

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ, НАУКИ
И ИННОВАЦИЙ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАНА**

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**О.А. Якубова
ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ
ДЕВУШЕК ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ДИСМНОРЕЕ
монография**

Андижан – 2025

УДК:616-071+ 616-08+618.17.175

Автор:

**Якубова Олтиной Абдуганиевна – доктор медицинских наук, доцент.
Заведующая кафедрой Акушерства-гинекологии, ортопедии-травматологии, нейрохирургии Факультета Усовершенствования и переподготовки врачей Андижанского государственного медицинского института**

Рецензенты:

**Д.Б. Асранкулова – доктор медицинских наук, профессор.
Д.Р. Худоярова – доктор медицинских наук, профессор.**

**О.А.Якубова
ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ
ДЕВУШЕК ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ДИСМНОРЕЕ
Монография**

Монография посвящается актуальной проблеме в гинекологии. Излагаются вопросы этиологии, патогенеза, клиники и дифференцированные подходы к диагностике первичной дисменореи на современном этапе. Значительное внимание уделено особенностям клинической симптоматики и лечению первичной дисменореи различной степени тяжести в зависимости от наличия критериев недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Монография имеет важную научную и практическую ценность.

Данная монография рекомендована к печати научным советом Андижанского государственного медицинского института от _____ . Протокол № _____ .

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ	– визуально-аналоговая шкала
ВИ	– вегетативный индекс
ДД	– диастолическое давление
ДМПП	– дефект межпредсердной перегородки
ДСТ	– дисплазия соединительной ткани
КОК	– комбинированные оральные контрацептивы
МКБ	– международная классификация болезней
нДСТ	– недифференцированная дисплазия соединительной ткани
НЛФ	– недостаточность лютеиновой фазы
НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства
НЦД	– нейроциркуляторная дистония
ОП	– оксипролин
ПГ	– простагландин
ПГЕ ₂ б	– простагландин Е два альфа
ПГF ₂ б	– простагландин эф два альфа
РЭГ	– реоэнцефалография
ССС	– сердечно-сосудистая система
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭЭГ	– электроэнцефалография
ПД	– первичная дисменорея
ЦНС	– центральная нервная система
ВНС	– вегетативная нервная система
АТФ	– аденозинтрифосфорная кислота

ПРЕДИСЛОВИЕ

Во всем мире одним из факторов, ухудшающих качество жизни девочек и девушек-подростков, считается болевой синдром, сопровождающий физиологический процесс - менструацию. По данным ВОЗ, распространенность менструального болевого синдрома в структуре подростковой гинекологической патологии крайне высока, при этом около 15% из них характеризуют менструальные боли как мучительные. Первичная дисменорея (ПД) – болезненные менструации у девушек до 18 лет при отсутствии тазовой патологии являются общим и часто истощающим гинекологическим страданием независимо от возраста или национальности. Несмотря на высокую распространенность, первичная дисменорея у девушек часто плохо диагностируется и даже игнорируется медицинскими работниками и самими девушками и их матерями, которые могут принять болезненные менструации как нормальную часть менструального цикла.

В мировой практике на сегодняшний день, несмотря на приведенные результаты работ по изучению первичной дисменореи у девушек, одним из фундаментальных механизмов, поддерживающих гомеостаз и регулирование деятельности репродуктивной системы, является гормональный обмен и состояние соединительной ткани. При возникновении патологической ситуации в организме растущего организма женского пола происходит формирование патологических состояний органов и тканей в виде диспластических проявлений со стороны соединительной ткани. Установлено большое разнообразие клинических критериев выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ), но особенности метаболизма соединительной ткани пока ещё неясны. Их установление позволит глубже понять патогенез ПД и создать новые терапевтические и профилактические подходы к лечению болезненных менструаций у девушек.

На сегодняшний день выяснение особенностей метаболизма соединительной ткани и раннее выявление его нарушений может составить основу профилактики формирования и прогрессирования многих хронических со-

стояний у девочек, вступающих в подростковый период. Более детальное изучение роли факторов риска формирования ПД, позволит разработать ранний диагностический алгоритм и оптимальное лечение.

Научные исследования, направленные на изучение механизмов развития первичной дисменореи и установления этиопатогенетических механизмов позволили получить ряд научных, практических результатов изучения патогенеза первичной дисменореи. Исследователями Скандинавского университета доказано, что перепроизводство маточных простагландинов, приводит к локальному эффекту болезненных маточных сокращений, а также к появлению системных симптомов, которые часто сопровождают дисменорею, в том числе тошнота, рвота, диарея (Dawood M. Y. 2006). Полученные результаты в университете Австралии в дополнение к множеству клинических испытаний подтвердили, что использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) для лечения дисменореи через подавление простагландинов демонстрируют эффективное облегчение рецидивирующей менструальной боли (Iacovides S. и соавт., 2014). Учеными из Мексики у пациенток, не реагирующих на прием НПВС или непереносящих их, оральные контрацептивы часто используются в качестве терапии второй линии (Espin Lopez L. и соавт., 2010). Исследования, связанные с патологией пубертатного периода, являются одними из приоритетных направлений в современной первичной гинекологии. Открытие ДСТ и полиэтиологичность её проявлений явилось пусковым фактором для более глубокого исследования на патогенетическом уровне и у девушек с первичной дисменореей на примере Андиганского региона. На сегодняшний день, разработка новых методов лечения данной нозологии волнует специалистов многих стран, так как в последние годы, не смотря на применяемые общепринятые методы лечения, частота первичной дисменореи у девушек показали значимый экономический рост. Обычное явление для этого заболевания – пропуски работы или учебных занятий. Хотя бы однажды делали это из-за дисменореи 13-51% женщин, для 5-14% женщин это нередкое явление. В Америке от первичной дисменореи по-

сле полового созревания страдают 50% женщин, и вследствие невыхода на работу, более раннего ухода или опоздания на несколько часов по причине очень плохого самочувствия ежегодно теряется 600 миллионов рабочих часов, что в денежном исчислении стоит казне 2 миллиарда долларов в год. На современном этапе показано, что лечение ПД с применением данных методов лечения важно, не только для профилактики осложнений данной патологии, но и для внесения существенного вклада в экономический сектор.

Несмотря на то, что изучению дисменореи посвящено большое число исследований, показатели распространенности первичной дисменореи в ряде стран, в том числе в Скандинавии, Новой Зеландии, Южной Африке остаются на высоком уровне (Arendt -Nielsen L., 2014; Iacovides S., 2014; Marjoribanks J. 2003). По данным Межевитинова Е.А. и соавт., 2017, в России частота ПД достигает 90%. Основными причинами данной патологии являются большое количество неблагоприятных факторов, действующих в антенатальном, детском и подростковом периодах (Proctor M., 2005; Iacovides S., 2015). Несмотря на выявление ряда факторов риска для развития дисменореи, мнения в этом плане разошлись, (Ju H., 2014) и с учетом противоречивых результатов необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания факторов риска окружающей среды, в том числе и генетических для развития первичной дисменореи. Несмотря на большое количество исследований распространенности ПД в разных странах мира, в нашей республике этому вопросу посвящено лишь несколько исследований (Аюпова Ф.М., 1997; Ашурова С.А., 2004) требуется дальнейшая детализация в отношении диагностики и лечения первичной дисменореи у девушек. В настоящее время, остаются дискуссионными как вопросы этиопатогенеза, так и классификации, и подходов к терапии. В публикациях ряда исследователей (О. И. Гуменюк и соавт., 2015; А. Л. Унанян, 2017) первичная дисменорея перечислена в ряду многих проявлений дисморфизма соединительной ткани, в основе которого лежит врожденный или приобретенный длительный дефицит внутриклеточного магния.

Моцная О. В., 2013, изучила особенности течения первичной дисменореи у девушек с недифференцированной формой ДСТ, Лукина Т.С., 2015, проводила оценку состояния соединительной ткани путем выявления биохимического маркера распада коллагена у беременных с критериями ДСТ во взаимосвязи с содержанием магния. В исследованиях, проведенных в стране мы не нашли сведений о состоянии соединительной ткани у девушек с первичной дисменореей во взаимосвязи с содержанием магния. До конца не выяснено значение факторов риска формирования ПД и её связь с ДСТ и гипомagneмией. Остаются пока неизученными вопросы патогенеза ПД во взаимосвязи с имеющимся дефицитом магния, прогестерона, состояния вегетативной нервной системы и соединительной ткани. Всё это требует дальнейшего продолжения направленного изучения по этим вопросам.

Оптимизация ведения девушек с первичной дисменореей включает в себя совершенствование диагностики и разработку дифференцированных подходов к лечению ПД с учетом патогенеза её развития. Исследованы девушки в возрасте от 12 до 18 лет: 230 с первичной дисменореей, из них 174 с критериями дисплазии соединительной ткани, 56 – без критериев ДСТ. Предметом исследования были сыворотка крови и моча девушек с первичной дисменореей.

В работе были использованы комплексное гинекологическое исследование, лабораторные исследования крови, мочи, выделений из влагалища, количественная оценка восприятия боли по десятибалльной визуально-аналоговой шкале, расчёт вегетативного индекса Кордо, выявление признаков ДСТ, генетические, инструментальные методы – реоэнцефалография, биохимические, статистические методы исследования.

В практическом плане результаты исследования заключаются в следующем: установлена ранее не изученная роль дисплазии соединительной ткани в генезе ПД во взаимосвязи с гипомagneмией; проведена сравнительная оценка эффективности примененного варианта лечения при первичной дисменорее, что позволит осуществить оптимальный выбор способа лечения в

зависимости от конкретных клинических ситуаций; разработан патогенетически обоснованный алгоритм диагностики и лечения ПД у девушек в зависимости от степени тяжести, наличия критериев ДСТ, гипомагнемии и состояния ВНС, который позволит предотвратить усугубление ПД, развитие дальнейшего распада соединительной ткани у подростков и предупредить дисгормонемию на ранних этапах её развития с коррекцией состояния ВНС девушек.

Достоверность результатов исследования определена применением теоретических подходов и методов, использованием достаточного числа девушек с первичной дисменореей, а также биохимическими и статистическими методами исследования, полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключения, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Глава I. ПЕРВИЧНАЯ ДИСМНОРЕЯ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ

§1.1. Этиопатогенез и факторы риска развития первичной дисменореи

По определению ВОЗ, подростковый возраст является периодом роста и развития человека, который следует после детства и длится до достижения зрелого возраста, то есть с 10 до 17 лет 11 месяцев 30 дней. Это один из критических переходных периодов жизненного цикла, для которого характерны бурные темпы роста и изменений, которые уступают лишь темпам роста и изменений, происходящих в грудном возрасте (Zahradnik H.P.2010). Пубертатный период – важнейший этап в жизни каждой женщины, когда происходит становление образа жизни, вырабатываются стиль и стереотипы поведения формируется сексуальное и репродуктивное здоровье (Снисаренко В.Е.,2007; Адильханова А.Х. и соат., 2011). Особого внимания заслуживает возрастная группа юных менструирующих женщин в возрасте 12-19 лет, которая формирует фон и структуру осложнений беременности и перинаталь-

ной патологии в будущем, в значительной степени определяя здоровье следующих поколений (Белова Т. П., 2007; Орлова В. С. И соавт. 2012).

Дисменорея – часто встречающееся патологическое состояние, характеризующееся болезненными менструациями. С современных нейрофизиологических позиций его именуют как менструальный болевой синдром, который более правомочен, так как им можно обозначить весь широкий спектр нейровегетативных, обменно-эндокринных и психо-эмоциональных отклонений процесса менструации, сопровождающейся болью в низу живота (Говорухина Е. М., 2006; Доброхотова Ю.Э., 2018). В соответствии с этим определением, дисменорея является сигналом нарушений, развившихся в системах, обеспечивающих и контролирующих процесс отторжения эндометрия (Качалина О.В. Кох Л. И. 2004).

В МКБ болезненные менструации определены термином дисменорея, а в русскоязычных справочниках до настоящего времени используется термин альгоменорея или альгодисменорея, подразумевающий болезненность менструаций, не имеющую органической причины (Синчихин С. П. и соавт. 2010; Кулаков В. И. 2015). Таким образом, термин альгоменорея или альгодисменорея уже сам по себе, исходя из приведенного выше определения, применяется при первичной дисменорее. Однако нельзя не отметить, что достаточно часто болезненные месячные являются вторичным проявлением целого ряда патологических состояний (Белова Т. П., 2007; Сибирская Е.В. и соавт., 2014).

При этом следует принимать во внимание, что болезненная менструация в большинстве случаев оказывается лишь одним из наиболее ярких симптомов гинекологического, соматического или психосоматического заболевания, а иногда и их сочетания (Возовик А. В., 2008; Vlцdt S., and all. 2018). Г. А. Савицкий (2006) описывает боль, как осознанное неприятное чувство, с множеством патофизиологических реакций во всех жизненно-важных системах организма, которое способно причинить страдание различной степени тяжести – от терпимого до невыносимого, вплоть до дезинтеграции лично-

сти.

Первичная дисменорея занимает лидирующее положение в структуре подростковой гинекологической патологии – в пубертатном возрасте частота заболевания колеблется в пределах 0,2-90%. По данным современных публикаций, частота первичной дисменореи, колеблется от 5 до 90%, что, скорее всего, отражает субъективный подход врачей к оценке болевых ощущений (Синчихин С. П. и соавт., 2010; Унанян А.Л. и соавт., 2017; Matthewman G. and all., 2018).

Abd.EL-Mawgod M.M. и соавт. (2016), изучая эпидемиологию дисменореи в Саудовской Аравии, провели анкетирование 344 учащихся, среди которых распространенность дисменореи составила 74,4%. Fernandez-Martinez E, и соавт. (2018) путём перекрестного исследования 258 студенток университетов в Испании обнаружили частоту встречаемости первичной дисменореи в 74,8%, среди палестинских студенток этот показатель составлял 85,1%, группа исследователей из Италии во главе De Sanctis V (2016), изучая дисменорею у подростков, нашли 50 исследований, которые соответствовали запрошенным критериям включения и пришли к выводу, что распространенность дисменореи составляет от 34% до 94%, что говорит о разнообразии диагностических критериев и субъективной природе симптомов.

У отдельных контингентов (учащиеся колледжей, лицеев, студентки ВУЗов) этот показатель достигает 17-22%. По данным Джобава Э. М. (2014), среди подростков дисменорея встречается в 43-90%, при этом частота встречаемости увеличивается с гинекологическим возрастом и достигает пика к 5-году менархе. Приблизительно у 10% таких больных боли бывают настолько интенсивными, что в период менструации они теряют трудоспособность, не могут заниматься повседневными делами и у них очень плохое самочувствие.

Ежемесячное ожидание боли отражается на общем самочувствии, эмоциональной и психической деятельности девушек. Менструальный болевой синдром является причиной огромного количества прогулов в школах, лице-

ях, колледжах, институтах и на работе. Например, Dawood (2006) приводит данные социального эпидемиологического исследования в США, подтвердившие, что в результате нетрудоспособности работающих и учащихся подростков с дисменореей теряется 600 млн. часов, т.е. 2 млрд. долларов ежегодно.

Обращает на себя внимание, что именно в подростковом возрасте болевой приступ сочетается у 84% девушек с рвотой, у 79,5% – с диареей, у 22,7% – с головокружением, у 13,6% – с головной болью и у 15,9% – с обмороками (Межевитинова Е. А. и соавт., 2016). Каждая вторая девушка страдает нейропсихической, каждая пятая – цефалгической или кризовой формой предменструального синдрома (Чушков Ю. В. 2011; McGovern С.Е, 2018).

Согласно МКБ 10 пересмотра дисменорею принято подразделять на первичную, вторичную и неуточненную. Первичной рекомендуется обозначать дисменорею, появившуюся у девушек через 1-3 года с менархе, вне связи с патологическими изменениями половых органов. Вторичной дисменореей обозначаются болезненные менструации, являющиеся симптомом гинекологического заболевания, чаще эндометриоза, пороков развития матки, воспалительных заболеваний и варикозного расширения венозных сплетений органов малого таза. Неуточненной является дисменорея, впервые появляющаяся в период половой зрелости без выясненных причин, спустя свыше 3 лет после менархе (Уварова В.Е., 2016).

Наряду с указанными классификационными рубриками некоторые исследователи выделяют компенсированную и некомпенсированную формы дисменореи. У больных с компенсированной формой болевые ощущения в дни менструации на протяжении длительного времени сохраняются на одном и том же уровне. При некомпенсированной форме дисменорея с каждым годом нарастает по интенсивности и тяжести проявлений (Сибирская Е.В., 2014).

В соответствии с выраженностью и разнообразием клинических проявлений выделяют 3 степени тяжести дисменореи. Первая степень, самая лег-

кая, диагностируется у больных со слабо выраженными болями в менструальные дни, не приводящими к потере трудоспособности и нормальной активности женщины. При второй степени дисменореи повседневная активность снижена, но пропуск занятий или работы редки благодаря хорошему эффекту симптоматических лекарственных препаратов (анальгетиков, спазмолитиков или антипростагландиновых препаратов). Работоспособность пациенток с дисменореей второй степени умеренно снижена, имеются единичные системные феномены. У больных с дисменореей третьей степени выраженности повседневная активность и работоспособность резко снижена, системные феномены, и мучительные вегетативные симптомы сопровождают приступ боли постоянно и не снимаются анальгетиками и спазмолитиками (Богданова В.И., 2016).

Некоторые авторы указывают на семейный характер дисменореи, так из 258 студенток испанских университетов больше половины имели семейную историю дисменореи, в Саудовской Аравии из 344 учащихся у 65,6% также отмечался семейный анамнез дисменореи, а 79,7% связывали боли во время менструаций с усталостью (Fox M.C., Klipping C., 2019; Varassi G., Bellomo R.G., 2018).

При изучении ДСТ возникает вопрос о возможной причине изменений соединительной ткани на основании генетической предрасположенности. Как известно, проявление той или иной болезни, зачастую обусловлено сочетанием в генотипе хозяина определенных аллельных вариантов генов, полиморфизмов, формирующих определенный наследственный фон, который может быть реализован при взаимодействии патологического генотипа с факторами среды. В ряде исследований были найдены некоторые гипотезы, приведенные ниже, которые актуальны и до настоящего времени. В этих работах были выявлены морфологические изменения, характерные для ДСТ и изменения в генах, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена, а также генные дефекты ферментов, кофакторов, и стероидных гормонов, ведущие к изменениям архитектоники соединительной ткани.

Влияние среды при этом играет роль пусковых факторов (Шарайкина Е. Ю., 2016; Wittcher B., Gizewski E.R., 2019).

Как известно, коллагены – одни из наиболее обильных белков во внеклеточной матрице и в соединительной ткани. Коллагены различаются по своему положению в ткани и по функции, которую они несут. Было выявлено, что у женщин с системной соединительно-тканной недостаточностью отмечается парциальное уменьшение коллагена I типа в межклеточном веществе, что, вероятно, является следствием нарушения секреции коллагена при сохранном его синтезе (Asif A.R., 2009). Некоторыми исследованиями было выявлено, что у всех пациенток с ДСТ вне зависимости от степени тяжести коллаген I и III типа был атипичной пространственной структуры без формирования выраженных пучков волокон, и далее происходило замещение в связочном аппарате коллагена I и III типов коллагеном IV типа, что вело к глубоким нарушениям механических характеристик и функциональной недостаточности конструкции связочно-опорных тканей малого таза (С.Н. Буянова, Н.А. Щукина, 2016).

Рассматривая ДСТ как результат дефекта генов коллагенов, большое внимание в литературе уделяют компонентам, отвечающим за метаболизм последних: белки фибриллогенеза, сшивки, ответственные за упорядоченное распределение цепей коллагена и его ремоделирование (деградацию и протеолиз). Для лучшего понимания этих процессов представляются литературные данные по этой проблеме (Громова О.В., 2016; Клеменов А. В. 2008).

Что касается этиологии тяжелой тазовой боли в отсутствие органического субстрата, то она оставалась загадкой вплоть до второй половины XX века. Ещё в Древней Греции врач и учёный Гиппократ считал, что первичная дисменорея связана с обструкцией цервикального канала и нарушением оттока менструальной крови. Эта теория просуществовала века, и только в прошлом столетии было установлено, что ни расширение шеечного канала, ни кюретаж полости матки не приводят к облегчению менструальных болей. До открытия простагландинов болезненные менструации связывали с психо-

соматическими нарушениями, что отчасти обусловлено частым развитием при циклическом болевом синдроме депрессивных или тревожных состояний. В 1950–х годах была предложена концепция о дисменорее, как результате изменения активности процесса отторжения эндометрия. Отражением данной активности являются некоторые вещества, выделяемые менструальным эндометрием в кровоток (Davood F. 2016; Kim J., Bae J.H., 2019).

Наиболее убедительное объяснение повышения патологической маточной активности даёт то, что в полость матки в течение менструации происходит повышенная секреция и выброс простагландинов, а маточные сокращения во время менструации, приводят к нарушению кровоснабжения и спазму сосудов с ишемией ткани матки, с раздражением нервных окончаний и повышению их чувствительности с усиленным восприятием боли. Известно, что преимущественно во 2-ю (лютеиновую) фазу цикла при участии определенного уровня, как прогестерона, так и эстрогенов происходит секреция простагландинов F_{2a} и E_2 (ПГ), которая находится под контролем фермента циклооксигеназы, в результате чего контролируется нормальное (пороговое) её количество. При относительной гипопрогестеронемии и повышении концентрации эстрогенов происходит значительное стимулирование секреции циклооксигеназы, приводящая к выбросу простагландинов в кровь и разносятся по всему организму. При этом, в норме находящиеся внутриклеточно ионы K^+ и Ca^{2+} , попадают в межклеточные пространства и приводят к раздражению нервных окончаний, к спазму сосудов и ишемии тканей с повышением внутриматочного давления и передаче афферентной импульсации боли в гипоталамус (Bajalan Z., Moafi F., 2019). Повышение концентрации простагландинов может оказать действие и на другие органы и ткани, приводя к их ишемии, с формированием таких клинических симптомов, как головная боль, рвота, тахикардия, обмороки и т.д.

При оценке гормонального статуса Е. В. Уварова, И. Г. Гайнова (2004) получили данные, которые свидетельствуют о том, что дисменорея встречается у девушек с овуляторными в 54,7% случаях и ановуляторными мен-

струальными циклами у 45,3% девушек. По мнению авторов, большую роль в её развитии играет не абсолютная гиперэстрогемия, а относительная, что объясняется значительной недостаточностью прогестероновых влияний.

В литературе имеются отдельные разрозненные сведения о состоянии ВНС, электрической активности мозга при первичной дисменорее (Кох Л.И. и соавт., 2004; Орлова В. С., 2012). В первые дни менструального цикла отмечаются выраженные вегето-сосудистые расстройства, связанные с преобладанием симпатического тонуса и проявляющиеся в большей степени на уровне церебральной гемодинамики. Нельзя исключить и нарушения взаиморегуляции эндокринной и нервной системы в этиопатогенезе первичной дисменореи, так как у 78% больных первичной дисменореей менструации начинались на фоне симпатической гиперактивности. Углубленное изучение состояний у 66,7% подростков, в дни непосредственно предшествующих появлению дисменореи выявило, что перед появлением болезненных менструаций у девушек выявлено воздействие различной степени выраженности стрессовых ситуаций, физическое и психическое перенапряжение. Вероятно, вышеназванные факторы у подростков приводят их к состоянию эмоциональной нестабильности, со снижением порога болевой чувствительности и формированию у них стойкого болевого синдрома повторяющегося характера.

Отдельные публикации содержат данные о высокой частоте дисменореи у девушек после излечения от воспалительных процессов половых органов (Исенова А. Б., 2010; Белокрыницкая Т. Е., 2012). Изучение особенностей вегетативного и эмоционального статуса девушек с дисменореей показали наличие 3 типов активности при всех гинекологических заболеваниях, что подтверждает неспецифичность и универсальность реакции на субъективный раздражитель как боль в менструальные дни. Полученные данные свидетельствуют о том, что у 100% пациенток с дисменореей выраженная недостаточность высших регуляторных механизмов. Данные вегетативного календаря свидетельствуют о вегетососудистой дисфункции у 58 (49,6%) девушек с

преимущественными парасимпатическими проявлениями раздражения ВНС, 39 (33,4%) страдали симпатическими и 20 (17,1%) пациенток смешанными (Суслонova Н. В. И соавт. 2003).

Простагландины синтезируются не железами внутренней секреции, а различными тканями и не являются гормонами, и проявляют свое действие там, где они синтезируются. Быстро метаболизируются в месте синтеза или в других тканях, например в легких или печени, в первоначальном виде они долго не сохраняются. Образуются они из арахидоновой кислоты – жирной кислоты, присутствующей в тканевых фосфолипидах, катализатором их синтеза является фермент циклооксигеназа (Галачиева З.М., 2007; Межевитинова Е. А., 2017).

Стимуляция сокращений матки – это первый обнаруженный эффект простагландинов, который продолжает привлекать пристальное внимание специалистов (Садаускасова Ш.М., 2017;). Об образовании простагландинов в эндометрии сообщалось неоднократно (Тихомиров А. Л., 2004; Радионова Е.Ю. и соавт, 2016; Espin Lopez L. 2010). Известно, что уровень простагландина F_{25} в эндометрии в пролиферативную фазу цикла зависит от содержания эстрадиола, а в конце секреторной фазы, перед менструацией, значительно увеличивается. Обладая выраженным вазоконстрикторным действием, простагландины вызывают сокращение спиральных артериол. Это явление предшествует менструации. Отторжение эндометрия ведет к дальнейшему увеличению содержания простагландинов, чем объясняется их высокая концентрация в менструальной крови. Итак, увеличение уровня простагландинов в секреторном эндометрии наступает задолго до менструации. А высвобождение простагландинов вызывает в свою очередь активные сокращения матки во время менструации, что приводит к отторжению функционального слоя эндометрия.

Неопровержимые данные свидетельствуют о роли простагландинов в патогенезе первичной дисменореи – они усиленно синтезируются и поступают в эндометрий и миометрий, вызывая гипертонус матки, вазоконстрикцию

и ишемию. Во время менструации уровень простагландинов в крови женщин с дисменореей значительно выше, чем у здоровых, а содержание их в эндометрии в 1-й день менструации при дисменорее в 4 раза выше, чем без нее. При тяжелой дисменорее обнаружены более высокие уровни простагландинов в менструальной жидкости, чем с дисменореей средней тяжести, и эти уровни сохраняются в течение первых 2 менструаций (Синчихин С. П., 2009).

Повышенное содержание простагландинов в эндометрии и плазме крови во время менструации – основная биохимическая характеристика дисменореи. Что объясняет боли в малом тазу и психовегетативные симптомы у девушек, страдающих первичной дисменореей. Механизм возникновения боли во время менструации заключается, по-видимому, в том, что клетки эндометрия во время десквамации их выделяют простагландины, которые стимулируют ритмические сокращения миометрия аналогично тому, как это происходит во время родов, и вызывают ишемию его. Торможение сокращений матки путем блокирования продукции простагландинов немедленно уменьшает или полностью снимает боли (Уварова Е. В., 2009).

Таким образом, ПД называются болезненные менструации у девушек от 13 до 18 лет, основным симптомом которой являются боли внизу живота и пояснице во время менструации, иррадиирующие в крестец и паховую область, и сопровождающиеся целым рядом психопатологических и вегетативных проявлений, которые ухудшают общее состояние растущего организма.

Спастические сокращения матки, вызывающие ишемию миометрия, объясняют генез схваткообразных болей при дисменорее. Следовательно, при первичной дисменорее механизм боли тот же, что и при ишемии миокарда это спазм артерий и обескровливание мышечной ткани (Тихомиров А. Л., 2009).

Гиперпростагландинемия имеет не только локальный характер, этим объясняется наличие ряда других симптомов, таких как спастическая головная боль, тошнота, рвота, диарея, потливость и при дисменорее болезненные менструации является далеко не единственным симптомом. Нарушение син-

хронизации сократительной деятельности миометрия, происходит в результате накопившихся вследствие усиленного образования или замедленной деградации простагландинов и тромбоксанов, вызывающих спастические сокращения матки. В результате этих процессов, происходит перенасыщение миофибрилл и мышечных клеток эндотелия биологически активными веществами и ионами кальция, которая в свою очередь приводит к развитию стойкой дистонии миометрия обуславливающая нарушение маточного кровотока, ишемию матки и формирование устойчивого афферентного импульса в форме аноксической боли (Стрижаков А. Н., 2007). Дискоординированные сокращения интракраниальных и расширенных экстракраниальных сосудов мозга обуславливают развитие приступов мигрени за счёт гиперпродукции простагландинов (Трушина О.В., 2018). Рецепторы боли названы ноцицепторами, так как реагируют разрушающе (nocere - разрушать). Существует предположение, что кодирование происхождения и интенсивности болевого ощущения в ноцицепторах осуществляются посредством активации высвобождения тех или иных альгогенных веществ (Кулаков В.И. 2005).

Большинство исследователей придают большое значение дисфункции спинальных интернейронов, которые переправляют импульсы в центры ноцицепции, а также приводят к снижению порога восприимчивости боли, ослабляя тормозное влияние системы антиноцицепции (Пересада О. А., 2005). Установлено, что у 40-50% больных подобное снижение имеет генетическое происхождение, чем можно объяснить наличие так называемых семейных форм дисменореи (Михеенко Г. А., Баженова Е. Г., 2006).

Н. В. Суслوнова и соавт. (2003) выявили ярко выраженные нарушения биоэлектрической активности мозга у больных, страдающих дисменореей. Практически у всех обследованных были обнаружены на электроэнцефалографии (ЭЭГ) изменения, характерные для гипервозбудимого варианта рефлекторного ответа на наличие боли. По мнению И. Г. Гайновой (2003), повышение полисинаптической рефлекторной возбудимости объективно отражает недостаточность процессов торможения в центральной нервной системе

(ЦНС), что приводит к «облегчению сенсорных входов» для потоков периферической афферентации и, как следствие, к реализации болевого синдрома.

Ещё в 1983 году Horrobin, изучая действие различных видов простагландинов, отметил, что депрессия вызывается дефицитом PgE1, а афферентные расстройства развиваются из-за его избытка, а при увеличении PgE2 происходит сокращение интракраниальных сосудов и развитие мигрени. В настоящее время, по мнению исследователей, существуют эндогенные опиаты – нейротрансмиттеры, блокирующие болевые рецепторы в тканях ЦНС, от которых зависит интенсивность боли, при этом синтез эндогенных опиатов в значительной степени определяет болевой порог, т.е. восприятие боли. Влияние эндогенных опиодных пептидов на восприятие боли достаточно подробно изучено. Обнаружение в-эндорфина, энкефалинов и опиодных рецепторов в центральном сером веществе, электрическая стимуляция которой ведёт к аналгезии, подтверждает вовлечение эндогенных опиатов в модуляцию восприятия боли. Доказана доля прямого влияния эстрогенов на активность эндогенных опиатов и стимуляции синтеза рецепторов к ним (Тихомиров А. Л., 2004; Уварова Е.В., 2008).

Таким образом, механизм боли при ПД объясняется действием простагландинов, гиперпродукция которых носит общий характер и вызывает не только спастические сокращения мышц матки, но и обуславливает возникновение целого ряда психопатологических и вегетативных симптомов. Кроме этого, нарушение гормонального обмена приводит к снижению выработки эндогенных опиатов, обеспечивающих безболезненность десквамации эндометрия при физиологической менструации.

В своих исследованиях Г. А. Михеенко и Е. Г. Баженова указывают, что в причиной функциональных расстройств менструального цикла у подростков могут быть средовые влияния, которые действуют в комплексе с факторами биологического порядка. Появлению болезненных менструаций у девушек часто предшествует воздействие стрессовых ситуаций различной степени выраженности, физическое и психическое перенапряжение. Абу

Helwa H.A. и соавт., (2018), при изучении распространенности дисменореи и предикторов её болевого синдрома среди палестинских студенток путем перекрестного исследования выявили у 84,1% боли во время месячных, а пропуски завтраков был самым сильным предиктором умеренной/тяжёлой дисменореи.

Снижение порога болевой чувствительности у подростков и развитие повторяющегося стойкого болевого синдрома, приводят их к состоянию эмоциональной нестабильности. Нельзя не согласиться с их мнением, что вынужденная чрезмерная занятость матери производственными проблемами в условиях недостаточного материального обеспечения семьи уменьшает внимание женщины к проблемам развития ребёнка и может провоцировать состояние хронического стресса у подростка, что ускоряет формирование дисменореи.

Установлено, что на развитие дисменореи у девушек-подростков влияют профессиональная вредность и бытовой алкоголизм родителей, а также недоношенность, внутриутробное инфицирование и перинатальная гипотрофия. Это положение подтверждает обнаруженный в проведенных исследованиях высокий риск влияния малой массы тела при рождении, инфекционных гестационных осложнений и курения беременной. Н. В. Артымчук (2006) установил, что у девочек, воспитывающихся в домах и интернатах, которые остались без попечения родителей, имеет место высокая частота первичной дисменореи.

С позиций задержки процессов возрастной дифференцировки половых органов как фонового этиологического момента развития дисменореи вследствие алиментарных погрешностей, интоксикации и обменных нарушений в качестве факторов высокого риска развития первичной дисменореи выступают недостаточная лактационная функция, наличие анемии во время беременности и поздний возраст матери на момент родов (Daniels S.E, 2018).

Выявление прямо пропорциональной зависимости тяжести дисменореи от социального положения, характера и условий труда, вынуждает рассмат-

ривать эту проблему как серьёзную социальную задачу. В ряде стран, где вопросам дисменореи до сих пор уделяется пристальное внимание, существуют отдельные клиники хронических тазовых болей (Pitangui A. C., Gomes M. R., 2017).

Во время становления менструального цикла часто встречается вторичное иммунодефицитное состояние, поэтому вовлеченной в патологический процесс выявляется не только психоэмоциональная сфера, ВНС, но иммунная система. При этом иммунная система является объектом «страдания» при боли и важным посредником в каскаде событий, формирующих болевой синдром. Вторичное иммунодефицитное состояние изменяет тип реагирования ВНС, в большей степени активизируя её парасимпатический отдел.

Вторичные иммунодефицитные состояния могут усугублять течение первичной дисменореи, так как в критическом периоде формирования функциональных систем организма (в том числе гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы), которые перестраиваются на принципиально иной уровень функционирования, активация клеток иммунной системы бактериальными продуктами на фоне инфекции нарушает функциональное состояние гипоталамо-гипофизарных структур и влияет на характер секреции гипофизарных гормонов, а в процесс контроля релизинг-гормонами включаются медиаторы иммунокомпетентных клеток (своеобразные гистогормоны-цитокины), которые изменяют секрецию гормонов гипофиза, нарушают иерархический принцип функционирования репродуктивной системы и играют весьма существенную роль в формировании гипералгезии (Abagaogu UO, 2017; Zuckerman RM, Siltan RL, 2018).

Международная ассоциация по изучению боли трактует боль как эмоциональное переживание с неприятным ощущением, связанное с реальным или возможным повреждением тканей. Боль разделяется на 2 типа. Первый тип – острая, "эпикритическая" боль, которая быстро осознается, к ней быстро развивается адаптация, легко детерминируется и локализуется, и она продолжается не дольше, чем действие стимула. Второй тип – хроническая, ту-

пая, "протопатическая" боль, которая сохраняется длительное время и не сопровождается развитием адаптации, осознается более медленно, плохо локализуется. Дисменорея относится ко второму типу хронической боли.

Для количественной оценки восприятия боли наиболее простым тестом является визуально-аналоговая шкала (ВАШ), которая представляет собой отрезок прямой линии, длиной 10 см, начальная точка которого соответствует отсутствию боли, а конечная – невыносимым болевым ощущениям. Иногда на этом отрезке делают сантиметровые отметки, иногда не делают. Больной предлагают изобразить силу боли, в виде отметки на данном отрезке, которую он/она испытывает на период обследования; сопоставление расстояний от начала прямой до соответствующих отметок до и после лечения позволяет оценить динамику восприятия пациентом своих болевых ощущений. Тест является простым, наглядным, удобным в использовании и проведении количественного анализа, но его выполнение требует достаточно наглядно-образного развитого мышления. Оптимальными оценочными инструментами считают тесты, совмещающие характеристику субъективного, эмоционального и поведенческого компонентов боли (Белова А. Н., 2004).

