

Российская академия
естествознания,
Москва

Клиника «Гармония»,
Ярославль

Эндокринологические аспекты патогенеза и фармакотерапии синдрома хронической урогенитальной неинфекционной боли у женщин

И.А. Тюзиков

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, phoenix-67@list.ru

В обзорной статье на основе литературных данных и собственного клинического опыта автор рассматривает один из самых сложных и спорных, а потому до конца не решенных в клинической практике вопросов, связанных с ролью половых гормонов в патофизиологии болевой рецепции и перцепции у женщин с различными вариантами синдрома хронической урогенитальной неинфекционной боли. В контексте данной проблемы традиционное разделение половых гормонов на мужские и женские уже не может считаться адекватным, так как многочисленные научные данные, полученные в ходе большого количества клинико-экспериментальных исследований, свидетельствуют о том, что у женщин все три вида половых гормонов (эстрогены, гестагены и андрогены) принимают самое активное участие в восприятии и модуляции боли. В статье освещены некоторые клинико-патогенетические эндокринологические аспекты синдрома хронической урогенитальной неинфекционной боли у женщин, который является не только одним из наиболее частых полиэтиологических синдромов в клинической практике, но и остается самым сложным для комплексной диагностики и фармакотерапии как для урологов, так и для гинекологов. Анализ состояния проблемы позволяет сделать вывод о том, что при диагностике причин хронической урогенитальной неинфекционной боли у женщин клиницистам следует уделять внимание не только локальным (местным) процессам в непосредственной близости к данной анатомической области, но и системным (общим) факторам патогенеза, которые реализуются, в частности, через обмен и эффекты половых стероидов (эстрогенов, гестагенов, андрогенов). Синдром хронической урогенитальной неинфекционной боли у женщин представляет собой междисциплинарную проблему, в том числе и с эндокринологическими этиологическими механизмами. Именно поэтому при диагностике данного заболевания в урогинекологической практике следует чаще проводить гормональный скрининг, а в схемы современной полимодальной фармакотерапии при наличии показаний активно включать необходимые виды препаратов половых гормонов, обладающих антидепрессивными, нейропротективными и анальгетическими эффектами.

Ключевые слова: гендерность боли, хроническая боль, эстрогены, гестагены, андрогены



Введение

В настоящее время хроническая боль по масштабам своего распространения приобретает характер новой мировой пандемии, а в клинической практике неуклонно растет количество пациентов со стойким синдромом хронической боли, резистентным к современным противоболевым препаратам [1–5]. Именно поэтому боль уже не принято рассматривать как одну из самых частых, но при этом очень простую жалобу, с которой пациенты обращаются к врачам самых разных специальностей. Согласно результатам эпидемиологических исследований, общая распространенность болевых синдромов во врачебной медицинской практике составляет 11–40% [6–8]. Боль сопровождает около 70–90% заболеваний человека; в 45–68% случаев она является хронической и длительной [7, 9]. По данным широкомасштабного исследования Pain in Europe, в котором участвовало 46 000 человек из 16 стран, каждый пятый взрослый европеец страдает от хронической боли [10]. В среднем продолжительность хронической боли составляет 7 лет, а каждый пятый больной испытывает хроническую боль в течение 20 лет и более [10]. Распространенность хронических болевых синдромов в России (по данным Российской ассоциации по изучению боли) варьирует от 13,8% до 56,7%, составляя в среднем 34,3 случая на 100 человек [11]. Более 40% людей, страдающих хронической болью, указывают на то, что боль серьезно снижает качество их жизни [11]. С течением времени кардинально меняется клинический портрет пациента с хронической болью: человек начинает быстрее стареть и со временем выглядит старше своих лет (изменения биологического портрета), наблюдается взаимное психосоматическое отягощение с развитием новых заболеваний и патологических состояний (изменения соматического портрета) и, наконец, человек, постоянно жалующийся на боль, со временем остается один на один со своей проблемой в полной изо-

ляции, так как окружающим постоянные жалобы не нравятся, люди предпочитают решать свои, а не чужие проблемы. Этот момент знаменует начало изменений психосоциального портрета человека с выходом в катастрофизацию боли и порой в длительную депрессию и суицидальное поведение [12]. Обычные явления при хронической боли – страх, связанный с болью, и озабоченность тем, как избежать вредного воздействия, что усугубляет симптомы заболевания и нередко становится дополнительной причиной соматически индуцированной депрессии, замыкающей «порочный круг» патогенеза большинства хронических болевых синдромов [13]. Высокий уровень тревожности способствует повышению интенсивности боли, и в исследованиях последних лет доказана четкая связь между степенью выраженности соматоформного болевого синдрома и депрессией [14]. Депрессия часто предшествует формированию хронического болевого синдрома либо развивается в процессе хронизации боли и является важным фактором, способствующим снижению качества жизни пациентов. По мнению А. Okifuji и соавт. (2000), прогнозировать, разовьется ли связанная с болью депрессия, позволяет оценка пациентами влияния боли на их жизнь, а также оценка собственной способности контролировать боль и свою жизнь: те пациенты, которые считали, что могут продолжать функционировать и контролировать свою боль, не были подвержены депрессии [15].

Таким образом, хроническая боль – это не просто патофизиологический феномен запредельного и длительного болевого раздражения, это междисциплинарная клиническая проблема как у мужчин, так и у женщин, имеющая настолько глубокие общебиологические, медицинские и психосоциальные последствия для конкретного индивидуума и социума в целом, что игнорировать их сегодня в рамках междисциплинарной медицины уже нельзя [13].

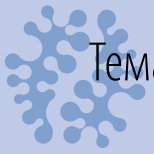
Боль: определение, классификация, механизмы

Болью называют неприятное сенсорное ощущение или эмоциональное переживание, которому сопутствует существующее или потенциальное повреждение тканей либо нечто, описываемое понятиями подобного повреждения (Международная ассоциация по изучению боли, 1994) [16]. Боль – это почти универсальное проявление какого-либо повреждения или поражения органа или ткани, которое имеет жизненно важное защитное значение, сформировавшееся в ходе эволюции. Острая боль практически всегда ассоциирована с внезапно возникшей внешней или внутренней проблемой, требующей мобилизации организма для своего спасения. Хроническая боль, в отличие от острой, нередко приобретает характер самостоятельного страдания или патологии, требуя порой длительного и сложного лечения [17].

Боль – сложная реакция, имеющая физиологические, сенсорные, эмоциональные, познавательные и поведенческие компоненты. Восприятие индивидуумом интенсивности боли определяется взаимодействием физических, психологических, культурных и духовных факторов. Несмотря на то что управление болью является самым важным моментом в любом лечении, боль и страдание – достаточно близкие, но не идентичные понятия.

Существует несколько классификаций боли в зависимости от ее главного механизма или особенностей этиологии и клинического течения. Патогенетическая классификация болевых синдромов основана на выделении главного механизма формирования боли. Существует три основных вида болевых синдромов [18]:

✓ *Ноцицептивная (соматогенная)* боль возникает в связи с прямым действием вредного раздражителя на кожу или ткани организма как результат раздражения болевых рецепторов. Это ключевой механизм защиты ор-



ганизма при повреждении или воспалении, поэтому ноцицептивную боль еще называют воспалительной. При повреждении кожи боль чаще всего острая, при повреждении сухожилий или костей – тупая, ноющая, при повреждении внутренних органов боль плохо локализована, глубокая, сжимающая, схваткообразная. При этом появляются зоны отраженной поверхностной и мышечной боли (зоны гипералгезии Захарьина – Геда) как в непосредственной близости от пораженного органа, так и вдали от него (иррадиирующая боль).

✓ **Нейропатическая (неврогенная)** боль исходит из места поражения центральной или периферической нервной системы. Она может сохраняться и после действия раздражителя. Нейропатическая боль плохо локализована, сопровождается различными нарушениями чувствительности (гиперпатия – ощущение тягостной и непереносимой боли, болевая анестезия – ощущение боли в зонах, лишенных болевой чувствительности, парестезия – ощущения покалывания или ползания мурашек и т.д.). Наиболее характерные примеры – боли при ос-

теохондрозе, таламические боли, моно- и полиневриты.

