

Сучасні уявлення про синдром хронічного тазового болю

I.I. Горпинченко, К.Р. Нуріманов

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

Викладені у статті дані ґрунтуються на рекомендаціях Європейської асоціації урології (EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019.

ISBN 978-94-92671-04-2. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>)

Синдром хронічного тазового болю (СХТБ) – поширене захворювання зі складним патогенезом, що поєднує урологічні, імунні, психологічні, неврологічні, ендокринні, обмінні та сексологічні аспекти.

У статті представлені загальні уявлення про СХТБ. Подано особливості сучасної термінології, епідеміології, класифікації та патогенезу захворювання, зокрема генетичні, ендокринні, психоневрологічні фактори ризику розвитку СХТБ. Показані механізми хронізації та розвитку болю, які включають поняття центральної та периферичної сенсibiliзації, описані зміни вмісту прозапальних та протизапальних цитокінів, обміну триптофану, глутамату та гамма-амінобутирату, активності кінази G-білка 2. Окремо розглянуто характеристику клінічних форм.

Ключові слова: синдром хронічного тазового болю, хронічний абактеріальний простатит, термінологія, класифікація, патогенез, клінічні форми.

Current concepts of chronic pelvic pain syndrome

I.I. Gorpynchenko, K.R. Nurimanov

Chronic Pelvic Pain Syndrome (CPPS) is a common disease with complex pathogenesis that combines urological, immune, psychological, neurological, endocrine, metabolic, and sexual disorders.

The article presents general ideas about CPPS. Features of modern terminology, epidemiology, classification and pathogenesis of the disease, in particular, genetic, endocrine, psychoneurological risk factors for the development of CPPS are presented. The idea of mechanisms of chronic pain development and development, which included the concept of central and peripheral sensitization, description of changes in the content of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, metabolism of tryptophan, glutamate and gamma-aminobutyrate, kinase activity of G-protein 2. The characteristic of clinical forms of CPPS is considered.

Key words: chronic pelvic pain syndrome, chronic abacterial prostatitis, terminology, classification, pathogenesis, clinical forms.

Современные представления о синдроме хронической тазовой боли

И.И. Горпинченко, К.Р. Нуриманов

Синдром хронической тазовой боли (СХТБ) – распространенное заболевание со сложным патогенезом, которое объединяет урологические, иммунные, психологические, неврологические, эндокринные, обменные и сексологические аспекты.

В статье описаны общие представления о СХТБ. Изложены особенности современной терминологии, эпидемиологии, классификации и патогенезе заболевания, в частности генетические, эндокринные, психоневрологические факторы риска развития СХТБ. Показаны механизмы хронизации и развития боли, которые включают понятия центральной и периферической сенсibiliзации, описаны изменения содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, обмена триптофана, глутамата и гамма-аминобутирата, активности киназы G-белка 2. Отдельно дана характеристика клинических форм СХТБ.

Ключевые слова: синдром хронической тазовой боли, хронический абактериальный простатит, терминология, классификация, патогенез, клинические формы.

Протягом багатьох років основна увага при хронічному болю була приділена пошуку механізмів захворювання в патології периферичних органів (таких, як запалення або інфекційний процес). Однак клінічні й експериментальні дані засвідчили, що розвиток хронічного болю базується на змінах центральної нервової системи (ЦНС). Периферичний подразник, наприклад інфекція, може ініціювати початок хронічного болю, який самостійно існує в результаті модуляції ЦНС. Центральні механізми болю пов'язані із сенсорними, функціональними, поведінковими та психологічними явищами.

Саме ця сукупність явищ є основою больового синдрому, і кожне з них потребує багатопрофільної допомоги. Хоча тривала патологія периферичних органів може спричинити постійний і хронічний біль, основний акцент рекомендацій Європейської асоціації урології приділяється синдрому хронічного тазового болю (СХТБ), за якого не виявлено периферичної патології (наприклад, інфекції чи неопластичного захворювання). Основний виняток – біль, обумовлений пошкодженням периферичного нерва.

Встановлено [1], що хронічний біль середньої та тяжкої інтенсивності виникає у 19% дорослих європейців, що серйозно впливає на їх якість життя. Інтерв'ю з 4839 респон-

дентами з хронічним болем продемонстрували: 66% зазначали помірний біль (числова шкала оцінки [NRS] = 5–7), а 34% – сильний біль (NRS = 8–10), 46% – постійний біль і 54% – переривчастий біль. Страждали від болю протягом 2–15 років 59% респондентів, у 21% діагностували депресію через біль, 61% були менш працездатні або не могли працювати поза домом, 19% втратили роботу та 13% змінили роботу через біль. Шістьдесят відсотків відвідали лікаря у зв'язку з болем від 2 до 9 разів за останні півроку. Лише 2% пацієнтів із СХТБ отримують допомогу у фахівця з лікування болю.

Епідеміологія клінічних синдромів тазового болю

Повідомляється, що не менше 116 млн дорослого населення США страждають від хронічного болю, а прояви депресії спостерігаються приблизно у 17% осіб [2, 3].

Больовий синдром простати (БСП)

Існує лише обмежена інформація про справжню поширеність БСП серед населення. Внаслідок значного перекриття симптомів з іншими станами (наприклад доброякісною гіперплазією передміхурової залози), суто визначення на підставі симптомів можуть не відображати

справжню поширеність БСП [4, 5]. У літературі поширеність симптомів простатиту серед чоловічої популяції становить від 1 до 14,2% [6, 7]. Ризик простатиту збільшується з віком (чоловіки у віці 50–59 років мають 3,1 разу більший ризик, ніж у віці 20–39 років). Загострення відбувається частіше в холодний період року. Не менше одного загострення на рік фіксують 27% пацієнтів, 16% відзначають симптоми постійно.

Больовий синдром сечового міхура (БССМ)

Повідомлення про поширеність БССМ значно відрізнялися залежно від діагностичних критеріїв та дослідженої популяції. Останні звіти складають від 0,06% до 30% [7–16]. Переважає кількість жінок, що становить близько 10:1 [13, 17–19]. Не знайдено різниці у расі чи етнічній приналежності [20–22]. Захворюваність у дослідженнях коливалася від 5% до 50% [23–26].

Синдром сексуального болю

У 80-х роках ХХ століття був постульований зв'язок між хронічним тазовим болем (ХТБ) та сексуальною дисфункцією. У двох оглядах було розглянуто взаємозв'язок між БСП та станом здоров'я, що впливає на сексуальну активність [27, 28]. У китайському дослідженні пацієнтів із ХТБ 1768 чоловіків заповнили анкети. Загальна поширеність сексуальної дисфункції становила 49%.

Еректильна дисфункція (ЕД) є найбільш дослідженою сексуальною дисфункцією у пацієнтів з ПБС. Повідомляється про поширеність ЕД у межах від 15,1% до 48% залежно від інструментів оцінювання та кількості обстежених [29, 30]. ЕД була поширена у 27,4% чоловіків Італії віком 25–50 років [31], 15,2% серед чоловіків Туреччини (значно вище, ніж у контрольній групі) [32] та 43% серед фінських чоловіків із БСП [33].

Виявлено, що поширеність ЕД у молодих чоловіків із БСП вище, ніж у загальній популяції. Чоловіки з тазовим болем мали більший шанс страждати від ЕД [34, 35]. Було підтверджено значущу кореляцію між хронічним простатитом/СХТБ (вимірюваним NIH-CPSI) та ЕД (вимірюваним Міжнародним індексом еректильної функції [IIEF]) [36], у той час як інші дослідження, використовуючи ті самі анкети, не змогли підтвердити таку кореляцію [37, 38]. Повідомляється також про порушення функції еякуляції, наперед – передчасну еякуляцію [29, 30, 39, 40].

В одному дослідженні у пацієнтів, які брали участь у програмах лікування хронічного болю в Англії, у 73% зафіксовано сексуальні проблеми, пов'язані з болем [41].

Проблеми термінології

Біль визначається Міжнародною асоціацією вивчення болю (IASP Тахопому) як неприємне сенсорне та емоційне переживання, звичайно спричинене або здається спричиненим фактичним або потенційним пошкодженням тканин. Хронічний тазовий біль у чоловіків – це хронічний або постійний біль, що сприймається* у структурах, пов'язаних з тазом. Він часто асоціюється з негативними когнітивними, поведінковими, сексуальними та емоційними наслідками, а також із симптомами, що свідчать про залучення нижніх сечовивідних шляхів, статевих органів, кишечника та тазового дна.

Синдром хронічного тазового болю / хронічний больовий розлад неінфекційної природи, який характеризується тазовим або промежинним болем протягом не менше ніж 3 міс. Сприйняття болю при СХТБ може бути зосереджене в межах одного органа, більш ніж одного тазового органа і навіть пов'язане з такими системними симптомами, як синдром хронічної втоми, фіброміалгія або синдром Шегрена.

Коли біль локалізується на одному органі, можливо використання терміну кінцевого органа, наприклад «синдром болю в сечовому міхурі». Використання такої фрази з терміном «синдром» вказує на те, що, хоча можуть існувати периферичні механізми, нейромоделювання ЦНС може бути важливішою і можуть виникати системні прояви. Коли біль локалізується на більш ніж одному органічному локусі, слід вживати термін «синдром хронічного тазового болю». Одночасно вважається доцільним використання терміну «синдром хронічного тазового болю» у всіх випадках болю в ділянці малого таза без уточнення ураженого(-их) органу(-ів).

Розвиток ХТБ пов'язаний з низкою одночасних негативних психологічних, поведінкових та сексуальних наслідків, які рекомендують описати та оцінити. Це депресія, тривога, страх перед болем або його наслідками, хибна стратегія подолання проблеми та неприємності у стосунках. І тривога, і депресія можуть бути важливими супутніми симптомами, які мають відношення до болю, інвалідності та зниження рівня якості життя. Висловлюється думка, що СХТБ іноді створює відчуття безпорадності, з чим може бути пов'язана стійкість симптоматики захворювання. Багато з біопсихосоціальних наслідків СХТБ є спільними з іншими хронічними больовими порушеннями, але можуть мати різну індивідуальну ступінь важливості для пацієнта.

Класифікація СХТБ Європейської асоціації урології (враховує захворювання чоловіків та жінок)

1. За ділянкою ураження:
 - хронічний тазовий біль або
 - синдром хронічного тазового болю;
 - специфічні захворювання, що асоційовані з тазовим болем.
2. За ураженою системою та кінцевими органами больового синдрому:
 - урологічний (простатичний, сечового міхура, калитки, яєчковий, придатків яєчок, статевого члена, уретральний, поствазектомічний);
 - гінекологічний (вульварний, вестибулярний, кліторальний, ендометріоз-асоційований, СХТБ з циклічними загостреннями, дизменорея);
 - гастроінтестинальний (подразненого кишечника, хронічний та інтермітуючий хронічний анальний);
 - периферичної нервової системи (пудендальний);
 - сексологічний (диспареунія, тазовий біль із сексуальною дисфункцією);
 - психологічний (пов'язаний з будь-яким тазовим органом);
 - скелетно-м'язовий (м'язів тазового дна, абдомінальний, спинальний, куприковий).
3. За характеристиками направлення:
 - надлонний;
 - паховий;
 - уретральний;
 - пенільний/кліторальний;
 - перінеальний;
 - ректальний;
 - спинний;
 - сідничний;
 - стегновий.
4. За характеристиками часу:
 - за початком (гострий, первинно хронічний);
 - за перебігом (спорадичний, циклічний, постійний);

* Сприйняття розуміється так, що пацієнт і лікар, наскільки це можливо, з анамнезу, обстеження та дослідження (де це доречно) локалізували біль як виявлену у визначеній анатомічній області таза.

- за часом (наповнення, випорожнення, негайний початок, пізній початок);
- за наявності триггеру (спровокований, спонтанний).

5. За характером болю:

- ниючий;
- пекучий;
- колючий;
- електричний.

6. Пов'язані симптоми:

- урологічні (полакіурія, ноктурія, необхідність, переривчастість, утруднення сечовипускання, ургентність, нетримання сечі);
- гінекологічні (менструальні, менопаузальні);
- гастроентерологічні (закреп, пронос, здуття, ургентність, нетримання);
- неврологічні (дизестезія, гіпестезія, алодинія, гіпералгезія);
- сексологічні (задоволення, жіноча диспареунія, сексуальне ухилення, еректильна дисфункція, лікування);
- м'язові (порушення функції, посмикування);
- шкірні (трофічні зміни, сенсорні зміни).

7. За психологічними симптомами:

- тривожність з приводу болю або уявних причин болю;
- катастрофізація мислення про біль;
- депресія (пов'язана або непов'язана з болем чи впливом болю);
- посттравматичні стресові порушення;
- повторне переживання;
- уникання проблеми.

Використання терміну кінцевих органів пропонується авторами класифікації, хоча єдності в застосуванні їх при формулюванні діагнозу не було досягнуто. Тому паралельно використовують синоніми (наприклад, «хронічний абактеріальний простатит» і «СХТБ»).

Виділяють **синдроми тазового болю**, загальною рисою яких є відсутність доведеної інфекції чи іншої очевидної локальної патології, а також зв'язок з негативними когнітивними, поведінковими, сексуальними або емоційними наслідками.

1. Больовий синдром простати – це виникнення постійного або періодичного епізодичного болю, який переконливо відтворюється при пальпації передміхурової залози. На думку авторів, простатит – це невідповідний термін, хоча визнається, що він має давню історію використання. Консенсус Національного інституту охорони здоров'я щодо простатиту (NIH) [42] включає інфекцію (I та II типи), яку, як вважають автори, слід розглядати не в рамках БСП, а як специфічну хворобу тазового органа. Термін простатодинія також використовували в минулому, але більше не рекомендується.

Необхідно відзначити, що деякі автори документа IASP не згодні з цим терміном і пропускають, що СХТБ у чоловіків використовується замість «больового синдрому простати», що було погоджено більшістю.