При описании клинических проявлений того или иного типа реагирования на менструальную боль, необходимо подчеркнуть, что у большинства современных девушек выявлены вегетативно-эмоциональные реакции смешанного типа. У астенизированных девушек с психопатическими личностными особенностями менструации протекают наиболее тяжело, но наблюдаются достаточно редко. Л. И. Кох и соавт. (2004) в своих исследованиях выявили, что у девушек, страдающих дисменореей, в первые дни менструального цикла имеют место выраженные вегетососудистые расстройства, связанные с преобладанием симпатического тонуса и проявляющиеся в большей степени на уровне церебральной гемодинамики, а характер выявленных расстройств связан с особенностями клинических проявлений заболевания (Вейн А.М., 2003).

Если при острых психогенных нарушениях, стрессах, физических

нагрузках и переутомлении порог восприимчивости боли не изменен или выше нормативных значений, то при хронических неврологических расстройствах и органических заболеваниях нервной системы существенно снижен (Белова А.Н., 2004). Появление ряда нейро-вегетативных и психосоматических симптомов при недостаточности или неадекватности функционирования этой системы, помимо боли, обусловлены преимущественной передачей восходящей и нисходящей информации при помощи акцепторов норадреналина при повышенной утилизации серотонина или наоборот.

Имеются данные, что нарушение секреции или депонированию норадреналина происходит в результате изменения активности ферментов, которое обусловлено повышением уровня свободных катехоламинов, при этом тип дисменореи условно может быть назван «адренергическим» (Джамберардино М.А., 2011).

Девушки, как правило, жалуются на тошноту, интенсивную головную боль по типу мигрени, повышение температуры тела с ознобом или внутренней дрожью, общую слабость и головокружение, чувство жара, потливость и появление красных пятен на шее в виде «сосудистого ожерелья», боли в сердце и сердцебиение, нарушение работы кишечника (кишечные колики за счёт спазма артериол и запоры) и учащение мочеиспускания (за счёт расслабления изгоняющей мышцы). Отмечается бледность кожных покровов и акроцианоз, расширение зрачков, возможны симпатoadреналовые кризы. Нередки нарушения сна, вплоть до бессонницы. Изменение настроения характеризуется неуверенностью, навязчивыми страхами, внутренней напряженностью и тревогой, пессимизмом, вплоть до развития депрессии.

При преобладании парасимпатического влияния на тип реагирования боли при менструации развёртывается иная клиническая картина дисменореи. Подобный тип реакции объясняется нарушением уровня свободного серотонина за счёт связывания в центрах ноцицепции и усиления нисходящих парасимпатических (трофотропных) влияний коры вследствие чего происходит сочетание увеличения последнего в спинномозговой жидкости и перифе-

рической крови.

У девушек во время приступа более часто наблюдается рвота и повышенное слюноотделение, повышенная зябкость и бледность кожных покровов, приступы удушья, урежение частоты сердечных сокращений, а в душных помещениях возможны судороги и обмороки. Больных накануне менструации беспокоит заметная прибавка массы тела, появление зуда или аллергических реакций, отёки лица и конечностей, вздутие живота и поносы. Отмечается снижение работоспособности, сонливость, понижение температуры тела и артериального давления, сужение зрачков, появление пассивно-оборонительных поведенческих реакций.

Проявлениями, так называемого гипервентиляционного синдрома вегетативной дистонии считаются появление одышки и аэрофагии, приступов удушья («ком в горле»), слабость, головные боли, понижение температуры тела и неустойчивость артериального давления, боли в сердце, повышенное утомление, и все перечисленные признаки усугубляются во время мучительного, изнуряющего приступа дисменореи. Симптомы астенизация нервной системы проявляются ипохондрией, приступами раздражительности и агрессивности, сменяющимися подавленностью и апатией, обидчивостью и плаксивостью, нарушениями глубины и продолжительности сна, ощущениями тревоги и страха, непереносимостью тепловых, звуковых, обонятельных и, в ряде случаев, вкусовых раздражителей. Дисфункция ВНС, выявленная у многих больных с ДСТ, пока не нашла патофизиологического объяснения. Говорят о врожденном «дефекте надсегментарных структур», проявляющемся под влиянием различных факторов (вступление в пубертатный период, интоксикации, закрытые черепно-мозговые травмы и др.), когда ДСТ выступает фоном, на котором эта дисфункция проявляется клинически в более раннем возрасте при других состояниях (Ушакова Н. Т., 2013).

Таким образом, ПД довольно часто встречающееся патологическое состояние девушек от 13 до 18 лет, характеризующееся хронической рецидивирующей болью при менструациях, в сочетании с изменениями в нейровегета-

тивной, обменно-эндокринной и психо-эмоциональной сферах. При этом девушка ежемесячно теряет 3-4 дня своей жизни со снижением её качества, с нарушением сна, пропуская занятия и социальные мероприятия в учебных заведениях и на работе, теряя способность заниматься повседневными делами. Основной причиной боли является ишемия ткани матки в результате повышения патологической маточной активности, которая объясняется действием повышенной секреции и выброса в полость матки в течение менструации простагландинов, оказывающих не только местное, но и общее воздействие. В свою очередь, секреция простагландинов, а это в основном F_{26} и E_2 происходит преимущественно во 2-ю (лютеиновую) фазу цикла при участии определенного уровня как эстрогена, так и прогестерона и находится под контролем фермента циклооксигеназы. Появлению дисменореи предшествует воздействие многочисленных факторов, начиная со стрессовых ситуаций, физическое и психическое перенапряжение, изменения иммунной системы до состояний, которые нарушают функциональное состояние гипоталамо-гипофизарных структур и влияют на характер секреции соответствующих гормонов с изменениями в ВНС с различными типами реагирования на ежемесячное отторжение эндометрия.

§1.2. Общая характеристика больных с первичной дисменореей

Для проведения целенаправленного исследования нами разработана карта обследования девушки с болезненными менструациями, где учтены данные анамнеза девушки и её матери, объективного обследования и специальных методов исследований с включением адаптированной ВАШ боли.

Работа основана на анализе данных, полученных при обследовании, наблюдении, лечении, ведении 230 девушек с первичной дисменореей возрасте от 12 до 17 лет 11 мес 29 дней с признаками ДСТ и без неё. Основная группа была разделена на 3 группы в зависимости от выраженности болевого синдрома на степени тяжести дисменореи, которая осуществлялась с использованием шкалы Э. Делигеороглу и Д. И. Арвантинос (1996) (табл. 1).

Таблица 1

Схема оценки дисменореи по степени тяжести Э. Делигеороглу
и Д. И. Арвантинос (1996) [37,50-52]

Степень тяжести	Работоспособность пациентки	Системные симптомы	Эффективность при назначении анальгетиков
0 степень – менструации безболезненные, не влияют на повседневную активность	Не снижается	отсутствуют	Назначение анальгетиков не требуется
1 степень – менструальное кровотечение сопровождается слабо выраженными болями и лишь изредка ведёт к снижению нормальной повседневной активности	Снижается редко	Отсутствуют	Анальгетики требуются редко
2 степень – повседневная активность снижена, пропуск занятий в школе или невыход на работу отмечаются редко, т.к. анальгетики дают хороший эффект	Умеренно снижена	Единичные	Анальгетики дают хороший эффект, однако приём их необходим
3 степень – повседневная активность резко снижена, анальгетики малоэффективны, наличие вегетативных симптомов (головная боль, быстрая утомляемость, тошнота, рвота, диарея)	Резко снижена	Возникают часто	Малоэффективны

С целью более точной оценки ощущаемой боли во время менструаций, нами проведена количественная оценка восприятия боли по десятибалльной ВАШ, которая представляет собой отрезок прямой линии, длиной 10 см, начальная точка которого соответствует отсутствию боли, а конечная – невыносимым болевым ощущением. На этом отрезке делают сантиметровые отметки, на которой больной предлагают изобразить силу боли, которую она испытывает на период обследования, в виде отметки на данном отрезке; сопоставление расстояний от начала прямой до соответствующих отметок до и после лечения позволяет оценить динамику восприятия пациентом своих болевых ощущений. У обследованных девушек с первичной дисменореей оценивали характер боли по представленной визуально-аналоговая шкала боли ВАШ в баллах (табл 2.).

Визуально-аналоговая шкала боли

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

0 – боль отсутствует; **1** – боль в покое; **2** – боль при нагрузке; **3** – уменьшение боли при приёме обезболивающих средств; **4** – субъективно оцениваемое нарушение трудоспособности; **5** – ограничение способности поднимать предметы тяжести 2 кг; **6** – нарушение возможности отдыхать в привычной манере; **7** – нарушение сна из-за боли; **8** – явления дистресса; **9** – боли уменьшаются незначительно при приёме обезболивающих средств; **10** – уменьшение боли нет вообще. Оценка болевого синдрома до 5 баллов расценивалась как легкая степень тяжести первичной дисменореи, до 7 баллов – как средней тяжести и больше 7 баллов – как тяжёлая.

Критерием отбора для научного исследования были: наличие болезненных менструаций в течение 3 лет после менархе, наличие критериев ДСТ. Критерием исключения из исследования были девушки с дисменореей по причине органических изменений в органах малого таза: воспалительные процессы, эндометриоз, пороки развития, опухоли и опухолевидные образования, варикозное расширение вен малого таза.

В каждой из трёх групп были выделены по две группы по наличию у пациенток признаков ДСТ. Надо отметить, что больные с выраженными проявлениями ДСТ в нашем исследовании не встречались.

На I этапе исследования нами выяснялись факторы риска развития ПД по результатам анкетирования 230 девушек и их матерей; на II этапе проведено обследование 230 девушек и на III этапе лечение 220 девушек, контрольную группу составили 50 здоровых девушек с нормальными менструациями.

Дизайн исследования

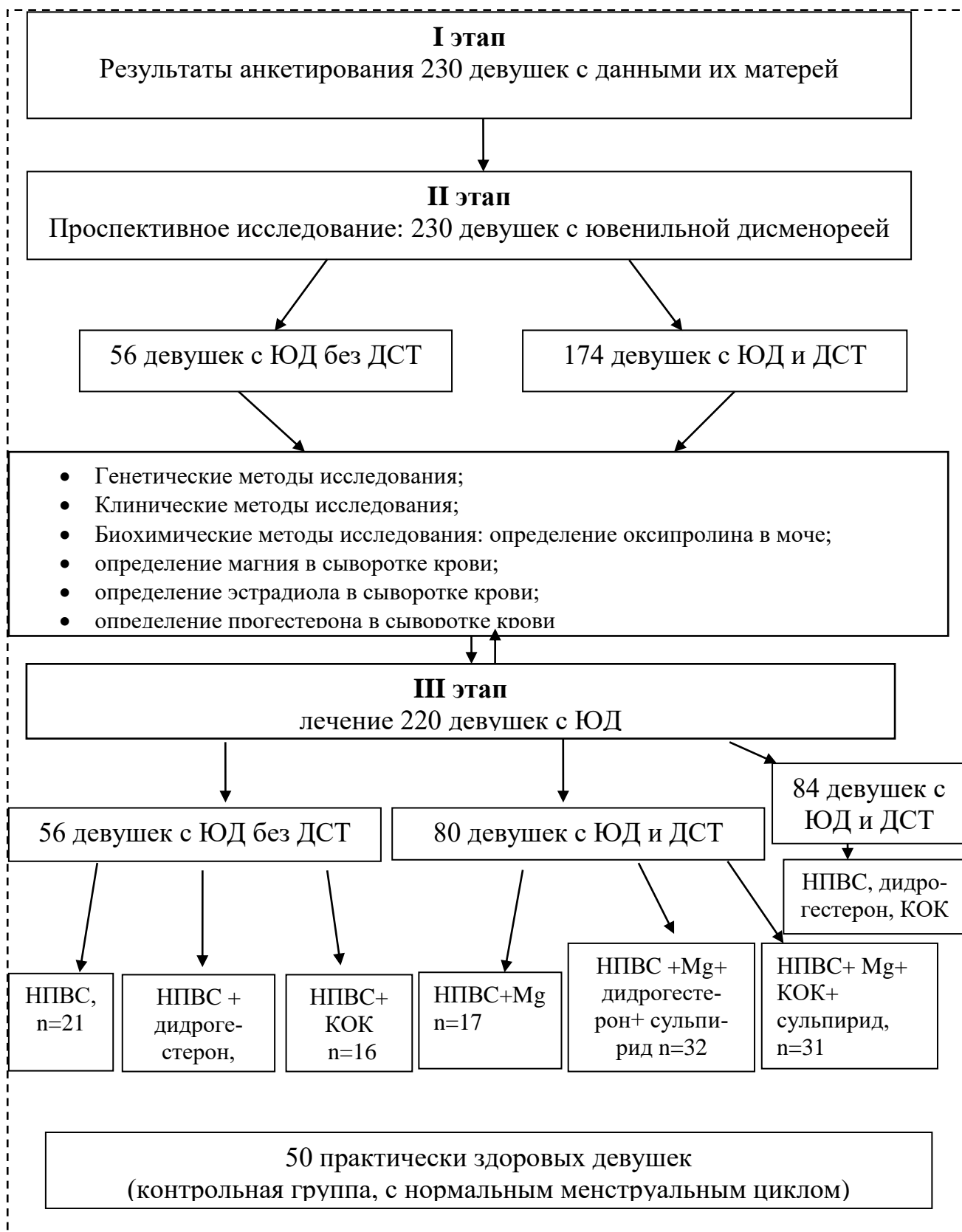


Рис. 1. Дизайн проведенного исследования.

У всех обследованных нами девушек было исключено наличие других генитальных и хронических заболеваний, как инфекционной, так и неинфекционной природы. Девушкам, имевшим в момент обследования соматические заболевания, по назначению терапевта было проведено соответствующее лечение.

Проведенная эхоскопия органов малого таза изменений у 230 девушек с ПД в возрастном аспекте патологии не выявила, размеры матки, шейки матки, толщина эндометрия соответствовали возрастным нормам. Размеры и структура яичников, толщина, количество видимых фолликулов и их диаметр также соответствовали возрастным нормам.

Первичная дисменореей легкой степени выявлена у 34 (14,7%), средней степени тяжести у 131 (56,9%) и тяжёлая дисменорея у 65 (28,3%) (рис. 1.2).

Кроме того, девушки с ПД условно были разделены на 2 группы в зависимости от скорости прогрессирования процесса на формы дисменореи, 1-я группа – с компенсированной формой дисменореи, при которой болевые ощущения в дни менструации на протяжении длительного времени сохраняются на одном и том же уровне, и 2-я группа – некомпенсированной, при которой дисменорея с каждым годом нарастает по интенсивности и тяжести проявлений [139,152-155]. Из числа обследованных компенсированная ПД была выявлена у 142 (61,7%) девушек, некомпенсированная – у 88 (38,3%)

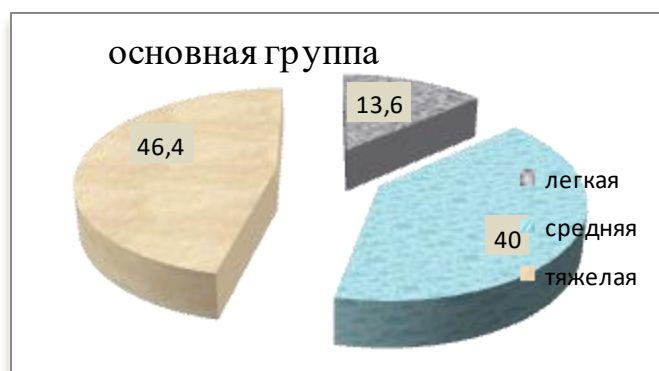


Рис. 2. Распределение обследованных девушек по степени тяжести дисменореи.

девушек. Следовательно, в общем числе обследованных девушек с ПД преобладало количество девушек с компенсированной формой дисменореи.

В ходе обследования девушек с ПД было выяснено, что в возрастном аспекте обследуемые группы были идентичны. Наибольший контингент обследованных с ПД были в возрасте 15-16 лет 196 (52,9%). Среди обследованных девушек городских было 96 (41,7%), сельских – 134 (58,2%). Анализ рода деятельности показал, что дома находились – 51 (22,1%) девушек с дисменореей, учились в школе – 62 (26,9%) девушек, учились в колледжах или в лицеях – 79 (34,3%), в институте – 38(16,5%) девушек (табл. 1.3).

Таблица 3

Распределение обследованных по виду деятельности и материально-бытовых условий в семье девушек

Вид деятельности	удовлетворительные		неудовлетворительные		Всего	
	n	%	N	%	N	%
Находились дома	22	9,6	29	12,6	51	22,2
Учились в школе	28	12,2	34	14,8	62	27,0
Учились в колледже или в лицее	33	14,3	46	20,0	79	34,3
Учились в институте	24	10,4	14	6,1	38	16,5
Всего	86	37,4	144	62,6	230	100,0

Особенности характера нагрузок в виде психических и физических, в виде занятий в 2-х школах были у 26 (11,3%) девушек, занятий в кружках у 32 (13,9%) и в секциях занимались 43 (18,6%) девушек. Различного рода конфликты в семье наблюдались у 94 (40,8%) девушек, а по месту учёбы у 59 (25,6)%.

Образование в объёме средней школы имели 34,8% матерей девушек, специальное среднее образование 46,1% и высшее 19,1% матерей обследованных. Полный рабочий день матери были заняты на производстве в 60,8% случаев, а 23,5% из них в трудовом распорядке имели ночные дежурства.

Следовательно, чем ниже уровень образования матери и выше её занятость на производстве, то тем больше они влияют на формирование дисменореи у девушек.

У девушек с дисменореей выявлено, что материально-бытовые условия были неудовлетворительными в 62,7% случаев. Из общего числа обследованных девушек с ПД первым ребенком в семье были - 33 (8,9%), вторым – 56 (15,1%), третьим – 83 (22,4%), четвертым – 87 (27,2%), пятым – 38 (10,2%), шестым – 9 (2,4%). Таким образом, среди больных с ПД почти 62,7% росли в многодетной семье.

Следовательно, среди девушек, страдающих первичной дисменореей, преобладали девушки 15-16 лет, учащиеся в различных учебных заведениях имеющие неудовлетворительные материально-бытовые условия и различные психические и физические нагрузки и конфликты в семье и по месту учёбы.

§1.3. Факторы риска развития первичной дисменореи

С целью выявления наиболее значимых факторов риска развития первичной или первичной дисменореи нами проведен анализ 230 анкет, заполненных девушками с дисменореей и их матерей. Первичная дисменорея установлена после выяснения жалоб и проведения дифференциальной пробы с нестероидным противовоспалительным препаратом – нимесил. Профилактический осмотр 1512 девушек различных районов Андижанской области показал, что частота первичной дисменореи составляет 42,8%.

Результаты опроса сравнивали с аналогичными у 50 женщин, дочери которых в возрасте от 13 до 18 лет были здоровы (контрольная группа).

Вопросы в анкетах были составлены с учётом всех необходимых данных: паспортных, анамнестических, данных физического развития в момент обследования и разбиты на несколько блоков: а) социально-экономические условия жизни; б) состояние репродуктивной функции матери девушки с первичной дисменореей, течение беременности и родов данным ребёнком; в) наличие у неё хронических заболеваний, г) его развитие в первый год жизни

д) развитие девочки до пубертата е) наличие признаков дисплазии соединительной ткани. Блок социально-экономических вопросов регистрировал условия жизни за последние 5-10 лет, где отражались условия и экономическое состояние семьи.

Статистическая обработка и проверка результатов была основана на определении равенства математических ожиданий случайных величин посредством оценки критерия Стьюдента и критерии однородности χ^2 , а также вычисления относительного риска (RR) влияния каждого фактора при доверительном интервале 95%. После обработки полученных результатов малоинформативные признаки, т.е. не имеющие значимых различий по частоте определения были исключены.

Анализ частоты оставшихся признаков позволил выявить наиболее значимые факторы риска развития первичной дисменореи (табл. 4-7).

Таблица 4.

Частота факторов риска с учётом социально-экономических условий жизни при первичной дисменорее и в группе здоровых девушек

Фактор риска	Первичная дисменорея, n=230	Здоровые, n=50	Относительный риск	P
Место проживания:				
- город	97	31	0,70	<0,05
- село	126	19	1,48	<0,05
Материально-бытовые условия:				
- удовлетворительные	84	29	0,64	<0,05
- неудовлетворительные	141	21	1,50	<0,05
Роды в 30 лет и старше	105	7	2,09	<0,001
Образование матери:				
- среднее	125	2	8,75	<0,001
- среднее специальное	104	8	2,90	<0,001
- высшее	43	28	0,69	<0,001
Длительность трудового дня матери:				

- 8-9 ч и более	110	12	2,05	<0,01
- 5-6 ч и менее	37	32	0,16	<0,001
Работа матери в ночное время	38	6	1,43	>0,05
Месячный подушевой доход семьи:				
- менее 1 прожиточного минимума	93	3	6,90	<0,001
- от 1 до 2 прожиточных минимумов	67	8	1,88	<0,05

При анализе социально-экономических условий жизни выявлено, что фактором, повышающим риск формирования первичной дисменореи у подростка является проживание девушки в сельской местности (RR=1,48; P<0,05). В семьях, где материально-бытовые условия были неудовлетворительными, относительный риск формирования составил RR=1,5; (P<0,05). Фактором, приводящим к формированию дисменореи у девушек, признан возраст матери к моменту рождения дочери. Несмотря на то, что средний возраст матерей в обеих группах при рождении детей находился в пределах 24-25 лет, роды старше 30 лет и позже среди матерей больных девушек переходил в фактор риска развития ПД(RR=2,09; P<0,001). При этом удельный вес первородящих позднего возраста в обеих группах не имел существенного различия.

Образование в объёме средней школы имели матерей девушек основной группы имело относительный риск развития дисменореи RR=8,75; (P<0,001). Наличие среднего специального образования у матери ослабляло риск данной патологии у дочери более чем в 3 раза (RR=2,90). Следовательно, уровень образования матери серьёзно влиял на развитие дисменореи у подростков.

Особенности трудовой деятельности матери также повышали риск развития первичной дисменореи у дочерей. Так, у женщин, которые полный рабочий день были заняты на производстве, риск развития составил RR=2,05 (P<0,01). Ежедневное пребывание матери на работе менее 5-6 ч сокращало

риск формирования дисменореи у дочери более чем в 12 раз ($RR=0,16$). Напротив, наличие ночных дежурств в трудовом расписании матери, или её длительное отсутствие в связи с выездными заработками, усиливало риск формирования данной патологии у девушек ($RR=1,43$).

Среди значимых факторов риска дисменореи присутствовал и низкий уровень материального обеспечения семьи. Так, материальный доход, не превышающий одного прожиточного минимума на человека в месяц, где девочка страдает дисменореей, был зафиксирован гораздо чаще, составляя $RR=6,90$ ($P<0,001$).

Самым неблагоприятным образом на формирование первичной дисменореи у девушки сказывалось пассивное курение матери (частое нахождение матери во время беременности в одном помещении с курящими) ($OR=2,55$).

Наследственную предрасположенность к развитию первичной дисменореи подтвердил факт значительной частоты наличия первичной дисменореи у матерей основной группы ($RR=2,97$, $P<0,01$) (табл.5). Наличие другой гинекологической патологии у матери не оказывало существенного влияния на возможность развития первичной дисменореи у дочери.

Таблица 5

Частота факторов риска с учётом наличия хронических заболеваний и состояния репродуктивной функции у матерей девушек с первичной дисменореей

Фактор риска	Первичная дисменорея, n=230	Здоровые, n=50	Относительный риск	P
Первичная дисменорея у матери	61	3	4,52	<0,01
Наличие у матери хронических заболеваний				
Анемия	85	7	2,70	<0,01
Инфекция мочевыводящих путей	90	3	6,67	<0,001
Течение беременности и родов данным ребёнком				
Осложнения беременности:				
- токсикоз первой половины беременности	90	1	20,00	<0,001
- угроза прерывания	54	4	3,04	<0,05

- гестационная гипертензия	40	2	8,98	<0,05
- преждевременное отхождение околопл. вод	54	3	8,15	<0,01
Осложнения родов:				
- аномалия родовой деятельности	23	1	5,00	>0,05
- преждевременные роды	40	3	2,98	<0,01

Необходимо отметить, что если мать страдает инфекцией мочевыводящих путей до и во время беременности, то риск формирования у её дочери ПД составляет $RR=6,67$, что достоверно значимо по отношению к группе здоровых девушек ($P<0,001$). ОР развития ПД резко возрастал также при наличии анемии у матерей во время беременности $RR=2,7$ ($P<0,01$).

Некоторые осложнения гестационного периода, такие как токсикоз первой половины беременных ($RR=20,0$, $P<0,001$), угроза прерывания $RR=(3,04$, $P<0,05)$, гестационная гипертензия ($RR=8,91$, $P<0,05$) и преждевременный разрыв плодных оболочек ($RR=8,15$, $P<0,01$) также отражались на частоте первичной дисменореи у подростков.

Отрицательное влияние на формирование подростком оказывали и осложнения в родах: аномалии родовой деятельности $RR=5$, $P>0,05$) и преждевременные роды ($RR=2,98$, $P<0,01$), способствуя риску развития первичной дисменореи.

На формирование дисменореи у девушек оказало влияние количество родов у матери: данная патология встречалась чаще у детей, которые родились в результате третьих ($RR=5,15$, $P<0,01$) и четвертых ($RR=24,44$, $P<0,001$) и пятых ($RR=10,78$, $P<0,05$) родов (табл. 3.3). Низкая масса тела при рождении (менее 3000 г) усиливало риск формирования первичной дисменореи, так как показатель ОР составил $RR=10,21$ ($P<0,001$). Длительность кормления грудью менее полугода также влияло на развитие у девушки в последующем болезненных менструаций ($RR=13,04$; $p<0,001$). При продолжении кормления

грудью до 12 мес. жизни ребёнка шанс развития дисменореи резко уменьшился ($RR=3,64$; $p<0,001$).

Наряду с этим в развитии первичной дисменореи у девушек оказывало влияние постнатальное развитие ребенка, перенесенные инфекционные и соматические заболевания. В частности шанс развития ПД при перенесенных детских инфекциях составил $RR=6,43$ ($P<0,001$), а при наличии хронического воспалительного очага в виде хронического тонзиллита показатель шанса составил $RR=6,43$ ($P<0,001$).

Таблица 6

Частота факторов риска с учётом условий развития ребёнка в 1 год жизни девушек при первичной дисменорее

Фактор риска	Первичная дисменорея, n=230	Здоровые, n=50	Относительный риск	P
Отношения в семье:				
- благополучные	93	38	0,55	<0,001
- неблагополучные	131	12	2,44	<0,001
Порядковый номер ребёнка в семье:				
Первый	35	27	0,29	<0,001
Второй	42	16	0,58	>0,05
Третий	69	6	5,15	<0,01
Четвёртый	54	1	24,44	<0,001
Пятый	24	0	10,78	<0,05
Масса тела при рождении менее 3000 г	138	3	10,24	<0,001
Длительность грудного вскармливания				
- менее 6 мес	117	2	13,04	<0,001
- до 12 мес	82	5	3,64	<0,001
Перенесенные заболевания				
Ангины	57	2	6,43	<0,001
Детские инфекции	86	3	6,43	<0,001

Выяснение факторов риска при развитии девочки до пубертатного периода выявило, что позднее наступление менархе у 54 (24,3%) девушек 15-16

летнего возраста шанс развития ПД достоверно увеличивался, при этом относительный риск составлял $RR=8,15$ ($p<0,01$), а у 26 (11,4%) девушек 16-17 лет имело наиболее высокий относительный риск формирования ПД ($RR=11,50$; $p<0,05$), относительно группы девушек с нормальными менструациями. Если девушки имели дополнительные нагрузки помимо учебных занятий в виде посещений спортивных или иных секций, то встречаемость ПД увеличивалась почти в 3 с лишним раза ($RR= 9,70$; $p<0,01$).

Следует отметить, что у 51(22,8%) девушек имелось сочетание факторов риска между собой, что заметно усиливало риск формирования первичной дисменореи, особенно это имело место, если девушка училась в колледже или в лицее ($RR= 3,01$; $p<0,001$) и имела различного рода конфликты в семье ($RR= 2,96$; $p<0,001$) или по месту учёбы ($RR= 1,65$; $p>0,05$), а также посещала дополнительные занятия у репетитора ($RR= 2,86$; $p>0,05$).

Таким образом, при развитии девочки до пубертатного возраста наибольший риск формирования ПД наблюдается при наличии возрастного фактора наступления менархе в 16-17 лет и наличия дополнительных нагрузок умственного или психологического характера.

Частота факторов риска с учётом наличия признаков ДСТ у девочек с ПД до пубертата и в группе здоровых девушек представлена в таблице 7.

Таблица 7

Частота факторов риска с учётом наличия признаков ДСТ девушек с ПД и в группе здоровых девушек

Фактор риска	Первичная дисменорея, n=230	Здоровые, n=50	Относительный риск	P
Дефицит массы тела	163	4	9,11	<0,001
Склонность к аллергическим реакциям	130	2	14,46	<0,001
Нарушение эвакуационной функции ЖКТ	66	3	4,88	<0,001
Склонность к легкому образованию кровоподтёков	104	2	11,61	<0,001
Вегетососудистые дис-	157	3	11,67	<0,001

функции				
Уплотнение свода стопы	139	4	7,77	<0,001
Гиперподвижность суставов, склонность к вывихам, растяжениям связочного аппарата	82	2	9,11	<0,001
Миопия различной степени	61	3	4,52	<0,01

Как видно из представленного материала, наличие этих признаков оказывало существенное влияние на развитие ПД. В частности, при наличии таких признаков, как склонность к аллергическим реакциям, легкая склонность к образованию кровоподтёков и вегетососудистные дисфункции относительный риск развития ПД составил $RR=14,46$ ($p<0,001$), $RR=11,61$ ($p<0,001$) и $RR=11,675$ ($p<0,001$). При наличии таких признаков, как дефицит массы тела, гипермобильность суставов, уплотнение свода стопы ОР составил $RR=9,11$ ($p<0,001$), $RR=9,11$ ($p<0,001$) и $RR=7,77$ ($p<0,001$), при наличии таких внешних фенотипов, как миопия относительный риск составил $RR=4,52$ ($p<0,01$) и внутренних фенотипов – нарушение эвакуаторной функции ЖКТ – $RR=4,88$ ($p<0,01$).

Следовательно, наличие у девушек признаков ДСТ увеличивало риск развития первичной дисплазии, что необходимо учитывать при проведении лечебно-профилактических мероприятий.

Следовательно, факторами риска развития первичной дисменореи у девушек являются по причине наличия у матери следующих состояний: образование не более объёма средней школы; низкий уровень социального обеспечения, продолжительность рабочего дня более 8-9 ч; наличие первичной дисменореи; наличие анемии до наступления наблюдаемой беременности; возраст при рождении ребёнка 30 лет и старше; высокая частота родов в прошлом; высокая частота инфекционных гестационных осложнений; продолжительность лактации менее полугода и наличие признаков ДСТ у девушек с первичной дисменореей в форме дефицита массы тела, склонности к

аллергическим реакциям и легкому образованию кровоподтёков, гиперподвижность суставов со склонностью к вывихам, растяжениям связочного аппарата, наличие вегетососудистых реакций.

§1.4. Сравнительная клиническая характеристика первичной дисменореи с и без наличия признаков дисплазии соединительной ткани

Основанием для постановки диагноза ПД была болезненная менструация без органической патологии. Из 230 девушек основной группы у 174 (75,6%) были признаки ДСТ, 56 (24,4%) девушек были без признаков ДСТ. В группе девушек с ПД без признаков ДСТ дисменорея легкой степени выявлена у 21 (37,5%), средней степени – у 19 (34%) и у 16 (28,5%) – тяжелая дисменорея (рис. 3). В то же время в группе девушек с признаками ДСТ дисменорея легкой степени установлена у 17 (9,8%), что в 3,8 раза чаще, чем без ДСТ. При этом дисменорея средней и тяжелой степени тяжести выявлялась чаще: у 89 (51,2%) и 68 (39%), причем, если число девушек со средней и тяжелой степенью ПД было несколько выше, чем в группе девушек без ДСТ. Как видно из приведенных данных, наличие ДСТ приводит к более тяжелому течению ПД.

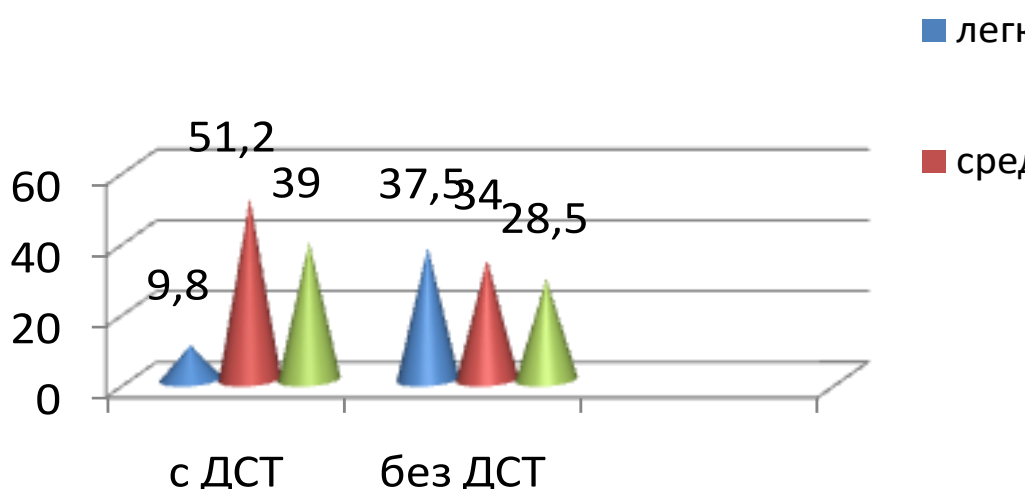


Рис. 3. Распределение обследованных по степени тяжести ПД и наличию критериев ДСТ.

При распределении обследованных девушек с первичной дисменореей по критериям наличия признаков ДСТ обращает на себя внимание, что подавляющее большинство девушек 163 (70,8%) имели дефицит массы тела, уплощение сводов стопы у 73 (31,7%) (табл. 3.5). Склонность к простудным заболеваниям имели 71 девушек, что составило 40,4%. У 89 (38,6%) девушек выявлена склонность к аллергическим реакциям, склонность к быстрому образованию кровоподтёков отмечена у 71 (30,8%), вегетативные дисфункции выявлены у 66 (28,6%) и мышечная гипотония выявлена у 62 (26,9%) девушек и 73 (31,7%) имели миопию средней и тяжёлой степени или находились на «Д» учете в офтальмологическом диспансере. У 64 (36,7%) при исследовании позвоночного столба выявлены различной степени искривления (сколиоз – 37 (21,3%), кифоз - 19 (10,9%), кифосколиоз – 8 (4,5%)). Следовательно, среди обследованных с первичной дисменореей с наличием критериев ДСТ преобладали девушки с дефицитом массы тела и имевшие склонность к простудным заболеваниям и аллергическим реакциям.

С компенсированной формой дисменореи частота ДСТ составила 47,3% (выявлена у 109 девушек), без ДСТ – 14,7% (выявлена у 34 девушек) (табл. 8). При этом в группе компенсированной формы ПД без признаков ДСТ легкая степень дисменореи была установлена у 16 (6,9%), средняя степень тяжести – у 11 (4,7%), тяжёлая – у 7 (3,04%) девушек.

Таблица 8

Распределение обследованных по критериям ДСТ

Маркеры ДСТ	Всего	
	n=174	%
Дефицит массы тела	163	70,8
Мышечная гипотония	62	26,9
Уплощение свода стопы	73	31,7
Склонность к легкому образованию кровоподтёков	71	30,8
Вегетососудистые дисфункции	66	28,6
Деформация позвоночника (сколиоз, кифоз, кифосколиоз)	64	27,8

Гиперподвижность суставов, склонность к вывихам, растяжениям связочного аппарата	54	23,4
Миопия различной степени	73	31,7
Склонность к аллергическим реакциям	89	38,6
Склонность к простудным заболеваниям	93	40,4
Тонзилэктомия в анамнезе	21	9,1
Нарушение эвакуационной функции ЖКТ	42	18,2

Примечание: вышеуказанные признаки у некоторых обследованных сочетались между собой.

