

Роль половых гормонов в восприятии боли

Р.Р. Ильясов¹, С.Ю. Калинин², А.Б. Данилов¹

¹ Кафедра нервных болезней ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

² Кафедра эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН

Введение

Существует множество доказательств, свидетельствующих о влиянии половых гормонов на различия в восприятии боли, однако в клинической практике это не оценивается. Гормоны могут модулировать обработку ноцицептивного сигнала на многих уровнях нейрональной сети, в том числе на периферическом. Один и тот же раздражитель под воздействием половых гормонов может приводить к разным эффектам в зависимости от уровня воздействия этих гормонов. До сих пор полностью не ясно, абсолютная концентрация или изменение концентрации гормонов является фактором, определяющим про- или антиноцицептивную активность. Однако безусловным фактом является развитие проноцицептивных эффектов в результате дефицита секреции половых гормонов (в женском или мужском организме), так как неоднократно отмечено, что низкий уровень половых гормонов соответствуют большему уровню боли. Данные закономерности все еще остаются сложными для описания, так как боль является динамическим феноменом, зависящим от влияния различных возбуждающих и ингибиторных механизмов контроля. Интересна для изучения возможность половых гормонов (тестостерона и прогестерона), помимо основных эффектов, обеспечивать антиноцицептивный эффект. Для полноценного понимания роли половых гормонов в восприятии боли необходима оценка трех важных составляющих — уровней тестостерона, прогестерона и эстрогенов.

Уровень половых гормонов и боль

Несомненно, имеется большой объем доказательств, демонстрирующих различное восприятие боли и ответ на некоторые классы анальгетиков у мужчин и женщин [1].

Лабораторные и клинические эксперименты показывают, что у женщин более низкий болевой порог, чем у мужчин, в ответ на одинаковые виды раздражителей, такие как тепло, холод, давление и электрическая стимуляция. Исследования на взрослых самцах мышей демонстрируют, что умеренная и высокая доза тестостерона может приводить к повышению болевого порога уже через час после его приема [2]. В то же время последние наблюдения показывают, что метаболиты тестостерона (дигидротестостерон и андростендиол глюкуронид) могут стать потенциальными агентами для лечения диабетической нейропатической боли [3].

Показано, что девочки и женщины в первые дни послеоперационного периода чаще жалуются на боль, чем мальчики и мужчины [Puntillo, Weiss, 1994]. В другом исследовании выявлено, что новорожденные девочки проявляют более выраженную мимическую реакцию в ответ на болевое раздражение, чем мальчики [Guinsburg et al., 2000]. Отмечено, что при проведении стоматологических процедур женщины испытывают более интенсивные болевые ощущения, чем мужчины [Morin et al., 2000]. В эксперименте выявлено, что при предъявлении одинаковых по интенсивности болевых раздражителей у женщин

объективный показатель боли (расширение зрачка) более выражен [Ellermeyer, Westphal, 1995]. Опытным путем показано, что после 16 эпизодов воздействия болевого агента на пальцы рук у 50 добровольцев обоих полов женщины в сравнении с мужчинами отмечали более высокую интенсивность боли как непосредственно в момент воздействия, так и после его окончания [Esseri et al., 2007]. Одно из исследований [5] обращает особое внимание на болевую форму стенокардии, которая оказалась более выраженной у мужчин среднего и пожилого возраста на фоне снижения уровня тестостерона. Отечественное исследование больных с вертеброгенной пояснично-крестцовой радикулопатией (мужчин и женщин) показало, что женщины хуже переносят боль, что находит отражение не только в данных болевых шкал, но и в изменении уровней нейромедиаторов, значения которых исходно превышают аналогичные в мужской группе и свидетельствуют о более напряженной работе антиноцицептивных систем, что подтверждается устойчивой отрицательной корреляционной связью ($p < 0,05$) между уровнем боли и количеством медиатора [4].

