

Роль воспаления в происхождении дисменореи и возможности ее терапии с помощью нестероидных противовоспалительных средств

И.В. Кузнецова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ирина Всеволодовна Кузнецова, ms.smith.ivk@gmail.com

Для цитирования: Кузнецова И.В. Роль воспаления в происхождении дисменореи и возможности ее терапии с помощью нестероидных противовоспалительных средств // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 13. С. 18–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-13-18-24

Менструальная тазовая боль – одна из распространенных причин обращения к гинекологу, которая трактуется и как самостоятельное состояние (идиопатическая дисменорея), и как симптом ряда заболеваний. Болевой синдром ассоциируется с воспалением, а у женщин боль и воспаление поддерживаются эстрогенами, что повышает риск формирования хронической тазовой боли с развитием периферической и центральной сенситизации нервной системы. Длительная персистенция тазовой боли вне зависимости от пускового фактора может привести к появлению и прогрессии эндометриоза, суть которого составляет хроническое эстроген-зависимое воспаление. Таким образом, актуальность проблемы дисменореи и путей ее преодоления определяется не только снижением качества жизни в результате ежемесячной тазовой боли, но и необходимостью профилактики развития синдрома хронической тазовой боли и эндометриоза. В терапии боли широко используются нестероидные противовоспалительные препараты, действие которых реализуется путем снижения синтеза медиаторов воспаления простагландинов. В статье рассмотрены патогенез менструальной боли, механизмы обезболивающего действия нестероидных противовоспалительных препаратов и возможности их применения при первичной или вторичной дисменорее.

Ключевые слова: тазовая боль, воспаление, простагландины, дисменорея, идиопатическая дисменорея, эндометриоз, хроническая тазовая боль, нестероидные противовоспалительные препараты

Эксперты Международной ассоциации по изучению боли определяют боль как «неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения». Необходимый для защиты организма болевой сигнал сообщает в центральную нервную систему о повреждениях целостности тканей, опасности дальнейших нарушений и сопровождается психоэмоциональной реакцией, стимулирующей к действиям, направленным на устранение причины негативного ощущения.

Боль формируется периферическими и центральными механизмами [1]. Выделяют невропатическую и ноцицептивную боль. Невропатическая возникает вследствие поражения собственно нервной системы. Ноцицептивная боль реализуется через активацию рецепторов различными стимулами, исходящими из других тканей. Болевые рецепторы (ноцицепторы) представляют собой свободные нервные окончания и сложные рецепторы боли. Сигналы соматических



структур, в том числе матки, мочевого пузыря, влагалища и мышц тазового дна, воспринимают недифференцированные нервные окончания миелинизированных А-дельта-волокон и немиелинизированных С-волокон, отвечающих на механические, химические (биогенные амины, ионы, гидроперекиси и др.) и термальные стимулы.

Брюшина содержит три категории ноцицепторов, которые действуют исключительно через симпатическую нервную систему. Висцеральные ноцицепторы не реагируют на стимулы, связанные с прямым повреждением, но чувствительны к напряжению, растяжению, ишемии и воспалению. Провоспалительные цитокины, хемокины, продукты иммунокомпетентных клеток реализуют влияние как непосредственно воспалительной болевой реакцией, так и опосредованно повыше-

нием болевой чувствительности нейронов.

Преобразовываясь в натрий-кальциевых каналах в электрический импульс, соматические стимулы передаются в виде волны деполяризации вдоль афферентных сенсорных нейронов и инициируют выброс нейротрансмиттеров в синапсах с нейронами второго порядка, расположенными в дорсальном роге спинного мозга. Среди нейронов второго порядка выделяют низкопороговые механорецепторы, высокопороговые ноцицепторы и нейроны широкого динамического диапазона (Wide Dynamic Range – WDR-нейроны), представленные А-дельта-, частично А-бета- и С-волоконками. С ноцицепторами на всех уровнях передачи болевого сигнала взаимодействуют биологически активные вещества, самостоятельно не вызывающие боль, но сенсibiliзирующие нервные

окончания. Болевые трансмиттеры включают обширную группу веществ, в которую входят кальцитонин-ген-связанный пептид, субстанция Р, гистамин, простагландины и брадикинин.