✓ **Психогенная боль** возникает в отсутствие органической патологии – эмоциональные боли, сенестопатические боли, боли как бред или галлюцинации, боли при истерии, ипохондрии, депрессии и т.д. Чаще всего психогенная боль хроническая. Вопрос о ее первичности продолжает дискутироваться. К психогенной боли примыкает так называемое соматоформное болевое расстройство – тяжелая изнуряющая боль без какой-либо известной соматической причины длительностью не менее 6 месяцев. Эта боль не соответствует анатомии органа или нервных структур, поражение которых могло бы быть причиной болевого синдрома.

В соответствии с временными параметрами боль может быть интерпретирована как острая или хроническая. Острая боль – это новая, недавно и внезапно возникшая, как правило, весьма интенсивная по выраженности. Такая боль чаще связана с определенным нарушением (поражением, повреждением органа или ткани) и после его устранения обычно исчезает. Хроническая боль – это боль, которая продол-

жается сверх нормального периода заживления – несколько недель или месяцев (точные временные рамки пока не установлены). Это, как правило, невыраженная, тупая боль в течение не менее 6 месяцев подряд [18].

Синдром хронической урогенитальной боли: медико-социальные аспекты и последствия

В урологической и урогинекологической практике наиболее актуальным клиническим вариантом хронического болевого синдрома, сегодня очень часто оказывающимся резистентным к стандартной терапии, является синдром хронической тазовой боли (СХТБ) – болевые ощущения в проекции таза длительностью не менее 3–6 месяцев подряд [19] (табл. 1).

Парадоксально, но и в XXI веке хроническая боль в области малого таза у женщин, сопровождающаяся различными нарушениями мочеиспускания – симптомами нижних мочевых путей (СНМП), традиционно ассоциируется врачами-урологами исключительно с хронической рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей (ИНМП). Независимо от результатов бактериологичес-

Таблица 1. Классификация синдрома хронической тазовой боли*

Тип	Пораженный орган, который обуславливает болевой синдром
Урологический	Синдром болезненного мочевого пузыря. Цистит
	Синдром болезненной уретры. Уретрит
	Синдром болезненной простаты. Простатит
	Синдром болезненной мошонки. Орхит/эпидидимит. Поствазэктомический болевой синдром
	Синдром болезненного полового члена. Болезнь Пейрони
Гинекологический	Тазовая боль при эндометриозе
	Синдром вагинальной боли
	Синдром вульварной боли. Вестибулярный болевой синдром. Клиторальный болевой синдром. Циклический болевой синдром. Дисменорея
Гастроинтестинальный	Раздраженный кишечник. Проктит. Анальные трещины. Геморрой
Неврологический	Синдром пудендальной боли. Поражения позвоночника. Невропатия полового нерва
Мышечный	Мышцы тазового дна. Абдоминальные мышцы. Мышцы позвоночника. Копчик
Сексологический	Диспареуния. Тазовая боль с сексуальной дисфункцией
Психологический	Любой тазовый орган

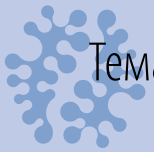
* Адаптировано по [19].



ких исследований мочи всем подряд выставляется один и тот же клинический диагноз: «Хронический рецидивирующий цистит», как следствие, подавляющее большинство женщин в России с болевыми СНМП получают по несколько курсов антибактериальной терапии разными группами препаратов без какого-либо клинического эффекта. Болевой синдром сохраняется даже при идеальных анализах мочи, и женщина из пациентки уролога переходит в разряд пациенток гинеколога. В нашей практической урологии сложилась по меньшей мере странная ситуация: при нормальных анализах мочи урологи отказываются лечить пациентку, убеждая ее в необходимости обследоваться в связи с хронической болью у гинеколога или невролога. В крайнем случае уролог выставит другой, самый «любимый», диагноз неинфекционного поражения мочевого пузыря – ГАМП (гиперактивный мочевой пузырь), пациентке будут назначены стандартные в этой ситуации М-холинолитики на неопределенный срок с таким же непредсказуемым конечным результатом, как и в случае с «хроническим циститом». Если у пациентки нет СНМП, но имеется длительная боль в области органов малого таза, такие женщины в большинстве случаев стремятся получить адекватную помощь у гинеколога. Не секрет, что иногда и гинекологи не могут разобраться в клинической ситуации. В случае когда боль связана с выявляемой при объективной диагностике патологией матки или придатков и проявляется специфическими гинекологическими симптомами (выделения из влагалища, дисменорея, объемное образование малого таза, пролапс гениталий и т.д.), причина боли будет скорее всего установлена, а значит, есть все шансы избавить пациентку от хронической боли. Но если таких гинекологических находок не выявлено, гинекологи часто пасуют перед неизвестностью патогенеза хронического болевого синдрома, рекомендуя па-

циентке посещение невролога или даже психиатра, которые *a priori* не знают анатомии и физиологии органов малого таза и не имеют представления о современных методах диагностики и лечения гинекологических заболеваний. Идет симптоматическая борьба с болью, которая при длительной персистенции приводит пациентку к мысли о наличии у нее неизлечимого заболевания, поскольку никто не может ей помочь справиться с болью. Так развивается катастрофизация боли, закономерно ведущая к тяжелой депрессии вплоть до суицидальных мыслей и попыток [20–23]. Таким образом, проблема хронической урогенитальной боли у женщин, как и у мужчин, сегодня не имеет своего окончательного патогенетического решения. Например, на практике нередко бывает, что антибиотики уже вызвали эрадикацию уропатогена из мочевого пузыря, анализы мочи стерильные, но женщина по-прежнему испытывает боль или дискомфорт в области уретры или мочевого пузыря на фоне уменьшения выраженности СНМП (как дневных в виде поллакиирии, так и ночных в виде никтурии). Урологи старой школы называли это состояние цисталгией, или гинекологическим неврозом мочевого пузыря [24]. Напомним, что этот термин предложил в 1928 г. G. Marion, а заболевание впервые описал еще в 1875 г. K. Winckel. J. Mombaerts (1949) дал следующее определение цисталгии: болезненное состояние мочевого пузыря с чистой мочой, при котором доминируют частые и повелительные позывы к мочеиспусканию [24]. Термин «цисталгия» был давно признан неверным, так как не отражает суть характерных для данной патологии патоморфологических изменений в мочевом пузыре и уретре, а также клинические симптомы заболевания. Современные исследования доказали ключевую роль дисбаланса половых стероидов в патогенезе этого своеобразного симптомокомплекса «цистита без воспаления», что послужило пово-

дом для появления нового термина «менопаузальный цистит» [25]. И это название не совсем верное, так как в большинстве случаев в мочевом пузыре нет истинного инфекционного воспаления (цистита в его классическом понимании). По нашему мнению, для обозначения неинфекционного аналога инфекционного цистита у женщин в менопаузе правильнее использовать термин «дисгормональная цистопатия», или «менопаузальный цистоз». Споры вокруг терминологии продолжаются уже довольно долго. Сегодня для обозначения длительной боли (более 3 месяцев подряд) в области тазовых органов у женщин, не связанной с инфекцией, воспалением, травмой или опухолями, используют устроивший на данный момент всех экспертов термин «синдром хронической тазовой (уретральной/мочепузырной) боли», по аналогии с таким же термином у мужчин [19]. Однако данный терминологический консенсус диктует кардинальное изменение лечебно-диагностической тактики. Поясним: если следовать стандартным рекомендациям, в настоящее время эффективных фармакотерапевтических патогенетических опций для управления этим синдромом не существует, так как неинфекционный и неопухольный синдром хронической урогенитальной боли – диагноз «исключения» [13, 19]. К сожалению, игра терминов не только не решила эту проблему в принципе, а даже существенно ее усложнила. Предлагаемый современный подход к хронической урогенитальной боли суживает клиническое мышление уролога и гинеколога до воспалительно-инфекционных и опухолевых ее причин, что никак не способствует изучению этими специалистами более широких системных причин, играющих ключевую роль в болевой рецепции и перцепции как у мужчин, так и у женщин. Речь идет о гендерной концепции современного патогенеза хронической боли (гендерной неврологии), основанной на том, что кар-



динальное отличие между полами состоит в характерном для каждого пола качественном и количественном наборе половых гормонов (стероидов), представленных у мужчин и женщин эстрогенами, гестагенами и андрогенами. Именно вид и уровень половых гормонов определяют гендерные аспекты восприятия и переносимости боли.