Следовательно, среди обследованных с первичной дисменореей с наличием критериев ДСТ преобладали девушки с дефицитом массы тела и имевшие склонность к простудным заболеваниям и аллергическим реакциям.

С компенсированной формой дисменореи частота ДСТ составила 47,3% (выявлена у 109 девушек), без ДСТ – 14,7% (выявлена у 34 девушек) (табл. 9). При этом в группе компенсированной формы ПД без признаков ДСТ легкая степень дисменореи была установлена у 16 (6,9%), средняя степень тяжести – у 11 (4,7%), тяжёлая – у 7 (3,04%) девушек. В группе с компенсированной формой дисменореей с признаками ДСТ легкая степень дисменореи установлена у 12 (5,2%) девушек, средней степени тяжести составила 33% (выявлена у 76 девушек), что несколько выше значений группы без ДСТ, девушек с тяжёлой степенью дисменореи было 21 (19,3%), что также несколько больше, чем в группе без признаков ДСТ.

Таблица 9

Распределение обследованных девушек по степени тяжести и формам дисменореи

Степень тяжести	Компенсированная, n=142				Некомпенсированная, n=88			
	С ДСТ, n=109		Без ДСТ, n=34		С ДСТ, n=65		Без ДСТ, n=22	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Легкая	12	5,5	16	6,9	5	2,2	5	2,2
Средняя	76	33	11	4,7	13	5,6	8	3,4

Тяжёлая	21	9,1	7	3,04	47	20,4	9	3,9
---------	----	-----	---	------	----	------	---	-----

С некомпенсированной дисменореей девушек без признаков ДСТ было 22 (9,5%), с признаками ДСТ – 65 (28,2%). В группе девушек с некомпенсированной формой дисменореи без признаков ДСТ легкая степень выявлена 5 (2,2%) девушек, средняя – у 8 (3,4%), тяжёлая – у 9 (3,9%). Девушек с некомпенсированной дисменореей с наличием признаков ДСТ легкая степень дисменореи выявлена у 5 (2,2%), средняя – у 13 (5,6%), тяжёлая степень дисменореи – у 47 (20,4%) девушек, что в 6 раз чаще, чем в группе без признаков ДСТ.

Как видно из представленного материала, наличие ДСТ приводит к более тяжелому течению ПД.

Изучение анамнеза девушек с ПД показало, что обследованные перенесли детские инфекции 99 (43%) и ангины (хронический тонзиллит) 86 (37,4%) (табл. 10). Изучение соматического анамнеза девушек с первичной дисменореей показало, что ОРВИ в анамнезе выявлено у 34 (14,8%) девушек, заболевания ЖКТ в виде гастрита и колита выявлены у 21 (9,1%). Следует сказать, что при наличии ДСТ частота хронических тонзиллитов была в 2,75 раза чаще, чем без ДСТ.

Таблица 10
Соматический анамнез девушек с первичной дисменореей

Заболевание	Без ДСТ		С ДСТ		Контроль	
	n=56	%	n=174	%	n=50	%
Детские инфекции	25	44,6±9,9 ^a	74	42,5±3,8 _a	3	6,0±3,4
ОРВИ	56	100,0	174	100,0	50	100,0
Хронический тонзиллит	9	16,1±4,9 ^a	77	44,3±3,8 _{a,б}	2	4,0±2,8
Ревматизм	6	10,7±4,1	11	6,3±1,8	1	2,0±2,0
Пиелонефрит	3	5,4±3,0	8	4,6±1,6	2	4,0±2,8
Аппендэктомия	2	3,6±2,5	12	6,9±1,9	1	2,0±2,0

Гастрит, колит	4	7,1±3,4	17	9,8±2,3	3	6,0±3,4
----------------	---	---------	----	---------	---	---------

Примечание: а – различия достоверны относительно показателей контроля, б – различия достоверны относительно значений группы девушек без признаков ДСТ.

Следовательно, большинство обследованных девушек (80,3%) имело в анамнезе различные перенесенные заболевания, особенно хронический тонзиллит и детские инфекции. У девушек с ДСТ чаще выявлялись хронический тонзиллит, патологии желудочно-кишечного тракта. Среди обследованных большинство матерей к рождению девочки были в возрасте от 21 до 30 лет, что составило 49,4%, роды в возрасте старше 30 лет зарегистрированы почти в 30% случаев (табл.11). В группе девушек с наличием ДСТ большинство матерей были в возрасте 21-25 лет и старше 30 лет, что в 1,56 и 1,23 раза чаще, чем в группе без ДСТ. Так же выяснено, что 34,8% матерей девушек, страдающих дисменореей, сами страдали этим недугом в юности. Из акушерского анамнеза матерей выявлено, что в основном, беременность осложнялась невынашиванием беременности (60,4%), которая была более выражена у больных, имевших признаки ДСТ и проявлялась в преждевременном её прерывании до 28 недель у 15,9% и угрозой прерывания беременности в 25,1% случаев, а также преждевременными родами у 19,4% матерей обследованных (рис. 4).

Таблица 11

Распределение матерей обследованных по возрасту при рождении девочек

Возраст	Без ДСТ, n=56		С ДСТ, n=174		Контроль, n=50	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
17-20 лет	16	28,6	33	19,0	1	2,0
21-25 лет	14	25,0	68	39,1	18	36,0
26-30 лет	12	21,4	17	9,8	26	52,0
Старше 30 лет и позже	14	25,0	56	32,2	5	10,0

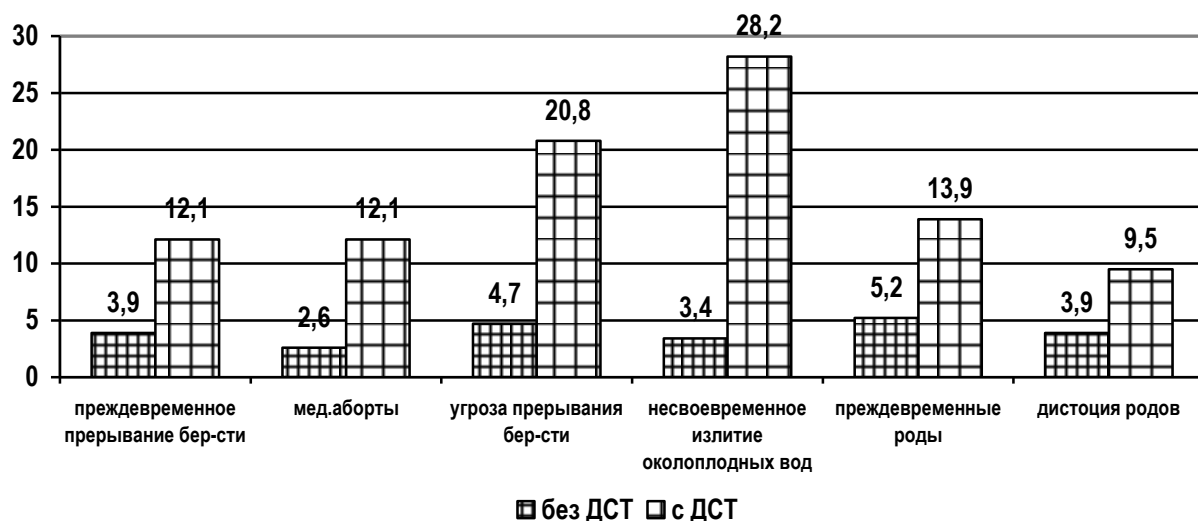


Рис. 4. Акушерский анамнез матерей обследованных девушек.

Изучение хронических заболеваний у матерей девушек с первичной дисменореей выявило, что среди них превалировало число женщин с анемией 123 (53,5%), инфекцией мочевых путей 73 (31,7%) и патология щитовидной железы (31,3%) (табл. 12). Заболеваемость матерей девушек с наличием ДСТ было существенно выше: варикозная болезнь – в 3,74 раза, заболевания ЖКТ – в 2,83 раза, инфекции мочевых путей – в 2,62 раза, патология ССС – в 1,29 раза.

Изучение хронических заболеваний у матерей девушек с первичной дисменореей выявило превалирование числа женщин с анемией 123 (53,5%), инфекцией мочевых путей 73 (31,7%) и патология щитовидной железы (31,3%) (табл. 12).

Таблица 12
Хронические заболевания матерей девушек с первичной дисменореей

Нозология	Без ДСТ, n=56		С ДСТ, n=174		К, n=50	
	n=56	%	n=174	%	n=50	%
Анемия	31	55,4	92	52,9	4	8
Инфекция мочевых путей	8	14,3	65	37,4	2	4
Хронический гепатит	13	23,2	31	17,8	1	2
Заболевания ЖКТ	4	7,1	35	20,1	2	4
Патология ЩЖ	18	32,1	54	31,0	2	4

Варикозная болезнь	5	8,9	58	33,3	0	-
Заболевания ССС	8	14,3	32	18,4	0	-

Заболеваемость матерей девушек с наличием ДСТ было существенно выше: варикозная болезнь – в 3,74 раза, заболевания ЖКТ – в 2,83 раза, инфекции мочевых путей – в 2,62 раза, патология ССС – в 1,29 раза.

Таким образом, формирование дисменореи у девушек, особенно при наличии ДСТ, больше всего наблюдается у матерей, которые страдали анемией, инфекцией мочевых путей, патологией щитовидной железы, а также варикозной болезнью, которые влияют на обмен веществ у беременной и оказывают значительное влияние на внутриутробное развитие плода женского пола.

Подтверждением этому является низкая масса тела при рождении. Анализ массы тела девочек с дисменореей при рождении показал, что вес девочек менее 3000 г отмечен в 47,4% случаях, т.е. более в 10 раз чаще, чем в группе практически здоровых девушек (табл. 13).

Таблица 13

Показатели массы тела при рождении девочек с первичной дисменореей

Масса тела при рождении	Без ДСТ, n=56		С ДСТ, n=174		Контроль, n=50	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
3500,0 г и выше	30	53,6	62	35,6	43	86
От 3000,0 г до 3450,0 г	14	25,0	15	6,5	5	10
Менее 3000,0 г	12	21,4	97	55,7	2	4

В основном больше выявлялся с наличием признаков ДСТ: в 2,6 раз чаще, чем в группе без признаков ДСТ. Длительность грудного вскармливания – в среднем составила $8,63 \pm 3,32$ мес. При этом менее полугода грудное вскармливание получали 51,8% девочек с дисменореей. 36,4% матерей продолжали кормление грудью до 12 мес. жизни ребёнка.

Изучение менструальной функции выявило, что первая менструация у девушек без ДСТ наступила в большинстве случаев до 14 лет в 55,3%, а у девушек с наличием признаков ДСТ после 14 лет – 78,2% (табл.14).

В процессе сбора гинекологического анамнеза выяснено, что менструации были регулярные у 64%, нерегулярные у 36% девушек. Выявлены некоторые различия: в группе девушек без ДСТ – 58,9% регулярные и у 41,1% - нерегулярные. В группе девушек с ПД с наличием признаков ДСТ регулярные менструации выявлялись реже – 51,1%, увеличивалась частота нерегулярных менструаций до 48,9%. Продолжительность менструального кровотечения у девушек без ДСТ, 1-2 дня был у 16% обследованных, 3-4 дня – у 68%, 5-6 дней – 9%, и 7-8 дней – у 7%, а у девушек с ДСТ у 52,3% обследованных преимущественно 5-6 дней. Количество теряемой крови оценивалось по количеству сменяемых прокладок 1-2 – гипоменорея, 3-4 – нормальная кровопотеря, 5-6 – полименорея.

Таблица 14

Наступление менархе у девочек с первичной дисменореей в зависимости от наличия ДСТ

Возраст	Без ДСТ, n=56		С ДСТ, n=174		Контрольная группа, n=50	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
11-12 лет	8	14,2	7	4,0	7	14,0
13-14 лет	23	41,1	53	30,5	29	58,0
15-16 лет	25	44,6	83	47,7	14	28,0
Свыше 16 лет	0	0,0	31	17,8	0	0,0

У подавляющего большинства девушек с первичной дисменореей 84,3% кровопотеря оценена как нормальная 3-4 прокладки в день, что составляет от 80 до 100 мл. У 27,1% обследованных девушек без ДСТ появление первого эпизода дисменореи были с менархе. У 12,8% девушек менструации стали болезненными через 3 месяца после менархе, а у 61,1% – спустя более 3 месяцев после менархе. У девушек с ДСТ в 64,9% менструальные

кровотечения после 3 месяцев сопровождались болью. Боли начинались за 3-4 дня до менструации у 11,6%, за 1-2 дня до менструации боли ощущали 15,1% и за несколько часов до менструации – 19,1% обследованных девушек беспокоили боли внизу живота. В первые 1-2 дня менструации были болезненными у 27,8% обследованных девушек с первичной дисменореей. В течение 3-4 дней во время менструации боли беспокоили 1,8% девушек.

Таким образом, у девушек с ПД на фоне ДСТ отмечалось более позднее менархе, нерегулярные менструации, у преобладающего большинства девушек (61,1%), менструации становились болезненными, спустя более 3 месяцев после менархе, т.е. с установлением овуляторных циклов.

У 104 (59,8%) девушек с ДСТ боль предшествовала началу менструальных выделений, появляясь за 2-3 дня до их манифестации и нарастала по интенсивности с максимальной выраженностью в первый день цикла, у 38 (21,8%) боль появлялась к концу 1 дня. В группе девушек без ДСТ боль появлялась только у 42 (75%). Для них было характерным появление боли после начала менструации с нарастанием интенсивности в последующие дни. Одновременное появление боли и менструальных выделений встречалось в группе у 72 (41,4%) девушек с ДСТ и у 14 (25%) девушке без наличия критериев ДСТ.

Следовательно, у девушек с наличием критериев ДСТ начало менструальных выделений сопровождалось болью и было интенсивным, чем у девушек без ДСТ.

Болевые ощущения больше локализовались в абдоминальной области у 110 (63,2%) девушек с ДСТ и у 40 (71,4%) без ДСТ. Поясничная локализация боли выявлена у 43 (24,7%) девушек с ДСТ, и у 9 (16,1%) без ДСТ, а в сочетании с абдоминальной наблюдались у 21 (12,1%) пациенток группы с ДСТ и у 7 (12,5%) девушек группы без ДСТ. Для облегчения степени страдания девушки искали положение, при котором боль уменьшалась у 102 (58,6%) у девушек с наличием ДСТ и у 17 (30,3%) пациенток без ДСТ. Девушкам без наличия критериев ДСТ, в отличие от девушек с ДСТ, чаще становилось лег-

че в положении на боку с приведенными к животу бедрами у 13 (23,2%) и у 22 (39,6%) соответственно, или коленно-локтевое положение с прогибанием спины у 9 (16,0%) и у 12 (21,4%) соответственно. Положение на спине с приподнятым тазовым концом приносило облегчение пациенткам с дисменореей с ДСТ 16 (9,2%) девушкам и без ДСТ 5 (8,9%) соответственно. Абсолютное большинство обследуемых девушек указали на нарушение повседневной активности в менструальный период, но среди девушек с наличием ДСТ ежемесячная потеря трудоспособности встречалась 1,98 раза чаще (148 (85,1%) и 23 (41,1%) соответственно).

Таким образом, болевой синдром был сильнее и проявлялся интенсивнее у девушек с дисменореей, которые имели критерии ДСТ.

Анализируя полученные данные, следует сказать, что наличие ДСТ приводит к более тяжелому течению ПД с более частым формированием некомпенсированной формы дисменореи, высокой частотой средней и тяжелой степени в этих группах. Большинство обследованных девушек имело в анамнезе различные перенесенные заболевания, особенно хронический тонзиллит и детские инфекции, а при наличии признаков ДСТ возрастало число больных с хроническими тонзиллитами и патологией желудочно-кишечного тракта. Формирование дисменореи у девушек, особенно при наличии ДСТ, больше всего наблюдается у матерей, которые страдали анемией, инфекцией мочевых путей, патологией щитовидной железы, а также варикозной болезнью, которые нарушая обмен веществ в организме матери и плода способствовали задержке внутриутробного развития плода, осложнениям во время настоящей беременности и родов.

Следует сказать, что у преобладающего большинства девушек, страдающих первичной дисменореей, более позднее менархе, менструации становились болезненными, спустя более 3 месяцев после менархе, т.е. с установлением овуляторных циклов. При этом начало менструальных выделений сопровождалось болью и было интенсивным у девушек с признаками ДСТ.

ГЛАВА 2. ИЗМЕНЕНИЯ МАГНИЕВОГО ОБМЕНА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ДИСМНОРЕЕ И ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

§ 2.1. Роль магния в патогенезе первичной дисменореи у девушек

Магний – уникальный основной внутриклеточный катион организма человека, купирует проявления вегетативной дисфункции на различных уровнях и участвует в процессах нервно-мышечной передачи. Считается, что этот макроэлемент через воздействие на высший вегетативный центр – гипоталамус опосредованно влияет на синтез коллагена (Дударева Л. А. и соавт., 2013; Громова О.А., 2016). В организме его содержится 24-28 г, 53-60% из которого находятся в костях, в связанном с кальцием и фосфором виде, 22-27% – в мышцах, 15-19% – в мягких тканях, 1% – в крови, лимфе, интерстициальных жидкостях и 0,3% – в плазме. Ионы магния участвуют во всех процессах регуляции, начиная с клеток, тканей, органов и систем. Анализ аннотированных генов человека показал существование не менее 500 магний-зависимых белков. Он участвует в энергетическом обмене, активирует более 300 ферментов, катализирует и активирует реакции, протекающие с аденозинтрифосфатом (АТФ), регулирует синтез аминокислот, а значит, и клеточный рост, деление клеток, отвечает за строение и проницаемость мембран, взаимодействие гормонов с рецепторами. Магний принимает участие в синтезе ряда нейропептидов головного мозга, в частности, нейротрансмиттеров: катехоламинов, ацетилхолина, которые являются наиважнейшими медиаторами физиологической реакции организма на стресс (Schligmann K.P., Weber S., Peters M. al. 2002). Этим объясняется способность препаратов магния снижать возбудимость нервной системы, оказывать сосудорасширяющее и антиспастическое действие.

Установлено влияние магния на параметры кислородтранспортной функции эритроцитов. Под влиянием магния наблюдается стабилизация мембран эритроцитов, сохранение структурно-функциональной слоистости за счёт нормализации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и

интенсивности процессов антиоксидантной защиты (АОЗ) (Ушакова Н. Т., 2013). Нормальный уровень магния в организме контролирующей здоровье человека признан основополагающей константой. На сегодняшний день недостаточность магния среди патологии элементного статуса занимает лидирующую позицию. По МКБ-10 диагноз «Недостаточность магния» кодируется как E61.2.

В норме магний всасывается на всем протяжении кишечника и абсорбируется как путем активного транспорта, так и путем пассивной диффузии. В среднем всасывается 30-50% магния, поступающего с пищей. Период полувыведения магния равен около 1000 часов (42 дней). Поступление магния в клетку ингибируют простагландин E, в-адреноблокаторы. Обмен магния зависит от возраста, роста, физической активности, потребления жидкости, лекарственных средств, стрессов. Известно, что 10 мин. стресса «сжигают» суточную норму магния. Содержание магния снижается при беременности, кормлении грудью и развитии различных заболеваний, как экстрагенитальных, так и гинекологических (Громова О.В., 2013).

Магний в организме не синтезируется, ежедневная доза потребления магния составляет 5-6 мг/кг веса в сутки, т.е. около 300-400 мг. Норма содержания магния в сыворотке крови у взрослых находится в пределах 0,7-1,26 ммоль/л, у беременных – 0,8-1,05 ммоль/л, у детей – 0,74-1,15 ммоль/л. При концентрации магния в сыворотке крови менее 0,75 ммоль/л диагностируется гипомагниемия. Если учесть, что в плазме крови находится всего 1% суммарного количества магния, имеющегося в организме, то колебания уровня магния в плазме крови не отражают насыщенности данным элементом. Магний в сыворотке крови даже при снижении общего количества магния на 80% может сохраняться в нормальных пределах.

По последним данным, 32% населения с нормальным уровнем магния в крови имеют его латентный дефицит, причем 90% – это люди с уровнем магния в крови, равным 0,70 ммоль/л, 50% – 0,75 ммоль/л, 10% – 0,80 ммоль/л и 1% – 0,90 ммоль/л [235,92]. Снижение уровня магния в сыворотке крови ни-

же референсных значений является признаком выраженного дефицита магния в организме.

Проблеме дефицита магния посвящено большое количество исследований, как считают исследователи из Италии, он может играть важную роль в нескольких клинических условиях, касающихся здоровья женщин, где указывается дисменорея (Межевитинова Е. А., 2007). Недостаток магния и пиридоксина ведёт к гипертензии и спазму сосудов или длительной вазодилатации и венозного застоя, что приводит к изменению гемодинамики малого таза, которое вызвано увеличением концентрации простагландинов в организме. Это в свою очередь способствует гипоксии клеток, накоплению аллогенных веществ с раздражением нервных окончаний и возникновению боли внизу живота.

Так, в исследованиях Е. В. Уваровой и И. Г. Гайновой (2004) на момент обращения больных с первичной дисменореей в 69,2% случаев содержание магния в сыворотке крови колебался ниже нормативных значений, составляя в среднем $0,73 \pm 0,8$ ммоль/л, и в рамках нормативных значений лишь у 30,7% пациенток. Явные симптомы дефицита магния обычно отсутствовали, но повышенная чувствительность к стрессу отмечалась у лиц с дефицитом магния.

Симптомы беспокойства и раздражительности связаны с дефицитом магния, что объясняется селективной недостаточностью в мозге дофамина (Parazzini F., 2017). При недостатке магния часто отмечали нарушение формирования соединительной ткани в виде недифференцированной её дисплазии (Межевитинова Е. А., 2007). У больных с гипомагниемией обнаруживались проявления синдрома ДСТ в виде частых простудных заболеваний (88,9%), пролапса митрального клапана (72,3%), сколиотических изменений позвоночника и грудной клетки (55,6%). Следует отметить, что магнием играет роль в патогенезе ДСТ и отдельных её проявлений. Так, известно, что ионы магния участвуют в процессах синтеза коллагена фибробластами, поэтому магниевый дефицит можно отнести к факторам, вызывающим развитие ДСТ (Клеменов А.Ф., 2004). Наиболее тяжелые проявления ДСТ встретились

только среди пациенток с выраженной гипомagneмией (Уварова Е. В., Гайнова И. Г., 2004). К значительным потерям магния с мочой приводит состояние хронического стресса у подростков, при этом в желудочно-кишечном тракте абсорбция значительно снижена, что в конечном итоге ведёт к нарушению выработки коллагена в соединительной ткани.

§2.2. Клиническое значение определения содержания магния в сыворотке крови у девушек с первичной дисменореей

Забор крови осуществлялся в условиях асептики и антисептики из локтевой вены в количестве 2 мл. Сыворотку получали после центрифугирования. Определение содержания магния (Mg) в сыворотке крови осуществлялся на приборе спектрофлуориметре типа REF – 610 A RAYLEIGH LTD Shanghai ANTAI Diagnostics Co, LTD) с использованием наборов тест систем HUMAN (Elisa). Метод основан на том, что ионы магния формируют в щелочной среде с ксилитовым синим окрашенный комплекс. Увеличение оптической плотности пропорциональна концентрации магния в пробе. Одним из проявлений ДСТ является дефицит эссенциального макроэлемента – магния. Метод определения магния в сыворотке крови имел чувствительность=95,2%, специфичность=98%, PPV=99,5%, NPV=81,6%. Результаты исследования содержания магния в сыворотке крови у девушек с первичной дисменореей представлено на рисунке 5.

Как видно из представленного материала, содержание магния в крови в группе девушек с ПД без проявления ДСТ имел лишь тенденцию к снижению, составляя $1,061 \pm 0,023$; $0,913 \pm 0,032$ и $0,902 \pm 0,031$ ммоль/л, соответственно тяжести дисменореи – легкая, средняя и тяжелая, при значении данного показателя в группе практически здоровых девушек $1,077 \pm 0,003$ ммоль/л. В группе девушек с ПД легкой степени тяжести и с наличием проявления ДСТ содержание в сыворотке крови магния составило $0,712 \pm 0,039$ ммоль/л, что было достоверно ниже в 1,49 ($P < 0,032$) и 1,51

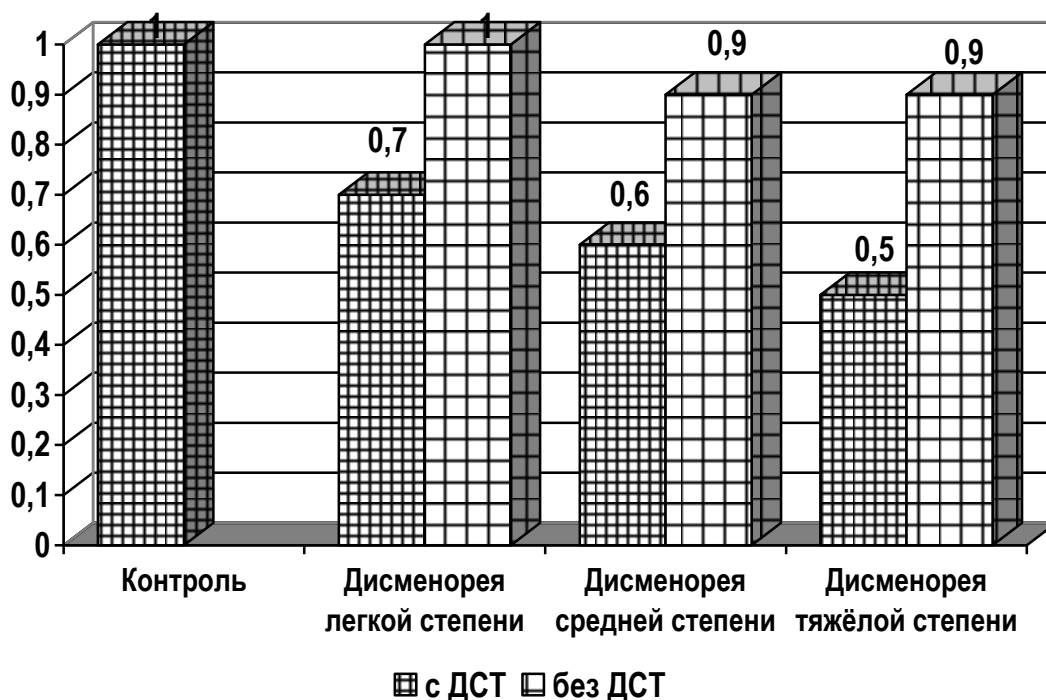


Рис. 5. Содержание магния в сыворотке крови (ммоль/л) у девушек с дисменореей и наличия критериев дисплазии соединительной ткани.

($P < 0,032$) раза, чем в группе девушек с ПД без проявления ДСТ и практически здоровых, соответственно. В группе девушек с ПД средней степени тяжести и с наличием проявления ДСТ содержание магния в сыворотке крови составило $0,621 \pm 0,027$ ммоль/л, что было достоверно ниже в 1,47 ($P < 0,032$) и 1,73 ($P < 0,032$) раза, чем в группе девушек с ПД без проявления ДСТ и практически здоровых, соответственно. В группе девушек с ПД тяжелой степени с признаками ДСТ обнаружено более выраженное уменьшение содержания магния в сыворотке: снижение до $0,517 \pm 0,026$ ммоль/л, что было достоверно ниже в 1,74 ($P < 0,032$) и 2,08 ($P < 0,032$) раза, чем в группе девушек с ПД без проявления ДСТ и практически здоровых, соответственно.

Корреляционный анализ показал наличие сильной обратной корреляции между содержанием свободного оксипролина и содержанием магния ($r = -0,89 \pm 0,2$, $p < 0,01$) и сильной обратной корреляции между тяжестью дисменореи и содержанием магния ($r = -0,98 \pm 0,1$, $p < 0,01$).

Следовательно, у девушек, страдающих первичной дисменореей различной степени и имеющих признаки ДСТ, отмечалась гипомагниемия, которая находилась в зависимости от степени тяжести дисменореи и наличия ДСТ. Изучение взаимосвязи между содержанием свободного оксипролина в суточной моче и уровнем магния в сыворотке крови показало заметное увеличение экскреции свободного оксипролина, на фоне существенного снижения содержания магния в сыворотке крови. Это свидетельствовало о повышенном распаде коллагена, который является составной частью соединительной ткани, покрывающей органы малого таза и входящего в состав связочного аппарата матки. Следовательно, изучая уровень экскреции с мочой оксипролина и содержание магния в сыворотке крови можно получить сведения о состоянии соединительно-тканевого матрикса пораженного органа и магниевоего баланса в организме у девушек с ПД. Референсные значения: 0,8-1,0 ммоль/л

§2.3. Взаимосвязь изменения состояния соединительной ткани и минерального гомеостаза при первичной дисменорее

В публикациях ряда исследователей в ряду многих проявлений дисморфизма соединительной ткани перечислена дисменорея (Кадурина Т. И., 2008; Михель фон Вольфф, 2018). Соединительная ткань – это комплекс производных мезенхимы, который состоит из клеточных дифферонов и большого количества межклеточного вещества (волоконистых структур и аморфного вещества), участвующих в поддержании гомеостаза внутренней среды и отличающихся от других тканей меньшей потребностью в аэробных окислительных процессах. Она функционирует в организме самыми разнообразными формами от образования каркаса органов и тканей, являясь универсальным «биологическим» клеем она участвует в регуляции водно-солевого обмена и образует высокоспециализированные структуры (базальные мембраны, кости, зубы, хрящи, сухожилия). Основными компонентами его явля-

ются структурные белки коллаген и эластин, гликозаминогликаны, протеогликаны, а также неколлагеновые структурные белки (фибронектин, ламинин, тенасцин, остеоонектин и др.).

Со стороны соединительной ткани осуществляются различные функции: трофическая, защитная, опорная (биомеханическая), пластическая, морфогенетическая. Коллагеновые и эластические волокна, образуя волокнистые основы всех органов, составом и физико-химическими свойствами межклеточного вещества скелетных тканей (минерализацией) осуществляют опорную функцию. Плотность межклеточного вещества обеспечивает опорную и биомеханическую функцию. В адаптации к меняющимся условиям существования, регенерации, участии в замещении дефектов органов при их повреждении выражается пластическая функция соединительной ткани.

Известно, что более 50% массы тела человека составляет соединительная ткань, от общего количества белка организма взрослого человека коллаген составляет 25-33% или 6% от массы тела. Конкретный орган или ткань содержит разные типы коллагена, которая определяется той ролью, которую коллаген играет в ней. Данный белок имеет одну из отличительных черт это то, что на глицин приходится 1/3 всех его аминокислотных остатков, 1/3 – на пролин и 4% – на гидроксипролин и около 1% – гидроксизин; некоторые молекулярные формы коллагена, хотя и в весьма ограниченном количестве, содержат также 3-гидроксипролин (Земцовский Э. В. 2008; Ильина И. Ю.) Различают 19 типов коллагена, отмечающихся молекулярной организацией органной и тканевой принадлежностью. В коллагене происходит сложный многоэтапный процесс, который начинается в клетке, а завершается в межклеточном матриксе — синтез и созревание коллагена. Он включает в себя целый ряд посттрансляционных изменений: гидрокселирование пролина и лизина с образованием гидроксипролина (Hyp) и гидроксизина (Hyl); гликозилирование гидроксизина; частичный протеолиз — отщепление «сигнального» пептида, а также N- и C-концевых пропептидов; образование тройной спирали (тропоколлагена) (Кнорре Д. Г., 2010). Итак, основным

компонентом соединительной ткани являются коллагеновые волокна, а оксипролин биохимическим маркером его распада. Соединительная ткань в ответ на нагрузку и повреждения, непрерывно обновляется и подвергается перестройке. Биосинтез фибробластами коллагена зависит от многих факторов: обменных, гормональных и наследственных. Ведущими макро- и микроэлементами, участвующими в биосинтезе коллагена, являются магний, медь и цинк.

ДСТ определяется как состояние с прогрессивным течением и с определенными функциональными нарушениями, при котором имеются различные по степени выраженности клинические проявления данной патологии, с определёнными врожденными висцеро-моторными поражениями в эмбриональном или постнатальном периодах.

Со стороны многих специалистов отмечено, что в настоящее время констатируются изменения классического клинического течения большого количества соматических заболеваний, отмечено увеличение частоты аллергических и аутоиммунных заболеваний. С 90-х годов прошлого столетия ДСТ стали считать одной из причин возникновения вышеуказанных состояний (Гаспаров А.С.,2014).

Подростковый период принято определять как «критический» в связи с тем, что в этом возрасте наблюдается нарастание клинических проявлений диспластических стигм или других отклонений в организме от субклинических форм до развития полиорганной и полисистемной патологии.

ДСТ – представляет собой аномалию развития организма человека, которая лежит в основе формирования значительного числа соматических заболеваний с многообразной симптоматикой и характеризуется отсутствием чётких диагностических критериев. По мнению Трушиной О.В. и соавт.(2018) группой риска по тяжёлому течению первичной дисменореи являются девочки подросткового возраста с признаками недифференцированной ДСТ.

Критерии степени выраженности ДСТ в настоящее время представлены

согласно Российским Национальным рекомендациям (2015).

Все большее значение в развитии патологических состояний в последние годы придаётся недифференцированным формам ДСТ (нДСТ), представляющей собой многоуровневый процесс, связанный с количественными и качественными изменениями, экстрацеллюлярного матрикса. Данный синдром выявляется с частотой в колебании от 26 до 80%, у детей школьного возраста достигает 85%.

В настоящее время под термином нДСТ понимают аномалию соединительной ткани, которая характеризуется структурными и молекулярными нарушениями в виде уменьшения и дисбаланса полиморфизма генов белков экстрацеллюлярного матрикса. Расстройство гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях, сопровождающееся различными морфофункциональными нарушениями в виде висцеральных и локомоторных расстройств с прогрессивным течением. Генерализованный характер поражения соединительной ткани, несомненно, отрицательно сказывается на течении беременности, родов и послеродового периода, так как патологический процесс протекает с вовлечением репродуктивной системы.

В процессе детального изучения проблемы дисменореи обращает на себя внимание то, что у очень многих девушек с дисменореей имеются множественные проявления патологии соединительной ткани, так при отсутствии патологии со стороны гинекологических органов, часто сопутствуют множественные экстрагенитальные дефекты соединительной ткани (локомоторные и висцеральные) (Клеменов А. В., 2004). Из так называемых локомоторных дисрафических проявлений наиболее часто у больных с дисменореей и гипомagneмией выявляются искривления позвоночника по типу сколиозов, лордозов, кифозов или их сочетания, высокорослость, астеническое телосложение, слабое развитие мускулатуры, деформация грудной клетки, плоскостопие, арахнодактилия, гипермобильность суставов, пергаментность кожи за счёт повышения её растяжимости. Симптомы, обусловленные сколиотическими изменениями позвоночника, обуславливают выраженные от-

клонения реоэлектроэнцефалографии (РЭГ) практически у каждой пациентки с первичной дисменореей (Уварова Е. В.2004). У 30% девушек с дисменореей отмечены такие висцеральные проявления, как миопия различной степени выраженности, опущение желудка и петель кишечника, ротация почки, паховые, пупочные, диафрагмальные грыжи, варикозное расширение вен и др. В 60% случаев у девушек с дисменореей был обнаружен идиопатический пролапс митрального клапана.

О. В. Мощная с соавторами (2012) опубликовали целый ряд результатов проведенных исследований особенностей менструальной функции у девочек-подростков на фоне нДСТ, страдающих первичной дисменореей. Авторами выявлено, что при первичной дисменорее болевой синдром характеризуется не только интенсивностью, но и особенностями его восприятия с преобладанием аффективного компонента, а становление менструальной функции характеризуется поздним инвертированным пубертатом, поздним менархе и более длительным становлением регулярного менструального цикла.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, можно предположить, что первичную дисменорею действительно можно причислить к ряду проявлений дисморфизма соединительной ткани, которая зачастую является результатом действия магниевого дефицита, чаще всего врожденного характера. Наличие малых, средних или больших критериев ДСТ у девушек с ПД позволяет предположить давность процесса разрушения коллагеновых волокон и нарушения коллагенообразования, связанного с магниевым дефицитом с момента формирования и функционирования репродуктивной системы женского организма.

Анализ существующей на сегодняшний день литературных данных позволяет предположить, что выявление процесса ДСТ возможно путём определения в моче – оксипролина, который является биохимическим маркером продукта распада коллагена в организме.