2. Больовий синдром сечового міхура (БССМ) – це поява постійного або періодичного болю, що відчувається в ділянці сечового міхура, супроводжується щонайменше ще одним симптомом, таким, як погіршення болю при наповненні сечового міхура, денне та/або нічне збільшення частоти сечовипускання. Локалізація болю може бути утруднена під час обстеження, а отже, потрібен ще один локалізуючий симптом. Може бути показана цистоскопія з гідродистензією та біопсією. Нещодавно Міжнародне товариство вивчення болісного сечового міхура (International Society for the Study of Bladder Pain Syndrome – BPS) запропонувало стандартизовану схему підкласифікації [43], щоб визнати відмінності та полегшити порівняння різних досліджень. Інші терміни, такі, як «інтерстиціальний цистит», «синдром болісного сечового міхура» та «PBS/IC» більше не рекомендуються.

3. Больовий синдром калитки – це виникнення постійного або періодичного епізодичного болю, локалізованого в органах калитки, що може бути пов'язане з симптомами, що свідчать про порушення функції нижніх сечових шляхів або статеву дисфункцію. Больовий синдром калитки є загальним терміном і застосовується, коли місце болю не є явно яєчковим або епідидимальним. Біль не в шкірі калитки як такої, а сприймається всередині її вмісту аналогічно ідіопатичному болю в грудній клітці.

4. Больовий синдром в яєчках – це виникнення постійного або періодичного епізодичного болю, сприйнятого в яєчках, і може бути пов'язаний із симптомами, що свідчать про порушення функції нижніх сечових шляхів або статеву дисфункцію. Попередні терміни включали орхіт, орхіалгію та орхіодинію. Ці терміни більше не рекомендуються.

5. Епідидимальний больовий синдром – це виникнення постійного або періодичного епізодичного болю, сприйнятого в придатку яєчка, може бути пов'язаний із симптомами, що свідчать про порушення функції нижніх сечових шляхів або статеву дисфункцію.

6. Больовий синдром статевого члена – це поява болю всередині статевого члена, що передусім не знаходиться в уретрі, за відсутності доведеної інфекції або іншої очевидної локальної патології.

8. Уретральний больовий синдром – це виникнення хронічного або рецидивуючого епізодичного болю, сприйнятого в уретрі, за відсутності доведеної інфекції або іншої очевидної локальної патології.

9. Пост-вазектомічний синдром болю в мошонці – синдром болю в мошонці внаслідок вазектомії. Пост-вазектомічний біль може виникати в 1% після вазектомії, можливо, частіше. Механізми недостатньо вивчені, і тому він вважається особливою формою больового синдрому калитки.

Гастроентерологічні больові синдроми

1. Синдром подразненого кишечника (СПК) – це виникнення хронічного або періодичного епізодичного болю, сприйнятого в кишечнику, за відсутності доведеної інфекції або іншої очевидної локальної патології. Діагностика СПК ґрунтується на III римських критеріях [44]: три місяці безперервних або повторюваних симптомів болю в животі або подразнення, які можуть бути полегшені при дефекації, можуть бути пов'язані зі зміною частоти або можуть бути пов'язані зі зміною консистенції стільця. Два або більше з наступних присутні не менше 25% часу: зміна частоти дефекації (понад трьох актів на день або менше трьох на тиждень); помітні порушення форми випорожнень (тверді, водянисті або погано сформовані); слиз у калі; здуття живота або відчуття здуття живота, або змінений прохід стільця (наприклад, відчуття неповної евакуації, напруження або ургентності). До позакишкових симптомів належать: нудота, втома, відчуття переїдання навіть після невеликої кількості їжі та блювання.

2. Синдром хронічного анального болю – це виникнення хронічного або періодичного болю, сприйнятого у задньому проході, за відсутності доведеної інфекції або іншої очевидної локальної патології.

3. Синдром переривчастого хронічного анального болю – сильний, нетривалий, епізодичний біль, який, здається, виникає в прямій кишці або анальному каналі з нерегулярними інтервалами. Це не пов'язано з необхідністю або процесом дефекації. Його можна вважати підгрупою хронічних анальних больових синдромів. Раніше він був відомий як «proctalgia fugax» (спастична прокталгія), але цей термін більше не рекомендується.

Скелетно-м'язові синдроми

1. Синдром болю у м'язах тазового дна – це виникнення постійного або періодичного болю у тазовому дні. Цей синдром проявляється надмірною активністю м'язів тазового

дна або тригерними точками всередині. Тригерні точки також можуть бути виявлені в декількох м'язах, таких, як м'язи живота, стегна та параспінальні м'язи і навіть ті, що не мають прямого зв'язку з тазом.

2. Больовий синдром куприка – це виникнення хронічного або періодичного епізодичного болю, сприйнятого в ділянці куприка, за відсутності доведеної інфекції або іншої очевидної локальної патології. Термін «кокцигодія» вживався раніше, але більше не рекомендується.

Фактори ризику

До факторів ризику належать: генетична схильність, психологічний стан, періодичні фізичні травми та ендокринні фактори.

Відомо, що **ендокринна система** бере участь у регуляції вісцеральної функції. Вважається, що підвищена вразливість до стресу частково пояснюється посиленням експресії генів кортикотропін-релізинг гормону. Підвищення його виділення стосується декількох больових станів, таких, як ректальна гіперчутливість до розтягнення прямої кишки. Ця модель передбачає вплив кортикотропін-релізинг гормону на тучні клітини, зв'язок стресу з низкою захворювань, наприклад, синдром подразненого кишечника та больовим синдромом передміхурової залози. Існують докази того, що статеві гормони модулюють як ноцицепцію, так і сприйняття болю. Стрес також може призвести до тривалих біологічних змін, які можуть формувати взаємозв'язок між хронічними больовими синдромами та значними ранніми життєвими явищами і несприятливими життєвими подіями. Пацієнтів рекомендують запитувати про несприятливі життєві явища, які могли спричинити ці біологічні реакції та вплинути на загальне психологічне самопочуття пацієнта [45–48].

Генетичні фактори також відіграють певну роль у розвитку хронічного болю. У людини, яка має один хронічний больовий синдром, швидше розвивається інший. Також спостерігаються сімейні випадки больових станів. Крім того, є можливим виведення тварин, схильних до розвитку хронічного больового стану. Описано низку генетичних варіацій, які можуть пояснити біль у певних випадках; багато з них пов'язані з тонкими змінами нейротрансмітерів та їхніх рецепторів. Однак картина є складнішою в тому, що проблеми розвитку, екології та соціальної сфери також впливають на стан хворого. Докази того, що БССМ може мати генетичний компонент, були представлені в кількох однакових дослідженнях близнюків, але впливом генетичних факторів можливо пояснити менше третини загальної сприйнятливості до БССМ [49, 50].

Психоневрологічні фактори у межах сучасного нейробіологічного розуміння болю вважають важливими у підтримці стійкого болю у тазу та сечостатевої системи. Переконавання про біль спричиняють відчуття болю [51], а тривожність, пов'язана із симптомами, та центральне посилення болю можуть бути пов'язані, як і при синдромі подразненого кишечника [52]. Катастрофічне мислення про біль та сприйнятий стрес пов'язані з погіршенням хронічного урологічного болю [53]. Центральна сенсibiлізація була показана при ендометріозі [54], а центральні зміни у зв'язку з дисменореєю все частіше визнаються ризиком для жіночого тазового болю [55].

Поділ етіології на органічну та психогенну сьогодні вважається ненауковим. У великому популяційному дослідженні чоловіків СХТБ асоціювався з попереднім тривожним розладом [56]. Систематичний огляд [57] факторів ризику хронічного нециклічного тазового болю у жінок, включаючи медичні зміни:

- статеве зловживання або фізичне перенавантаження (Відношення шансів (OR) від 1,51 до 3,49);
- такі психологічні проблеми, як тривожність (OR: 2,28, 95% ДІ: 1,41–3,70), депресія (OR: 2,69, 95% ДІ: 1,86–3,88);

- множинні соматичні проблеми (OR: 4,83, 95% ДІ: 2,50-9,33) та психосоматичні симптоми (OR: 8,01, 95% ДІ: 5,16-12,44).

Зв'язок між **дитячою віктимізацією** (перенесенням насильства) та болем може ретроспективно пояснити виникнення болю; боротьба з депресією значно послаблює зв'язок між перенесеною жорстокістю в дитинстві та болем у дорослих [58]. Існують певні докази щодо специфічного зв'язку між згвалтуванням та ХТБ (а також з фіброміалгією та функціональними розладами травного тракту) [59].

Сексуальне насильство може спричинити швидкий розвиток тазового болю [60, 61]. Було виявлено небагато досліджень щодо сексуального або фізичного насильства в дитячому віці та болю у тазових органах чоловіків, хоча це маловідомий несприятливий вплив на здоров'я [59, 62].

Було встановлено, що у чоловіків, які повідомили про сексуальне, фізичне або емоційне насильство, збільшилися шанси (на 3,3 порівняно з 1,7) щодо симптомів, що свідчать про ХТБ. Автори припустили, що клініцистам буде корисно визначити ці зловживання у чоловіків із симптомами, що свідчать про ХТБ. І навпаки, раціонально дізнатися про тазовий біль у пацієнтів, які зазнали насильства [63].

Патогенез хронічного тазового болю

Механізмами, які задіяні в розвитку хронічного тазового болю, є:

1. Механізми гострого болю [64] (такі, що пов'язані із запаленням або інфекцією), які можуть вражати соматичну або вісцеральну тканину.
2. Хронічні больові механізми, в яких особливо задіяна ЦНС [65].
3. Емоційні, когнітивні, поведінкові та сексуальні реакції [66–68].

Найбільш сучасним вважається розподіл болю на:

- ноцицептивний (пов'язаний з порушенням тканин організму),
- нейрпатичний (спричинений патологією нервових структур),
- нейропластичний варіант (відображає дисфункціональні зміни нервової системи, у тому числі в результаті тривалого сприйняття болю).

Симптоми та ознаки невротичного болю є загальними у пацієнтів із ХТБ. Хронічні больові механізми можуть включати змінене нейромоторне сполучення в стані спокою, наприклад у чоловіків з ХП/СХТБ [69].

Вісцеральна гіпералгезія

Підвищене сприйняття подразників у внутрішніх органах відоме як вісцеральна гіпералгезія. Механізми її розвитку часто пов'язані з гострим аферентним впливом (наприклад через інфекцію) та з подальшою тривалою центральною сенсibiлізацією. Вважається, що вісцеро-вісцеральна гіпералгезія зумовлена двома або більше органами із загальними сенсорними проєкціями та центральною сенсibiлізацією. Наприклад, перекриттям аферентів сечового міхура, простати, сім'яних міхурців та прямої кишки.

Периферичні больові механізми вісцерального болю

У більшості випадків ХТБ постійні травми тканин, запалення або інфекція відсутні [70–72]. Однак періодична травма, інфекція або тривале запалення можуть призвести до ХТБ. Так, після розвитку гострого бактеріального простатиту 10,5% закінчується станом СХТБ [73]. Саме тому на ранніх етапах оцінювання проводиться пошук цих порушень [43]. Після їх виключення поточне виявлення цих причин рідко є корисним і може бути шкідливим.

Гострі больові механізми активізуються ноцицептивною подією, а також прямою активацією периферичних ноцицептор-

Порівняльна характеристика вісцерального та соматичного болю

Показник	Вісцеральний біль	Соматичний біль
Ефективний больовий подразник	Розтягнення спричиняє <u>погано локалізований біль</u>	Механічні, теплові, хімічні та електричні подразники, зумовлюючи <u>добре локалізований біль</u>
Підсумовування	Широка стимуляція призводить до значно посиленого болю	Широка стимуляція призводить до незначного посилення болю
Автономні (вегетативні) симптоми	Автономні ознаки (наприклад, нудота і пітливість) часто присутні	Автономні ознаки рідше
Іррадіація болю	Звичайно біль сприймається у віддаленому місці від причини болю	Біль відносно добре локалізована та добре розпізнається
Іррадіація гіпералгезії	Шкірна та м'язова гіпералгезія, а також ураження внутрішніх органів	Гіпералгезія має тенденцію бути локалізованою
Нервові волокна	Низькоцильні немієлінізовані С-волокна та тонко-мієлінізованні А β -волокна	Щільна іннервація с широким спектром нервових волокон
Первинна аферентна фізіологія	Інтенсивність кодування. Зі збільшенням стимуляції посилюється аферентна імпульсація зі збільшенням чутливості і розвитком болю	Кодування двох волокон. Окремі волокна для болю і нормального відчуття
Мовчазні аференти	50–90% вісцеральних аферентів мовчать до часу їхнього включення	Ці волокна дуже важливі в процесі центральної сенсibiлізації. Мовчазні аференти присутні, але становлять менший відсоток
Центральні механізми	Відіграють важливу роль у гіпералгезії, вісцеро-вісцеральної, вісцеро-м'язової та м'язово-вісцеральної гіпералгезії	Субпорогові відчуття сприймаються, а шкідливі відчуття стають болючими. Відповідає за аллодинію та гіпералгезію хронічного соматичного болю
Дисфункції органів	Центральні механізми, пов'язані з вісцеральним болем, можуть спричинити дисфункцію органів	Соматичний біль, пов'язаний із соматичною дисфункцією, наприклад, м'язовий спазм
Центральні шляхи та представництва	Поряд із класичними шляхами, є дані про окремий шлях та центральне представництво	Класичні больові шляхи

них перетворювачів. Крім того, може відбутися сенсibiлізація цих перетворювачів при збільшенні аферентної сигналізації.

Аференти, які зазвичай не активні, можуть також залучатися до передачі та створення больових імпульсів, тобто може відбутися активація так званих мовчазних аферентів. Це механізми гострого болю, проте посилена аферентна сигналізація є пусковим механізмом хронічного болю, сприйняття якого продовжується за відсутності тривалої периферичної патології [74, 75].

Існує низка механізмів, за допомогою яких периферичні перетворювачі можуть виявляти підвищення чутливості:

1. Модифікація тканин кінцевих органів, що може призвести до того, що нервові структури піддаються більшій периферичній стимуляції.
2. Збільшене виділення хімічних речовин, що стимулюють рецептори, збудження яких викликає біль [76].
3. У тканинах органів переважають більш чутливі модифікації рецепторів.

Хімічні речовини, що відповідають за наведені вище зміни, можуть вивільнятися як з клітин, пов'язаних із запаленням, так і з позитивних та гальмівних петель периферичної нервової системи [77–79].