Гендерные аспекты патофизиологии хронической боли

В последние годы в неврологии сложилось новое направление, которое изучает гендерные аспекты хронической боли, – гендерная неврология, основанная на понимании роли половых гормонов в патогенезе любой боли у представителей обоих полов, включая, безусловно, и хроническую боль [26, 27]. Известно, что одни клинические формы хронических болевых синдромов характерны преимущественно для женщин, а другие встречаются в основном у мужчин (табл. 2) [28].

Такое клиническое различие во многом обусловлено физиологическими и патофизиологическими реакциями на боль у мужчин и женщин [29–31]. По сравнению с мужчинами женщины, как правило, имеют более низкий порог восприятия боли и, согласно гендерному стереотипу ожидания боли, чаще, чем мужчины, стремятся сообщить о ней врачу [32–35]. Но при этом в клинической практике нередко наблюдается парадокс: врачи, по данным ряда исследований, выписывают женщинам меньше обезболивающих средств, чем мужчинам, что связано с большей терпимостью боли женщинами [36, 37]. Женщины испытывают большую клиническую боль, переносят большее страдание, связанное с болью, и показывают более высокую чувствительность к экспериментальной боли по сравнению с мужчинами [38]. Пожилые люди, согласно одним данным, более чувствительны к экспериментальной боли, чем пациенты молодого возраста [39]. По другим же дан-

ным, болевая чувствительность с возрастом уменьшается [40]. В восприятии боли существенное значение имеют также расово-этнические характеристики пациентов [41, 42].

Как установили С.С. Palmeira и соавт. (2011), пол – важный фактор опыта болезненной модуляции, который отличается у мужчин и женщин, так же как и ответ на некоторые классы анальгетиков [43]. Экспериментальные данные доказывают, что у женщин имеется не только более низкий порог боли, чем у мужчин, но и более низкий порог перцепции к другим неболевым стимулам (высокая температура, холод, давление и электрическое возбуждение). Гендерные различия в восприятии боли могут быть связаны с гиперактивной чувствительностью к боли, свойственной женщинам, а также с гипоактивностью системы запрета боли у них. Патогенез гендерных различий болевого опыта, по мнению большинства исследователей, является многофакторным: психосоциологические факторы, катастрофизация боли, более свойственная женщинам, половые гормоны как регуляторы боли и природные анальгетики и т.д. [43]. По мнению многих исследователей, в основе гендерных различий рецепции и перцепции хронической боли, наблюдаемых у представителей разных полов, и реализации гендерной окраски болевой реакции лежит разный вид и уровень половых гормонов у мужчин и женщин, и в последнее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что половые стероиды у обоих полов участвуют в механизмах болевой рецепции и перцепции как на центральном, так и на периферическом уровнях [17, 19, 44].

Роль половых гормонов в физиологии и патофизиологии боли

Половые гормоны начинают оказывать регулирующее влияние на созревание и формирование всех структур центральной и пе-

Таблица 2. Гендерные особенности хронических болевых синдромов*

Хронические болевые синдромы, характерные преимущественно для женщин	Хронические болевые синдромы, характерные преимущественно для мужчин
<ul style="list-style-type: none"> ■ Мигрень ■ Головная боль напряжения ■ Невралгия V нерва ■ Хроническая пароксизмальная гемикрания ■ Фибромиалгия ■ Постпункционная боль ■ <i>Hemicrania continua</i> ■ Цервикогенная боль ■ Комплексный регионарный болевой синдром ■ Синдром верхнечелюстного сустава ■ Невралгия затылочного нерва ■ Атипичная одонтоалгия ■ Глоссодиния ■ Каротидиния ■ Синдром грушевидной мышцы ■ Синдром карпального канала ■ Болезнь Рейно ■ Синдром раздраженного кишечника ■ Добавочное ребро ■ Холецистит ■ Хроническая венозная недостаточность ■ Рефлюкс-эзофагит ■ Интерстициальный цистит ■ Ревматоидный артрит ■ Психогенные боли 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Кластерная (пучковая) головная боль ■ Височный артериит ■ Посттравматическая боль ■ Постгерпетическая невралгия ■ Синдром Редера ■ Опухоль Панкоста ■ Облитерирующий тромбангиит ■ Брахиальная плексопатия ■ Язва двенадцатиперстной кишки ■ Абдоминальная мигрень ■ Синдром кожной ветви <i>n. femoralis</i> ■ Карцинома кишечника ■ Анкилозирующий спондилит ■ Эритромелалгия

* Адаптировано по [28].



риферической нервной системы у плода еще на стадии эмбриогенеза [45]. В дальнейшем по мере созревания нервной ткани, особенно после периода пубертата, у представителей обоих полов формируются свойственные им гендерные механизмы восприятия боли и ее психоэмоциональной и психофизиологической окраски, которые во многом определяются соотношением уровня трех половых гормонов (эстрогенов, гестагенов, андрогенов) у конкретного индивидуума с учетом его половой, возрастной и иной характеристики [46, 47].

Половые стероиды у взрослых регулируют обмен мозговых нейротрансмиттеров: при этом эстрадиол и прогестерон усиливают кортико-кортикальные и субкортико-кортикальные функциональные связи, в то время как тестостерон может ослаблять субкортико-кортикальные связи, но усиливать функциональные связи между субкортикальными зонами мозга [48, 49].

Так как вариантов индивидуальной гормональной характеристики конкретного человека очень много, гормональные соотношения даже у представителей одного пола могут быть различными. Именно поэтому не все женщины имеют низкий порог болевой чувствительности, как и есть мужчины, не способные выдержать боль, которую удовлетворительно переносят большинство представителей сильного пола. Согласно имеющимся данным, не только вид половых гормонов, но и их уровень и соотношение играют важную роль в индивидуальном восприятии боли конкретным мужчиной или женщиной [46, 47, 50].

Эстрогены и хроническая боль у женщин

Рецепторы к эстрогенам типов альфа-ЭР и бета-ЭР (альфа-ЭР) являются основными внутриклеточными механизмами реализации физиологических эффектов эстрогенов у женщин во всех органах и тканях,

Таблица 3. Локализация эстрогеновых рецепторов (ЭР) в организме человека*

Орган	альфа-ЭР	бета-ЭР
Матка	+	+(строма)
Яичники	+(текальная ткань)	+(гранулезная ткань)
Влагалище	+	+
Плацента	+	-
Сердце	+	+
Сосуды	+	+
Костная ткань	+	+
Мозг	+(аркуатные и вентромедиальные ядра гипоталамуса и др.)	+(нейроны супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса; ЦНС эмбрионов и др.)
Молочные железы	+	+
Жировая ткань	+	+
Кожа	+	+
Печень	+	-
Легкие	-	+
Мышцы	-	+
Кишечник	-	+
Мочевой пузырь	-	+
Предстательная железа	+	+
Яички	+	+

ЦНС – центральная нервная система.

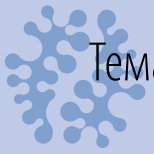
* Адаптировано по [52, 53].

включая, безусловно, самые эстрогенозависимые структуры женского организма – мочеполовую и репродуктивную системы [51, 52, 53] (табл. 3).

В настоящее время из различных биологических жидкостей человека выделено более 30 эстрогенов, из них основными являются три: эстрон (Е), 17-бета-эстрадиол (Е2) и эстриол (Е3). Эстрадиол и некоторое количество эстрогена синтезируются в яичниках; в основном эстрон и эстриол образуются преимущественно в печени из эстрадиола, а также в других тканях из андрогенов (главным образом из андростендиона). В зависимости от фазы менструального цикла интенсивность образования эстрогенов в женском организме претерпевает значительные колебания. В фолликулярной (начальной) фазе они образуются в фолликулах яичников, после овуляции – в лютеиновой

(или секреторной) фазе – в меньших количествах в гранулярных клетках желтого тела [54].