Поскольку часть трансмиттеров боли являются медиаторами воспаления, данная патофизиологическая реакция оказывается задействованной в генезе не только висцеральной, но и соматической боли, что закономерно провоцирует из необходимости активировать воспалительный каскад в ответ на повреждение. Среди медиаторов воспаления ключевую роль в патофизиологии боли играют эйкозаноиды (простагландины, тромбоксаны и лейкотриены). Индуцированный иммунными клетками и цитокинами синтез простагландинов был продемонстрирован в различных тканях, включая нервную систему.

Характеристика изоферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2

Характеристика	ЦОГ-1	ЦОГ-2
Генный локус	Девятая хромосома	Первая хромосома
Размер гена	22 тыс. пар нуклеотидов	8,3 тыс. пар нуклеотидов
Регуляция экспрессии гена	Конститутивная (ген «домашнего хозяйства»)	Индуцируемая
Активация экспрессии гена	Может возрастать в 2–4 раза	Может возрастать в 10–50 раз
мРНК индуцируется:		
■ интерлейкин 1	↑	↑↑↑↑
■ липополисахарид	↓	↑↑↑
■ глюкокортикостероиды	–	↓↓↓
Распределение в тканях	Конститутивно экспрессирован в большинстве тканей, например почках, брюшной полости, эндотелии сосудов	Исходно экспрессирован в яичниках, матке, спинном мозге, почках, хрящах, костях
Физиологические функции	Гомеостаз Защита слизистых Агрегация тромбоцитов Почечный кровоток	Адаптация Функции почек Заживление язв/ран Защита сосудов Костный метаболизм Женская репродукция
Патофизиологические функции	–	Боль, воспаление Повышенная температура Ишемия (центральная нервная система) Рак Болезнь Альцгеймера

гинекология

Эйкозаноиды вырабатываются из арахидоновой кислоты в результате активации липооксигеназа-зависимого или циклооксигеназа (ЦОГ)-зависимого пути биотрансформации. Фермент ЦОГ катализирует синтез простагландина H_2 – предшественника биологически активных простагландинов и тромбоксанов. Выделены и изучены два изофермента ЦОГ, а именно ЦОГ-1 и ЦОГ-2, гомологичность последовательности аминокислот которых составляет примерно 60%. Описан также третий изофермент (ЦОГ-3), активность которого зависит от процессов гликозилирования. ЦОГ-1 и ЦОГ-2 различаются по характеристикам, в том числе по распределению в тканях и регуляции экспрессии генов (таблица). ЦОГ-1 – конститутивная изоформа, она постоянно экспрессируется в нормальных тканях и определяет синтез «физиологических» простагландинов, которые участвуют в регуляции клеточного гомеостаза. ЦОГ-2 активируется физическими, химическими, биологическими веществами, воспалительными стимулами и запускает процесс высвобождения «воспалительных» простагландинов. Среди гормонов мощным стимулятором экспрессии ЦОГ-2 является эстрадиол.

Активность ноцицепторов определяет ряд факторов, среди которых большое значение имеет экспрессия фактора роста нервов. Она зависит от эстрогенной стимуляции и экспрессии гена *Wt1*, обеспечивающего в числе прочих функций нейрональное развитие [2]. Увеличение продукции фактора роста нервов приводит к повышению количества рецепторов, аффилированных с демиелинизированными С-волоконками, и периферической сенсibilизации. Отвечают на эстрогены и нейроны ганглиев дорсального рога, в которых представлены оба типа рецепторов эстрадиола [3]. Именно поэтому эстрогенную стимуляцию считают возможным фактором повышения бо-

левой чувствительности, наряду с генетической предрасположенностью к избыточной реакции на боль.

Именно тазовая боль обнаруживает максимальные гендерные различия, что позволяет рассматривать ее почти как исключительно женскую проблему [4]. Гинекологическая заболеваемость, связанная с болевым симптомом, неуклонно повышается. Например, среди девочек и девушек в РФ частота тазовых болей увеличилась в 1,5 раза при общем росте гинекологической патологии с 30,8 до 44,2% [5].