Центральна сенсibiлізація як механізм вісцерального болю

Важливо розуміти, що ноцицепція – це процес передачі інформації центрам, що беруть участь у сприйнятті подразника, який спричиняє пошкодження тканин. Одночасно біль також включає активізацію ноцицептивних шляхів та емоційну реак-

цію. Головний мозок модулює больові шляхи на спинальному рівні. Центральна сенсibiлізація [80] полягає у зниженні порогового значення, збільшенні тривалості, амплітуди реакції спинальних нейронів та розширенні рецептивного поля. У результаті сенсibiлізація збільшує сигналізацію до ЦНС і посилює сприйняття периферичного подразника. Наприклад, для шкірних подразників легкий дотик зазвичай не викликає больових відчуттів, однак у разі наявності центральної сенсibiлізації легкий дотик може сприйматися як болючий (аллодинія).

Аналогічно при вісцеральній гіпералгезії (так її називають, оскільки аферентами є, насамперед, дрібні волокна), можуть сприйматися вісцеральні подразники, які, як правило, субпорогові і зазвичай не сприймаються. Наприклад, при центральній сенсibiлізації подразники, які, як правило, є субпороговими, можуть спричинити відчуття наповненості та позив до сечовипускання чи дефекації.

Нешкідливі подразники можуть трактуватися як біль, а подразники, які зазвичай шкідливі, дають збільшену реакцію (справжня гіпералгезія) із посиленням сприйняття болю. Як наслідок, можна побачити, що багато симптомів при фіброміалгії, болісному сечовому міхурі та синдромі подразненого кишечнику можуть бути пояснені центральною сенсibiлізацією.

На сьогодні прийнято, що існують механізми посилення та послаблення болю в ЦНС [81]. Кілька нейромедіаторів та нейромодуляторів беруть участь у низхідних больових гальмівних шляхах. Основні з них – опіоїди, серотонін (5-гідрокситриптамін) та норадреналін.

Вегетативна нервова система також відіграє роль у сенсibiliзації. Пошкоджені аферентні волокна можуть набути підвищену чутливість до симпатичної стимуляції як у місці пошкодження, так і центральніше, особливо у дорзальних рогах спинного мозку, що може спричинити значну дисфункцію кінцевих органів та впливати на якість життя.

Психологічні механізми при вісцеральному болю

Психологічна модуляція зменшує ноцицепцію в короткий проміжок часу, але також може призвести до довготривалої підвищеної сприйнятливості, хронізації вісцерального болю через тривале потенціювання [82]. Участь у навчанні вищих центрів може бути як на свідомому, так і на підсвідомому рівнях і є важливою у супратенторіальних механізмах ноцицепції та болю.

Психологічні процеси емоцій, думки та поведінки пов'язують з певними нервовими сітками, а не окремими центрами. Ці процеси є складними та фундаментальними в еволюційному плані, що відображаються у їхньому впливі на сприйняття болю.

Інгібування або активація ноцицептивного сигналу, що доходить до свідомості, і оцінювання цього сигналу також буде модулювати відповідь на ноцицептивне повідомлення, а отже, і больовий досвід. Крім того, низхідні шляхи представляють когнітивні, емоційні та поведінкові стани на спинальному та периферичному рівнях. Функціональна магнітно-резонансна томографія свідчить, що психологічна модуляція вісцерального болю включає декілька шляхів. Наприклад, настрій та фокусування уваги, ймовірно, діють через різні ділянки мозку, коли вони беруть участь у зменшенні болю [83]. Ставиться під сумнів корисність дослідження, які описують ці невеликі соматичні симптоми як «медично не пояснені» або «психосоматичні» або «соматоформні» розлади. Неправильно трактувати відсутність органічних знахідок як ознаки психологічного походження скарги [84, 85].

Дослідження болю описують численні процеси, за допомогою яких біль може поширюватися з однієї ділянки тіла на іншу або змінюватись в часі, включаючи центральну сенсibiliзацію, вісцеро-вісцеральну перехресну сенсibiliзацію множинних больових ділянок [86], активацію гіпоталамо-гіпофізарної вісі і порушення регуляції серотонінергічних шляхів [87], які можуть зробити рівень болю чутливим до стресу.

Природа коморбідності болю та депресії при СХТБ

Показано, що в анамнезі пацієнтів із СХТБ тривога та депресія спостерігалися вдвічі частіше, ніж в аналогічній за віком групі контролю [88]. Біль та депресія – найбільш поєднані прояви хронічного запалення, що наводить на думку про загальні механізми їхнього патогенезу [89–92].

На користь взаємозв'язку депресії та болю свідчить ефективність антидепресантів у лікуванні больового синдрому, що співвідносна до ефективності опіоїдних препаратів [93, 94], а також зниження концентрації прозапальних цитокінів внаслідок лікувального впливу антидепресантів [95].

Одним із матеріальних посередників між депресією та больовим синдромом є цитокіни, які продукуються переважно дендритними клітинами і макрофагами та лімфоцитами й реалізують захисну функцію запалення у відповідь на контакт Toll-подібних (TLR) та NOD-подібних рецепторів з молекулярними патернами, асоційованими з певними патогенами та пошкодженими молекулами макроорганізму. Найбільш вивчене значення інтерлейкіну (IL)-1 β , фактора некрозу пухлин (TNF)- α , IL-6 та інтерферону (INF)- α , підвищення рівнів яких асоціюється з депресією, активацією больових рецепторів та зниження порогу больової чутливості. Навпаки, протизапальні цитокіни здатні редукувати запалення, депресивні симптоми та больову чутливість [96].

У зв'язку з тим, що молекули цитокінів досить великі та важко проникають через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), циркулюючі цитокіни, як правило, не досягають мозку. Надходження цитокінів у мозок може відбуватися на рівні циркумвентрикулярних органів, де ГЕБ відносно менш щільний. Проте це відбувається тільки тоді, коли цитокіни виробляються в дуже великій кількості. Отже, передача сигналів цитокінів у мозок через ГЕБ відбувається завдяки й іншим механізмам. В умовах системного запалення проникність ГЕБ може бути підвищена за рахунок спеціальних транспортних механізмів [97–99]. Крім того, вплив цитокінів на центральну нервову систему опосередковується оксидом азоту та простагландином E₂ [100, 101].

Однак концентрація цитокінів під час локального запалення недостатня для безпосереднього впливу на ЦНС через ГЕБ, тому передбачається участь периферичної нервової системи в контролі запалення [102]. Так, експериментально було показано, що інтраперітонеальне введення IL-1 β здатне викликати симптоми захворювання, розвиток яких попереджався ваготомією [103].

До того ж, гістологічні дослідження продемонстрували збільшення експресії раннього гена *c-fos* у супраоптичному і дугоподібному ядрах та вентролатеральній ділянці стовбуру мозку у відповідь на периферичне введення ліпополісахариду (LPS). Активація експресії *c-fos* також попереджалася ваготомією та взагалі не відбувалася при центральному введенні LPS [104].

Показано, що опосередкований аферентними нервовими волокнами вплив цитокінів на нервову систему спрямований до проекції в ЦНС відповідних нервів. Крім того відомо, що клітини нейроглії продукують власні цитокіни у відповідь на сигнал від периферичного локального запалення, чим посилюють його [105, 106].

Отже, імунні фактори здатні впливати на стан нервової системи, що клінічно може проявлятися депресією та підвищеною тривожністю. Ще перші дослідження в цьому напрямку продемонстрували позитивну кореляцію між периферичними прозапальними біомаркерами та ознаками депресії за відсутності симптомів соматичного захворювання [107].

Причиною-наслідковий зв'язок між прозапальними цитокінами та депресією були виявлені під час оцінювання результатів лікування злоякісної меланоми та вірусного гепатита С за допомогою IFN- α . Внаслідок лікування IFN- α спостерігалася збільшення симптомів депресії [108, 109], а також з частотою більше ніж 45% – великий депресивний розлад [110, 111].

В експерименті системні ін'єкції LPS та цитокінів призводять до збільшення депресоподібної поведінки у гризунів, таких, як ангедонія, вивчена безпомічність та зниження соціальної адаптації [112–116]. Крім того, ці форми поведінки можуть бути попереджені за допомогою антидепресантів [117]. Звертає увагу той факт, що такі симптоми, як анорексія, втома та біль починалися протягом декількох днів при застосуванні інтерферону, а розвиток депресивних та когнітивних змін відбувався значно пізніше [111]. Це пояснюють необхідність тривалої імуностимуляції ЦНС для розвитку даних психічних відхилень.

Не менш цікавим здається розвиток змін настрою у здорових волонтерів внаслідок введення субсептичних доз LPS [118, 119]. Крім того, підвищується активність ділянок мозку, пов'язаних з депресією [120]. Низькі дози LPS також викликають короткочасне збільшення тривожності та розвиток пригніченого настрою [121]. Подібні симптоми корелювали зі збільшенням циркулюючого TNF- α , IL-6, IL-1 α та розчинного рецептора TNF- α [118-120]. Важливо підкреслити, що ці зміни настрою відбуваються у здорових волонтерів.

Вивчення ролі нейроімунних взаємозв'язків проводилось як на запальних моделях болю [122, 123], так і невропатичних [124], що для нашого дослідження особливо цінно. Так, TLR4 нокаутні миші мають зменшену механічну та термічну чутливість, більш низьку експресію маркерів активації мікроглії, а також зниження прозапальних цитокінів внаслідок травми

спинного нерва L5 порівняно з контролем мишей дикого типу [125]. Це дозволяє вважати TLR ключовими регуляторами ноцицепції запального болю. Крім того, чисельні дослідження засвідчили, що деякі цитокини може безпосередньо впливати на ноцицептори, підвищуючи їхню чутливість [126–128].

Відомо, що низькі рівні IL-10 були зареєстровані у пацієнтів з хронічними больовими синдромами [129, 130]. Інтенсивність больового синдрому пацієнтів із СХТБ корелює як з низьким рівнем IL-10 в еякуляті, так і з високим вмістом IL-2 та IFN- γ [131].

Останнім часом обгрунтовано цитокинову природу депресивних розладів при системних проявах запалення, про що свідчила депресивна поведінка лабораторних тварин у відповідь на центральне введення прозапальних цитокинів IL-1 та TNF- α [112–115, 132–134]. Крім того, інтрацеребровентрикулярне введення антагоністів цитокинів навпаки попереджало розвиток депресії [101, 135–137].

Показано, що концентрація в лікворі розчинного рецептора TNF- α та IL-1 β позитивно корелює з інтенсивністю болю у пацієнтів з дистальною недіабетичною поліневропатією або посттравматичною невралгією, у той час як вміст IL-10 зворотньо пов'язаний з тяжкістю болю [138].

Найбільш близьким до депресії є афективний компонент болю, дослідження якого також проводили в експерименті. У мишей з викликаним афективним болем порівняно з контрольною групою збільшується концентрація IL-1 та mRNA TNF- α у передній частині поясної звивини (ділянки мозку, що необхідна для афективного компонента болю) [139, 140].

Поряд з глибоким вивченням природи СХТБ актуальним залишається питання: «Чому пацієнт з менш вираженими об'єктивними ознаками тяжче переносить захворювання, а пацієнт з лабораторними та ультразвуковими ознаками простатиту не має скарги?». Останнім часом накопичені докази взаємозв'язку та взаємовпливу запалення та нервової системи формують концепцію імунонейроендокринної регуляції хронічного запалення та пояснюють невідповідність об'єктивних даних та суб'єктивних страждань пацієнта. Продовжують вивчатися молекулярні механізми розвитку клінічних симптомів.

Кінази G-білка 2 (GRK2) – важливий гомеостатичний регулятор активності рецепторів, пов'язаних з G-білком (GPCR). Ці ферменти шляхом фосфорилування знижують чутливість відповідних рецепторів до їхніх агоністів, що захищає від гострої та хронічної гіперстимуляції. Було показано, що GRK2 є регулятором інтенсивності та тривалості запалення, особливо щодо активності хемокінів [141].

Встановлено також, що низька активність GRK2 може спричинювати виникнення та підтримувати стан депресії. Рівні білка та mRNA GRK2 у мононуклеарних лейкоцитах пацієнтів з великим депресивним розладом були значно нижчі, ніж у здорових людей. Застосування антидепресантів викликало підвищення рівня GRK2 [142]. Це явище спостерігалось при дослідженні змін рівня GRK2 білка тромбоцитів [143]. Крім того, було показано, що резистентність до лікування антидепресантами пов'язана з більш низьким рівнем GRK2.

Не менший інтерес викликає роль GRK2 у патогенезі хронічного болю. Було показано, що низькі рівні GRK2 збільшують тривалість механічної та термічної гіпералгезії у відповідь на низьку запальних медіаторів, у том числі карагенану, IL-1 та простагландину E2 [144–146].

Крім того, з активністю GRK2 пов'язують перехід гострого болю в хронічний, що було встановлено експериментально. Так, пік гострого болю не відрізнявся у мишей з низьким та нормальним рівнем GRK2. При цьому тривалість болю збільшувалася за умов низької активності GRK2. Зниження активності GRK2 у нокаутних мишей пов'язане зі збільшенням тривалості запальної гіпералгезії від 3–4 діб (у здоровому контролі) до 21 дня [144, 146].

Під час визначення специфічних клітин, відповідальних за больові симптоми через низьку активність GRK2, було встановлено, що найбільшу тривалість болю викликає ураження I γ M-позитивних м'єлоїдних клітин [146], підвищення больової чутливості виникає при ураженні ферментів ноцицепторів та активованих макрофагів/мікроглії [145, 146]. Також встановлено відсутність ефекту при ураженні астроцитів [144, 146].

Особливе значення має посилення болю та хронічного запалення при зменшенні активності GRK2 у мононуклеарних клітинах периферичної крові. Зокрема, спостерігалось зниження активності GRK2 та білка GRK2 у лейкоцитах пацієнтів з ревматоїдним артритом порівняно зі здоровими [70]. Ці дані дозволяють припустити, що хронічний характер запалення (як прояв порушення захисної реакції) пов'язаний зі зниженням активності GRK2 у мононуклеарних клітинах периферичної крові.