Урогенитальный тракт имеет единое эмбриональное происхождение и рецепторы с высокой чувствительностью ко всем стероидным гормонам (эстрогенам, прогестерону, андрогенам). У женщин слизистые оболочки, мышцы и сосуды влагалища, уретры, треугольника Лието и дна мочевого пузыря наряду с прогестероновыми и андрогенными рецепторами содержат специфические рецепторы, чувствительные к эстрогенам [55, 56]. Рецепторы к эстрогенам расположены также в нижней трети мочеточников, детрузоре, сосудистых сплетениях уретры, уротелии, матке, мышцах и эпителии влагалища (базальный, парабазальный слой), сосудах, мышцах тазового дна и связочном аппарате малого таза. Установлено, что возрастные изменения у женщин



закljučаются в снижении митотической активности эпителия влагалища и уретры, эластичности детрузора и образовании трабекул, атрофии слизистых оболочек. Этим обусловлено появление расстройств мочеполовой сферы при возрастном снижении выработки женских половых гормонов [56]. Дефицит эстрогенов у женщин сопровождается нарушением кровоснабжения мочевого пузыря и уретры, а также резким снижением барьерной функции уретерия, который у женщин является эстрогено- и гестагенозависимым процессом [57]. Бактериальная обсемененность мочевого пузыря служит только предпосылкой к воспалению, реализация же его происходит при нарушении структуры и функции мочевого пузыря. Считается, что контроль эпителиальной проницаемости в мочевом пузыре происходит благодаря уникальному строению эпителия, который представляет собой ионную помпу, так как в нем имеются специальные соединения между клетками. В то же время известно, что изнутри уретерий покрыт тонким защитным слоем протеогликанов или гликозаминогликанов (ГАГ), с помощью которого может создаваться и поддерживаться барьер между стенкой мочевого пузыря и мочой, так называемый барьер «кровь – моча». Поверхностные протеогликаны или муцин выполняют в мочевом пузыре различные защитные функции, включая антиадгезивную, и регулируют трансэпителиальное движение растворов. Переходные клетки наружной поверхности ГАГ-слоя способны предотвращать адгезию бактерий, кристаллов, протеинов и ионов. В защитной системе слизистой оболочки мочевого пузыря важная роль отводится гликопротеину, который покрывает слизистую мочевого пузыря, тем самым защищая подлежащие ткани мочевого пузыря от воздействия мочи как агрессивного химического фактора, и выполняет антисептическую функцию. Гликокаликс вырабатывается переходным эпителием. Обволакивая микроор-

ганизмы, попавшие в мочевой пузырь, он элиминирует их. Образование мукополисахаридного слоя (муцина) у женщин является в основном гормонально зависимым процессом, где эстрогены влияют на его синтез, а прогестерон – на выделение его эпителиальными клетками [25, 57]. Рецепторы к эстрогенам типов альфа- (альфа-ЭР) и бета- (бета-ЭР) обширно представлены также и в ткани головного мозга [58–60]. Наличие плотной сети эстрогеновых рецепторов в церебральной коре, лимбической системе, гипоталамусе и других образованиях мозга (околоводопроводное серое вещество, моноаминергические ядра и тригеминальное ядро ствола) предопределяет регулирующее влияние эстрогенов на геномные, внутриклеточные сигнальные и другие процессы нейропластичности [61, 62]. Известны стимулирующие эффекты эстрогенов на формирование факторов роста (нейротрофинов), прежде всего мозгового нейротрофического фактора BDNF. В экспериментальных работах показано, что и прогестерон, и эстрогены могут индуцировать корковую гипервозбудимость посредством активации таких мозговых нейротрансмиттеров, как глутамат и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) [61]. Эстрадиол увеличивает активность N-метил-D-аспартат (NMDA)-глутаматных рецепторов, а также снижает синтез ГАМК, вызывая эффект, обратный эффектам прогестерона. Кроме того, эстрадиол оказывает влияние на тригемино-васкулярную систему [62]. Снижение уровня эстрадиола в позднюю лютеиновую фазу цикла приводит к значительному увеличению экспрессии нейропептида Y, модулирующего как проведение болевых импульсов, так и тонус сосудов. Резкое изменение активности нейропептида Y, связанное с падением уровня эстрогена, может запустить приступ мигрени [62]. Однако высокие уровни эстрогенов коррелируют с более высокой болевой толерантностью. Так, введение эстрадиола и прогестеро-

на крысам женского пола после овариэктомии демонстрирует достоверное увеличение болевых порогов в ответ на электрическую стимуляцию [63]. Эстрадиол оказывает модулирующее влияние на нейрональную возбудимость, меняя пластические свойства терминалей аксонов и рецепторов [61]. Эстрогены обладают также способностью активировать глутаматергическую трансмиссию посредством аллостерической стимуляции NMDA-рецепторов и снижать нейроингибиторное влияние ГАМК путем подавления активности глутамат-декарбоксилазы [61]. Известны также множественные эффекты влияния эстрогена в пределах серотонинергической системы: активирующее влияние на синтез серотонина и ингибирующее – на его энзиматический метаболизм [61]. Эстрогенозаместительная терапия у женщин в менопаузе с синдромом хронической тазовой боли сопровождается позитивными общими (стабилизация настроения, купирование приливов, ликвидация вазомоторных нарушений, улучшение общего самочувствия) и локальными (улучшение трофики слизистой половых органов, ликвидация зуда и сухости влагалища, субъективное уменьшение выраженности хронической урогенитальной боли) клиническими эффектами, что соответствует многочисленным литературным данным [64, 65]. Однако полностью ликвидировать хроническую боль и улучшить симптомы нарушения мочеиспускания (прежде всего никтурию) монотерапия препаратами эстрогенов у менопаузальных женщин не может, что связано с участием в патогенезе этих нарушений не только эстрогенов, но и других половых стероидов [66, 67].

Гестагены и хроническая боль у женщин

Прогестерон обычно рассматривают как основной женский репродуктивный гормон вследствие его ключевой роли в индукции и поддержании беременности.



Менее известен факт, что прогестерон и его активный метаболит аллопрегнанолон являются одновременно и мужскими гормонами, поскольку синтезируются в надпочечниках обоих полов [68]. Кроме того, они синтезируются в нервной системе, где широко представлены рецепторы к прогестерону, а потому обладают очень высокой тропностью к нервной ткани и дополнительно к сосудам у представителей обоих полов [69]. Прогестерон и аллопрегнанолон – одни из основных мозговых нейротрансмиттеров, участвующих в центральных механизмах восприятия боли, синтез которых зависит от уровня мужских и женских половых гормонов [70]. Поэтому они получили еще одно название – нейростероиды. Термин «нейростероиды» был введен в науку Е.Е. Vaulieu в 1981 г., впервые описавшим синтез половых стероидов в ткани мозга из плазменных периферических стероидов в результате активации нейронов и других типов клеток [71]. Прогестерон как раз и является типичным нейростероидом, синтезируемым как в глии, так и в нейронах центральной нервной системы [72]. В настоящее время хорошо изучены мозговые эффекты прогестерона, которые заключаются во влиянии на метаболизм шванновских клеток и миелина, процессы запоминания, нейроустойчивости, функцию глиального аппарата головного мозга, противовоспалительный эффект, улучшение нейрогенеза, профилактический эффект в отношении болезни Альцгеймера [73].