Имеются сообщения о том, что эстрогены могут как увеличивать, так и уменьшать болевую чувствительность, что в свою очередь может происходить изза активации разных эстрогеновых рецепторов [Coulombe et al., 2011]. Продемонстрировано, что эстроген может усиливать заживление ран и также может вызывать аналгезию, поскольку некоторые болевые состояния усиливаются после менопаузы, когда уровень эстрогена снижается (например, суставные и вагинальные боли) [Ashcroft et al., 1997]. Однако это связано и с тем, что в постменопаузе происходит снижение уровня тестостерона. В исследованиях на животных отмечено быстрое увеличение энкефалинов в спинном мозге после болюсной инъекции эстрадиола [Amandusson et al., 1999], что свидетельствует о наличии связи между управлением ноцицепцией и половыми гормонами.

Полученные данные свидетельствуют о наличии антиноцицептивных эффектов у тестостерона, что следует учитывать в клинической практике при лечении боли.

Скорее всего, антиноцицептивные эффекты тестостерона влияют на распространенность хронических неопухольчатых болей (ХНБ). Проведенные исследования также позволяют утверждать, что половые различия при ХНБ могут быть связаны с колебанием уровня гормонов яичников в течение всего менструального цикла [13, 14].

Многие заболевания, сопровождаемые ХНБ, чаще возникают у женщин [5–7]. ХНБ — это совокупность клинических состояний, характеризующихся болью, которая сохраняется, несмотря на устранение каких-либо стимулов и видимое заживление тканей, или болью, которая возникает при отсутствии каких-либо обнаруживаемых повреждений и не связана с раком [8–12]. Состояния, сопровождаемые ХНБ, включают скелетно-мышечную боль (СМБ) (например, при фибромиалгии, ревматоидном артрите), мигренозную головную боль, боль при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС) и хроническую

тазовую боль (например, при синдроме раздраженного кишечника, эндометриозе и интерстициальном цистите).

Скелетномышечная боль

Фибромиалгия

Фибромиалгия — это одно из многих заболеваний, сопровождаемых ХНБ, которое, как правило, преимущественно возникает у женщин и чаще в период репродуктивного возраста. Характеризуется локальной болезненностью и скованностью мышц, распространяющимися по всему телу, а также повышенной мышечной утомляемостью, которая часто усиливается на фоне проведения физических упражнений. Мышечные боли в данном случае изменчивы по интенсивности и связаны с генерализованными проявлениями повышенной чувствительности к боли. Фибромиалгия обычно сопровождается другими болевыми синдромами, например дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС), хронической болью в шее и спине, головными болями при мигрени [15]. Исследования показывают, что женщины, страдающие фибромиалгией в менопаузе (когда уровень тестостерона снижается), имеют больше показателей боли, чем в пременопаузе [16, 17]. У женщин с регулярным менструальным циклом боль, связанная с фибромиалгией, чаще отмечается в предменструальном периоде (периоде сниженного прогестерона), чем в постменструальном, и нередко сопровождается масталгией. Это отличает их от женщин, использующих оральные контрацептивы или перенесших аборт, не имеющих различия в тяжести боли [18].

Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое системное аутоиммунное заболевание, которое приводит к воспалению суставов и боли. РА имеет распространенность около 0,5–1% у взрослых, однако в 2–4 раза чаще от этого расстройства страдают женщины, чем мужчины [15]. При РА, как правило, поражаются суставы пальцев, запястья, и в конечном итоге в них происходят необратимые изменения. Считают, что боль при РА возникает в результате увеличения давления на суставы и в конечном итоге приводит к выраженным отекам в области суставов. Однако существуют данные о роли гормонов яичников в патогенезе и степени выраженности боли при РА. Исследования показывают, что выраженность боли при РА меняется в зависимости от фазы менструального цикла, хотя нет консенсуса, какая фаза менструального цикла связана с большим количеством болевых симптомов [19, 20]. У женщин пик заболеваемости РА приходится на четвертое десятилетие, что предполагает снижение уровня женских половых гормонов, которое способствует его развитию, а именно снижение уровня эстрогенов, что способствует снижению выработки синовиальной жидкости в суставах. У мужчин РА отмечается чаще на фоне дефицита веса, что соответствует дефициту тестостерона. Последние исследования подтверждают, что гормональные изменения предшествуют началу РА и влияют на фенотип болезни. Опубликованы данные, свидетельствующие, что более низкие уровни тестостерона являются предикторами серонегативного РА [19–21].