Шляхи зниження активності GRK2 під час запалення вивчені недостатньо. Відомо, що IL-1 β викликає зниження активності GRK2 та розвиток аллодинії, а генетичне видалення біологічно активного рецептора IL-1 анулює розвиток механічної аллодинії попереджаючи зміни експресії GRK2 [148]. Отже, GRK2, ймовірно, опосередковує як перехід від гострого до хронічного болю, так і взаємозв'язок запалення та нервової системи.

Одним із механізмів зв'язку хронічного запалення та депресії є порушення обміну триптофану – біохімічного попередника серотоніну. Зниження концентрації триптофану при депресії багаторазово показано [149–151], механізм цього зв'язку опосередкований порушенням синтезу серотоніну. На користь цього свідчить позбавлення від симптомів депресії внаслідок відновлення надходження в організм триптофану та синтезу серотоніну [152, 153]. Під час запалення метаболізм триптофану відбувається за участі кінуренінової системи з утворенням нейротоксичних метаболітів, які сприяють розвитку симптомів депресії.

Катаболізують триптофан з утворенням кінуреніну в печінці за допомогою ферменту триптофан 2,3-діоксигенази (TDO), а також широко представленим по всьому організму імуноактивованим ферментом індоламін 2,3-діоксигеназою (IDO). Основними індукторами останнього є IFN- γ та TNF- α . Кінуренін амінотрансферази в астроцитах, ендотеліальних клітинах мозку та нейронах здатні метаболізувати кінуренін у нейропротективний NMDA антагоніст кінуренінової кислоти [154, 155]. У клітинах мікроглії та макрофагів метаболізм кінуреніну може відбуватись з утворенням нейротоксичного агоністу NMDA-рецептора – хінолінової кислоти [155, 156].

Клінічні дослідження підтверджують зв'язок між депресивними симптомами у хворих із соматичними захворюваннями та активізацією IDO. Співвідношення плазменних кінуреніну-до-триптофану збільшується при лікуванні препаратами IFN- α онкопатології та гепатиту С, корелює з маркерами запалення, що дозволило вважати це співвідношення показником тяжкості депресії [157–159].

Гостра стимуляція імунної системи за допомогою LPS або хронічної стимуляції шляхом введення ослабленої форми *Mycobacterium bovis* та БЦЖ збільшує периферичну та мозкову активність IDO, зменшує концентрацію триптофану та збільшує вміст кінуреніну та метаболітів кінуреніну, що зумовлює депресивноподібну поведінку. Більше того, відомо, що фармакологічне або генетичне видалення IDO попереджає розвиток депресивного типу поведінки без змін основного захворювання [160]. Щодо значення цитокинового каскаду в активації IDO мікроглії відомо, що генетичне видалення рецепторів IFN- γ або фармацевтична блокада TNF- α обмежує депресивний тип поведінки [161]. До того ж ці ефекти не пов'язані зі зниженням концентрації триптофану та відповід-

но серотоніновим дефіцитом, позаяк у цих мишей підвищені центральні рівні кінуреніну без центрального дефіциту триптофану, а обмін серотоніну фактично збільшується [162, 163]. Значення активності TDO близьке до IDO, однак пов'язані поведінкові прояви більш споріднені з тривогою, ніж з депресією [164].

Вивчення патогенезу депресії також виявило зв'язок посилення симптомів із зайвою глутаматергічною активністю. Спостерігалась позитивна кореляція плазмових глутамату, глутаміну, гліцину та таурину зі шкалою депресії Гамільтона (HDRS) у пацієнтів з депресією [165].

Показано, що видалення субодиниці (GluA1) рецептора AMPA призвело до розвитку вивченої безпорадності, пов'язаної зі зменшенням вмісту серотоніну. Ці зміни були пов'язані зі зміненим метаболізмом глутамату та збільшенням експресії рецептора NMDA [166]. Відомо також, що традиційні антидепресанти можуть впливати на обмін глутамату, за допомогою чого зменшується депресивна симптоматика [167].

У клінічних умовах субанестезуючі дози кетаміну мають швидкий та тривалий антидепресантний ефект. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні зафіксовано зменшення оцінки стану пацієнтів за шкалою Гамільтона (HDRS) на 21 бал після одноразового внутрішньовенного введення 0,5 мг/кг кетаміну гідрохлориду у пацієнтів з депресією, чого не спостерігалось в контрольній групі пацієнтів, яким вводили плацебо [168].

Субанестезуючі дози кетаміну введені наївним щурам та мишам викликають антидепресивні ефекти у формі зменшення нерухливості в тесті вимушеного занурення без впливу на опорно-руховий апарат. Подібний ефект також спостерігався у тварин з депресією, викликаною м'яким стресом протягом 28 діб [169–171].

Особливої уваги заслуговують дані щодо здатності кетаміну попереджати розвиток LPS-індукованої депресоподібної поведінки [86]. Уведення кетаміну щурам лінії Wistar попереджало зниження інтересу до солодкого, яке очікували отримати під впливом 40-денного хронічного м'якого стресу [172]. Отже, очевидне значення глутаматергічної активності в розвитку депресії.

Глутамат також відіграє ключову роль у розвитку больових відчуттів. Як основний нейромедіатор первинних ноцицептивних імпульсів глутамат є необхідним учасником розвитку гіперчутливості та хронічного болю.

Відомо, що активація рецепторів NMDA та AMPA у периферичній нервовій системі бере участь у ноцицепції [173, 174]. Так, активація NMDA, AMPA та кайнатних рецепторів у задній лалі щурів призводить до механічної алодинії та гіпералгезії, які зменшувались після введення їх антагоністів [175].

Мозковий глутамат також забезпечує больову чутливість. Активація NMDA рецепторів у спинному мозку задіяна у більшості випадків патологічного запального болю [176]. Фармакологічна блокада глутаматних транспортерів у задньому розі спинного мозку збільшує позаклітинний глутамат, що призводить до механічної та термічної гіпералгезії [177]. Також блокада транспортеру глутамату збільшує кількість та тривалість активованих NMDA рецепторів [178]. Крім того, перев'язка спинномозкових нервів L5-L6 у щурів призводить до зниження на 70–90% захвату глутамату в іпсилатеральних дорзальних та вентральних рогах [179].

Тест хронічного стиснення на щурах продемонстрував зміну функціональної активності транспортеру глутамату. Встановлено, що одразу після операції розвивається стимулювальна активність глутамат-переносника з наступною (через декілька днів) тривалою інгібувальною активністю, що може пояснювати роль глутамату у переході від гострого до хронічного болю [180]. Блокада рецептора NMDA кетаміном у щурів попереджає депресоподібну поведінку, пов'язану

з невропатичним болем [146], а низькі дози кетаміну здатні моделювати невропатичний біль [181].

Ще одним механізмом зв'язку депресії, болю та хронічного запалення є порушення ефективного інгібувального впливу ГАМК. Зазвичай ГАМК у дорослому організмі чинить гальмівний вплив на нервову систему. Цей ефект опосередковується Na-K-Cl переносниками NKCC1 та KCC2 та залежить від їхнього співвідношення. У плода переважає NKCC1, що збільшує внутрішню концентрацію іонів хлору та призводить до деполяризації. Протягом дозрівання починає переважати переносник KCC2, який виводить іони хлору з клітини та сприяє гіперполяризації та інгібуванню активності нейронів. В умовах патології співвідношення NKCC1 та KCC2 можуть повернутись до незрілого стану, що збільшує збуджувальний ефект ГАМК та знижує його гальмівний вплив. Такі особливості патогенезу виявлено при неврологічній патології, зокрема, судомах [181, 182], шизофренії [183] та тривозі [184]. Вважається, що запалення також може сприяти реверсії співвідношення іонних переносників до такого, яке характерне для незрілого стану [185].

Інtrateкальне введення антагоністів ГАМК_A та ГАМК_B щурам призводить до механічної алодинії та термічної гіпералгезії, у той час як агоністи ГАМК_A та ГАМК_B мали зворотний ефект у моделі лігування спинномозкового нерву [186]. Однак ГАМК-ергічне пригнічення болю не є універсальним, позаяк в деяких дослідженнях не спостерігався будь-який його вплив [187].

ГАМК відіграє особливу роль в регуляції болю, індукованого через спинномозкові рефлекси периферичним запаленням. Експериментально індукований артрит шляхом ін'єкції каррагінану у колінний суглоб щурів призводить до значної активації спинномозкових рефлексів у медіальному суглобовому нерві, яка може бути пригнічена введенням GABA_A pop-NMDA антагоністів у поверхневій дорсальній роги спинного мозку. Тим не менш, антагоністи рецептора GABA_B та NMDA не мають будь-якого ефекту [188]. Крім того, блокада pop-NMDA-збуджувальних амінокислот та ГАМК-рецепторів також зменшує периферичне запалення [189, 190]. Висунуто гіпотезу про важливу роль ГАМК інтернейронів дорсального рогу у збільшенні антидромного збудження через дію збуджувальних амінокислот на pop-NMDA рецептори [188, 191]. Крім того, ГАМК у задньому розі спинного мозку також має важливе значення для наволоводопровідної сірої речовини, яка реалізує низхідне інгібування активності нейронів у задньому розі, позаяк цей вплив може бути заблокований антагонізмом ГАМК-рецепторів та гліцину [192, 193].

У патогенезі невропатичного та запального болю відіграє істотну роль котранспорт катіонів та хлориду у ГАМК нейронах. Вивчаючи його особливості, дійшли висновку, що гострі реакції на запальний біль реалізуються за рахунок механізмів трансляції (тобто зміни синтезу функціональних білків рибосомами на матричній РНК), у той час як транскрипційний вплив (зміни синтезу матричної РНК на молекулі ДНК) забезпечує перехід від гострого до хронічного болю.

Депресія та біль співіснують і є загальним прикладом кластеризації симптомів. Високий ступінь кластеризації між депресією і хронічним болем в осіб, які страждають від фізичної хвороби, не є випадковим. Загальні механізми, що лежать в їх основі, можуть бути відповідальні за таку кластеризацію.

Отже, запалення ініціює активацію кількох механізмів, які можуть спричинити перехід від хвороби до депресії та гострого до хронічного болю, у тому числі і за наявності СХТБ.

Клінічні парадигми за наявності вісцерального болю

Проекційний біль

Проекційний біль спостерігається часто, його ідентифікація має важливе значення для діагностики та лікування.

Проекція зазвичай соматична до соматичної або вісцеральна до соматичної. Однак немає пояснення, чому біль не може бути сприйнятий і в області органа, якщо ноцицептивний сигнал виникає із соматичної ділянки.

Аферентні волокна із вісцеральної та соматичної ділянок проекційного болю сходяться на тих самих проекційних нейронах другого порядку. Вищі центри, що приймають повідомлення від цих нейронів проекції, не можуть відокремити два можливі сайти походження ноцицептивного сигналу [74, 194]. Також існує гіпотеза, що вищі центри також не можуть відокремити реальний біль від уявного.

Гіпералгезія є підвищеною чутливістю до нормально болючих подразників. У пацієнтів, які перенесли ниркову кольку, часто спостерігається соматична гіпералгезія м'язів, навіть через рік. Біль від неболісних подразників (аллодінія) також може спостерігатися у певних осіб. Гіперестезія соматичної тканини пов'язаний із сечовими та жовчними кольками, синдромом подразненого кишечника та рецидивуючими інфекціями сечового міхура. Вважається, що біль при гіпералгезії пов'язана з центральною сенсibiliзацією конвергентних вісцеросоматичних нейронів. Центральна сенсibiliзація також стимулює еферентну активність, яка могла б пояснити трофічні зміни, які часто зустрічаються в соматичних тканинах.

М'язи та тазовий біль

У сечостатевих болючих синдромах причиною може бути болючість м'язів та тригерні точки як джерело болю. Велике значення в патогенезі цієї м'язової гіпералгезії відіграють центральні механізми.

Задіяні м'язи можуть бути частиною спинного, черевного або тазового комплексу м'язів. Також будуть залучені сусідні м'язи нижніх кінцівок та грудної клітки. Основні дослідження ролі нейрогенного запалення також з'ясували деякі важливі явища. Подразнення передміхурової залози, сечового міхура та м'язів тазового дна призводить до експресії C-fos-позитивних клітин у ЦНС, що передбачає поєднання аферентної інформації у центральних відділах нервової системи. У подальшому центральні зміни стають незалежними від периферичного входу, який їх ініціював [195].

Повторне або хронічне м'язове перевантаження може активувати тригерні точки у м'язі. Вони визначаються як надчутливі ділянки в напруженій смугі м'яза. Іншими критеріями тригерних точок є визнання болю як «звичного» та болю при розтягуванні м'яза. Крім болю тригерні точки заважають повному розслабленню м'яза, чим обмежують рухи. Біль внаслідок активації тригерних точок посилюється специфічними рухами і зменшується певними положеннями тіла. Біль посилюється тиском на тригерну точку (наприклад, біль, пов'язаний зі статевим актом). Біль також погіршується після тривалих або повторних скорочень (наприклад, біль, пов'язаний із сечовипусканням або дефекацією).

Крім тригерних точок може бути виявлено запалення прикріплених до кісток сухожиль і зв'язок (ентезит) та бурси (бурсит) [195]. М'яз зменшується по довжині, що призводить до обмежень, навіть коли він перебуває в розслабленому стані. Певні пози по-різному впливають на різні м'язи і, як наслідок, можуть посилити або зменшити біль. Стрес відіграє роль як ініціатора міалгії таза, так і як фактора підтримки. У результаті негативний сексуальний досвід також може мати додатковий ефект [45]. Зв'язок між м'язовою дисфункцією (особливо надмірною активністю) та тазовим болем був виявлений у кількох дослідженнях [196].

Ректальний біль, що лікується м'язовою терапією тазового дна, полегшується лише тоді, коли пацієнти навчаються розслабляти м'язи тазового дна [197, 198]. У переважній більшості (92,2%) чоловіків, які відвідували центр болю в таза, фіксували дисфункцію м'язів тазового дна. Цей висновок був вірним незалежно від ознак запалення (простатиту або циститу) [199], що підтверджено при хронічному простатиті [200] та при болісному сечовому міхурі [201]. Дисфункція тазового дна безпосередньо впливає на функцію тазових органів і навпаки. Обидві системи можуть виступати в якості основного сигналу до спинного мозку, в результаті каскад реакцій піднімається до ЦНС.