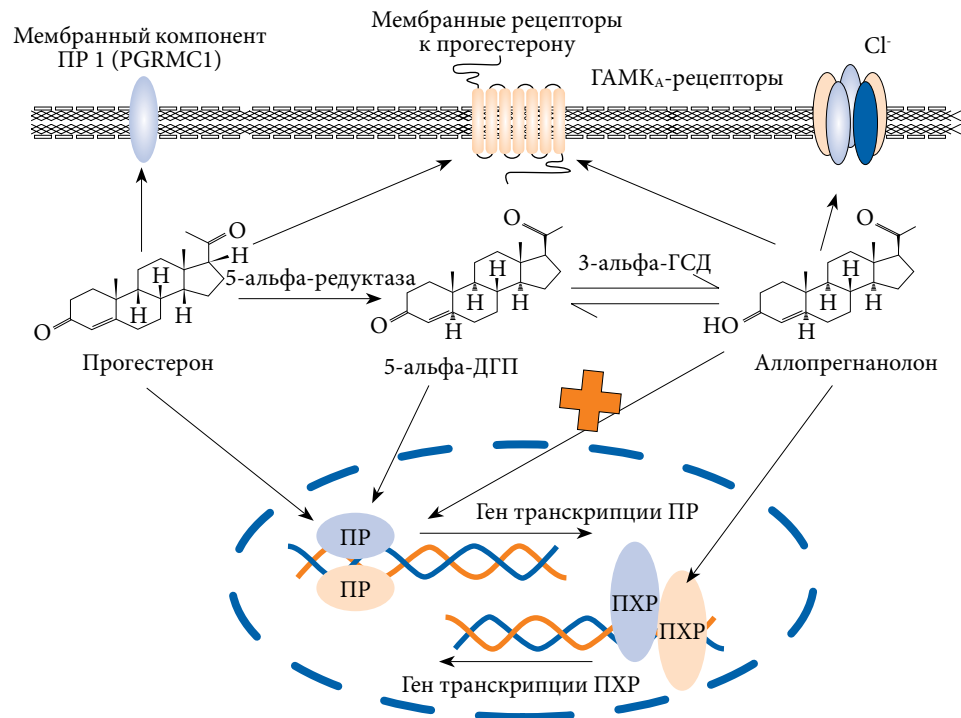
Прогестерон и аллопрегнанолон активно участвуют в процессах адаптации, обеспечивая стрессоустойчивость, а наблюдаемое увеличение синтеза прогестерона в ткани головного мозга, выявленное в экспериментальных исследованиях, рассматривается как ответная реакция нервных клеток на любое повреждение (рис. 1) [74, 75].

Назначение прогестерона способствует в эксперименте более быстрому восстановлению по-

врежденных структур мозга, а добавление к нему препаратов витамина D усиливает позитивное влияние на процессы мозговой репарации после травматического повреждения [76]. В настоящее время уже известны защитные и трофические эффекты прогестерона в нервной ткани, которые позволяют сегодня рассматривать данный гормон в качестве мощного нейропротектора и донатора-предшественника миелина нервных окончаний [68].

Назначение пероральных препаратов для заместительной гормональной терапии, содержащих эстрадиол и дидрогестерон, у большинства женщин с полирезистентным до этого синдромом хронической неинфекционной и неопухоловой уретральной боли (так называемый уретральным синдромом) уже через 3–4 недели после начала приема вызывало достоверное и существенное

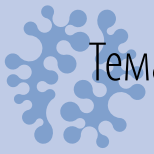
снижение выраженности боли, что совпадало с одновременным уменьшением тревожности и стрессированности у них. При дальнейшем продолжении терапии комбинированными препаратами эффект от них усиливался, и большинство женщин через 3–9 месяцев лечения избавлялись от хронической тазовой боли, мучавшей их годами. При этом до назначения комбинированных эстроген-гестагенных препаратов эти пациентки безрезультатно лечились у урологов (повторные курсы антибиотиков, венотоники, антидепрессанты, местные формы эстрадиола в виде крема или свечей). Из своего клинического опыта мы сделали два важных вывода. Во-первых, эстрогенотерапия как монотерапия менопаузальных урогенитальных нарушений при всех ее известных позитивных эффектах не позволяет эффективно модулировать бо-



3-альфа-ГСД – 3-альфа-гидроксистероид-дегидрогеназа; 5-альфа-ДГП – 5-альфа-дигидропрогестерон, PR – прогестероновый рецептор, PXR – прегнан-Х-рецептор.

Рис. 1. Возможные механизмы нейропротективного и анальгезирующего эффекта прогестерона при повреждении нервной ткани*

* Адаптировано по [74, 75].



левую рецепцию у таких женщин. Этого можно достичь только при добавлении к лечению гестагена. Во-вторых, при добавлении к эстрогенам гестагена очень важно, чтобы гестаген не оказывал негативного влияния на андрогенный статус женщины (не угнетал у нее синтез тестостерона или, по крайней мере, обладал нейтральным эффектом в отношении женских андрогенов). Это крайне важно, так как андрогены – мощнейшие природные анальгетики и антидепрессанты [13, 77].

Андрогены и хроническая боль у женщин

Андрогены традиционно относятся к половым гормонам, определяющим основной гормональный фон у мужчин [78–80]. Однако у женщин андрогены не менее важные гормоны, чем эстрогены и прогестерон, и для них в организме женщины есть несколько потенциальных физиологических мишеней:

- сексуальная функция (либидо, сексуальные нарушения);
- когнитивная функция (снижение памяти, способности концентрироваться и удерживать внимание, нарушения сна, скрытая или явная депрессия, снижение самооценки);
- настроение (раздражительность, повышенная конфликтность, чувство беспокойства, страха, головные боли, головокружение);
- минеральная плотность костной ткани;
- сердечно-сосудистые нарушения;
- строение тела;
- сила и функция мышечной системы [64, 65, 81].

Имеющиеся литературные данные последних лет позволяют предположить, что эндогенный тестостерон у женщин играет важную роль в патофизиологических механизмах хронической боли, многие из которых продолжают активно изучаться (рис. 2) [82–88].

Так, современные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) приводят у женщин к резкому снижению уровней эндогенного эстрадиола и прогестерона и в зависимости от состава препарата оказывают разнонаправленное влияние на андрогенный статус женщины [82]. Исследования у женщин, принимающих КОК и, соответственно, имеющих низкие уровни эстрогенов и гестагенов в крови, показали, что активность ростральной вентромедиальной зоны коры головного мозга, оцененная по функциональной магнитно-резонансной томографии и участвующая в центральных механизмах ингибирования боли, оказалась достоверно выше у тех из них, которые имели более высокий уровень эндогенного тестостерона [82]. Был сделан вывод: в условиях низкого уровня эстрогенов именно тестостерон может рассматриваться как ключевой фактор модуляции болевой чувствительности у женщин посредством нисходящего ингибирования указанной зоны мозга, что клинически проявляется большей устойчивостью женщин с более высоким тестостероном к температурным стимулам по сравнению с теми, у кого уровень тестостерона ниже [82].

По данным экспериментальных исследований, в ростральной вентромедиальной зоне коры головного мозга, которая является одной из важнейших боль-ингибирующих зон мозга, выявлена экспрессия рецепторов как к эстрогенам, так и к андрогенам, причем у животных обоих полов, что может объяснить анальгетические эффекты андрогенов у женщин, независимо от уровня женских половых гормонов у них [83]. Хроническая боль сопровождается резким повышением уровня кортизола и, соответственно, снижением уровня тестостерона, что способно приводить к модуляции болевой ответа на внешние стимулы [84]. Такая реакция на стресс характерна как для мужчин, так и для женщин.