Хроническая боль в спине и конечностях

Изучение изменения выраженности скелетно-мышечной боли в различных областях (например, в шее, плече, спине, суставах) в зависимости от гормонального статуса установило, что интенсивность боли у женщин больше в менструальную фазу по сравнению с серединой менструального цикла и овуляторной фазой, что предполагает

большую болевую чувствительность при низких уровнях эстрогенов [22]. Согласно большинству исследований скелетно-мышечной боли, можно сделать вывод, что выраженность боли у женщин варьирует в течение всего менструального цикла и усиливается на фоне снижения уровня эстрогена, а также уровней прогестерона и тестостерона в крови [16–20, 22–24]. Мужчины также часто предъявляют жалобы на диффузную скелетно-мышечную боль. Существуют данные, демонстрирующие низкий уровень тестостерона у таких пациентов. Однако на данный момент нет опубликованных проспективных исследований, оценивающих более четко потенциальную связь между мужчинами с диффузной мышечноскелетной болью и концентрацией тестостерона, а также описывающих потенциально эффективную терапию тестостероном у таких пациентов [25].

Мигрень

Диагноз мигренозной головной боли актуален в течение всего репродуктивного возраста женщины. Возникновение болевого приступа наиболее вероятно на фоне колебания уровня гормонов яичников [26, 27]. Известно, что некоторые мигренозные головные боли синхронны с различными фазами менструального цикла. Выделяют несколько вариантов мигрени, в том числе в зависимости от времени появления приступов головной боли — в перименструальный период или в другие фазы цикла [28–30]. При их изучении показано, что приступы мигрени более распространены за 2 дня перед и 2 дня после менструации и что эти приступы, связанные с менструацией, протекают тяжелее, чем приступы, возникающие в другие фазы цикла [26, 31]. Это так называемая менструальная мигрень, которая связана со значительно большим периодом нетрудоспособности и менее чувствительна к негормональной терапии (b-блокаторами, антагонистами кальция, антидепрессантами, противосудорожными препаратами и т. д.) по сравнению с другими приступами, возникающими вне периода менструации [28, 29].

Взяты вместе, исследования различных типов мигрени поддерживают идею о том, что гормоны яичников опосредованно регулируют характеристики мигренозной головной боли, особенно в случае мигрени без ауры, которая более распространена среди женщин с нормальным циклом, и что симптомы, как правило, меняются с изменением уровня эстрогенов. Утверждение, что головные боли связаны с колебанием уровня гормонов, а не с их абсолютными уровнями, подтверждается исследованиями, в которых принимают участие беременные женщины или принимающие оральные контрацептивы, т. е. женщины с постоянным уровнем эстрогена в крови. В работах, в которых уровни эстрогена не меняются, частота и интенсивность головных болей незначительна [32], что представляет убедительные доказательства того, что гормоны яичников, их уровни и колебания этих уровней влияют на возникновение приступов мигрени. Также существует исследование, демонстрирующее, что большая распространенность мигрени среди женщин основана не только на биологических факторах, но и на гендерной характеристике, а именно на феминности. Феминность в большей степени доминирует в женской популяции (поэтому у женщин более низкие болевые пороги и чаще приступы мигрени). Однако в меньшей степени и реже, но все же феминность доминирует и у некоторых мужчин (у них тоже ниже болевые пороги, чаще болевые синдромы). Дифференцированный подход к пациенту с учетом не только пола, но и гендера позволяет добиться более адекватного контроля над болью [33].

Дисфункция височнижнечелюстного сустава (ДВНЧС)

Синдром ДВНЧС включает группу симптомов, главный из которых — боль в мышцах челюсти и/или височном суставе при пальпации и во время функционирования (например, во время жевания, открывания рта, в разговоре). В дополнение к боли в мышцах челюсти и боли в суставах, многие пациенты с ДВНЧС также страдают болями в мышцах шеи и головной болью (особенно хронической головной болью напряжения). Многие эпидемиологические исследования выявили, что распространенность ДВНЧС выше среди женщин и наиболее высока в течение их репродуктивного возраста [6]. Пик заболеваемости приходится на период с третьего по четвертое десятилетие жизни, а затем снижается до уровня, сравнимого с мужчинами. Это показывает, что увеличение возникновения данного расстройства у женщин может быть связано с уровнем женских половых гормонов. В частности, считается, что нарушения менструального цикла, связанные с колебаниями уровней половых гормонов (как эстрогенов, так и прогестерона), которые начинаются в период полового созревания, соответствуют увеличению интенсивности боли в мышцах челюсти у женщин с ДВНЧС.