Сексуальність та біль

Патолофізіологічні фактори, такі, як втома, нудота і саме біль, можуть спричинити сексуальну дисфункцію. Ліки від болю (опіоїди та селективні інгібітори зворотного поглинання серотоніну) також можуть знизити лібідо [202] та затримати еякуляцію. Поряд із цим відомо, що збільшення частоти еякуляції не впливає на стан симптомів нижніх сечових шляхів, об'єм простати та максимальну швидкість сечовипускання [152]. Наявність тазового болю може збільшувати ризик розвитку ЕД незалежно від віку [203–205].

Незважаючи на те, що психічний розлад та порушення рівня якості QoL, пов'язані із захворюванням, можуть спричинювати сексуальну дисфункцію, яка спостерігається у пацієнтів із ПБС, наявність еректильних та еякуляторних порушень частіше пов'язана із симптомами, що свідчать про більш тяжке запалення [164].

Ці аргументи важливі для розуміння тісного зв'язку між СХТБ, порушеною сексуальністю, впливом на рівень якості та психологічними наслідками, включаючи депресію та очікування невдачі [27–30, 206, 207]. Сексуальна дисфункція посилює гнів, розчарування та депресію, що погіршує стосунки пацієнтів. Жінки-партнери чоловіків із сексуальною дисфункцією та депресією часто мають подібні симптоми, включаючи біль при статевому акті та депресивні симптоми. Чоловіки із СХТБ мають високий ризик розірвання сексуальних стосунків, депресії та суїцидального мислення [27, 208]. З іншого боку, чоловіки з БСП не відзначали значно зниженого сексуального задоволення порівняно з контролем [209].

Існує консенсус, що терапевтичні стратегії, які зменшують симптоми болю в області таза, мають значення стосовно змін у статевій функції. Також близькість та заняття сексом можуть принести позитивні враження, які зменшать біль. Важливу роль у цьому механізмі відіграє ЦНС.

Особливості розвитку окремих форм СХТБ

Больовий синдром простати

Хронічний простатит/синдром хронічного тазового болю є найбільш поширеним захворюванням простати. Етіологія і патогенез захворювання залишаються невирішеною проблемою сучасної урології.

Існує низка дискусійних питань, які потребують подальшого глибокого вивчення з використанням новітніх методичних підходів. Визнання того, що невідомо, чи наявна інфекція в ПЗ у хворих з клінічними симптомами, але без доведеної бактеріальної природи захворювання, є основним принципом сучасної класифікації простатитів, розробленої робочою групою Національного інституту здоров'я США (NIH/NIDDK; 1995/2000). Виділяють:

I. Гострий бактеріальний простатит (гострий запальний процес у ПЗ).

II. Хронічний бактеріальний простатит (рецидивний інфекційний запальний процес у ПЗ).

III. Хронічний абактеріальний простатит / синдром хронічного тазового болю ХАП/СХТБ:

- IIIA – запальний;
- IIIB – незапальний (простатодінія).

IV. Безсимптомний хронічний простатит (асимптомний інфекційний простатит).

В аналітичних оглядах літератури останнього часу розглядаються патофізіологічні механізми, які потенційно причетні до етіології ХАП. Висновки цих робіт свідчать, що:

- «Абактеріальний» простатит може бути інфекційним та бактеріальним. Визначення піоспермії сприяє виявленню запальних форм хронічного простатиту у частини пацієнтів. Однак кількість лейкоцитів, що за допомогою світлової мікроскопії знаходять у секреті простати, не корелює з гістологічними ознаками запалення ПЗ. Гістологічні ознаки запалення виявлені в 1/3 пацієнтів з клінічними ознаками СХТБ та у 3/4 пацієнтів без клінічних ознак СХТБ.
- Зниження рівня тестостерону чи, що більш ймовірно, розлад у механізмах, завдяки чому тестостерон попереджує запалення в простаті, спостерігається у частини хворих на СХТБ.
- Порушення функціонування нервової системи на місцевому рівні та в межах центральної нервової системи; збільшення фактора росту нервів (NGF) корелює із симптомами СХТБ.
- Перехресне реагування на екзогенні інфекційні антигени та ендогенні власні може бути причиною аутоімунного ураження ПЗ у хворих на СХТБ.
- Генетична схильність до ХАП може бути результатом поліморфізму ДНК на хромосомних ділянках, які регулюють продукцію цитокінів.

Синдром болісного сечового міхура

Початкове ураження сечового міхура, що призводить до ураження уретелію, нейрогенного запалення та болю, вважається причиною виникнення синдрому болісного сечового міхура. Однак він може бути локальним проявом системного розладу.

Експериментальна індукція СХТБ бактеріальними штамами з дефіцитом О-антигену підтверджує гіпотезу бактеріального походження [210].

Панцистит із супутніми периневральними запальними інфільтратами та збільшенням кількості тучних клітин є важливою частиною СБСМ [211], але мізерний при СБСМ без ураження [48, 83, 212, 213]. Результати цистоскопічного та біопсійного дослідження слизової оболонки як у СБСМ з ураженням, так і без ураження, відповідають дефектам шару уретеліального глікозаміноглікану (ГАГ), що може спричинити ураження підслизових структур шкідливими компонентами сечі [214–221] та відповідно цитотоксичному ефекту [222, 223]. Теоретичні та клінічні дослідження свідчать про вегетативну дисфункцію із симпатичним переважанням у пацієнтів з СБСМ [224, 225].

Синдром болю в мошонці

Часто біль мошонки не пов'язаний з якоюсь конкретною патологією. Біль відчувається в ячках, придатку яєчка або сім'явиносному протоці. Іліоінгвінальний, генітофеморальний і пудендальний нерви іннервують мошонку [120]. Будь-яка патологія чи втручання у зоні інервації або по ходу нервів може спричинити біль, сприйнятий у мошонці [121]. Можна описати дві особливі форми синдрому болю в мошонці. Перший – синдром болю в мошонці після вазектомії. Механізми ще недостатньо вивчені, і саме тому він вважа-

ється особливою формою болювого синдрому мошонки. Частота болю після вазектомії становить 2–20% серед усіх чоловіків, які перенесли вазектомію [228]. У чоловіків з болем після вазектомії 2–6% мають показник візуальної аналогової шкали (VAS) > 5 [229].

У великому когортному дослідженні (n=625) вірогідність болю в мошонці через півроку після вазектомії становила 14,7%. Середня ступінь болю за шкалою VAS становила 3,4/10. Зафіксовано, що 0,9% пацієнтів відчували досить сильний біль, який помітно впливав на їхнє повсякденне життя. У цій когорті використовували різні методики проведення вазектомії. Ризик болю після вазектомії був значно нижчим у групі безскальпельної вазектомії (11,7% проти групи скальпеля 18,8%) [225].

Друга особлива форма болю в мошонці – біль після операції з приводу грижі. Це сприймається як ускладнення операції, але про цей діагноз рідко повідомляється, або його називають хронічним болем. У дослідженнях, які згадували біль у мошонці, спостерігалася різниця в частоті між лапароскопічним та відкритим втручанням. Майже у всіх дослідженнях частота болю в мошонці була значно вищою при лапароскопічному, ніж при відкритому доступі [223, 226]. В одному конкретному дослідженні різниці не було через 1 рік, але через п'ять років у групі відкритої операції було набагато менше пацієнтів з болем у мошонці [227].

Пудендальна невралгія

Пудендальна невралгія – це найчастіше згадувана форма пошкодження нервів при СХТБ. Сприятливі розвитку пудендальної невралгії можуть анатомічні відхилення або тривала незначна травма (наприклад, тривале сидіння або їзда на велосипеді) [128, 129].

Пудендальний нерв може бути пошкоджений на рівні:

1. Грушоподібного м'яза. Наприклад, як частина піріформіс синдрому: в деяких випадках нерв може проходити через м'яз і, отже, потрапляти в пастку; або в інших випадках – стиснення викликає м'язова гіпертрофія або тривалий спазм.
2. Сакроспинальних/сакротуберальних зв'язок, що становить біля 42% випадків.
3. Каналу Алкока (медіально в межах фасції внутрішнього обтураторного м'яза), що становить 26% випадків.
4. Декількох рівнів – у 17% випадків.

Місце пошкодження визначає місце сприйняття болю та характер супутніх симптомів (наприклад, чим більше дистальне пошкодження, тим менше ймовірність залучення анальної ділянки).

Клінічна картина залежить від різних факторів. Є припущення, що чим молодший пацієнт, тим краще прогноз. По суті, чим швидше буде поставлений діагноз, як при будь-якій компресійній травмі нерва, тим краще прогноз. У вікових пацієнтів може виникнути більш затяжна проблема [130–132]. Шість із десяти випадків спостерігаються у жінок.

Пухлини у пресакральному просторі також можуть інвазувати пудендальний нерв. Крім того, можливе пошкодження під час операції з приводу пухлин тазових органів [133].

Отже, синдром хронічного тазового болю – поширена патологія зі складним патогенезом, найбільш успішне лікування якої на сьогодні можливе при мультидисциплінарному підході, що дозволить урахувати всі відомі особливості конкретного пацієнта.

Сведения об авторах

Горпинченко Игорь Иванович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а

Нуриманов Камиль Раисович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а.

E-mail: kn_1976@ukr.net

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(ОДНА АБО ДЕКІЛЬКА ПРАВИЛЬНИХ ВІДПОВІДЕЙ)

1. Синдром хронічного тазового болю – це:

- Будь-який біль у таза протягом 3 міс
- Хронічний больовий розлад неінфекційної природи, який характеризується тазовим або промежним болем протягом не менше ніж 3 міс
- Біль у таза запальної природи.

2. Психологічні симптоми СХТБ:

- Тривожність
- Катастрофізація мислення
- Депресія
- Хибна стратегія подолання болю
- Будь-які психологічні проблеми в сім'ї хворого на СХТБ.

3. Фактори ризику СХТБ:

- Генетична схильність
- Ендокринні фактори
- Психологічні проблеми
- Періодичні фізичні ураження тазових органів
- Статева орієнтація.

4. Ендокринні фактори ризику СХТБ:

- Гіпогонадизм
- Тиреотоксикоз
- Гіперкортицизм
- Підвищена вразливість до стресу.

5. Механізми, що задіяні у розвитку хронічного тазового болю:

- Механізми гострого болю, пов'язані із запаленням або інфекцією, які вражають соматичну або вісцеральну тканину
- Механізми хронічного болю, в яких задіяна ЦНС
- Реакції гіперчутливості I типу
- Емоційні, когнітивні, поведінкові та сексуальні реакції.

6. Види болю:

- Ноцицептивний
- Нейропатичний
- Нейропластичний
- Нейрохірургічний.

7. Сенсibiliзація до болю буває:

- Центральна і периферична
- Гостра і хронічна
- Інфекційна і неінфекційна
- Чоловіча і жіноча.

8. Поряд із терміном СХТБ використовують:

- Назви синдромів за кінцевим органом
- Хронічний абактеріальний простатит
- Астрологічні характеристики пацієнтів.

9. Поширеність симптомів простатиту становить:

- 1–14,2%
- 45–55,2%
- 90–95,2%.

10. Порушення обміну яких речовин бере участь у розвитку хронічного болю:

- Триптофан
- Глутамат
- Гамма-аміно-масляна кислота
- Піруват, оксалат, ортофосфат.

11. Пудендальний нерв може бути пошкоджений на рівні:

- Грушоподібного м'яза
- Сакроспінальних/сакротуберальних зв'язок
- Каналу Алкока
- Декількох рівнів
- Спинного мозку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Breivik H., et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*, 2006. 10: 287. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16095934>.
2. Kessler R.C. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication / Kessler R.C., Berglund P., Demler O., Jin R., Merikangas K.R., Walters E.E. // *Arch Gen Psychiatry*. – 2005. – N 62. – P. 593–602.
3. Institute of Medicine of the National Academies (2011) *Relieving pain in America: A blueprint for transforming prevention, care, education, and research*, The National Academies Press, Washington, DC.
4. Roberts R.O., et al. Low agreement between previous physician diagnosed prostatitis and national institutes of health chronic prostatitis symptom index pain measures. *J Urol*, 2004. 171: 279. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665894>
5. Krieger J.N., et al. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*, 2008. 31 Suppl 1: S85. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164907>
6. Mehik A., et al. Epidemiology of prostatitis in Finnish men: a population-based cross-sectional study. *BJU Int*, 2000. 86: 443. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10971269>
7. Bade J.J., et al. Interstitial cystitis in The Netherlands: prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. *J Urol*, 1995. 154: 2035. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10971269>
8. Burkman R.T. Chronic pelvic pain of bladder origin: epidemiology, pathogenesis and quality of life. *J Reprod Med*, 2004. 49: 225. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15088860>
9. Curhan G.C., et al. Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. *J Urol*, 1999. 161: 549. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915446>
10. Held P., et al., Interstitial Cystitis. In: *Epidemiology of interstitial cystitis*. Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ, eds. 1990, Springer Verlag: London.
11. Jones C., et al. Prevalence of interstitial cystitis in the United States. *Proc Am Urol Ass J Urol*, 1994. 151 (Suppl).
12. Leppilahti M., et al. Prevalence of clinically confirmed interstitial cystitis in women: a population based study in Finland. *J Urol*, 2005. 174: 581. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006902>
13. Oravisto K.J. Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn*, 1975. 64: 75. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/971677>
14. Parsons C.L., et al. Prevalence of interstitial cystitis in young women. *Urology*, 2004. 64: 866. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533465>
15. Roberts R.O., et al. Incidence of physician-diagnosed interstitial cystitis in Olmsted County: a community-based study. *BJU Int*, 2003. 91: 181. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12581000>
16. Temml C., et al. Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project. *Eur Urol*, 2007. 51: 803. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16979286>
17. Greenberg E., et al. Transurethral resection of Hunner's ulcer. *J Urol*, 1974. 111: 764. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4830879>
18. Hand J.R. Interstitial cystitis; report of 223 cases (204 women and 19 men). *J Urol*, 1949. 61: 291. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18111850>
19. Koziol J.A. Epidemiology of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am*, 1994. 21: 7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284848>
20. Barry M.J., et al. Overlap of different urological symptom complexes in a racially and ethnically diverse, community-based population of men and women. *BJU Int*, 2008. 101: 45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17868419>
21. Berry, S.H., et al. Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. *J Urol*, 2011. 186: 540. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21683389>
22. Song, Y., et al. Prevalence and correlates of painful bladder syndrome symptoms in Fuzhou Chinese women. *Neurourol Urodyn*, 2009. 28: 22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18671294>
23. Koziol, J.A., et al. Discrimination between the ulcerous and the nonulcerous forms of interstitial cystitis by noninvasive findings. *J Urol*, 1996. 155: 87.