Среди типов тазовой боли выделяют дисменорею, диспареунию и собственно тазовую боль, не связанную с менструацией или половым актом. Среди первичных причин тазовых болей в основном гинекологические заболевания:

- эндометриоз;
- злокачественные новообразования половых органов;
- синдром послеоперационной кюльти (остатка) яичника;
- синдром оставленных после гистерэктомии яичников;
- синдром тазовой конгестии (полнокровие тазовых органов);
- воспалительные заболевания органов малого таза;
- туберкулезный сальпингит;
- спаечный процесс в малом тазу;
- кистозная доброкачественная мезотелиома;
- лейомиома;
- послеоперационные жидкостные образования брюшной полости воспалительного и невоспалительного генеза;
- аденомиоз;
- идиопатическая дисменорея;
- овуляторные боли;
- неэндометриоидные кисты придатков матки;
- атрезия цервикального канала;
- внематочная беременность;
- хронический эндометрит;
- полипы эндометрия и эндоцервикса;
- эндосальпингоз (дистоция эпителия маточных труб);
- внутриматочная спираль;
- пролапс гениталий.

Однако следует помнить о том, что урологические, кишечные, неврологические и психические болезни также могут становиться причиной тазовой боли.

Дисменорея (болезненные спастические сокращения миометрия во время менструации), несомненно, наиболее частый из болевых симптомов у женщин репродуктивного возраста [6]. Нередко менструальную боль сопровождают вегетативные реакции в виде тошноты, отрыжки, икоты, рвоты, озноба, ощущения жара, потливости, гипертермии, сухости во рту, головной боли, учащенного мочеиспускания, вздутия живота, диареи, обморочных состояний. Иногда возникают и психические поведенческие нарушения: раздражительность, депрессия, инсомния, анорексия, булимия, непереносимость запахов, извращение вкуса. При тяжелой дисменорее развивается астения, снижаются память и работоспособность. Одна из сопутствующих жалоб может стать ведущим симптомом в клинической картине, при этом боль уйдет на второй план.

Происхождение дисменорей связано с нарушением сократительной деятельности миометрия [6]. В физиологических и патологических условиях в любой мышечной ткани сокращение миоцита инициируется стимулами, которые вызывают повышение концентрации ионов кальция в цитозоле. Уровень внутриклеточного Ca^{2+} регулируется перемещением свободных ионов кальция по кальциевым каналам, в том числе путем регуляции через циклические нуклеотиды – циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Рост концентрации цАМФ активирует выход Ca^{2+} из клетки и его внутриклеточное депонирование, что приводит к релаксации. Кроме того, цАМФ способствует редукции аффинности киназы легких цепей миозина к Ca^{2+} -калмодулиновому комплексу, а инактивация киназы легких цепей миозина, не-



обходимой для фосфорилирования миозина, поддерживает мышечное расслабление.

Разнообразные причины, репрессирующие цАМФ, вызывают увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и спастические сокращения мышц, получившие в англоязычной литературе название «кramпи». Следствием маточных кramпи становится нарушение кровотока и ишемии, в результате чего накапливаются продукты анаэробного метаболизма, стимулирующие С-тип ноцицепторов и в то же время выработку простагландинов. Альгогенные субстанции и трансмиттеры боли, раздражая нервные окончания, формируют устойчивый афферентный болевой импульс. Увеличение продукции простагландина F2-альфа ведет к повышению концентрации свободного кальция в цитоплазме клеток, что стимулирует дополнительные маточные сокращения. Накопление в тканях ионов калия и высвобождение Ca^{2+} также связано с повышением чувствительности к медиаторам боли.

Необходимо отметить, что высокий уровень простагландинов может быть первичной причиной кramпи при идиопатической дисменорее [7]. На образование простагландинов влияют колебания содержания гормонов в пределах менструального цикла. Эстрадиол экспрессирует ЦОГ-2, повышая синтез простагландинов, который сохраняется на высоком уровне вплоть до середины лютеиновой фазы. После имплантации плодного яйца прогрессивно повышающиеся уровни прогестерона подавляют продукцию простагландинов. Если беременность не наступает, существенное повышение синтеза простагландинов, физиологически направленное на обеспечение гемостаза, инициируется резким снижением уровней половых стероидов в исходе овуляторного менструального цикла и совпадает с началом отторжения эндометрия. Сопутствующее увеличение

концентрации простагландинов в различных тканях и органах может провоцировать развитие симптомов, сопровождающих менструальную боль.