Так как в публикациях ряда исследователей дисменорея перечислена как одно из многих проявлений ДСТ, нами проводилось обследование деву-

шек с первичной дисменореей с выявлением критериев ДСТ по следующим параметрам: 1) клиническое интервью, в процессе которого выяснялось общее самочувствие, наследственность, аллергоанамнез, перенесенные заболевания. 2) Фенотипические признаки и степень тяжести ДСТ оценивали с помощью диагностической таблицы, разработанной Т. И. Кадуриной (2008), которые выявлялись анамнестически, в том числе при физикальном обследовании, либо методами рутинной инструментальной диагностики, не прибегая к высокотехнологичным методам исследования (табл. 15).

Таблица 15

Фенотипические проявления ДСТ в баллах

Признак	Баллы	+/-
Астенический тип конституции, дефицит массы тела	1	
Кожа гиперэластичная: легкая степень	2	
Выраженная	3	
Келлоидные рубцы	2	
Атрофические стрии	2	
Геморрагический синдром	2	
Гипермобильность суставов: легкая	2	
Выраженная	3	
Плоскостопие	2	
Тонкая кожа	2	
Голубые склеры	1	
Тонкие волосы	2	
Ломкие ногти	1	
Мягкие ушные раковины	2	
Парадонтит	1	
Аномалии прорезывания зубов	2	
Долихостеномелия	3	
Асимметрия лопаток	2	
Миопия: легкой степени	1	
тяжёлой степени	2	
Артериальная гипотензия	1	
Нарушение функции ЖКТ	2	
Вегетососудистая дисфункция	3	
Склонность к аллергическим реакциям	2	

Каждому признаку была присвоена диагностическая ценность (в баллах). По сумме баллов давалось заключение: сумма баллов менее 9 – легкая

степень тяжести (маловыраженная), от 9 до 14 – средняя степень тяжести (умеренно выраженная), от 15 и более – тяжёлая степень (выраженная).

Для оценки дефицита массы тела использовался индекс массы тела (ИМТ): $ИМТ = \frac{\text{масса тела в кг}}{\text{рост}^2 \text{ (м)}}$. В норме величина составляет 18-25. Отклонение массы тела от средней не имели 8% девушек, избыток – у 19%, а выраженный дефицит – у 81,3% обследованных.

Распределение обследованных девушек с ПД с ДСТ по бальной оценке критериев представлено в табл. 16.

Таблица 16

Распределение обследованных с ПД с ДСТ по бальной оценке критериев

Степень тяжести первичной дисменореи	Бальная оценка критериев ДСТ					
	До 9 баллов		9-14 баллов		Свыше 15 баллов	
	n=85	%	n=57	%	n=32	%
Легкой степени тяжести n=17	11	6,3	5	2,8	1	0,6
Средне-тяжёлой n=89	45	25,8	31	17,8	13	7,4
Тяжёлой степени n=68	29	16,6	21	12,06	18	10,3

У девушек с ПД с наличием критериев ДСТ при легкой степени у 11 (6,3%) выявлено фенотипических признаков до 9 баллов, при средней степени тяжести у 45(25,8%), при тяжёлой ПД лишь у 29 (16,6%). Умеренной выраженности критерии обнаружены у 5 (2,8%) при легкой, у 31 (17,8%) при средне-тяжёлой и у 21 (12,06%) при тяжёлой ПД. Фенотипические признаки, соответствующие выраженным критериям ДСТ обнаружены всего у 32 девушек, что в процентном соотношении соответственно были 0,6%,7,4%,10,3%. Следовательно, с усугублением тяжести дисменореи все больше проявляются критерии ДСТ.

Распределение обследованных по наличию критериев ДСТ показано в табл.17.

Таблица 17

Распределение обследованных по наличию критериев ДСТ

Наличие критериев ДСТ	Основная группа		Контрольная группа	
	n=230	%	n=50	%
С ДСТ	174	75,6	2	4,0
Без ДСТ	56	24,3	48	96,0

Как видно из таблицы, в контингенте обследованных преобладали девушки с наличием критериев ДСТ их число составило 174 (75,6%).

Анализ выявленных критериев ДСТ у девушек с первичной дисменореей по отдельным признакам представлен в таблице 2.7.

Недостаточная масса тела к данному возрасту была установлена у 143 (62,1%), вегето-сосудистая дисфункция – у 140 (63,4%). Склонность к простудным заболеваниям выявлена у 59,5% девушек.

С целью определения преобладания типа ВНС на сердечно-сосудистую систему (ССС) у обследованных девушек проведён расчёт вегетативного индекса (ВИ) Кордо по формуле [15,47-50]:

$$ВИ=100Ч (1- Д/ЧСС)$$

Д – диастолическое давление;

ЧСС – частота сердечных сокращений в 1 минуту.

Трактовка: при полном вегетативном равновесии (эйтония) в ССС. ВИ=10.

Если коэффициент >10, то преобладает симпатическое влияние.

Если цифровое значение коэффициента получают <10, то повышен парасимпатический тонус.

Таблица 18

Распределение обследованных девушек по критериям ДСТ

Маркеры ДСТ	Основная группа		Контрольная группа	
	n=230	%	n=50	%
Дефицит массы тела	143	62,1	-	-
Мышечная гипотония	139	60,4	-	-

Уплотнение свода стопы	103	44,7	-	-
Склонность к легкому образованию кровоподтёков	121	52,6	-	-
Вегетососудистые дисфункции	146	63,4	-	-
Деформация позвоночника (сколиоз, кифоз, кифосколиоз)	104	45,2	-	-
Гиперподвижность суставов, склонность к вывихам, растяжениям связочного аппарата	94	40,8	-	-
Склонность к аллергическим реакциям	139	60,4	-	-
Склонность к простудным заболеваниям	137	59,5	1	2
Тонзилэктомия в анамнезе	36	15,6	1	2
Нарушение эвакуационной функции ЖКТ	52	22,6	-	-
Миопия различной степени	73	31,7	-	-

Примечание: вышеуказанные признаки у некоторых обследованных сочетались между собой

Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ДИСМЕННОРЕЕ

§3.1. Взаимосвязь изменения гормонального и минерального гомеостаза при первичной дисменорее

Для оценки клинико-патогенетических особенностей больных с дисменореей важным этапом является в дни, предшествующие ожидаемой менструации (23-25-й дни при 28 - дневном менструальном цикле) уточнение содержания эстрогенов и прогестерона. Особенности вегетативного и психологического реагирования на менструацию у девушек достаточно тесно связаны с гормональным фоном, учитывая, это важно обсудить эту проблему отдельно. Некоторые исследователи считают, что в генезе дисменореи основное значение имеет на фоне сниженной секреции прогестерона повышение концентрации эстрадиола (Качалина О.В., Лабутина Т.С., 2015; Кротин П. Н., 2015). Другие исследователи убеждены, что только на фоне ановуляторных менструальных циклов появляются болезненные менструации. Но многие констатируют тот факт, что у одних и тех же девушек не всегда каждая менструация сопровождается болью. В связи с этим заслуживает внимание эксперимент В. Tsang в 1982 году, который показал, что в присутствии эстрадиола в дозе 0,3 нг/мл и прогестерона – 10 нг/мл наблюдался максимальный уровень секреции ПГФ_{2a} в эндометрии *in vitro*. К заметному снижению секреции простагландинов приводило увеличение дозы и изменение соотношений, так же как и моновоздействие стероидов.

Стимуляция синтеза прогестерона яичниками происходит под воздействием P_gE₁ и PGE₂, которые синтезируются из жирных кислот. При их недостаточности наблюдается неадекватный синтез гормона желтого тела – прогестерона, приводящий к гиперэстрогении и усилению дефицита магния и пиридоксина в крови.

И. Г. Гайнова (2003), выявили следующие закономерности развития дисменореи: У девушек при *легкой дисменорее* выявлено нормальное соотношение эстрадиола и прогестерона, а особенностью реагирования ВНС является смешанный вариант вегетативного обеспечения. ЭЭГ данные у этих девушек свидетельствуют о преобладании общемозговых изменений с признаками дисфункции мезодиэнцефальных и стриопаллидарных структур мозга. Для пациенток с *дисменореей средней степени* чаще характерен классический вариант недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ), проявляющийся нормальной продукцией эстрадиола и уменьшением прогестерона во второй фазе менструального цикла. У девушек этой группы преобладают множественные проявления перераздражения симпатического тонуса ВНС, а ЭЭГ отражает общемозговые изменения с признаками дисфункции срединностволовых структур мозга. У девушек с *тяжелой дисменореей* уровень эстрадиола превышает нормативные параметры, хотя содержание прогестерона может соответствовать нормативам лютеиновой фазы менструального цикла. У подобных больных в клинике дисменореи, помимо боли, преобладают признаки парасимпатического влияния ВНС, которые проявляются на ЭЭГ общемозговыми изменениями с признаками дисфункции диэнцефальностволовых структур мозга.

Известно, что эстрогены обладают противовоспалительным и вазопротекторным эффектами (Татарчук Т. Ф., 2003; Bajalan Z, 2019). Показано, что в отсутствие эстрогенов активация макрофагов в процессе заживления раны стимулирует воспалительную реакцию, тогда как эстрогены и прогестерон вызывают активацию макрофагов с развитием репарации ткани ангиогенеза и ремоделирования. Доказана доля прямого влияния эстрогенов на активность эндогенных опиатов и стимуляции синтеза рецепторов к ним (Н.В. Керимкулова, 2013).

Так, в эксперименте на крысах установлено, что половые стероиды оказывают противовоспалительное и ремоделирующее действие на шейку матки, что также подтверждается уменьшением содержания коллагенов при

отмене прогестерона (Кадурина Т. И., 2003). Одним из дополнительных критериев формирования несостоятельности рубца являются снижение уровня прогестерона в плазме крови на фоне увеличения концентрации его рецепторов в миометрии. Появление пререцепторной (изменение концентрации гормонов) и рецепторной (изменение количества и структуры рецепторов) недостаточности половых гормонов косвенно потенцирует воспалительные процессы и ремоделирование экстрацеллюлярных матриц в органах-мишенях. Не исключается, что данные эффекты опосредуются рецепторами эстрогенов. В возрастании овариальных опиатов, которые блокируют болевые рецепторы во второй фазе менструального цикла, особо важную роль играет соотношение эстрадиола и прогестерона.

Многие исследователи, обосновывая свою попытку гормональной обусловленностью включения в механизм ноцицепции тех или иных болевых рецепторов, пытались объяснить возникновение дисменореи изменением гормонального статуса (Кучукова М. Ю., 2002; Гайнова И. Г., 2003; Pellow J, Nienhuis C., 2018). В ряду возможных патогенетических механизмов следует учитывать наличие недостаточности желтого тела у девушек с овуляторным менструальным циклом. Подтверждением подобной концепции является появление болезненных менструаций спустя 1-1,5 года после менархе (Говорухина Е. М., 2007; Джобава Э. М., 2014). В то же время имеется информация о возможности появления болезненных менструаций у девушек на фоне ановуляторных менструальных циклов при синдроме поликистозных яичников (Тихомиров А. Л., 2009; Bajalan Z, 2019). Гормон задней доли гипофиза – вазопрессин играет важную этиологическую роль в гиперактивности миометрия. Ряд исследований, проведенных в перименструальный период у женщин с дисменореей, свидетельствуют об увеличении уровня вазопрессина. К дисритмии маточных сокращений может привести нарушение соотношения окситоцин/вазопрессин.

Помимо описанных выше факторов в генезе дисменореи определенное значение имеют изменения в системе минерального гомеостаза, преимуще-

ственно кальция и магния. Известен тот факт, что приток кальция к клеткам увеличивается при дефиците содержания магния в крови. Уровень калия в тканях уменьшается, содержания натрия в клетке увеличивается. Вследствие вышеперечисленных механизмов происходит повышенный выброс катехоламинов (адреналина, норадреналина) в кровяное русло, что свидетельствует об излишней активации симпатико-адреналовой системы с усилением стресса, гипертонуса сосудов матки и её болезненных сокращений.

Предъявляемые подростками жалобы на колющие и тянущие боли в области сердца без иррадиации, аритмии, раздражительность, нарушенный ночной сон, вегетативные кризы, многочисленные страхи, утомляемость, нарушение потоотделения, беспричинные обмороки, частые головокружения при резком вставании и в первой половине дня, сосудистые нарушения в конечностях расценивались только отклонениями со стороны ВНС. Вместе с тем, практический опыт терапевтов, кардиологов и ревматологов, свидетельствует о тесной взаимообусловленности подобных проявлений длительным дефицитом внутриклеточного магния, который имеет врождённый или приобретенный характер. Биохимическое исследование крови пациенток с дисменореей на содержание уровня электролитов подтвердило недостаточное содержание магния в сыворотке крови у 70% больных (Уварова Е.В., 2004).

В Национальных рекомендациях (2016) Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с ДСТ учитывается тот факт, что для девочек с первичной дисменореей характерен субклинический дефицит магния. Несмотря на то, что средний уровень магния в крови у девочек при ДСТ находился в пределах нормы, тем не менее, каждая третья девочка при ДСТ по сравнению с каждой пятой имела гипомагниемия. Отмечены четкие корреляции между уровнем магния в крови и интенсивностью болевых ощущений, а также - реактивной тревожностью.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, анализируя клинко-патогенетические особенности больных с дисменореей, которые представле-

ны нормальным соотношением эстрогенов и прогестерона, а также изменением гормонального гомеостаза в форме не только гипоэстрогении, но и гипопрогестеронемии, важным является оценка гормонального профиля при первичной дисменорее с учетом содержания магния в сыворотке крови, так как вышеуказанные изменения соотношения гормонов выявляются на фоне недостаточного содержания магния в сыворотке крови. Следовательно, можно предположить, что выявленная гипомагнемия может приводить к дисгормонемии, которая нарушает метаболизм эстрогенов и прогестерона с повышенным синтезом простагландинов, а также недостаточной выработкой эндогенных опиатов, обеспечивающих безболезненное отторжение функционального слоя эндометрия у девушек.

Для исключения вторичной дисменореи, связанной с патологией органов малого таза (воспалительный процесс, аномалии развития матки, эндометриоз), всем девушкам с ПД проведено ультразвуковое исследование на ультразвуковом сканере EUB – 515 - А «Hitachi» (стационарный), Токио, 1993.

§3.2. Состояние вегетативной нервной системы у девушек с первичной дисменореей

С целью определения преобладания типа ВНС на сердечно-сосудистую систему у обследованных девушек проведён расчёт вегетативного индекса Кордо. Результаты изучения типа ВНС по ВИ у девушек с ПД в зависимости от наличия признаков ДСТ представлен на рис. 3.3.

Проведенный анализ типа ВНС по ВИ у девушек с первичной дисменореей выявил, что у 49 (21,3%) девушек полное вегетативное равновесие

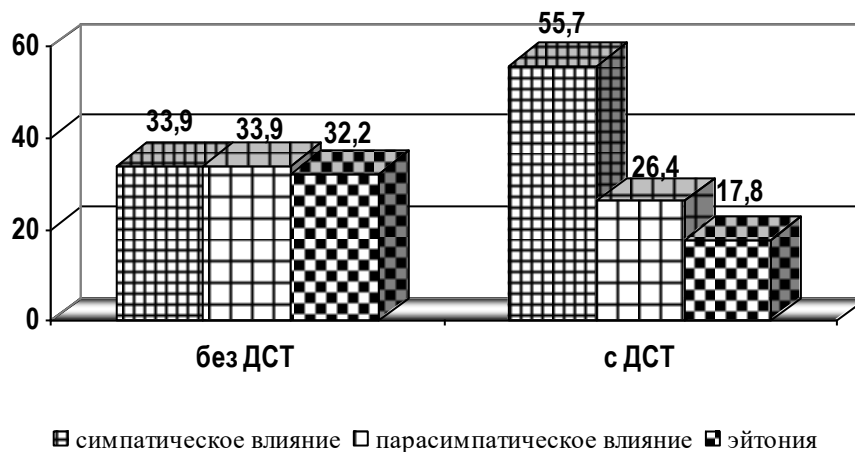


Рис. 3.3. Тип ВНС по ВИ у девушек с первичной дисменореей в зависимости от наличия признаков ДСТ.

или эйтония, у 116 (50,4%) выявлено симпатическое влияние на ССС, а у 75 (32,6%) девушек преобладал парасимпатический тонус ССС.

Вместе с тем анализ ВНС в зависимости от отсутствия или наличия признаков ДСТ показал существенные различия. Так, у 19 (33,9%) девушек с ПД без ДСТ превалировал симпатический тонус ВНС, у 18 (32,2%) – эйтония и у 19 (33,9%) выявлено парасимпатическое влияние на ССС. В то же время в группе девушек с ПД и наличием признаков ДСТ нами были выявлены следующие: у 97 (55,7%) девушек превалировал симпатический тонус ВНС, у 31 (17,8%) – эйтония и у 46 (26,4%) выявлено парасимпатическое влияние на ССС. Как видно из представленного материала, при наличии ДСТ частота встречаемости симпатикотоников возрастает в 1,64 раза, эйтоников и ваготоников снижается в 1,81 и 1,28 раза, соответственно, относительно значений группы девушек без признаков ДСТ.

Естественно, преобладание симпатического влияния на ССС девушек с ПД и ДСТ, будет накладывать определенный отпечаток на клиническое течение первичной дисменорее. Изучение состояния ВНС у девушек с первичной дисменореей проводилось на основании данных, полученных после заполнения девушками вопросника, где сами девушки находили в вопроснике анкеты, беспокоящие их жалобы, и подчеркивали их. Данные анализа симптома-

тики ВНС при ПД в зависимости от наличия ДСТ представлены в табл. 3.20-3.22.

Таблица 3.20

Симптомы со стороны вегетативной нервной системы по симпатическому типу у девушек с первичной дисменореей в зависимости от наличия ДСТ

Вегетативная симптоматика	Всего		Без ДСТ		С ДСТ	
	Абс	%	абс	%	Абс	%
головная боль по типу мигрени	67	29,1	18	32,1	49	28,2
Тошнота	74	32,2	21	37,5	53	30,5
повышение температуры тела с ознобом или внутренней дрожью	63	27,4	16	28,6	47	27,0
чувство жара	65	28,3	11	19,6	54	31,0
потливость и появление красных пятен на шее в виде «сосудистого ожерелья»	49	21,3	16	28,6	33	19,0
боли в области сердца и сердцебиение	38	16,5	7	12,5	31	17,8
общую слабость и головокружение	57	24,8	15	26,8	42	24,1
нарушение работы кишечника (кишечные колики за счёт спазма артериол и запоры) и учащение мочеиспускания (за счёт расслабления изгоняющей мышцы)	42	18,3	8	14,3	34	19,5
бледность кожных покровов и акроцианоз	76	33,0	12	21,4	66	37,9
расширение зрачков	38	16,5	13	23,2	25	14,4
нарушения сна	68	29,6	12	21,4	56	32,2
бессонницы	38	16,5	11	19,6	27	15,5
изменение настроения характеризуется внутренней напряженностью и тревогой, неуверенностью, навязчивыми страхами, пессимизмом, вплоть до развития депрессии.	56	24,3	12	21,4	44	25,3

Так, по симпатическому типу наблюдались у 29,1% – головная боль по типу мигрени, у 32,2% – тошнота, у 27,4% – повышение температуры тела с ознобом или внутренней дрожью, у 28,3% – чувство жара (табл.3.20). Потливость и появление красных пятен на шее в виде «сосудистого ожерелья» наблюдались у 21,3% девушек, боли в области сердца и сердцебиение отмечены у 16,5% пациенток. На общую слабость и головокружение жаловались 24,8% девушек, нарушение работы кишечника (кишечные колики за счёт

спазма артериол и запоры) и учащение мочеиспускания (за счёт расслабления изгоняющей мышцы) – у 18,3% девушек.

Во время болезненных менструаций бледность кожных покровов и акроцианоз наблюдались у 33% обследованных, расширение зрачков – у 16,5%, на нарушения сна жаловались 29,6% девушек, вплоть до бессонницы у 16,5%. У 24,3% больных с первичной дисменореей изменение настроения характеризуется внутренней напряженностью и тревогой, неуверенностью, навязчивыми страхами, пессимизмом, вплоть до развития депрессии. Вышеперечисленные симптомы у большинства больных сочетались между собой.

Следует сказать, что в отличие от группы девушек с ПД без признаков ДСТ, в группе пациенток с наличием этих признаков чаще выявлялись такие клинические проявления, как чувство жара (на 58,2%), боли в области сердца и сердцебиение (на 42,4%), нарушение работы кишечника (кишечные колики за счёт спазма артериол и запоры) и учащение мочеиспускания (за счёт расслабления изгоняющей мышцы) (на 36,4%), бледность кожных покровов и акроцианоз (на 77,1%), нарушение сна (на 50,5%) и изменчивость настроения (на 18,2%). В то же время, такие симптомы, как потливость и появление красных пятен (на 33,6%), расширение зрачков (на 37,9%), головная боль, тошнота, бессонница встречались реже. Вышеперечисленные симптомы у большинства больных сочетались между собой и в 2 раза чаще выявлялись при наличии признаков дисплазии.

Вегетативная симптоматика по парасимпатическому типу у пациенток с ПД в основном проявлялась рвотой и гиперсаливацией (у 32,2%), появлением зуда и аллергических реакций (31,3%), понижением температуры тела и артериального давления (35,6%), снижением работоспособности и сонливостью (34,3%) (табл. 3.21). Приблизительно у 37% обследованных девушек с ПД отмечались урежение частоты сердечных сокращений, повышенная зябкость и бледность кожных покровов, отеки лица и конечностей, вздутие живота и поносы. В 10-20% случаях девушки жаловались на обмороки, особенно в душных помещениях, приступы удушья, судороги, сужение зрачков. За-

метная прибавка массы тела накануне менструации беспокоила 30% обследованных девушек, отёки лица и конечностей наблюдались у 36%, а появление зуда или аллергических реакций были у 43% больных с первичной дисменореей, вздутие живота и поносы беспокоили 38% обследованных. Появление пассивно-оборонительных поведенческих реакций в период менструации отмечали 18,2% девушек.

Таблица 3.21

Симптомы со стороны вегетативной нервной системы по парасимпатическому типу у девушек с первичной дисменореей в зависимости от наличия ДСТ

Вегетативная симптоматика	Всего		Без ДСТ		С ДСТ	
	абс	%	абс	%	абс	%
рвота и повышенное слюноотделение	74	32,2	13	23,2	61	35,1
урежение частоты сердечных сокращений	49	21,3	12	21,4	37	21,3
повышенная зябкость и бледность кожных покровов наблюдались	59	25,7	11	19,6	48	27,6
приступы удушья	34	14,8	6	10,7	28	16,1
Судороги	27	11,7	2	3,6	26	14,9
обмороки, особенно в душных помещениях	42	18,2	3	5,4	39	22,4
прибавка массы тела накануне менструации	69	30	10	17,9	59	33,9
отёки лица и конечностей	64	27,8	7	12,5	57	32,8
появление зуда или аллергических реакций	72	31,3	8	14,3	64	36,8
вздутие живота и поносы	59	25,6	7	12,5	42	24,1
понижение температуры тела и артериального давления	82	35,6	9	16,1	73	41,5
снижение работоспособности и сонливость	79	34,3	13	23,2	66	37,9
сужение зрачков	29	12,6	8	14,3	21	12,1
появление пассивно-оборонительных поведенческих реакций	42	18,2	7	12,5	35	20,1
Всего	82	35,6	13	23,2	73	41,9

Частота вышеперечисленных симптомов была существенно выше у девушек с наличием признаков ДСТ, чем без нее. Так, судороги и обмороки в

душных помещениях выявлены в 4,14 и 4,15 раза чаще; отеки, аллергические реакции, понижение температуры тела и артериального давления – в 2,62; 2,57 и 2,58 раза чаще; остальные клинические симптомы выявлялись в 1,5-1,8 раза чаще, чем в группе девушек с ПД без признаков ДСТ. У многих обследованных наблюдалось сочетание вышеперечисленных симптомов и в 1,81 раза чаще, чем в группе без ДСТ.

Таблица 3.22

Симптомы со стороны вегетативной нервной системы по смешанному типу у девушек с первичной дисменореей в зависимости от наличия ДСТ

Вегетативная симптоматика	Всего		Без ДСТ		С ДСТ	
	абс	%	Абс	%	абс	%
Одышка и аэрофагия	18	7,8	7	12,5	11	6,3
Приступы удушья «ком в горле»	15	6,5	6	10,7	9	5,2
Слабость	46	20,0	19	33,9	27	15,5
понижение температуры тела	27	11,7	8	14,3	19	10,9
неустойчивость АД	24	10,4	6	10,7	18	10,3
повышенное утомление	32	13,9	7	12,5	25	14,4
боли в сердце и головные боли	19	8,3	8	14,3	11	6,3
обидчивость и плаксивость	34	14,8	11	19,6	23	13,2
приступы раздражительности и агрессивности, сменяющиеся подавленностью и апатией	25	10,9	6	10,7	19	10,9
нарушение сна	31	13,5	17	30,4	24	13,8
непереносимость звуковых, обонятельных и др. раздражителей	36	15,7	9	16,1	27	15,5

У девушек с ПД симптоматика клинических проявлений ВНС по смешанному типу проявлялась слабостью у 20% обследованных, непереносимостью звуковых, обонятельных и др. раздражителей – у 15,7% девушек. В 10-15% случаях отмечались повышенная утомляемость, обидчивость и плаксивость, понижение температуры, приступы раздражительности и агрессивности, сменяющиеся подавленностью и апатией, понижением температуры тела, неустойчивостью АД, нарушением сна (табл. 3.22). Следует отметить, что у многих обследованных наблюдалось сочетание вышеперечисленных симп-

томов. В частоте клинических симптомов со стороны ВНС по смешанному типу в зависимости от наличия или отсутствия ДСТ выявило некоторое преобладание в группе девушек без ДСТ.

Таким образом, распределение девушек с первичной дисменореей по типу ВНС показало их равномерное распределение на симпатикотоников, эйтоников и ваготоников. В то же время при наличии ДСТ частота встречаемости симпатикотоников возрастает, а эйтоников и ваготоников снижается, относительно значений группы девушек без признаков ДСТ. У девушек, имевших признаки ДСТ, неврологическая симптоматика со стороны ВНС проявлялась чаще и в основном по парасимпатическому и симпатическому типам.

§3.3. Особенности нарушения мозгового кровообращения у девушек с первичной дисменореей

Наряду с изменениями состояния ВНС и наличием соматоскопических признаков дисморфизма соединительной ткани не менее важное значение имеют структурные нарушения составляющих соединительной ткани – связочного аппарата позвоночника и соединительно-тканых элементов стенок сосудов, в том числе сосудов головного мозга. Для оценки состояния сосудов головного мозга в дни, предшествующие менструации вне боли и во время болезненной менструации проводилась реоэнцефалография с помощью аппарата «Реограф Р4 - 0,2», (СССР, Московский завод медицинской аппаратуры, 1988 года выпуска). Проводилась регистрация тонуса вертебробазилярных и церебральных сосудов обеих полушарий. Полученные данные у девушек с первичной дисменореей, представлены ниже (рис. 3.6).

Регистрация тонуса вертебробазилярных и церебральных сосудов обеих полушарий показала, что у 19 (33,9%) девушек с ПД без признаков ДСТ имелась различной степени выраженности межполушарная асимметрия; повышение тонуса артериальных сосудов мозга и уменьшение их кровенапол-

нения – у 27 (48,2%), снижение тонуса мозговых вен и ухудшение венозного оттока – у 9 (16,1%) и 27 (48,2%), понижение тонуса артериальных сосудов – у 16 (28,5%), сужение интракраниальных сосудов – у 19 (33,9%), расширение экстракраниальных сосудов мозга – у 22 (39,2%) девушек.

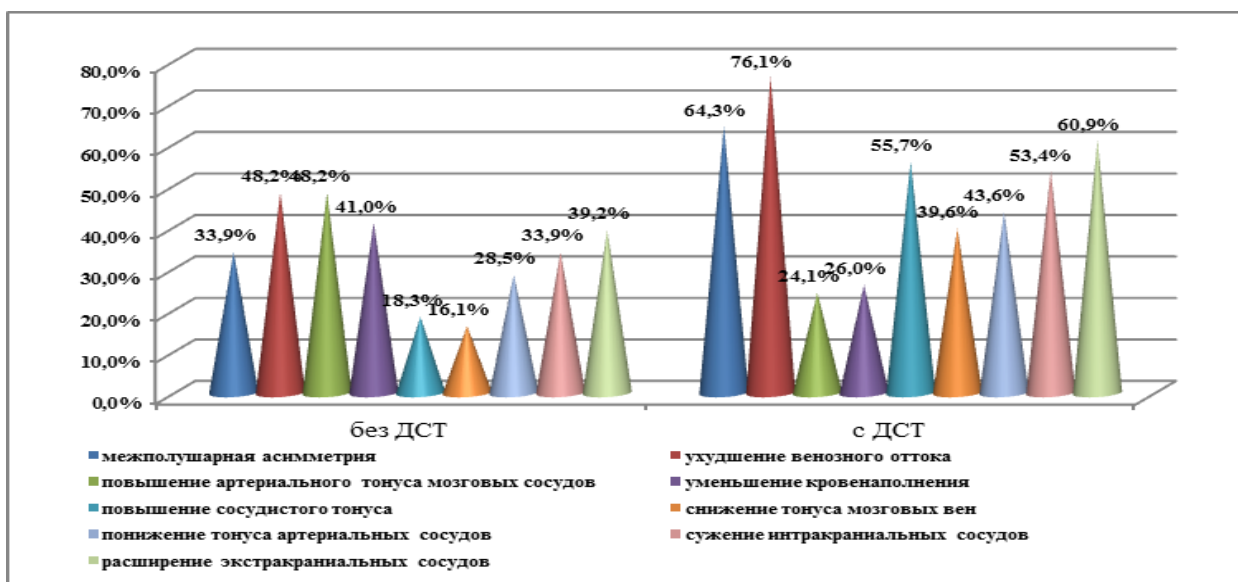


Рис. 3.6 Признаки изменений сосудов при реоэнцефалографии у девушек с первичной дисменореей, %.

Нарушения мозгового кровообращения в группе девушек с наличием признаков ДСТ были более выражены. Так, в различной степени выраженности межполушарная асимметрия имела у 112 (64,%) , что в 1,9 раза чаще, чем в группе девушек без признаков ДСТ. Повышение тонуса артериальных сосудов мозга и уменьшение их кровенаполнения – у 42 (24,1%) и 45 (26%), что в приблизительно в 2 раза реже; снижение тонуса мозговых вен и ухудшение венозного оттока – у 69 (39,6%) и 132 (76,1%), что в 2,46 и 1,58 раза чаще; понижение тонуса артериальных сосудов – у 56 (43,6%), что в 1,53 раза чаще, чем в группе девушек без признаков ДСТ. Сужение интракраниальных и расширение экстракраниальных сосудов мозга отмечено у 93 (53,4%) и 126 (60,9%) девушек, что в 1,57 и 1,55 раза чаще, чем в группе девушек без признаков ДСТ.

У 56 (24,3%) девочек при проведении контурного и временного анализа при РЭГ выявлена неустойчивость сосудистого тонуса в виде последовательного чередования через неправильные промежутки времени нормального, пониженного или повышенного тонуса, которые превалировали у девушек с ДСТ 32 (13,9%). На фоне болевого приступа направленность изменения тонуса артериальных сосудов мозга оставалась прежней, но эти процессы были более выраженными у пациентов с признаками ДСТ.

Следовательно, у девушек с ПД и ДСТ превалировали признаки повышения артериального тонуса мозговых сосудов, так как для них наряду с уменьшением кровенаполнения и повышением сосудистого тонуса характерно снижение тонуса мозговых вен вследствие несоответствия артериального притока и венозного оттока, что приводило к головным болям во время менструации. Необходимо отметить, что из-за наличия анемии средней и тяжёлой степени больше половины девушек с первичной дисменореей с критериями ДСТ на РЭГ имели признаки нарушения кровоснабжения в виде пониженного тонуса как артериальных, так и венозных сосудов.

Биохимические исследования проведены в лаборатории молекулярно-клеточных технологий и экспериментальной терапии ЦНИЛ Ташкентской Медицинской Академии. Для оценки состояния соединительной ткани у девушек с дисменореей различной степени, нами применены методы исследования, характеризующие изменения в соединительной ткани путём определения продукта распада коллагена - оксипролина в моче в дни, предшествующие очередной менструации.

Определение содержания оксипролина в моче даёт информацию о состоянии обмена основного белка соединительной ткани – коллагена при заболеваниях, которые сопровождаются деструктивными процессами в соединительной ткани. Принцип основан на осаждении белковосвязанного оксипролина смесью трихлоруксунной и хлорной кислот.

Референсные значения: оксипролин свободный – $18,4 \pm 1,34$ мкмоль/сут

оксипролин пептидно-связанный – $155,7 \pm 13,6$ мкмоль/сут

оксипролин белково-связанный - $8,4 \pm 0,63$ мкмоль/сут

С целью изучения стероидного профиля девушек, страдающих первичной дисменореей, за 2-3 дня до менструации нами проведено определение прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови. Забор крови производился утром натощак из локтевой вены в количестве 2 мл, после центрифугирования которой для исследования на содержание прогестерона и эстрадиола использовалась сыворотка. Концентрацию сывороточного прогестерона (П) и эстрадиола (E_2) определяли методом ИФА на анализаторе АТ-858 (фирмы Shanghei ANTAI Diagnosties Co, LTD) с использованием наборов тест системы фирмы ELISA - Австрия. Референсные значения: эстрадиол – 0,1-1 нмоль/л. Прогестерон – 0,3-30,4 нмоль/л.

Определение коэффициента соотношения прогестерона и эстрадиола. Большая величина делится на меньшую, которая принимается за 1. Большая величина принимается за коэффициент, являющийся результатом деления большей величины (прогестерона) на меньшую (эстрадиола).

ГЛАВА 4. БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОЙ ДИСМЕНОРЕИ И ИХ СВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

§4.1. Состояние соединительной ткани при первичной дисменорее

Общепринято оценивать метаболизм коллагена у больных с различными заболеваниями с помощью определения в крови и моче продукта распада коллагена – аминокислоты оксипролина (метод определения оксипролина в моче у обследованных имел чувствительность 88,2%, специфичность - 96%, PPV=98%, NPV=59,7%). Основываясь на этом, с целью

оценки состояния соединительной ткани у девушек с первичной дисменореей проведено обследование 230 пациенток, предъявляющих жалобы на болезненные менструации. Все девушки были в возрасте 13-17 лет с проявлениями ДСТ и без таковых. Контрольную группу составили 25 девушек с нормальными менструациями. В 1-ю группу вошли 174 девушек, у которых была выявлена умеренно-выраженная ДСТ (от 10 до 16 баллов), во 2-ю группу – 56 девушек без клинических проявления ДСТ. Результаты исследований представлены в таблице 4.1.

Как видно из таблицы 4.1, у девушек с первичной дисменореей без ДСТ не зависимо от степени ее тяжести изменения в содержании свободного пептидно-связанного и белково-связанного оксипролина мы не выявили. Абсолютные значения в группах существенно не отличались от показателей практически здоровых девушек. В группе девушек с ПД и признаками ДСТ нами выявлено прогрессирующее увеличение экскреции свободного и пептидно-связанного оксипролина с мочой в зависимости от степени тяжести дисменореи, а содержание белково-связанного оксипролина существенно не менялось.

Так, у девушек с наличием проявления ДСТ при дисменорее легкой степени содержание в моче свободного и пептидно-связанного оксипролина статистически значимо возросло в 1,41 ($P<0,001$); 1,06 ($P<0,01$) раза, соответственно, относительно значений группы девушек с ПД без проявления ДСТ; в 1,38 ($P<0,001$); 1,05 ($P<0,01$) раза, соответственно, относительно значений группы практически здоровых девушек.