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7490906>
24. Messing, E.M., et al. Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment. *Urology*, 1978. 12: 381.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/213864>
25. Parsons, C. Interstitial cystitis: clinical manifestations and diagnostic criteria in over 200 cases. *NeuroUrol Urodyn*, 1990. 9.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/nau.1930090302>
26. Peeker, R., et al. Toward a precise definition of interstitial cystitis: further evidence of differences in classic and nonulcer disease. *J Urol*, 2002. 167: 2470.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992059>
27. Berghuis, J.P., et al. Psychological and physical factors involved in chronic idiopathic prostatitis. *J Psychosom Res*, 1996. 41: 313.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8971661>
28. Jacobsen, S.J., et al. Frequency of sexual activity and prostatic health: fact or fairy tale? *Urology*, 2003. 61: 348.
29. Lee, S.W., et al. Adverse impact of sexual dysfunction in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, 2008. 71: 79.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242370>
30. Liang, C.Z., et al. Prevalence of sexual dysfunction in Chinese men with chronic prostatitis. *BJU Int*, 2004. 93: 568.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15008731>
31. Bartoletti, R., et al. Prevalence, incidence estimation, risk factors and characterization of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in urological hospital outpatients in Italy: results of a multicenter case-control observational study. *J Urol*, 2007. 178: 2411.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17937946>
32. Gonen, M., et al. Prevalence of premature ejaculation in Turkish men with chronic pelvic pain syndrome. *J Androl*, 2005. 26: 601.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16088036>
33. Mehik, A., et al. Fears, sexual disturbances and personality features in men with prostatitis: a population-based cross-sectional study in Finland. *BJU Int*, 2001. 88: 35.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11446842>
34. O'Leary, M.P., et al. A brief male sexual function inventory for urology. *Urology*, 1995. 46: 697.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7495124>
35. Weidner, W., et al. Acute bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: andrological implications. *Andrologia*, 2008. 40: 105.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18336460>
36. van Ophoven, A., et al. Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, sham controlled, double-blind trial. *J Urol*, 2006. 176: 1442.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952654>
37. Davis, S.N., Rosen, R.C., et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*, 1997. 49: 822.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187685>
38. Davis, S.N., et al. Sexual dysfunction and pelvic pain in men: a male sexual pain disorder? *J Sex Marital Ther*, 2009. 35: 182.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19360518>
39. Anderson, R.U., et al. Sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: improvement after trigger point release and paradoxical relaxation training. *J Urol*, 2006. 176: 1534.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952676>
40. Trinchieri, A., et al. Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Arch Ital Urol Androl*, 2007. 79: 67.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17695411>
41. Ambler, N., et al. Sexual difficulties of chronic pain patients. *Clin J Pain*, 2001. 17: 138.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11444715>
42. Krieger, J.N., et al. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA*, 1999. 282: 236.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10422990>
43. van de Merwe, J.P., et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol*, 2008. 53: 60.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17900797>
44. Longstreth, G.F., et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*, 2006. 130: 1480.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16678561>
45. Savidge, C.J., et al. Psychological aspects of chronic pelvic pain. *J Psychosom Res*, 1997. 42: 433.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9194016>
46. Anda, R.F., et al. The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2006. 256: 174.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16311898>
47. Raphael, K.G. Childhood abuse and pain in adulthood: more than a modest relationship? *Clin J Pain*, 2005. 21: 371.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11323150>
48. Raphael, K.G., et al. Childhood victimization and pain in adulthood: a prospective investigation. *Pain*, 2001. 92: 283.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11323150>
49. Tunitsky, E., et al. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis in twin sisters. *J Urol*, 2012. 187: 148.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20227820>
50. Vehof, J., et al. Shared genetic factors underlie chronic pain syndromes. *Pain*, 2014. 155: 1562.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24879916>
51. Roth, R.S., et al. Patient beliefs about pain diagnosis in chronic pelvic pain: relation to pain experience, mood and disability. *J Reprod Med*, 2011. 56: 123.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21542529>
52. Berman, S.M., et al. Reduced brainstem inhibition during anticipated pelvic visceral pain correlates with enhanced brain response to the visceral stimulus in women with irritable bowel syndrome. *J Neurosci*, 2008. 28: 349.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18184777>
53. Naliboff, B.D., et al. Clinical and Psychosocial Predictors of Urological Chronic Pelvic Pain Symptom Change in 1 Year: A Prospective Study from the MAPP Research Network. *J Urol*, 2017. 198: 848.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28528930>
54. Bajaj, P., et al. Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. *J Pain*, 2003. 4: 372.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14622679>
55. Berkley, K.J., et al. Don't dismiss dysmenorrhea! *Pain*, 2011. 152: 1940.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514053>
56. Chung, S.D., et al. Association between chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and anxiety disorder: a population-based study. *PLoS ONE [Electronic Resource]*, 2013. 8.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23691256>
57. Lathe, P., et al. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ*, 2006. 332: 749.
58. Nickel, J.C., et al. Childhood sexual trauma in women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a case control study. *Can Urol Assoc J*, 2011. 5: 410.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22154637>
59. Paras, M.L., et al. Sexual abuse and lifetime diagnosis of somatic disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2009. 302: 550.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19654389>
60. Campbell, R., et al. Gynecological health impact of sexual assault. *Res Nurs Health*, 2006. 29: 399.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16977640>
61. Hilden, M., et al. A history of sexual abuse and health: a Nordic multicentre study. *BJOG*, 2004. 111: 1121.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383115>
62. Leserman, J. Sexual abuse history: prevalence, health effects, mediators, and psychological treatment. *Psychosom Med*, 2005. 67: 906.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314595>
63. Hu, J.C., et al. The association of abuse and symptoms suggestive of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results from the Boston Area Community Health survey. *J Gen Intern Med*, 2007. 22: 1532.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17763912>
64. Linley, J.E., et al. Understanding inflammatory pain: ion channels contributing to acute and chronic nociception. *Pflugers Arch*, 2010. 459: 657.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20162302>
65. McMahon, S.B., et al. Visceral pain. *Br J Anaesth*, 1995. 75: 132.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7577247>
66. Nickel, J.C., et al. Prevalence and impact of bacteriuria and/or urinary tract infection in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*, 2010. 76: 799.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573386>
67. Tripp, D.A., et al. Sexual functioning, catastrophizing, depression, and pain, as predictors of quality of life in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*, 2009. 73: 987.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573386>
68. Tripp, D.A., et al. Catastrophizing and pain-contingent rest predict patient adjustment in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Pain*, 2006. 7: 697.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17018330>
69. Kutch, J.J., et al. Altered resting state neuromotor connectivity in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A MAPP: Research Network Neuroimaging Study. *Neuroimage Clin*, 2015. 8: 493.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26106574>
70. Abrams, P., et al. A new classification is needed for pelvic pain syndromes—are existing terminologies of spurious diagnostic authority bad for patients? *J Urol*, 2006. 175: 1989.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697782>
71. Baranowski, A.P., et al. Urogenital pain—time to accept a new approach to phenotyping and, as a consequence, management. *Eur Urol*, 2008. 53: 33.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17961909>
72. Hanno, P., et al. Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence. *NeuroUrol Urodyn*, 2010. 29: 191.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025029>
73. Yoon, B.I., et al. Clinical courses following acute bacterial prostatitis. *Prostate Int*, 2013. 1: 89.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24223408>
74. Giambardino, M.A., et al. Viscero-visceral hyperalgesia: characterization in different clinical models. *Pain*, 2010. 151: 307.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20638177>
75. Wesselmann, U., et al. Emerging Therapies and Novel Approaches to Visceral Pain. *Drug Discov Today Ther Strateg*, 2009. 6: 89.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21243067>
76. Pezet, S., et al. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci*, 2006. 29: 507.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16776595>
77. Cervero, F., et al. Understanding the signaling and transmission of visceral nociceptive events. *J Neurobiol*, 2004. 61: 45.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15362152>
78. Kobayashi, H., et al. Mechanism of pain generation for endometriosis-associated pelvic pain. *Arch Gynecol Obstet*, 2014. 289: 13.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24121693>
79. Langan, K.L., et al. Endometriosis: translation of molecular insights to management. *Minerva Endocrinol*, 2014. 39: 141.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25003227>
80. Nazif, O., et al. Neural upregulation in interstitial cystitis. *Urology*, 2007. 69: 24.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17462476>
81. Melzack, R., et al. Central neuroplasticity and pathological pain. *Ann N Y Acad Sci*, 2001. 933: 157.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12000018>
82. Rygh, L.J., et al. Cellular memory in spinal nociceptive circuitry. *Scand J Psychol*, 2002. 43: 153.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12004953>
83. Fulbright, R.K., et al. Functional MR imaging of regional brain activation associated with the affective experience of pain. *AJR Am J Roentgenol*, 2001. 177: 1205.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11641204>
84. Grace, V.M. Pitfalls of the medical paradigm in chronic