Распространенность дисменореи в популяции варьируется между 16 и 91% [8]. Широкий разброс обусловлен включением в эпидемиологические исследования данных, полученных в результате опроса. Однако разделить физиологическое ощущение дискомфорта (маточные сокращения и повышенный синтез простагландинов в первые дни менструального кровотечения – нормальное событие) и патологическую менструальную боль не всегда легко. Кроме того, в общественном сознании сформировано отрицательное отношение к менструации. Эмоционально негативная окраска нередко становится причиной аггравации сопровождающего менструацию дискомфорта, и женщина, особенно в юные годы, склонна называть болью то, что на самом деле таковой не является. В этом кроется причина непомерно высокой оценки распространенности дисменореи.

Патологической менструальной болью, выходящей за рамки допустимого дискомфортного состояния, считается боль, которая продолжается более суток либо при меньшей продолжительности нарушает качество жизни настолько, что женщина вынуждена ограничивать повседневную активность или принимать обезболивающие средства. Существенную выраженность менструальной боли отмечают 2–29% женщин репродуктивного возраста [8].

Большинство наблюдений менструальной боли у молодых женщин представлено первичной идиопатической дисменореей [6]. Ее патогенез связывают с незрелостью центральной нервной системы и нарушением соотношения гормонов задней доли гипофиза – окситоцина и вазопрессина. Возрастание уровня вазопрессина в предменстру-

альный период, установленное у женщин с дисменореей, может приводить к нарушению ритма маточных сокращений и развитию кramпи.

Вторичная дисменорея возникает как симптом гинекологического заболевания, например воспалительного заболевания органов малого таза или эндометриоза. При этом термин «вторичная» в контексте заболевания, поражающего тазовую брюшину, такого как эндометриоз, надо понимать в прямом смысле слова. Висцеральная боль при эндометриозе не имеет ничего общего с маточными кramпи, составляющими суть дисменореи. Но усиленный синтез медиаторов воспаления, в первую очередь простагландинов, создает предпосылки для чрезмерных мышечных сокращений, сенсibilизации ноцицепторов, накопления внутриклеточного Ca^{2+} , то есть запускает те же механизмы, которые обуславливают развитие первичной дисменореи. Различия, однако, существуют, и они связаны с тем, что при эндометриозе, воспалительных заболеваниях органов малого таза и других патологических процессах, затрагивающих брюшину, первичные стимулы действуют через висцеральные болевые рецепторы.

По этой причине вторичная дисменорея выходит за временные рамки, определенные для нормального отторжения эндометрия. Тазовая боль, исходно обусловленная маточными кramпи и чрезмерным синтезом простагландинов, функционально направленными на скорейшее отторжение эндометрия, не может предвещать начало менструации или продолжаться после ее окончания. На отторжение эндометрия уходит максимум трое суток, поэтому рамки идиопатической дисменореи ограничиваются началом менструального кровотечения и 72 часами продолжительности болевого симптома. Выход за эти пределы заставляет предполагать «тяжелую дисменорею» – состояние, с высокой долей

вероятности имеющее вторичное происхождение и требующее более тщательного обследования и наблюдения. Необходимо также отметить возможную разницу в качественной характеристике боли: первичная дисменорея описывается как четко локализованные схваткообразные боли в проекции матки, тогда как вторичная дисменорея имеет более разнообразную и более «размытую» картину субъективной оценки.

Разные способы проведения соматического и висцерального болевого сигнала приводят к тому, что соматическая боль хорошо локализуется и пациент конкретно сообщает о предмете своего беспокойства, а висцеральная боль без прямой проекции в коре головного мозга воспринимается как не имеющая очерченного местоположения. Однако при исходно висцеральной боли висцеро-соматический рефлекс может приводить к формированию фокуса раздражения в мышцах нижних отделов живота и тазового дна [9]. Импульсы симпатических эфферентов вызывают повторные сокращения мышечных волокон с формированием триггерных точек и обуславливают персистенцию локальной боли даже после устранения ее первичной причины. Опосредованные висцеро-соматическим рефлексом факторы, повреждающие мышцу, облегчают выделение ацетилхолина в концевых пластинах моторных аксонов в активных триггерных точках в период мышечного расслабления. Возникает деполяризация мышечных волокон, изменяется локальный ток ионов кальция в саркоплазматическом ретикулуме, вследствие чего формируется устойчивый мышечный спазм и увеличивается потребление энергии. Энергообеспечение при этом затруднено из-за компрессии близлежащих сосудов, что влечет за собой нарушение работы «кальциевой помпы», ответственной за поступление Ca^{2+} в сарколемму и также способной инициировать выброс альгогенных субстанций, сенсibiliзиру-

ющих вегетативные и сенсорные окончания. В результате воспаления и действия висцеро-соматического рефлекса к висцеральной боли присоединяется соматическая боль и клиническая симптоматика приобретает характер тяжелой дисменореи.