Таблица 4.1

Уровень оксипролина в суточной моче (мкмоль/сут) у девушек с первичной дисменореей в зависимости от наличия критериев ДСТ, $M\pm m$

Группы	Содержание оксипролина, мкмоль/сут		
	свободный	Пептидно-связанный	Белково-связанный
Практически здоровые, n=25	18,4±1,34	155,7±13,6	8,4±0,63

ПД без ДСТ			
легкая, n=10	18,81±0,30	156,63±0,16	8,33±0,26
средняя, n=31	18,42±0,27	155,81±0,24	8,32±0,23
тяжелая, n=15	17,82±0,35	156,33±0,37	8,11±0,35
ПД с ДСТ			
легкая, n=24	26,02±0,96 ^{а,б}	163,64±0,97 ^{а,б}	8,45±0,55
средняя, n=100	34,54±1,07 ^{а,б}	167,33±0,92 ^{а,б}	8,20±0,63
тяжелая, n=50	57,83±0,88 ^{а,б}	171,06±0,97 ^{а,б}	8,82±1,51

Примечание: а - различия относительно данных группы здоровых девушек значимы, б – различия относительно данных группы девушек с ПД без ДСТ значимы (P<0,05).

У девушек с ПД средней степени тяжести и с наличием проявления ДСТ содержание в моче свободного и пептидно-связанного оксипролина было выше в 1,87 (P<0,001); 1,07 (P<0,05) раза, чем в группе практически здоровых девушек; в 1,87 (P<0,001); 1,07 (P<0,05), чем в группе девушек с ПД без проявления ДСТ.

При ПД тяжёлой степени у девушек с признаками ДСТ обнаружено более выраженное увеличение содержания свободного и пептидно-связанного оксипролина. Значения их возросли в 3,14 (P<0,001); 1,09 (P<0,05), чем у девушек контрольной группы; в 3,24 (P<0,001); 1,09 (P<0,05) раза, чем в группе девушек ПД без ДСТ.

Корреляционный анализ между экскрецией оксипролина и степенью ПД показал наличие сильной положительной корреляции между содержанием свободного оксипролина и тяжестью дисменореи ($r=+0,86\pm 0,25$, $p<0,02$).

Следовательно, чем тяжелее степень дисменореи у девушек с ДСТ, тем выше показатели свободного оксипролина, а у девушек без ДСТ показатели оксипролина существенно не менялись. Чем больше критериев ДСТ у девушек с дисменорей, тем выше степень тяжести дисменореи и тем больше

у них выявляется повышенная экскреция оксипролина с мочой, что подтверждается наличием сильной положительной корреляционной зависимости. На основании полученных данных можно сказать, что изучая содержание оксипролина и оксипролинсодержащих белков, можно получить сведения о состоянии соединительно-тканевого матрикса пораженного органа. Обнаружение повышенного уровня свободного оксипролина в суточной моче является показателем усиленного распада коллагена в организме.

§4.2. Гормональные изменения при первичной дисменорее и дисплазии соединительной ткани

Известно, что первичная дисменорея обусловлена дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, корково-подкорковых взаимоотношений и сопровождается нарушением синтеза эстрогенов, прогестерона, нейротрансмиттеров и других биологически активных соединений. Имеющееся у девушек дисгормональное состояние отражается на их стероидном профиле. Действительно, изменение содержания гормонов в сыворотке крови у девушек с ПД зависели как от степени тяжести дисменореи, так и наличия проявления ДСТ (табл. 4.2).

Как видно из приведенных в таблице данных, в группе девушек с ПД легкой степени без наличия критериев ДСТ содержание эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови имело лишь тенденцию к снижению относительно значений практически здоровых девушек и составляло $0,85 \pm 0,06$ нмоль/л, прогестерона $7,163 \pm 0,013$ нмоль/л. Эти значения соответствовали вариантам нормы во 2-ю фазу цикла, при этом сохранялось также нормальные соотношения Э/П (1:8,4), а тип реагирования ВНС по индексу Кордо соответствовал смешанному типу.

В группе девушек со средней степенью дисменореи на фоне сохранения нормативных величин эстрадиола, уровень прогестерона статистически значимо снизился в 1,1 ($P < 0,05$) раза относительно

нормативных величин, что привело к снижению соотношения Э/П до 1:8,1. индекс Кордо также соответствовал симпатическому типу ВНС.

Таблица 4.2

Уровень эстрадиола, прогестерона в крови у девушек с первичной дисменореей в зависимости от наличия критериев ДСТ, М±m

Группы	Содержание гормонов в сыворотке крови, нмоль/л		
	Эстрадиол	Прогестерон	Соотношение Э/П
Практически здоровые, n=25	0,9±0,12	7,6±0,16	1:8,4
ПД без ДСТ			
легкая, n=10	0,85±0,06	7,163±0,013	1:8,4
средняя, n=31	0,85±0,04	6,886±0,032 ^a	1:8,1
тяжелая, n=15	0,85±0,04	6,411±0,032 ^a	1:7,5
ПД с ДСТ			
легкая, n=24	0,56±0,16 ^{a,б}	5,580±0,128 ^{a,б}	1:9,9
средняя, n=100	0,52±0,06 ^{a,б}	4,828±0,032 ^{a,б}	1:9,3
тяжелая, n=50	0,47±0,12 ^{a,б}	3,562±0,160 ^{a,б}	1:7,6

Примечание: а - различия относительно данных группы здоровых девушек значимы, б – различия относительно данных группы девушек с ПД без ДСТ значимы (P<0,05).

В группе девушек с тяжелой степенью ПД на фоне сохранения нормативных величин уровня эстрадиола, мы наблюдали продолжающееся снижение содержания прогестерона в 1,18 (P<0,05) раза относительно значений практически здоровых девушек. При этом соотношение Э/П также продолжало снижаться и составило 1:7,5. Тип ВНС соответствовал симпатическому типу.

Таким образом, у девушек с дисменореей без проявления ДСТ по мере тяжести патологического процесса отмечается постепенное снижение содержания прогестерона в сыворотке крови и соотношения Э/П, тип ВНС определялся как симпатический тип.

У девушек с наличием критериев ДСТ при ПД легкой степени тяжести содержание эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови было достоверно снижено в 1,6 ($P<0,001$) и 1,36 ($P<0,001$) раза по сравнению с показателями группы практически здоровых девушек, в 1,51 ($P<0,05$) и 1,28 ($P<0,001$) раза относительно значений группы девушек с ПД без проявления ДСТ. Как видно из приведенных данных, уровень эстрадиола в сыворотке крови снижалось более выражено, что привело к увеличению соотношения Э/П до 1:9,9. Индекс Кордо соответствовал симпатическому типу ВНС.

По мере прогрессирования патологического процесса содержание эстрадиола и прогестерона еще больше снижалось, причем в большей степени снижался уровень последнего, особенно при тяжелой степени дисменореи. Так, уровень эстрадиола в сыворотке крови девушек со средней степенью первичной дисменореи снизился в 1,73 ($P<0,001$) и 1,63 ($P<0,05$) раза, прогестерона – в 1,57 ($P<0,001$) и 1,42 ($P<0,05$) раза относительно значений группы девушек с ПД без проявления ДСТ и практически здоровых девушек. То есть у пациенток с ДСТ на фоне гипозэстрогении отмечалась и гипопрогестеронемия, а их соотношение составило 1:8,1. При этом тип реагирования относился к симпатическому типу ВНС.

В группе девушек ПД тяжелой степени с признаками ДСТ содержание эстрадиола в сыворотке крови снизилось в 1,9 ($P<0,001$) и 1,8 ($P<0,05$) раза, а прогестерона более выражено – в 2,13 ($P<0,001$) и 1,79 ($P<0,05$) раза относительно значений группы девушек с ПД без проявления ДСТ и практически здоровых девушек. Такие изменения в уровне половых гормонов привело к снижению соотношения Э/П до 1:7,6. Индекс Кордо в этой группе соответствовал симпатическому типу ВНС. Отмечена сильная обратная корреляция между тяжестью дисменореи и содержанием прогестерона ($r=-0,98\pm 0,1$, $p<0,01$) и сильная обратная корреляция между тяжестью дисменореи и содержанием эстрадиола ($r=-0,92\pm 0,1$, $p<0,01$).

Таким образом, у девушек с дисменореей без проявления ДСТ по мере тяжести патологического процесса отмечается постепенное снижение

содержания прогестерона в сыворотке крови и соотношения Э/П, тип ВНС определялся как симпатический тип. Наличие проявления ДСТ у девушек усугубляется гипоэстрогенемией и гипопрогестеронемией. Особенностью течения является преобладание прогрессирующей гипопрогестеронемии при тяжелой степени первичной дисменореи и снижение соотношения Э/П.

Анализ уровня гормонов в зависимости от типа ВНС у девушек с первичной дисменореей с и без наличия проявления ДСТ показал их существенные изменения. Так, при дисменорее легкой степени без критериев ДСТ у девушек, имеющих симпатический тонус, количество эстрадиола составляло $0,85 \pm 0,06$ нмоль/л, прогестерона – было $7,163 \pm 0,416$ нмоль/л, что соответствовало нормативным параметрам, при средней степени дисменореи содержание эстрадиола существенно не изменялось, тогда как уровень прогестерона незначительно уменьшился (до $6,411 \pm 0,032$ нмоль/л, в контрольной группе $7,6 \pm 0,160$ нмоль/л), а при тяжёлой дисменорее содержание эстрадиола имело тенденцию к увеличению, составляя $0,95 \pm 0,04$, прогестерона прогрессивно продолжало снижаться, составляя $6,386 \pm 0,032$ нмоль/л ($P < 0,001$) (рис. 4.2). При этом отмечено снижение соотношения Э/П до 1:6,7.

При дисменорее легкой степени у девушек, без критериев ДСТ имеющих парасимпатическое влияние ВНС, уровень эстрадиола имело тенденцию к увеличению, составляя $0,94 \pm 0,04$ нмоль/л, а содержание прогестерона было достоверно снижено до $6,728 \pm 0,32$ нмоль/л ($P < 0,01$), что привело к снижению соотношения Э/П до 1:7,2. При средней степени дисме-

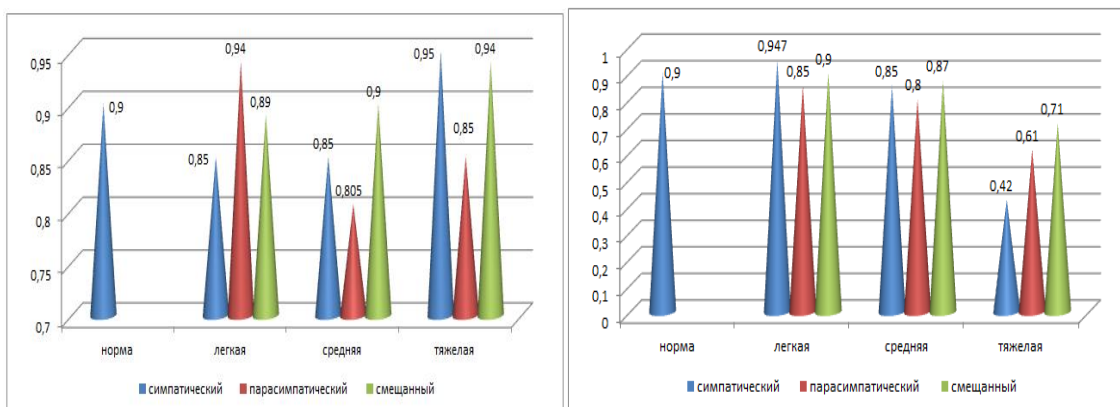


Рис. 4.2. Уровень эстрадиола в сыворотке крови у девушек с дисменореей без ДСТ(а) и с ДСТ (б) в зависимости от типа нервной системы.

норее количество эстрадиола в сыворотке крови достоверно снизилось до $0,805 \pm 0,06$ нмоль/л ($P < 0,05$), содержание прогестерона также снижалось, составляя $6,332 \pm 0,06$ нмоль/л ($P < 0,001$), учитывая, что в этой группе уровень эстрадиола и прогестерона снижалось, соотношение Э/П составило 1:7,7. В группе девушек с тяжёлой дисменореей уровень эстрадиола составил $0,852 \pm 0,08$ нмоль/л, что было незначительно ниже нормативных показателей, а содержание прогестерона было достоверно ниже, составляя $6,332 \pm 0,118$ нмоль/л ($P < 0,001$), чем у девушек с нормальными менструациями, а соотношение Э/П – 1:7,5.

При дисменорее легкой степени у девушек, без критериев ДСТ имеющих смешанное влияние ВНС, уровень эстрадиола сохранялся в пределах нормативных величин ($0,89 \pm 0,04$ нмоль/л), а содержание прогестерона имело тенденцию к снижению ($7,163 \pm 0,064$ нмоль/л), что привело к некоторому снижению соотношения Э/П (до 1:8). При средней степени дисменорее количество эстрадиола в сыворотке крови также сохранялось в пределах нормативных величин ($0,9 \pm 0,043$ нмоль/л), тогда как содержание прогестерона продолжало снижаться, составляя $6,332 \pm 0,064$ нмоль/л ($P < 0,001$), что привело к снижению Э/П до 1:7. В группе девушек с тяжёлой дисменореей уровень эстрадиола в сыворотке крови составляло $0,94 \pm 0,54$ нмоль/л, что было незначительно выше нормативных показателей, а содержание прогестерона было достоверно ниже, составляя $5,937 \pm 0,083$ нмоль/л ($P < 0,001$), чем у девушек с нормальными менструациями, а соотношение Э/П – 1:6,3.

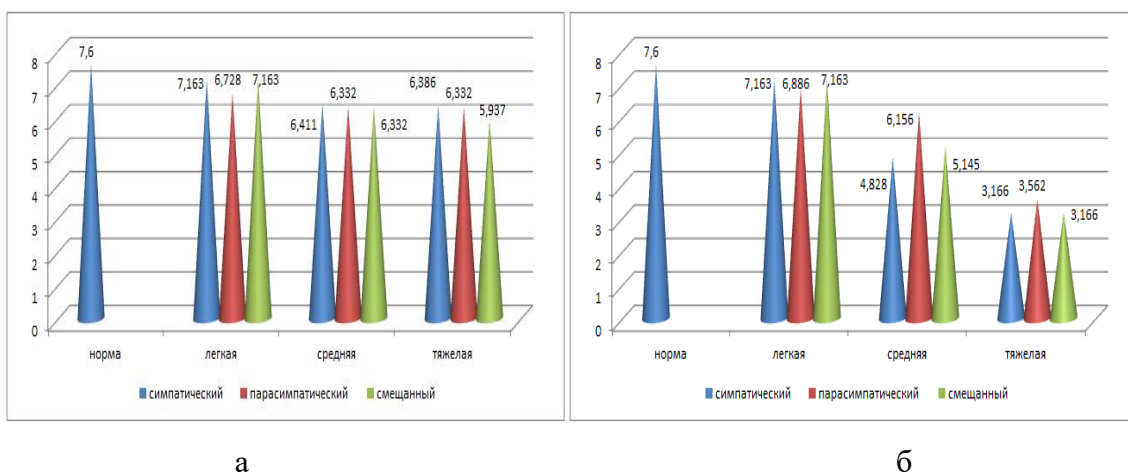


Рис. 4.3. Уровень прогестерона в сыворотке крови у девушек с дисменореей без ДСТ (а) и с ДСТ (б) в зависимости от типа нервной системы.

Таким образом, у девушек с дисменореей легкой степени без ДСТ содержание эстрадиола и прогестерона было нормальным, по типу ВНС они соответствовали смешанному типу. У девушек со средней степенью тяжести дисменореи содержание эстрадиола было нормальным, но содержание прогестерона был понижено, а тип реагирования ВНС был близок к симпатическому. При тяжелой дисменорее уровень эстрадиола порой несколько превышал нормативные параметры, хотя содержание прогестерона соответствовал нормативам лютеиновой фазы менструального цикла, с преобладанием у этих девушек проявления парасимпатического влияния ВНС.

У пациенток с симпатическим тонусом и имевших ДСТ при легкой дисменорее показатель эстрадиола в крови составлял $0,947 \pm 0,06$ нмоль/л, что соответствовало верхней границы нормативных показателей, а прогестерон был несколько снижен до $7,163 \pm 0,128$ нмоль/л (рис. 4.3). При средней степени дисменореи уровень эстрадиола составил $0,85 \pm 0,032$ нмоль/л, а прогестерона достоверно снизился до $4,828 \pm 0,224$ нмоль/л ($P < 0,001$), при этом соотношение Э/П также резко снизился и составил 1:5,6. При тяжелой дисменорее содержание как эстрадиола, так и прогестерона резко уменьшилось, составляя $0,426 \pm 0,06$ нмоль/л ($P < 0,001$) и $3,166 \pm 0,160$ нмоль/л

($P < 0,001$), что было ниже нормы почти в 2 с лишним раза. Соотношение Э/П также уменьшилось и составило 1:7,5.

У пациенток с парасимпатическим тонусом и имевших ДСТ при легкой дисменорее показатель эстрадиола в сыворотке крови был несколько снижен и составлял $0,85 \pm 0,54$ нмоль/л, а прогестерон был достоверно снижен до $6,886 \pm 0,064$ нмоль/л ($P < 0,001$). При средней степени дисменорее уровень эстрадиола продолжал снижаться и составил $0,805 \pm 0,06$ нмоль/л ($P < 0,01$), а прогестерона достоверно снизился до $6,156 \pm 0,064$ нмоль/л ($P < 0,001$), при этом соотношение Э/П также резко снизился и составил 1:7,6. При тяжелой дисменорее содержание как эстрадиола, так и прогестерона резко уменьшилось, составляя $0,615 \pm 0,08$ нмоль/л ($P < 0,001$) и $3,562 \pm 0,128$ нмоль/л ($P < 0,001$), что было ниже нормы почти в 1,46 и 2,11 раза, соответственно гормонам. Соотношение Э/П также уменьшился и составил 1:6,9.

У девушек, имеющих признаки ДСТ с множественными проявлениями, относящиеся к смешанному варианту вегетативного обеспечения, при легкой дисменорее уровень эстрадиола и прогестерона сохранялся в пределах значений практически здоровых девушек, составляя $0,9 \pm 0,12$ и $7,163 \pm 0,416$ нмоль/л. При дисменорее средней степени тяжести при относительно нормальном количестве эстрадиола отмечалось статистически значимое снижение показателя прогестерона (до $5,145 \pm 0,064$ нмоль/л, $P < 0,001$), что привело к снижению индекса Э/П до 1:6,8. При тяжелой дисменорее мы наблюдали достоверное снижение как уровня эстрадиола в 1,28 раза ($P < 0,01$), так и прогестерона в 2,38 раза ($P < 0,001$), составляя $0,71 \pm 0,54$ нмоль/л и $3,166 \pm 0,128$ нмоль/л, соответственно. При этом соотношение Э/П снизился до 1:4,4.

Таким образом, у подавляющего большинства девушек, имевших проявления ДСТ при всех степенях тяжести ПД отмечается превалирование проявления симпатического влияния ВНС, с характеристикой стероидного профиля по типу гипопрогестеронемии на фоне гипоэстрогении.

Для выяснения взаимосвязности состояния соединительной ткани, содержания магния в сыворотке и гормонального состояния у девушек с первичной дисменореей проведенные исследования содержания оксипролина в моче, магния в сыворотке, эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови на 23 – 25 дни менструального цикла объединены в единый ракурс и представлены на рис. 4.4 и 4.5.

У девушек без ДСТ при дисменорее легкой степени изменения количества оксипролина с мочой оставалось в пределах нормальных значений, при нормальном содержании в сыворотке эстрадиола и прогестерона, а также уровня магния в сыворотке, что близко к нормативным значениям этого показателя (рис. 4.4).

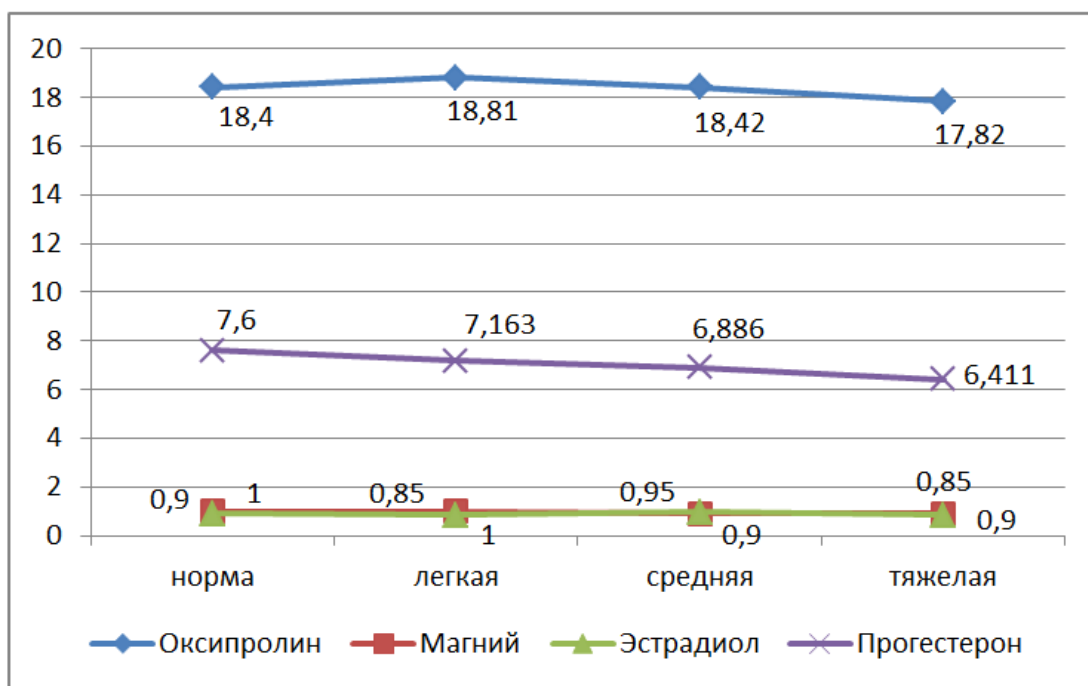


Рис. 4.4. Взаимосвязь суточной экскреции оксипролина с изменениями в сыворотке крови содержания магния, эстрогенов, прогестерона у девушек с дисменореей без проявления дисплазии соединительной ткани.

При дисменорее средней степени уровень экскреции оксипролина с мочой сохранялось в пределах нормальных параметров (хотя имел тенденцию к снижению), при нормальном содержании в сыворотке крови эстрадиола, тогда как уровни прогестерона и магния были умеренно снижены. По мере прогрессирования патологического процесса экскреция с

мочой оксипролина продолжала снижаться, достигая нижних границ нормы. Уровень эстрадиола в сыворотке крови сохранялся в пределах нормативных величин, тогда как содержание прогестерона и магния продолжало снижаться.

На основании полученных данных можно сказать, что в развитии первичной дисменореи определенную роль играют гипопрогестеронемия и гипомагниемия. Это диктует необходимость корректировки лечения дисменорей в зависимости от ее тяжести, гормональных сдвигов и гипомагниемии, т.е. дифференцированно подходить к лечению девушек с ПД.

Сопоставительный анализ суточной экскреции оксипролина с мочой и уровня магния в сыворотке крови с дисгормональными нарушениями в группе девушек с ПД при наличии проявления ДСТ показал, что при дисменорее легкой степени повышенную экскрецию оксипролина с мочой, что свидетельствовало о наличии диспластических процессов у обследованных девушек (рис. 4.5).

На этом фоне мы наблюдали статистически значимое снижение в сыворотке крови содержания эстрадиола и, особенно прогестерона, до $0,56 \pm 0,16$ ($P < 0,001$) и $5,580 \pm 0,128$ нмоль/л ($P < 0,001$). Это совпадало с низким уровнем сывороточного магния, что указывало на состояние гипомагниемии. Как видно из представленного материала, при наличии проявления ДСТ усугубляются дисгормональные нарушения, способствуя прогрессированию дисменореи.

При дисменорее средней степени у девушек, имеющих проявления ДСТ, отмечается значимое увеличение выделения оксипролина с мочой в 1,83 раза по сравнению с контролем ($P < 0,001$), содержание в сыворотке эстрадиола было значимо снижено в 1,73 раза ($P < 0,001$), а прогестерона в 1,57 раза ($P < 0,001$) и содержание магния - в 1,51 раза ($P < 0,05$). Полученные

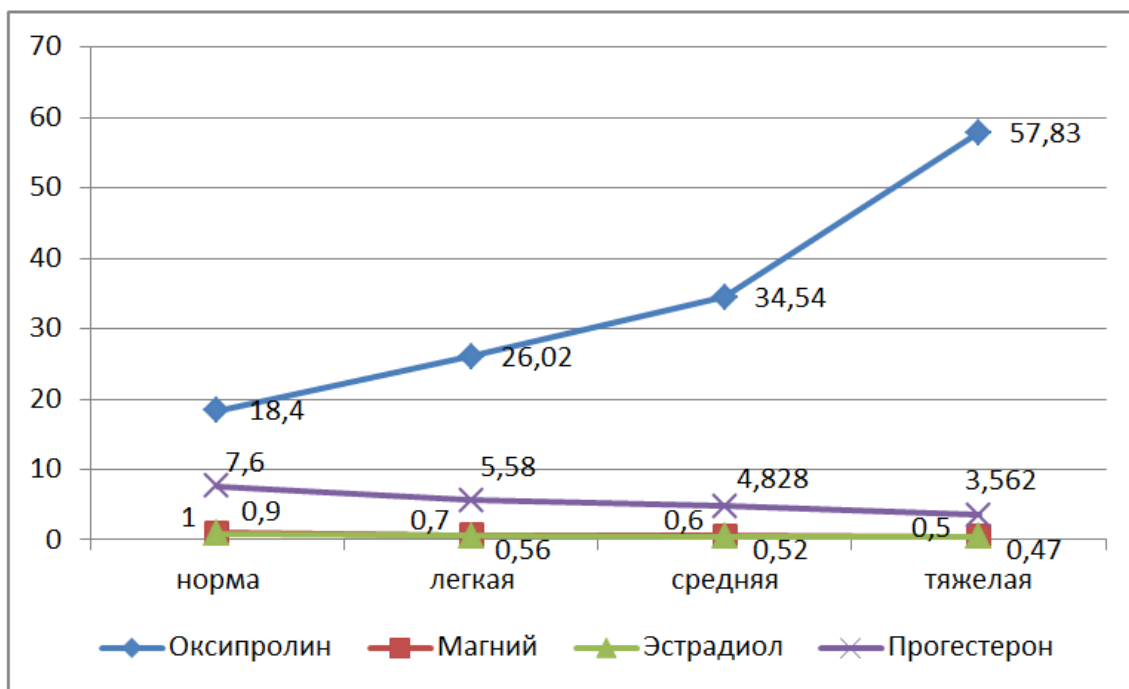


Рис. 4.5. Взаимосвязь суточной экскреции оксипролина с изменениями в крови содержания магния, эстрогенов, прогестерона у девушек с дисменореей в зависимости от наличия проявления ДСТ.

результаты свидетельствуют о глубоких взаимосвязанных нарушениях, как гормонального профиля, так и показателей ДСТ.

По мере прогрессирования дисменореи и диспластических процессов в организме девушек тяжелой степени ПД отмечается значительная оксипролинурия, которая достигает $57,8 \pm 0,88$ мкмоль/сут ($P < 0,001$), что в 3,06 раза выше нормативных параметров. При этом содержание в сыворотке крови эстрадиола снижено в 1,9 ($P < 0,001$) раза, а прогестерона – в 2,13 ($P < 0,001$) раза. Это совпадает с развившейся выраженной гипомagneмией (снижение в 2,08 раза, $P < 0,001$).

Следовательно, у девушек ПД с наличием проявления ДСТ выявленная оксипролинурия и гипомagneмия могут являться предикторами дисгормональных нарушений, усугубляющими течение ПД.

Таким образом, на основании полученных данных можно сказать, что в развитии первичной дисменореи определенную роль играют гипопрогестеронемия и гипомagneмия. Наличие проявления ДСТ, проявляющейся выраженной оксипролинурией и гипомagneмией еще

больше усугубляют дисгормональные нарушения, способствуя прогрессированию дисменореи. Это свидетельствует о глубоких взаимосвязанных нарушениях гормонального профиля, изменений со стороны регулирования ВНС.

Выявленные изменения диктуют необходимость дифференцированного подхода к лечению первичной дисменореи в зависимости от ее тяжести, гормональных сдвигов, гипомагнемии и оксипролинурии, особенно при наличии проявлений DST.

4.3. Алгоритм диагностики первичной дисменореи

Дисменорея – болезненная менструация в большинстве случаев оказывается лишь одним из наиболее ярких симптомов гинекологического, соматического или психосоматического заболевания. Правильная интерпретация жалоб, истории развития дисменореи и результатов ректоабдоминального исследования, как известно, является незаменимым начальным звеном любого алгоритма обследования гинекологических больных. Вместе с тем, при ведении больных с дисменореей наибольшую клиническую значимость приобретают диагностические приёмы, позволяющие распознать заболевание, маской которого явились болезненные менструации. Первым среди этих приёмов следует отметить пробу с НПВС, оказывающими антипростагландиновый эффект. Нами применен препарат нимесил, который включает действующее вещество нимесулид (100 мг) в виде быстрорастворимых гранул (порошок), действие которого связано с ингибированием изофермента – ЦОГ-2, регулирующей синтез простагландинов в зоне воспаления, по 1 саше 2 раза в день после еды за 3 дня до предстоящей менструации и 3 дня во время менструации.

Полученные нами результаты указывают на наличие взаимосвязи между диспластическими процессами соединительной ткани и риском развития или усугубления первичной дисменореи. В связи с этим мы предлагаем определение показателя распада коллагена – экскрецию

оксипролина и стимулятора синтеза коллагена – магния, так как нами выявлена прямая корреляция между этими показателями и тяжестью дисменореи. При этом нами также была установлена зависимость между гипомагниемией и дисгормональными сдвигами, более выраженное при наличии ДСТ. На наш взгляд, можно воспользоваться следующими критериями (табл. 4.4).

Таблица 4.4

Критерии дифференциальной диагностики степени тяжести ПД

Группы	Оксипро- линурия, мкмоль/сут	Уровень магния, ммоль/л	Уровень гормонов нмоль/л		
			эстрадиол	Прогестерон	Э/П
ПД без проявления ДСТ					
Легкая	18,5-18,8	1,06-0,96	нормальный	нормальный	1:8,4-1:8,1
Средняя	18,4-17,7	0,96-0,91	нормальный	6,886-7,163	1:8,1-1:7,5
Тяжелая	<17,6	<0,9	нормальный	<6,411	<1:7,5
ПД с признаками ДСТ					
Легкая	19-30	0,8-0,7	До 0,56	7,163-5,580	1:9,3-1:9,9
Средняя	31-43	0,7-0,6	0,56-0,47	5,580-3,562	1:9,3-1:7,6
Тяжелая	44 и выше	<0,6	<0,47	<3,562	<1:7,6

С учётом результатов пробы, дополненной знаниями об электрофизиологическом состоянии мозга и особенностях вегетоневротических, психических и эмоциональных реакций, состоянии соединительной ткани, гормонального и минерального состава крови, можно установить верифицированный диагноз ПД и обеспечить этиопатогенетическое лечение с достаточно стойким положительным эффектом лечения дисменореи.

Учитывая предложенные нами критерии можно проводить дифференцированную терапию первичной дисменореи с включением препаратов магния и КОК в зависимости от тяжести дисменореи, т.е. во всех случаях при наличии проявления ДСТ назначать препараты магния, а у

девушек средней и тяжелой степеней тяжести препараты магния в сочетании с препаратами, коррегирующими стероидный профиль и вегетокорректор, во всех случаях тяжелой ПД рекомендовать применение КОКов. Основанием для такой рекомендации является то, что магний является регулятором сосудистого тонуса, способствует дилатации сосудистой стенки. Низкая концентрация внеклеточного магния приводит к спазму сосудов или повышает их чувствительность к прессорным агентам. Внутриклеточное содержание магния коррелирует с величиной АД у больных артериальной гипертензией.

Данное действие играет важную роль в функционировании нервно-мышечного аппарата. Гипомагниемия приводит к мышечной гиперактивности, повышает мышечную возбудимость и вызывает гиперрефлексию. Среди клинических симптомов гипомагниемии доминируют нервно-мышечные расстройства. С другой стороны, физиологически магний является антагонистом кальция, его дефицит в сыворотке сопровождается увеличением содержания кальция, что характерно для стрессовых состояний.

Увеличивается также и содержания натрия в клетке, а уровень калия в тканях уменьшается. Вследствие вышеперечисленных механизмов происходит излишняя активация симпатико-адреналовой системы с повышенным выбросом катехоламинов (адреналина, норадреналина) в кровяное русло, что приводит к усилению стресса, гипертонусу сосудов матки и к её болезненным сокращениям.

Чем выше метаболическая активность клетки, тем больше в ней магния, особенно для синтеза нуклеиновых кислот, белков, липопротеидов и белков межклеточного матрикса. В условиях стресса содержание магния как в сыворотке крови, так и в клетке снижается.

Не следует забывать о состоянии ВНС при ПД с наличием проявлений ДСТ, при это назначение вегетокорратора, действующего на надсегментарном уровне нивелирует изменения состояния ВНС.

Следует сказать, что при тяжелой степени дисменореи отмечается снижение содержания как эстрадиола, так и прогестерона. Соотношение эстрадиола и прогестерона играет особо важную роль в возрастании овариальных опиатов, блокирующих болевые рецепторы во второй фазе менструального цикла.

В ряду возможных патогенетических механизмов следует учитывать наличие недостаточности желтого тела у девушек с овуляторным менструальным циклом. Подтверждением подобной концепции является появление болезненных менструаций спустя 1-1,5 года после менархе. Поэтому необходима их коррекция. На наш взгляд, более целесообразным и мягким для юных девушек после 15 лет, является назначение микродозированного КОК с содержанием этинилэстрадиола 20 мкг и гестодена 75 мкг. Исходя из вышеизложенного, алгоритм диагностики ПД будет выглядеть нижеследующим образом. рис.4.7.

Анализируя полученные результаты биохимических исследований у девушек с ПД следует сказать, что чем тяжелее степень дисменореи у девушек с ДСТ, тем выше показатели свободного оксипролина, а у девушек без ДСТ показатели оксипролина существенно не менялись. Это подтверждается наличием сильной положительной корреляционной зависимости. На наш взгляд, определение содержания свободного оксипролина в суточной моче, позволяет получить сведения о состоянии соединительно-тканевого матрикса пораженного органа и указывает на усиление распада коллагена в организме. Другим важным показателем, отражающим состояние соединительной ткани, является содержание магния в сыворотке крови. Нами установлено, что у девушек, страдающих первичной дисменореей различной степени и имеющих признаки ДСТ, отмечается гипомагниемия, выраженность которой отражает степень тяжести дисменореи и ДСТ.