- pelvic pain. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2000. 14: 525.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10962640>
85. Sharpe, M., et al. «Unexplained» somatic symptoms, functional syndromes, and somatization: do we need a paradigm shift? *Ann Intern Med*, 2001. 134: 926.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11346330>
86. Malykhina, A.P. Neural mechanisms of pelvic organ cross-sensitization. *Neuroscience*, 2007. 149: 660.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17920206>
87. Sanford, M.T., et al. The role of environmental stress on lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol*, 2017. 27: 268.
88. Pontari M.A. CPRN Study G A case-control study of risk factors in men with chronic pelvic pain syndrome / Pontari M.A., McNaughton-Collins M., O'leary M.P. et al. // *B.J.U. Int.* – 2005. – N.96. – P. 559–565.
89. Rakoff-Nahoum S. Why cancer and inflammation? // *Yale J. Biol. Med.* – 2006. – N. 79. – P. 123–130.
90. Reyes-Gibby C.C. Pain, depression, and fatigue in community-dwelling adults with and without a history of cancer / Reyes-Gibby C.C., Aday L.A., Anderson K.O., Mendoza T.R., Cleeland C.S. // *J. Pain Symptom Manage.* – 2006. – N. 32. – P. 118–128
91. Mao J.J. Symptom burden among cancer survivors: impact of age and comorbidity / Mao J.J., Armstrong K., Bowman M.A., Xie S.X., Kadakia R., Farrar J.T. // *J. Am. Board Fam. Med.* – 2007. – N. 20. – P. 434–443.
92. Isik A. Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis / Isik A., Koca S.S., Ozturk A., Mermi O. // *Clin. Rheumatol.* – 2007. – N.26. – P. 872–878.
93. Fava M. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression / Fava M., Davidson K.G. // *Psychiatr. Clin. North. Am.* – 1996. – N. 19. – P. 179–200.
94. Kroenke K. Optimized antidepressant therapy and pain self-management in primary care patients with depression and musculoskeletal pain: a randomized controlled trial / Kroenke K., Bair M.J., Damush T.M., Wu J., Hoke S., Sutherland J., Tu W. // *J.A.M.A.* - 2009. – N. 301. – P. 2099–2110.
95. Hannestad J. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis / Hannestad J., DellaGioia N., Bloch M // *Neuropsychopharmacology.* – 2011. – N. 36. – P. 2452–2459.
96. Walker A. K. Neuroinflammation and Comorbidity of Pain and Depression / Walker A. K., Kavelaars A., Heijnen C. J., and Dantzer R. // *Pharmacol. Rev.* - 2014 – N. 66(1). – P. 80–101.
97. Banks W.A. Blood to brain transport of interleukin links the immune and central nervous systems / Banks W.A., Kastin A.J. // *Life Sci.* – 1991. – N. 48. – PL117–PL121.
98. Gutierrez E.G. Murine tumor necrosis factor alpha is transported from blood to brain in the mouse / Gutierrez E.G., Banks W.A., Kastin A.J. // *J. Neuroimmunol.* – 1993. – N. 47. – P. 169–176.
99. Banks W.A. Blood-brain barrier transport of cytokines: a mechanism for neuropathology // *Curr. Pharm. Des.* – 2005. – N. 11. – P. 973–984.
100. Watkins L.R. Cytokine-to-brain communication: a review & analysis of alternative mechanisms / Watkins L.R., Maier S.F., Goehler L.E. // *Life Sci.* - 1995. – N. 57. – P. 1011–1026.
101. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – N. 500. – P. 399–411.
102. Kent S. Sickness behavior as a new target for drug development / Kent S., Bluth R.M., Kelley K.W., Dantzer R. // *Trends Pharmacol. Sci.* - 1992. – N. 13. – P. 24–28.
103. Goehler L.E. Interleukin-1beta in immune cells of the abdominal vagus nerve: a link between the immune and nervous systems? / Goehler L.E., Gaykema R.P., Nguyen K.T., Lee J.E., Tilders F.J., Maier S.F., Watkins L.R. // *J. Neurosci.* – 1999. – N. 19. – P. 2799–2806.
104. Wan W. Differential induction of c-Fos immunoreactivity in hypothalamus and brain stem nuclei following central and peripheral administration of endotoxin / Wan W., Janz L., Vriend C.Y., Sorensen C.M., Greenberg A.H., Nance D.M. // *Brain Res. Bull.* – 1993. – N. 32. – P. 581–587.
105. Brady L.S. Systemic interleukin-1 induces early and late patterns of c-fos mRNA expression in brain / Brady L.S., Lynn A.B., Herkenham M., Gottesfeld Z. // *J. Neurosci.* – 1994. – N. 14. – P. 4951–4964.
106. Konsman J.P. Diffusion and action of intracerebroventricularly injected interleukin-1 in the CNS / Konsman J.P., Tridon V., Dantzer R. // *Neuroscience.* – 2000. – N. 101. – P. 957–967.
107. Maes M. Evidence for a systemic immune activation during depression: results of leukocyte enumeration by flow cytometry in conjunction with monoclonal antibody staining / Maes M., Lambrechts J., Bosmans E., Jacobs J., Suy E., Vandervorst C., de Jonckheere C., Minner B., Raus J. // *Psychol. Med.* – 1992. – N. 22. – P. 45–53.
108. Capuron L. Early depressive symptoms in cancer patients receiving interleukin 2 and/or interferon alfa-2b therapy / Capuron L., Ravaud A., Dantzer R. // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – N. 18. – P. 2143–2151
109. Raison C.L. Paroxetine for prevention of depressive symptoms induced by interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C / Raison C.L., Woolwine B.J., Demetrashvili M.F., Borisov A.S., Weinreb R., Staab J.P., Zajecka J.M., Bruno C.J., Henderson M.A., Reinus J.F., et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – 25. – P. 1163–1174.
110. Musselman D.L. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa / Musselman D.L., Lawson D.H., Gurnick J.F., Manatunga A.K., Penna S., Goodkin R.S., Greiner K., Nemeroff C.B., Miller A.H. // *N. Engl. J. Med.* 2001. – N. 344. – P. 961–966.
111. Capuron L. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy / Capuron L., Ravaud A., Neveu P.J., Miller A.H., Maes M., Dantzer R. // *Mol. Psychiatry.* – 2002. – N. 7. – P. 468–473.
112. Kent S. Effects of lipopolysaccharide on food-motivated behavior in the rat are not blocked by an interleukin-1 receptor antagonist / Kent S., Kelley K.W., Dantzer R. // *Neurosci. Lett.* – 1992. – N. 145. – P. 83–86.
113. Yirmiya R. Endotoxin produces a depressive-like episode in rats // *Brain Res.* – 1996. – N. 711. – P. 163–174.
114. O'Connor J.C. Interferon- γ and tumor necrosis factor- α mediate the upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to bacillus Calmette-Guérin / O'Connor J.C., André C., Wang Y., Lawson M.A., Szegedi S.S., Lestage J., Castanon N., Kelley K.W., Dantzer R. // *J. Neurosci.* – 2009. – N. 29. – P. 4200–4209.
115. O'Connor J.C. Induction of IDO by bacille Calmette-Guérin is responsible for development of murine depressive-like behavior / O'Connor J.C., Lawson M.A., André C., Briley E.M., Szegedi S.S., Lestage J., Castanon N., Herkenham M., Dantzer R., Kelley K.W. // *J. Immunol.* – 2009. – N. 182. – P. 3202–3212.
116. O'Connor J.C. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice / O'Connor J.C., Lawson M.A., André C., Moreau M., Lestage J., Castanon N., Kelley K.W., Dantzer R. // *Mol. Psychiatry.* – 2009. – N. 14. – P. 511–522.
117. Yirmiya R. Endotoxin produces a depressive-like episode in rats // *Brain Res.* – 1996. – N. 711. – P. 163–174.
118. Strike P.C. Mild acute inflammatory stimulation induces transient negative mood / Strike P.C., Wardle J., Steptoe A. // *J. Psychosom. Res.* – 2004. – N. 57. – P. 189–194.
119. Wright C.E. Acute inflammation and negative mood: mediation by cytokine activation / Wright C.E., Strike P.C., Brydon L., Steptoe A. // *Brain. Behav. Immun.* - 2005. N. 19. – P. 345–350.
120. Harrison N.A. Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity / Harrison N.A., Brydon L., Walker C., Gray M.A., Steptoe A., Critchley H.D. // *Biol. Psychiatry.* – 2009. – N. 66. – P. 407–414.
121. Reichenberg A., Yirmiya R., Schuld A., Kraus T., Haack M., Morag A., Pollmächer T. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2001. – N. 58. – P. 445–452.
122. Fu K.Y. Relationship between nociceptor activity, peripheral edema, spinal microglial activation and long-term hyperalgesia induced by formalin / Fu K.Y., Light A.R., Maixner W. // *Neuroscience.* – 2000. – N. 101. – P. 1127–1135.
123. Boyce-Rustay J.M. Animal models of acute and chronic inflammatory and nociceptive pain / Boyce-Rustay J.M., Honore P., Jarvis M.F. // *Methods Mol. Biol.* – 2010. – N. 617. – P. 41–55.
124. Wang L.X. Animal and cellular models of chronic pain // Wang L.X., Wang Z.J. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2003. – N. 55. – P. 949–965.
125. Tanga F.Y. The CNS role of Toll-like receptor 4 in innate neuroimmunity and painful neuropathy / Tanga F.Y., Nutile-McMenemy N., DeLeo J.A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – N. 102. – P. 5856–5861.
126. Oprea E. Involvement of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- α , IL-1 β , and IL-6 but not IL-8 in the development of heat hyperalgesia: effects on heat-evoked calcitonin gene-related peptide release from rat skin / Oprea E., Kress M. // *J. Neurosci.* – 2000. – N. 20. – P. 6289–6293.
127. Obreja O. IL-1 beta potentiates heat-activated currents in rat sensory neurons: involvement of IL-1R1, tyrosine kinase, and protein kinase C / Obreja O., Rathee P.K., Lips K.S., Distler C., Kress M. // *FASEB J.* – 2002. – N. 16. – P. 1497–1503.
128. Parada C.A. Tumor necrosis factor receptor type-1 in sensory neurons contributes to induction of chronic enhancement of inflammatory hyperalgesia in rat / Parada C.A., Yeh J.J., Joseph E.K., Levine J.D. // *Eur. J. Neurosci.* – 2003. – N. 17. – P. 1847–1852.
129. Shoskes D.A. Cytokine polymorphisms in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: association with diagnosis and treatment response / Shoskes D.A., Albakri Q., Thomas K., Cook D. // *J. Urol.* – 2002. – N. 168. – P. 331–335.
130. Uçeyler N. Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain / Ueyler N., Valenza R., Stock M., Schedel R., Sprotte G., Sommer C // *Arthritis Rheum.* – 2006. – N. 54. – P. 2656–2664.
131. Miller L.J. Interleukin-10 levels in seminal plasma: implications for chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome / Miller L.J., Fischer K.A., Goralsnick S.J., Litt M., Burleson J.A., Albertsen P., Kreutzer D.L. // *J. Urol.* – 2002. – N. 167. – P. 753–756.
132. Connor T.J. An assessment of the effects of central interleukin-1 β , -2, -6, and tumor necrosis factor- α administration on some behavioural, neurochemical, endocrine and immune parameters in the rat / Connor T.J., Song C., Leonard B.E., Merali Z., Anisman H. // *Neurosci.* – 1998. – N. 84. – P. 923–933
133. Palin K. Tumor necrosis factor- α -induced sickness behavior is impaired by central administration of an inhibitor of c-jun N-terminal kinase / Palin K., McCusker R.H., Strle K., Moos F., Dantzer R., Kelley K.W. // *Psychopharmacology.* – 2008. – N. 197. – P. 629–635.
134. Fu X. Central administration of lipopolysaccharide induces depressive-like behavior in vivo and activates brain indoleamine 2,3-dioxygenase in murine organotypic hippocampal slice cultures / Fu X., Zunich S.M., O'Connor J.C., Kavelaars A., Dantzer R., Kelley K.W. // *J. Neuroinflammation.* – 2010. – N. 7. – P. 43.
135. Kent S. Different receptor mechanisms mediate the pyrogenic and behavioral effects of interleukin 1 / Kent S., Bluthé R.M., Dantzer R., Hardwick A.J., Kelley K.W., Rothwell N.J., Vannice J.L. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1992. – N. 89. – P. 9117–9120.
136. Kent S. Effects of lipopolysaccharide on food-motivated behavior in the rat are not blocked by an interleukin-1 receptor antagonist / Kent S., Kelley K.W., Dantzer R. // *Neurosci. Lett.* – 1992. – N. 145. – P. 83–86.
137. Bluthé R.M. Role of IL-6 in cytokine-induced sickness behavior: a study with IL-6 deficient mice / Bluthé R.M., Michaud B., Poli V., Dantzer R. // *Physiol. Behav.* 2000. – 70. – P. 367–373.
138. Backonja M.M. Altered cytokine levels in the blood and cerebrospinal fluid of chronic pain patients / Backonja M.M., Coe C.L., Muller D.A., Schell K. // *J. Neuroimmunol.* – 2008. – N. 195. – P. 157–163.
139. Lu Y., Zhu L., Gao Y.J. Pain-related aversion induces