Изучение связи ДВНЧС и гормонов яичников у женщин с регулярным циклом показало изменение выраженности показателей боли в течение всего дня, с максимальными уровнями боли во время менструаций. Сравнение с женщинами, принимающими оральные контрацептивы (ОК), во всех исследованиях были более противоречивы, что, вероятно, связано с разными комбинациями эстрогенов и гестагенов в ОК. В одном исследовании найдена большая вариабельность в тяжести боли среди женщин с естественным циклом в сравнении с принимающими ОК, что может быть связано с минимизацией эффектов гормональных колебаний на пороги боли [34]. Другое исследование показало более частое возникновение боли во время менструации как у женщин с регулярным циклом, так и у принимающих ОК, что может быть связано с эффектами низких уровней эстрогенов [6]. В исследовании, которое использовало измерение порога боли от давления (ПБД) для определения изменений в экспериментально индуцированной болевой чувствительности, ПБД был наибольшим во время фолликулярной и лютеиновой фаз и наиболее низким в перименструальный период [35], что позволяет сделать следующий вывод: боль является самой сильной, когда уровни эстрогена наиболее низкие. Исследование оценки влияния заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в климактерическом периоде у женщин на боль при ДВНЧС показало, что получавшие ЗГТ испытывали более выраженную боль при ДВНЧС, чем не получавшие ЗГТ. Таким образом, можно утверждать о присутствии различий между эндогенными и экзогенными гормональными воздействиями на состояния, сопровождаемые ХНБ [36]. Взятые вместе, эти исследования демонстрируют следующую модель боли при ДВНЧС, сходную с другими состояниями, сопровождаемыми ХНБ: чувствительность к боли меняется в течение всего менструального цикла, с наиболее низкими порогам и и наибольшей чувствительностью при низких уровнях эстрогена.

Хроническая тазовая боль

Хроническая тазовая боль, как и другие заболевания, сопровождаемые ХНБ, более распространена среди женщин старшего репродуктивного возраста и в постменопаузе [37]. Однако корреляция фаз менструального цикла и хронической тазовой боли остается спорной, отчасти в связи с разными вариантами ее определения. Некоторые

дают определение «непериодические боли продолжительностью не менее шести месяцев, локализованные в области таза, передней брюшной стенки, на уровне или ниже пупка, поясницы и ягодиц» [38, 39], в другом варианте это «непрерывная или интермиттирующая боль в нижней части живота продолжительностью по крайней мере 6 месяцев и не связанная только с менструальным периодом или половым актом» [40, 41]. Необходимо отметить, что существует заметное сходство заболеваний, которые могут привести к хронической тазовой боли (например, эндометриоз, интерстициальный цистит и СРК), это создает трудности в точном выявлении причинного фактора [42].

Синдром раздраженного кишечника

Существуют данные о большой распространенности синдрома раздраженного кишечника (СРК) среди женщин. Среди мужчин после 50 лет СРК распространен так же часто, как среди женщин. СРК — это распространенная негинекологическая причина хронической тазовой боли, которая может составлять до 60% всех обращений [43, 44]. СРК характеризуется изменениями в ритме дефекации и повышенной висцеральной чувствительностью [45]. У женщин с СРК отмечается более частый и жидкий стул, а также спастические боли в животе и вздутие живота при приближении менструации, что свидетельствует о возможной связи между симптомами СРК и менструальным циклом [46, 47]. В клинических исследованиях, изучающих разницу в симптомах расстройств ЖКТ у женщин с СРК, сообщается о большей боли в животе и вздутии живота во время менструации по сравнению со всеми другими фазами менструального цикла [46, 47]. В других исследованиях, сравнивающих разницу выраженности симптоматики между болезнью Крона, язвенным колитом и СРК во время всего менструального цикла, обнаружено, что пациенты испытывают более сильную боль в животе во время предменструальной фазы по сравнению с контролем [48, 49]. Также существуют исследования, где не найдено каких-либо различий в боли при СРК в течение всего менструального цикла.