Вместе с тем первичная идиопатическая дисменорея может перерасти в тяжелую дисменорею и заложить основу для формирования эндометриоза. Воспалительная среда, регулярно моделируемая простагландинами во время менструации, сопровождающейся дисменореей, создает хорошие условия для инвазии ретроградно занесенных в брюшную полость эндометриальных клеток. При генетической предрасположенности, обуславливающей «агрессивное» поведение эндометриальных клеток при «вьялом» ответе системного иммунитета, на фоне избыточного воспаления [10, 11] и активного неопластического процесса [12] у 10–20% женщин заброс менструальной крови в брюшную полость, метаплазия целомического эпителия или иное проникновение эндометриальных клеток в чужие ткани [13] завершается эндометриозом. Кроме того, даже относительно небольшая, переносимая, но постоянная или часто повторяющаяся боль несет в себе угрозу дезадаптации, истощения ресурсов центральной нервной системы и развития устойчивого патологического состояния, для которого боль становится одним из компонентов динамического равновесия, – хронического болевого синдрома. Хроническая тазовая боль определяется как боль в нижних отделах живота и спины, продолжающаяся не менее двух недель каждого месяца в течение шести и более месяцев [1]. Она формируется в течение разного по протяженности, но относительно длительного периода времени вследствие периферической и центральной сенситизации нервной системы. Периферическая сенситизация берет начало от невровоспаления, приводящего к аномальному или

избыточному функционированию нервных окончаний. Важно отметить, что любой орган малого таза может стать источником аномального сигнала, вовлекая в невровоспаление весь регион с помощью эстрогенов, модулирующих через нейроны дорсального рога висцеро-висцеральную перекрестную сенситизацию [14]. Невровоспаление приводит к повреждению периферической нервной ткани. В результате в большей степени утрачиваются мелкие С-волокна, а не крупные А-бета-волокна, которые замещают вакантные места в желатинозной субстанции спинного мозга. Это влечет за собой развитие аллодинии, при которой неболевые сигналы ощущаются как болевые, например нормальные маточные сокращения как резко болезненные.

Дисменорея как вариант аллодинии носит вторичный характер и чаще наблюдается у женщин, имеющих первично гинекологические заболевания [15]. Одновременно после активации обычно невозбудимых полимодальных рецепторов («молчащих рецепторов») и их перехода в легко-возбудимое состояние формируется гипералгезия, при которой в качестве боли воспринимаются подпороговые болевые сигналы. Центральная сенситизация отражает изменения в центральной нервной системе, модулирующие боль. Медиатором этих изменений являются WDR-нейроны. Подвергающиеся постоянным атакам болевых стимулов нейроны спинального сенсорной петли раздражаются, что облегчает выброс ноцицептивных нейротрансмиттеров, снижающих порог синаптической активации, и приводит к формированию аномальных синапсов. В результате WDR-нейроны распространяются по различным областям дорсального рога в ответ на повреждение или невровоспаление. Дополнительный вклад в центральную сенситизацию вносит активация молчащих синапсов дорсального рога и глии. Благо-



даря центральной сенситизации болевая зона выходит за пределы первичного очага повреждения, то есть формируется зона отраженной боли.

Аффективная реализация боли проводится нейротрансмиттерами и включает сигналы из различных областей головного мозга (таламуса, гипоталамуса, ретикулярной формации, продолговатого и среднего мозга, лимбических структур). Модуляция боли, приводящая к ее уменьшению, осуществляется опиоидами, гамма-аминомасляной кислотой, нейрокинином 1 и норэпинефрином. Нарушенная активность антиноцицептивной системы играет важную роль в сохранении статуса хронической боли и служит механизмом формирования поведенческих, эмоциональных расстройств, тревоги и депрессии. Связь депрессии и хронической боли, вероятно, обусловлена недостаточностью церебральных серотонинергических систем. В то же время депрессия и боль поддерживают друг друга: стресс, негативные эмоции повышают восприимчивость человека к боли [15], а наличие хронической боли, особенно при неизвестности ее происхождения, становится дополнительным стрессором для женщины [16]. Следует отметить, что высокий уровень стресса считается фактором риска дисменореи [8].