- astrocytic reaction and proinflammatory cytokine expression in the anterior cingulate cortex in rats // *Brain Res. Bull.* - 2011. - N. 84. - P. 178-182.
140. Johansen J.P., Fields H.L., Manning B.H. The affective component of pain in rodents: direct evidence for a contribution of the anterior cingulate cortex // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2001. - N. 98. - P. 8077-8082.
141. Vroon A., Heijnen C.J., Kavelaars A. GRK2s and arrestins: regulators of migration and inflammation // *J. Leukoc. Biol.* - 2006. - N.80. - P. 1214-1221.
142. Matuzany-Ruban A., Golan M., Miroshnik N., Schreiber G., Avissar S. Normalization of GRK22 protein and mRNA measures in patients with depression predict response to antidepressants // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* - 2010. N.13. - P. 83-91.
143. García-Sevilla J.A., Alvaro-Bartolomé M., Díez-Alarcia R., Ramos-Miguel A., Puigdemont D., Pérez V., Alvarez E., Meana J.J. Reduced platelet G protein-coupled receptor kinase 2 in major depressive disorder: antidepressant treatment-induced upregulation of GRK22 protein discriminates between responder and non-responder patients // *Eur. Neuropsychopharmacol.* - 2010. - N.20. - P. 721-730.
144. Willemen H.L., Eijkelkamp N., Wang H., Dantzer R., Dorn G.W., 2nd, Kelley K.W., Heijnen C.J., Kavelaars A. Microglial/macrophage GRK22 determines duration of peripheral IL-1 β -induced hyperalgesia: contribution of spinal cord CX3CR1, p38 and IL-1 signaling // *Pain.* - 2010. - N. 150. - P. 550-560.
145. Eijkelkamp N., Heijnen C.J., Willemen H.L., Deumens R., Joosten E.A., Kleibeuker W., den Hartog I.J., van Velthoven C.T., Nijboer C., Nassar M.A., et al. GRK22: a novel cell-specific regulator of severity and duration of inflammatory pain // *J. Neurosci.* - 2010. - N. 30. - P. 2138-2149.
146. Wang H., Heijnen C.J., Eijkelkamp N., Garza Carbajal A., Schedlowski M., Kelley K.W., Dantzer R., Kavelaars A. GRK22 in sensory neurons regulates epinephrine-induced signalling and duration of mechanical hyperalgesia // *Pain.* - 2011. - N. 152. - P. 1649-1658.
147. Lombardi M.S., Kavelaars A., Schedlowski M., Bijlsma J.W.J., Okihara K.L., Van de Pol M., Ochsmann S., Pawlak C., Schmidt R.E., Heijnen C.J. Decreased expression and activity of G-protein-coupled receptor kinases in peripheral blood mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis // *FASEB.* - 1999. - N. 13. P. 715-725
148. Kleibeuker W., Gabay E., Kavelaars A., Zijlstra J., Wolf G., Ziv N., Yirmiya R., Shavit Y., Tal M., Heijnen C.J. // IL-1 beta signaling is required for mechanical allodynia induced by nerve injury and for the ensuing reduction in spinal cord neuronal GRK22 // *Brain. Behav. Immun.* - N. 22. - P. 200-208.
149. Maes M., Meltzer H.Y., Scharpé S., Bosmans E., Suy E., De Meester I., Calabrese J., Cosyns P. Relationships between lower plasma L-tryptophan levels and immune-inflammatory variables in depression // *Psychiatry Res.* - 1993. - N. 49. - P. 151-165.
150. Maes M., Minner B., Suy E. The relationships between the availability of L-tryptophan to the brain, the spontaneous HPA-axis activity, and the HPA-axis responses to dexamethasone in depressed patients // *J. Amino. Acids.* - 1991. - N. 1. - P.57-65.
151. Maes M., Schotte C., D'Hondt P., Claes M., Vandewoude M., Scharpe S., Cosyns P. Biological heterogeneity of melancholia: results of pattern recognition methods // *J. Psychiatr. Res.* - 1991. - N. 25. - P. 95-108.
152. Moore P., Landolt H.P., Seifritz E., Clark C., Bhatti T., Kelsø J., Rapaport M., Gillin J.C. Clinical and physiological consequences of rapid tryptophan depletion // *Neuropsychopharmacology.* - 2000. - N. 23. - P.601-622.
153. Van der Does A.J. The effects of tryptophan depletion on mood and psychiatric symptoms // *J. Affect. Disord.* - 2001. - N. 64. - P. 107-119.
154. Kwidzinski E., Bechmann I. IDO expression in the brain: a double-edged sword // *J. Mol. Med. (Berl).* - 2007. - N. 85. - P. 1351-1359.
155. Guillemín .G.J., Smythe G., Takikawa O., Brew B.J. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase and production of quinolinic acid by human microglia, astrocytes, and neurons // *Glia.* - 2005. - N. 49. - P. 15-23.
156. Heyes M.P., Achim C.L., Wiley C.A., Major E.O., Saito K., Markey S.P. Human microglia convert L-tryptophan into the neurotoxin quinolinic acid // *Biochem J.* - 1996. - N. 320. - P. 595-597.
157. Capuron L., Neurauder G., Musselman D.L., Lawson D.H., Nemeroff C.B., Fuchs D., Miller A.H. Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism: relationship to depression and paroxetine treatment // *Biol. Psychiatry.* - 2003. - N. 54. - P. 906-914.
158. Wichers M.C., Koek G.H., Robaey G., Verkerk R., Scharpé S., Maes M. IDO and interferon-a-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity // *Mol. Psychiatry.* - 2005. - N. 10. - P. 538-544.
159. Raison C.L., Dantzer R., Kelley K.W., Lawson M.A., Woolwine B.J., Vogt G., Spivey J.R., Saito K., Miller A.H. CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenes during immune stimulation with IFN- α : relationship to CNS immune responses and depression // *Mol. Psychiatry.* - 2010. - N. 15. - P. 393-403.
160. O'Connor J.C., Lawson M.A., André C., Briley E.M., Szegedi S.S., Lestage J., Castanon N., Herkenham M., Dantzer R., Kelley K.W. Induction of IDO by bacille Calmette-Guérin is responsible for development of murine depressive-like behavior // *J. Immunol.* - 2009. - N. 182. - P.3202-3212.
161. O'Connor J.C., André C., Wang Y., Lawson M.A., Szegedi S.S., Lestage J., Castanon N., Kelley K.W., Dantzer R. Interferon- γ and tumor necrosis factor- α mediate the upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to bacillus Calmette-Guérin // *J. Neurosci.* - 2009. - N. 29. - P. 4200-4209.
162. O'Connor J.C., Lawson M.A., André C., Moreau M., Lestage J., Castanon N., Kelley K.W., Dantzer R. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice // *Mol. Psychiatry.* - 2009. - N. 14. - P. 511-522.
163. Walker A.K., Budac D.P., Bisulco S., Lee A.W., Smith R.A., Beenders B., Kelley K.W., Dantzer R. NMDA receptor blockade by ketamine abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in C57BL/6J mice // *Neuropsychopharmacology.* - 2013. - N. 38. - P. 1609-1616.
164. Funakoshi H., Kanai M., Nakamura T. Modulation of Tryptophan Metabolism, Promotion of Neurogenesis and Alteration of Anxiety-Related Behavior in Tryptophan 2,3-Dioxygenase-Deficient Mice // *Int. J. Tryptophan Res.* - 2011. - N. 4. - P. 7-18.
165. Mitani H., Shirayama Y., Yamada T., Maeda K., Ashby C.R., Jr, Kawahara R. Correlation between plasma levels of glutamate, alanine and serine with severity of depression // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* - 2006. - N. 30. - P. 1155-1158.
166. Chourbaji S., Vogt M.A., Fumagalli F., Sohr R., Frasca A., Brandwein C., Hörtnagl H., Riva M.A., Sprengel R., Gass P. AMPA receptor subunit 1 (GluR-A) knockout mice model the glutamate hypothesis of depression // *FASEB J.* - 2008. - N. 22. - P. 3129-3134.
167. Michael-Titus A., Bains S., Jeette J., Whelpton R. Imipramine and phenelzine decrease glutamate overflow in the prefrontal cortex - a possible mechanism of neuroprotection in major depression // *Neurosci.* - 2000. - N. 100. - P. 681-684.
168. Berman R.M., Cappiello A., Anand A., Oren D.A., Heninger G.R., Charney D.S., Krystal J.H. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients // *Biol. Psychiatry.* - 2000. - N. 47. - P. 351-354.
169. Garcia L.S., Comim C.M., Valvassori S.S., Réus G.Z., Barbosa L.M., Andreazza A.C., Stertz L., Fries G.R., Gavioli E.C., Kapczinski F. et al. Acute administration of ketamine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases BDNF levels in the rat hippocampus // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* - 2008. - N. 32. - P. 140-144.
170. Réus G.Z., Stringari R.B., Ribeiro K.F., Ferraro A.K., Vitto M.F., Cesconetto P., Souza C.T., Quevedo J. Ketamine plus imipramine treatment induces antidepressant-like behavior and increases CREB and BDNF protein levels and PKA and PKC phosphorylation in rat brain // *Behav. Brain Res.* - 2011. - N. 221. - P. 166-171.
171. Autry A.E., Adachi M., Nosyreva E., Na E.S., Los M.F., Cheng P.F., Kavalali E.T., Monteggia L.M. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses // *Nature.* - 2011. - N. 475. - P. 91-95.
172. Garcia L.S., Comim C.M., Valvassori S.S., Rus G.Z., Stertz L., Kapczinski F., Gavioli E.C., Quevedo J. Ketamine treatment reverses behavioral and physiological alterations induced by chronic mild stress in rats // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* - 2009. - N. 33. - P. 450-455.
173. Jackson D.L., Graff C.B., Richardson J.D., Hargreaves K.M. Glutamate participates in the peripheral modulation of thermal hyperalgesia in rats // *Eur. J. Pharmacol.* - 1995. - N. 284. - P. 321-325.
174. Cairns B.E., Sessle B.J., Hu J.W. Evidence that excitatory amino acid receptors within the temporomandibular joint region are involved in the reflex activation of the jaw muscles // *J. Neurosci.* - 1998. - N. 8. - P. 8056-8064.
175. Zhou S., Bonasera L., Carlton S.M. Peripheral administration of NMDA, AMPA or KA results in pain behaviors in rats // *Neuroreport.* - 1996. - N. 7. - P. 895-900.
176. Ren K., Dubner R. Pain facilitation and activity-dependent plasticity in pain modulatory circuitry: role of BDNF-TrkB signaling and NMDA receptors // *Mol. Neurobiol.* - 2007. - N. 35. - P. 224-235.
177. Liaw W.-J., Stephens R.L., Jr, Binns B.C., Chu Y., Sepkuty J.P., Johns R.A., Rothstein J.D., Tao Y.X. Spinal glutamate uptake is critical for maintaining normal sensory transmission in rat spinal cord // *Pain.* - 2005. - N. 115. - P. 60-70.
178. Nie H., Weng H.R. Glutamate transporters prevent excessive activation of NMDA receptors and extrasynaptic glutamate spillover in the spinal dorsal horn // *J. Neurophysiol.* - 2009. - N. 101. - P. 2041-2051.
179. Binns B.C., Huang Y., Goetti V.M., Hackshaw K.V., Stephens R.L., Jr. Glutamate uptake is attenuated in spinal deep dorsal and ventral horn in the rat spinal nerve ligation model // *Brain Res.* - N. 1041. - P. 38-47.
180. Sung B., Lim G., Mao J. Altered expression and uptake activity of spinal glutamate transporters after nerve injury contribute to the pathogenesis of neuropathic pain in rats // *J. Neurosci.* - 2003. - N. 23. - P. 2899-2910.
181. Kahle K.T., Staley K.J., Nahed B.V., Gamba G., Hebert S.C., Lifton R.P., Mount D.B. Roles of the cation-chloride cotransporters in neurological disease // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* - 2008. - N. 4. - P. 490-503.
182. Huang X., McMahon J., Yang J., Shin D., Huang Y. Rapamycin down-regulates KCCL2 expression and increases seizure susceptibility to convulsants in immature rats // *Neuroscience.* - 2012. - N. 219. - P. 33-47.
183. Kalkman H.O. Alterations in the expression of neuronal chloride transporters may contribute to schizophrenia // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* - 2011. - N. 35. - P. 410-414.
184. Krystal A.D., Sutherland J., Hochman D.W. Loop diuretics have anxiolytic effects in rat models of conditioned anxiety // *PLoS ONE.* - 2012. - N. 7. - e35417.
185. Li Y.Q., Li H., Wei J., Qu L., Wu L.A. Expression changes of K⁺-Cl⁻ co-transporter 2 and Na⁺-K⁺-Cl⁻ co-transporter 1 in mouse trigeminal subnucleus caudalis following pulpal inflammation // *Brain Res. Bull.* - 2010. - N. 81. - P. 561-564.
186. Malan T., Mata H., Porreca F. Spinal GABA and GABAB receptor pharmacology in a rat model of neuropathic pain // *Anesthesiol.* - 2002. - N. 96. - P. 1161-1167.
187. Polgár E., Hughes D.I., Riddell J.S., Maxwell D.J., Puskár Z., Todd A.J. Selective loss of spinal GABAergic or glycinergic neurons is not necessary for development of thermal hyperalgesia in the chronic constriction injury model of neuropathic pain // *Pain.* - 2003. - N. 104. - P. 229-239.
188. Rees H., Sluka K.A., Westlund K.N., Willis W.D. The role of glutamate and GABA receptors in the generation of dorsal root reflexes by acute arthritis in the anesthetized rat // *J. Physiol.* - 1995. - N. 484. - P. 437-445.
189. Sluka K.A., Westlund K.N. Centrally administered non-NMDA but not NMDA receptor antagonists block peripheral

- knee joint inflammation // *Pain*. - 1993. - N. 55. - P.217-225.
190. Sluka K.A., Willis W.D., Westlund K.N. Joint inflammation and hyperalgesia are reduced by spinal bicuculline // *Neuroreport*. - 1993. - N. 5. - P. 109-112.
191. Willis W.D., Jr Dorsal root potentials and dorsal root reflexes: a double-edged sword // *Exp. Brain Res.* - 1999. - N. 124. - P. 395-421.
192. Lin Q., Peng Y., Willis W.D. Glycine and GABA antagonists reduce the inhibition of primate spinothalamic tract neurons produced by stimulation in periaqueductal gray // *Brain Res.* - 1994. - N. 654. - P.286-302.
193. Peng Y.B., Lin Q., Willis W.D. Effects of GABA and glycine receptor antagonists on the activity and PAG-induced inhibition of rat dorsal horn neurons // *Brain Res.* - 1996. - N. 736. - P. 189-201.
194. Vecchiet, L., et al. Referred Muscle Pain: Clinical and Pathophysiologic Aspects. *Curr Rev Pain*, 1999. 3: 489. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10998708>
195. Slocumb, J.C. Neurological factors in chronic pelvic pain: trigger points and the abdominal pelvic pain syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 1984. 149: 536. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6234807>
196. Loving, S., et al. Pelvic floor muscle dysfunctions are prevalent in female chronic pelvic pain: A cross-sectional population-based study. *Eur J Pain*, 2014. 18: 1259. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24700500>
197. Chiarioni, G., et al. Biofeedback is superior to electrogalvanic stimulation and massage for treatment of levator ani syndrome. *Gastroenterology*, 2010. 138: 1321. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20044997>
198. Rao S.S., et al. ANMS-ESNM position paper and consensus guidelines on biofeedback therapy for anorectal disorders. *Neurogastroenterol Motil*, 2015. 27: 594. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25828100>
199. Zermann, D., et al. Chronic prostatitis: a myofascial pain syndrome? *Infect Urol*, 1999. 12: 84. <https://www.prostatitis.org/myofascial.html>
200. Shoskes, D.A., et al. Muscle tenderness in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: the chronic prostatitis cohort study. *J Urol*, 2008. 179: 556. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082223>
201. Peters, K.M., et al. Prevalence of pelvic floor dysfunction in patients with interstitial cystitis. *Urology*, 2007. 70: 16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10688040>
202. Fleming, M., et al. Sexuality and chronic pain. *J Sex Educ Ther*, 2001. 26: 204. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7230895>
203. Maruta, T., et al. Chronic pain patients and spouses: marital and sexual adjustment. *Mayo Clin Proc*, 1981. 56: 307. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7230895>
204. Muller, A., et al. Sexual dysfunction in the patient with prostatitis. *Curr Opin Urol*, 2005. 15: 404. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16205492>
205. Chen, X., et al. The effect of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) on erectile function: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 2015. 10 (10) (no pagination). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26509575>
206. Tripp, D.A., et al. Prevalence, symptom impact and predictors of chronic prostatitis-like symptoms in Canadian males aged 16-19 years. *BJU Int*, 2009. 103: 1080. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007369>
207. Pereira, R., et al. Sexual Functioning and Cognitions During Sexual Activity in Men With Genital Pain: A Comparative Study. *J Sex Marital Ther*, 2016. 42: 602. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26548315>
208. Muller, A., et al. Sexual dysfunction in the patient with prostatitis. *Curr Opin Urol*, 2005. 15: 404. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16205492>
209. Smith, K.B., et al. Sexual and relationship functioning in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and their partners. *Arch Sex Behav*, 2007. 36: 301. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17186130>
210. Rudick, C.N., et al. O-antigen modulates infection-induced pain states. *PLoS One*, 2012. 7: e41273. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22899994>
211. Richter, B., et al. YKL-40 and mast cells are associated with detrusor fibrosis in patients diagnosed with bladder pain syndrome/interstitial cystitis according to the 2008 criteria of the European Society for the Study of Interstitial Cystitis. *Histopathology*, 2010. 57: 371. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20840668>
212. Dundore, P.A., et al. Mast cell counts are not useful in the diagnosis of nonulcerative interstitial cystitis. *J Urol*, 1996. 155: 885. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583599>
213. Peecker, R., et al. Recruitment, distribution and phenotypes of mast cells in interstitial cystitis. *J Urol*, 2000. 163: 1009. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10688040>
214. Anderstrom, C.R., et al. Scanning electron microscopic findings in interstitial cystitis. *Br J Urol*, 1989. 63: 270. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2702424>
215. Johansson, S.L., et al. Clinical features and spectrum of light microscopic changes in interstitial cystitis. *J Urol*, 1990. 143: 1118. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2342171>
216. Lin, X.C., et al. Caveolin-1 may participate in the pathogenesis of bladder pain syndrome/ interstitial cystitis. *Urol Int*, 2011. 86: 334. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21335944>
217. Logadottir, Y.R., et al. Intravesical nitric oxide production discriminates between classic and nonulcer interstitial cystitis. *J Urol*, 2004. 171: 1148. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767289>
218. Lokeshwar, V.B., et al. Urinary uronate and sulfated glycosaminoglycan levels: markers for interstitial cystitis severity. *J Urol*, 2005. 174: 344. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947687>
219. Parsons, C.L., et al. Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis). *J Urol*, 1991. 145: 732. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2005689>
220. Parsons, C.L., et al. Successful therapy of interstitial cystitis with pentosanpolysulfate. *J Urol*, 1987. 138: 513. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2442417>
221. Sanchez-Freire, V., et al. Acid-sensing channels in human bladder: expression, function and alterations during bladder pain syndrome. *J Urol*, 2011. 186: 1509. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21855903>
222. Hang, L., et al. Cytokine repertoire of epithelial cells lining the human urinary tract. *J Urol*, 1998. 159: 2185. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598567>
223. Parsons, C.L., et al. Cyto-injury factors in urine: a possible mechanism for the development of interstitial cystitis. *J Urol*, 2000. 164: 1381. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992419>
224. Chelimsky, G., et al. Autonomic Testing in Women with Chronic Pelvic Pain. *J Urol*, 2016. 196: 429. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27026035>
225. Charrua, A., et al. Can the adrenergic system be implicated in the pathophysiology of bladder pain syndrome/ interstitial cystitis? A clinical and experimental study. *Neurourol Urodyn*, 2015. 34: 489. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24375689>

Статья поступила в редакцию 23.12.2019