Таким образом, как и в случае с другими исследованиями заболеваний, сопровождаемыми ХНБ, несмотря на противоречивые результаты, указывается роль гормонов яичников в модуляции абдоминальной симптоматики, которая в основном более выражена в перименструальный период, т.е. период сниженного уровня эстрогена.

В некоторых исследованиях связь СРК и половых гормонов обсуждалась возможность защитного действия мужских половых гормонов. Показана обратно пропорциональная связь выраженности симптоматики СРК у мужчин с уровнем свободного тестостерона в сыворотке крови, что указывает на потенциальное защитное действие мужских половых гормонов [50].

Необходимо отметить, что состояния, сопровождаемые ХНБ, редко встречаются в виде отдельных состояний [51 — 54]. Возможно, более уместно думать о хронической боли как о совокупности состояний. Дао и коллеги [55] обнаружили, что 70% больных с фибромиалгией отметили орофациальную боль. Исходя из этого, Klineberg и соавт. [56] предположили, что фибромиалгия (генерализованная) и орофациальная (локализованная) боль могут быть разновидностью одной проблемы. Хроническая тазовая боль, как сообщалось, также может дополняться другими заболеваниями, сопровождаемыми ХНБ [42]. Во многих исследованиях отмечено, что такое дублирование заболеваний, сопровождаемых болью, затрудняет адекватное лечение хронических болевых состояний [57 — 59]. Для некоторых типов заболеваний, сопровождаемых ХНБ, возникнове-

ние одного вида боли может способствовать уменьшению болевых ощущений другого заболевания, что возможно благодаря нисходящему тормозному контролю боли [60]. Нечувствительные к уровню овариальных гормонов заболевания могут скрывать или занижать действительный уровень боли восприимчивых к овариальным гормонам заболеваний [61]. Таким образом, непринятие во внимание сопутствующих заболеваний является важным упущением.

Ожирение

Ожирение всегда усугубляет боль как у мужчин, так и у женщин, поскольку влияет и на секрецию половых гормонов, и на секрецию цитокинов, медиаторов воспаления, играющих важную роль в развитии боли и гипералгезии.

В пожилом возрасте организм менее способен тормозить секрецию цитокинов и характеризуется наличием провоспалительного статуса. Имеются данные о наличии связи между снижением уровня тестостерона и наличием провоспалительного статуса у мужчин, так как андрогены подавляют экспрессию и освобождение цитокинов и хемокинов. Такая взаимосвязь подтверждена выводами исследований, что антиандрогенная терапия приводит к увеличению уровня провоспалительных факторов и уменьшению противовоспалительных цитокинов [62].

Различные концентрации половых гормонов у мужчин и женщин считают важными факторами, способствующими половым различиям в липопротеиновом профиле [63]. Эпидемиологические данные позволяют предположить, что уровни тестостерона обратно пропорциональны уровням общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов, так же как и то, что уровень тестостерона у мужчины имеет сложную и противоречивую связь с уровнем ЛПВП и уровнем риска сердечно-сосудистых заболеваний. Есть данные, что высокий уровень андрогенов в группе здоровых взрослых мужчин имеет подавляющий эффект на ЛПВП [64]. С другой стороны, несколько исследований, проведенных на больных с патологией сонной артерии, показали корреляцию высоких уровней тестостерона с высокой концентрацией ЛПВП. В частности, было установлено, что два гена, а именно печеночная липаза (HL) и сквенджер-рецептор V1 (SR-V1), вовлеченные в катаболизм ЛПВП, активируются тестостероном. SR-V1 является посредником селективного поглощения липидов ЛПВП в гепатоцитах и стероидогенных клетках, в том числе клетках Сертоли и Лейдига, так же как и оттока холестерина из периферических клеток. Тестостерон активирует SR-V1 в гепатоцитах человека и макрофагах и, таким образом, стимулирует селективное поглощение и отток холестерина. Печеночная липаза гидролизует фосфолипиды на поверхности ЛПВП, способствуя избирательному поглощению липидов ЛПВП сквенджер-рецептором V1. Активность печеночной липазы увеличивается после введения экзогенного тестостерона. Увеличение активности SR-V1 и HL соответствует эффекту тестостерона снижать уровень общего холестерина.