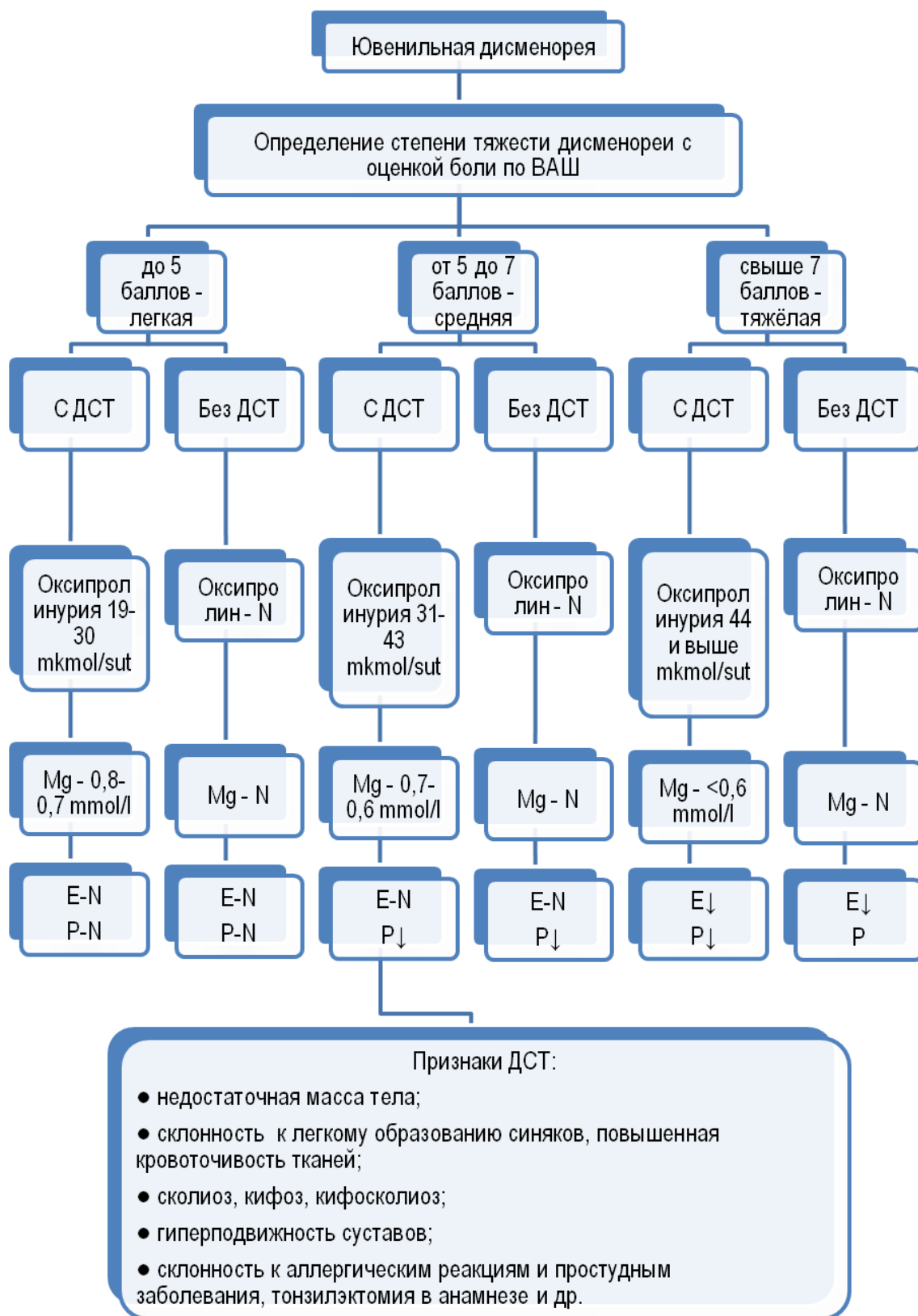


Рис 4.7. Алгоритм диагностики девушек с первичной дисменореей.

При этом мы установили наличие взаимосвязи между содержанием свободного оксипролина в суточной моче и уровнем магния в сыворотке крови: по мере увеличения экскреции свободного оксипролина существенно

снижается содержание магния в сыворотке крови. Это свидетельствует о повышенном распаде коллагена, который является составной частью соединительной ткани, покрывающей органы малого таза и входящего в состав связочного аппарата матки.

Анализ гормонального профиля девушек с первичной дисменореей показал определенную роль гипопрогестеронемии и снижение соотношения эстрадиол:прогестерон. Более выражено это проявляется при наличии ДСТ у обследованных девушек. Наличие проявления ДСТ, проявляющейся выраженной оксипролинурией и гипомагниемией еще больше усугубляют дисгормональные нарушения, способствуя прогрессированию дисменореи. Если при легкой степени дисменореи уровень стероидных половых гормонов существенно не изменяется, то при средней тяжести дисменореи мы наблюдали гипопрогестеронемию на фоне сохранения нормативных величин эстрадиола, а при тяжелой степени – снижение обоих гормонов. Эти изменения взаимосвязаны с типом ВНС, взаиморегулируя друг-друга. Вместе с тем гормональный дисбаланс у обследованных девушек с первичной дисменореей коррелировал и с гипомагниемией. Выявленные изменения позволили разработать алгоритм обследования девушек, критерии оценки степени дисменореи и диспластических процессов. Это послужило основанием для дифференцированного подхода к лечению первичной дисменореи в зависимости от ее тяжести, гормональных сдвигов, гипомагниемии и оксипролинурии, особенно при наличии проявлений ДСТ.

ГЛАВА 5. ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПЕРВИЧНОЙ ДИСМНОРЕИ У ДЕВУШЕК

§ 5.1. Современная концепция терапии и профилактики первичной дисменореи

Правильная интерпретация жалоб, истории развития дисменореи и результатов объективного исследования, как известно, является незаменимым начальным звеном любого алгоритма обследования гинекологических больных. При ведении девушек с дисменореей диагностические приёмы, позволяющие распознать заболевание, маской которого явились болезненные менструации, приобретают наибольшую клиническую значимость. Среди этих приёмов первым следует отметить пробу с НПВС, оказывающими антипростагландиновый эффект. На сегодняшний день в аптечной сети предлагается широкий спектр антипростагландиновых препаратов: нимесил, раптен рапид, диклофенак натрия, напросин, индометацин (метиндол), бруфен. Приём препарата рекомендуется начинать в первый день цикла и за 2-3 дня до начала менструации. Более раннее назначение НПВС нежелательно, т.к. они могут способствовать укорочению лютеиновой фазы и усилить обильность менструации, что объясняется их лютеолитическим и антиагрегатным действием. Для того, чтобы избавить больную от страха ожидания боли и убедить её в эффективности лечения, назначать их следует в течение 3-4 менструальных циклов. В случае отсутствия ответа на терапию ингибиторами простагландинов можно предположить существование иного патогенетического механизма, способного инициировать развитие симптомокомплекса дисменореи. Последние исследования показали преимущества использования для пробы селективного ингибитора циклооксигеназы-2 – нимесулида в виде препарата «НАЙЗ» (Кучукова М. Ю., 2002; Кулаков В. И., Богданова Е. А., 2005).

У девушек с идиопатической простагландинемией после приёма препарата с сохранением положительного эффекта в последующие дни наблюдается быстрое снижение выраженности боли и сопутствующих проявлений дисменореи в первые 3 часа. Получение подобных результатов пробы позволяет определить спектр обследования девушек анализом данных ЭЭГ, определением электролитного состава плазмы крови и определением психических и эмоциональных личностных особенностей.

Для пациенток с эндометриозом гениталий несмотря на продолжение приема НПВС, более характерно сохранение, а в ряде случаев и усиление боли, на 2-3 день обильной менструации с последующим ослаблением их интенсивности к 5 дню пробы (Межевитинова Е. А., 2004; Лихачев В.К., 2013). Можно предположить наличие хронического воспаления гениталий у девушек в случаях, когда происходит закономерное уменьшение интенсивности боли после приема первой таблетки, а при дальнейшем выполнении пробы до конца приёма препарата, болезненные ощущения сохраняются. Если на протяжении всей пробы обезболивающий эффект НПВС отсутствует, в том числе и после первой таблетки, то можно предположить недостаточность или истощение центральных компонентов антиноцицептивной системы, которые могут наблюдаться при пороках гениталий, когда нарушается отток менструальной крови, а также у девушек с хроническими психосоматическими нарушениями.

В одном из кокрановских обзоров при анализе 63 исследований, включающих 4006 женщин, J. Marjoribanks и соавт. (2003), возможно, из-за малых групп и других особенностей дизайна исследований, показали приблизительно одинаковую эффективность всех современных НПВС и смогли сделать только такой вывод: "Мы знаем, что НПВС эффективны, но не знаем, какая доза какого препарата более эффективна и менее вредна". На основании обзора, который был проведен по поисковым системам Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group trials register (2008 г.), Cochrane Central Register of Controlled Trials (первый квартал 2008 г.), MEDLINE (1966–2008 гг.) и EMBASE (1980–2008 гг.), было установлено, что группа НПВС в устранении боли при первичной дисменорее с учетом их побочных эффектов является наиболее эффективной.

Feng X, Wang X.(2018) проведя сетевой метаанализ сравнивали эффективность и безопасность НПВС для пациенток с первичной дисменореей. Авторы проанализировали 27 рандомизированных контролируемых исследований 5723 пациенток и 13 препаратов, из которых рекомендуют к применению

флурбипрофен и тиапрофеновую кислоту в качестве оптимального лечения первичной дисменореи.

Основным принципом лечения первичной дисменореи является фармакотерапия, которая направлена на нормализацию менструального цикла и устранения гиперпрогестеронемии. При этом лечение должно быть строго индивидуализировано в зависимости от выявленных особенностей женского организма (характер боли, учёт половой жизни с необходимостью контрацепции, характер соматических заболеваний) и оценки эффективности предшествующей терапии. Вместе с тем проведение базовой терапии дисменореи любой формы должно быть комбинированное назначение антиоксидантов и препаратов, которые в своём составе содержат соли магния.

Елизаветина Г.А. и Кулагина Н. В. (2011) и другие отмечали положительное лечебное воздействие но-шпы при применении у женщин с болезненными менструациями и предлагают использовать её в качестве спазмолитической терапии первичной дисменореи.

Уместно вспомнить и о лечебном воздействии, как на центральную, так и вегетативную нервную деятельность у девушек с дисменореей магнийсодержащих препаратов. Ионы магния, участвуя во многих ферментативных реакциях, при дисменорее способствуют уменьшению возбудимости нейронов и замедлению нервно-мышечной передачи. Добавление в комплекс лечения дисменореи препаратов, содержащих магний, позволяет значительно улучшить общее самочувствие, уменьшить, а порой и ликвидировать вегетативные, психические и эмоциональные нарушения в течение первых месяцев терапии (Громова О.В. 2003).

По мнению Parazzini F. (2017) добавление магния может представлять собой жизнеспособное лечение дисменореи.

Нельзя забывать и о лечебных возможностях гормональной терапии. В настоящее время с целью купирования дисменореи доказана высокая эффективность применения гестагенов. Из гестагенов применяются прогестерон и его производные, а также гестагены ностероидного ряда. Гестагены снижают

продукцию простагландинов опосредованно и, соответственно, снижая порог возбудимости матки, уменьшают её сократительную активность, влияя на мышечную стенку матки (Галачиева З.М., 2007). Длительность лечения колеблется от 3 до 12 месяцев в соответствии тяжести проявлений дисменореи и недостаточности функции желтого тела яичников. Для лечения первичной дисменореи часто применяют комбинированные эстроген-гестагенсодержащие препараты (комбинированные оральные контрацептивы (КОК)), которые назначают с 5-го по 25-й день менструального цикла в обычном циклическом режиме по 1 таблетке 1 раз в день в течение не менее 3 месяцев (Саидова Р. А.2002; Снисаренко Е. А., 2007).

Ожогова Е.В. (2013) в лечении первичной дисменореи у женщин активного репродуктивного возраста с ДСТ оценила эффективность гормонсодержащего влагалищного кольца (15 мкг/сут этинилэстрадиола и 120 мкг/сут этоноргестрела). Его применение относительно плацебо снижало интенсивность боли, улучшало качество жизни и снижало концентрацию простагландинов в менструальной крови. В условиях физиологического менструального цикла эстрогены усиливают сократительную деятельность маточной мускулатуры, а прогестерон, наоборот, тормозит чрезмерные и болезненные сокращения матки. Устранению условий к гиперпродукции простагландинов секреторным эндометрием и обеспечению полноценного и безболезненного его отторжению способствует уравновешенное взаимодействие этих стероидов накануне менструации.

КОКи последнего поколения назначаются девушкам с наиболее тяжёлым течением дисменореи. Среди известных на фармацевтическом рынке КОКов, предпочтение отдают препаратам, содержащим дезогестрел («Марвелон», «Мерсилон», «Регулон», «Новинет») или гестоден («Фемоден», «Логест»), обладающий высокой биодоступностью и отличными фармакологическими характеристиками. Кроме того, доказано, что препараты, содержащие как дезогестрел, так и гестоден, приводят к снижению общего и свободного тестостерона и дегидроэпиандростерона сульфата в периферической

крови. Устранению различных вегетативных проявлений дисменореи способствует также сбалансированное соотношение эстрогенов и гестагенов в вышеперечисленных препаратах. Так, например, по данным ЭЭГ, у девушек с дисменореей, принимавших логест уже через 3 месяца наблюдались явления, свидетельствующие о восстановлении соотношения корково-подкорковых структур и активности синхронизирующего и десинхронизирующих влияний ствола на разных уровнях головного мозга. Кроме этого отмечается выраженная положительная динамика ЭЭГ у девушек с дисменореей, у которых имелись признаки вовлечения в патологический процесс эмоциогенных зон мозга (Уварова Е.В., 2008; Прилепская В.И. 2011). Препараты назначаются не менее чем на 6 циклов приёма по 21 дневной схеме с 7 дневным перерывом. Причем, правильный динамичный подбор КОК предупреждает появление нежелательных эффектов и позволяет обеспечить хорошую их переносимость. Современные КОК, обладают уникальным спектром фармакологической активности, тем самым обеспечивая высокую надёжность, контроль менструального цикла и приводя к снижению межменструальных кровотечений. Они имели отличную переносимость и практически не влияли на метаболические процессы в организме.

Многие исследователи отмечают, что от 10 до 30% пациенток с дисменореей не отвечают на терапию антипростагландинами и другими лекарственными средствами (Возовик А. В., 2008; Каримова Ф. Д., 2011). Поэтому современные исследования, доказывающие возможность управления выраженности дисменореи путём подавления продукции лейкотриенов – мощных медиаторов, поддерживающих воспаление, имеют важное практическое значение. Осуществить эту задачу можно, воздействуя на различные этапы биосинтеза лейкотриенов посредством ингибирования фермента 5-липоксигеназы или активирующего её протеина, а также путем блокады лейкотриеновых рецепторов. Антагонистами рецепторов лейкотриенов являются препараты «Монтелукаст», «Зафирлукаст» и др., применяемые в первые дни, либо за 2-3 дня до начала болезненных менструаций.

При преобладании психосоматических и эмоциональных проявлений дисменореи, возможно применение в комплексе лечебного воздействия гипнотерапии, аутотренинга, дневных транквилизаторов и седативных препаратов на ночь, кавинтон, а также элеутерококка, заманихи, лимонника, женьшеня. Доказан хороший эффект воздействия у больных с дисменореей на определенные триггерные точки (акупунктура, магнитотерапия, введение анестетиков и гомеопатических препаратов).

Мысль об использовании антиоксидантов в лечении дисменореи возникла в связи с тем, что нарушения процессов ПОЛ определённую роль играют в патогенезе гиперпростагландинемии. Токоферола ацетат или витамин Е является известным препаратом, который обладает выраженным антиоксидантным действием. Доказано, что витамин Е участвует в процессе мобилизации эндорфинов из гипоталамо-гипофизарных структур и стенок кишечника и уменьшает интенсивность перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот, из которых образуются простагландины. Применение витамина Е в суточной дозе от 200 до 400 мг является удачной комбинацией с антипростагландиновой терапией.

Из дополнительных методов воздействия используют электрофорез новокаина в область солнечного сплетения. Уменьшению спастических сокращений гладкой мускулатуры способствует вспомогательное средство в виде применения тепла (38-40°C) на низ живота на ночь за 3-4 дня до менструации. При дисменорее доказан хороший эффект иглорефлексотерапии. Имеются весьма положительные отзывы специалистов о применении этого метода.

Применяется как диадинамотерапия, с использованием 0,9% раствора натрия хлорида, так и флюктуоризация аппаратами «АСБ-2-1» и «ФС-4». Подобный вид физиотерапевтического воздействия показан в первую очередь, девушкам с вегетативной сосудистой дистонией. Пациенткам с негативной эмоциональной реакцией на ощущения, специфические для действия диадинамических токов, показано проведение амплипульсотерапии аппаратами

тами «Амплипульс-4-5». Курс физиотерапии, как правило, состоит из 20 процедур по 20 минут каждый сеанс 1-2 раза в день ежедневно.

Abaraogu U.O.(2018) провел систематический обзор и мета-анализ эффективности манипулятивной терапии у женщин с первичной дисменореей, проанализировав 19 ссылок по запросу, среди которых просмотрено 7 электронных баз: 4 систематических обзора и 3 мета-анализа, пришел к выводу, что манипулятивная терапия может рассматриваться как дополнительная терапия для облегчения боли при первичной дисменорее. Необходимы более качественные исследования для доказательства эффективности их использования.

Лечебные мероприятия у девушек с дисменореей целесообразно продолжать не менее 3-х менструальных циклов под контролем данных ВАШ, ультразвуковое исследование (УЗИ) гениталий, ЭЭГ, особенностей электролитного баланса данных вегетативного и психологического тестирования. При стойкой тенденции к положительному результату лечение можно продолжить до 6-12 месяцев. Вместе с тем, сохранение или возобновление дисменореи спустя 3 месяца лечения должно быть расценено плацебо-эффектом примененных препаратов. Как указывалось, нередко у девушек с первичной дисменореей имеется определенный конституциональный тип, при котором имелось повышение нервной возбудимости и понижение болевого порога чувствительности. Поэтому в начале лечения следовало бы сочетать назначение антипростагландиновых препаратов со слабыми транквилизаторами (валериана, реланиум, триоксазин и т.д.), назначая их во второй фазе цикла на ночь.

Исходя из патогенетических основ развития дисменореи В. Н. Прилепская, Е. А. Межевитинова (2002) рекомендовали следующую схему для лечения первичной дисменореи: гестагены, контрацептивные гормоны, НПВС и вспомогательные средства (витамин В₆, психо- и нейротропные препараты, антиоксиданты, спазмолитики, блокаторы кальциевых каналов, неспецифические анальгетики, аналоги гонадотропин-рилизинг-гормонов, магний и

т.д.). На сегодняшний день исследователи из Южной Кореи Jo J., Leem J., Lee J.M., Park K.S.(2019) проводят систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований по проблеме фитотерапии при первичной дисменорее.

С целью лечения девушек с первичной дисменореей, принимая во внимание их конституциональные особенности, необходимо не перегружать их во второй фазе цикла и во время менструации дополнительными нагрузками и организовать им чёткий режим труда, отдыха, занятий. Таким девушкам следует широко рекомендовать виды спорта, которые способствуют гармоническому физическому развитию – это катание на лыжах, коньках, занятия бегом или плаванием. Наряду с вышеперечисленными нужно также своевременно лечить часто имеющиеся у них соматические заболевания (дискинезии желчных путей, холецистит, колит, гастрит) предпочитая при этом не лекарственный метод, а диетический. У подобных больных приём многочисленных медикаментов может привести к развитию невротических и даже ипохондрических реакций.

Pattanittum P.и соавт. предлагают альтернативный подход применение диетических добавок, они включили рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) пищевых добавок для умеренной или тяжелой первичной или вторичной дисменореи и в 27 РКИ (3101 девушек) не нашли качественных доказательств, подтверждающих эффективность любой биологической добавки при дисменорее, и доказательств безопасности не хватает.

Среди множества факторов, обуславливающих качество терапевтического воздействия, подготовка врача играет ведущую роль. Обоснование назначаемого лечения и степень соответствия его конкретному болезненному процессу определяются знанием лечащего врача этиологии и патогенеза данного заболевания, а также умением владеть техникой индивидуального подбора того или иного препарата для конкретной пациентки. Немаловажен и тот факт, что в данной возрастной категории имеет место низкая эффектив-

ность симптоматической терапии вследствие относительно редкого назначения гормональной коррекции данной патологии из-за физиологической незрелости пациенток. Уместно вспомнить о девушках и их матерях, которые не обращаются за медицинской помощью во время болезненных менструаций. Chen T. и соавт.(2019) среди причин, по которым девушки не обращаются за медицинской помощью при дисменорее выявили, что первая - симптомы дисменореи принимаются за норму, вторая – ограниченность ресурсов при получении симптоматической терапии, третья – не знали, что можно получить помощь, четвертая - опасались доступного лечения, а у остальных мешало чувство смущения и страха.

В существующих на сегодняшний день учредительных документах по ведению больных с гинекологической патологией рекомендуется проведение обследования и лечения без учёта индивидуальных особенностей девушек-подростков. В приказе № 316, МЗ РУз (2013) Стандарт ведения больных с дисменореей лечебно-оздоровительные мероприятия при первичной дисменорее определяются на основании результатов клинико-гормонального обследования: НПВС, противорвотные препараты, седативные препараты, препараты Mg, ингибиторы пролактина, эстроген-гестагенные препараты, гестагены. В разработанных позднее стандартах диагностики и лечения гинекологических заболеваний в лечебных учреждениях системы здравоохранения республики Узбекистан (2017), в амбулаторном звене: ведение больных с дисменореей при первичной дисменорее требуется: нормализация режима труда и отдыха; антипростагландиновые препараты (НПВП, предпочтительно селективные); - КОК; ингибиторы пролактина (при гиперпролактинемии); гестагены во II фазу; симптоматическая терапия.

Важно отметить, что при применении девушками различной симптоматической, патогенетически необоснованной терапии длительное время дисменорея принимает более тяжелое течение и приводит к стойкому психологическому дискомфорту, который прослеживается у девушек с первичной

дисменореей не только во время менструации, но и в течение всего менструального цикла.

§ 5.2. Лечение первичной дисменореи у девушек без и с проявлениями дисплазии соединительной ткани

В существующих на сегодняшний день учредительных документах по ведению больных с гинекологической патологией рекомендуется проведение обследования и лечения без учёта индивидуальных особенностей девушек-подростков. В приказе № 316, МЗ РУз (2013) Стандарт ведения больных с дисменореей лечебно-оздоровительные мероприятия при первичной дисменорее определяются на основании результатов клинико-гормонального обследования: НПВС, противорвотные препараты, седативные препараты, препараты Mg, ингибиторы пролактина, эстроген-гестагенные препараты, гестагены. В разработанных позднее стандартах диагностики и лечения гинекологических заболеваний в лечебных учреждениях системы здравоохранения республики Узбекистан (2017), в амбулаторном звене: ведение больных с дисменореей при первичной дисменорее требуется: нормализация режима труда и отдыха; антипростагландиновые препараты (НПВП, предпочтительно селективные); - КОК; ингибиторы пролактина (при гиперпролактинемии); гестагены во II фазу; симптоматическая терапия.

Важно отметить, что длительно применяемая девушками различная симптоматическая, патогенетически необоснованная терапия приводит к более тяжелому течению дисменореи и стойкому психологическому дискомфорту, прослеживающемуся не только во время менструации, но и в течение всего менструального цикла девушек с первичной дисменореей.

Для сравнительной оценки эффективности проводимой терапии сформированы группы:

1. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС)
2. НПВС+ препарат магния
3. НПВС + дюфастон
4. НПВС+ препарат магния + вегетокорректор+дюфастон

5. НПВС + микродозированный КОК (этинил эстрадиол 20 мкг и гестоден 75 мкг)

6. НПВС + препарат магния + вегетокорректор+микродозированный КОК (этинил эстрадиол 20 мкг и гестоден 75 мкг)

Для совершенствования диагностики ПД и с целью исключения вторичной дисменореи, всем обследованным нами проводилась антипростагландиновая проба с НПВС, который применялся по 1 порошку 2 раза в день после еды за 3 дня до ожидаемой менструации и в течение 3 дней во время менструации. Исчезновение болей во время следующей менструации при исключении вторичной дисменореи, свидетельствовало об идиопатической дисменорее, при которой применение НПВС преследовало лечебную цель. Основываясь на современных принципах терапии, избегая полипрагмазии, с учетом патогенетических механизмов развития болезненных менструаций и полученных нами результатов, комплексную терапию проводили дифференцированно в зависимости от степени тяжести дисменореи.

21 девушкам с дисменореей легкой степени без ДСТ, по гормональному типу относящихся к группе с нормальным соотношением прогестерона и эстрадиола, лечение ограничивалось применением НПВС по 1 порошку 2 раза в день после еды за 3 дня до ожидаемой менструации и в течение 3 дней во время менструации в течение 3-4 циклов.

19 девушкам с ПД средней степени без ДСТ, в стероидном профиле которых определено нормальное содержание эстрогенов и пониженное прогестерона, в лечение, кроме, НПВС с целью коррекции гормонального состояния, добавлялся препарат прогестерона дюфастон, который применялся во II фазу менструального цикла по 1 таблетке 2 раза в день в течение 3 месяцев.

16 девушкам с ПД тяжелой степени без ДСТ гормональное состояние, которых характеризуется гипоэстрогенией и гипопрогестеронемией в состав лечения включался НПВС с добавлением микродозированного КОК, начиная с 1-го дня цикла по 1 табл. 1 раз в день.

17 девушкам с дисменореей легкой степени, у которых были проявления ДСТ, а по гормональному типу они относились к группе с нормальным соотношением прогестерона и эстрадиола, лечение проводилось применением НПВС по 1 порошку 2 раза в день после еды за 3 дня до ожидаемой менструации и в течение 3 дней во время менструации и препарат магния в комбинации с пиридоксином в качестве стимулятора коллагенообразования, по 1 таблетке 3 раза в день в течение 3-4 циклов.

При дисменорее средней степени у 32 девушек, имевших проявления ДСТ, в стероидном профиле которых определено нормальное содержание эстрогенов и пониженное прогестерона, в лечение, кроме, НПВС с целью коррекции состояния соединительной ткани, добавлялся препарат магния в комбинации с пиридоксином 100 мг, который применялся в течение менструального цикла по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2 недель, а затем по 48 мг по 1 таб 3 раза в день 5-6 месяцев и препарат прогестерона-дюфастон по 10 мг 2 раза в день во II фазу менструального цикла, а также вегетокорректор сульпирид 50 мг утром 1 раз день.

При тяжелой дисменорее и наличии критериев ДСТ у 31 девушек гормональное состояние, которых характеризуется гипоэстрогенией и пониженным содержанием прогестерона, применялся НПВС, препарат магния в комбинации с пиридоксином по 100 мг 3 раза в день во время еды в насыщающей дозе в течение 2 недель, а затем по 48 мг 3 раза в день во время еды, продолжая лечение в течение 3-6 мес. с добавлением микродозированного монофазного КОК в составе этинилэстрадиола 20 мкг и гестодена 75 мкг, начиная с 1-го дня цикла по 1 таб в течение 3 мес., а также вегетокорректора сульпирида 100 мг утром 1 раз в день.

Оценка эффективности лечения ПД у девушек без ДСТ представлена на рисунках 5.1-5.3. Как видно из рисунка 5.1, у девушек с дисменореей легкой степени, принимавших НПВС боли внизу живота после лечения сохранялись у большего числа девушек (у 83,3% пролеченных), такие явления как

тошнота, рвота, головные боли и головокружение также уменьшились незначительно, сохраняясь у 33,3% девушек.

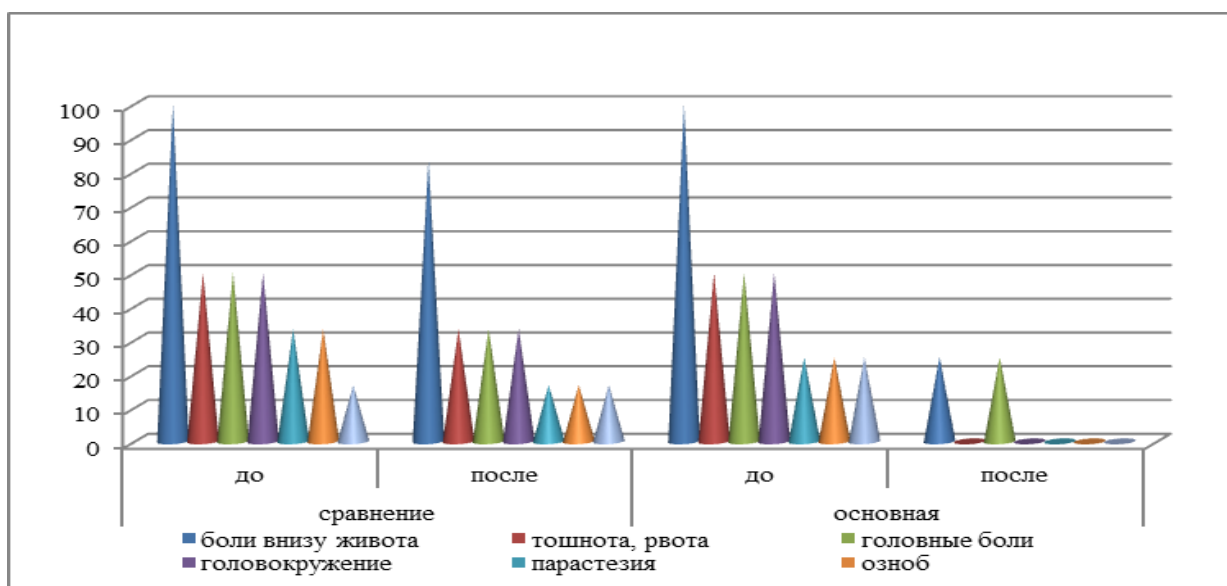


Рис. 5.1. Регресс клинических проявлений ПД легкой степени тяжести без проявлений ДСТ в зависимости от проводимого лечения.

Явления парестезии и озноба, наблюдаемые у 1/3 обследованных, уменьшились в 2 раза. В группе девушек основной группы, получавших индивидуальное лечение в зависимости от степени тяжести дисменореи, т.е. принимавших НПВС и препарат магния по разработанной нами схеме, боли внизу живота после проведенного лечения сохранились лишь у 25% девушек, что в 3,3 раза реже ($P < 0,001$), чем в группе сравнения. Такие вазомоторные явления как тошнота и рвота полностью исчезли, головные боли слабой степени выраженности сохранились у 25% пролеченных. Другие клинические проявления первичной дисменореи легкой степени полностью исчезли.

Полученные результаты указывают на высокую эффективность применения НПВС и препарата магния у девушек с ДСТ при легкой ПД.

В группе девушек с ПД средней степени, получавших НПВС и дюфастон, болевой синдром сохранялся у 53,3% пролеченных (рис. 5.2).

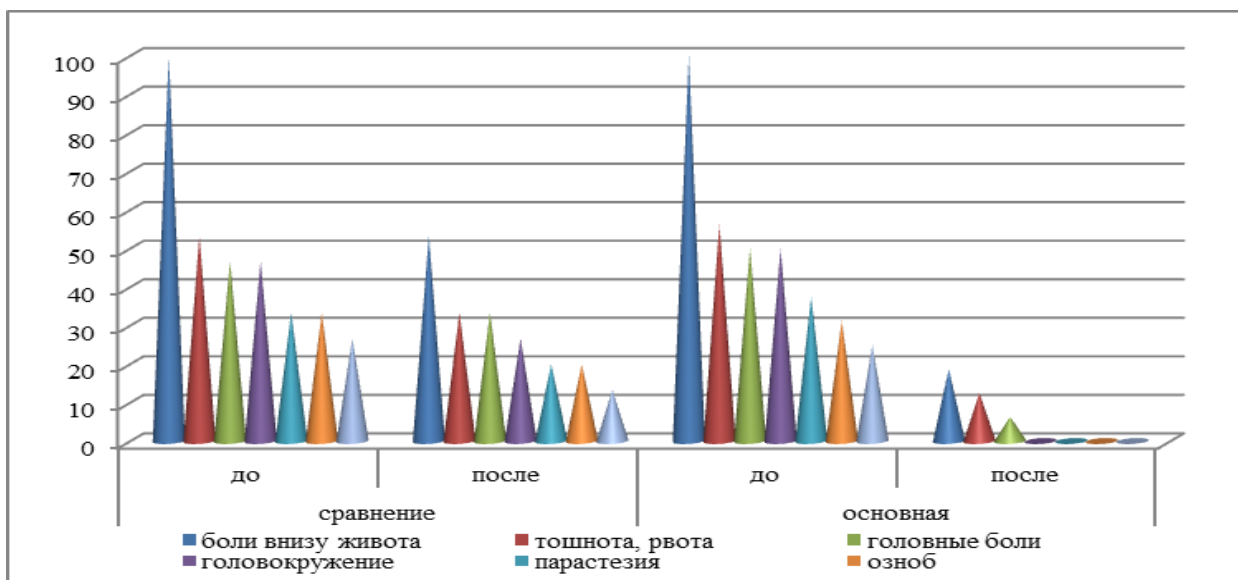


Рис. 5.2. Регресс клинических проявлений ПД средней степени тяжести без проявлений ДСТ в зависимости от проводимого лечения.

Из вегетативных симптомов тошнота и рвота наблюдались у 1/3, головная боль и головокружение отмечены у 26,6-33,3% девушек после приёма спазмолитиков, жалобы на парестезию, озноб и чувство жара предъявляли 13-20% пролеченных девушек. У девушек основной группы с дисменореей средней степени тяжести, получавших НПВС и дюфастон с препаратом магния в комбинации с пиридоксином а также сульпирид, болевой синдром в области живота, тошнота и рвота, головная боль отмечены у 18,7; 12,5 и 6,3% девушек, что в 2,8 ($P < 0,001$); 2,7 ($P < 0,001$) и 5,3 ($P < 0,001$) раза реже, чем в группе сравнения. Остальные клинические проявления полностью исчезли, что свидетельствует о высокой эффективности комплексного применения НПВС, дюфастона и препарата магния с сульпиридом в лечении ПД средней степени тяжести у девушек с ДСТ.

У пациенток с тяжелой степенью первичной дисменореи, получавших НПВС с микродозированным монофазным КОК, также установлена слабая ее эффективность, что проявлялось в сохранении болей в области живота у 71,4% девушек, тошнота и рвота, головные боли сохранялись у 42,9% пролеченных, головокружение, парестезии, озноб и чувство жара сохранялись у 14,3-28,6% девушек (рис. 5.3).

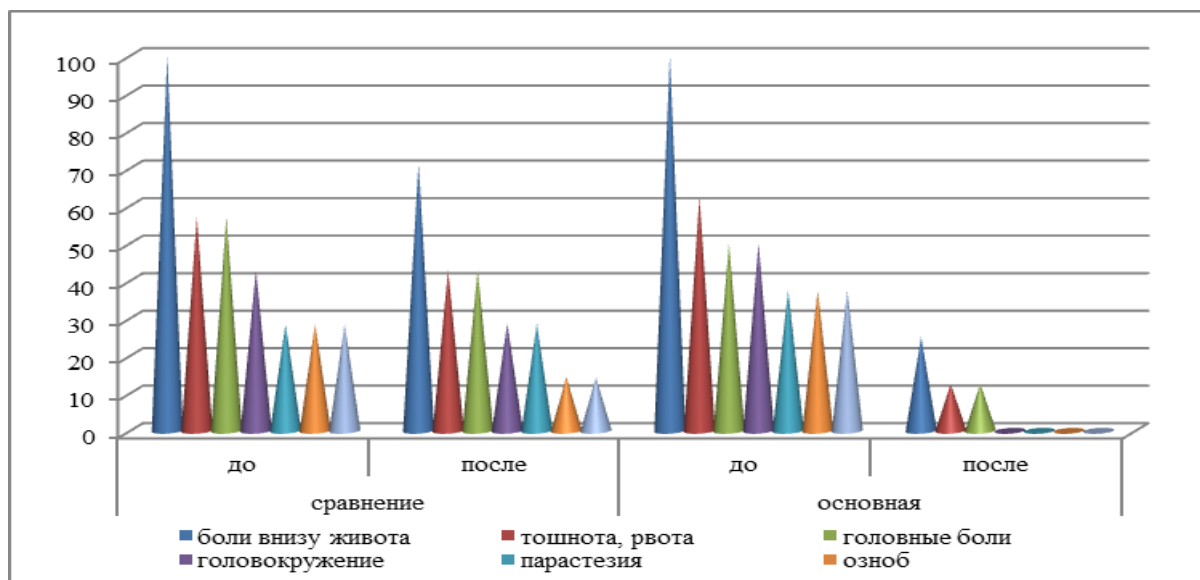


Рис. 5.3. Регресс клинических проявлений ПД тяжелой степени тяжести без проявлений ДСТ в зависимости от проводимого лечения.

В основной группе, получавшие НПВС+препарат магния+ микродози- рованный монофазный КОК, а также сульпирид, болевой синдром и вазомо- торные явления сохранялись у 25 и 12,5% девушек. Жалобы на головокруже- ние, парестезию, озноб, чувство жара девушки не предъявляли, что свиде- тельствует о высокой эффективности предлагаемого метода лечения первич- ной дисменореи.

Таким образом, применение дифференцированного лечения ПД у де- вушек без проявлений ДСТ - НПВС по 1 порошку 2 раза в день после еды за 3 дня до предстоящей менструации и 3 дня во время менструации с лечебно- диагностической целью, при средней степени тяжести НПВС и дюфастон по 10 мг 2 раза во вторую фазу цикла, при тяжелых случаях НПВС с микродози- рованный монофазным КОК этинилэстрадиол 20 мкг и гестоден 75 мкг ока- залось эффективным, снижая болевой синдром и проявления вегетативной симптоматики.

Основываясь на современных принципах терапии, избегая полипрагма- зии, с учетом патогенетических механизмов развития болезненных менстру- аций и полученных нами результатов, комплексную терапию проводили дифференцированно в зависимости от степени тяжести дисменореи.

