. Path to diagnosis and women's perspectives on the impact of endometriosis pain. *J Endometr Pelvic Pain Disord.* 2020;12(1):16-25. doi: 10.1177/2284026520903214.
7. Wessels JM, Kay VR, Leyland NA, Agarwal SK, Foster WG. Assessing brain-derived neurotrophic factor as a novel clinical marker of endometriosis. *Fertil Steril.* 2016;105(1):119-28.e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.003.
8. Gubbels AL, Li R, Kreher D, Mehandru N, Castellanos M, Desai NA, et al. Prevalence of occult microscopic endometriosis in clinically negative peritoneum during laparoscopy for chronic pelvic pain. *Int J Gynecol Obstet.* 2020;151(2):260-6. doi: 10.1002/ijgo.13303.
9. Ballweg M Lou. Treating Endometriosis in Adolescents: Does It Matter? *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011;24(5):S2. doi: 10.1016/j.jpog.2011.07.003.

10. Ahn SH, Singh V, Tayade C. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities. *Fertil Steril*. 2017;107(3):523-32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.009.
11. Godin SK, Wagner J, Huang P, Bree D. The role of peripheral nerve signaling in endometriosis. Vol. 3, *FASEB BioAdvances*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 802-13. doi: 10.1096/fba.2021-00063.
12. Chopiak W, Koval HD, Yuzko OM, Pashkovska NV, Kurchenko AL. Immunodiagnostyka endometriozu u zhinok z bezpliddiam (metodychni rekomendatsii). *Chernivtsi*; 2016. 25 p.
13. Yu J, Francisco AMC, Patel BG, Cline JM, Zou E, Berga SL, et al. IL-1 $\beta$  Stimulates Brain-Derived Neurotrophic Factor Production in Eutopic Endometriosis Stromal Cell Cultures: A Model for Cytokine Regulation of Neuroangiogenesis. *Am J Pathol*. 2018;188(10):2281-92. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.06.011.
14. Rocha AL, Vieira EL, Ferreira MC, Maia LM, Teixeira AL, Reis FM. Plasma brain-derived neurotrophic factor in women with pelvic pain: A potential biomarker for endometriosis? *Biomark Med*. 2017;11(4):313-7. doi: 10.2217/bmm-2016-0327.
15. Giannini A, Bucci F, Luisi S, Cela V, Pluchino N, Merlini S, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Plasma of Women with Endometriosis. *J Endometr*. 2010;2(3):144-50. doi: 10.1177/228402651000200305.
16. Adamyan LV, Sonova MM, Arslanyan KN, Loginova ON. The role of cytokines in the clinical presentation of external genital endometriosis and chronic pelvic pain. *Vopr. ginek. akus. Perinatol Gynecol, Obstet Perinatol*. 2020;19(1):5-11.
17. Wang S, Duan H, Li B, Hong W, Li X, Wang Y, et al. BDNF and TrkB expression levels in patients with endometriosis and their associations with dysmenorrhoea. *J Ovarian Res*. 2022;15(1):35. doi: 10.1186/s13048-022-00963-9.
18. Dwiningsih SR, Meliani Ch, Hadi S. Brain Derived Neurotrophic Factor as a Non-invasive Biomarker for Detection of Endometriosis. *J Reprod Infertil*. 2022;23(3):207-12. doi: 10.18502/jri.v23i3.10012.
19. Liang YF, Huang XM, Wen LL, Kang H, Tao MH, Ye MZ. Relationship between serum brain-derived neurotrophic factor and clinical stage and dysmenorrhoea of endometriosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2020;100(10):771-4. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20191205-02659.
20. Kiselev MA, Repina NB. Non-invasive diagnosis of endometriosis: review of modern biomarkers of peripheral blood and endometrium. *IP Pavlov Russian Med Biol Herald*. 2020;28(3):371-6. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.04.001.
21. Lu D, Song H, Shi G. Anti-TNF- $\alpha$  treatment for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(3):CD008088. doi: 10.1002/14651858.CD008088.pub3.
22. Gobjila C, Craina ML, Toader DO, Petre I, Andor CB, Tudor A, et al. Pro-inflammatory Cytokines (IL6, IL8 and TNF- $\alpha$ ) in the Evaluation of Ovarian Endometriosis Cyst. *Revista de Chimie*. 2019;70(8):2944-7. doi: 10.5114/ceji.2015.50840.
23. Howard FM. Endometriosis and Mechanisms of Pelvic Pain. *J Minimally Invasive Gynecol*. 2009;16(5):540-50. doi: 10.1016/j.jmig.2009.06.017.
24. Wei Y, Liang Y, Lin H, Dai Y, Yao S. Autonomic nervous system and inflammation interaction in endometriosis-associated pain. *J Neuroinflammation*. 2020;17:80. doi: 10.1186/s12974-020-01752-1.
25. Koval HD. Endometrioz, asotsiovanyi iz bezpliddiam: interaktsiia immunoendokrynnykh porushen (ohliad literatury). *Int J Endocrinol*. 2021;14(4):383-91.
26. Malutan AM, Drugan T, Costin N, Ciortea R, Bucuri C, Rada MP, et al. Pro-inflammatory cytokines for evaluation of inflammatory status in endometriosis. *Central Eur J Immunol*. 2015;40(1):96-102. doi: 10.5114/ceji.2015.50840.