Экспрессия рецепторов к эстрогенам, андрогенам и прогестерону

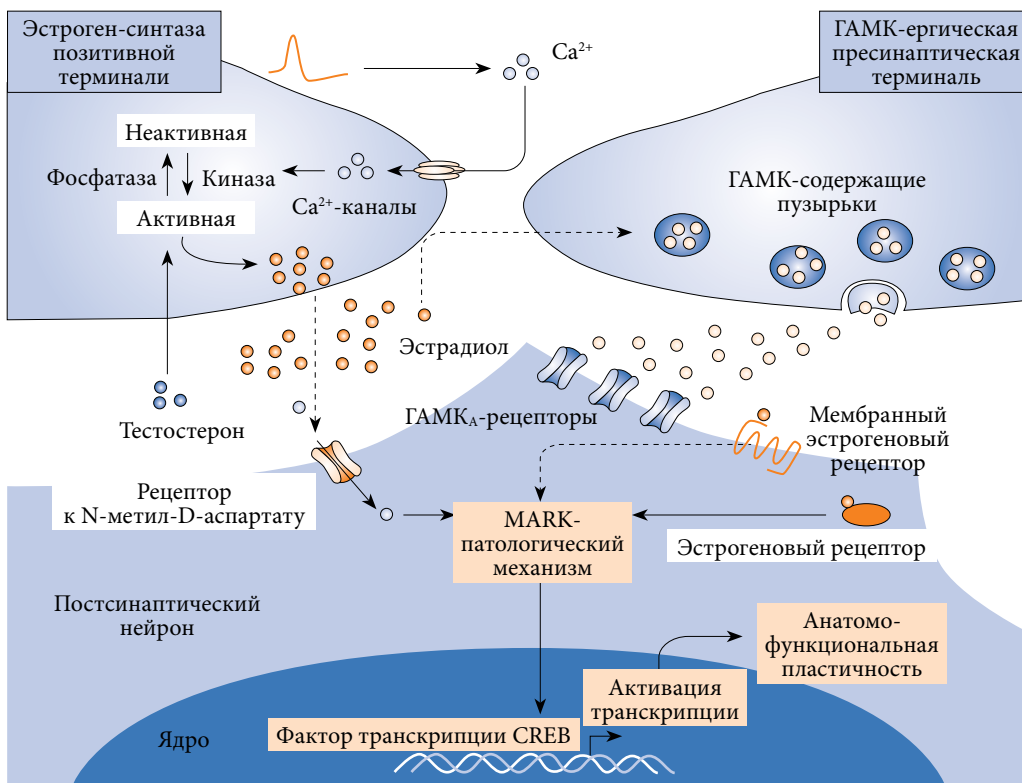
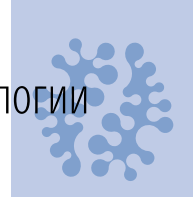


Рис. 2. Возможный механизм участия тестостерона в болевой рецепции у женщин*

* Адаптировано по [83–89].



широко представлена в женском уrogenитальном тракте [85, 86]. При этом функционирование этих периферических структур, ответственных за непосредственное восприятие различных стимулов, во многом зависит от активности половых гормонов. Известно, что в механизмах электрохимической трансформации боли в клетках и тканях принимают участие такие субстанции, как оксид азота (NO), фактор роста нервов (ФРН, или NGF), опиоиды, гамма-аминомасляная кислота и т.д., адекватный синтез которых в организме невозможен без достаточного уровня эндогенных андрогенов как у мужчин, так и у женщин [87, 88].

Несмотря на отсутствие общепризнанных всеми научными сообществами регламентирующих документов по андрогенному дефициту у женщин, Международное общество по менопаузе (International Menopause Society – IMS) в 2011 г. в своих рекомендациях указывает на возможность развития у женщины в менопаузе не только дефицита эстрогенов, но и андрогенов, описывает возможные мишени для терапии тестостероном у женщин, а последний Кокрановский систематический обзор (2010) содержит данные доказательной медицины о целесообразности и безопасности краткосрочной терапии трансдермальными андрогенами у пери- и постменопаузальных женщин [65, 81].

Собственный клинический опыт лечения женщин с хронической уrogenитальной болью и нарушениями мочеиспускания в постменопаузе позволяет автору сделать осторожный вывод о том, что в персистенции этих клинических симптомов возрастного гормонального дефицита у женщин дефицит андрогенов может играть

важную, но недооцениваемую практическими врачами роль. Клинические наблюдения подсказывают: если у женщины в менопаузе имеется плохо поддающийся стандартной полимодальной терапии синдром хронической тазовой, мочепузырной или уретральной боли, а признаки воспаления, инфекции, опухоли или эндометриоза отсутствуют, это можно рассматривать как возможный маркер дефицита андрогенов, от уровня которых во многом зависит порог восприятия болевых стимулов. Такой женщине нужно определить в крови не только уровень эстрадиола, но и прогестерона и общего тестостерона, поскольку именно эти два гормона, находясь в «функциональной связке», обеспечивают высокий уровень восприятия и терпимости боли у женщин [89]. К сожалению, на практике такие женщины осаждают кабинеты различных специалистов, которые, не находя никакого органического субстрата для уrogenитальной боли, списывают ее в разряд «психогенной боли» и готовы направить таких «надеждливых» пациенток к психиатру. Можно утверждать, что здоровая женщина не должна испытывать никакой хронической боли, если у нее нет нарушений половых гормонов, принимающих самое активное участие в механизмах болевой рецепции и перцепции.

Заключение

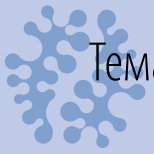
Таким образом, исследования, проведенные в последние годы, наглядно демонстрируют активные и разнонаправленные взаимодействия между всеми тремя видами половых гормонов (эстрогены, гестагены, андрогены) у мужчин и женщин в механизмах болевой рецепции и перцепции, что в целом предопределяет известные в настоящее

время гендерные особенности хронических болевых синдромов. Сегодня эти находки ставят перед клиницистами очень интересный практический вопрос: можно ли, управляя уровнем тех или иных половых гормонов, добиться уменьшения или полной ликвидации хронической боли, в частности у женщин? Как показывает проведенный обзор литературы и наш собственный клинический опыт, такой подход вполне возможен и патогенетически целесообразен в подавляющем большинстве случаев, так как половые гормоны активно участвуют в периферических и центральных механизмах восприятия, проведения, осознания и модуляции боли. Безусловно, нужно еще много времени для того, чтобы получить дополнительные подтверждения или опровержения тем данным, которые приведены в статье. Но жить хочется сегодня, и жить хочется качественно, причем независимо от возраста, и если личный опыт врача показывает его клиническую правоту, то почему бы не поделиться своими соображениями с пациенткой, объяснив ей подозреваемые механизмы боли и предлагаемые в этой связи фармакотерапевтические возможности. Если пациентка правильно информирована знающим врачом, которому она доверяет, можно считать, что лечение уже началось. Мы не вправе отбирать у наших пациентов право на качественную жизнь без боли и депрессии, мотивируя только тем, что не все способны помочь им досконально изученной современной наукой. Не надо забывать: личный практический опыт думающего врача, придерживающегося принципа «Не навреди!», порой творит такие чудеса, что доказательная медицина не в состоянии их объяснить. ☺

Эндокринология

Литература

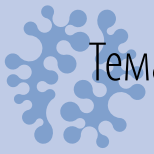
1. Болевые синдромы в неврологической практике / под ред. А.М. Вейна. М.: МЕДпресс-информ, 2001. 372 с.
2. Голубев В.Л. Боль – междисциплинарная проблема // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16. Специальный выпуск «Болевой синдром». С. 3–7.
3. Данилов А.Б. Диагностика и лечение головной боли: руководство для врачей общей практики и других специальностей. М., 2011.