Девушкам ПД легкой степени назначали НПВС и препарат магния. НПВС применялся по 1 порошку 2 раза в день после еды за 3 дня до предстоящей менструации и 3 дня во время менструации в сочетании с макроэлементом магния по 48 мг 3 раза в день во время еды в непрерывном режиме в течение 3 месяцев с целью коррекции соединительно-тканых нарушений.

Девушкам ПД средней степени лечение проводилось на фоне НПВС назначали препарат прогестерона (дюфастон по 1 таб 2 раза в день на 14 день со дня начала менструации) в течение 10 дней, на протяжении 3 месяцев и препарат магния в комбинации с пиридоксином по 100 мг в сутки в 2 приема в течение менструального цикла, далее переходили на поддерживающую дозу (48 мг 3 раза в день) в течение 5-6 месяцев, а также вегетокорректор сульпирид 50 мг утром 1 раз день.

Девушкам с тяжёлой степенью ПД применялось лечение в составе: НПВС + препарат магния в комбинации с пиридоксином + микродозированного монофазного КОК в составе этинилэстрадиол 20 мкг и гестоден 75 мкг. Препарат магния (100 мг) применялся по 1 таблетке 3 раза в день во время еды в течение 2 недель, с последующим снижением дозы 48 мг X 3 раза в день во время еды, продолжая лечение в течении 3-6 мес. с добавлением микродозированного монофазного КОК в составе этинил эстрадиола 20 мкг и гестодена 75 мкг, начиная с 1-го дня цикла по 1 табл. 1 раз в день, а также вегетокорректор сульпирид 100 мг утром 1 раз день.

Проведенные исследования показали, что у девушек с ПД легкой степени с признаками ДСТ, принимавших лечение по стандартам, боли внизу живота после лечения наблюдались у 62,5% пролеченных (рис. 5.4).

Такие явления как тошнота, рвота, головные боли и головокружение также уменьшились незначительно, сохраняясь у 37,5% девушек. Явления парестезии и озноба, наблюдаемые у 1/4 обследованных, сохранялись. В группе девушек основной группы, получавших индивидуальное лечение в зависимости от степени тяжести дисменореи, т.е. принимавших НПВС по разработанной нами схеме в сочетании с препаратом магния, боли внизу жи-

вота после проведенного лечения сохранились лишь у 22,2% девушек, что в 2,82 раза реже ($P < 0,001$), чем в группе сравнения.

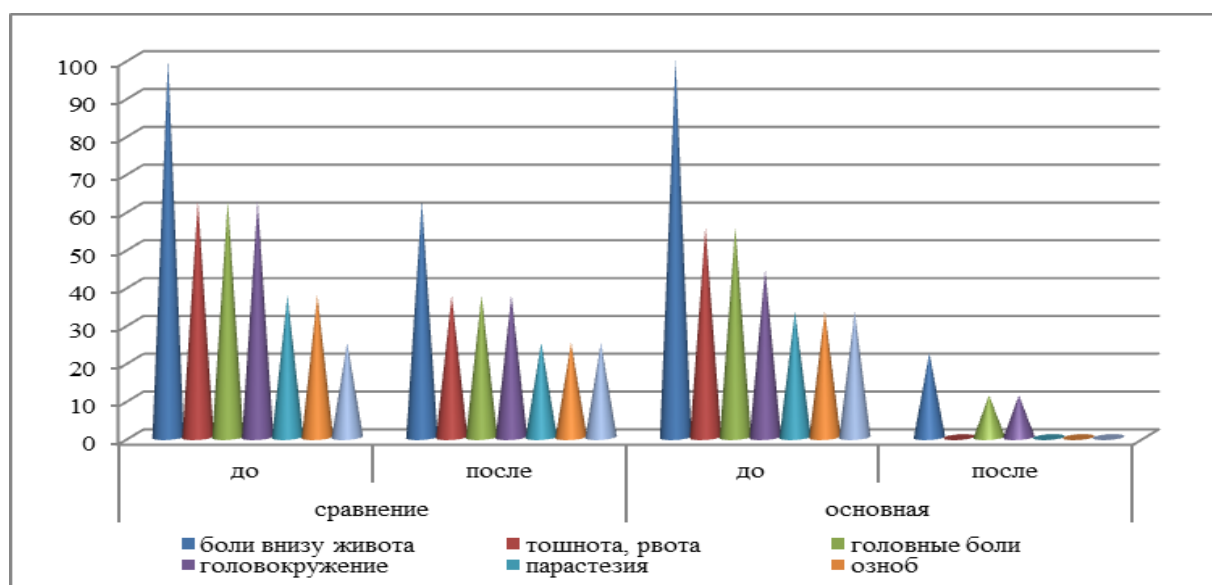


Рис. 5.4. Регресс клинических проявлений ПД легкой степени тяжести с наличием проявлений ДСТ в зависимости от проводимого лечения.

Такие вазомоторные явления как тошнота и рвота полностью исчезли, головные боли слабой степени выраженности и головокружение сохранились у 11,1% пролеченных, что в 3,38 раза реже ($P < 0,001$), чем в группе сравнения. Другие клинические проявления первичной дисменореи легкой степени полностью исчезли. Следовательно, при первичной дисменорее у девушек, имевших критерии ДСТ, стандартная терапия оказывала слабый эффект. Проведение предложенной нами схемы лечения оказалось более эффективным, что сказалась на исчезновении болевого синдрома и других проявлений первичной дисменореи. Полученные результаты указывают на высокую эффективность применения НПВС в сочетании с препаратом магния у девушек с легкой степенью ПД и наличием проявлений ДСТ.

В группе девушек с ПД средней степени и признаками ДСТ, получавших НПВС с препаратом магния и дюфастон, болевой синдром сохранялся у 52,4% пролеченных (рис. 5.5).

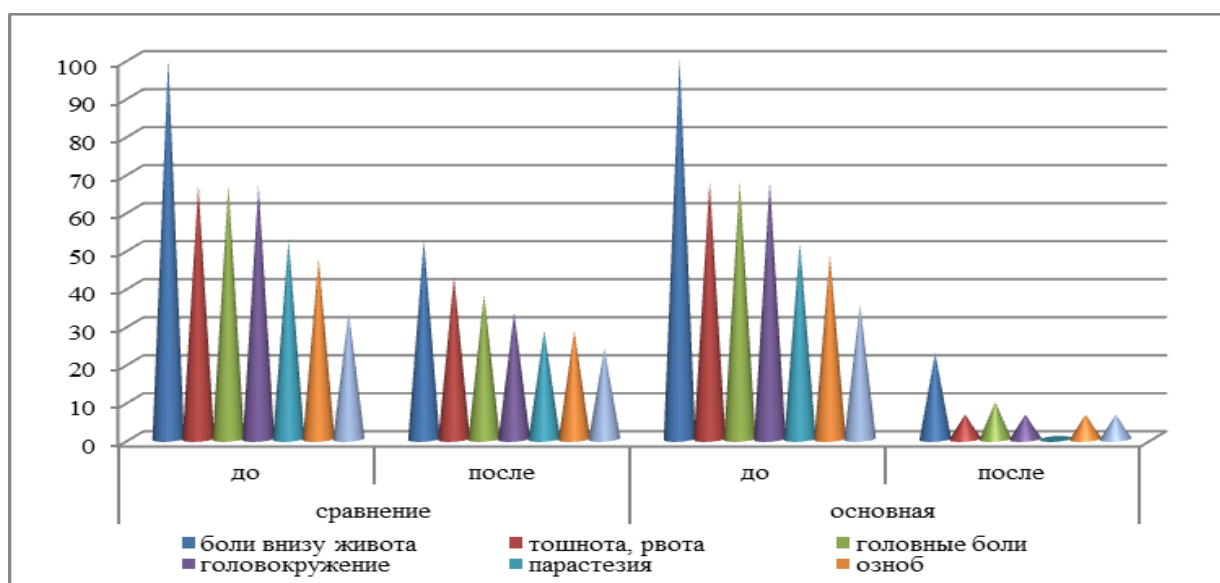


Рис. 5.5. Регресс клинических проявлений ПД средней степени тяжести с наличием проявлений ДСТ в зависимости от проводимого лечения.

Из вегетативных симптомов тошнота и рвота наблюдались у 42,9%, головная боль и головокружение отмечены у 33,3-38,1% девушек после приёма спазмолитиков, жалобы на парестезию, озноб и чувство жара предъявляли 23,8-28,6% пролеченных девушек. У девушек основной группы с дисменореей средней степени тяжести и признаками ДСТ, получавших НПВС, дюфастон и препарат магния, а также вегетокорректор сульпирид, болевой синдром в области живота, тошнота и рвота, головная боль и головокружение отмечены у 22,6; 6,4; 9,7 и 6,4% девушек, что в 2,32 ($P<0,001$); 6,7 ($P<0,001$); 3,93 ($P<0,001$) и 5,2 ($P<0,001$) раза реже, чем в группе сравнения. Такие вегетативные симптомы, как озноб и чувство сохранялись лишь у 6,4% пролеченных, что в 4,47 ($P<0,001$) и 3,72 ($P<0,001$) раза реже, чем у девушек в группе сравнения.

Это свидетельствует о высокой эффективности комплексного применения НПВС, дюфастон и препарат магния в комбинации с пиридоксином, а также вегетокорратора сульпирид в лечении ПД средней степени тяжести с признаками ДСТ.

У пациенток с тяжелой степенью ПД, получавших НПВС и микродозированный КОК, также установлена слабая ее эффективность, что проявля-

лось сохранением болей в области живота у 66,7% девушек, тошнота и рвота, головные боли и головокружение сохранялись у 55,5% пролеченных, явления парестезии, озноба и чувство жара сохранялись у 33,3-44,4% девушек (рис. 5.6).

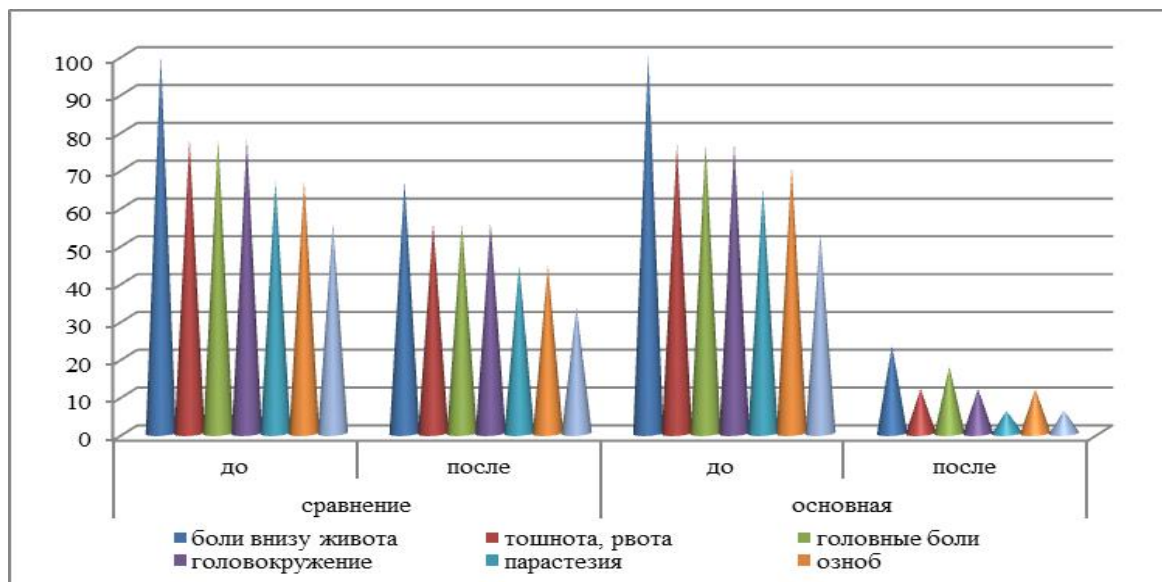


Рис. 5.6. Регресс клинических проявлений ПД тяжелой степени тяжести с наличием проявлений ДСТ в зависимости от проводимого лечения.

В основной группе, получавшие НПВС+препарат магния с пиридоксином + микродозированный КОК в составе этинил эстрадиола 20 мкг и гестоден 75 мкг, а также вегетокорректор сульпирид, болевой синдром в области живота сохранялся у 23,2% девушек, что в 4,74 ($P<0,001$) раза реже, чем в группе сравнения. Такие явления как тошнота и рвота сохранялись у 11,7% девушек. Жалобы на головные боли, головокружение, парестезию, озноб, чувство жара сохранялись у 17,6; 11,7; 5,9; 11,7 и 5,9% девушек, что в 3,15 ($P<0,001$); 4,74 ($P<0,001$); 7,52 ($P<0,001$); 3,79 ($P<0,001$) и 5,64 ($P<0,001$) раза реже, в группе сравнения соответственно.

Следовательно, у девушек с первичной дисменореей тяжелой степени, имеющих критерии ДСТ проведение этиопатогенетического лечения оказалось намного эффективным, чем без добавления препарата магния и вегетокорректора сульпирида.

Таким образом, применение дифференцированного лечения ПД у девушек с признаками ДСТ при легкой форме заболевания НПВС и макроэлемента магния в комбинации с пиридоксином, при средне-тяжёлой степени НПВС, дидрогестерон и препарат магния с пиридоксином и сульпирид, а при тяжелых случаях комбинация: НПВС+препарат магния+КОК+сульпирид оказалось более эффективным, снижая болевой синдром и проявления вегетативной симптоматики. Это указывает на целесообразность широкого внедрения данного метода лечения первичной дисменореи в подростковой гинекологии.

§5.3. Влияние различных методов лечения первичной дисменореи на биохимические показатели

Влияние проводимого лечения на стероидный профиль и содержание магния в крови изучено у девушек с первичной дисменореей в зависимости от степени тяжести и наличия критериев дисплазии соединительной ткани. При изучении уровня эстрадиола, прогестерона, магния в крови у девушек с дисменореей спустя 3 месяца после лечения получены следующие результаты, которые представлены в таблицах 5.1 – 5.3.

Как видно из таблицы 5.1, в группе девушек первичной дисменореей легкой степени без проявлений ДСТ, получавших традиционное лечение, уровень эстрадиола, прогестерона в сыворотке крови и магния в плазме крови имеет тенденцию к снижению, однако изменения носили статистически незначимый характер. При проведении предлагаемой терапии с назначением НПВС, изучаемые показатели сохранялись в исходных значениях.

В группе девушек первичной дисменореей легкой степени тяжести с признаками ДСТ, получавших традиционную терапию, через 3 месяца отмечена тенденция к снижению вышеперечисленных параметров относительно исходных значений, в 1,58; 1,4 и 1,52 раза – относительно значений практически здоровых лиц.

Таблица 5.1

Изменение биохимических показателей у девушек с ПД легкой степени в процессе лечения, $M \pm m$

Группы	Эстрадиол в сыворотке крови, нмоль/л	Прогестерон в сыворотке крови, нмоль/л	Магний в плазме крови, ммоль/л
Контрольная	0,9±0,12	7,6±0,16	1,077±0,003
Без ДСТ			
До лечения	0,85±0,06	7,163±0,416	1,061±0,012
После стандартной терапии	0,80±0,12	6,807±0,384	0,977±0,021 ^а
После предлагаемой терапии	0,85±0,14	7,124±0,352	0,998±0,013 ^а
С наличием проявлений ДСТ			
До лечения	0,56±0,16 ^а	5,580±0,128 ^а	0,712±0,039 ^а
После стандартной терапии	0,52±0,12 ^а	5,422±0,352 ^а	0,708±0,023 ^а
После предлагаемой терапии	0,80±0,14 ^{б,в}	6,807±0,416 ^{б,в}	0,878±0,032 ^{а,б,в}

Примечание: а - различия достоверны относительно данных группы здоровых девушек значимы, б – различия достоверны относительно данных до лечения, в – различия достоверно относительно значений группы сравнения после лечения ($P < 0,05$).

Предлагаемая комплексная терапия с препаратами НПВС и препарат магния способствовала повышению низких значений эстрадиола в 1,42 ($P < 0,05$) и 1,54 ($P < 0,05$) раза, прогестерона – в 1,22 ($P < 0,05$) и 1,26 ($P < 0,05$) раза, магния – в 1,23 ($P < 0,05$) и 1,24 ($P < 0,05$) раза, относительно исходных параметров и значений группы сравнения. Несмотря на такие положительные сдвиги, изучаемые показатели не достигали нормативных величин.

Следовательно, в отличие от стандартной терапии ПД легкой степени тяжести без проявлений ДСТ, предлагаемая терапия с применением НПВС способствовала сохранению уровня эстрадиола, прогестерона и магния в исходных значениях, предотвращая их последующее снижение. При наличии проявлений ДСТ у девушек с ПД легкой степени тяжести предлагаемая терапия с применением НПВС и препарат магния в поддерживающей дозе способствовала некоторому повышению, как гормонального фона, так и магниевого гомеостаза, хотя эти показатели до нормативных величин не достигали.

Видимо, это было связано с коррекцией дисфункции эндотелия и рецепторного аппарата мембран клеток, что приводило к снятию вазоконстрикции, восстановлению кальциевого гомеостаза в эндометрии и, как следствие уменьшение клинических проявлений ПД у девушек с ДСТ.

В таблице 5.2 представлены результаты оценки влияния предлагаемой терапии на биохимические показатели девушек с ПД средней степени тяжести в зависимости от способа ее лечения. Так, в группе девушек ПД средней степени тяжести без проявлений ДСТ, получавших традиционное лечение, через 3 месяца уровень эстрадиола, прогестерона в сыворотке крови и магния в плазме крови имеет тенденцию к снижению относительно исходных параметров и нормативных величин, однако эти изменения были недостоверны. При проведении предлагаемой терапии с назначением НПВС в комплексе с препаратом магния, изучаемые показатели сохранялись в пределах исходных значений и даже имели тенденцию к увеличению. Более выражено это проявлялось в содержании прогестерона и, магния, значения которого возросли на 19,7 и 24,6%, соответственно исходным параметрам и значений группы сравнения после проведенного лечения.

В группе девушек ПД средней степени тяжести с признаками ДСТ, получавших традиционную терапию, через 3 месяца отмечена тенденция к снижению вышеперечисленных параметров относительно исходных значений, в 1,9 ($P < 0,001$); 1,64 ($P < 0,001$) и 1,77 ($P < 0,001$) раза – относительно значений практически здоровых лиц. Предлагаемая комплексная терапия с препаратами НПВС, дюфастона и препаратом магния в поддерживающей дозе и вегетокорректором, способствовала повышению низких значений эстрадиола в 1,54 ($P < 0,05$) и 1,7 ($P < 0,01$) раза, прогестерона – в 1,41 ($P < 0,05$) и 1,47 ($P < 0,05$) раза, магния – в 1,48 ($P < 0,05$) и 1,51 ($P < 0,05$) раза, относительно исходных параметров и значений группы сравнения.

Таблица 5.2

Изменение биохимических показателей у девушек с первичной дисменореей средней степени тяжести в процессе лечения, $M \pm m$

Группы	Эстрадиол в сыворотке крови, нмоль/л	Прогестерон в сыворотке крови, нмоль/л	Магний в плазме крови, мкг/л
Контрольная	0,9±0,12	7,6±0,16	1,077±0,003
Без ДСТ			
До лечения	0,85±0,04	6,886±0,032	0,913±0,032
После стандартной терапии	0,80±0,1	6,728±0,352	0,877±0,021 ^а
После предлагаемой терапии	0,85±0,04	7,186±0,143	1,093±0,028 ^{а,б}
С наличием проявлений ДСТ			
До лечения	0,52±0,06 ^а	4,828±0,032 ^а	0,621±0,027 ^а
После стандартной терапии	0,56±0,12 ^а	6,117±0,128 ^а	0,608±0,023 ^а
После предлагаемой терапии	0,85±0,14 ^{б,в}	7,726±0,160 ^{б,в}	0,918±0,031 ^{а,б,в}

Примечание: а - различия достоверны относительно данных группы здоровых девушек значимы, б – различия достоверны относительно данных до лечения, в – различия достоверно относительно значений группы сравнения после лечения (P<0,05).

Несмотря на такие положительные сдвиги, изучаемые показатели не достигали нормативных величин.

Следовательно, насыщение организма макроэлементом магнием в сочетании с дюфастоном на фоне НПВС способствовало в определенной степени коррекции половых гормонов в сочетании с уменьшением выработки простагландинов, что положительно влияло на организм девушек, существенно уменьшая клинические проявления первичной дисменореи.

В таблице 5.3 представлены результаты влияния предлагаемой терапии на биохимические показатели девушек с ПД тяжелой степени в зависимости от способа ее лечения.

Таблица 5.3

Изменение биохимических показателей у девушек с ПД тяжелой степени в процессе лечения, M±m

Группы	Эстрадиол в сыворотке крови, нмоль/л	Прогестерон в сыворотке крови, нмоль/л	Магний в плазме крови, ммоль/л
--------	--------------------------------------	--	--------------------------------

Контрольная	0,9±0,12	7,6±0,16	1,077±0,003
Без ДСТ			
До лечения	0,85±0,04	6,411±0,032 ^а	0,902±0,031
После стандартной терапии	0,80±0,06 ^а	6,857±0,160 ^а	0,877±0,021 ^а
После предлагаемой терапии	0,85±0,12	7,187±0,416 ^{б,в}	1,093±0,028 ^в
С наличием проявлений ДСТ			
До лечения	0,47±0,12 ^а	3,562±0,160 ^а	0,517±0,026 ^а
После стандартной терапии	0,87±0,16 ^а	6,091±0,032 ^а	0,508±0,023 ^{а,б}
После предлагаемой терапии	0,91±0,14 ^{б,в}	7,205±0,128 ^{б,в}	1,013±0,060 ^{б,в}

Примечание: а - различия достоверны относительно данных группы здоровых девушек значимы, б – различия достоверны относительно данных до лечения, в – различия достоверно относительно значений группы сравнения после лечения (P<0,05).

Так, в группе девушек без проявлений ДСТ, получавших стандартное лечение, через 3 месяца уровень эстрадиола, прогестерона в сыворотке крови и магния в плазме крови сохранялся в пределах исходных параметров, имея тенденцию к снижению.

При проведении предлагаемой терапии с комплексным назначением НПВС+препарат магния+ микродозированного монофазного КОК в составе этинилэстрадиола 20 мкг и гестоден 75 мкг и вегетокорректора, изучаемые показатели постепенно возрастали, более выражено уровень прогестерона (увеличение на 15,4 и 19,1% (P<0,05) относительно исходных значений и показателей группы сравнения после лечения) и магния (на 21,2 и 24,6% (P<0,05) относительно исходных значений и показателей группы сравнения после лечения). Все изучаемые показатели приблизились к значениям практически здоровых девушек.

В группе девушек первичной дисменореей тяжелой степени тяжести с признаками ДСТ, получавших стандартную терапию, через 3 месяца отмечено сохранение содержания эстрадиола, прогестерона и магния в пределах ис-

ходных параметров, статистически значимо снижаясь в 1,9 ($P<0,001$); 2,11 ($P<0,001$) и 2,12 ($P<0,001$) раза – относительно значений практически здоровых лиц. Предлагаемая комплексная терапия с препаратами НПВС+препарат магния в комбинации с пиридоксином + микродозированный монофазный КОК и вегетокорректора, способствовала повышению низких значений эстрадиола в 2 раза относительно исходных параметров и группы сравнения, прогестерона – в 2,28 ($P<0,001$) и 2,25 ($P<0,001$) раза, магния – в 1,96 ($P<0,001$) и 2 ($P<0,001$) раза, относительно исходных параметров и значений группы сравнения, которые достигли нормативных величин, что совпадало с уменьшением клинических проявлений ПД.

Таким образом, предлагаемый дифференцированный подход к лечению ПД с учетом гормонального фона девушек и проявлений ДСТ оказался эффективным. Согласно данным литературы, девушкам с наиболее тяжёлым течением дисменореи рекомендуется назначение гормональных препаратов. Учитывая возраст девушек и незрелость гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы девушкам до 15 лет назначение КОК не рекомендуется, дабы не вызвать срыв гормональной перестройки растущего организма девочки. С этой точки зрения гормональное лечение при ПД осуществлялась девушкам, достигшим 15 лет при наличии тяжелой степени дисменореи. С этой целью применялся препарат из группы монофазных комбинированных оральных контрацептивов, в состав которого входит этинилэстрадиол в минимально эффективной дозе (20 мкг) и гестоден (75 мкг) со 100% биодоступностью и отличными фармакологическими характеристиками. Поскольку эстрогены усиливают сократительную деятельность маточной мускулатуры, а прогестерон, наоборот, тормозит чрезмерные и болезненные сокращения матки, уравновешенное взаимодействие этих стероидов накануне менструации способствует устранению условий к гиперпродукции простагландинов секреторным эндометрием и обеспечению полноценного и безболезненного его отторжения. Все вышеизложенное позволяет рекомендовать предлагаемое лечение в подростковой гинекологии у девушек с ПД.

Следует сказать, что основным биохимическим проявлением ДСТ является оксипролинурия, отражающая распад соединительной ткани. В связи с этим представляло интерес оценить эффективность предлагаемого лечения ПД на содержание оксипролина и его фракций в суточной моче девушек. Результаты изучения содержания оксипролина в утренней моче после различных видов лечения ПД с наличием проявлений ДСТ показаны в таблицах 5.4 - 5.6.

Таблица 5.4

Содержание оксипролина и его фракций в моче девушек с первичной дисменореей легкой степени тяжести с признаками ДСТ в процессе лечения, $M \pm m$

Группы	Оксипролин, мкмоль/сут	
	свободный	пептидно-связанный
Контрольная	18,4±1,34	155,7±13,6
До лечения	26,02±0,96 ^а	163,64±0,97 ^а
После стандартной терапии	21,76±0,82 ^{а,б}	161,42±0,81
После предлагаемой терапии	20,63±0,92 ^б	156,33±1,09

Примечание: а - различия достоверны относительно данных группы здоровых девушек значимы, б – различия достоверны относительно данных до лечения, в – различия достоверно относительно значений группы сравнения после лечения ($P < 0,05$).

Как видно из таблицы 5.4, содержание свободного оксипролина в моче девушек с первичной дисменореей легкой степени на фоне ДСТ при стандартном лечении достоверно снижается в 1,2 ($P < 0,05$) раза относительно исходных параметров, тогда как уровень свободного и пептидно-связанного оксипролина имели лишь тенденцию к снижению.

Следует сказать, что эти значения отличались от нормативных величин. При предлагаемой терапии с включением НПВС и препарата магния, экскреция оксипролина и его фракций уменьшалась и приближалась к нормативным величинам.

В группе девушек с ПД средней степени тяжести и признаками ДСТ, получавших стандартное лечение, содержание в моче свободного и пептидно-связанного оксипролина достоверно снижалось в 1,2; 1,18 и 1,22 раза относительно исходных параметров, но все еще достоверно превышало значения практически здоровых девушек в 1,52 ($P<0,01$); 1,42 ($P<0,01$) и 1,64 ($P<0,01$) раза, соответственно вышеперечисленным показателям (табл. 5.5).

Таблица 5.5
Содержание оксипролина и его фракций в моче девушек с ПД средней степени тяжести с признаками ДСТ в процессе лечения, $M\pm m$

Группы	Оксипролин, мкмоль/сут	
	Свободный	Пептидно-связанный
Контрольная	18,4±1,34	155,7±13,6
До лечения	34,54±1,07 ^а	167,33±0,92 ^а
После стандартной терапии	28,78±0,9 ^{а,б}	164,63±0,77 ^{а,б}
После предлагаемой терапии	20,50±0,47 ^{б,в}	156,31±0,31 ^{б,в}

Примечание: а - различия достоверны относительно данных группы здоровых девушек значимы, б – различия достоверны относительно данных до лечения, в – различия достоверно относительно значений группы сравнения после лечения ($P<0,05$).

Проведение предлагаемой терапии с включением НПВС и препарат магния способствовало более выраженному снижению изучаемых показателей: содержание свободного оксипролина в 1,68 ($P<0,001$) и 1,4 ($P<0,01$) раза, пептидно-связанного оксипролина – в 1,68 ($P<0,001$) и 1,42 ($P<0,01$) раза по сравнению с исходными показателями и значениями группы сравнения. Экскреция всех фракций оксипролина существенно снижаясь, приблизилась к значениям практически здоровых лиц.

В группе девушек с ПД тяжелой степени и признаками ДСТ, получавших стандартное лечение, содержание в моче свободного и пептидно-связанного оксипролина достоверно снижалось в 1,21 ($P<0,05$); 1,28 ($P<0,05$) и 1,14 раза относительно исходных параметров. Несмотря на такое снижение,

все вышеперечисленные параметры все еще достоверно превышали значения практически здоровых девушек в 2,52 ($P<0,001$); 2,34 ($P<0,001$) и 2,72 ($P<0,001$) раза, соответственно вышеперечисленным показателям.

Таблица 5.6

Содержание оксипролина и его фракций в моче девушек с ПД тяжелой степени с признаками ДСТ в процессе лечения, $M\pm m$

Группы	Оксипролин, мкмоль/сут	
	свободный	пептидно-связанный
Контрольная	18,4±1,34	155,7±13,6
До лечения	57,83±0,88 ^а	171,06±0,97 ^а
После стандартной терапии	47,63±0,76 ^{а,б}	169,21±4,12 ^{а,б}
После предлагаемой терапии	22,11±0,88 ^{а,б,в}	157,12±6,35 ^{а,б,в}

Примечание: а - различия достоверны относительно данных группы здоровых девушек значимы, б – различия достоверны относительно данных до лечения, в – различия достоверно относительно значений группы сравнения после лечения ($P<0,001$).

Проведение предлагаемой терапии с включением НПВС+препарат магния с пиридоксином + микродозированный монофазный КОК и вегетокорректора сульпирид, способствовало более выраженному снижению изучаемых показателей: содержание свободного оксипролина – в 2,62 ($P<0,001$) и 2,15 ($P<0,001$) раза, пептидно связанного оксипролина – в 2,79 ($P<0,001$) и 2,18 ($P<0,001$) раза по сравнению с исходными показателями и значениями группы сравнения. Все изученные показатели приблизилась к значениям практически здоровых лиц.

Таким образом, проведение лечения ПД у девушек с проявлениями ДСТ препаратами НПВС, при средней степени с добавлением дюфастона, а при тяжелой микродозированный монофазный КОК в комплексе с препаратом магния и вегетокорректора сульпирида, является патогенетически обоснованным, так как, недостаток магния играет определенную роль в патогенезе ПД, а недооценка состояния соединительной ткани приводит к увеличе-

нию частоты рецидивов заболевания с нарушением репродуктивной функции, сульпирид действует коррегирующе на вегетативную дисфункцию. Предлагаемый дифференцированный подход к лечению ПД в зависимости от степени тяжести с учетом критериев ДСТ, приведет к уменьшению, а затем и к постепенному исчезновению болезненных менструаций с уменьшением деструкции соединительной ткани и улучшению состояния пациенток.

§5.4. Алгоритм лечения первичной дисменореи при наличии ДСТ

Нельзя не согласиться с высказыванием ряда исследователей о безосновательности бытующего представления о дисменорее у девушек, как о «неизбежном, но проходящем зле», нередко вызывающим сомнение в необходимости медицинской консультации и лечения не только у обывателей, но и у многих работников здравоохранения. При любом варианте дисменореи девушка нуждается в наблюдении и адекватном лечении.

При ведении больных с дисменореей устранение боли – основная задача гинеколога, облегчение боли приносит избавление от других симптомов дисменореи – тошноты, недомогания, слабости и других симптомов. Но, учитывая, что ДСТ – это гетерогенная по происхождению и полиморфная по клиническим проявлениям группа заболеваний, в основе которых лежит нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных дефектов висцеральных и локомоторных органов с прогрессивным течением, наибольшую клиническую значимость приобретают диагностические приёмы, позволяющие распознать заболевание, маской которого явились болезненные менструации. Это достигается применением пробы с НПВС, оказывающего антипростагландиновый эффект, что помогает отличить первич-

ную дисменорею от вторичной и выяснить генез болевого синдрома, определением уровня магния и оксипролина в биологических средах.

Девушкам ПД легкой степени с признаками ДСТ состав лечения наряду с НПВС, включался препарат магния в качестве стимулятора коллагенообразования, который применялся по 48 мг 3 раза в день во время еды, при средней степени ПД с наличием ДСТ: НПВС, препарат магния 100 мг 3 раза в день в течение 2 недель, с последующим снижением дозы 48 мг X 3 раза в день во время еды, продолжая лечение в течение 3-6 мес. с добавлением прогестагена дюфастон во вторую фазу менструального цикла по 10 мг 2 раза в день и вегетокорректора сульпирида 50 мг утром 1 раз в день. Девушкам ПД тяжелой степени с признаками ДСТ лечение проводилось в объеме НПВС и препарат магния 100 мг 3 раза в день в течение 2 недель, с последующим снижением дозы 48 мг X 3 раза в день во время еды, продолжая лечение в течение 3-6 мес. с добавлением монофазного КОК (этинилэстрадиол 20 мкг, гестоден 75 мкг), начиная с 1-го дня цикла по 1 табл. 1 раз в день в течение 3 мес., а также вегетокорректора сульпирида 100 мг утром 1 раз в день

Это позволило почти полностью купировать болезненные менструации и привело к исчезновению вегетативных симптомов, тем самым устраняя ежемесячно повторяющийся болевой синдром в жизни девушек-подростков. Исходя из вышеизложенного, алгоритм лечения ПД будет выглядеть следующим образом (рис. 5.7).

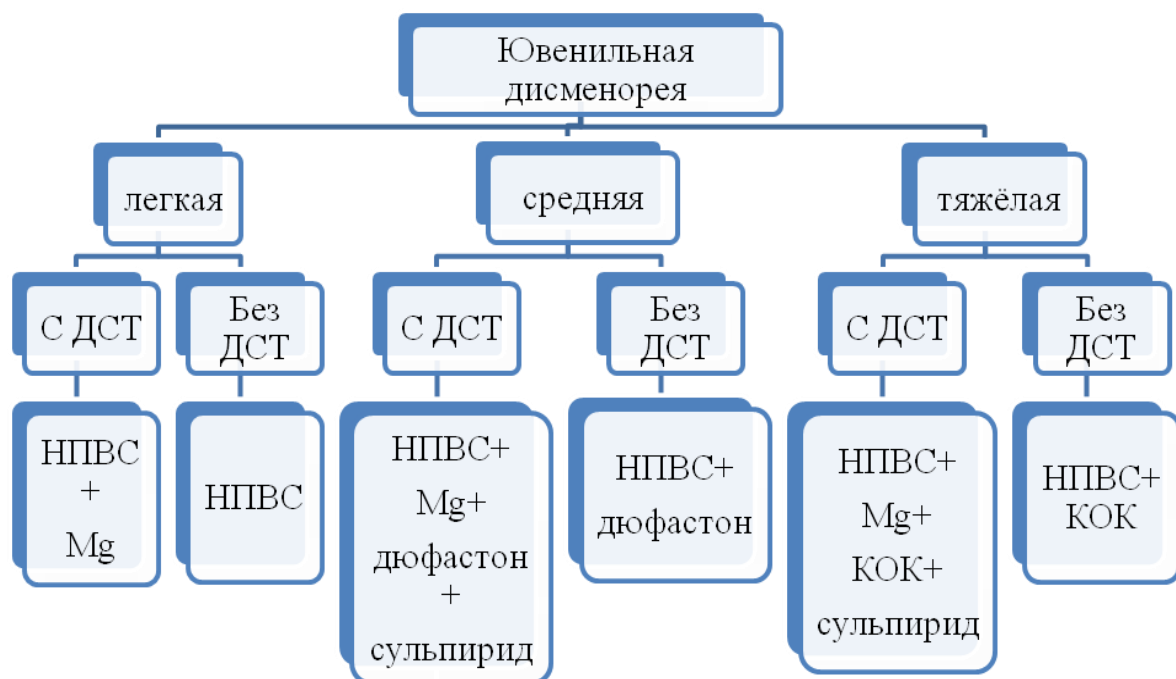


Рис.5.7 Алгоритм лечения девушек с первичной дисменореей

Таким образом, исходя из вышеизложенного, можно заключить, что наиболее эффективной является комплексная патогенетическая терапия, при которой действие одного препарата дополняется и углубляется действием другого. Включение в лечебный комплекс препарата магния основано на данных ранее проведенных исследований, доказавших их влияние на регуляторные системы организма, входя в состав 500 ферментов, участвующих в различных обменных процессах, седативное и спазмолитическое действие. К вышеуказанным свойствам по результатам наших исследований присоединяется и свойство корректировать состояние соединительной ткани, улучшая метаболизм коллагена и тем самым способствовать укреплению молекул фибробластов.