Стаття надійшла до редакції 21.09.2022. – Дата першого рішення 28.10.2022. – Стаття подана до друку 02.11.2022

## ВИМОГИ ДО ПОДАВАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

- це перша публікація
  - стаття не передавалася для публікації в інші редакції
  - оформлення виконано відповідно до вимог щодо оформлення наукових статей нашого видання.
- Під час подання статті до журналу автори повинні підтвердити її відповідність усім встановленим вимогам, зазначеним нижче. У разі виявлення невідомості поданої роботи до пунктів цих вимог редакція повертатиме авторам матеріали на доопрацювання.

Стаття подається до редакції українською та англійською мовами як файл у форматі Microsoft Word .docx, доданий до електронного листа. Стаття англійською мовою публікується без перекладу на українську мову. Рукопис має бути набраний у Microsoft Word, формат листа А4, шрифт Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал 1,5.

Стаття повинна супроводжуватися листом-заголовою у довільній формі з підписами автора/авторів.

Стаття складається з наступних елементів: титул, основний текст, резюме українською, англійською мовами з ключовими словами, список літератури, відомості про автора/авторів.

### Титул

- УДК (Універсальна десятична класифікація)
- ПІБ автора
- Назва статті

- заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів),
- у назвах статей можна використовувати тільки загальноприйнятні скорочення,
- у перекладі назв статей англійською мовою не повинно бути транслітерації, крім неперекладних назв власних імен, прізвищ та інших об'єктів, що мають власні назви; також не використовуються неперекладний сленг.
- Місце роботи автора/авторів.

### Основний текст

- Основний текст статті та матеріали до нього за структурою та змістом мають відповідати певному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, огляд клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів).
- У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих в науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць SI. Аббревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані при першому згадуванні.
- Ілюстрації (таблиці, рисунки) повинні розташовуватися після першого згадування у тексті.
- У тексті слід вказувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури.

### Додатки до основного тексту

До статті повинні бути додані всі використовувані в роботі таблиці, ілюстрації, список літератури.

Ілюстрації мають бути подані у формі фотографії, слайду, рентгенограми, електронного файлу та підготовлені на високому якісному рівні.

- Ілюстрації мають відповідати основному змісту статті.
- Ілюстрація повинна бути максимально вільна від написів, які слід перенести у підпис до неї.
- Підписи до ілюстрацій подаються на окремому аркуші у кінці статті.
- Кожна ілюстрація повинна мати загальну назву.
- Оригінальні ілюстрації слід передавати в окремому конверті із зазначенням назви статті та ПІБ автора.
- У статті слід зазначити місце, де, на думку автора, бажано було б помістити ілюстрацію.
- Ілюстрація, подана в електронному вигляді, повинна мати роздільну здатність не менше 300 dpi (масштаб 1:1).

Таблиці повинні мати заголовок і порядковий номер. На всі таблиці повинні бути посилання в основному тексті. Їх слід пронумерувати послідовно у тому порядку, в якому вони зустрічаються в основному тексті.

- Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються.
- Посилання на таблицю робиться за допомогою арабських цифр.
- Таблиці не повинні дублювати зміст тексту.
- Автори повинні перекопати, що дані у таблицях відповідають тим, які зазначені у відповідних місцях у тексті.
- Підсумкові суми необхідно складати коректно, а відсотки – правильно розраховувати.
- Назви стовпців і рядків повинні відповідати їхньому змісту, текст подається без скорочень.
- Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

### Резюме

До статті додаються резюме українською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті (малими літерами, починаючи з великої), автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організації (повні, без аббревіатур), місто, країна, ключові слова. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків.

Текст резюме є самостійним і повноцінним джерелом інформації з коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки і таблиці у резюме недопустимі.

- Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними підзаголовками: мета дослідження, матеріали та методи, результати, заключення та ключові слова.
- Структурування резюме оглядових статей не вимагається.
- Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, заключення, ключові слова.

### Список літератури

- Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться транслітерацією.
- Оформлення списку літератури здійснюється відповідно до стилю Vancouver (Банкуверський) англійською мовою.
- Посилання в тексті наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у тексті статті.
- У списку літератури – включаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографій), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засобі масової інформації, на текст з онлайн-ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні.
- Посилання на прийняті до публікації, але ще не опубліковані статті, повинні бути позначені словами «у друку»; автори повинні отримати письмовий дозвіл для посилання на такі документи і підтвердження того, що вони прийняті до друку. Інформація з неопублікованих джерел повинна бути відзначена словами «неопубліковані дані / документи», автори також повинні отримати письмове підтвердження на використання таких матеріалів.

Рекомендовано навести не менше: 25 літературних джерел в дослідницьких роботах, 40–50 – в теоретичних роботах/оглядах літератури. Автори несуть відповідальність за точність посилань.

### Відомості про авторів

Відомості про авторів наводяться у кінці рукопису і містять інформацію про авторів українською та англійською мовами:

- Прізвища, імена, по-батькові (повністю).
- Науковий ступінь, вчене звання, посада в установі/установах (якщо автор працює у декількох організаціях, зазначаються дані за всіма організаціями).
- Робоча адреса з поштовим індексом, службовий номер телефону (за бажанням – особистий).
- Адреса електронної пошти всіх авторів.
- Ідентифікатор ORCID (http://orcid.org/register).

Скорочення не допускаються.

На останній сторінці статті повинні бути підписи авторів та зазначено внесок кожного автора у підготовку рукопису.

Стаття, схвалена редакційною колегією, може бути опублікована у термін до трьох місяців, включаючи період рецензування.