4. Karoly P. Person variables in therapeutic change and development // Improving the long-term effects of psychotherapy / ed. by P. Karoly, J.J. Steffen. New York: Gardner Press, 1980. P. 195–261.
5. Turk D.C. Customizing treatment for chronic pain patients: who, what, and why // Clin. J. Pain. 1990. Vol. 6. № 4. P. 255–270.
6. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004. 144 с.
7. Gureje O., Simon G.E., Von Korff M. A cross-national study of the course of persistent pain in primary care // Pain. 2001. Vol. 92. № 1–2. P. 195–200.
8. Mäntyselkä P., Kumpusalo E., Ahonen R. et al. Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care // Pain. 2001. Vol. 89. № 2–3. P. 175–180.
9. Боль: руководство для врачей и студентов / под ред. Н.Н. Яхно. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 304 с.
10. Fricher J. Pain in Europe report. 2006 // www.painineurope.com.
11. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давидов М.Л. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу // Боль. 2008. № 3. С. 23–28.
12. Vlaeyen J.W., Kole-Snijders A.M., Boeren R.G., van Eek H. Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance // Pain. 1995. Vol. 62. № 3. P. 363–372.
13. Тюзиков И.А. Клинико-патофизиологические и фармакотерапевтические аспекты хронической боли в андрологической практике // Российский журнал боли. 2012. № 3–4. С. 39–45.
14. Freidl M., Piralic-Spitzl S., Grohe N., Aigner M. Association between fear of stigma, depressive and anxiety symptoms in patients with somatoform pain disorder // Psychiatr. Prax. 2012. Vol. 39. № 6. P. 263–266.
15. Okifuji A., Turk D.C., Sherman J.J. Evaluation of the relationship between depression and fibromyalgia syndrome: why aren't all patients depressed? // J. Rheumatol. 2000. Vol. 27. № 1. P. 212–219.
16. Merskey H., Bogduk N. Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle, Wash: IASP Press, 1994.
17. Bader P., De Meerleer G., Echte D. Pain management. EAU, 2013. 86 p.
18. Woolf C.J.; American College of Physicians; American Physiological Society. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management // Ann. Intern. Med. 2004. Vol. 140. № 6. P. 441–451.
19. Engeler D., Baranowsky A.P., Elneil S. et al. Guideline on Chronic Pelvic Pain Syndrome. EAU, 2013. 132 p.
20. Козырев В.Н., Смулевич А.Б., Сергеев И.И. и др. Диагностика суицидального поведения и профилактика суицидальных попыток в общесоматической практике: методические рекомендации № 35. М., 2004. 30 с.
21. Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж. Клиническая психиатрия: пер. с англ. М.: Медицина, 1994. Т. 2. 1830 с.
22. Gilbert J.W., Wheeler G.R., Storey B.B. et al. Suicidality in chronic noncancer pain patients // Int. J. Neurosci. 2009. Vol. 119. № 10. P. 1968–1979.
23. Tang N.K., Crane C. Suicidality in chronic pain: a review of the prevalence, risk factors and psychological links // Psychol. Med. 2006. Vol. 36. № 5. P. 575–586.
24. Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. М.: Медицина, 1986. 456 с.
25. Суфияров А.Д. Менопаузальный цистит. Цисталгия (Клинические лекции. Практические рекомендации) // Актуальные проблемы консервативной урологии / под ред. Р.Х. Галеева. Казань: Меддок, 2007. 128 с.
26. Wenof M., Perry C. Chronic pelvic pain: a patient education booklet. Birmingham, Ala: International Pelvic Pain Society, 1999.
27. Defrin R., Shramm L., Eli I. Gender role expectations of pain is associated with pain tolerance limit but not with pain threshold // Pain. 2009. Vol. 145. № 1–2. P. 230–236.
28. Wandner L.D., Heft M.W., Lok B.C. et al. The impact of patients' gender, race, and age on health care professionals' pain management decisions: An online survey using virtual human technology // Int. J. Nurs. Stud. 2013. pii: S0020-7489(13)00272-1.
29. Mogil J.S. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon // Nat. Rev. Neurosci. 2012. Vol. 13. № 12. P. 859–866.
30. Jaunin-Stalder N., Mazzocato C. Are there differences between men and women with pain? // Rev. Med. Suisse. 2012. Vol. 8. № 348. P. 1470–1473.
31. Bartley E.J., Fillingim R.B. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings // Br. J. Anaesth. 2013. Vol. 111. № 1. P. 52–58.
32. Fillingim R.B., King C.D., Ribeiro-Dasilva M.C. et al. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings // J. Pain. 2009. Vol. 10. № 5. P. 447–485.
33. Riley J.L. 3rd, Robinson M.E., Wise E.A. et al. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis // Pain. 1998. Vol. 74. № 2–3. P. 181–187.
34. Robinson M.E., Dannecker E.A., George S.Z. et al. Sex differences in the associations among psychological factors and pain report: a novel psychophysical study of patients with chronic low back pain // J. Pain. 2005. Vol. 6. № 7. P. 463–470.
35. Wise E.A., Price D.D., Myers C.D. et al. Gender role expectations of pain: relationship to experimental pain perception // Pain. 2002. Vol. 96. № 3. P. 335–342.
36. Cleeland C.S., Gonin R., Hatfield A.K. et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 330. № 9. P. 592–596.
37. Vallerand A.H., Polomano R.C. The relationship of gender to pain // Pain Manag. Nurs. 2000. Vol. 1. № 3. Suppl. 1. Pt. 2. P. 8–15.
38. Paller C.J., Campbell C.M., Edwards R.R., Dobs A.S. Sex-based differences in pain perception and treatment // Pain Med. 2009. Vol. 10. № 2. P. 289–299.
39. Lautenbacher S., Kunz M., Strate P. et al. Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain // Pain. 2005. Vol. 115. № 3. P. 410–418.



40. Rittger H., Rieber J., Breithardt O.A. et al. Influence of age on pain perception in acute myocardial ischemia: a possible cause for delayed treatment in elderly patients // *Int. J. Cardiol.* 2011. Vol. 149. № 1. P. 63–67.
41. Wandner L.D., Scipio C.D., Hirsh A.T. et al. The perception of pain in others: how gender, race, and age influence pain expectations // *J. Pain.* 2012. Vol. 13. № 3. P. 220–227.
42. Green C.R., Anderson K.O., Baker T.A. et al. The unequal burden of pain: confronting racial and ethnic disparities in pain // *Pain Med.* 2003. Vol. 4. № 3. P. 277–294.
43. Palmeira C.C., Ashmawi H.A., Posso Ide P. Sex and pain perception and analgesia // *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2011. Vol. 61. № 6. P. 814–828.
44. Silberzahn-Jandt G. Differences in pain perception of women and men. Mini skirt and muscle shirt // *Pflege Z.* 2011. Vol. 64. № 10. P. 584–586.
45. Mogil J.S., Bailey A.L. Sex and gender differences in pain and analgesia // *Prog. Brain Res.* 2010. Vol. 186. P. 141–157.
46. Rhudy J.L., Williams A.E. Gender differences in pain: do emotions play a role? // *Gend. Med.* 2005. Vol. 2. № 4. P. 208–226.
47. Wiesenfeld-Hallin Z. Sex differences in pain perception // *Gend. Med.* 2005. Vol. 2. № 3. P. 137–145.
48. Peper J.S., van den Heuvel M.P., Mandl R.C. et al. Sex steroids and connectivity in the human brain: a review of neuroimaging studies // *Psychoneuroendocrinology.* 2011. Vol. 36. № 8. P. 1101–1113.
49. Vincent K., Tracey I. Sex hormones and pain: the evidence from functional imaging // *Curr. Pain Headache Rep.* 2010. Vol. 14. № 5. P. 396–403.
50. Cataldo G., Bernal S.Y., Rozengurtel S. et al. Neonatal and adult gonadal hormone manipulations enhance morphine analgesia elicited from the ventrolateral periaqueductal gray in female rats // *Int. J. Neurosci.* 2010. Vol. 120. № 4. P. 265–272.
51. Гинекологические нарушения. Дифференциальная диагностика и терапия / под ред. К. Дж. Пауэрстейн. Пер. с англ. М.: Медицина, 1985. 592 с.
52. Frasier J., Barnett D.H., Danes J.M. et al. Response-specific and ligand dose-dependent modulation of estrogen receptor (ER) alpha activity by ERbeta in the uterus // *Endocrinology.* 2003. Vol. 144. № 7. P. 3159–3166.
53. Weihua Z., Andersson S., Cheng G. et al. Update on estrogen signaling // *FEBS Lett.* 2003. Vol. 546. № 1. P. 17–24.
54. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология (клинические очерки). Киев: Здоровья, 2003. 303 с.
55. Балан В.Е. Вагинальная атрофия в климактерии // *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология.* 2009. № 3. С. 44–47.
56. Серов В.Н. Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов // *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2010. № 1. С. 21–35.
57. Анетов С.С., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О. Роль гестагенов в заместительной гормональной терапии. Нужны ли гестагены при хирургической менопаузе? // *Лечащий врач.* 2013. № 11. С. 46–50.
58. McEwen B.S., Akama K.T., Spencer-Segal J.L. et al. Estrogen effects on the brain: actions beyond the hypothalamus via novel mechanisms // *Behav. Neurosci.* 2012. Vol. 126. № 1. P. 4–16.
59. Li S.F., Zhou W., Xing Y. Progress on the role of estrogen receptors in pain modulation // *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan.* 2010. Vol. 41. № 2. P. 121–124.
60. Li H.J., Li Z., Ma B. Estrogen receptor beta and pain // *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan.* 2010. Vol. 41. № 4. P. 303–306.
61. Табеева Г.П. Менструальная мигрень // *Российский медицинский журнал.* 2008. Т. 16. № 4. С. 195–199.
62. Bereiter D.A., Okamoto K. Neurobiology of estrogen status in deep craniofacial pain // *Int. Rev. Neurobiol.* 2011. Vol. 97. P. 251–284.
63. Hughes Z.A., Liu F., Marquis K. et al. Estrogen receptor neurobiology and its potential for translation into broad spectrum therapeutics for CNS disorders // *Curr. Mol. Pharmacol.* 2009. Vol. 2. № 3. P. 215–236.
64. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Ильина Л.М. и др. Практические рекомендации по применению заместительной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе. Ярославль: Литтера, 2009. 249 с.
65. Sturdee D.W., Pines A.; *International Menopause Society Writing Group.* Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *Climacteric.* 2011. Vol. 14. № 3. P. 302–320.
66. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Анетов С.С. и др. Ноктурия: современные гендерные аспекты эпидемиологии, патогенеза и диагностики // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2013. № 3. С. 113–122.
67. Калинин С.Ю., Анетов С.С., Греков Е.А., Тишова Ю.А. Влияние женской андрогенной недостаточности и ее коррекции на нарушение мочеиспускания у женщин в постменопаузе // *Лечащий врач.* 2012. № 3. С. 20–24.
68. Schumacher M., Mattern C., Ghomari A. et al. Revisiting the roles of progesterone and allopregnanolone in the nervous system: Resurgence of the progesterone receptors // *Prog. Neurobiol.* 2014. Vol. 113. P. 6–39.
69. Sitruk-Ware R., El-Etr M. Progesterone and related progestins: potential new health benefits // *Climacteric.* 2013. Vol. 16. Suppl. 1. P. 69–78.
70. Anderson G.D., Farin F.M., Bammler T.K. et al. The effect of progesterone dose on gene expression after traumatic brain injury // *J. Neurotrauma.* 2011. Vol. 28. № 9. P. 1827–1843.
71. Baulieu E.E. Steroid hormones in the brain: several mechanisms // *Steroid hormone regulation of the brain / Ed. by K. Fuxe, J.A. Gustafson, L. Wettenberg.* Elmsford, NY: Pergamon, 1981. P. 3–14.
72. Baulieu E.E., Robel P., Schumacher M. Neurosteroids: beginning of the story // *Int. Rev. Neurobiol.* 2001. Vol. 46. P. 1–32.
73. Brinton R.D., Thompson R.F., Foy M.R. et al. Progesterone receptors: form and function in brain // *Front. Neuroendocrinol.* 2008. Vol. 29. № 2. P. 313–339.
74. Deutsch E.R., Espinoza T.R., Atif F. et al. Progesterone's role in neuroprotection, a review of the evidence // *Brain Res.* 2013. Vol. 1530. P. 82–105.
75. Cooke P.S., Nanjappa M.K., Yang Z., Wang K.K. Therapeutic effects of progesterone and its metabolites in traumatic