В жизни каждой женщины пубертатный период, который охватывает возраст 12-18 лет, является одним из наиболее значимых этапов, когда происходит становление образа жизни, у девушек вырабатываются стиль и стереотипы поведения, в том числе сексуальное и репродуктивное. Ювенильный

возраст заслуживает особого внимания, так как именно в этот период формируется фон и структура осложнений беременности и перинатальной патологии в будущем, и от него в значительной степени зависит здоровье следующих поколений. С началом становления менструальной функции у многих девушек появляется ряд острых проблем, которые заставляют их обратиться за медицинской помощью к гинекологам. Одной из них являются ежемесячные болевые ощущения во время менструации.

Практически отсутствуют данные об исследовании биологического маркера соединительной ткани – оксипролина, свидетельствующем о наличии синдрома дисморфизма соединительной ткани, обусловленном гипомагниемией, которая возможно является причиной дисменореи у девушек, что могло бы дать возможность выработать определенный алгоритм диагностики и лечения первичной дисменореи. Всё вышесказанное и определило необходимость проведения данного исследования.

Следовательно, дисменорея представляет собой не только медицинскую проблему, но и социально-экономическую. Эффективное, простое и безопасное лечение дисменореи не только в течение первых 2-3 дней до и во время менструации, а также коррекция гормонального состояния и улучшение состояния соединительной ткани, даст не только экономический эффект, но и поможет улучшить качество жизни девушек, страдающих первичной дисменореей.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Адильханова А.Х., Кутушева Г. Ф., Силенко О.Н., Иващенко И.В. Нарушения менструальной функции у девочек-подростков как медико-социальная проблема // Вестник педиатрической академии. – 2011. - №8. – С.16 – 20
2. Андреева В.О., Машталова А.А. Дисменорея у подростков - проблемы диагностики и перспектив лечения.//Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. - №5. –С.10-19
3. Анташян Г. Г., Гаспарян С. А., Ионова Р. М. Жанин препарат выбора для лечения дисменореи // Российский медицинский журнал. - 2018. - Том.16, № 1. - С.12-16.
4. Балабан И.В. Особенности патогенеза первичной дисменореи у женщин, перенесших витальный стресс. Автореф. Дис...канд.мед. наук. Санкт-Петербург, 2013.
5. Белокриницкая Т. Е., Фролова Н. И., Белозерцева Е. П. Дисменорея, предменструальный синдром и синдром предменструального дисфорического расстройства у девушек студенток // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2022. - №1. - С. 22-28.
6. Бывальцев В.А., Белых Е.Г., Алексеева Н.В., Сороковиков В.А. Применение шкал и анкет в обследовании пациентов с дегенеративным поражением поясничного отдела позвоночника: методические рекомендации / Иркутск: ФГБУ "НЦРВХ" СО РАМН, 2013. – 32 с.
7. Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., Бабичева И.А., Лаптева Н.В., Дорфман М.Ф. /Роль дисплазии соединительной ткани в акушерско-гинекологической практике // Казанский медицинский журнал. – 2014. - №6. Том 95.– С. 897-904.
8. Галактионова М. Ю., Калекулина Н. А., Саликова А. В. Полиморфизм ненаследственной соединительнотканной дисплазии у детей. Тактика педиатра // Материалы VIII Российского форума с международным участием

«Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний». - Санкт-Петербург, 2014. - С. 45-48

9. Геворкян М.А., Блинов Д.В., Смирнова С.О. Комбинированные оральные контрацептивы в лечении пациенток с синдромом поликистозных яичников. Акушерство, гинекология и репродукция. 2022.- 1: 39-49.

10. Гинекология. Национальное руководство. ГЭОТАР «Медиа». Ассоциация медицинских обществ по качеству. 2011.- С. 428-437

11. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина. Михель фон Вольфф, Петра Штуте пер. с нем. Под общ.ред.докт.мед.наук проф.Е.Н.Андреевой Москва МЕД пресс-информ.2018 С.96-101

12. Громова О.А. , Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Многогранная роль макро- и микроэлементов в построении костной ткани // Гинекология. — 2014. — Т. 16. — № 2. — С. 50-56.

13. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований, как обоснование необходимости совместного использования эстрогенсодержащих препаратов с препаратами магния и пиридоксина. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013. – №3. – С. 35-50.

14. Гулиева З.С., Герасимов А.М., Кузьменко Г.Н. Особенности эндометрия у женщин с потерей беременности в анамнезе с недифференцированной дисплазией соединительной ткани //Современные проблемы науки и образования. – 2021. - №3. – С. – 36-41.

15. Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013. – №2. – С. 6-14.

16. Джамберардино М.А. Висцеральная боль. Международная ассоциация по изучению боли, обновление клинической информации по боли. 2005; XIII (6): 1-6. Доступно на: <http://www.iasppain.org>. Доступ был осуществлен в декабре 2021.

17. Джобава Э. М., Логинова К. Б. Дисменорея. Современный взгляд на этиопатогенез и терапию дисменореи в практике акушера-гинеколога. Акушерство и гинекология. - М., 2024. - №11. - С. 23-28.

18. Дударева Л. А., Микашинович З. И., Михельсон А. Ф. Дефицит магния и возможности его коррекции в практике врача акушера-гинеколога. - Ростов на Дону, 2013.

19. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залеская С.А. Первичная дисменорея: стратегия и тактика лечения. Гинекология. 2018; 20(1):31-34-15. DOI:10.26442/2079-5696-20.1.31-34

20. Елизаветина Г. А. Рациональный подход к выбору спазмолитиков для купирования абдоминальной боли // Эффективная фармакотерапия. – 2011. - №1. – С. 67.

21. Железная А. А., Чайка К. В., Гайдадым В. В. Менструальная дисфункция у женщин с синдромом дисплазии соединительной ткани. //Эндокринология репродукции. – 2021. - № 1. – С. 22- 27

22. Жигжитова Д. Б., Дашням Э. Оценка гипермобильности суставов у детей при различной патологии // Материалы VIII Российского форума с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний». - Санкт-Петербург, 2014. - С.77-78.

23. Зернюк А. Д., Гуркин Ю. А., Поликарпова А. Ю., Медведева И. В., Атамова Э. М. Анализ гинекологической заболеваемости у девочек, страдающих хроническими декомпенсированными экстрагенитальными заболеваниями. – Педиатр том VI № 2. – 2022. – С.25-31

24. Кадурина Т. И. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2008. - №2. - С. 15-20

25. Калаева Г.Ю., Хохлова О.И. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. - №5. – С. 52-58.

26. Качалина О.В. Лечение дисменореи и предменструального синдрома в амбулаторных условиях – современные возможности// Трудный пациент. – 2015. - № 1-2, - ТОМ 13, - С. 12 – 17
27. Качалина О.В., Лабутина Т.С. Лечение дисменореи и предменструального синдрома в амбулаторных условиях – современные возможности// Здоровье женщины. – 2021. - № 6 - С. 37-42
28. Котова О. В. Болевые синдромы у подростков // Consilium medicum. – 2012. – № 9. – С. 55-59.
29. Кротин П. Н., Кириленко О.В. Возможности лечения дисменореи. // Гинекология. – 2015. - № 6. – С. 37-41.
30. Кузнецова И. В., Коновалов В. А., Тихоновская И. В. Влияние пролонгированного применения комбинированного орального контрацептива Линдинет на менструальный цикл при назначении с контрацептивной или лечебной целью // Гинекология. – 2020. - №3. – С. 35-38.
31. Кулагина Н. В. Спазмолитическая терапия в лечении первичной дисменореи // Гинекология. – 2021. – Том 13, №3. – С. 28-31.
32. Лихачев В.К. Практическая гинекология с неотложными состояниями. Москва. – 2022. – С. 216-222
33. Лукина Т. С. Оценка маркера оксипролина и его значение у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Современная медицина: актуальные вопросы № 6-7 (41). – 2015. – С. 27-31
34. Масленников А.В. Особенности течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Уфа. – 2019. - С.27-29.
35. Межевитинова Е. А., Мгерян А.Н., Абакарова П.Р., Давлетханова Э.Р. Возможности использования в терапии первичной дисменореи препарата, содержащего диклофенак и витамины группы В // Медицинский Совет. – 2017. - №2. – С. 14-20.

36. Межевитинова Е. А., Абакарова П.Р., Мгерян А.Н. Дисменорея с позиций доказательной медицины// Consilium medicum. – 2014. – том 16, №6. – С. 83 – 87

37. Михайлюта М. А., Манасчук С. Л., Чорна О.О. Гормонально-метаболическое состояние девушек-подростков с синдромом дисменореи. Актуальные вопросы педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2015. - №2. – С. 26-30.

38. Мощная О. В. Особенности клинического течения и оптимизация подходов к лечению первичной дисменореи на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков: Автореф. дис... канд. мед наук. - Санкт-Петербург, 2012

39. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани, разработанные группой специалистов секции «Дисплазия соединительной ткани» РНМОТ, утверждены на X Национальном конгрессе терапевтов 14-16 октября 2015 года. Медицинский Вестник Северного Кавказа 2016. Т.11 № 1 – С. 247-248.

40. Нечаева Г. И., Яковлев В.М., Конев В.П., и др. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. // Лечащий врач. – 2015.– № 2. – 188 с.

41. Оптимизация выбора метода оперативного лечения у пациенток с осложненными формами пролапса гениталий / С.Н. Буянова, Н.А. Щукина, М.А. Чечнева [и соавт.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – №6. – С. 87-91.

42. Ожогина Е. В. Обоснование и эффективность лечения первичной дисменореи у женщин активного репродуктивного возраста с дисплазией соединительной ткани: Дисс.... канд. мед. наук. – Кемерово, 2015. – С. 70-86

43. Ожогина Е. В., Мозес В.Г. Качество жизни женщин с первичной дисменореей. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. - № 1. – С. 42-44

44. Орлова В. С., Трушина О.В., Калашникова И.В. Дисплазия соединительной ткани – фактор, усугубляющий менструальный болевой синдром в подростковом возрасте// Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т.67. - № 1. – С. 38-46.

45. Приказ № 316 МЗ РУз «Об организации и обеспечении эффективной гинекологической помощи детям и подросткам в учреждениях первичной медико-санитарной помощи и специализированных центрах» 11 октября 2013

46. Психовегетативные нарушения у девушек с альгодисменореей. Радионова Е.Ю., Чутко Л.С. Медицина: теория и практика.- 2016. - Том 1, №1.- – С. 10-15.

47. Расулова Л. А. Особенности репродуктивной системы при первичной дисменорее. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Душанбе, 2012.

48. Садаускасова Ш.М., Жатканбаева Г.Ж., Насипбаева Г.М. Эффективность лечения дисменореи у девочек-подростков// Вестник КАЗНМЦ. – 2019. - № 3.- С.70-78

49. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Яцык С.П., Гераськина С.Г. Боли в животе у девочек, связанные с гинекологической патологией: ошибки диагностики и лечения. Педиатрическая фармакология. – 2014. – 11(4). С. 23–28.

50. Сибирская Е.В., Тургунова Г.М. Эффективность применения препарата Дисменорм в терапии первичной дисменореи у девочек в пубертатном периоде// Ученые ведомости КазНМУ. 2019. 0. 15. 1 26. №. 16–24.

51. Синчихин С. П., Мамиев О. Б., Сувернева А. А., Какурин В.И. Дисменорея – современный взгляд на этиологию, патогенез, клинику и лечение // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – №1. – С. 37-41.

52. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов синергидного воздействия железа, марганца и меди на соединительную ткань /Н.В. Керимкулова, И.Ю. Торшин [и соавт.] // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – №4 (12). – С. 101–110.

53. Стандарт диагностики и лечения гинекологических заболеваний в лечебных учреждениях системы здравоохранения республики Узбекистан. Ташкент 2017.

54. Тихомиров А. Л. Патогенетическое обоснование гормонального лечения первичной дисменореи / А. Л. Тихомиров, Т. А. ПДина // Репродуктив. здоровье детей и подростков. – 2012. – № 5. – С. 20-24.

55. Трушина О.В., Орлова В.С., Калашникова И.В. и соавт. Физическое развитие и соматический фон девушек-подростков, страдающих дисменореей, сочетанной с дисплазией соединительной ткани // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2018. Том 41. № 1. С.36-45

56. Тумилович Л. Г., Геворкян М.А. Справочник гинеколога-эндокринолога // Практическая медицина. Москва. 2014. – С. 76 - 79.

57. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Никонец А.Д. и др. Дисменорея, эндометриоз, аденомиоз: клиничко-патогенетические взаимоотношения. Гинекология. – 2018.- 20(1).- С. 9-15.

58. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Чумилов Ю.И., Николяц А.Д., Бабури Д.В. Современные представления об этиопатогенезе, клинике и терапии дисменореи. // Медицинский Совет. – 2017. - № 2.- С.112-116

59. Уринбоева М.О., Асранкулова Д.Б., Маматова М.Р. Особенности анамнеза девочек с первичной дисменореей. Молодой учёный. 2018. -№5.- (191).- С.80-84

60. Ушакова Н.Т. Оптимизация комплексного лечения первичной дисменореи с использованием природных факторов. // Дисс... канд.мед.наук.- Владикавказ.- 2014. – С.67-78

61. Ушакова Н. Т., Цогоев А.С., Цалагова Л.В., Мирзаева Л.М., Канукова З.В. Современный подход к комплексной терапии первичной дисменореи. Вестник новых медицинских технологий. – 2012- Т. XIX, №1-С.137-138

62. Ушакова Н. Т. Состояние вегетативного и психоэмоционального статуса у больных первичной дисменореей и его коррекция с использовани-

ем немедикаментозных технологий. Вестник новых медицинских технологий – 2013 – т. XX, № 2 – С. 392-394.

63. Хашукоева А. З., Хлынова С. А., Бурденко М. В., Нариманова М.Р. Нестероидные противовоспалительные средства в лечении первичной дисменореи. Врач. 2014. - №03. – С. 11-22.

64. Чайка Г. В., Ломачук Б. О., Кучеренко О. М. Сучасні погляди на етіологію первинної дисменореї. (огляд літератури) Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. Акушерство та гінекологія. – 2015. № 2. – С. 183 – 188.

65. Чеботарева Ю. Ю., Костоева З. А. Особенности репродуктивной системы часто болеющих девочек-дошкольниц // Материалы IV Регионального научного форума «Мать и Дитя». – Ростов-на-Дону, 2012. – С. 246-247.

66. Чушков Ю. В. Лечение дисменореи: Современные возможности применения нестероидных противовоспалительных средств // Фарматека. - 2011. - № 13. - С. 31-36.

67. Шарайкина Е. Ю., Медведева Н. Н., Шарайкина Е. П., Дудина Г. Б. Дефицит массы тела девушек: проблемы репродуктивного здоровья. Сибирское медицинское обозрение. – 2016. - №1. – С. 27-31.

68. Abaraogu UO, Igwe SE, Tabansi-Ochiogu CS, Duru DO. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Manipulative Therapy in Women with Primary Dysmenorrhea. Explore (NY). 2017 Nov - Dec;13(6):386-392. doi: 10.1016/j.explore.2017.08.001. Epub 2017 Aug 30.

69. Abd EL-Mawgod MM, Alshaibany AS, Al-Anazi A. Epidemiology of dysmenorrhea among secondary-school students in Northern Saudi Arabia. J Egypt Public Health Assoc. 2016 Sep;91(3):115-119.

70. Abu Helwa HA, Mitaeb AA, Al-Hamshri S, Sweileh WM. Prevalence of dysmenorrhea and predictors of its pain intensity among Palestinian female university students. BMC Womens Health. 18(1):18. DOI: 10.1186/S12905-018-0516-1. 2018 Jan 15.

71. Aromatherapy May Reduce Menstrual Pain in Women With Primary Dysmenorrhea. Frost E, Ostrovsky DA. *Explore (NY)*. 2019 May - Jun;15(3):241-242.

72. Al-Matouq S, Al-Mutairi H, Al-Mutairi O, Abdulaziz F, Al-Basri D, Al-Enzi M, Al-Taiar A./ Dysmenorrhea among high-school students and its associated factors in Kuwait.//*BMC Pediatr*. 2022 Mar 18; 19(1):80.

73. Armour M, Smith CA, Steel KA, Macmillan F. The effectiveness of self-care and lifestyle interventions in primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis.*BMC Complement Altern Med*. 2023 Jan 17; 19(1):22.

74. Bahrami A, Gonoodi K, Khayyatzadeh SS, Tayefi M, Darroudi S, Bahrami-Taghanaki H, Eslami S, Jaber N, Ferns GA, Farahmand K, Ghyour-Mobarhan M. The association of trace elements with premenstrual syndrome, dysmenorrhea and irritable bowel syndrome in adolescents. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 Feb; 233:114-119.

75. Bajalan Z, Moafi F, MoradiBaglooei M, Alimoradi Z. Mental health and primary dysmenorrhea: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2019 Sep; 40(3):185-194.

76. Bajalan Z, Alimoradi Z, Moafi F. Nutrition as a Potential Factor of Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review of Observational Studies. *Gynecol Obstet Invest*. 2019; 84(3):209-224.

77. Barassi G, Bellomo RG, Porreca A, Di Felice PA, Prosperi L, Saggini R. Somato-Visceral Effects in the Treatment of Dysmenorrhea: Neuromuscular Manual Therapy and Standard Pharmacological Treatment. *J Altern Complement Med*. 2024 Mar; 24(3):291-299.

78. Bazarganipour F, Khosravi A, Taghavi SA. In Reply to the Letter to the Editor Regarding "A randomized controlled clinical trial evaluating quality of life when using a simple acupuncture protocol in women with primary dysmenorrhea". *Complement Ther Med*. 2024 Oct;40:255-257.

79. Behmanesh E, Delavar MA, Kamalinejad M, Khafri S, Shirafkan H, Mozaffarpur SA. Effect of eryngo (*Eryngium caucasicum* Trautv)

on primary dysmenorrhea: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2024 Mar;58(2):227-233.

80. Berger B, Büning A, Martin H, Fazeli A, Martin DD, Vagedes J. Personal perception and body awareness of dysmenorrhea and the effects of rhythmical massage therapy and heart rate variability biofeedback-A qualitative study in the context of a randomized controlled trial. *Complement Ther Med.* 2022 Aug;45:280-288.

81. Blüdt S, Pach D, Eisenhart-Rothe SV, Lotz F, Roll S, Icke K, Witt CM. Effectiveness of app-based self-acupressure for women with menstrual pain compared to usual care: a randomized pragmatic trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2023 Feb;218(2):227.e1-227.e9.

82. Büttcher B, Gizewski ER, Siedentopf C, Steiger R, Verius M, Riedl D, Ischebeck A, Schmid J, Wildt L, Elsenbruch S. Behavioural and neural responses to aversive visceral stimuli in women with primary dysmenorrhoea. *Eur J Pain.* 2024; Feb;23(2):272-284.

83. Camlibel M, Erdur B, Yilmaz A, Ozen M, Uyanik A. Comparison of the Effects of Piroxicam and Diclofenac Sodium as Treatments for Primary Dysmenorrhea. *Med Sci Monit.* 2023 Jan 6;25:157-164.

84. Chai CZ, Yu BY. Exploration on method and strategy of Gegen decoction from its novel application in primary dysmenorrhea. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2022 Jun;43(12):2460-2464.

85. Chen PB, Qi SS, Cui J, Yang XF, Chen J, Wang XG, Yang ZH, Feng L, Xuan J. Zhen Ci Yan Jiu. Herbal-cake-partitioned moxibustion of "Shenque" (CV8) has a relative specific effect in relieving abdominal pain and in regulating neuroendocrine-immune network in primary dysmenorrhea rats. 2022 Feb 25;44(2):120-4.

86. Chen T, Mu J, Xue Q, Yang L, Dun W, Zhang M, Liu J. Whole-brain structural magnetic resonance imaging-based classification of primary dysmenorrhea in pain-free phase: a machine learning study. *Pain.* 2021 Mar;160(3):734-741.

87. Clara B, Paul V, Denis P, Střphanie M, Нїїїне VR, Рїїмы B. Eur J Clin Pharmacol. 2024 Aug 21. Efficacy of phloroglucinol for the treatment of pain of gynaecologic or obstetrical origin: a systematic review of literature of randomised controlled trials.

88. Daniels SE, Paredes-Diaz A, An R, Centofanti R, Tajaddini A. Significant, long-lasting pain relief in primary dysmenorrhea with low-dose naproxen sodium ompared with acetaminophen: a double-blind, randomized, single-dose, crossover study. Curr Med Res Opin. 2019 Aug 28:1-9.

89. Dawood M. Y. Primary dysmenorrheal: advances in pathogenesis and management // Obstetric. Gynecol. - 2006. - №108. - P. 428-441.

90. Dehnavi ZM, Jafarnejad F, Kamali Z. The Effect of aerobic exercise on primary dysmenorrhea: A clinical trial study. J Educ Health Promot. 2018 Jan 10;7:3.

91.Dias SFL, Pereira LCA, Oliveira AP, Santos RFD, Nunes LCC. Scientific and technological prospection on transdermal formulations and complementary therapies for the treatment of primary dysmenorrhea. Expert Opin Ther Pat. 2022 Feb;29(2):115-126.

92.De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Soliman NA, Soliman R, El Kholy M. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: a review in different country. Acta Biomed. 2023 Jan 16;87(3):233-246.

93.De Sanctis V, Soliman A, Bernasconi S, Bianchin L, Bona G, Bozzola M, Buzi F, De Sanctis C, Tonini G, Rigon F, Perissinotto E. Primary Dysmenorrhea in Adolescents: Prevalence, Impact and Recent Knowledge. Pe- diatr Endocrinol Rev. 2024 Dec;13(2):512-20.

94.Debski R., Niemiec T., Mazurec M., Debska M. Comparative efficacy and tolerability of drotaverine 80 mg and ibuprofen 400 mg in patients with primary dysmenorrheal protocol DOROTA // Ginec Poll. – 2024. – Vol. 78. – P. 933-938.

95. Delioroglou E. Dysmenorrhea // Ann NY Acad Sci. – 2000. – Vol. 900. – P. 237.

96. Emo A, Blumer J. Neuromuscular Manipulation Improves Pain Intensity and Duration in Primary Dysmenorrhea. J Am Osteopath Assoc. 2023 Jul 1; 118(7):488-489.

97. Entringer S., Buss C., Swanson J.M. Fetal programming of Body Composition, Obesity and Metabolic Function: The Role of Intrauterine Stress and Stress Biology // J. Nutr. Metab.-2022/-Vol.34.-P.548-632

98. Espin Lopez L., Carrillo Verdejo E., Gonzalez Javier F., Ordonana Martin J. R., Gomez-Amor J. Incidence of anovulatory menstrual cycles among dysmenorrheic and non-dysmenorrheic women: effects on symptomatology and mood // Psicothema. – 2010. – 22:654–658.

99. Feng X, Wang X. Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. Mol Pain. 2023 Jan-Dec;14:1744806918770320. doi: 10.1177/1744806918770320. Epub 2023 Mar 27.

100. Fernández-Martínez E, Onieva-Zafra MD, Parra-Fernández ML. Lifestyle and prevalence of dysmenorrhea among Spanish female university students. 13(8):e0201894. /Journal.Pone.0201894. Ecollection 2024. 2024 Aug 10.

101. Fox MC, Klipping C, Nguyen AM, Frenkl TL, Cruz SM, Wang Y, Korver T. A phase 2b multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of vaginal rings containing norgestrel acetate or etonogestrel and 17β-estradiol in the treatment of women with primary dysmenorrhea. Contraception. 2022 Feb;99(2):125-130.

102. Gao L, Xiao Z, Jia C, Wang W. A comparison of the efficacy of Chinese herbal medicines in the treatment of primary dysmenorrhea: A network meta-analysis protocol. Medicine (Baltimore). 2021 Apr;98(14):e15100.

103. Gaubeca-Gilarranz A, Fernández-de-Las-Pecas C, Medina-Torres JR, Seoane-Ruiz JM, Company-Paloniñ A, Cleland JA, Arias-Burña JL. Effectiveness

of dry needling of rectus abdominis trigger points for the treatment of primary dysmenorrhoea: a randomised parallel-group trial. *Acupunct Med.* 2023 Oct; 36(5):302-310.

104. Gul E, Celik Kavak E. Eotaxin levels in patients with primary dysmenorrhea. *J Pain Res.* 2018 Mar 23; 11:611-613. *Gynecol Endocrinol.* 2024 Sep; 34(9):804-808.

105. Haidari F, Homayouni F, Helli B, Haghhighizadeh MH, Farahmandpour F. Effect of chlorella supplementation on systematic symptoms and serum levels of prostaglandins, inflammatory and oxidative markers in women with primary dysmenorrhea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023 Oct; 229:185-189.

106. Hirata T, Koga K, Johnson TA, Morino R, Nakazono K, Kamitsuji S, Akita M, Kawajiri M, Kami A, Hoshi Y, Tada A, Ishikawa K, Hine M, Kobayashi M, Kurume N, Fujii T, Kamatani N, Osuga Y. Japanese GWAS identifies variants for bust-size, dysmenorrhea, and menstrual fever that are eQTLs for relevant protein-coding or long non-coding RNAs. *Sci Rep.* 2024 May 31;8(1):8502.

107. Hu NJ, Liu YQ, Zhao MY, Wang P, Wu GW, Hu SQ, Sun JJ, Wang YF, Zhang Z, Ma LX, Zhu J. Influence of the Intensity, Components, and Spreading of the Deqi Sensation on the Analgesic Effect of SP6 Needling in Primary Dysmenorrhea Patients: A Secondary Analysis of a Randomised Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2023 May 16;2019:6462576.

108. Huang J, Li L, Cheung F, Wang N, Li Y, Fan Z, Yin F, Yang J, Gao R, He Y, Feng Y. Network Pharmacology-Based Approach to Investigate the Analgesic Efficacy and Molecular Targets of Xuangui Dropping Pill for Treating Primary Dysmenorrhea. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2023;2017:7525179.

109. Iacovides S., Avidon I., Baker F. C. Women with dysmenorrhoea are hypersensitive to experimentally induced forearm ischaemia during painful menstruation and during the pain-free follicular phase // *Eur J Pain.* – 2015. – 19:797–804.

110. Jahangirifar M, Taebi M, Dolatian M. The effect of Cinnamon on primary dysmenorrhea: A randomized, double-blind clinical trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2023 Nov;33:56-60.
111. Jenabi E, Khazaei S PhD, Veisani Y PhD. The relationship between smoking and dysmenorrhea: A meta-analysis. *Women Health*. 2021 May-Jun;59(5):524-533.
112. Jesuino FWDR, Reis JP, Whitaker JCP, Campos A, Pastor MVD, Cechinel Filho V, Quintro NLM. Effect of *Synadenium grantii* and its isolated compound on dysmenorrhea behavior model in mice. *Inflammopharmacology*. 2022 Jun;27(3):613-620.
113. Jo J, Lee SH. Heat therapy for primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis of its effects on pain relief and quality of life. *Sci Rep*. 2023 Nov 2;8(1):16252.
114. Jo J, Leem J, Lee JM, Park KS. Herbal medicine (Hyeolbuchukeo-tang or Xuefu Zhuyu decoction) for treating primarydysmenorrhoea: protocol for a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2023 Jun 15;7(6):e015056. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015056.
115. Ku B, Yim MH, Ang L, Kim H, Jeon YJ. A comparative study of the radial pulse between primary dysmenorrhea patients and healthy subjects during the menstrual phase. *Sci Rep*. 2024 Jul 4; 9(1):9716.
116. Leem J, Jo J, Kwon CY, Lee H, Park KS, Lee JM. Herbal medicine (Hyeolbuchukeo-tang or Xuefu Zhuyu decoction) for treating primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Feb; 98(5):e14170.
117. Li J, Shi JF, Nie X, Jiang HJ, Fu CM, He Y. Network pharmacology-based study on mechanism of Siwu Decoction in treatment of primary dysmenorrhea. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2023 Feb; 44(3):559-565.

118. Li M, Bi J, Lv B, Zheng W, Wang Z, Xiao W, Sun Y, Li E. An experimental study of the anti-dysmenorrhea effect of Chinese herbal medicines used in Jin Gui Yao Lue. *J Ethnopharmacol.* 2022 Aug 22; 245:112181.
119. Luo F, Huang X, Liu X, Wang L, Xu N. Comparative efficacy and safety of NSAIDs-controlled acupuncture in the treatment of patients with primary dysmenorrhoea: a Bayesian network meta-analysis. *J Int Med Res.* 2019 Jan; 47(1):19-30.
120. Marjoribanks J., Proctor M. L., Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary Dysmenorrheal // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2003. - №4. - CD001751.
121. Matthewman G, Lee A, Kaur JG, Daley AJ. Physical activity for primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2024 Sep; 219(3):255.e1-255.e20.
122. McGovern CE, Cheung C. Yoga and Quality of Life in Women with Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review. *J Midwifery Womens Health.* 2023 Jul; 63(4):470-482.
123. Miura LY, Maure MAD, Zomer MT, Ribeiro R, Cavalcanti TCS, Kondo W. A Case of Primary Uterine Lymphoma Presenting with Bleeding, Pelvic Pain, and Dysmenorrhea. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2022 Jan 22;2018:5065738.
124. Parazzini F, Di Martino M, Pellegrino P. Magnesium in the gynecological practice: a literature review. 2017 Feb 1;30(1):1-7. doi: 10.1684/mrh.2017.0419.
125. Pattanittum P, Kunyanone N, Brown J, Sangkomkham US, Barnes J, Seyfoddin V, Marjoribanks J. Dietary supplements for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024 Mar 22;3:CD002124. doi: 10.1002/14651858.CD002124.pub2.
126. Pitangui A. C., Gomes M. R., Lima A. S., Schwingel P. A., Albuquerque A. P., de Araujo R. C. Menstruation disturbances: prevalence, characteris-

tics, and effects on the activities of daily living among adolescent girls from Brazil // *J Pediatr Adolesc Gynecol.* – 2023. – 26:148–152.

127. Schligmann K.P., Weber S., Peters M. al. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family // *Nat. Genet.*, 2022;31(2):166-170

128. Systematic review of randomized clinical trials of acupressure therapy for primary dysmenorrhea / H. R. Jiang, S. Ni, J. L. Li et al. // *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.* – 2023. – 16969

129. Sadeghi N, Paknezhad F, Rashidi Nooshabadi M, Kavianpour M, Jafari Rad S, Khadem Haghighian H. Vitamin E and fish oil, separately or in combination, on treatment of primary dysmenorrhea: a double-blind, randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol.* 2024 Sep;34(9):804-808.

130. Sahin ME, Sahin E, Madendag Y, Madendag IC, Tayyar AT, Içdemir F, Acmaz G, Muderris II. The Effect of Anterior Uterocervical Angle on Primary Dysmenorrhea and Disease Severity. *Pain Res Manag.* 2024 Sep 17;2018:9819402.

131. Samy A, Zaki SS, Metwally AA, Mahmoud DSE, Elzahaby IM, Amin AH, Eissa AI, Abbas AM, Hussein AH, Talaat B, Ali AS. The Effect of Zumba Exercise on Reducing Menstrual Pain in Young Women with Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2023 Jun 11. pii: S1083-3188(19)30213-X. *Sci Rep.* 2018 Jan 10;8(1):351.

132. Seidman LC, Brennan KM, Rapkin AJ, Payne LA. Rates of Anovulation in Adolescents and Young Adults with Moderate to Severe Primary Dysmenorrhea and Those without Primary Dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2022;18 Apr;31(2):94-101.

133. Serinken M, Eken C, Karcıoğlu İ. Intravenous Dexketoprofen versus Intravenous Paracetamol for Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial *Balkan Med J.* 2023 Jul 24;35(4):301-305.

134. Sharghi M, Mansurkhani SM, Larky DA, Kooti W, Niksefat M, Firoozbakht M, Behzadifar M, Azami M, Servatyari K, Jouybari L. An update and systematic review on the treatment of primary dysmenorrhea. *JBRA Assist Reprod.* 2021 Jan 31;23(1):51-57.
135. Zhai F, Wang D, Hua Z, Jiang Y, Wang D. A comparison of the efficacy and safety of complementary and alternative therapies for the primary dysmenorrhea: A network meta-analysis protocol. *Medicine (Baltimore).* 2019 May;98(19):e15586.
136. Zhang F, Sun M, Han S, Shen X, Luo Y, Zhong D, Zhou X, Liang F, Jin R. Acupuncture for Primary Dysmenorrhea: An Overview of Systematic Reviews. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020 Nov 21;2018:8791538.
137. Zhang Q, Yu S, Wang Y, Wang M, Yang Y, Wei W, Guo X, Zeng F, Liang F, Yang J. Abnormal reward system network in primary dysmenorrhea. *Mol Pain.* 2019 Jan-Dec;15:1744806919862096.
138. Zhang X, Zhang R, Chen D, Huang R, Tian Y, Zhang P, Zhang J; Association of tea drinking and dysmenorrhoea among reproductive-age women in Shanghai, China (2013-2015): a cross-sectional study. *Shanghai Birth Cohort. BMJ Open.* 2021 Apr 8;9(4):e026643.
139. Zhang YN, Huo JW, Huang YR, Hao Y, Chen ZY. Altered amplitude of low-frequency fluctuation and regional cerebral blood flow in females with primary dysmenorrhea: a resting-state fMRI and arterial spin labeling study. *J Pain Res.* 2022 Apr 16;12:1243-1250.
140. Zuckerman RM, Silton RL, Tu FF, Eng JS, Hellman KM. Somatic symptoms in women with dysmenorrhea and noncyclic pelvic pain. *Arch Womens Ment Health.* 2022 Oct;21(5):533-541.
141. Zurawiecka M, Wronka I. Association of primary dysmenorrhea with anthropometrical and socio-economic factors in Polish university students. *Obstet Gynaecol Res.* 2023 Jul; 44(7):1259-1267.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ПРЕДИСЛОВИЕ.....	4
Глава I. ПЕРВИЧНАЯ ДИСМЕННОРЕЯ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ	
§1.2. Этиопатогенез и факторы риска развития первичной дисменореи ...	8
§1.2. Общая характеристика обследованных	25
§1.3. Факторы риска развития первичной дисменореи.....	32
§1.4. Сравнительная клиническая характеристика первичной дисменореи с и без наличия признаков дисплазии соединительной ткани.....	40
Глава 2. ИЗМЕНЕНИЕ МАГНИЕВОГО ОБМЕНА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ДИСМЕННОРЕЕ И ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	
§2.1. Роль магния в патогенезе первичной дисменореи.....	50
§2.2. Клиническое значение определения содержания магния в сыворотке крови у девушек с первичной дисменореей.....	52
§2.3. Взаимосвязь изменения состояния соединительной ткани и минерального гомеостаза при первичной дисменорее.....	54
Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ДИСМЕННОРЕЕ	
§3.1. Взаимосвязь изменения гормонального и минерального гомеостаза при первичной дисменорее	63
§3.2. Состояние вегетативной нервной системы у девушек с первичной дисменореей.....	67
§3.3. Особенности нарушения мозгового кровообращения у девушек с первичной дисменореей.....	73
Глава 4. БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОЙ ДИСМЕННОРЕИ И ИХ СВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ	
§4.1. Состояние соединительной ткани при первичной дисменорее	76

§4.2. Гормональные изменения при первичной дисменорее и дисплазии соединительной ткани	79
§4.3. Алгоритм диагностики первичной дисменореи.....	89
Глава 5. ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПЕРВИЧНОЙ ДИСМЕНОРЕИ У ДЕВУШЕК	
§5.1. Современная концепция терапии и профилактики первичной дисменореи.....	95
§5.2. Лечение первичной дисменореи у девушек без и с проявлениями дисплазии соединительной ткани.....	104
§5.3. Влияние различных методов лечения первичной дисменореи на биохимические показатели.....	114
§5.4. Алгоритм лечения при первичной дисменорее	123
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	127