Ожирение, особенно висцеральные излишки жира, связано с инсулинорезистентностью, гипергликемией, атерогенной дислипидемией и гипертензией, а также протромботическим и провоспалительным статусом. Ожирение на фоне гиперинсулинемии сопровождается подавлением синтеза ГСПГ и вместе с ним — снижением уровня циркулирующего в крови общего тестостерона. Кроме того, инсулин и лептин имеют подавляющий эффект на тестикулярный стероидогенез. Клетки висцерального жира секретируют большое количество цитокинов, которые нарушают тестикулярный стероидогенез. Отсюда есть основания полагать, что ожирение является существенным фактором в снижении уровня циркулирующего тестостерона. Кроме

того, в белой жировой ткани, найденной в больших количествах у тучных мужчин, отмечается повышенная активность ароматазы и выделение гормонов жировой ткани — адипоцитов. Таким образом, ожирение является дополнительным немаловажным фактором, способствующим нарушению баланса половых гормонов в организме мужчины, и способствует увеличению частоты возникновения различных болевых синдромов на фоне усиления провоспалительного статуса. Андрогенная терапия, в том числе терапия тестостероном, должна приводить к уменьшению уровня провоспалительных факторов и увеличению противовоспалительных цитокинов [62], что следует учитывать в клинической практике при лечении боли. Также необходимы дальнейшие исследования влияния ожирения на уровень провоспалительных факторов у женщин.

Выводы

Множество исследований демонстрируют влияние гормонального фона на восприятие боли у мужчин и женщин. При этом неоднократно отмечено более выраженное восприятие боли именно среди женщин. Распространенность заболеваний, сопровождаемых ХНБ, также выше в женской популяции. Клинической моделью влияния уровня половых гормонов в крови на уровень боли у женщин является менструальный цикл. Большинство хронических болевых синдромов (скелетно-мышечная боль, мигрень, боль при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава и хроническая тазовая боль) имеют сходную модель боли: чувствительность к боли меняется в течение всего менструального цикла, с наиболее низкими порогами и наибольшей чувствительностью при низких уровнях эстрогена. Важно отметить, что не только абсолютные уровни гормонов яичников, но и колебания этих уровней, а также тестостерона влияют на выраженность болевых синдромов. ЗГТ, в том числе терапия отдельными или комбинированными препаратами эстрогена и прогестерона, может эффективно использоваться в терапии хронических болевых синдромов у женщин.

Но в то же время клинической моделью влияния уровня половых гормонов в крови на уровень боли у мужчин является мужской гипогонадизм, т.е. состояние андрогендефицита. Имеются данные о наличии связи между снижением уровня тестостерона и наличием провоспалительного статуса у мужчин, так как андрогены подавляют экспрессию и высвобождение цитокинов и хемокинов. Таким образом, нарушение баланса половых гормонов в организме мужчины способствует возникновению проноцицептивных эффектов. Есть основания полагать, что ожирение является существенным фактором в снижении уровня циркулирующего тестостерона, т.е. является вероятным фактором возникновения хронического болевого синдрома. Андрогенная терапия, в том числе терапия тестостероном, должна приводить к уменьшению уровня провоспалительных факторов и увеличению антиноцицептивной активности, что следует учитывать в клинической практике при лечении боли.

Таким образом, абсолютно необходимо проведение гормонального обследования, включающего определение тестостерона, прогестерона и эстрадиола (мультистероидного анализа методом масс-спектрометрии). Коррекция уровня половых гормонов может быть эффективна в комплексном лечении хронических болевых синдромов. Несмотря на наличие ряда литературных источников, указывающих на антиноцицептивные эффекты половых гормонов, это требует дальнейшего изучения. ❏

Источник: ManagePain. – 2014. – №1. – С. 57-59.

Список литературы находится в редакции.