Нарушение качества жизни, вероятность развития синдрома хронической тазовой боли, риск эндометриоза обосновывают необходимость своевременного лечения женщин с дисменореей. При этом основной задачей терапии становится адекватное обезболивание, предполагающее три направления воздействия: блокада восприятия и распространения болевого импульса

ноцицепторами (периферическая десенситизация), изменение восприятия ноцицептивного сигнала мозгом (центральная десенситизация), повышение активности антиноцицептивной системы. Периферическая десенситизация осуществляется применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), пригодных для любой степени выраженности болевых ощущений – от легкой тазовой боли (монотерапия НПВП) до тяжелого болевого синдрома (в составе комплексной терапии) [17].

Лекарственные средства группы НПВП оказывают противовоспалительный и анальгезирующий эффект, ингибируя синтез простагландинов и тромбоксана с помощью подавления активности ЦОГ, и дополнительно реализуют такие периферические механизмы, как модуляция мембранных рецепторов, переносчиков сигнала и медиаторов, влияют на «каскад воспаления». Сходное взаимодействие НПВП с клеточными мембранами в центральной нервной системе позволяет предположить и эффект центральной десенситизации.

Эффективность применения НПВП в терапии дисменореи оценивалась во многих работах [7, 18–20]. Систематический обзор двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований показал достоверный анальгезирующий эффект НПВП по сравнению с плацебо при отношении шансов (ОШ) 4,50 и 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 3,85–5,27 без существенной разницы между отдельными представителями группы [7]. Кроме того, применение НПВП достоверно редуцировало уровень негативного влияния первичной дисменореи на повседневную активность (ОШ 0,32;

95% ДИ 0,21–0,50) и сокращало частоту отсутствия на работе или в учебном заведении (ОШ 0,18; 95% ДИ 0,10–0,32) по сравнению с плацебо. Авторы более позднего систематизированного обзора, посвященного изучению эффективности различных методов терапии менструальной боли, также сделали заключение в пользу применения НПВП при умеренной и тяжелой тазовой боли у женщин с первичной дисменореей [21]. Следует упомянуть, что в обзоре положительно, хотя и на основе меньшей доказательной базы оценивались эффекты комбинированных оральных контрацептивов и однократного приема аспирина, а в отношении использования парацетамола и внутриматочных прогестагенов высвобождающих систем убедительных данных по эффективности получено не было.

Применение НПВП, мишени которых локализируются во всех тканях организма, приносит облегчение при любых болевых и даже неболевых симптомах, в генезе которых участвует воспаление [22]. Вторичная дисменорея при воспалительных заболеваниях органов малого таза, эндометриозе и миоме матки не исключение [23]. Рекомендуется использовать НПВП при ассоциированной с эндометриозом боли и в качестве монотерапии, если применение гормональных препаратов почему-либо невозможно. Еще более распространена практика назначения НПВП на старте гормональной терапии для более быстрого купирования болевого синдрома. Таким образом, любые виды дисменореи расцениваются как показания к назначению данной группы лекарственных препаратов, влияющих на основной патофизиологический механизм возникновения боли. ❁

Литература

1. Gunter J. Neurobiology of chronic pelvic pain // *Chronic Pelvic Pain* / ed. by P. Vercellini. London: Blackwell Publishing, 2011. P. 1–6.
2. Coosemans A., Moerman P., Vergote I. et al. Wilms' tumor gene 1 (WT1) overexpression in neurons in deep endometriosis: a pilot study // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 91. № 4. P. 1441–1444.
3. Chaban V.V. Visceral sensory neurons that innervate both uterus and colon express nociceptive TRPV1 and P2X3