- brain injury may involve non-classical signaling mechanisms // *Front. Neurosci.* 2013. Vol. 7. P. 108.
76. Tang H., Hua F., Wang J. et al. Progesterone and vitamin D: Improvement after traumatic brain injury in middle-aged rats // *Horm. Behav.* 2013. Vol. 64. № 3. P. 527–538.
 77. Калинченко С.Ю., Анетов С.С. Роль андрогенов у женщин: что мы знаем? // *Лечащий врач.* 2010. № 8. С. 78–83.
 78. Калинченко С.Ю., Анетов С.С. Выбор оптимального препарата для заместительной гормональной терапии у женщин в перименопаузе и постменопаузе // *Гинекология.* 2010. № 4. С. 18–21.
 79. Калинченко С.Ю., Анетов С.С. Индивидуализация выбора заместительной гормональной терапии с учетом разных типов климактерических расстройств (с преимущественным дефицитом эстрогенов и андрогенов, по смешанному типу) // *Consilium medicum.* 2012. Т. 14. № 6. С. 80–84.
 80. Калинченко С.Ю., Анетов С.С. Применение андрогенов у женщин в климактерическом периоде // *Лечащий врач.* 2009. № 3. С. 28–30.
 81. Somboonporn W., Davis S., Seif M.W., Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. № 4. CD004509.
 82. Vincent K., Warnaby C., Stagg C.J. et al. Brain imaging reveals that engagement of descending inhibitory pain pathways in healthy women in a low endogenous estradiol state varies with testosterone // *Pain.* 2013. Vol. 154. № 4. P. 515–524.
 83. Loyd D.R., Murphy A.Z. Androgen and estrogen (alpha) receptor localization on periaqueductal gray neurons projecting to the rostral ventromedial medulla in the male and female rat // *J. Chem. Neuroanat.* 2008. Vol. 36. № 3–4. P. 216–226.
 84. Choi J.C., Chung M.I., Lee Y.D. Modulation of pain sensation by stress-related testosterone and cortisol // *Anaesthesia.* 2012. Vol. 67. № 10. P. 1146–1151.
 85. Lavranos G., Angelopoulou R., Manolakou P., Katsiki E. Sex steroids: beyond conventional dimorphism // *Coll. Antropol.* 2013. Vol. 37. № 3. P. 1027–1031.
 86. Cleve A., Fritzsche K.H., Haendler B. et al. Pharmacology and clinical use of sex steroid hormone receptor modulators // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2012. № 214. P. 543–587.
 87. Anagnostopoulou V., Pediaditakis I., Alkahtani S. et al. Differential effects of dehydroepiandrosterone and testosterone in prostate and colon cancer cell apoptosis: the role of nerve growth factor (NGF) receptors // *Endocrinology.* 2013. Vol. 154. № 7. P. 2446–2456.
 88. Pieretti S., Mastriota M., Tucci P. et al. Brain nerve growth factor unbalance induced by anabolic androgenic steroids in rats // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2013. Vol. 45. № 1. P. 29–35.
 89. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А. и др. Андрогены и СНМП: мужская гендерность или нерешенная проблема обоих полов? // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2013. № 4. С. 40–48.

Endocrinological aspects of pathogenesis and pharmacotherapy of chronic noninfectious urogenital pain syndrome in women

I.A. Tyuzikov

Russian Academy of Natural Sciences, Moscow

Clinic 'Garmoniya', Yaroslavl

Contact person: Igor Adamovich Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

A role of sexual hormones in pathophysiology of nociception and pain perception in women with different types of Chronic Noninfectious Urogenital Pain Syndrome is considered to be one of the most complicated, controversial and yet unresolved issues in clinical practice which is reviewed based on available publications as well as personal clinical experience. In this context, a traditional concept of male and female sexual hormones is no longer considered satisfactory as numerous scientific data obtained during multiple clinical and experimental studies evidence that in women all three types of sexual hormones (estrogens, gestagens and androgens) are actively involved in pain perception and its modulation. There are highlighted some clinico-pathogenetic and endocrinologic aspects of Chronic Noninfectious Urogenital Pain Syndrome in women that represents not only one of the most frequent polyetiologic syndromes in clinical practice but is considered as one of the most difficult for complex diagnostics and pharmacotherapy both for urologists and gynecologists. Analysis of the problem allows to conclude that while diagnosing causes of the Chronic Noninfectious Urogenital Pain Syndrome in women clinicians should pay attention not only to local processes undergoing in the nearest vicinity to this anatomical area but also to systemic (general) pathogenetic components that particularly can be accomplished both via turnover and action of sexual hormones (estrogens, gestagens and androgens). Chronic Noninfectious Urogenital Pain Syndrome in women is considered as an interdisciplinary problem with endocrinologic etiologic mechanisms being involved. This is why a hormonal screening must be performed while diagnosing this disease in uro-gynecological practice, and, if it is indicated, actively administer proper hormonal drugs with antidepressant, neuroprotective and analgesic effects as a part of contemporary polymodal pharmacotherapy.

Key words: gender pain, chronic pain, estrogens, gestagens, androgens