- receptors in rats // *Ethn. Dis.* 2008. Vol. 18. № 2. Suppl. 2. P. S2–S20.
4. Воробьева О.В. Хронические газзовые боли: фокус на миофасциальный болевой синдром мышц тазового дна // *Consilium Medicum.* 2012. Т. 14. № 6. С. 14–18.
 5. Адамян Л.В., Сухих Г.Т. Технологии XXI века в гинекологии // Материалы XXI Международного конгресса «Технологии XXI века в гинекологии». М., 2008. С. 248.
 6. Marjoribanks J., Proctor M., Farquhar C., Derks R.S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhea // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Vol. 1. CD001751.
 7. Ju H., Jones M., Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea // *Epidemiol. Rev.* 2014. Vol. 36. P. 104–113.
 8. Giamberardino M.A. Women and visceral pain: are the reproductive organs the main protagonists? Mini-review at the occasion of the 'European week against pain in women 2007' // *Eur. J. Pain.* 2008. Vol. 12. № 3. P. 257–260.
 9. Lousse J.C., Langendonck A.V., Defrere S. et al. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease // *Front. Biosci.* 2012. Vol. 4. P. 23–40.
 10. Sacco K., Portelli M., Pollacco J. et al. The role of prostaglandin E2 in endometriosis // *Gynecol. Endocrinol.* 2012. Vol. 28. № 2. P. 134–138.
 11. Laschke M.W., Giebels C., Menger M.D. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle // *Hum. Reprod. Update.* 2011. Vol. 17. № 5. P. 628–636.
 12. Signorile P.G., Baldi F., Bussani R. et al. Embryologic origin of endometriosis: analysis of 101 human female fetuses // *J. Cell. Physiol.* 2012. Vol. 227. № 4. P. 1653–1656.
 13. Chaban V. Estrogen and visceral nociception at the level of primary sensory neurons // *Pain Res. Treat.* 2012. Vol. 2012. ID 906780.
 14. Wiech K., Tracey I. The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms // *Neuroimage.* 2009. Vol. 47. № 3. P. 987–994.
 15. Craig K.D., Versloot J., Goubert L. et al. Perceiving pain in others: automatic and controlled mechanisms // *J. Pain.* 2010. Vol. 11. № 2. P. 101–108.
 16. Allen C., Hopewell S., Prentice A., Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 2. CD004753.
 17. Карамеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
 18. Daniels S., Robbins J., West C.R., Nemeth M.A. Celecoxib in the treatment of primary dysmenorrhea: results from two randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, crossover studies // *Clin. Ther.* 2009. Vol. 31. № 6. P. 1192–1208.
 19. Nahid K., Fariborz M., Ataolah G., Solokian S. The effect of an Iranian herbal drug on primary dysmenorrhea: a clinical controlled trial // *J. Midwifery Womens Health.* 2009. Vol. 54. № 5. P. 401–404.
 20. Latthe P.M., Champaneria R. Dysmenorrhoea // *BMJ Clin. Evid.* 2014. Vol. 2014. ID 0813.
 21. Livshits A., Seidman D.S. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in gynecology // *Pharmaceuticals (Basel).* 2010. Vol. 3. № 7. P. 2082–2089.
 22. Falcone T., Lebovic D.I. Clinical management of endometriosis // *Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 118. № 3. P. 691–705.
 23. Iacovides S., Avidon I., Baker F.C. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review // *Hum. Reprod. Update.* 2015. Vol. 21. № 6. P. 762–778.

Role of Inflammation in the Dysmenorrhea Origin and the Possibility of Its Therapy with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs

I.V. Kuznetsova, DM, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina Vsevolodovna Kuznetsova, ms.smith.ivk@gmail.com

Menstrual pelvic pain is one of the often causes of referring to a gynecologist, which is interpreted as an independent state (idiopathic dysmenorrhea), and as a symptom of a number of diseases. Pain syndrome is associated with inflammation, but in women, pain and inflammation are supported by estrogen, which increases the risk of chronic pelvic pain with the development of peripheral and central nervous system sensitization. Long-term persistence of pelvic pain, which arose for any reason, can cause the appearance and progression of endometriosis, which essence is chronic estrogen-dependent inflammation. Thus, the relevance of the problem of dysmenorrhea and ways to overcome are being determined not only by a decrease in the quality of life as a result of monthly pelvic pain, but also by the prevention of the development of chronic pelvic pain syndrome and endometriosis. In pain therapy, non-steroidal anti-inflammatory drugs are widely used, the effect of which is being carried out by reducing the synthesis of inflammatory mediators prostaglandins. The review considers the pathogenesis of menstrual pain, the mechanisms of analgesic action of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the possibility of their use in primary or secondary dysmenorrhea.

Key words: pelvic pain, inflammation, prostaglandins, dysmenorrhea, idiopathic dysmenorrhea, endometriosis, chronic pelvic pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs