Мiністерство охорони здоров’я України

Харківський національний медичний університет

Мiністерство охорони здоров’я України

Харківський національний медичний університет

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

ДОБРОВОЛЬСЬКА ЛАРИСА АНАТОЛІЇВНА

УДК 618.175.-036-07-08-055.2-053.66(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ДИСМЕНОРЕЇ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ З ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Л.А.Добровольська

Науковий керівник: Тучкіна Ірина Олексіївна,

доктор медичних наук, професор

Харків – 2021

Анотація

*Добровольська Л.А.* Клініко-патогенетичні особливості діагностики та лікування дисменореї у дівчат-підлітків з екстрагенітальною патологією. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія», Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

Дисертаційна робота присвячена вивченню особливостей стану жіночої статевої системи у дівчат-підлітків із патологічним перебігом пубертату, що характеризується наявністю синдрому дисменореї. Первинна дисменорея (ДМ) є найбільш поширеним захворюванням в структурі порушень менструальноїфункції. Частота цього порушення, за даними різних авторів, складає від 22 до 75% в структурі гінекологічної захворюваності дівчат- підлітків. Актуальність цієї проблеми обумовлена її широкою поширеністю, а також соціально - психологічним аспектом.

Больовий синдром, що визначається, а також характерні для первинної ДМ психопатологічні, вегето-судинні та ендокринні порушення визначають не тільки медичне, але і соціальне значення даної проблеми, оскільки являються причиною не тільки погіршення самопочуття і зниження працездатності дівчат, але і значно відображаються на взаємовідносинах між підлітками, негативно впливають на якість життя. Серед усіх причин відсутності дівчаток в школі дисменорея займає перше місце.Серед причин, що викликають первинну дисменорею, головне значення відводиться простагландиновій теорії, в основі якої лежить вроджене або набуте порушення синтезу та обміну ейкосаноїдів. Роль простагландинів в розвитку первинної дисменореї підтверджується дослідженням, в якому було виявлено, що концентрація простагландинів в ендометрії корелює з тягарем симптомів,тобто,чим вище концентрація ПГF2α і ПГЕ2 в ендометрії, тим важче протікає дисменорея. Багато дослідників намагаються пояснити виникнення дисменореї зміною гормонального статусу, обґрунтовуючи цегормональною обумовленістю включення в механізм сприйняття болю тих або інших больових рецепторів. За даними деяких авторів, у пацієнток з дисменореєю внутрішньоматковий тиск, амплітуда і частота маткових скорочень у 2-2,5 рази перевищують відповідні показники здорових дівчат. Скорочення матки призводять до розвитку ішемії і, як наслідок, до накопичення продуктів анаеробного метаболізму, які у свою чергу стимулюють С-тип больових нейронів. Таким чином, біль при дисменореї має двояке походження: вона виникає внаслідок маткових скорочень і вторинної ішемії, а також в результаті підвищення чутливості тканин до медіаторів болю.Гіперпродукція простагландинів викликає окрім хворобливих менструацій ряд інших симптомів, зокрема головні болі, порушення моторики шлунково-кишкового тракту. Патогенетично тягар дисменореї корелює з тривалістю і рясністю менструацій. Основа цього взаємозв’язку полягає в особливостях дії простагландинів на регуляцію менструальної крововтрати.

Виходячи з вищеозначеного, метою роботи було удосконалення ранньої діагностики та лікування дисменореї у дівчат пубертатного віку з екстрагенітальною патологією. Для досягнення мети і вирішення сформульованих відповідних завдань в дисертації обстежено172 дівчат-підлітків 11-17 років, які були розподілені на основну і контрольну групи. Основну групу склали 126 дівчат з синдромом дисменореї, до контрольної групи увійшли 46 соматично здорових однолітків з фізіологічним перебігом періоду статевого дозрівання. Основна група пацієнток була розподілена на три групи в залежності від ступеня проявів синдрому дисменореї: до 1 групи увійшли 65 дівчат-підлітків із синдромом первинної ДМ легкого ступеня, до 2 групи включено 46 дівчат з ДМ середнього ступеня, 3 групу склали 15 пацієнток з тяжкою формою ДМ.

Доведено, що синдром первинної дисменореї у дівчат-підлітків виникає на тлі екстрагенітальної патології у 88,3 % випадків (проти 26,1 % в контролі, р<0,05), при несприятливому преморбідному фоні у 61 % обстежених і обтяженій спадковості щодо екстрагенітальної та акушерсько-гінекологічної патології, наявності шкідливих звичок в родинах, запальних захворювань зовнішніх статевих органів у препубертаті (у 19,5% та 26,6% дівчат з середнім та важким ступенем ДМ і супроводжується патологічним пубертатогенезом у 70,8 % підлітків із порушеннями фізичного (40 %), статевого розвитку (38,8 %), менструальної функції при найвищий частоті раннього менархе у дівчат з тяжкою формою ДМ (40%). У більшості хворих (65%) визначені морфотипи «астенічний», «інфантильний», «брахіскелія», «загальне випередження фізичного та статевого розвитку», частіше у хворих із середнім та тяжким перебігом ДМ. Морфотип «нормоскелія» виявлено тільки у 35% обстежених (проти 89,1% в контролі, - р<0,05).

Комплексне діагностичне обстеження з використанням клініко-лабораторних і ехосонографічних методів дозволило виключити органічну патологію геніталій для верифікації первинної ДМ у підлітків. Ультразвукова картина хворих на ДМ характеризується збільшенням розмірів матки(при середньому і тяжкому перебігу синдрому у 71,7%, та у 100% дівчат, відповідно); гіперплазією ендометрія (у 80,4% і 93,3% хворих, відповідно); наявністю ретенційних утворень в яєчниках, підвищенням доплерографічних показників в маткових артеріях (у 30% хворих 2 групи і у 93,3% пацієнток 3 групи), в залежності від ступеня тяжкості клінічних проявів ДМ. при наявності гіперплазії ендометрія.

Встановлено, що синдром первинної дисменореї у підлітків виникає при гіперпродукції простагландинів (переважно ПГF2α), на фоні підвищення рівнів прозапальних цитокінів: частіше IЛ-1β, ФНП-α - у 74% дівчат із середнім ступенем тяжкости і у 80% хворих з тяжкою ДМ, з формуванням ендотеліальної дисфункції, що доводить участь імунологічних, ендотеліальних та простагландинових механізмів у патогенетичних ланках формування первинної дисменореї в процесі пубертатогенезу.

У дівчат-підлітків з первинною ДМ визначені серйозні ендокринні зсуви. Із збільшенням ступеня тяжкості патології у 40% хворих виявляється порушення гонадотропної функції гіпофізу за рахунок підвищення індексу ЛГ/ФСГ. У 30% хворих 2 і 3 груп з гіперплазією ендометрія на фоні відносного зниження рівня прогестерону визначається підвищення рівня Е2 і К, що можна пояснити наявністю адаптаційно-пристосувальної реакції відповіді на хронічний больовий стрес.

Отримані в роботі результати клінічних, інструментальних, гормональних досліджень з наступною математичною обробкою одержаних даних та визначення характеру їх взаємозв'язку, обумовили створення прогнозу виникнення тяжких форм ДМ у підлітків. В процесі проведення класифікаційного аналізу встановлені найбільш суттєві анамнестичні, клінічні, ехографічні та лабораторні ознаки щодо прогнозування появи тяжких форм ДМ, що дозволяє призначати розроблену комплексну терапію у відповідності до ступеня тяжкості патології. Визначення прогностично негативних ознак при первинному огляді у пацієнток із ДМ, дає можливість створення індивідуального прогнозущодо виникнення рецидивів і більш тяжких форм захворювання з ймовірністю 73,12% на початку діагностики, що сприятиме вибору більш адекватної комплексної негормональної, або гормонотерапії. Для практичного використання у підлітків із синдромом ДМ розроблений комплексний лікувальний підхід з урахуванням різних форм ДМ. Пропонується комбінована терапія із застосуванням НПЗП, рослинних, седативних, імунокоригуючих препаратів, вітамінів, фізіотерапії, гормонотерапії (важких форм). Критеріями клінічної ефективності є зменшення або зникнення больового синдрому, проявів вазо-вегетативних порушень, нормалізація менструальної функції, поліпшення загально соматичного стану здоров’я пацієнток. Дотримання такого підходу забезпечило ефективність лікування підлітків з ДМ у 64 – 93% випадків в залежності від виразності клінічних проявів захворювання.

**Ключові слова:** дівчата-підлітки, синдром первинної дисменореї, перебіг пубертатну, єкстрагенітальна патологія.

**ANNOTATION**

*Dobrovolska L.A.* Clinical and pathogenic features of diagnosis and treatment of dysmenorrhea in adolescent girls with extragenital pathology. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.01 “Obstetrics and Gynecology”, Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The dissertation is devoted to the study of the peculiarities of the female reproductive system in adolescent girls with abnormal puberty, characterized by the presence of dysmenorrhea syndrome. Primary dysmenorrhea (DM) is the most common disease in the structure of menstrual disorders. The frequency of this disorder, according to various authors, is from 22 to 75% in the structure of gynecological morbidity of adolescent girls. The urgency of this problem is due to its widespread incidence, as well as socio-psychological aspect.

Pain syndrome at presentation, as well as psychopathological, vegetative-vascular and endocrine disorders typical for primary DM determine not only medical but also social significance of this problem, as they cause not only deterioration of health and reduced efficiency of girls, but also significantly affect the relationship between adolescents, negatively affecting quality of life. Among all the reasons for the absence of girls in school, dysmenorrhea ranks first. Among the causes of primary dysmenorrhea, the main importance is given to the prostaglandin theory, which is based on congenital or acquired disorders of synthesis and metabolism of eicosanoids. The role of prostaglandins in the development of primary dysmenorrhea is confirmed by a study which found that the concentration of prostaglandins in the endometrium correlates with the severity of symptoms, i.e., the higher the concentration of PGF2α and PGE2 in the endometrium, the more severe dysmenorrhea. Many researchers try to explain the occurrence of dysmenorrhea by changes in hormonal status, justifying it by the hormonal conditionality of the inclusion in the mechanism of pain perception of certain pain receptors. According to some authors, in patients with dysmenorrhea, intrauterine pressure, amplitude and frequency of uterine contractions are 2-2.5 times higher than the corresponding values ​​in healthy girls. Uterine contractions lead to the development of ischemia and, as a consequence, to the accumulation of products of anaerobic metabolism, which in turn stimulate the C-type of pain neurons. Thus, pain in dysmenorrhea has a dual origin: it occurs due to uterine contractions and secondary ischemia, as well as a result of increased tissue sensitivity to pain mediators. Hyperproduction of prostaglandins causes a number of other symptoms in addition to painful menstruation, including headaches, motility disorders of the gastrointestinal tract. Pathogenically, the severity of dysmenorrhea correlates with the duration and abundance of menstruation. The basis of this relationship is the peculiarities of the action of prostaglandins on the regulation of menstrual blood loss.

Based on the above, the aim of the work was to improve the early diagnosis and treatment of dysmenorrhea in adolescent girls with extragenital pathology. To achieve the goal and solve the formulated relevant tasks the study involved examinationof 172 adolescent girls aged 11-17, who were divided into main and control groups. The main group consisted of 126 girls with dysmenorrhea syndrome, the control group included 46 somatically healthy peers with the physiological course of puberty. The main group of patients was divided into three groups depending on the degree of manifestations of dysmenorrhea syndrome: 1 group included 65 adolescent girls with mild DM syndrome, Group 2 included 46 girls with moderate DM, Group 3 consisted of 15 patients with severe DM.

It has been proved that the syndrome of primary dysmenorrhea in adolescent girls occurs on the background of extragenital pathology in 88.3% of cases (vs. 26.1% in control, p <0.05), with an unfavorable premorbid background in 61% of subjects and burdened heredity relative to extragenital and obstetric and gynecological pathology, the presence of bad habits in families, inflammatory diseases of the external genitalia in prepuberty (19.5% and 26.6% of girls with moderate and severe DM and accompanied by pathological pubertogenesis in 70.8% of adolescents with physical disabilities (40%), sexual development (38.8%), menstrual function at the highest frequency of early menarche in girls with severe DM (40%). Most patients (65%) were found to have “asthenic”, “infantile”morphotypes, “brachyskelia”, “general advance of physical and sexual development “, more often in patients with moderate and severe DM. Morphotype “normoskelia” was found in only 35% of subjects (against 89.1% in control, p <0.05).

Comprehensive diagnostic examination using clinical-laboratory and echosonographic methods allowed to exclude organic pathology of the genitals for verification of primary DM in adolescents. Ultrasound picture of patients with DM is characterized by an increase in the size of the uterus (in moderate and severe syndrome in 71.7%, and in 100% of girls, respectively); endometrial hyperplasia (80.4% and 93.3% of patients, respectively); the presence of retention formations in the ovaries, increased Doppler parameters in the uterine arteries (30% of patients in group 2 and 93.3% of patients in group 3), depending on the severity of clinical manifestations of DM. in the presence of endometrial hyperplasia.

It is established that the syndrome of primary dysmenorrhea in adolescents occurs with hyperproduction of prostaglandins (mainly PGF2α), against the background of increased levels of proinflammatory cytokines: more often IL-1β, TNF-α - in 74% of girls with moderate severity and 80% of patients with severe DM, with the formation of endothelial dysfunction, which proves the participation of immunological, endothelial and prostaglandin mechanisms in the pathogenic links of the formation of primary dysmenorrhea during pubertogenesis.

Serious endocrine shifts have been identified in adolescent girls with primary DM. With increasing severity of the pathology in 40% of patients there is a violation of gonadotropic function of the pituitary gland due to increased LH / FSH index. In 30% of patients in Groups 2 and 3 with endometrial hyperplasia on the background of a relative decrease in progesterone levels, an increase in E2 and K levels is determined, which can be explained by the presence of an adaptive response to chronic pain stress.

The results of clinical, instrumental, hormonal studiesobtained in the study with the subsequent mathematical processing of the received data and definition of character of their interrelation, were used for prognosis of the development of severe forms of DM in teenagers. Classification analysis was employed to define the most significant history, clinical, ultrasound and laboratory signs for predicting the occurrence of severe forms of DM, allowing to prescribe the developed complex therapy in accordance with the severity of the pathology. Determination of prognostic negative signs at the initial examination in patients with DM, makes it possible to create an individual prognosis for recurrence and more severe forms of the disease with a probability of 73.12% at the beginning of diagnosis, which will help choose a more adequate complex non-hormonal or hormone therapy. For practical use in adolescents with DM syndrome, a comprehensive treatment approach has been developed, taking into account different forms of DM. Combination therapy with NSAIDs, herbal, sedative, immunocorrective drugs, vitamins, physiotherapy, hormone therapy (severe forms) is offered. The criteria of clinical effectiveness are the reduction or disappearance of pain, manifestations of vaso-autonomic disorders, normalization of menstrual function, improvement of the general somatic health of patients. Adherence to this approach ensured the effectiveness of treatment of adolescents with DM in 64-93% of cases, depending on the severity of clinical manifestations of the disease.

**Key words:** adolescent girls, primary dysmenorrhea syndrome, puberty, extragenital pathology.

**Список праць, опублікованих за темою дисертації**

**Наукові праці, у яких відображено основні результати дисертаційного дослідження:**

1. Добровольська Л.А. Сучасний погляд на етіологію і лікування тазового болю при запаленні геніталій у молодих жінок [Електронний ресурс] / Л.А.  Добровольська, Г.М. Чернякова, О.Ю. Косілова // Анали Мечниковського Інституту. - 2014. - №4. - С. 27-31. Режим доступу до журн: <http://www.іmіamn.orq/journal.htm>*(Дисертанту належить ідея дослідження, ним проведено статистичну обробку результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

2. Добровольская Л.А. Клинико-диагностические аспекты первичной дисменореи в подростковом возрасте / И.А. Тучкина, Л.А. Добровольская, М.Ю.  Тучкина // Международный профессиональный журнал MEDICINE (Almaty), Казахстан,– 2016. - №6 (168). - С. 51-56 *(Дисертантом проведений збір матеріалів, взята участь в аналізі отриманих даних, проведено підготуваня до друку).*

3. Добровольска Л.А Медичні і соціальні аспекти формування дисменореї у дівчат-підлітків / І.О. Тучкіна, Л.А. Добровольська // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2016. – Випуск 2 (38). - С. 376-380 (*Дисертантом проведений літературний огляд, статистична обробка результатів дослідження, підготовка статті до друку*).

4. Добровольська Л.А. Особливості сонографічної картини органів малого тазу у дівчат з первинною дисменореєю на тлі екстрагенітальної патології / Л.А. Добровольська // Медицина сьогодні і завтра. - 2017. - № 3-4 - С.104-108.

5. Dobrovolskaya L. A. Incidence, clinical presentation and treatment of dysmenorrhea in female adolescents depending on the nature of extragenital background / I. A. Tuchkina, L. A. Dobrovolskaya, M. Yu.Tuchkina // Journal of Education, Health and Sport. – 2019. - №9 (11). – Р.175-184. *(Дисертантом проведений збір матеріалів, взята участь в аналізі отриманих даних, в підготуванні до друку).*

**Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

6. DobrovolskayaL. Rehabilitation of female adolescents with dysmenorrhea / L.Dobrovolskaya // Abstract Book оf the 2-nd International Scientific Interdisciplinary Congress for medical student and young doctors. -Kharkiv Nationa lMedical University, Kharkiv, Ukraine, 2009.-P.107-108.

7. ДобровольськаЛ.А. Частота та клінічні особливості дисменореї у дівчат-підлітків залежно від характеру екстрагенітального фону / І.А.Тучкіна, Л.А. Добровольська // Здоровье женщины. - 2009. - №8 (44). - С.237.

8. ДобровольськаЛ.А. Комплексне лікування дисменореї у дівчаток-підлітків / Л.А. Добровольська // Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів. - Харків, 2010. - С.109.

9. Dobrovolskaya L. Effective Contraception as a Measure For Preserving the Reproductive Potential of Adolescents/ I.Tuchkina, M.Lisova, L.Dobrovolskaya, , Z.Gilenko, S.Salogub // 16th World Congress of Pediatric and Adolescent Gynecology. – Montpellier, 2010. – P1.4-74.

10. ДобровольськаЛ.А. Соціальний фонформування дисменореї у дівчат-підлітків / Л.А. Добровольська // Філософія виживання: здоров’я молоді-майбутнє нації: мат. міжрег. наук-практ. конф. Студентів та молодих вчених, присвяченої 205-ї річниці заснування: ХНМУ; Харків, 2010. - С.22-24.

11. DobrovolskayaL. Dysmenorrhea in adolescents / L. Dobrovolskaya, M.Tuchkina // Abstract Book of the X International Interdisciplinary Scientific Conference of Young Scientists and medical Students (ISIC) KhNMU, 2017. - Р. 140-142.

12. ДобровольськаЛ.А. Порушення менструальної функції у підлітків з оваріальними кістами / І.О. Тучкіна, О.В. Піонтковська, Л.А. Добровольська, І.О. Качайло, Р.Є. Благовіщенський, Т.П. Лисенко // Актуальні питання акушерства, гінекологіїі репродуктивної медицини: тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції. – Запоріжжя, 2017. - С.112-113.

**Наукові праці, що додатково відображають наукові результати дисертації**

13. Добровольська Л.А. Спосіб лікування дисменореї у дівчат-підлітків / І.О.Тучкіна, Л.А.Вигівська, М.Ю Тучкіна// Патент на корисну модель №94513U опубл.10.11.2015, діє з 10.11.2015,Україна. З. № u201408487 від 25.07.2014. Заявник та патентовласник ХНМУ.

**ЗМІСТ**

|  |  |
| --- | --- |
| Анотація ……………………………………………………...…………. | 2 |
| Annotation …………………………………………………………….. | 6 |
| Список праць, опублікованих за темою дисертації ….. | 10 |
| Зміст ………………………………………………………........................ | 13 |
| Перелік умовних позначень ……………………...…………….. | 15 |
| ВСТУП …………………………………………………………………………….… | 16 |
| РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО СИНДРОМ ПЕРВИННОЇ ДИСМЕНОРЕЇ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ (Огляд літератури) …………. | 23 |
| 1.1. Етіопатогенетичні особливості і діагностика первинної дисменореї ……………………………………………………………….. | 23 |
| 1.2. Лікування синдрому дисменореї у дівчат-підлітків ….....… | 36 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ………… | 44 |
| 2.1. Групова та вікова характеристика дівчат-підлітків із дисменореєю та екстрагенітальною патологією ……………………….. | 44 |
| 2.2. Методи та методики обстеження досліджуваних хворих ……. | 46 |
| РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ ПЕРВИННОЇ ДИСМЕНОРЕЇ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ З ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ……………………………… | 50 |
| 3.1 Характер преморбідного фону та структура екстрагенітальної патології у дівчат-підлітків з синдромом дисменореї …………………... | 50 |
| 3.2 Особливості фізичного та статевого розвитку у дівчат з синдромом дисменореї ……………………………………………………. | 56 |
| 3.3. Клінічний перебіг первинної дисменореї у дівчат-підлітків ... | 59 |
| 3.4 Результати клініко-лабораторних, біохімічних методів обстеження підлітків із первинною дисменореєю ………………………. | 62 |
| 3.5 Ультразвукова характеристика жіночої статевої системи у дівчат із синдромом первинної дисменореї ……………………………... | 65 |
| РОЗДІЛ 4. Характеристика ендокринного стану жіночої репродуктивної системи в залежності від форми, характеру дисменореї та ступеня її тяжкості у хворих пубертатного віку …………………………………… | 71 |
| 4.1 Гормональний профіль організму дівчат-підлітків із синдромом ДМ та екстрагенітальною патологією ……………………… | 71 |
| 4.2 Побудова алгоритму прогнозу порушень пубертатогенезу у дівчат-підлітків з синдромом дисменореї ……………………………….. | 74 |
| РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ДЕЯКИХ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ЛАНОК ФОРМУВАННЯ ПЕРВИННОЇ ДИСМЕНОРЕЇ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ З ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ………...… | 80 |
| 5.1 Імунологична характеристика пацієнток з первинною дисменореєю …………………………………………………………..... | 80 |
| 5.2 Аналіз ролі простагландинів та ендотеліну у формуванні синдрома первинної дисменореї у пубертаті ……………………….... | 85 |
| РОЗДІЛ 6. Аналіз ефективності лікувально-профілактичних заходів в процесі терапії дисменореї у дівчат-підлітків з екстрагенітальною патологією … | 88 |
| АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ……………………… | 94 |
| ВИСНОВКИ ……………………………………………………………... | 105 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ………………………………………... | 107 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ………………………………. | 108 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

Д – доплерографія

ДМ – дисменорея

Е2 – естрадіол

ЕП –екстрагенітальна патологія

ЗДА – залізодефіцитна анемія

ІМТ – індекс маси тіла

К –кортизол

КДК – кольорове допплерівське картування

КДШК – кінцева діастолічна швидкість

КОК – комбіновані оральні контрацептив

КП – кольоровий показник

ЛГ – лютропин

МСШК – максимальна систолічна швидкість

МФ – менструальна функція

МЦ – менструальний цикл

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

ПГ – простагландини

ПГF2α – простагландин F2α

ПГЕ2 – простагландин Е2

ПД – первинна дисменорея

ПРГ – прогестерон

ПРЛ – пролактин

Т– тестостерон

УЗД – ультразвукове дослідження

ФСГ – фолітропин

ЦНС – центральна нервова система

ЦОГ-1 – циклооксигеназа-1

ЦОГ-2 – цинлооксигеназа-2

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

**ВСТУП**

**Актуальність теми**

Патологічні стани жіночої статевої системи, як доказано сучасними дослідженнями, формуються ще у дитячому та підлітковому віці і потребують раннього виявлення та лікування [8,15,27]. Серед найважливіших задач, що стоять перед сучасною акушерсько-гінекологічною науково-практичною медициною актуальними є питання збереження репродуктивного потенціалу, всебічно подальшого вивчення патології жіночої репродуктивної системи, особливо під час її становлення – у періоді статевого дозрівання [21,22,26].

Репродуктивне здоров’я жінок залежить від багатьох чинників, в тому числі тих, що впливають на нього у пубертатному віці. Ретроспективні дослідження показали значну частоту порушень репродуктивної системи, які були відмічені з пубертатного віку [67,76]. Більш ніж у 20 % жінок, які мали у періоді статевого дозрівання ювенільні маткові кровотечі, у подальшому спостерігались дисфункціональні маткові кровотечі, майже у 40 % з них - інші форми порушення менструальної функції. У 30 % жінок діагностовано безпліддя. Менш ніж у 40 % з них вдалось зберегти генеративну функцію, однак третина обстежених страждала стійким невиношуванням вагітності [3,69,78,86].

Найбільш поширеним порушенням менструальної функції у жінок є дисменорея (ДМ). Частота цієї патології в періоді статевого розвитку складає, за даними різних авторів, від 22 до 75 % у структурі гінекологічної захворюваності дівчат-підлітків [75, 99]. При цьому, більшість дослідників у генезі формування ДМ головне значення відводять простагландиновій теорії, в основі якої лежить вроджене або набуте порушення синтезу та обміну ейкосаноїдів [10, 29, 42, 49]. У літературі також широко обговорюється етіологічна роль вазопресину, окситоцину, серотонину, аргініну, брадикінину й інших біологічно активних речовин у виникненні дисменореї. Окремі випадки ДМ знаходяться у причинному зв'язку з недостатнім рівнем ендогенних опіоїдних пептидів. Слід зазначити, що на характер болю певний відбиток накладають морфофункціональні зміни статевих органів, що виникають при різних гінекологічних захворюваннях (неповноцінність функціонального шару ендометрія, запальний процес, вади розвитку, ендометріоз, туберкульоз геніталій). Простагландини, що накопичуються внаслідок посиленого утворення або вповільненої деградації і тромбоксани викликають порушення синхронізації скорочувальної діяльності міометрія, приводячи до спастичних скорочень матки. У цих умовах відбувається перенасичення міофібрил і м'язових клітин ендотелія біологічно активними речовинами й іонами кальцію. Стійка дистонія міометрію, яка при цьому розвивається, послідовно спричиняє порушення маткового кровотоку, ішемію матки й формування стійкого аноксичного болю [71,92,127]. Багато дослідників намагаються пояснити виникнення дисменореї зміною гормонального статусу, обґрунтовуючи це гормональною обумовленістю включення в механізм сприйняття болю тих або інших больовихрецепторів. Про наявність гормональної регуляції синтезу простагландинів свідчить позитивна кореляція між їхнім рівнем і вмістом естрадіолу (Е2) при падінні рівня прогестерону (ПРГ). Оскільки естрогени підсилюють скорочувальну діяльність маткової мускулатури, саме ця їхня властивість лежить в основі виникнення ДМ. Прогестерон, навпаки, гальмує надмірні й хворобливі скорочення матки. При недостатності в організмі ПРГ, як відомо, підсилюється дія простагландинів, які підвищують скорочувальну діяльність гладкої мускулатури матки й інших органів малого тазу.

Крім того, часто ДМ супроводжується різноманітними вазовегетативними проявами, спостерігається больовий синдром різного ступеня тяжкості, завдяки чому страждає загальна якість життя дівчинки-підлітка [40,62,68].

До сьогодні остаточно не з'ясовані патогенетичні механізми формування розладів у функціонуванні жіночої статевої системи, що розвивається (в тому числі – ДМ). При цьому, слід звертати увагу на значне погіршення загально соматичного здоров'я сучасних дівчат-підлітків за останні роки, що є вельми несприятливим фоном для таких пацієнток.

Враховуючи, що у сучасного покоління майбутніх матерів – дівчаток-підлітків України первинна ДМ реєструється майже у кожної третьої гінекологічної хворої підліткового віку, зазначена проблема є актуальною та своєчасною.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Виконана дисертаціяпроводилась у відповідності до фрагменту науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та дитячої гінекології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Порушення розвитку та функції жіночої репродуктивної системи в різних вікових групах» (номер державної реєстрації 0113U002282).

**Мета та завдання дослідження.**

**Метою** дослідження було удосконалення ранньої діагностики та лікування дисменореї у дівчат пубертатного віку з екстрагенітальною патологією.

Для реалізації поставленої мети запропоновано наступні **завдання:**

1. Вивчити клінічний перебіг дисменореї, особливості перинатального періоду та екстрагенітального фону у дівчат в залежності від характеру фізичного і статевого розвитку, становлення менструальної функції та віку.

2. Дослідити динаміку ультразвукових параметрів жіночої статевої системи з використанням доплерівського картування.

3. Визначити деякі патогенетичні ланки формування первинної дисменореї з урахуванням імунологічного статусу, обміну ейкосаноїдів та продукції ендотеліну у дівчат-підлітків.

4. Провести дослідження ендокринного стану жіночої репродуктивної системи в залежності від форми, характеру дисменореї та ступеня її тяжкості у хворих пубертатного віку.

5. Провести кореляційно-регресивний аналіз результатів клінічних, інструментальних, гормональних досліджень з наступною математичною обробкою одержаних даних та визначення характеру їх взаємозв'язку.

6. Науково обґрунтувати, розробити і впровадити в практику лікувально-профілактичні заходи своєчасної діагностики та корекції первинної дисменореї у дівчат із патологічним перебігом пубертату.

***Об’єкт дослідження.*** - первинна дисменорея у дівчат-підлітків з екстрагенітальною патологією.

***Предмет дослідження*** - анамнестичні, клінічні дані, параметри пубертатогенезу (фізичний, статевий розвиток, характер менструальної функції), деякі патогенетичні ланки (гормональні, біохімічні, імунологічні, мікробіологічні, доплерометричні та інші показники) перебігу дисменореї у дівчат-підлітків.

***Методи дослідження*** - клінічні, мікробіологічні, ультразвукові, імуноферментні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів**. На підставі комплексних клініко-лабораторних та апаратних досліджень визначено особливості стану жіночої статевої системи у дівчат-підлітків із патологічним перебігом пубертатного періоду, що характеризується наявністю синдрому первинної дисменореї.

Доведено, що синдром первинної дисменореї у дівчат-підлітків виникає на тлі екстрагенітальної патології у 88,3 % випадків (проти 26,1 % в контролі, р<0,05), при несприятливому преморбідному фоні у 61 % обстежених і супроводжується патологічним пубертатогенезом із порушеннями фізичного (40 %), статевого розвитку (38,8 %), менструальної функції.

Дістало подальший розвиток вивчення участі простагландинів і цитокинів у патогенетичних ланцюгах формування синдрому первинної дисменореї у періоді статевого розвитку. Встановлено підвищення рівнів простагландинів і прозапальних цитокинів в залежності від ступеня тяжкості синдрому дисменореї і характеру екстрагенітального фону.

Визначено особливості ехосонографічних і доплерометричних показників при первинній дисменореї у дівчат-підлітків з урахуванням форми захворювання та особливостей гормонального тла.

Розширені наукові дані про ендокринний стан організму пацієнток підліткового віку на підставі вивчення особливостей гонадотропно-гонадних ввзаємовідносин в залежності від характеру гормональних порушень та ступеня тяжкості проявів синдрому дисменореї, з урахуванням стану соматичного здоров'я.

Встановлено наявність ендотеліальної дисфункції, що характеризується підвищенням рівнів ендотеліну з наростанням ступеня тяжкості клінічних проявів синдрому дисменореї у дівчат.

Отримані дані дозволили сформувати групи підвищеного ризику з патологічного перебігу пубертату, вдосконалити ранню діагностику і розробити комплексну патогенетичну терапію цієї патології з урахуванням екстрагенітального фону, ефективність якої у дівчат-підлітків склала 82-86 % та опрацювати заходи щодо запобігання прогресуванню ступеня тяжкості первинної дисменореї в періоді статевого розвитку.

**Практичне значення одержаних результатів.** Практичне значення дослідження полягає в удосконаленні методики раннього діагностування найбільш розповсюдженої патології менструальної функції в періоді статевого розвитку – первинної дисменореї у дівчат-підлітків.

В результаті комплексного аналізу клінічного перебігу дисменореї з урахуванням характеру фізичного, статевого розвитку, гормонального фону, особливостей імунологічних порушень та характеру становлення менструальної функції в залежності від тяжкості больового синдрому та обміну ейкосаноїдів, розроблено ефективні лікувально-профілактичні заходи цих порушень у підлітковому віці. Запропоновано комплексне лікування цього контингенту, яке включає застосування рослинних препаратів, нестероідних протизапальних препаратів (НПЗП), вітамінів, фізіотерапії з урахуванням характеру ЕП, гормонотерапії при тяжких формах патології.

Результати дисертації впроваджені в практику роботи відділення дитячої гінекології ДУ «ІОЗДП НАМНУ»; кабінетів дитячої гінекології дитячих поліклінік №№ 1, 15 м. Харкова; Харківського регіонального перинатального центру у складі КНП ХОР «ОКЛ»; пологового будинку №1 м. Харкова; відділення хірургії №4 «Обласна дитяча лікарня №1» м. Харкова.

**Особистий внесок здобувача.**

Автором самостійно проведено інформаційно-патентний пошук, аналіз та узагальнення джерел вітчизняної та зарубіжної літератури з досліджуваної проблеми. Особисто дисертантом виконане клінічне обстеження, лікування хворих та їх динамічне спостереження. Автором самостійно сформовано базу даних, проведено статистичну обробку результатів. Особистим внеском дисертанта є вивчення особливостей перебігу пубертату у дівчат з екстрагенітальною патологією при наявності первинної дисменореї, розроблена система прогнозування, профілактики та лікування цього контингенту з урахуванням їх соматичного стану. Автором здійснено підготовку наукових результатів до публікації та докладено матеріали дисертації на наукових форумах.

**Апробація результатів дисертації.**

Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на II і Х Міжнародному науковому міждисциплінарному конгресі студентів та молодих вчених (ISIC, Харків, 2009, 2017), на конференціях «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2010-2012 р.), на Міжрегіональній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Філософія виживання: здоров’я молоді – майбутнє нації» (Харків, 2010), на 16-му Всесвітньому конгресі з дитячої та підліткової гінекології (Монпельє, 2010), на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини» (Запоріжжя, 2017), Міжрегіональних симпозіумах «Актуальні питання акушерства, гінекології та дитячої гінекології» (Харків, 2011, 2013), засіданнях Харківської Асоціації акушерів-гінекологів, обласних конференціях «Актуальні питання акушерства, гінекології та дитячої гінекології» (Харків, 2017-2019).

**Публікації за темою дисертації**За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць: 5 статей у спеціалізованих фахових виданнях (в тому числі 2 – в іноземних), 7 тез. Отримано 1 патент України на корисну модель.

**Обсяг та структура дисертації.**Дисертація викладена на 122 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, розділу огляду літератури(із 2-х підрозділів), 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків і практичних рекомендацій. Перелік використаних літературних джерел включає 229 літературних джерел. Дисертація ілюстрована таблицями та рисунками.

**РОЗДІЛ 1**

**СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО СИНДРОМ ПЕРВИННОЇ ДИСМЕНОРЕЇ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ**

**(огляд літератури)**

* 1. **Етіопатогенетичні особливостіі діагностика первинної дисменореї**

Репродуктивне здоров‘я вже вийшло за рамки інтересів тільки гінекологів. Його охорона стає міждисциплінарним завданням, у вирішенні якої повинні брати участь лікарі різних спеціальностей. Це висуває вимоги до формування комплексного підходу до проблеми біологічного дозрівання і його зв'язку з соматичним здоров'ям, як основи репродуктивного здоров'я дівчат [27].

Підлітковий вік, під час якого відбувається становлення та формування організму майбутньої матері, є складним етапом в цьому процесі, з одного боку, дуже ранимого в плані виникнення гінекологічних порушень, з другого – він вимагає дуже ретельного і щадного коригуючого підходу до вибору методології лікування і профілактики рецидивів розладів, що виникли [55, 68].

У своїх роботах деякі автори відзначають, що підлітковий період характеризується максимальною морфофункціональною перебудовою органів і систем, а також відрізняється підвищеною вразливістю і напругою адаптаційних можливостей організму [4, 16]

Підлітковий період є одним з критичних в житті дівчаток, він характеризується зміною лінійного поступального розвитку на бурхливий ростовий скачок, що поєднується з перебудовою енергії і інтенсифікацією всіх функціональних систем і визначає здоров'я наступних поколінь. Особливістю даного періоду серед осіб жіночої статі є становлення регулярного менструального циклу. При цьому больові відчуття, а також характерні для дисменореї психопатологічні, вегето-судинні та ендокринні порушення визначають не тільки медичне, але і соціальне значення даної проблеми, оскільки являються причиною не тільки погіршення самопочуття і зниження працездатності жінок, але і кардинально впливають на сімейні та виробничі відношення, негативно впливають на якість життя [17, 23, 26].

Дисменорея займає перше місце в структурі порушень менструального циклу і є нейроендокринним синдромом, що циклічно повторюється, знижує, аж до її повної втрати, працездатність дівчат під час менструації [23, 25]. Частота цього порушення в періоді статевого дозрівання складає від 5до 92% в структурі гінекологічної захворюваності дівчаток-підлітків [3,5,8,14,17]. Актуальність цієї проблеми обумовлена її широкою поширеністю,а також соціально-психологічним аспектом [37,40,47,48]. Добре відомо, що хронічний больовий синдром сприяє формуванню аномалій особливості – від легких невротичних станів до важких психоподібних синдромів [60,63,82]. Звертає на себе увагу, що саме в підлітковому віці больовий напад у 84% дівчат поєднується з блювотою, біля 79,5% - з діареєю, біля 22,7% - з запамороченням, біля 13,6% - з головним болем і біля 15,9% - з непритомністю [34,67,92,111]. Кожна друга дівчина страждає нейропсихічною, кожна п'ята - цефалгічною або кризовою формою передменструального синдрому. Соціальне значення цієї патології полягає не лише в негативному її впливі на здоров'я, але і в економічних збитках, у зв'язку з щомісячною втратою працездатності молодими жінками протягом 2 - 5 днів [2,9,15].

Дисменорея є причиною величезної кількості пропусків учбових занять. Cеред усіх причин відсутності дівчаток в школі дісменорея займає перше місце [18,22 ]. Згідно соціально-епідеміологічного дослідження E. Delioroglou, в результаті непрацездатності працюючих підлітків, що вчаться,з ДМ втрачається 600 млн. годин, тобто 2 млрд. доларів щорік [21,30].

Збереження та укріплення репродуктивного здоров’я на сучасному етапі є однією з найважливіших проблем, рішення якої дуже складне, тому що залежить від безліч обставин. При цьому важливо розуміння умов та облік факторів, при яких формуються ті чи інші патологічні стани репродуктивного комплексу. Більшість з них беруть початок вже в дитячому та підлітковому віці [55]. Висока поширеність захворювання, його медико-соціальна значущістьє важливими аргументоми в обґрунтуванні пильного вивчення даної проблеми.

Тому особливої актуальності набуває своєчасна діагностика причин хворобливих менструацій, адекватна комплексна корекція їх і супутніх психонейроендокриних порушень, що буде сприяти подальшому відновленню репродуктивного потенціалу. До чинників ризику, які викликають первинну ДМ, відносяться молодий вік і відсутність пологів в анамнезі [115,134]. Важливе значення має спадковість – у 30% хворих матері страждали на ДМ [59,62].

Деякі дослідники встановили, що виникненню ДМ сприяють різні несприятливі дії зовнішньої середи на організм жінки (переохолодження, перегрів, інфекційні захворювання) і стресові ситуації (фізичні і психічні травми, розумові і фізичні перевантаження та ін.) [44,155]. Інтерес представляють поведінкові причини виникнення захворювання. Спостереження підтвердили істотну залежність між курінням і ДМ [44,169,181]. Несуттєвою опинилася залежність між надлишковою вагою і дисменореєю [130,154,181], в той час, як спроби до зниження ваги пов'язані з посиленням менструальних болів, незалежно від коефіцієнту маси тіла у жінок у віці від 14 до 20 років [189,224]. Залежність між виникненням ДМ і іншими поведінковими чинниками, як наприклад, фізична активність або вживання спиртних напоїв не була виявлена [145]. Другим можливим чинником риски є психічне здоров'я. Депресії, страхи, порушення зв'язків з суспільством надають неістотний вплив на виникнення менструальних болів. Дані фактори призводять до стану емоціональної нестабільності, зниженню порога больової чутливості і розвитку у них стійкого больового синдрому. Тоді як порушення суспільних зв'язків не є істотною причиною дисменореї, були отримані неоднозначні дані, що говорять про зв'язок ДМіз соціоекономичним статусом [31,40,46,114]. Окремі публікації містять дані про високу частоту ДМ у дівчат з запальними процесами статевих органів [4,7,20]. За даними деяких авторів [7,13,38] провокувати появу ДМ можуть оперативні втручання, особливо в правій паховій області, внаслідок формування апендикулярно-генітального синдрому.

Деякі автори [16,19,30,33] вважають, що передумовами для розвитку первинної ДМ, яка розвивається з менархе або упродовж 1-1,5 років після, є: гіпоестрогенія, недостатність лютеїнової фази, недостатній рівень ендогенних опіатів (ендорфіни, енкефаліни), функціональна неспроможність тканинних протеолітичних ферментів ендометрія і порушення фрагментації слизової матки, що відторгається, гіпертонус перешийка, гіперантефлексія матки, надлишкова кількість простагландинів, зважаючи на неповноцінність перекисного окислення ліпідів. За даними сучасних досліджень все більша кількість фахівців схиляється до думки про те, що первинна ДМ у молодих жінок є швидше не окремим захворюванням, а одним із симптомів різних розладів в гормональній, статевій і інших системах організму. При детальному аналізі гінекологічної практики було встановлено, що більша частка дівчат, що скаржаться на хворобливі місячні (приблизно 60%), мають аномалії розвитку сполучної тканини (дисплазія). Біля 30% хворих також страждають міопією (короткозорістю), болями в шлунку різного ступеню вираженості.

Цікаво відзначити, що одні автори відносять до ДМ навіть незначний суб'єктивний дискомфорт, супроводжуючий менструацію, другі - тільки дуже хворобливі менструації з втратою працездатності на тлі розвинутих патологічних вегетативних реакцій [36,40].

Етіологія важкого тазового болю при відсутності органічного субстрату залишалася загадкою аж до другої половини ХX століття. Гіппократ вважав, що первинна ДМ пов'язана з обструкцією цервікального каналу і порушенням відтоку менструальної крові. Ця теорія проіснувала століття і лише в минулому столітті було встановлено, що ні розширення шиїчного каналу, ні кюретаж порожнини матки, не приводять до полегшення менструальних болів. До відкриття простагландинів хворобливі менструації пов'язували з психосоматичними порушеннями, що частково обумовлене частим розвитком при циклічному больовому синдромі депресивних або тривожних станів.

У 1950-х роках була запропонована концепція про ДМ, як результат зміни активності процесу відторгнення ендометрія. Віддзеркаленням даної активності є деякі речовини, що виділяються менструальним ендометрієм в кровотік.Незабаром були виділені та ідентифіковані простагландини Е2 (ПГЕ2) і F2α (ПГF2α) [44,49].

Етіологія і патогенез ДМ до цих пір повністю не ясні, хоча прогрес в її вивченні значний. Вважають, що первинна ДМ обумовлена дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, корково-підкоркових взаємин і супроводжується порушенням синтезу Е2, ПРГ, нейротрансмітерів і інших біологічно активних з'єднань.

Існує декілька теорій її виникнення, але як би вони не пояснювали розвиток первинної ДМ, завжди в патологічний процес виявляються залученими жіночі статеві гормони-естрогени і ПРГ [46,50].

В результаті порушення функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи порушується баланс Е2 і ПРГ. Одні дослідники вказують на те, що в генезисі ДМ основне значення має підвищення концентрації Е2 на тлі пониженої секреції ПРГ[109,125]. Інші переконані, що поява хворобливих менструацій можлива тільки на тлі ановуляторних менструальних циклів [144,157]. Однак відомо, що у одних і тих же дівчат не кожна менструація супроводжується болем. В зв'язку з цим заслуговує на увагу експеримент B.Tsang і T.Oil В.Trang (1982), які показали, що максимальний рівень секреції ПГF2α в ендометрії in vitro спостерігався у присутності Е2 в дозі-0,3 нг/мл і ПРГ-10 нг/мл. Збільшення дози і зміна співвідношень, так само, як і моновплив стероїдів, призводило до помітного зниження секреції ПГ.

Ще у кінці ХХ століття було показано що ПГF2α і ПГЕ2 під час менструації накопичуються в ендометрії і викликають симптоми ДМ. В даний час, серед теорій, які пояснюють розвиток первинної ДМ, основне місце належить простагландиновій, в основі якої лежить природжене або придбане порушення синтезу або обміну ейкозаноїдів [8,16,22,219]. Разом з лейкотриєнами ПГ відносяться до класу ейкозаноїдів і є похідними арахідонової кислоти. ПГ відомі, як потужні стимулятори скоротливої діяльності міометрія. ПГF2α володіє при цьому властивостями вазоконстриктора, а ПГЕ2 – вазоділятатора. Облігатним попередником ПГ є арахідонова кислота, зазвичай присутня серед тканинних фосфоліпідів. Вивільнення арахідонової кислоти здійснюється за допомогою ензимів-фосфоліпаз. В подальшому ферменти (циклооксигеназа-1 і циклооксигеназа-2) можуть перетворювати вільну арахідонову кислоту в різні з'єднання: тромбоксан (А2) і простагландини D2, Е2, F2α. Активність цього ферментного шляху в ендометрії регулюється статевими гормонами, точніше, послідовною стимуляцією ендометрія спочатку Е2, а потім ПРГ [10,80]. При високому рівні ПГ збільшується скоротлива активність матки, а зміна співвідношення їх фракцій приводить до судинного спазму і локальної ішемії. У результаті виникає гіпоксія клітин накопичення біологічно активних речовин, сенсибілізація нервових закінчень до дії брадикінінів і інших медіаторів запалення, біль. Для виникнення больового відчуття необхідне роздратування нервових закінчень біологічно активними речовинами, головним чином, з групи кінінів, іонами Са і К, тих, що в нормі знаходяться усередині клітини [90,103]. Під час менструації порушується проникність клітини і біологічно активні речовини виходять в позаклітинний простір. Відторгнення тканини веде до підвищення їх рівня в крові, що підвищує скоротливу здатність матки, сприяє спазму судин і локальної ішемії. Порушення гемодинаміки в області малого тазу у вигляді гіпертензії, спазму судин і/або тривалої вазодилятації і венозного застою сприяють гіпоксії клітин. Накопичення альгогенних речовин веде до роздратування нервових закінчень і виникнення болю[109,135].

Доведено, що у пацієнток з ДМ внутрішньоматковий тиск, амплітуда і частота маткових скорочень в 2-2,5 рази перевищують відповідні показники здорових жінок. Маткові скорочення, обумовлені ПГ, можуть продовжуватися декілька хвилин. Скорочення матки призводять до розвитку ішемії і, як наслідок, до накопичення продуктів анаеробного метаболізму, які у свою чергу стимулюють С-тип больових нейронів [99]. ПГ і лейкотрієни самі не здатні викликати больовий імпульс, але вони підвищують чутливість ноцицепторів до дійсних медіаторів болю. Таким чином, біль при ДМ має двояке походження: він виникає внаслідок маткових скорочень і вторинної ішемії, а також в результаті підвищення чутливості тканин до медіаторів болю. Посиленню болю сприяє накопиченню в тканинах іонів калію і вивільнення вільного кальцію. Активність маткової мускулатури характеризується високим активним і залишковим тиском і залежить, в основному, від концентрації вільного кальцію в цитоплазмі. Дисфункція маткової мускулатури пояснюється зміною вмісту вільного активного кальцію. Підвищення його рівню стимулюється утворенням ПГF2α, причому даний процес є гормонозалежним [2].

Синхронізація реакції клітин і нейронів на адекватний викид ейкозаноїдів, окситоцину, вазопресину і біогенних амінів у присутності іонів кальцію ініціює каскад скорочень гладком'язових клітин міометрія і міофібрил субепітеліального шару, спазм радіальних і базальних артерій, скручування і тромбоз спіральних артеріол, розплавлення аргірофільних волокон функціональних шару ендометрія, що веде до порушення структурної цілісності ендотеліальної строми. Внаслідок цих процесів розвивається ішемія і гіпоксія міометрія, відбувається відторгнення ендометрія. Контроль вираженості і тривалості ішемії міометрія і базального шару ендометрія забезпечується передачею аноксичного сигналу, як з низькопорогових, так і з високопорогових больових тканинних рецепторів, що є вільними нервовими закінченнями. Підвищення чутливості рецепторів болю виникає унаслідок прямого пошкодження тканини під впливом алгогенів, що поступають з плазми крові (брадикінін, калідін), виділяються з пошкоджених жирових клітин (гістамін), тромбоцитів (серотонін, АТФ), нейтрофілів (лейкотрієни), макрофагів (інтерлейкін-1, чинник некрозу пухлини), ендотелію (інтерлейкін-1, чинник некрозу пухлини, ендотеліни, ПГ, оксид азоту) і так далі [71,90].

Гіперпродукція ПГ викликає окрім хворобливих менструацій ряд інших симптомів, зокрема головні болі, порушення моторики шлунково-кишкового тракту. Патогенетично тягар ДМ корелює з тривалістю і рясністю менструацій. Основа цього взаємозв'язку лежить в особливостях дії ПГ на регуляцію менструальної крововтрати. Механізми взаємозв'язку менструації, продукції ПГ і тазового болю до кінця не ясні. Очевидно, що синтез ПГ залежить від вмісту в ендометрії Е2 і ПРГ, а також їх співвідношення [43,91,122]. Збільшення рівня гормонів або зміна їх співвідношення, так само як і монодія кожного стероїду, не дозволяють досягти максимального рівня секреції ПГ. Встановлено також, що зниження синтезу ПРГ жовтим тілом призводить до руйнування лизосом ендометріальних клітин і вивільнення фосфоліпідази А2 [21,25,188]. Цій фермент конвертує жирні кислоти в арахідонову кислоту, яка одночасно є попередницею ПГ (синтез опосередкований циклооксигеназою) і лейкотрієнів (синтез опосередкований 5-липоксиназою). Таким чином, очевидно, що висока концентрація ПРГ в нормальному менструальному циклі є одним з чинників, що перешкоджає гіперпродукції ПГ і формуванню ДМ [83,190].

Роль ПГ в розвитку первинної ДМ підтверджується дослідженням, в якому було виявлено, що концентрація ПГ в ендометрії корелює з тягарем симптомів, тобто, чим вище концентрація ПГF2α і ПГЕ2 в ендометрії, тим важче протікає ДМ [5,111, 118].

Окрім дії на матку ПГF2α і ПГЕ2 можуть викликати бронхоконстрикцію, діарею і гіпертензію. Гіперпродукція ПГ призводить до розвитку нападів мігрені за рахунок дискоординованого скорочення інтракраніальних і розширення екстракраніальних судин мозку [120,127,128]. Одним з основних механізмів розвитку больового синдрому є порушення на рівні центральних відділів мозку. Це обумовлено первинним зниженням адаптаційних механізмів на рівні таламуса і гіпоталамуса і посиленням збудження ноцицептивної системи, тобто системи, що забезпечує відчуття болю. Це призводить до зниження порогу больової чутливості і, як наслідок, до виникнення болю у відповідь на ті фізіологічні процеси в організмі, які в нормі не викликають больових відчуттів. У головному мозку є великі поля больових центрів, основні з яких локалізуються в таламусі. Тазові і черевні нерви, у складі яких йдуть аферентні волокна від шийки і тіла матки, мають представництва в таламусі. Аферентна імпульсація по спиноталамічному тракті і гангліобулбарному шляху досягає таламуса і сприймається як біль. По сучасних уявленнях інтенсивність болю обумовлена нейротрансмітерами-ендогенними опіатами (ендорфинами і енкєфалінами), які блокують больові рецептори в тканинах центральної нервової системи. Сприйняття болю (больовий поріг) в значній мірі визначається метаболізмом ендорфінів і енкєфалінів [131, 150,173].

Важливу етіологічну роль в гіперактивності міометрія грає гормон задньої частки гіпофізу-вазопресин [9,14,21,193]. Ряд досліджень свідчить про збільшення рівня вазопресину в періменструальний період у жінок з [131,150,177,182]. Порушення співвідношення окситоцин/вазопресин може привести до дизритмії маткових скорочень. Дія вазопресину не блокується препаратами антипростагландинового ряду. Можливо, саме це пояснює деякі випадки неефективного лікування ДМ. Проте комбіновані оральні контрацептиви і препарати, які містять чистий гестаген, призводять до зниження вмісту даної речовини, що доводить правомочність одночасного лікування ДМ пероральними контрацептивами і антипростагландиновими препаратами [33,34,41,131,179,194].Такими ж модуляторами викиду ПГ є брадикінін і окситоцин,що змінюють забезпечення субстрату окислення (вільних жирних кислот). Доказано позитивний зворотний зв'язок між вмістом ПГ і дією окситоцину [124,186,191,193].

Нарешті, останнім часом з'являються публікації, в яких ДМ розглядається, як проявлення дизморфізму сполучної тканини, часто пов'язаного з природженим або придбаним дефіцитом внутріклітинного магнію [135,197,200].

Суттєвою є роль психічних факторів в генезі первинної ДМ [14,19]. Пацієнтки, які страждають від тазової болі, часто мають патологічні психологічні профілі, включаючи депресію в анамнезі [25,40].

Дисменорею підрозділяють на первинну (есенціальну, ідіопатичну, функціональну) і вторинну [44,63]. Під первинною ДМ розуміють хворобливі менструації за відсутності патологічних змін з боку статевих органів. При вторинній дисменореї хворобливі менструації обумовлені наявністю гінекологічних захворювань, найчастіше до них відносяться ендометріоз, запальні захворювання статевих органів, міома матки, аномалії розвитку статевих органів, розриви заднього листка широкої зв'язки (синдром Аллена-Мастерса), варикозне розширення пристінкових тазових вен або вен в області власної зв'язки яєчників та ін.[12,18.30,33,85]. Первинна ДМ зустрічається переважно у підлітків, тоді як вторинна характерна для більш старшої вікової групи.

За даними ряду авторів виділяють 3 ступеню тяжкості первинної ДМ[44, 100, 102]. Перша ступінь характеризується помірною хворобливістю менструацій без системних симптомів, при якій працездатність не порушена і вживання анальгетиків, як правило, не вимагається. Друга ступінь характеризується вираженою хворобливістю менструацій, що супроводжується деякими обмінно-ендокринними і нейрон-вегетативними симптомами, порушенням працездатності і необхідністю прийому анальгетиків. Третя ступінь характеризується сильним (деколи нестерпимим) болем під час менструації, комплексом обмінно-ендокринних і нейрон-вегетативних симптомів,повною втратою працездатності. При цьому ступені ДМ вживання одних анальгетиків неефективне. За характером перебігу виділяють ДМ: компенсовану – вираженість і характер патологічного процесу в дні менструацій впродовж довгого часу не змінюється; некомпенсовану – зростання інтенсивності болю з кожним роком [72, 76, 152]. За інтенсивністю болю: легку, помірну та важку форми [61, 62, 67,101,104, 155].

Дисменорея може виникати з менархе, але частота її збільшується через 1-3 роки після менархе з початком овуляції [48, 62]. Ряд авторів вважає, що хворобливі менструації з'являються як правило через 1-1,5 роки від менархе при встановленні овуляторних циклів [43, 106, 126]. Доводять, щоДМ середнього ступеня тяжкості виникає через 6-12 місяців після менархе [68]. Однак, деякі автори відзначають високу частоту ДМ з менархе і значно нижчу частоту її виявлення через 1-3 роки після менархе [26, 158, 160].

Слід зазначити, що вираженість різних симптомів дисменореї неоднакова в різних вікових групах. Деякі автори вважають, що у підлітковому віці переважає больовий симптом, із збільшенням віку зачинають домінувати психоемоційні порушення, які максимальні у жінок періоду пременопаузального [18, 20, 100, 107, 108, 112, 113, 115, 116]

Важливо відзначити, що, незалежно від причини, що викликала ДМ, формування больового синдрому має один і той же патофізіологічний шлях, тому при виборі тактики ведення, насамперед, слід забезпечити поетапне виключення органічної патології органів малого тазу [117, 119,121]

Діагностика і диференціальна діагностика ДМ мають бути направлені, перш за все, на виключення екстрагенітальної і гінекологічної патології, яка супроводжується гострими болями, у тому числі, що виникають в період менструації. Це, насамперед, гострий холецистит, апендицит, ниркова коліка, гострий пієлонефрит.Таким чином, успіх у веденні хворих з ДМ насамперед –точна діагностика її причин [14,16,118,159].

Основним напрямом діагностичного пошуку при ДМ є виявлення органічних захворювань органів малого тазу. Поетапне виключення органічної патології вимагає гінекологічного дослідження, інфекційного і цитологічного скринінгу, УЗД органів малого тазу (для хворих з первинною ДМ характерне зменшення лінійних розмірів і об'єму матки, запізнювання секреторної трансформації ендометрія, збільшення об'єму яєчників за рахунок уповільнення редукції жовтого тіла і мультифолікулярних яєчників, зниження васкуляризації ендометрія і субендометріального шару,підвищення індексу резистентності в маткових артеріях і їх гілках), УЗД черевної порожнини, біохімічні і клінічні аналізи крові і сечі, визначення рівня гормонів (Е2 і ПРГ в дні, передуючі очікуваної менструації) і магнію, обстеження по тестах функціональної діагностики, по показанням - гістероскопії, магнітнорезонансної томографії, а також електроенцефалографії, консультування суміжних фахівців, обстеження на туберкульоз, бактеріологічне мікроскопічне дослідження вмісту піхви і цервікального каналу (при виявленні ознак запалення). Заключним етапом діагностики є лапароскопія –найбільш інформативний спосіб діагностики захворювань органів черевної порожнини. Не дивлячись на безумовну цінність лапароскопії, як діагностичного і лікувального методу, проведення її показане далеко не всім хворим з дисменореєю [24, 28, 32, 45, 58,142,183].

Особлива увага має бути приділена сбору анамнезу, ефективності попередньої терапії, що, безумовно, визначає як діагностичну так і лікувальну тактику надалі[52, 133, 163, 203, 210, 226].За даними ряду авторів обстеження пацієнток з ДМ дозволило виявити ланку закономірностей, що характеризують ступінь тяжкості патології [84,86,97, 129,162,167,168,187,229].

У пацієнток з легким ступенем ДМ статеві стероїдні гормони характеризуються нормальним співвідношенням, а реакції вегетативної нервової системи мають змішаний характер. При електроенцефалографії визначається переважання загальномозкових змін з ознаками дисфункції мезодіенцефальних і стріопалідарних структур мозку. У пацієнток з ДМ середнього ступеня тяжкості стероїдний профіль характеризується недостатністю жовтого тіла. Пацієнтки мають множинні прояви перероздратування симпатичного тонусу вегетативної нервової системи. Показники електроенцефалограми відображають загальномозкові зміни з ознаками дисфункції серединно-стволових структур мозку.У хворих з важкою формою захворювання відмічається перевищення Е2 на тлі нормальних значень ПРГ. Клінічно, крім болю, у пацієнток спостерігаються переважаючі ознаки парасимпатичного впливу вегетативної нервової системи, що виявляються на ЕЕГ загальномозковими змінами з ознаками дисфункції діенцефально-стволових структур мозку [164, 208, 215, 222].

Правильна інтерпретація скарг історії розвитку дисменореї і результатів ректоабдоминального дослідження, як відомо, є незамінною початковою ланкою будь-якого алгоритму обстеження гінекологічних хворих. В той же час, при веденні хворих з ДМ, найбільшої клінічної значущості набувають діагностичні прийоми, що дозволяють розпізнати захворювання, маскою якого з'явилися хворобливі менструації [69, 77, 79, 165, 170, 192, 211].

Першим серед цих прийомів слід зазначити пробу з інгібіторами простагландинсинтетази. В допомогу лікарям пропонується широкий спектр лікарських препаратів подібного механізму дії: аспірин, індометацин, ібупрофен, напросен, нимесулід, диклофенак, вольтарен [9].

У публікаціях зустрічаються різні способи проведення даної проби, але всі вони направлені лише на оцінку вираженості протибольової дії препаратів і не дають можливості виділити різні клініко-патогенетичні варіанти дисменореї [67, 171, 227]. Крім того, прийом ліків за певною схемою дозволяє не лише зняти прояви ДМ, але і з більшою часткою достовірності діагностувати гінекологічне захворювання, що з'явилося причиною пошкодження матки [64, 70, 218, 221]. Подібний прийом для полегшення сприйняття був названий «вольтареновою пробою».

Проба з інгібіторами ПГ (метиндол, диклофенак): за 3 дні до приходу чергових місячних і 3 дні під час місячних, тобто протягом 6 днів приймають метиндол по 25 мг 3 рази на добу реr os; всього проводиться 3-4 таких курсів. Тест проводять 3-4 рази підряд (3-4 цикли по 3 - 6 днів). Якщо кожні чергові місячні відрізняються від попередніх меншими больовими проявами, то проба оцінюється як позитивна і це свідчить про первинну ДМ. Якщо болі не зменшуються, (а інколи посилюються), проба реєструється як негативна [27,73].

Пацієнткам з хронічними захворюваннями органів травлення в анамнезі, що часто загострюються, показано проведення діагностичної проби селективним інгібітором циклооксигенази-2 – німесулідом[31, 33, 34, 35, 103].

**1.2. Лікування синдрому дисменореї у дівчат-підлітків з екстрагенітальною патологією**

Основний принцип лікування первинної ДМ – це фармакотерапія, направлена на нормалізацію менструальної функції і зниження рівня ПГ [37,38, 40,56,138,175]. При цьому лікування має бути індивідуальним, залежно від виявлених особливостей жіночого організму (характер болю, необхідність контрацепції, наявність ЕП [2,114,137,139].

***Основними засобами лікування первинної дисменореї є:***

- нестероідні протизапальні препарати

- гормональні препарати (комбіновані контрацептиви і гестагени);

- засоби симптоматичної терапії (спазмолітики, анальгетики);

- фітопрепарати;

- седативні препарати відповідно до вираженості нейровегетативних порушень (від рослинних препаратів до транквілізаторів);

- рефлексотерапія, включаючи акупрессуру, іглорефлексотерапію і ін.;

- лікувальна фізкультура, дихальна гімнастика, яка нормалізує кровообіг і функціональну активність органів черевної порожнини і малого тазу;

- вітамінотерапія;

- психотерапевтична допомога, що впливає на реактивний компонент болю;

- вживання природних і фізичних факторів: діадинамотермії, гальванізації «комірної» зони за Щербаком, ендоназальної гальванізації, аромотерапії.

З позицій доказової медицини, слід підкреслити, що використання при ДМ НПЗП, є найбільш оптимальними засобами лікування патологічних станів, що виявляються больовим синдромом[67,71,72]. НПЗП наділені трьома основними ефектами – анальгетичним, протизапальним, жарознижуючим, тому основними факторами для їх призначення є запалення різної природи і локалізації, біль і лихоманка. НПЗП є найбільш широко вживаними в медицині лікарськими засобами [16, 23, 125, 141].

Протизапальна і знеболююча дія НПЗП пов'язана з гальмуванням синтезу ейкозаноїдів, в першу чергу простагландинів, що є основними медіаторами больової і запальної реакцій [53,110,140,151]. НПЗП володіють анальгезуючим ефектом і доцільність їх вживання протягом перших 48-72 годин після початку менструації визначається тим, що, як показали дослідники, простагландини виділяються в менструальну рідину в перші 48 годин менструації. Вони знижують вміст ПГ в менструальній крові і купують ДМ. НПЗП підрозділяються на короткої дії (з коротким періодом напіввиведення до 4 годин) і тривалої дії (з періодом напіввиведення 12 годин і більш) [59].

Інгібування ЦОГ-1 розглядається як механізм розвитку більшості побічних реакцій НПЗП. В той же час придушення ЦОГ-2 може спровокувати зменшення адаптаційних можливостей ЦНС, коркової речовини нирок (синтез реніна), репродуктивних органів, а також змінити кістковий метаболізм і стан ендотелію. Для цих структур ЦОГ-2 є природним (конституційним) ферментом, який бере участь в підтримці їх функції. Найбільш доведеним біологічним ефектом ЦОГ-2 є індукція апоптоза нейронів. Передбачається, що ЦОГ-2, крім того, бере участь в проведенні больового імпульсу по спинному мозку і у формуванні відчуття болю в ЦНС [52, 54, 62,74]. Крім того, останніми роками з'явилися нові факти про ЦОГ- незалежних механізмах ефективності і токсичності НПЗП [109]. З'явилися повідомлення про наявність в неселективних НПЗП центрального механізму анальгетичної дії, яка в більшості випадків більш виражена, ніж у селективних інгібіторів ЦОГ-2 [123,201]. Необхідно також мати на увазі, що безпека «неселективних» НПЗП залежить не лише від вираження інгібування ЦОГ-2, але і від інших фармакологічних властивостей препаратів. Наприклад, наявність печінкової ентероциркуляції,що визначає триваліший контакт препарату із слизовою оболонкою ШКТ, призводить до збільшення гастроентерологічної токсичності НПЗП [42,143,186,205].

Зазвичай дані засоби призначають перорально з 1-го дня менструального циклу до повного припинення болю. Ефективність НПЗП складає 77-80 %. Загальноприйнято призначення даних препаратів за 2-3 дні до появи хворобливих симптомів (профілактична схема), або при появі болів (симптоматична схема). Тривалість прийому препарату з метою лікування ДМ. зазвичай не перевищує 7 днів [191,206, 226].

Останнім часом спостерігається тенденція до ширшого вживання селективних інгібіторів ЦОГ-2 в лікуванні первинної ДМ, - мелоксикама. Показано, що мелоксикам не поступається за ефективністю і має менше побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту [202, 220].

Патогенетично обґрунтованим методом лікування ДМ є гормональна терапія. З метою лікування ДМ застосовуються гестагени і комбіновані гормональні контрацептиви [57,61,63,67,132]. Додатковим чинником є нормалізуюча дія ПРГ на тонус ВНС [59,77,136]. На даний час існують дві великі групи гестагенів, які використовують в гінекології: похідні прогестерону і 19-нортестостерона. Похідні 19-нортестостерону є сильними гестагенами, але при цьому володіють різною мірою вираженими андрогенною, естрогенною, анаболічною активністю [50,51].

Доведено, що мікронізований ПРГ не має негативного впливу на жировий, вуглеводний обмін, рівень артеріального тиску, коагуляційний потенціал крові і масу тіла. У зв'язку з цим, його можна призначати пацієнтам з цукровим діабетом, ожирінням, метаболічним синдромом, гіпертонічною хворобою. При ДМ рекомендується його застосування перорально по 2-3 капсули на добу з 16 по 25 день циклу. Доведено, що при проведенні терапії мікронізованим ПРГ через 3-4 місяці було відмічено повне зникнення більшості проявів ДМ [39]. Проте, за даними іншіх авторів, ПРГ малоефективний при введенні його всередину, оскільки швидко руйнується через шлунково-кишковий тракт [59].

Є дані застосування в лікуванні ДМ дідрогестерону. Його гестагенний ефект ідентичний дії прогестерону, але є значно більш вираженим і по своєї силі досягає ефекту, властивого гестагенам, похідним тестостерона [7,9, 59, 70].У жінок з діагностованим гіполютеінізмом найбільш адекватним способом лікування є вживання похідних ПРГ [4,13]. За даними літератури, ефективність лікування залежить від добової дози дидрогестерона. У хворих, що приймали препарат по 10-15 мг/добу, ДМ купірувалася в 60-80 % випадків, а в дозі 20 мг/добу - більш ніж у 90 % пацієнток [123].

За даними деяких авторів найбільш ефективні в лікуванні ДМ є комбіновані оральні контрацептиви (КОК). Їх призначення е ефективним приблизно у 90 % пацієнток. КОК особливо переважні для пацієнток, що потребують контрацепції. Лікувальний ефект КОК при ДМ забезпечується пригніченням гормональної функції яєчників, яка призводить до ановуляції. Унаслідок зниження продукції естрогену зменшується вироблення простагландинів, окситоцина, вазопресина, що в комплексі приводить до зменшення тонусу матки, внутрішньоматкового тиску, що обумовлюють усунення больового синдрому [191, 197, 208, 213, 217, 219].

Для лікування ДМ оптимальне вживання низько- і мікродозованих КОК. Вибір препарату здійснюється з врахуванням наступних вимог: мінімальна печінкова трансформація; висока афінність до тканям-мишеням; тривалий час напіввиведення, що обумовлює підтримку постійної концентрації гормонів в крові; висока біодоступність (кількість речовини, що діє, яка потрапляє в кров після всмоктування, минувши печінковий метаболізм).

Є дослідження про більшу ефективність монофазних препаратів, ніж трифазних [39, 96, 225]. Вживання оральних контрацептивів для лікування первинної ДМ оптимально у випадках, коли пацієнтці, окрім лікування, потрібна надійна контрацепція, а також у випадках легкої і помірної вираженості симптомів [46, 52, 62, 95].

Високу терапевтичну цінність низько дозованих препаратів відзначають багато авторів указуючи не лише на зникнення болів під час менструацій, але і на відсутність розвитку деяких побічних станів, характерних для більшості КОК попередніх поколінь (зниження рівня тривожності до мінімального рівня, усунення роздратування, зникнення плаксивості, істотне поліпшення настрою). Мабуть, подібний ефект можна пояснити здатністю Е2 зменшувати або попереджати розвиток депресивних і тривожних симптомів, опосередковано обумовлених дефіцитом серотоніну [70, 72, 76, 87, 80, 91, 98, 105,166].

Відповідно до того, що в основі ДМ лежить феномен локальної гіперпродукції ейкозаноїдів, застосування анальгетиків і спазмолітиків може розглядуватися лише як паліативне, але не як патогенетична лікувальна дія [99,185].

Кілька років тому, за оглядом Bandolier review повідомлялося про ефективне лікування ДМ у молодих жінок за допомогою токоферола [131,147,171,188,212]. Доведено, що вітамін Е поряд із зменшенням інтенсивності перекисного окислення ненасичених жирних кислот, з яких синтезуються ПГ, бере участь в процесі мобілізації ендорфінів з гіпоталамо-гіпофізарних структур і стінок кишечника. Токоферола ацетат застосовується в безперервному режимі від 200 до 400 мг/добу [161,174,176,178,214] рекомендують застосовувати токоферола ацетат і Магне-В6, як базисну терапію у всіх хворих на ДМ. У хворих з гіпомагніємією і вираженими проявами магнієвого дефіциту потрібне призначення препарату в лікувальній дозі - по 2 таб. 3 рази на добу. Препарат призначають безперервно протягом 4 міс. 2 рази в рік тривало [71,89,90,172].

Важливе значення має прийом вітаміну В6, який сприяє нормалізації корково-підкоркових взаємин. Його призначають по 50-100 мг перорально протягом 3-4 місяців щодня, під час менструації дозу збільшують до 200 мг [75].

Щоденний прийом омега-3 полісатурированих жирних кислот у формі риб'ячого жиру в кількості зразковий 2 г на добу показує значне статистичне зниження болів при підлітковій ДМ в порівнянні з плацебо [81, 94, 153, 180, 184].

Важливим в лікуванні ДМ є використання природних і фізичних факторів: діадинамотерапії, гальванізації «комірної» зони за Щербаком, ендоназальної гальванізації, ароматерапії. Процедури призначають курсами по 2-3 цикли, починаючи з другої половини менструального циклу впродовж 7-10 днів [68,88,223].

Ефективна для лікування дисменореї і психотерапія, що впливає на реактивний компонент болю. Психо- і нейротропну дію рекомендують проводити з урахуванням виявленого варіанту функціонування ЦНС. У дівчат з норадренергичним варіантом і вегетосудинною дистонією добрі результати дає вживання 0,1% розчину дегідроерготаміна, обзидана (анаприліна). При виражених головних болях і гіпотонії вен показані кавінтон, ескузан, протягом 3-4 місяців з 2-місячними перервами між курсами.У випадках прояву серотонінових типів реакцій ЦНС призначають дифенин, фінлепсин або інші протисудомні препарати, антисеротонінові препарати і вітаміни групи В, беллоід; можливе вживання мікродоз парлодела, а також центральних адренолитиків, які зменшують вміст серотоніну в ЦНС [7].

При наявності психоемоційних зрушень рекомендуються гіпнотерапія, аутотренинг, денні транквілізатори в день і седативні препарати на ніч. кавінтон, а також елеутерокок, заманиха, лимонник, женьшень. Доведений хороший ефект при ДМ акупунктури, магнітотерапії, введення анестетиків.

При ДМ сприятливі результати забезпечує голкорефлексотерапія. Процедури проводять спочатку протягом всього МЦ (1 курс), потім тільки в другій його фазі (2-3 цикли) [156,198,209].

За даними ряда авторів ефективним є вживання комплексних фітопрепаратів [1,6,11,33,37,53,55,65,66,75,80,195].

Досліджено також вплив способу життя на перебіг лікування ДМ. Було проведено перехресне дослідження для порівняння дії, що надається вегетаріанською дієтою з пониженим вмістом жирів і вживанням пігулок плацебо. В результаті дієти тривалість і інтенсивність перебігу ДМ знизилася [146, 148, 224]. Проте, інше дослідження, проведене в Японії з жінками у віці 19-24 років, не підтвердило залежності між ДМ і безжировою дієтою [43,44,93,196,204]. Навпаки, була виявлена зворотна залежність між підвищеним споживанням клітковини і ДМ. Деякі дослідження доводили корисність фізичних вправ під час лікування ДМ [149, 199, 219, 228].

Резюмуючи вищевикладене, необхідно відзначити, що не дивлячись на тривалу історію вивчення проблеми ДМ і широке впровадження в практику її діагностики і лікування останніх досягнень, очікуваного зниження частоти цього захворювання не спостерігається. Питання походження болю і больового синдрому при первинній ДМ і до сьогодні остаточно не вирішені. Для корекції больового синдрому при ДМ в нинішній час використовується досить великий арсенал лікарських засобів. Це анальгетики, спазмолітики, вітаміно- і гормонотерапія, психотропні засоби. Проте їх вживання не завжди дає очікуваний терапевтичний ефект, що диктує необхідність пошуку нових засобів і ефективних методів лікування. Висока поширеність захворювання, його медико-соціальна значущість є важливим аргументом в обґрунтуванні пильного вивчення даної проблеми. Особливої актуальності набуває своєчасна сучасна діагностика причин хворобливих менструацій, адекватна комплексна корекція їх і супутніх психо-нейро-ендокринних порушень. Враховуючи, що у сучасного покоління майбутніх матерів -дівчат-підлітків України ДМ реєструється у кожної третьої гінекологічної хворої підліткового віку, дана проблема є актуальною, своєчасною та потребує подальшого вивчення.

**РОЗДІЛ 2**

**Матеріали та методи дослідження**

**2.1. Групова та вікова характеристика дівчат-підлітків з дисменореєю з екстрагенітальною патологією**

Формування клінічних груп та визначення методів дослідження проводили у відповідності до поставлених мети та завдань роботи.

Під спостереженням знаходились 172 дівчат-підлітків 11-17 років, які були розподілені на основну і контрольну групи. Основну групу склали 126 дівчат із порушеннями менструальної функції у вигляді ДМ, до контрольної увійшли 46 соматично здорових підлітків із фізіологічним перебігом періоду статевого дозрівання без порушення менструальної функції.

Спостереження за хворими проводилось в динаміці продовж 2010-2018 років. Набір груп пацієнток здійснювався на клінічній базі кафедри акушерства, гінекології та дитячої гінекології Харківського національного медичного університету, в Харківській обласній клінічній лікарні №1, та в міській дитячій поліклініці №1 м. Харкова. Формування клінічних груп та визначення методів дослідження проводили у відповідності до поставлених мети та завдань дослідження. Верифікація діагнозу проводилась у відповідності до наказів МОЗ України “Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги” № 676 від 31.12.2004 та “Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні” № 417 від 15.07.2011.

Основна група пацієнток була розподілена на 3 групи в залежності від ступеня прояву синдрому ДМ: до 1 групи увійшли 65 дівчат-підлітків із синдромом ДМ легкого ступеня, до 2 групи - 46 дівчат з середньою формою ДМ, 3 групу склали 15 пацієнток з тяжкою формою ДМ. Усі пацієнтки основної групи мали супутню екстрагенітальну патологію.

Вік обстежених дівчат основної та контрольної груп склав від 11 до 17 років. Підлітки з синдромом ДМ мали середній вік 15,5 років. Дівчата контрольної групи мали середній вік – 15,4 роки. Приведені в таблиці дані свідчать про те, що достовірних відмінностей у віковому аспекті між основною та контрольною групою не виявлено. Найбільшукількість обстежених, як з основній, так і з контрольній групі, склали пацієнтки у віці 14-17 років.

*Таблиця 2.1*

**Розподіл пацієнток з дисменореєю за групами і віком**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Вікові групи | Основна трупа | | Контрольна група | |
| абс. | % | абс. | % |
| 11 років | 3 | 2,4 | 2 | 4,4 |
| 12 років | 6 | 4,8 | 2 | 4,4 |
| 13 років | 6 | 4,8 | 2 | 4,4 |
| 14 років | 15 | 11,9 | 11 | 23,9 |
| 15 років | 34 | 27 | 9 | 19,5 |
| 16 років | 27 | 21,4 | 9 | 19,5 |
| 17 років | 35 | 27,8 | 11 | 23,9 |
| Разом | 126 | 100 | 46 | 100 |

Усі пацієнтки були повністю інформовані про методи та об’єм досліджень. Використані в дисертаційній роботі методи дослідження проводилися з дотриманням прав людини, відповідно до діючого в Україні законодавства. Всі пацієнтки (або їхні батьки) надали письмову згоду на проведення дослідження.

**2.2. Методи та методики обстеження досліджуваних хворих**

Обстеження підлітків включало методи, необхідні для вирішення поставлених задач: клінічні, інструментальні, біохімічні, імунологічні, статистичні. В процесі обстеження проводилось поглиблене вивчення анамнезу, яке включало дані про стан соматичного здоров’я,перебіг вагітності і пологів у матерів, соматичні та гінекологічні хвороби матері, спадковість, наявність шкідливих звичок. Вивчались умови побуту, вік та обставини статевого дебюту, соціально-психологічний та преморбідний фон.

В процесі дослідження вивчали соматичний та гінекологічний статус. Клінічне обстеженні включало в себе вимірювання температури тіла, пульсу та артеріального тиску, оцінку скарг, суб’єктивні відчуття хворих, показники огляду і пальпації, ступень болю при пальпації. Об'єктивне обстеження включало також огляд та пальпацію молочних та щитовидної залоз.

При спеціальному гінекологічному дослідженні оцінювали стан зовнішніх та внутрішніх статевих органів, характер та обсяг виділень із статевих шляхів, досліджували розміри матки та яєчників (за допомогою ректо-абдомінального, або піхвового обстеження (у дівчат, які мали статеві стосунки).

За допомогою лінійних діаграм, розроблених в ІОЗДП АМН України, визначався характер фізичного розвитку дівчат-підлітків. Вимірювався індекс маси тіла (ІМТ), що тісно корелює із загальним вмістом жиру в організмі: ІМТ = маса, кг **/** зріст, м.2 Згідно з класифікацією ВООЗ, ІМТ, менший за 18,5 кг/м2, відповідає недостатній, 18,5 – 24,9 кг/м2, – нормальній, більше або дорівнює 25,0 – надмірній масі тіла, більше ніж 30,0 кг/м2 – ожирінню [7,9, 29].

Статевий розвиток оцінювали за Tanner, Богдановою Е.А.[9, 27].При оцінці статевого розвитку аналiзували статеву формулу з визначенням рівню розвитку вторинних статевих ознак i характеру менструальної функції (МФ). Вичислювались бал статевого розвитку та бал вторинних статевих ознак [9, 27]. Проводилась морфометрія з визначенням характеру морфотипів, що комплексно відображає характер як фізичного, так і статевого розвитку [9].

Лабораторні засоби дослідження включали клінічні аналізи крові (рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів, зсув лейкоцитарної формули, ШОЕ, розраховували кольоровий показник), визначення вмісту цукру, білка та білкових фракцій у сироватці крові біохімічними методами, протромбінів час та протромбінів індекс, показники гемостазу: тромботест, час рекальцифікації плазми, фібринолiтичну активність сироватки крові, фібриноген крові, толерантність плазми до гепарину уніфікованими методиками. Досліджували групу і резус-належність крові, реакцію Васермана. Визначали печінкові проби (рівень білірубіну і його фракцій, холестерину, -ліпопротеїдів). Стан окислювально-відновлю­вальних та енергетичних процесів визначали за активністю сироваткових ферментів: аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), в кровi уніфікованими фотометричними методами на колориметрі КФК-2.

Комплексне мікробіологічне дослідження проводилось всім хворим в процесі обстеження і лікування. Здійснювались мікробіологічні та мікроскопічні дослідження: мікропрепарати фарбували за методами Грам-Синьова, Романовського-Гімзе та метиленовим синім і мікроскопували в імерсійному мікроскопі.

Оцінка гормонального статусу організму досліджуваних дівчат-підлітків здійснювалась на підставі визначення концентрації гонадотропних гормонів: лютеїнізуючого (ЛГ), фолікулостимулюючого (ФСГ), пролактину (ПРЛ); визначався рівень стероїдних і статевих гормонів яєчників і наднирників: естрадіол (Е2), прогестерон (ПРГ), тестостерон (Т), кортизол (К) в сироватці крові методом ІФА з використанням стандартних тест-наборів " Biointernation", Франція.

УЗД органів малого таза проводили на апараті UltimaPRO-30 (Харків), за допомогою лінійного (3,5 мГц) і трансвагінального (7,5 мГц) датчиків. Розміри матки і яєчників визначали за загальноприйнятою методикою у реальному масштабі часу. При ультразвуковій томографії геніталій визначали розміри та структуру матки та яєчників [28].

Для діагностики характеру кровотоку в судинах внутрішніх статевих органів хворих на ДМ проводились доплерометричні дослідження з використанням сучасного апарату iз кольоровим доплерiвським пристроєм“Voluson-730”. Досліджувались швидкості кровотоку в матковій артерії. Аналізувались максимальна систолічна та кінцева діастолічна швидкості (МСШК) і (КДШК), які відображають периферичний судинний опір, вичислювались пульсаційний індекс (ПІ) та індекс резистентності (ІР), систоло-діастоличне відношення (СДВ).

Усі пацієнтки були обстежені суміжними фахівцями: педіатром, неврологом, кардіологом, хірургом, гастроентерологом, ендокринологом, офтальмологом, оториноларингологом. Для верифікації діагнозу екстрагенітальної патології проводилися додаткові дослідження: УЗД органів черевної порожнини, нирок, серця, щитоподібної, молочної залоз.

За показаннями, у складних в діагностичному плані випадках виконувалась комп’ютерна та магнітно-резонансна томографія (КТ та МРТ), в тому числі з використанням МР-контрасних агентів при необхідності. Дослідження проводились на апараті Magnetom Concerto "Simmens" (Німеччина).

Для розширення уявлень про патогенетичні ланки формування ДМ у підлітковому віці в роботі здійснено вивчення вмісту ПГЕ2 і ПГF2α та рівня ЕТ-I, методом ІФА з використанням тест-систем DRG (США).

Імунологічний стан організму хворих дісменореєю вивчали на підставі визначення цитокінового профілю. Цитокіни впливають практично на всі органи та системи, які беруть участь в регуляції гомеостазу. Встановлено, що імунна та нейро-гормонально-ендокринна системи працюють як єдиний структурно-функціональний блок. Від збалансованості цитокінової регуляції залежить стан імунної системи організму. В дисертаційній роботі були вивчені рівні IL-1β, IL-1RA, IL-6, ФНП-α. Дослідження концентрації цитокінів здійснювали методом ІФА за допомогою тест-систем фірми «Вектор-Бест» (Россия).

Усі дослідження проводились в динаміці обстеження та комплексного лікування. Дані були оброблені статистично з використанням пакетів прикладних програм IBMSPSSStatistics 20.0. із застосуванням дисперсійного аналізу ANalysis Of VAriance(ANOVA) з апостеріорним тестом Дункана, з рівнем значущості =0,05 і аналізом спряжених таблиць з розрахунком міри зв’язку VКрамера (Vkr). Для визначення стабільних показників, які можна використовувати для класифікації ступенів важкості дисменореї, було проведено класифікаційний аналіз методом найближчих сусідів з рівнем значущості р=0,05 (Everitt B.S. The Cambridge Dictionary of Statistics, 2010).

**РОЗДІЛ 3**

**КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ ПЕРВИННОЇ ДИСМЕНОРЕЇ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ З ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

**3.1. Характер преморбідного фону та структура екстрагенітальної патології у дівчат-підлітків з синдромом дисменореї**

Середній вік дівчат в основній групі склав 15,5±1 міс., в контрольній - 14,8±3 міс., відповідно. Середній вік дівчат в 1 групі склав 14,6±0,8 років, у 2 групі - 16,2±0,4 років, у 3групі - 15,8±6 міс.

Проведене обстеження включало аналіз стану здоров’я матерів дівчат-підлітків для вивчення його впливу на стан загально соматичного і гінекологічного здоров'я хворих, які досліджувались.

*Таблиця 3.1*

**Кількісний показник порядкового номера пологів,**

**від яких народилися обстежені хворі з синдромом дисменореї**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи хворих з ДМ | Номер пологів, від яких народилися хворі з ДМ | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 10 |
| 1 група | 56,2% | 25,0% | 12,5% | 6,2% | - | - |
| 2 група | 58,3% | 29,2% | - | 8,3% | 4,2% | - |
| 3 група | 64,3% | 7,1% | 21,4% | - | - | 7,1% |
| Контрольна  група | 83,3% | 16,7% | - | - | - | - |
| Міжгрупова ст. значущість  різниці | VKr=0,320 p=0,024 | | | | | |

Аналіз показав, що більшість дівчаток були народжені при першій вагітності, причому, дівчатка з контрольной групи були народжені від 1-2 вагітності. При цьому, на другу припадало тільки 16,7 %. Хворі з ДМ у значної кількості народжувались не тільки від 1-2 вагітності, но і значна їх кількість народилась від 3-6 і навіть, від десятої вагітності і пологів. (таблиця 3.1).

Проаналізовано характер перебігу вагітності у матерів пацієнток з ДМ. Встановлено, що у більшості матерів мали місце акушерські і перинатальні ускладнення, патологічний перебіг гестаційного процесу характеризувався наявністю ранніх, пізніх гестозів, супроводжувався гестаційним пієлонефритом, перебігав на тлі ГРВІ у значної кількості жінок, що достовірно переважало аналогічні дані в контрольній групі (таблиця 3.2).

*Таблиця 3.2*

**Патологічні стани у матерів обстежених дівчат під час вагітності**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Патологія | 1 група | 2 група | 3 група | Контрольна  група | Ст. значущість  різниці |
| Ранній гестоз | (16,7%) | (35,7%) | (43,8%) | (16,7%) | VKr=0,262  p=0,104 |
| Пізній гестоз | (8,3%) | (8,3%) | ((18,8%) | (7,1%) | VKr=0,467  p=0,054 |
| Кольпіт | (5,6%) | (6,2%) | (7,1%) | (4,5%) | VKr=0,533  p=0,0563 |
| Пієлонефрит | (7,1%) | (17,4%) | (18,8%) | (2,8%) | VKr=0,435  p=0,037 |
| ОРВІ | (20,0%) | (17,4%) | (28,6%) | (8,3%) | VKr=0,498  p=0,052 |
| Соматична патологія | (46,7%) | (13,9%) | (15,4%) | (4,2%) | VKr=0,375  p=0,006 |

Вивчено наявність шкідливих звичок в родинах дівчат з ДМ. Найбільшу розповсюдженість мало куріння батька, яке відмічено у 35,2 % родин, куріння матері у 12,5 % пацієнток, причому, у 5,7 % родинах палили обидва батьки. Іншою розповсюдженою шкідливою звичкою було вживання алкоголю, яке встановлено у 10,2 % родин. Серед опитаних тільки три дівчини відмітили наявність шкідливих професій батьків.

Встановлено соматичний стан матерів дівчат с синдромом ДМ. Виявилось, що кожна третя мати хворих дівчат мала екстрагенітальну патологію. Частіше за все зустрічались хвороби ШКТ, сечовидільної системи, гіпертонічна хвороба, хронічний тонзиліт, часті ГРВІ. Дані структури екстрагенітальної патології у дівчат контрольної групи і пацієнток з ДМ приведені в таблицях 3.3; 3.4.

*Таблиця 3.3*

**Структура екстрагенітальної патології**

**у матерів дівчат з синдромом дисменореї**

|  |  |
| --- | --- |
| Екстрагенітальна  патологія | Кількість  випадків ( %) |
| ГРВІ | 39,1 |
| Хвороби ШКТ | 34,7 |
| Гіпертонічна хвороба | 23,9 |
| Хронічний тонзиліт | 19,5 |
| Хвороби сечовидільної системи | 17,3 |

Середній вік менархе у матерів дівчат контрольної групи складав 13,2±0,4 років, у 17,3 % з них в анамнезі відмічалась первинна ДМ. Інша гінекологічна патологія серед матерів контрольної групи зустрічалась у 10 % випадків. При аналізі перебігу даної вагітності було встановлено, що у 84,7 % жінок вона протікала без ускладнень, у 15,2 % випадків була ускладнена раннім гестозом.

В основній групі 36,5 % матерів мали в анамнезі порушення менструальної функції. У матерів дівчат з легкою формою ДМ менструальний анамнез не був обтяжений та відповідав показникам контрольної групи. Матері дівчат із середньою та тяжкою формою ДМ відмічали раннє менархе (28,6 %), синдром ДМ (50,6 %), гіперполіменорею та аномальні маткові кровотечі(44,1 %). У 12,3 % матерів дівчат з легкою формою ДМ зустрічалися запальні процеси піхви, 28,6 % матерів пацієнток з середньою та тяжкою формою ДМ мали в анамнезі запальні захворювання внутрішніх статевих органів, 17,6 % страждали на ендометріоз(таблиця 3.4).

*Таблиця 3.4*

**Структура гінекологічних захворюваннь**

**у матерів обстежених дівчат з синдромом дисменореї**

|  |  |
| --- | --- |
| Гінекологічна  патологія | Кількість  випадків ( %) |
| Дисменорея | 36,5 |
| Гіперполіменорея/аномальні маткові кровотечі | 44,1 |
| Запальні процеси піхви | 12,3 |
| Захворювання придатків матки | 28,6 |
| Ерозія шийки матки | 17,3 |
| Ендометріоз | 17,3 |

Слід зазначити, що більшість обстежених дівчат 2 та 3 груп мали шкідливі звички (паління та вживання алкоголю). Крім того, встановлено, що 34 % хворих дівчат 1-2 рази в тиждень вживали алкогольні напої,69 % дівчат палили сигарети (2-3 в день). Серед обстежених 38 % мали одночасно 2 шкідливі звички.

Преморбідний фон підлітків основної та контрольної груп значно відрізнявся При аналізі отриманих даних встановлено несприятливий преморбідний фон у 61 % дівчат основної групи із синдромом ДМ. Обстежені дівчатка достатньо часто хворіли на ГРВІ, хронічний тонзиліт, мали запалення сечовидільної системи та органів системи травлення (таблиця 3.5).

*Таблиця 3.5*

**Структура преморбідного фону у дівчат-підлітків**

**із синдромом дисменореї**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Перенесені захворювання | Основна група | | | Контрольна  група |
| 1 група  (n=65) | 2група  (n=46) | 3група  (n=15) |
| ГРВІ | 42 (64,6 %) | 25 (54,3 %) | 9 (60 %) | 22 (47,8 %) |
| Дитячі інфекції | 34 (52,3 %) | 25 (54,3 %) | 9 (60 %) | 22 (47,2 %) |
| Хронічний тонзиліт | 15 (23,07 %) | 12 (26,08 %) | 4 (26,6 %) | 10 (21,7 %) |
| Кишкові інфекції | 5 (7,69 %) | 6 (13,04 %) | 2 (13,3 %) | 4 (8,6 %) |
| Апендектомія | 9 (13,8 %) | 7 (15,2 %) | 2 (13,3 %) | 5 (10,8 %) |
| Хронічний синусит | 10 (15,3 %) | 6 (13,04 %) | 3 (20 %) | 7 (15,2 %) |

Враховуючи отримані дані, щодо перебігу вагітності у матерів пацієнток з синдромом ДМ, наявність у значної кількості з них екстрагенітальной та гінекологічної патології, характер соматичного стану під час вагітності пацієнтками, що досліджувались в дисертаційній роботі, проведено ретельний аналіз частоти і характеру екстрагенітальної патології у пацієнток із ДМ, з огляду на можливість спадкової схильності до появи соматичної патології, яка встановлена за участі суміжних фахівців (педіатра, ендокринолога, невропатолога, дитячого хірурга). При проведенні комплексного об’єктивного обстеження було встановлено, що частота екстрагенітальної патології у дівчат із синдромом ДМ вірогідно перевищувала таку у дівчат контрольної групи (88 % проти 26 % відповідно, - р<0,05) (таблиця 3.6). У 40 % хворих основної групи і у 20 % дівчат контрольної групи зустрічалось поєднання двох і більше захворювань.

*Таблиця 3.6*

**Частота та структура екстагенітальної патології**

**у дівчат-підлітківз синдромом дисменореї**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Екстрагенітальна патологія | Основна група | | | Контрольна група( n=46) |
| 1 група  (n=65) | 2 група  (n=46) | 3 група  (n=15) |
| Захворювання зору | 28 (43,07 %) | 12 (26,08 %) | 3 (20 %) | 7 (15,2 %) |
| Захворювання опорно-рухового апарату | 34 (52,3 %) | 14 (30,4 %) | 5 (33,3 %) | 10 (21,7 %) |
| Захворювання ШКТ  та гепато-біліарної системи | 15 (23,07 %) | 21 (45,6 %) | 5 (33,3 %) | 9 (19,5 %) |
| Захворювання сечовидільної системи | 20 (30,7 %) | 27 (58,6 %) | 4 (26,6 %) | 6 (13,04 %) |
| Анемія | 10 (15,3 %) | 10 (21,7 %) | 5 (33,3 %) | 3 (6,52 %) |
| ВСД | 5 (7,69 %) | 9 (19,5 %) | 6 (40 %) | 2 (4,3 %) |
| Мезоденіт | - | 3 (6,5 %) | 1 (6,5 %) | - |
| Цукровий діабет | - | - | 2 (13,3 %) | - |
| Захворювання щитовидної залози | - | 1 (2,17 %) | 3 (20 %) | - |

Частота екстрагенітальної патології у дівчат основної групи значно перевищувала аналогічні показники в контрольній групі дівчат. Найчастіше у пацієнток з 1 групи реєструвалась патологія органів зору та опорно-рухового апарату (у 28 - 43,07 % та 34 - 52,3 % відповідно). Дівчатка 2 групи найчастіше мали захворювання сечовидільної системи (27 – 58,6 %) та ШКТ (21 - 45,6 %). Пацієнтки з тяжкою формою ДМ страждали на патологію обмінно-ендокринної та неврологічної систем (у 5 - 33,33 % та 6 – 40 % відповідно).

**3.2. Особливості фізичного та статевого розвитку у дівчат з синдромом дисменореї**

Вага тіла при народжені дівчаток основної та контрольної груп в середньому дорівнювала до 3500г і була практично однаковою, що і показав результат дисперсійного аналізу (F=0,845; p=0,473). Отже, середні показники фактично не відображали особливостей ваги дівчат при народженні(таблиця 3.7). Однак, коливання ваги при народженні від 1900 до 5800 г спонукали провести індивідуальний аналіз цих показників. Отримано дані, що з дефіцитом маси тіла народились 25,1% дівчат-підлітків, з перевищенням - 8,2%. У контрольній групі маса тіла у більшості обстежених при народженні не відрізнялась від нормальних показників. Індивідуальний аналіз також виявив особливості між групами пацієнток з ДМ(таблиця 3.7).

Так, в 1 групі хворих при легкому ступені синдрому ДМ, коливання маси тіла при народженні були в межах фізіологічних параметрів. У групі з ДМ середнього ступеню, навпаки, з низькою масою тіла народились 26,1 % дівчат, а з перевищенням маси тіла – 23,9 % пацієнток.

Тобто, фактично із 46 хворих другої групи 23 (50 %) дівчат народились з відхиленнями маси тіла від нормальних параметрів, що може бути наслідком акушерських і перинатальних ускладнень у їх матерів, так і в подальшому відображатись на показниках фізичного розвитку в процесі формування репродуктивної системи у цих пацієнток.

Що стосується даних вимірювання параметрів фізичного розвитку хворих з ДМ на момент обстеження, слід зазначити, что середні показники також не відображали його об’єктивного характеру. Вага дівчаток була в середньому однаковою (F=0,280; p=0,840).

*Таблиця 3.7*

**Параметри фізичного розвитку у дівчат-підлітків з дисменореєю**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | 1 група | 2група | 3 група | Контрольна  група | Cт. значущість різниці  (ANOVA) |
| Вага при  народженні | 3201±240  2760÷3650 | 3370±678  1900÷5800 | 3256±268  2600÷3800 | 3382±351  2800÷3600 | F=0,845  p=0,473 |
| Вага | 55,4±7,1  43÷71 | 52,7±6,6  42÷65 | 54,4±7,6  40÷67 | 54,2±11,7  44÷90 | F=0,280  p=0,840 |
| Зріст | 164,9±5,1  157÷175 | 161,5±5,9  150÷172 | 163,2±6,0  150÷170 | 161,5±5,2  148÷171 | F=1,560  p=0,206 |
| ІМТ | 20,4±2,5  16,8÷25,8 | 20,3±2,4  16,3÷25,4 | 20,3±2,4  16,2÷23,5 | 20,7±4,0  16,4÷34,3 | F=0,116  p=0,951 |

Для об’єктивізації показників проводився індивідуальний аналіз із вимірюванням індексу маси тіла (ІМТ), що тісно корелює із загальним вмістом жиру в організмі: ІМТ = маса, кг **/** зріст, м.2 Згідно з класифікацією ВООЗ, ІМТ, менший за 18,5 кг/м2 відповідає недостатній, 18,5 – 24,9 кг/м2 – нормальній, більше або дорівнює 25,0 – надмірній масі тіла, більше ніж 30,0 кг/м2 – ожирінню. Отже, індивідуальний аналіз вимірювання ІМТ встановив у 15 % дівчат 2 групи його значення більше24, а серед дівчат 3 групи зустрічався ІМТ, менший за 18,5 кг/м2 (при масі тіла 40 кг).

Таким чином, об'єктивне обстеження встановило дефіцит маси тіла у 38,3%(40) хворих дівчат основної групи, з них у 1 групі - 23,1%; у 2 групі - 39,1%. Хворі дівчинки з тяжкою формою синдрому ДМ більш ніж в половині випадків (53 %) мали дефіцит маси тіла. Отже, у значної кількості хворих синдром ДМ супроводжується порушеннями фізичного розвитку, що вірогідно відрізнялось від даних в контрольній групі, де у 93% дівчат параметри маси тіла відповідали віковій нормі, - р<0,05).

Аналіз морфотипів хворих з ДМ, що комплексно відображає характер як фізичного, так і статевого розвитку, показав, що морфотип «нормоскелія» виявлено тільки у 42 (35%) обстежених (проти 89,1% в контролі, - р<0,05). У 78(65%) хворих з ДМ зустрічались морфотипи «астенічний», «інфантильний», «брахіскелія», «загальне випередження фізичного та статевого розвитку», частіше в 2 та 3 групах обстежених.

Статевий розвиток обстежених дівчат-підлітків оцінювали за Tanner, Богдановою Е.А. [9, 27]. При оцінці статевого розвитку аналiзували статеву формулу з визначенням рівня розвитку вторинних статевих ознак i характеру менструальної функції (МФ). Вичислювались бал статевого розвитку та бал вторинних статевих ознак [9, 27]. Проводилась морфометрія з визначенням характеру морфотипів, що комплексно відображає характер як фізичного, так і статевого розвитку [9].

Аналіз результатів оцінці статевого розвитку хворих з ДМ показав у більшості з них порушення термінів і темпів статевого дозрівання. Бал статевого розвитку (БСР) частіше був зниженим у співставленні з віковими параметрами за рахунок менструальної функції. Хоча при синдромі ДМ у більшості дівчат, як правило, менструальний цикл був збережений, порушення менструальної функції у вигляді гіперполіменореї, короткочасної оліго-опсоменореї, АМКПП відбувались у 12,5% обстежених.

У 37 дівчат із 120 хворих (30,8%) спостерігалось порушення термінів настання менархе: у 20 (16,6%) було раннє, у 17 (14,2%) – пізніше менархе. В контрольній групі частота раннього і пізнішого менархе була достовірно менше (6,5% та 4,3% відповідно, - р<0,05). Встановлені достовірні відмінності між групами хворих, що вказують на зв'язок часу настання менархе з тяжкістю синдрома ДМ. Так, найвища частота раннього менархе виявлена у дівчат з тяжкою формою ДМ (40%).

Таким чином, обстежені дівчатка з синдромом ДМ мали патологічний перебіг пубертату, що характеризувався порушеннями фізичного і статевого розвитку. Більшість з них були пацієнтки з середньою та тяжкою формою захворювання.

**3.3. Клінічний перебіг первинної дисменореї у дівчат-підлітків**

Аналізуючи умови виникнення захворювання, встановили, що кожна третя хвора дівчинка з легкою формою ДМ була виявлена при проведенні профілактичних оглядів (31 % випадків). Пацієнтки 2 та 3 груп, як правило, звертались за медичною допомогою, та пред’являли скарги (в 79 % та 100 % випадків відповідно). У всіх хворих дівчат від початку менструації до виникнення скарг пройшло від 3-6 міс до 1 року. Встановлено, що дисменорея може виникати з менархе, але її частота збільшується через 1-3 роки від початку менструації з початком овуляції. Обстежені дівчатка найбільш часто скаржились на біль у нижній частині живота, часто з поширенням на нижню частину спини та верхню частину стегон, слабкість, головну біль, нудоту, блювоту, зміну серцевого ритму. Іноді відзначалось підвищення температури тіла, діарея, тривога (таблиця 3.8).

У хворих з тяжкою формою ДМ частіше зустрічались болі в серці та серцебиття, загальна слабкість і запаморочення, кишкові кольки та частіше сечовипускання. На біль у нижній частині живота скаржились усі хворі дівчатка з основної групи. Слабкість, головний біль, запаморочення реєструвались у більшості хворих із 2 та 3 груп. У 20 (43,4 %) дівчат із 2 та 11 (73,3 %) із 3 груп були скарги на нудоту та блювання. При наявності тяжкої форми ДМ кожна третя пацієнтка пред’являла скарги на біль у серці, серцебиття, майже половина мала кишкові кольки, 10 дівчат скаржились на частіше сечовипускання, 20 % обстежених пацієнток 3 групи мали одноразову втрату свідомості (таблиця 3.8).

*Таблиця 3.8*

**Характер скарг у хворих на дисменорею**

**при первинному обстеженні**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Скарги хворих з первинною дисменореєю | Основна група | | |
| 1група (n=65) | 2група (n=46) | 3група (n=15) |
| Біль у нижній частині живота | 65(100%) | 46(100%) | 15(100%) |
| Слабкість | 3 (4,6 %) | 36(78,2%) | 15(100%) |
| Головний біль, запаморочення | 2(3,07%) | 40 (86,9 %) | 12 (80 %) |
| Нудота, блювота | - | 20 (43,4%) | 11(73,3%) |
| Біль у серці, серцебиття | - | - | 5(33,3%) |
| Кишкові коліки | - | - | 7 (46,6 %) |
| Прискорене сечовипускання | - | - | 10(66,6%) |
| Втрата свідомості | - | - | 3 (20 %) |
| Свербіння шкіри | - | - | 1 (6,66 %) |

Об'єктивне обстеження гінекологічного статусу встановило, що при ректоабдомінальному/піхвовому гінекологічному дослідженні встановлені розміри матки та яєчників у хворих 1 групи з ДМ, як правило, відповідали таким у дівчат контрольної групи. У значної кількості пацієнток 2 та у всіх дівчат 3 групи виявлено збільшення розмірів матки у порівнянні з обстеженими контрольної групи. Збільшення розмірів яєчників спостерігалось у хворих, часто за рахунок ретенційних утворень.

Статеві стосунки мали 18,3% хворих і 19,5% однолітків контрольної групи. Аналіз термінів початку статевого життя достовірних розбіжностей в групах не виявив. Середній вік статевого дебюту коливався в межах 15 років 8 місяців - 16 років 7 місяців і не залежав від наявності синдрому ДМ.

Методи контрацепції використовували лише 5 і 7 дівчат основної і контрольної груп, відповідно. Як правило, це були бар’єрний(використання презервативу), температурнийметод. Тільки 2 дівчини старшого віку із контрольної групи використовували гормональні комбіновані контрацептиви з метою запобігання непланованої вагітності.

В процесі дослідження встановлено, що обстежені дівчата мали в анамнезі гінекологічну патологію (таблиця 3.9).

*Таблиця 3.9*

**Структура гінекологічної патології у обстежених дівчатв анамнезі**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Гінекологічна патологія | Основна група | | | Контрольна група (n=46) |
| 1група (n=65) | 2 група (n=46) | 3група (n=15) |
| Запальні захворювання придатків матки | - | 1 (2,17 %) | 1 (6,66 %) | - |
| Вульвовагінит | 5 (7,69 %) | 9 (19,5 %) | 4 (26,6 %) | 5 (10,8 %) |
| Ретенційні кісти яєчників | - | 3 (6,5 %) | 5 (33,33 %) | - |

Аналізуючи дані, приведені в таблиці 3.9, слід зазначити, що у обстежених дівчат 2 та 3 груп встановлені хронічні запальні процеси зовнішніх статевих органів. Частіше зустрічались вульвовагініти (у 19,5 % у хворих 2 групи і у 26,6 % випадків пацієнток 3 групи). Кісти яєчників вірогідно частіше зустрічались серед дівчат 3 групи у порівнянні не тільки з дівчатками з контрольної групи, но і з хворими 1та 2 груп. У підлітків контрольної групи запальні процеси зовнішніх статевих органів (вульвовагініти) виявлялись у препубертаті у 10,8 % обстежених (р<0,05, - у порівнянні з хворими 3 групи).

**3.4. Результати клініко-лабораторних, біохімічних методів обстеження підлітків з первинною дисменореєю**

Результати визначення клінічних аналізів крові встановили наявність значної частоти анемії у хворих основної групи, ступінь якої залежала від тяжкості синдрому ДМ: у дівчат з легкою формою захворювання анемія зустрічалась в 15,3% випадків, як правило, 1 ступеню (Hb=101,5±7,4 г/л). У пацієнток 2 групи при ДМ середнього ступеня анемія визначена у 21,7% дівчат (в 15,2 % випадків - I ступінь анемії, в 6,5 % - 2 ступінь, з показниками Hb=91,5±5,2 г/л). У хворих з тяжкою формою ДМ анемія встановлена у 33,3% випадків. Зазвичай, це була залізодефіцитна анемія. Найнижчий рівень гемоглобіну крові у пацієнток з ДМ (72,1±6,8 г/л) встановлено в 3 групі. Рівень гемоглобіну у дівчат контрольної групи не виходив за межи референтних значень і становив в середньому 131,6±5,9 г/л. При аналізі розгорнутої гемограми практично всі інші показники: еритроцити, лейкоцити, моноцити, тромбоцити, за винятком ШОЕ(F=4,484; p=0,006) і кольорового показника(F=7,182; p=0,001), знаходились в межах референтних значень. ШОЕ був вірогідно більшим, а кольоровий показник – меншим у хворих у порівнянні з групою контролю.

Результати біохімічного обстеження дівчат з ДМ показали, що більшість біохімічних показників знаходились у межах референтних значень.

Були виявлені статистично значущі різниці (F=4,409; p=0,006) щодо вмісту сечовини в біохімічному аналізі крові. Максимальний рівень спостерігали в 2 та 3 групах (4,8±0,9) ммоль/л. У 1 та контрольній групах рівень був статистично значуще (α=0,05) меншим (таблиця 3.10; 3.11).

Враховуючи наявність залізодефіцитної анемії у хворих з ДМ, ступінь тяжкості якої збільшувався у відповідності до зростання ступеня тяжкості клінічних проявів синдрому первинної ДМ, зменшення кількості загального білка у хворих з ДМ цілком виправдана.

*Таблиця 3.10*

**Середні дані біохімічних показників крові**

**хворих з синдромом дисменореї**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | 1 група  хворих з ДМ | 2 група  хворих з ДМ | 3 група  хворих з ДМ | Контроль-на група | Ст.значущість різниці (ANOVA) |
| Білірубін загальний | 12,6±6,5  4,5÷33,2 | 11,4±4,7  4,5÷25,2 | 11,3±4,4  4,5÷21,0 | 13,6±4,8  7,8÷25,2 | F=0,886  p=0,452 |
| АлAT | 0,25±0,15  0,10÷0,78 | 0,31±0,25  0,04÷1,40 | 0,30±0,21  0,10÷0,88 | 0,21±0,09  0,10÷0,45 | F=1,207  p=0,312 |
| AcAт | 0,24±0,14  0,10÷0,57 | 0,53±1,10  0,10÷6,33 | 0,26±0,18  0,10÷0,69 | 0,20±0,09  0,10÷0,47 | F=1,282  p=0,286 |
| Тимолова проба | 3,35±2,41  0,40÷11,10 | 2,59±1,52  0,50÷6,67 | 3,47±2,34  1,15÷8,30 | 3,05±1,31  1,10÷5,10 | F=1,014  p=0,391 |
| Сечовина  ммоль/л | 4,2±1,0  2,9÷5,6 | 4,8±0,9  3,3÷6,3 | 4,8±0,9  3,2÷6,2 | 4,0±0,8  2,4÷6,1 | F=4,409  p=0,006 |
| Креатинін | 0,066±0,011  0,038÷0,089 | 0,114±0,180  0,042÷0,760 | 0,067±0,013  0,044÷0,088 | 0,060±0,009  0,038÷0,070 | F=1,278  p=0,288 |
| Білок загальний | 69,3±6,4  57,7÷83,3 | 68,0±4,5  62,4÷80,4 | 66,6±3,4  62,4÷74,4 | 71,1±7,2  57,6÷80,4 | F=2,550  p=0,011 |
| Альбуміни | 55,9±5,8  42,7÷66,8 | 55,4±6,7  46,0÷68,6 | 55,5±6,5  42,7÷64,5 | 55,8±5,0  48,8÷66,8 | F=0,024  p=0,995 |

*Таблиця 3.11*

**Розподіл рівня сечовини у хворих (дисперсійний тест ANOVA, апостеріорний тест Дункана)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Групи обстежених з ДМ  (1, 2, 3) і контроль | Підгрупи (α=0,05) | |
| 1 | 2 |
| 2 (n=28) | 4,81 |  |
| 3 (n=15) | 4,84 |  |
| 1 (n=20) |  | 4,21 |
| Контрольна група (n=18) |  | 4,04 |

Можливо, з цим пов'язане і достовірне підвищення рівня сечовини у хворих на ДМ у порівнянні з аналогічним показником контрольної групи. Сечовина - один з кінцевих продуктів білкового метаболізму, що містить азот. Вона продукується в печінці, переноситься кров'ю в нирки, там фільтрується через судинний клубочок, а потім виділяється. Метаболізований азот знаходиться в організмі у вигляді аміаку, виробленого із залишків розпаду і переробки білків. Аміак у печінці, з'єднуючись з вуглекислим газом, утворює сечовину. Швидке руйнування білків піднімає рівень сечовини в крові. Кількість виділеної сечовини знаходиться в прямій залежності від рівня споживаного людиною білка, причинами підвищення сечовини в крові є гарячкові стану, ускладнення діабету, посилена гормональна функція надниркових залоз.

Отже, відносне зниження рівня загального білка і підвищення рівня сечовини в сироватці крові у значної кількості дівчат з ДМ у порівнянні з контрольною групою можна пояснити наявністю екстрагенітальної патології, зокрема анемії, що поглиблює порушення пубертатогенезу у обстежених хворих. Що стосується інших біохімічних показників, то рівні АлAT, АсAT, білірубіну, креатиніну, тимолової проби у хворих дівчат з синдромом первинної дисменореї достовірно не відрізнялись від аналогічних показників у дівчат контрольної групи.

**3.5. Ультразвукова характеристика жіночої статевої системи у дівчат із синдромом дисменореї**

За даними, отриманими при проведенні ехосонографії, у хворих з синдромом первинної ДМ виявлені значні патологічні зміни щодо аналогічних показників у дівчаток-підлітків контрольної групи, причому патологічні зміни ультразвукових параметрів корелювали зі ступенем тяжкості дисменореї. Так, якщо в групі хворих з легкою формою ДМ збільшення розмірів матки при УЗД зазначалося лише у 9 із 65 (13,8%) пацієнток, то у дівчат з ДМ середнього ступеня тяжкостізбільшення розмірів матки при УЗД становило 71,7 (p<0,02), а у хворих з важкою формою ДМ ехосонографічне обстеження підтвердило дані гінекологічного обстеження щодо збільшення розмірів матки у 100% випадків (p<0,001). Результати ультразвукового вимірювання розмірів матки і яєчників у хворих і дівчат контрольної групи представлені в таблиці 3.12.

Статистичний аналіз УЗД параметрів матки та яєчників показав, що розміри, визначені при дослідженні, вірогідно відрізняються в групах хворих у порівнянні з даними контрольної групи. Так довжина, сагітальний розмір та ширина матки у хворих 3 групи мали вірогідно більший розмір, ніж в інших групах, що також підтверджено апостеріорним тестом Дункана (α=0,05)(таблиця 3.12).

Аналіз УЗД параметрів розмірів яєчників показав, що найменші розміри серед обстежених підлітків, аналогічні популяційним, спостерігались в контрольній групі. Довжина і ширина правого та лівого яєчників у дівчаток контрольної групи статистично значуще (α=0,05) відрізнялась за відповідними розмірами від основних груп хворих. У пацієнток з ДМ збільшення розмірів яєчників встановлено у 58,7 % дівчат 1 групи, у 86,7 % пацієнток 2 групи, і у більшості дівчат 3 групи, за рахунок чого розміри яєчників - довжина та ширина в середньому по групам достовірно перевищували контрольні дані. Структура яєчників була частіше мультифолікулярною. У 60 % пацієнток основної групи спостерігалось збільшення обох яєчників (таблиця 3.12).

*Таблиця 3.12*

**Середні дані ультразвукового дослідження матки та яєчників у групахобстежених дівчат-підлітків**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ультразвукові параметри | 1група  (n=65) | 2 група  (n=46) | 3 група  (n=15) | Контрольна  група  (n=36) | Cт. значущість різниці  (ANOVA) |
| Довжина матки | 48,6±4,8  34÷59 | 49,9±5,2  35÷59 | 51,4±3,7  42÷58 | 46,8±3,9  37÷55 | F=2,655  p=0,052 |
| Сагітальний розмір  матки | 28,7±2,6  26÷29 | 30,0±2,2  26÷37 | 33,1±3,1  26÷44 | 26,7±3,0  24÷36 | F=2,877  p=0,040 |
| Ширина матки | 39,1±3,0  32÷48 | 44,4±3,2  24÷56 | 46,0±2,6  31÷57 | 36,6±2,7  29÷41 | F=6,849  p=0,001 |
| Довжина правого  яєчника | 40,2±2,7  29÷45 | 43,7±7,9  27÷58 | 46,8±4,9  32÷58 | 27,8±2,2  24÷34 | F=70,143  p=0,001 |
| Ширина правого  яєчника | 26,3±2,8  22÷31 | 28,1±1,6  21÷34 | 30,2±1,9  22÷43 | 18,6±2,1  15÷26 | F=102,654  p=0,001 |
| Довжина лівого  яєчника | 36,3±3,6  21÷42 | 38,3±2,9  26÷49 | 45,1±4,5  25÷52 | 27,4±2,5  22÷35 | F=13,091  p=0,001 |
| Ширина лівого  яєчника | 27,3±7,9  16÷49 | 28,6±6,8  18÷39 | 29,1±7,2  19÷41 | 19,7±2,2  16÷26 | F=15,404  p=0,001 |

У хворих 2 і 3 груп визначалася гіперплазія ендометрія (80,4%і 93,3 % по групах, відповідно), Ехографічно ендометрій характеризувався потовщенням, підвищенням ехогенності з гетерогенною структурою, за рахунок дрібних анехогенних включень (діаметром до 2-3 мм) (Рис. 3.1; 3.2).

Ретенційні утворення в одному з яєчників розмірами від 30 до 50 мм визначалися у 16,4 % хворих з ДМ, що не було виявлено в жодному випадку при обстеженні дівчат контрольної групи (Рис.3.3, 3.4).

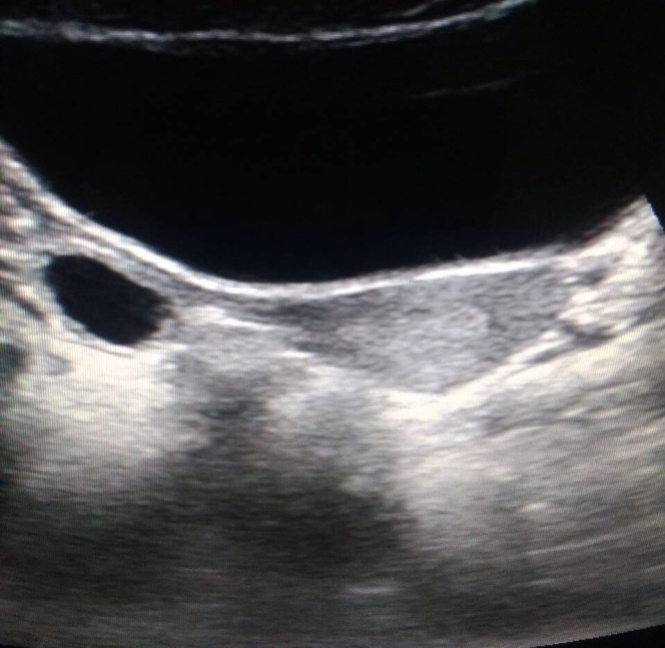


Рис. 3.1.Ретенційне утворення правого яєчника і гіперплазія ендометрію у хворої М.,14 р.з ДМ середнього ступеня на фоні хронічного тонзиліту (трансабдомінальне дослідження)



Рис. 3.2. Гіперплазія ендометрія і ретенційна кіста лівого яєчника у хворої К., 15 р. з тяжкою формою ДМ на тлі вегетативної дисфункції з вазо-вегетативними пароксизмами (трансабдомінальне сканування)

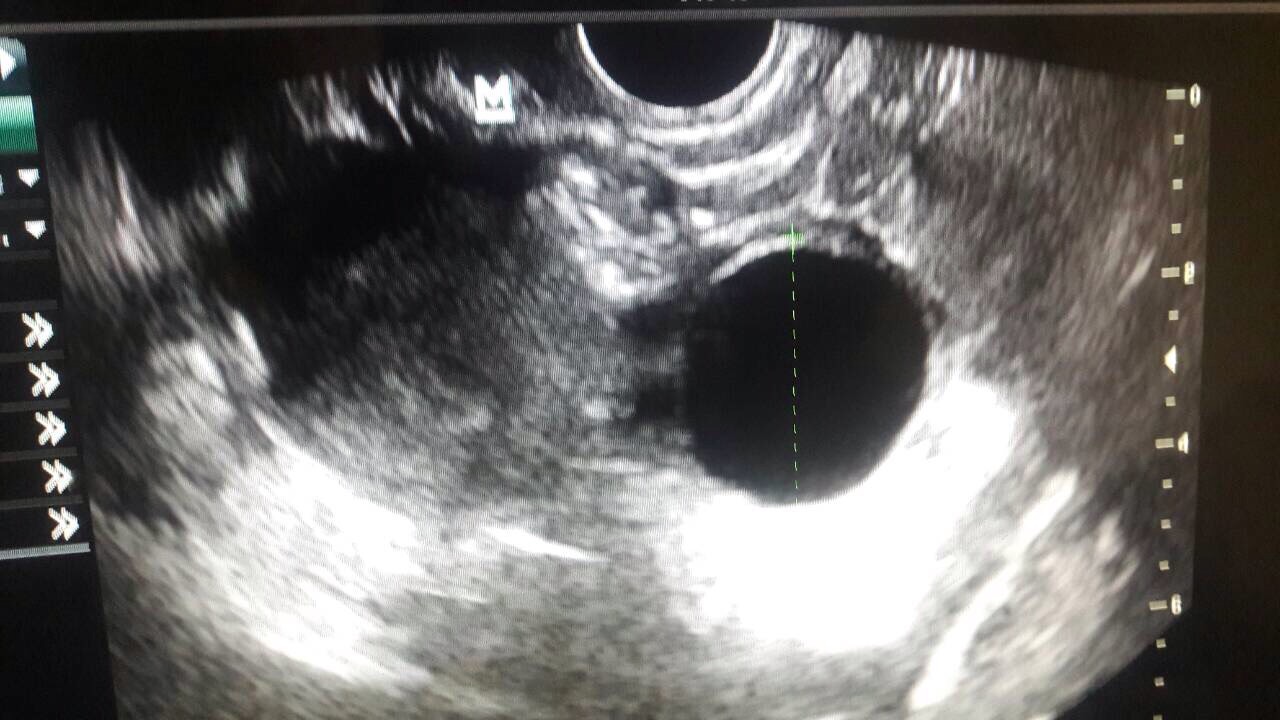


Рис. 3.3. Ретенційна кіста лівого яєчника, збільшення матки у хворої Ш., 17 р. з тяжкою ДМ на фоні хронічного пієлонефриту (трансвагінальне сканування)



Рис. 3.4. Збільшення розмірів матки, гіперплазія ендометрію, двобічне збільшення розмірів яєчників, ретенційна кіста лівого яєчника у хворої Е.,16 р. з тяжкою формою ДМ на фоні неврологічної патології (віддалені наслідки закритоъ черепно-мозкової травми, хронічного гастриту (трансабдомінальне сканування)

Останні роки в ультразвуковій практиці активно використовується методологія оцінювання гемодинаміки внутрішніх статевих органів за допомогою кольорового доплерівського картування (КДК) і доплерографії (Д).Кольорове доплерівське картування - це ультразвукова технологія візуалізації кровотоку, заснована на реєстрації швидкості руху крові, кодування їх різними кольорами і накладання отриманої картини на двомірне чорно - біле зображення об'єкта, який обстежується. Широкий інтерес до використання цих методів обстеження для вивчення функціональних змін, які відбуваються в організмі жінки протягом менструального циклу, обумовлений, в першу чергу, тим, що фолікул, а надалі- жовте тіло в яєчнику і ендометрій в матц, і є областями, де відбувається регулярний фізіологічний ангіогенез. Ультразвукові доплерівські методи є ефективними методами неінвазивного дослідження внутрішніх статевих органів, що має важливе значення при обстеженні пацієнток підліткового віку. Використання цього методу обстеження дозволяє вимірювати кровотік в судинах, оцінити тип кровотоку і його швидкість. Таким чином, доплерівське дослідження допомагає виявити порушення кровообігу в органах і отримати уявлення про кількісні показники кровотоку.

Цей метод дослідження дозволяє виміряти кровотік в судині, розділяючи його по швидкості, що дає можливість оцінити тип кровотоку і його швидкість. Таким чином, є можливість виявити порушення кровопостачання в органах та отримати уявлення про кількісны показники кровотоку, до яких відносяться: пікова систолічна швидкість кровотоку, максимальна кінцева швидкість кровотоку, індекс периферичного опору (резистентності - ІР), індекс пульсації (ПІ), систоло-діастоличне співвідношення, час та індекс прискорення.

Індекс резистентності – це співвідношення різниці пікових систолічних та діастолічних швидкостей до максимальній пікової діастолічної швидкості:

Індекс пульсації - це співвідношення різниці пікових систолічних та діастолічних швидкостей до усередненої по часу максимальній швидкості:

Показанням для проведення доплерографії в нашому дослідженні стало те, що внутрішні статеві органи мають активну васкуляризацію. В роботі проведено зазначені обстеження у пацієнток з синдромом ДМ і зіставлено отримані показники з показниками обстеження дівчат контрольної групи. Проводилось обстеження маткових артерій. Аналіз отриманих даних показав, що візуалізація судин внутрішніх статевих органів у обстежених підлітків залежала від ступеня вираженості дисменореї. При обстеженні маткових артерій за допомогою КДК виражених розбіжностей між даними у пацієнток з синдромом ДМ легкого ступеня і здорових дівчат не було виявлено. В колірних доплерівьких режимах визначалися судинні сигнали в товщі ендометрію і посилений кровотік в базальних артеріях. Зміни доплерографічних індексів – ПІ та ІР, визначені у 30% хворих 2 групи і у 93,3% пацієнток 3 групи при наявності гіперплазії ендометрію.

Таким чином, результати, викладені в 3 розділі показали, що у дівчат-підлітків синдром дисменореї різного ступеня тяжкості визиває серйозні порушення перебігу періоду статевого дозрівання, що поглиблюються із підвищенням ступеня тяжкості больового синдрому. Стан пацієнток характеризується наявністю екстрагенітальної патології, негативним преморбідним фоном, обтяженою спадковістю щодо розладів репродуктивного здоров'я, порушенням фізичного і статевого розвитку, клініко-лабораторними зсувами, супроводжується скаргами, відповідними до тяжкості клінічного перебігу синдрому. Ультразвукове обстеження з використанням КДК доводить значні відмінності ехографічної картини у хворих на ДМ проти показників у контрольній групі. Встановлено достовірне збільшення матки, яєчників, індексів судинного опору, наявність ретенційних утворень та гіперплазії ендометрію.

**РОЗДІЛ 4**

**. Характеристика ендокринного стану жіночої репродуктивної системи в залежності від форми, характеру дисменореї та ступеня її тяжкості у хворих пубертатного віку**

**4.1 Гормональний профіль організму дівчат-підлітків із синдромом ДМ та екстрагенітальною патологією**

У відповідності до мети та завдань дисертаційного дослідження, в роботі проведено вивчення ендокринного стану організму хворих з синдромом первинної дисменореї.

Вивчення гонадотропної функції гіпофізу у пацієнток з ДМ проводилось на підставі визначення гонадотропних гормонів: ЛГ, ФСГ, ПРЛ.

Оцінка функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-гонадних зв’язків при синдромі ДМ встановила їх серйозні зсуви у значної кількості обстежених дівчат-підлітків. Порушення гонадотропної функції гіпофізу встановлено у 40 % хворих за рахунок підвищення індексу ЛГ/ФСГ.

Аналіз вмісту ЛГ показав, що його концентрація у крові хворих на ДМ легкого ступеню значуще не відрізнялась від показників дівчат контрольної групи. У хворих 2 (8,8±3,2) мЕд/мл та 3 груп (9,9±2,1) мЕд/мл його вміст збільшувався, без вірогідної різниці між групами (F=1,009; p=0,394), але статистично значуще відповідно групи контролю (4,6±1,2 МО/мл)(F=4,139; p=0,059) (таблиця 4.1).

Вміст ФСГ на момент дослідження у дівчаток контрольної групи (4,8±1,9) МЕ/мл) був статистично значущо меншим ніж у групах хворих з ДМ (F=3,950; p=0,012). Зі збільшенням ступеню тяжкості дисменореї його вміст збільшувався, - найнижчий був у хворих 1 групи, (5,8±2,5) МЕ/мл, і зростав зі збільшенням тяжкості ДМ :в 2 групі – 6,7±3,0МЕ/мл, в 3 групі – 7,7±3,2 МЕ/мл.

Аналіз вмісту пролактину не встановив суттєвої різниці між групами (F=0,805; p=0,495). Виявлене незначне збільшення його рівня у 2 групі хворих.

*Таблиця 4.1*

**Середні значення вмісту гонадотропних і стероїдних гормонів у дівчат-підлітків з синдромом первинної дисменореї**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Гормональні показники | 1 група  хворих з ДМ | 2 група  хворих з ДМ | 3 група  хворих з ДМ | Контрольна група | Ст.значущість (різниці  ANOVA) |
| ФСГ  (МО/л) | 5,8±2,5  2,4÷12,3 | 6,7±3,0  2,5÷13,7 | 7,7±3,2  4,4÷14,2 | 4,8±1,9  2,5÷11,5 | F=3,950  p=0,012 |
| ЛГ  (МО/л) | 4,7±4,9  1,5÷19,8 | 8,8±3,2  2,3÷19,0 | 9,9±2,1  1,4÷19,8 | 4,6±1,2  4,6÷5,9 | F=4,139  p=0,059 |
| Пролактин  (МО/л) | 322,5±82,7  140,0÷474,0 | 362,5±143,3  180,0÷714,0 | 327,3±93,4  148,6÷445,0 | 315,9±84,  210,0÷565,0 | F=0,805  p=0,495 |
| Екстрадіол  (пг/мл) | 97,7±69,7  26,0÷218,0 | 95,5±55,2  2,5÷186,0 | 117,6±55,8  42,8÷218,0 | 124,5±35,2  45,0÷185,0 | F=1,315  p=0,278 |
| Кортизол  (нмоль/л) | 327,9±46,1  240,0÷384,0 | 385,9±169,0  235,0÷795,0 | 478,0±96,9  270,0÷513,2 | 260,6±33,6  210,0÷330,0 | F=4,157  p=0,012 |
| Тестостерон  (нмоль/л) | 2,3±0,5  1,7÷3,1 | 2,6±0,7  1,600÷3,8 | 2,3±0,9  0,3÷3,7 | 1,9±0,6  1,1÷3,4 | F=3,237  p=0,029 |

Аналіз вмісту середніх показників Е2 не виявив значущої різниці його рівня у групах, що досліджувались. Максимальний середній рівень було визначено в контрольній групі (124,5±35,2) пг/мл, трохи менший вміст визначали в 3 групі (117,6±55,8) пг/мл, в 1 та 2 групах рівень Е2 в середньому не перевищував 100 пг/мл.

Однак, гормональна функція яєчників у хворих з ДМ мала суттєві особливості. Індивідуальний аналіз концентрації Е2 встановив її підвищення у 30 % хворих 2 і 3 груп з гіперплазією ендометрія на фоні відносного зниження рівня прогестерону, хоча середній рівень Е2 складав 117,6±55,8 пг/мл при максимальному значенні тестостерону у хворих 3 групи - 2,6 нмоль/л (проти 1,9±0,6 нмоль/л в контрольній групі).

Концентрація прогестерону в сироватці крові у дівчат контрольної групи становила всередньому 5,64±0,6 нмоль/л. У хворих 1, 2, 3 груп середній рівень гормону коливався у межах референтних значень і складав 4,23±0,74; 5,95±1,3 та 6,31±1,9 нмоль/л, відповідно за групами.

Найнижчий середній по групі рівень кортизолу відмічався в контрольній групі (260,6±33,6) нмоль/л, статистично близьким був середній рівень кортизолу у хворих 1 групи (327,9±46,1) нмоль/л. Підвищений рівень кортизолу визначався у дівчат 2 і 3 груп особливо при ІМТ≥20, за рахунок чого середні значення гормону в цих групах були статистично значуще вище, ніж в контрольній групі (385,9±69,0 та 478,0±96,9 відповідно у 2 і 3 групах, проти 260,6±33,6 нмоль/л у контролі)(F=4,157; p=0,012). Це можна пояснити наявністю адаптаційно-пристосувальної реакції відповіді на хронічний больовий стрес.Треба відмітити, що у 1 дівчинки 2 групи рівень К дорівнював 795,0 нмоль/л, це була пацієнтка 2 групи з надлишковою вагою тіла (ІМТ=23,7) і психоемоційними розладами на фоні хронічного психоемоційного стресу.

*Таблиця 4.2*

**Розподіл рівня кортизолу між групами (дисперсійний аналіз, апостеріорний тест Дункана (α=0,05)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Групи | Гомогенні підгрупи (α=0,05) | |
| 1 | 2 |
| Контрольна група (n=19) | 260,6 |  |
| I (n=29) | 327,9 |  |
| IIІ (n=12) |  | 478,0 |
| II (n=20) |  | 385,9 |

Аналіз вмісту тестостерону показав аналогічну попереднім даним картину, тобто, найменший рівень спостерігали в контрольній групі (1,9±0,6) нмоль/л, середній по групам вміст тестостерону в групах хворих з ДМ статистично значуще перевищував контрольні показники(табллиці 4.1; 4.3)

*Таблиця 4.3*

**Розподіл рівня тестесторону між групами**

**(дисперсійний аналіз, апостеріорний тест Дункана (α=0,05)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Групи | Гомогенні підгрупи (α=0,05) | |
| 1 | 2 |
| Контрольна група (n=19) | 1,9 |  |
| IІІ (n=12) |  | 2, 3 |
| I (n=29) |  | 2,3 |
| II (n=20) |  | 2,6 |

**4.2 Побудова алгоритму прогнозу порушень пубертатогенезу у дівчат-підлітків з синдромом дисменореї**

У відповідності до мети і завдань роботи, враховуючи можливість патологічного перебігу пубертату під час захворювання на синдром ДМ, проведено дискримінантний аналіз з метою прогнозування виникнення тяжких форм дисменореї у гінекологічних хворих підліткового віку з цією патологією.

Для проведення дискримінантного аналізу, щодо прогнозування виникнення тяжких форм синдрому первинної дисменореї, в якості класифікаційних ознак було проаналізован 68 анамнестичних, клінічних, лабораторних, інструментальних ознак. Дискримінантний аналіз хворих на первинну дисменореюбуло проведено за ознаками, які мають взаємну кореляцію з анамнестичними клінічними та гормональними ознаками (p<0.05). До моделі включені найбільш значущі кореляційні ознаки, при цьому обрано більш стабільні показники, такі як дані сонографічних досліджень органів малого тазу.

За попередніми даними було доведено, що розміри матки та яєчників у дівчат 2 та 3 груп з ДМ мало відрізнялися між собою, але помітно відрізнялися від І групи. У зв’язку з цим, було проведенокласифікаційнийаналіз методом найближчих сусідів, який дозволив наочніше показати розкид розмірів органів малого тазу у хворих. Метод найближчих сусідів є додатковим і дозволяє проаналізувати відстань майже між кожним дослідженим об’єктом до найближчого оточення. Отже за допомогою цього метода аналізувати можна не тільки загальний розкид значень по групах, але й їх перетин (рис. 4.1).



Рис. 4.1. Приклад класифікаційного аналізу методом найближчих сусідів. Діаграма представляє розкид точок розмірів УЗД матки (довжина, сагітальнийрозмір та ширина).

Обрана точка з 1 групи показує, що найближчими є 2 об’єкти з 1 групи та 1 об’єкт з 3 групи. На інших трьох діаграмах показані вибрані розміри та найближчі до неї. Проаналізувавши розкид точок, дійшли висновку, що дані УЗД для 2 та 3 груп згруповані ближче один до одного, а точки для 1 групи розташовані нібито на зовнішній стороні. Тому ми вважали доцільніше провести класифікаційний аналіз, розподіливши 1 та інші групи. А потім вже вивести дискримінантне рівняння для розподілу 2 та 3 груп.

При проведенні дискримінантного аналізу використовувавсяметод покрокового відбору методом відстані Махаланобліса, тобто вилучення з рівняння елементів до отримання рівняння з найбільшою статистичною значущістю, F значення у межах від 3,84 до 2,71, що відповідає значущості р від 0,05 до 0,1. Всі параметриза межами цього інтервалу вилучаються з рівняння. Результати зведені в таблиці 4.4.

*Таблиця 4.4*

**Результат дисперсійного аналізу класифікації 1 та об’єднання 2 і 3 груп**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Крок | | Змінні в аналізі | | Власні значення | | Лямбда Уилкса | | |
| Толерантність | F виключення | Власнезначення | % поясненої дисперсії | Лямбда  Уилкса | 2 | р |
| 2 | Довжина  матки | 0,814 | 9,032 | 0,186 | 100,0 | 0,843 | 11,603 | 0,003 |
| Ширина матки | 0,814 | 8,149 |

Проведений дискримінантний аналіз виявив два параметри для класифікації легкої та більш важких форм дисменорєї – довжина матки та її ширина. Рівень толерантності цих параметрів високий – 0,814, що значно перевищує допустимий рівень 0,1; F-рівень також високий. Отримане рівняння пояснює 100 відсотків вибірки, статистична значущість рівняння – 0,003. Нормовані коефіцієнти канонічної дискримінантної функції:

Довжина матки = 0,958; ширина матки = -0,915.

Функції в цитроїдах груп: для І групи -0,595, для 2 та 3 – 0,304.

Тобто при негативному значенні передбачаєтсялегка форма дисменорєї, а при позитивному – більш важкі форми захворювання.

Для подальшого продовження дискримінантного аналізуіз формуванням класифікаційного рівняння для 2 та 3 груп залучено анамнестичні і лабораторні ознаки хворих.

Попередній аналіз показав, що у хворих з легкою формою дисменореї, крім болі у нижній частини живота, яка є обов’язковою ознакою дисменореї, інші ознаки зустрічаються у поодиноких випадках, тоді як у дівчаток з 2 та 3 груп кількість ознак збільшується.

Проведений дискримінантий аналіз дозволив створити рівняння, яке допомагає розділити 2 та 3форми захворювання. Дані рівняння наведені в табл. 4.5

*Таблиця 4.5*

**Результат дисперсійного аналізу класифікації 2 та 3 груп**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Крок | | Змінні в аналізі | | Власні значення | | Лямбда Уилкса | | |
| Толерантність | F  виключення | власне  значення | % поясненої дисперсії | Лямбда  Уилкса | 2 | р |
| 3 | Прискорене сечовипускання | 0,984 | 36,583 | 2,550a | 100,0 | 0,282 | 55,113 | 0,001 |
| Біль у серці та тахікардія | 0,903 | 12,659 |
| Кишкові кольки | 0,916 | 8,740 |

Отримане дискримінантне рівняння пояснює 100 % вибірки та має дуже високу статистичну значущість – 0,001. Якість отриманих коефіцієнтів рівняння – висока (>0.9). Нормовані коефіцієнти канонічної дискримінантної функції:прискорене сечовипускання = 0,807; біль у серці та тахікардія = 0,592; кишкові кольки = 0,507. Функції в цитроїдах груп: для 2 групи –

(-1,123), для 3 групи – 2,175. Тобто, при негативномузначенні прогнозується середня форма дисменорєї, а при позитивному – тяжка форма синдрому ДМ.

Отже, алгоритм класифікації стадій дисменореї виглядає наступним чином: за даними УЗД прогнозується легка чи середня і важка стадіїзахворювання, за додатковими ознаками виділяються ступені тяжкості дисменореї.

Таким чином, встановлено, що для негативного прогнозу щодо виникнення рецидивів і більш тяжких форм захворювання найбільше навантаження мали такі кореляційні ознаки: народження з відхиленнями від нормальної маси тіла, акушерська та гінекологічна патологія у матерів, несприятливий преморбідний фон, наявність екстрагенітальної патології, вазовегетативних проявів (із болем в області серця, тахікардією, частим сечовипусканням, кишковими кольками), порушення менструальної функції, збільшення довжини і ширини розмірів матки, наявність ретенційного утворення яєчників, підвищення рівнів ПГF2α, ЕТ-1, ІЛ-1, ФНП-α, кортизолу, ФСГ, зниження ПРГ. Визначення присутності прогностично негативних ознак при первинному огляді у пацієнток із ДМ, дає можливість створення індивідуального прогнозущодо виникнення рецидивів і більш тяжких форм захворювання з ймовірністю 73,12% на початку діагностики захворювання, що сприятиме вибору більш адекватної комплексної терапії.

Результати дослідження, викладені в даному розділі, свідчать про виражені особливості ендокринного стану організму дівчат-підлітків з первинноюдисменореєю. Встановлені порушення гонадотропної функції гіпофізу, стероїдсинтезуючої функції організму, що обумовлені підвищенням індексу ЛГ/ФСГ, підвищенням рівня Е2 у пацієнток з гіперплазією ендометрію, підвищенням концентрації кортизолу у сироватці крові на фоні збільшення ІМТ, що може вважатися адаптаційно-пристосувальною реакцією на больовий синдром при первинній дисменореї. Викладені в розділі результати проведення дискримінантного аналізу дозволяють прогнозувати наявність різних форм дисменореї та тяжкість захворювання.

В процесі проведення класифікаційного аналізу найбільш суттєвими ознаками щодо прогнозування появи тяжких форм ДМ виявились анамнестичні, клінічні, ехографічні та лабораторні ознаки.

**РОЗДІЛ 5**

**ОСОБЛИВОСТІ ДЕЯКИХ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ЛАНОК ФОРМУВАННЯ ПЕРВИННОЇ ДИСМЕНОРЕЇ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ З ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

**5.1 Імунологічна характеристика пацієнток з первинною дисменореєю**

У відповідності до мети і завдань роботи, в дисертації проведено вивчення ролі ряду імунологічних показників організму для з'ясування деякіх важливих патогенетичних ланок формування синдрому первинної дисменореї у періоді статевого дозрівання. У зв’язку з цим, визначались інтерлейкіни, які відіграють важливу роль в імунологічній характеристиці організму жінки.

В останні роки вивчення ролі цитокінів в патогенезі широкого кола захворювань визначило пріоритети їх дослідження при різній патології. У клінічній практиці дослідження цитокінового статусу дозволяє прогнозувати характер перебігу захворювання, об'єктивно оцінити ефективність лікування[90, 101, 134].

Всі клітини імунної системи мають певні функції і працюють в чітко узгодженій взаємодії, яка забезпечується спеціальними біологічно активними речовипами – цитокінами-регуляторами імунних реакцій. Цитокіни являють собою групу поліпептидних медіаторів, які приймають участь у формуванні та регуляції захисних реакцій організму, вони залучені фактично в кожну ланку імунітету. Діагностична значимість оцінки рівня цитокінів полягає в констатації самого факту його підвищення або зниження у даного хворого з конкретним захворюванням, причому для оцінки тяжкості та прогнозування перебігу захворювання доцільно визначати концентрацію цитокінів в динаміці розвитку патології[84, 100, 106,132 ].

Для цитокінів характерний складний мережевий характер функціонування, при якому продукція одного з них впливає на вміст або прояв активності ряду інших. У зв'язку з цими особливостями біосинтезу і регуляції цитокінів вони не завжди визначаються в циркулюючій крові.

Нормальна робота цитокінової мережі багато в чому базується на механізмах, що лежать в основі регуляції експресії генів цитокінів. Однак ці механізми вивчені далеко недостатньо, що суттєво ускладнює розуміння закономірностей взаємодії клітин різних типів, окремих систем організму і формування його реакцій. Також необхідно відзначити, що питання вивчення рівня цитокінів при первинній дисменореї представлені одиничними роботами і не дають об'єктивних даних для вироблення критеріїв їх значимості у формуванні даної патології.

Настання менструації прийнято пов'язувати з різким зниженням рівня естрогенів і прогестерону після регресу жовтого тіла. На сьогодні встановлено, що саме зниження рівня прогестерону є тригером, який викликає приплив і активацію лейкоцитів, підвищення активності прозапальних цитокінів- інтерлейкінів (ІЛ) -1, -6, -8, фактора некрозу пухлини-α (ФНП-α), підвищення синтезу простагландинів, які і викликають, власне, менструацію [152,166 ].

В останнє десятиліття 20 століття проводилося активне вивчення цитокінів-медіаторів міжклітинних взаємодій білкової природи, і їх ролі в розвитку імунної відповіді при різних патологічних станах.

Встановлено, що IL-1 продукується головним чином моноцитами і макрофагами. В даний час під назвою ІЛ-1 об'єднано два поліпептиди, що позначаються ІЛ-1α і ІЛ-1β. У людини ІЛ-1β головним чином секретується активованими макрофагами / моноцитами. ІЛ-α існує в основному у вигляді мембранної форми. Основні ефекти- активація В- і Т-лімфоцитів, стимуляція стовбурових клітин. Підсилює проліферацію тільки преактивованих антигенів лімфоцитів, тобто відіграє роль другого сигналу в стимуляції проліферації лімфоцитів. ІЛ-1 є головним медіатором розвитку місцевої запальної реакції. Пірогенність є одним з найважливіших його властивостей. ІЛ-1 дуже швидко активує практично всі типи клітин, приймає участь в формуванні локальної запальної реакції, включаючи фібробласти, ендотелій, резидентні макрофаги і всі типи лейкоцитів крові. ІЛ-1 регулює функції ендотелію і системи згортання крові, індукуючи прокоагулянтну активність, синтез прозапальних цитокінів, експресію на поверхні ендотелію адгезійних молекул, що забезпечують прикріплення нейтрофільних лейкоцитів і лімфоцитів, стимулює вихід нейтрофілів у вогнище запалення. ІЛ-1 впливає на поліморфноядерні лейкоцити, активуючи їх активність, посилюючи адгезію, хемотаксис, фагоцитоз, продукцію вільних форм кисню. Прямо не впливаючи на перераховані функції нейтрофілів, проявляє свою дію опосередковано шляхом індукції синтезу макрофагами, ендотеліальними клітинами і фібробластамі інших цитокінів, головним чином ІЛ-8[170].

ІЛ-6 продукується Т-лімфоцитами, моноцитами, макрофагами. Веде себе одночасно і як гемопоетичний фактор росту, і як лімфокін (в останньому випадку мають на увазі посилення диференціації В-лімфоцитів і посилення активації Т-лімфоцитів). ІЛ-8 продукується моноцитами, фібробластами, ендотеліальними клітинами. Виступає в ролі активатора нейтрофілів, тому що є хемокіном, тобто ендогенним хемоаттрактантом. Стимулює спрямований рух різних типів лейкоцитів, підсилює генерацію активних форм кисню. ФНП-α в низьких концентраціях, що виробляються активованими мононуклеарними фагоцитами, Т - лімфоцитами, природними кілерами, а також у меншій мірі огрядними клітинами, надає ряд імуномодулюючих ефектів. При генералізації інфекційного процесу проявляються його системні ефекти: 1) пірогенний ефект, який реалізується шляхом підвищення синтезу простагландинів, стимульований клітинами гіпоталамуса (поряд з IЛ-1 діє як ендогенний пироген), 2) стимуляція утворення в печінці протеїнів гострої фази С-реактивного білка, α-2-макроглобуліну, сироваткового амілоїду А, фібриногену, лектину, поряд із зниженням альбуміну і трансферину [62]; 3) активація коагуляційної системи шляхом підвищення експресії тромбопластину, молекул адгезії інтими судин, зниження синтезу кофактора протеїну С - тромбомодуліну; вплив на баланс між прокоагулянтами і антикоагулянтами плазми крові. Близький до ФНП-α з біологічної активності, IЛ-1 бере участь у гострофазовій відповіді, проявляє пірогенний, прокоагуляціонний, імуномодулюючий ефекти, стимулюючий вплив на метаболізм сполучної тканини. Вчені вказують на те, що гіперпродукція прозапальних цитокінів або недолік вироблення прозапальних цитокінів є прогностично несприятливими ознаками в розвитку важких форм септичного ураження організму, збільшує ризик несприятливих результатів [218, 219].

Враховуючи вищевикладене, у відповідності до мети і завдань дослідження, в роботі було проведено вивчення показників прозапальних цитокинів: IЛ-1β, IЛ-1RA, IЛ-6, ФНП-α.

Визначено, що у більшості дівчат-підлітків синдром дисменореїсупроводжується значними імунологічними зсувами організму. У більшості дівчат-підлітків із синдромом дисменореї рівні прозапальних цитокинів як правило, були підвищеними. Середні показники IЛ-1β, IЛ-6, ФНП-α вірогідно перевищували аналогічні результати в контрольній групі. Отримані дані представлені в таблиці 5.1.

Індивідуальний аналіз означених показників дозволив встановити, що у дівчат-підлітків дисменорея супроводжується підвищеням прозапальних цитокинів, у 74 % пацієнток 2 групи і у 80 % дівчат 3 групи. Найвище підвищення IЛ-1β та ФНП-α було зареєстроване у хворих 2 та 3груп. В контрольній групі обстежених рівні прозапальних цитокинів не виходили за межі нормативних показників.

Вміст ФНПα коливався у групах у великих межах – від 0,5 до 4,9 пг/мл. Найнижчий рівень ФНПα мали хворі контрольної групи (1,953±1,209) пг/мл. Його рівень поступово підвищувався в залежності від тяжкості дисменореї: від 1 групи до 2 і 3 груп (таблиця 5.1).

*Таблиця 5.1*

**Середні значення вмісту інтерлейкінів у дівчат-підлітків**

**з синдромом первинної дисменореї**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники  Інтерлейки-нів(пг/мл) | 1 група хворих з ДМ | 2 група хворих з ДМ | 3 група  хворих з ДМ | Контрольна  група | Стат.  значущість  різниці |
| IЛ-1β | 8,2±2,4  4,8÷14,3 | 9,2±4,5  4,5÷19,8 | 10,2±1,9  8,0÷11,8 | 5,3±1,2  5,4÷6,0 | F=4,353  p=0,057 |
| IЛ-1RA | 1092,5±478,3  261,6÷1254,0 | 1027,7±322,1  297,0÷1303,0 | 3677,4±379,4  835,8÷4063,0 | 567,1±261,7  495,6÷1056,0 | F=0,879  p=0,467 |
| IЛ-6 | 10,9±3,4  7,4÷15,5 | 7,1±3,1  3,7÷12,3 | 12,6±3,8  9,4÷16,9 | 6,3±0,9  5,6÷8,0 | F=5,695  p=0,005 |
| ФНПα | 2,222±1,827  1,060÷4,950 | 2,066±0,828  0,860÷3,580 | 3,102±0,920  2,390÷4,120 | 1,953±1,209  0,520÷4,120 | F=4,137  p=0,036 |

**5.2 Аналіз ролі простагландинів та ендотеліну у формуванні синдрома первинної дисменореї у пубертаті**

У 1950-х роках була запропонована концепція про дисменорею як результат зміни активності процесу відторгнення ендометрія[42].

Відображенням цієї активності є деякі речовини, що виділяються менструальним ендометрієм в кровотік. Незабаром були виділені і ідентифіковані простагландини F2α і E2. Високий рівень цих речовин в менструальній крові, ендометрії, міометрії і системному кровотоку, або ж збільшення співвідношення ПГF2α/ПГЕ2 виявляються у дівчат з дисменореєю. Разом з лейкотрієнами простагландини відносяться до класу ейкосаноїдів і є похідними арахідонової кислоти. Утворення і вивільнення простагландинів з ендометрію провокується дуже багатьма подразниками - стимуляцією нервових рецепторів і зменшенням доставки кисню до органу, впливом гормонів, простим механічним розтягуванням органу і т.ін. Ступінь тяжкості менструального болю і асоційовані симптоми дисменореї прямо пропорційні кількості простагландинів, що продукуються. Посилене виділення простагландинів, від зруйнованих під час ендометріальної десквамації, може викликати міометріальне гіперскорочення, що призводитьдо ішемії і гіпоксії міометрія, і в кінцевому рахунку до болю.

Отже, аналізуючи різні аспекти патогенезу дисменореї, ми припустили наявністьвзаємозв'язку між імунологічними (цитокіни) та простагландиновими (особливо ПГ-F2α) ланками щодо їх участі у розвитку патологічного процесу, який характеризується наявністю больового синдрому і багатьма супутніми нейро-вегетативними і психо-емоційними симптомами у дівчат пубертатного віку.

Підставою для цього є дані про пірогенний ефект прозапальних цитокинів, який реалізується шляхом підвищення синтезу простагландинів, стимульований клітинами гіпоталамуса (ФНП-α поряд з IЛ-1 діє як ендогенний пироген), крім того, природа болю, що супроводжує клінічні прояви ДМ,також пов'язана з простагландиновим механізмом. Враховуючи зв'язок простагландинівіз функціональним станом ендотелію (оскільки він виробляється ендотеліальними клітинами), для розширення уявлень про патогенетичні механізми формування ДМ, проведено співставлення взаємин між продукцією ПГF2α і ЕТ-1.

Статистичні дослідження показали, що вміст ПГЕ2 не відрізнявся від референтних значень. Показовим було дослідження ПГF2α. Його рівень був найнижчим у підлітків контрольної групи (585,3±158,0) пг/мл, у пацієнток 1групи вірогідно перевищував контрольні дані. У дівчат 2 та 3 груп рівень ПГF2α був значно вищим за показники як контрольної так 1 групи,що обумовило значущу різницю його вмісту між групами (F=5,742; p=0,003) (таблиця 5.2).

Важливу роль в патогенетичних ланках формування синдрому ДМ може відігравати судинний компонент, і з огляду на виявлені при КДК зміни судинного опору в маткових артеріях хворихосновної групи, ми вважали за доцільне визначити функціональний стан ендотелію за допомогою вивчення вмісту ЕТ-1 в організмі дівчат з ДМ різного ступеня тяжкості. Встановлено, що у пацієнток пубертатного віку при наявності синдрому первинної ДМ на фоні ЕП рівень ЕТ-1 був підвищеним і його вміст у сироватці крові збільшувався з наростанням ступеня тяжкості захворювання, що характеризувало наявність ендотеліальної дисфункції. Вміст ЕТ-1 у хворих 1 групи склав 23,3±2,6 нг/мл, спостерігалась тенденція до його підвищення у порівнянні з групою контролю (15,8±3,3 нг/мл), але різниця його вмісту не досягла статистично значущого рівня(F=1,413; p=0,255). Достовірне підвищення вмісту ЕТ-1 спостерігалось при обстеженні дівчат 2(38,7±5,6) та 3 груп (46,1±4,3 нг/мл), де отримані результати вірогідно перевищував такий у контрольній групі (F=4,413; p=0,025) (таблиця 5.2).

*Таблиця 5.2*

**Середні показники ПГF2α та ендотеліну-1**

**у хворих на дисменорею**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | 1 група хворих з ДМ | 2група хворих з ДМ | 3 група хворих з ДМ | Контрольна  група | Стат.  значущість  різниці |
| ПГF2α  (пг/мл) | 641,0±171,6  113,0÷1359,0 | 1206,9±377,1  266,0÷1221,0 | 1838,4±250,2  143,9÷2159,0 | 563,3±122,0  413,0÷882,0 | F=5,742  p=0,003 |
| Ендотелін-1(нг/мл) | 23,3±2,6  13,9÷42,8 | 38,7±5,6  34÷70,3 | 46,1±4,3  30,0÷110 | 15,8±3,3  10,6÷23,2 | F=5,413  p=0,025 |

Враховуючи зв'язок простагландинів із функціональним станом ендотелію (оскільки вони виробляються, в тому числі, ендотеліальними клітинами), для розширення уявлень про патогенетичні механізми формування ДМ, проведено співставлення взаємин між продукцією ПГF2α і ЕТ-1, в результаті якого встановлено позитивний кореляційний зв’язок між ПГF2α та ЕТ-1. Отримані дані можуть характеризувати наявність ЕД і її взаємозв’язок з простагландинами важливим ланцюгом патогенетичного формування синдрому первинної ДМ в періоді статевого розвитку.

**РОЗДІЛ 6**

**Аналіз ефективності лікувально-профілактичних заходів в процесі терапії дисменореї у дівчат-підлітків з екстрагенітальною патологією**

Традиційно при первинній дисменореї призначають НПЗП, що обумовлено патогенезом цієї патології. Виходячи з теорії виникнення первинної ДМ, як стійкого больового синдрому, в основі якого лежить порушення синтезу та обміну арахідонової кислоти та її біологічно активних продуктів метаболізму (простагландинів. лєйкотриєнів, тромбоксанів), багато дослідників для лікування цієї патології вважають достатнім призначення НПЗП, в ряді випадків- в комплексі з антиоксидантами.

З огляду на доведені в дисертаційній роботі серйозні порушення функціонування жіночої статевої системи в періоді статевого дозрівання у підлітків з синдромом первинної дисменореї на тлі екстрагенітальної патології у більшості з них, в процесі дослідження розроблено комплексний підхід до лікування хворих. Враховувалися характер та ступінь тяжкості клінічних проявів синдрому ДМ, вік пацієнтки, перебіг пубертатогенезу із порушеннями фізичного, статевого розвитку і менструальної функції, особливості соматичного стану пацієнток з оцінюванням структури наявної ЕП. Для лікування призначались нестероїдні протизапальні препарати, імуномоделююче, антигістамінне, загальнозміцнююче лікування, засоби рослинного походження, вітамінотерапія, фізіотерапія. Хворим з тяжкою формою ДМ за показаннями призначалась гормональна терапія.

У проведеному дисертаційному дослідженні НПЗП призначались як базисна терапія ДМ, яка сприяла зниженню ферментативноїактивності циклооксигеназ, тим самим зменшенню рівня ейкосаноїдов і послабленню небажаних множинних ефектів їх гіперпродукції.

В останні роки використовують для лікування первинної ДМ комбіновані оральні контрацептиви (КОК), які знижують підвищений рівень вазопресину, який призводить до підвищення концентрації ПГF2α в плазмі крові, зниженню маткового кровотоку та появі ДМ, що та не блокується препаратамиантипростагландинового ряду. Оцінуючи ефективність лікування ДМ гормональними препаратами, частіше враховуються вираженість больових відчуттів та рідше - нейровегетативні та емоційні прояви ДМ, які значно погіршують перебіг захворювання.

В ході дослідження нами були отримані результати високоїефективності вживання КОК для лікування ДМ. В той же час гормонотерапія у підлітковому віці повинна призначатися за строгими показаннями. У зв’язку з цим значна увага сьогодні приділяється включенню до лікувальних комплексів лікарських засобів рослинного походження. Такі засоби мають добру переносимість та високу безпеку, практично не мають протипоказань до застосування, діють м’яко та мають регулюючий вплив на репродуктивну систему організму, що розвивається. Перевагою комплексної терапії є доведена ефективність в рандомінізірованних подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях за стандартом GSP, що включає високий профіль безпеки-практичну відсутність побічних ефектів, можливість використання в комплексній терапії з будь-якими іншими лікарськими засобами та методами лікування.

Виходячи з того, що комплексна фітотерапія- складова частина фармакотерапії, що полягає у вживанні лікарських засобів, виготовлених з рослинних компонентів, в роботі розроблені лікувальні схеми з використанням комплексної фітотерапії.

При проведенні терапії ДМ у дівчат-підлітків враховувалися ступень тяжкості ДМ та наявність і тяжкість ЕП. Враховуючи широке поширення ДМ, низьку ефективність традиційних симптоматичних методів лікування, можливість значних побічних реакцій та ускладнень при призначенні гормональної терапії в періоді статевого дозрівання, нами був розроблений спосіб лікування ДМ з урахуванням ступеня вираженості клінічних прояв цієї патології.

Спосіб лікування ДМ різного ступеня тяжкості включав призначення лікарських засобів рослинного походження та препарту з діючою речовиною індол-3-карбинол.

В якості фітотерапевтичного засобу застосовувався негормональний рослинний комплекс, дія якого проявляється завдяки синергичним ефектам, щовиявляють біологічно активні речовини, які входять до його складу. Це збір рослинної лікарської речовини у 40%-ному етиловому спирті (1:10). Активні інгредієнти: корінь комірника шестипелюсткового, свіжий корінь петрушки кучерявої і селери, трави підмаренника справжнього і ленка звичайного, квітки календули. Препарат бере активну участь в нормалізації ритмічності секреції і кореляції гонадотропних гормонів, стабілізує проходження другої фази менструального циклу. Нормалізує гормональний баланс між прогестероном і естрадіолом, має протизапальну і антипроліферативну властивості.

Враховуючи наявність у значної кількості хворих з ДМ гіперплазії ендометрію, в комплекс негормонального лікування включенокомбінований препарат рослинного походження, до складу якого входять: індол-3-карбинол, суміш овочів хрестоцвітних, екстракт броколі, вітамін С. Включення до схем лікування препарату, який містить індол3-карбинол,було обумовлено йогоантипроліферативною і протипухлинною дією. Дана група препаратів призводить до нормалізації гормонального фону, сприяє нормалізації і підтримці на оптимальному рівні співвідношення метаболітів естрогенів, регулює апоптоз клітин.

Оцінюючи встановлений в нашому дослідженні дисбаланс, пов'язаний з підвищенням рівнівцитокинів та простагландинів, ми включали в схеми лікування, крім НПЗП і фітопрепаратів, вітаміни (вітаміни групи«В»,вітамін «Е», фолієвукислот – В-9), седативні препарати. До комплексу лікування входила фізіотерапія, яка підбиралася індивідуально (гіпербарична оксигенація, електрофорез склоподібного тіла, кисневий коктейль, перлинні ванни, вітафон, циркулярний душ, електрофорез семакса 0,1 % ендоназальний), - рис. 6.1, 6.2.

При важкій формі ДМ призначалися КОК, що містять 30 і 20 мкг етинілестрадіолу та 150 мкг дезогестрелу. Перед призначенням гормональної терапії пацієнтки були про консультовані невропатологом.

Критеріями клінічної ефективності визначено зменшення або зникнення больового синдрому, проявів вазовегетатівних порушень, нормалізація менструальної функції, поліпшення загальносоматичного стану здоров'я пацієнток.

На фоні застосування розробленого комплексного лікування відбувалося зменшення чи зникнення болю, покращення самопочуття, загального стану здоров'я.

Клінічна ефективність застосування даного комплексного лікування у дівчаток з синдромом ДМ склала від 64 до 93 % в залежності від ступеня тяжкості захворювання. Зменшення або повне зникнення больового синдрому супроводжувалося поліпшенням загального стану хворих, нормалізацією гемодинаміки, зникненням або значним зменшенням вазовегетатівних порушень, поліпшувалась загальна якість життя.

Клінічна ефективність комплексної терапії при застосуванні розроблених схем оцінювалася на підставі аналізу клінічних, ехосонографічних, гормональних показників.

Поліпшувалася ультразвукова картина органів малого таза: відзначалася позитивна динаміка: зменшувалися розмірі матки і яєчників та товщина ендометрію.

Покращення почуття хворих в процесі проведеної терапії супроводжувалось позитивною динамікою змінення досліджуваних клініко-лабораторних та ехографічних параметрів.

Фізіотерапія

КОК

Загальнозміцнююча терапія

Фітотерапія

**Терапія ДМ**

Седативна терапія

Вітамінотерапія

Нестероїдна протизапальна терапія

Терапія екстрагенітальної  
патології

Рис. 6.1Комплексна терапія хворих із синдромом дисменореї.

**Комплексна терапія хворих із первинною Дисменореєю**

**Дисменорея середнього ступеню тяжкості**

**Дисменорея легкого ступеню**

**Тяжка**

**дисменорея**

|  |
| --- |
| КОК  КОК(з 30 мкг Е2) всередину по 1 таблетці 1 раз на день, курсом прийому 21 день, потім КОК (з 20 мкг Е2) всередину по 1 таблетці 1 раз на день 21 день протягом 2 циклів.  Індол-3-карбінол  При гіперплазії ендометрію всередину по 1 капсулі 2 рази на день 1-3 місяці  Седативна терапія  Валерин - кардіо всередину по 1 таблетці 2 рази на день 1 місяць  Фізіотерапія  Гіпербарична оксигенація, електрофорез семакса 0,1% ендонозальний,кисневий коктейль, перлові ванни. вітафон |

|  |
| --- |
| Рослинний комплекс  Всередину по 30 крапель 3 рази на день протягом 2-х місяців з перервою на менструацію.  НПЗП  Ортофен всередину по 50 мг 2-3 рази на день, за 7-8 днів до початку передбачуваної менструації й протягом 1-3 днів менструації або мефенамінова кислота всередину по 1 таблетці 3 рази на день, за 7-8 днів до початку передбачуваної менструації й протягом 1-3 днів менструації  Індол-3-карбінол  При гіперплазії ендометрія всередину по 1 капсулі 2 рази на день 1-3 місяці  Вітамінотерапія  Вит.В-9 по 1 таблетці всередину 1 раз на день курсом 1-2 місяці;  Нейрорубін всередину по 1 таблетці 2 рази на день курсом 1 місяць;  Вітамін Е всередину по 100 мг 1 раз на день 2 місяці  Седативна терапія  Валерин - кардіо всередину по 1 таблетці 2 рази на день 1 місяць  Фізіотерапія  Гіпербарична оксигенація, електрофорез склоподібного тіла,кисневий коктейль, перлові ванни. віта фон, циркулярний душ |

|  |
| --- |
| Рослинний комплекс  Всередину по 30 крапель 3 рази на день протягом 2-х місяців з перервою на менструацію  Індол-3-карбінол  При гіперплазії ендометрія всередину по 1 капсулі 2 рази на день 1-3 місяці  Вітамінотерапія  Вит.В-9 по 1 таблетці всередину 1 раз на день курсом 1-2 місяці;  Нейрорубін всередину по 1 таблетці 2 рази на день курсом 1 місяць;  Вітамін Е всередину по 100 мг 1 раз на день 2 місяці  Седативна терапія  Валерин - кардіо всередину по 1 таблетці 2 рази на день 1 місяць  Фізіотерапія  Гіпербарична оксигенація, електрофорез склоподібного тіла,кисневий коктейль, перлові ванни. вітафон |

Рис. 6.2. Схеми диференційованого підходу до вибору лікування дівчат-підлітків із синдромом дисменореї

**Аналіз та узагальнення результатів дослідження**

Серед найважливіших задач, що стоять перед сучасною медициною актуальними є питання збереження репродуктивного потенціалу, всебічно подальшого вивчення патології жіночої репродуктивної системи, особливо в періоді її становлення – пубертатогенезі.

Найбільш поширеним порушенням менструальної функції у жінок є дисменорея. Частота цього порушення в періоді статевого розвитку складає, за даними різних авторів, від 22 до 75 % у структурі гінекологічної захворюваності дівчат-підлітків. При цьому, більшість дослідників у ґенезі формування дисменореї головне значення відводять простагландиновій теорії, в основі якої лежить вроджене або набуте порушення синтезу та обміну ейкосаноїдів. Крім того, часто дисменорея супроводжується різноманітними вазовегетативними проявами, спостерігається больовий синдром різного ступеня тяжкості, завдяки чому страждає загальна якість життя дівчинки-підлітка.

До сьогодні остаточно не з'ясовані патогенетичні механізми формування розладів у функціонуванні жіночої статевої системи, що розвивається (в тому числі - дисменореї). При цьому, слід враховувати значне погіршення загально соматичного здоров'я сучасних дівчат-підлітків за останні роки, що є вельми несприятливим фоном для таких пацієнток.

Враховуючи, що у сучасного покоління майбутніх матерів – дівчаток-підлітків України дисменорея реєструються майже у кожної третьої гінекологічної хворої підліткового віку, зазначена проблема є актуальною та своєчасною. Усе викладене з'явилося мотивацією до подальшого вивчення цієї проблеми з позиції сучасних досягнень в області медичних технологій.

Метою дослідження було удосконалення ранньої діагностики та лікування дисменореї у дівчат пубертатного віку з екстрагенітальною патологією. Для досягнення поставленої мети були визначені наступнізавдання:вивчити клінічний перебіг дисменореї, особливості перинатального періоду та екстрагенітального фону у дівчат в залежності від характеру фізичного і статевого розвитку, становлення менструальної функції та віку, дослідити динаміку ультразвукових параметрів жіночої статевої системи з використанням доплерівського картування, визначити деякі патогенетичні ланки формування первинної дисменореї з урахуванням імунологічного статусу, обміну ейкосаноїдів та продукції ендотеліну у дівчат-підлітків, провести дослідження ендокринного стану жіночої репродуктивної системи в залежності від форми, характеру дисменореї та ступеня її тяжкості у хворих пубертатного віку, провести кореляційно-регресивний аналіз результатів клінічних, інструментальних, гормональних досліджень з наступною математичною обробкою одержаних даних та визначення характеру їх взаємозв'язку,науково обґрунтувати, розробити і впровадити в практику лікувально-профілактичні заходи своєчасної діагностики та корекції первинної дисменореї у дівчат із патологічним перебігом пубертату.

Було визначено об’єкт, прдмет і методи дослідження.

В основу дисертаційної роботи покладено принцип комплексного обстеження дівчат-підлітків, в якому поєднувались клінічні, параклінічні та статистичні методи сучасного наукового аналізу. Дослідження проведено у двох основних методологічних напрямках: лікувально-діагностичному та профілактичному.

В процесі обстеження встановлено особливості анамнестичних даних у дівчат-підлітків із синдромом ДМ, які свідчать про обтяжену спадковість у пацієнток основної групи щодо формування у них ЕП, наявності порушень стану їх організму у ранньому постнатальному періоді, несприятливий преморбідний фон у препубертаті.

В основній групі 46 (36,5%) матерів мали в анамнезі порушення менструальної функції. У матерів дівчат з легкою формою ДМ менструальний анамнез не був обтяжений та відповідав показникам контрольної групи. Матері дівчат із середньою та тяжкою формою ДМ відмічали раннє менархе (28,6%), синдром ДМ (50,6%), гіперполіменорею (44,1%), аномальні маткові кровотечі (41,8%) в анамнезі. У 12,3% матерів дівчат з легкою формою ДМ зустрічалися запальні процеси піхви, 28,69% матерів пацієнток з середньою та тяжкою формою ДМ мали в анамнезі запальні захворювання внутрішніх статевих органів, у 17,67% діагностовано ендометріоз. За аналізом шкідливих звичок в родинах найбільшу розповсюдженість мало куріння батька, яке відмічалось у 35,2% випадків та куріння матері у 12,5%, причому у 5,7% родин палили обидва. Іншою розповсюдженою шкідливою звичкою було вживання алкоголю, яке зафіксовано у 10,2% родин. Наявність шкідливих професій у батьків встановлена у 3,4% родин. Слід зазначити, що значна кількість дівчат з 2 та 3 груп мала шкідливі звички (паління та вживання алкоголю): 32,8% хворих цих груп 1-2 рази на тиждень вживали алкогольні напої, 68,8% з них палили сигарети (2-3 в день), 37,7% мали одночасно 2 шкідливих звички.

Преморбідний фон підлітків основної та контрольної груп значно відрізнявся. При аналізі отриманих даних встановлено несприятливий преморбідний фон у 61% дівчат основної групи із синдромом ДМ. Обстежені дівчатка достатньо часто хворіли на ГРВІ, хронічний тонзиліт, мали запалення сечовидільної системи та органів системи травлення. Із дефіцитом маси тіла народились 25,1% дівчат-підлітків, з перевищенням - 8,2%. У контрольній групі маса тіла у більшості обстежених при народженні не відрізнялась від нормальних показників.

При проведенні аналізу даних анамнезу було визначено, що у обстежених дівчат із 2 та 3 груп в препубертатному періоді виявлялись запальні захворювання зовнішніх статевих органів – вульвіти і вульвовагінити (у 19,5% та 26,6% випадків відповідно), проти даних контрольної групи - 10,8% випадків(р<0,05). Порушення МФ та функціональні кісти яєчників в пубертаті вірогідно частіше зустрічались серед дівчат з тяжкою формою ДМ у порівнянні не тільки з пацієнтками контрольної групи, а із хворими ДМ легкого та середнього ступеня тяжкості. При дослідженні умов виявлення захворювання, було встановлено, що кожна третя хвора дівчинка з легкою формою ДМ була виявлена при проведенні профілактичних оглядів (30,8% випадків). Пацієнтки 2 та 3 груп, як правило, звертались за медичною допомогою із відповідними скаргами (в 69,2% і 100% випадків відповідно). У всіх хворих дівчат від початку менструації до виникнення скарг пройшло від 6 міс до 1 року.

Статеві стосунки мали 18,3% хворих і 19,5% однолітків контрольної групи. Аналіз термінів початку статевого життя достовірних розбіжностей в групах не виявив. Середній вік статевого дебюту коливався в межах 15 років 8 місяців - 16 років 7 місяців і не залежав від наявності синдрому ДМ.

При проведенні комплексного об’єктивного обстеження було встановлено, що частота екстрагенітальної патології у дівчат із синдромом ДМ у тричі перевищувала таку у дівчат з контрольної групи (88,3% проти 26,1% відповідно, (р<0,05). У пацієнток 1 групи найчастіше реєструвалась патологія органу зору та опорно-рухового апарату, у дівчат 2 групи - захворювання сечовивідної, гепато-біліарної систем та шлунково-кишкового тракту. У пацієнток з тяжкою формою ДМ частіше діагностувалась патологія обмінно-ендокринної та неврологічної систем. Звертала на себе увагу виявлена значна частота анемії у хворих основної групи, яка залежала від ступеня тяжкості синдрому ДМ: у дівчат з легкою формою захворювання анемія зустрічалась в 15,3% випадків, при ДМ середнього ступеня - 21,7%, у хворих з тяжкою формою ДМ - у 33,3% випадків.

Об'єктивне обстеження встановило виражені зміни перебігу пубертатогенезу у хворих з ДМ. Характер фізичного розвитку у значної їх кількості виявився порушеним. Наявність дефіциту маси тіла встановлена майже у 40% дівчат в цілому по групі, частіше у хворих з середнім ступенем ДМ і тяжкою формою синдрома (у 1 групі - 23,1%; у 2 групі - 39,1%). Найбільш виражене порушення фізичного розвитку спостерігалось у хворих з тяжкою формою синдрому ДМ: 53% з них мали дефіцит маси тіла. Підвищення маси тіла при ІМТ>24, спостерігалось у 15% хворих із середнім ступенем ДМ. Отже, у значної кількості хворих синдром ДМ супроводжується порушенням фізичного розвитку, що вірогідно відрізнялось від даних в контрольній групі, де у 93% дівчат параметри маси тіла відповідали віковій нормі, - р<0,05).

Оцінка статевого розвитку хворих з ДМ встановила у більшості з них порушення термінів і темпів статевого дозрівання. Бал статевого розвитку (БСР) частіше був зниженим у співставленні з віковими параметрами за рахунок менструальної функції. Хоча при синдромі ДМ у більшості дівчат, як правило, менструальний цикл був збережений, порушення менструальної функції у вигляді гіперполіменореї, короткочасної оліго-опсоменореї, АМКПП відбувались у 12,5% обстежених.

У 37 дівчат із 120 хворих (30,8%) спостерігалось порушення термінів настання менархе: у 20 (16,6%) було раннє, у 17 (14,2%) – пізніше менархе. В контрольній групі частота раннього і пізнішого менархе була достовірно менше (6,5% та 4,3% відповідно, - р<0,05). Встановлені достовірні відмінності між групами хворих, що вказують на зв'язок часу настання менархе з тяжкістю синдрома ДМ. Так, найвища частота раннього менархе виявлена у дівчат з тяжкою формою ДМ (40%).

Аналіз морфотипів хворих з ДМ, що комплексно відображає характер як фізичного, так і статевого розвитку, показав, що морфотип «нормоскелія» виявлено тільки у 42 (35%) обстежених (проти 89,1% в контролі, - р<0,05). У 78 (65%) хворих з ДМ зустрічались морфотипи «астенічний», «інфантильний», «брахіскелія», «загальне випередження фізичного та статевого розвитку», частіше в 2 та 3 групах обстежених.

Основними скаргами хворих на ДМ були: біль, погіршення загального стану, скарги, що відображали прояви вазо-вегетативних симптомів.

На біль у животі, часто з ірадіацією у поперек, нижні кінцівки, скаржились усі хворі дівчатка. Слабкість, головний біль, запаморочення реєструвались у більшості хворих дівчат із 2 та 3груп. У 43,4% дівчат із 2 та 73,3% хворих із 3 груп були скарги на нудоту та блювання, які супроводжували болі у животі, часте сечовипускання. При наявності тяжкої форми ДМ кожна третя пацієнтка пред’являла скарги на біль в області серця, серцебиття, майже половина з них мала кишкові кольки, 20% обстежених пацієнток цієїгрупи мали одноразову та частішу втрату свідомості.

При гінекологічному ректоабдомінальному/піхвовому дослідженні встановлені розміри матки та яєчників у хворих 1 групи з ДМ, як правило, відповідали таким у дівчат контрольної групи. У значної кількості пацієнток 2 та у всіх дівчат 3 групи виявлено збільшення розмірів матки у порівнянні з обстеженими контрольної групи. Збільшення розмірів яєчників спостерігалось у хворих, часто за рахунок ретенційних утворень.

За даними, отриманими при проведенні ехосонографії, у хворих з синдромом ДМ виявлені значні патологічні зміни щодо аналогічних показників у дівчаток-підлітків контрольної групи, причому патологічні зміни ультразвукових параметрів корелювали зі ступенем тяжкості дисменореї. Так, якщо в групі хворих з легкою формою ДМ збільшення розмірів матки при УЗД зазначалося лише у 9 з 65 (13,8%) пацієнток, то у дівчат з ДМ середнього ступеня тяжкості збільшення розмірів матки при УЗД становило 71,7% (p<0,02), а ухворих з важкою формою ДМ ехосонографічне обстеження підтвердило дані гінекологічного обстеження щодо збільшення розмірів матки у 100% випадків (p<0,001). У хворих 2 і 3 груп визначалася гіперплазія ендометрія (80,4%і 93,3% по групах, відповідно), збільшення яєчників (58,7% і 86,7%по групах, відповідно), що вірогідно відрізнялося від даних в групі контролю (p<0,001). Ехографічно ендометрій характеризувався потовщенням, підвищенням ехогенності з гетерогенною структурою, за рахунок дрібних анехогенних включень (діаметром до 2-3 мм). Ретенційні утворення в одному з яєчників розмірами від 30 до 50 мм визначалися у 16,4% дівчат, що не було виявлено в жодному випадку при обстеженні контрольної групи. Ультразвукове дослідження доповнювалось доплерографією із КДК. Аналіз отриманих даних показав, що візуалізація судин внутрішніх статевих органів у обстежених підлітків залежала від ступеня виразності дисменореї. При обстеженні маткових артерій за допомогою КДК, виражених розбіжностей між даними у пацієнток з синдромом ДМ легкого ступеня і здорових дівчат не було виявлено. Зміни доплерографічних індексів - пульсаційного та індекса резистентності визначені у 30% хворих 2 групи і у 93,3% пацієнток 3 групи при наявності гіперплазії ендометрія.

Результати лабораторного обстеження дівчат з ДМ показали,що більшість біохімічних показників знаходились у межах референтних значень. Вірогідні відмінності відзначались в даних показників крові – зниження Hb, деяке зниження кольорового показника, підвищення ШОЕ при наявності анемії у хворих у порівнянні з дівчатами контрольної групи:ШОЕ (F=4,484; p=0,006) та кольоровий показник (F=7,182; p=0,001).

Оцінка функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-гонадних зв’язків при синдромі ДМ встановила їх серйозні зсуви у значної кількості обстежених дівчат-підлітків. Порушення гонадотропної функції гіпофізу встановлено у 40% хворих за рахунок підвищення індексу ЛГ/ФСГ. Концентрація ФСГ та ЛГ із збільшенням ступеня тяжкості дисменореї зростала. ФСГ: 5,8±2,5; 6,7±3,0;7,7±3,2 МО/мл. у 1, 2, 3 групах, відповідно, проти 4,8±1,1 МО/мл в контролі. ЛГ: 6,7±2,9; 8,8±3,2; 9,9±2,1 МО/млу 1, 2, 3 групах, відповідно, проти 4,6±1,2 МО/мл у контролі. Аналіз вмісту пролактину не встановив суттєвої різниці між групами (F=0,805; p=0,495). Виявлене незначне збільшення його рівня у 2 групі хворих. Гормональна функція яєчників також мала суттєві особливості. Індивідуальний аналіз концентрації Е2 встановив її підвищення у 30% хворих 2 і 3 груп з гіперплазією ендометрія на фоні відносного зниження рівня прогестерону, хоча середній рівень Е2 складав 117,6±55,8 пг/мл при максимальному значенні тестостерону у хворих 3 групи - 2,6 пг/мл (проти 1,9±0,6 пг/мл в контрольній групі). Підвищений рівень кортизолу визначався у дівчат 2 і 3 груп особливо при ІМТ≥20, за рахунок чого середні значення гормону в цих групах були статистично значуще вище, ніж в контрольній групі (385,9±69,0 та 478,0±96,9 відповідно у 2 і 3 групах, проти 260,6±33,6 нмоль/л у контролі). Це можна пояснити наявністю адаптаційно-пристосувальної реакції відповіді на хронічний больовий стрес.

При аналізі імунологічного стану організму враховували результати вивчення показників прозапальних цитокинів IЛ-1β, IЛ-1RA, IЛ-6, ФНП-α. Встановлено, що у більшості дівчат-підлітків синдром ДМ супроводжується значними імунологічними зсувами організму. Середні показники прозапальних цитокинів, як правило, були підвищеними у порівнянні з аналогічними даними контрольної групи. Індивідуальний аналіз означених показників встановив, що частіше їх підвищений рівень встановлено у пацієнток з ДМ середнього ступеня (74%) і у дівчат з тяжкою дисменореєю (80%). Найвищого рівня у хворих 2 та 3 груп досягалиIЛ-1β та ФНП-α.

Враховуючи, що первинна ДМ може бути наслідком порушення обміну ейкосаноїдів, в роботі було проаналізовано вміст простагландинів ПГЕ2 та ПГF2α. Встановлено, що у дівчат з ДМ ці показники вірогідно підвищені у порівнянні з однолітками групи контролю, найбільш значущим був рівень ПГF2α, який змінювався в міру збільшення ступеня тяжкості захворювання. У дівчат з середньою та тяжкою формами ДМрівень ПГF2αзначно перевищував показники контрольної та 1 групи. У 2 групі він дорівнював 1206,9±377,1 пг/мл; у дівчат 3 групи – 1838,4±250,2 пг/мл, проти показників контрольної і 1 групи (563,3±122,0 та 641,0±171,6 пг/мл, відповідно), що обумовило статистично значущу різницю його вмісту між групами (F=5,742; p=0,003).

Важливу роль в патогенетичних ланках формування синдрому ДМ може відігравати судинний компонент, і з огляду на виявлені при КДК зміни судинного опору в маткових артеріях хворих основної групи, ми вважали за доцільне визначити функціональний стан ендотелію за допомогою вивчення вмісту ЕТ-1 в організмі дівчат з ДМ різного ступеня тяжкості. Встановлено, що у пацієнток пубертатного віку при наявності синдрому первинної ДМ на фоні ЕПрівень ЕТ-1 був підвищеним і його вміст у сироватці крові збільшувався з наростанням ступеня тяжкості захворювання, що характеризувало наявність ендотеліальної дисфункції. Вміст ЕТ-1 у хворих 1 групи склав 23,3±2,6 нг/мл, спостерігалась тенденція до його підвищення у порівнянні з групою контролю (15,8±3,3 нг/мл), але різниця його вмісту не досягла статистично значущого рівня(F=1,413; p=0,255). Достовірне підвищення вмісту ЕТ-1 спостерігалось при обстеженні дівчат 2(38,7±5,6) та 3 груп (46,1±4,3 нг/мл), де отримані результати вірогідно перевищував такий у контрольній групі (F=4,413; p=0,025). Враховуючи зв'язок простагландинів із функціональним станом ендотелію (оскільки вони виробляються, в тому числі, ендотеліальними клітинами), для розширення уявлень про патогенетичні механізми формування ДМ, проведено співставлення взаємин між продукцією ПГF2α і ЕТ-1, в результаті якого встановлено позитивний кореляційний зв’язок між ПГF2α та ЕТ-1. Отримані дані можуть характеризувати наявність ЕД і її взаємозв’язок з простагландинами важливим ланцюгом патогенетичного формування синдрому первинної ДМ в періоді статевого розвитку.

Таким чином, первинна дисменорея у дівчат-підлітків має серйозні клінічні, гормональні, імунологічні, особливості, перебігає на несприятливому преморбідному фоні, при наявності ЕП, супроводжується значними патологічними змінами пубертатогенезу.

У відповідності до мети і завдань роботи, враховуючи можливість патологічного перебігу пубертату під час захворювання на синдром ДМ, проведено дискримінантний аналіз з метою прогнозування виникнення тяжких форм дисменореї у гінекологічних хворих підліткового віку з цією патологією. В процесі проведення класифікаційного аналізу найбільш суттєвими ознаками щодо прогнозування появи тяжких форм ДМ виявились анамнестичні, клінічні, ехографічні та лабораторні ознаки. Встановлено, що для негативного прогнозу щодо виникнення рецидивів і більш тяжких форм захворювання найбільше навантаження мали такі кореляційні ознаки: народження з відхиленнями від нормальної маси тіла, акушерська та гінекологічна патологія у матерів, несприятливий преморбідний фон, наявність екстрагенітальної патології, вазо вегетативних проявів (із болем в області серця, тахікардією, частим сечовипусканням, кишковими кольками), порушення менструальної функції, збільшення довжини і фронтального розмірів матки, наявність ретенційного утворення яєчників, підвищення рівнів ПГF2α, ЕТ-1, ІЛ-1, ФНП-α, кортизолу, ФСГ, зниження ПРГ. Визначення присутності прогностично негативних ознак при первинному огляді у пацієнток із ДМ, дає можливість створення індивідуального прогнозущодо виникнення рецидивів і більш тяжких форм захворювання з ймовірністю 73,12% на початку діагностики захворювання, що сприятиме вибору більш адекватної комплексної терапії.

З огляду на доведені в дисертаційній роботі серйозні порушення функціонування жіночої статевої системи в періоді статевого дозрівання у підлітків з синдромом первинної дисменореї на тлі екстрагенітальної патології у більшості з них, в процесі дослідження розроблено комплексний підхід до лікування хворих. Враховувалися характер та ступінь тяжкості клінічних проявів синдрому ДМ, вік пацієнтки, перебіг пубертатогенезу із порушеннями фізичного, статевого розвитку і менструальної функції, особливості соматичного стану пацієнток з оцінюванням структури наявної ЕП. Для лікування призначались нестероїдні протизапальні препарати, імуномоделююче, антигістамінне, загальнозміцнююче лікування, засоби рослинного походження, вітамінотерапія, фізіотерапія. Хворим з тяжкою формою ДМ за показаннями призначалась гормональна терапія.

На фоні застосування розробленого комплексного лікування відбувалося зменшення чи зникнення болю, покращення самопочуття, загального стану здоров'я. Застосування комплексних схем, розроблених з урахуванням форми ДМ за ступенем тяжкості синдрому виявилось ефективним у 64-93% дівчат-підлітків в залежності від форми і перебігу синдрому ДМ. Покращення почуття хворих в процесі проведеної терапії супроводжувалось позитивною динамікою змінення досліджуваних клініко-лабораторних та ехографічних параметрів.

Таким чином, комплексний підхід до організації своєчасного надання спеціалізованої допомоги дівчатам-підліткам із синдромом ДМ на фоні ЕП сприяє ранній діагностиці, кваліфікованій диференціальній діагностиці та ефективній терапії цього контингенту.

**Висновки**

1. У дисертаційній роботі представлено наукове обґрунтування та теоретичне узагальнення вирішення актуального наукового завдання – встановлення особливостей клінічного перебігу, оптимізації діагностики та лікування дівчат-підлітків із синдромом первинної дисменореї. У 61% хворих синдром ДМ перебігає при несприятливому преморбідному фоні, у 88,3% пацієнток на тлі екстрагенітальних захворювань і обтяженій спадковості щодо екстрагенітальної та акушерсько-гінекологічної патології, наявності шкідливих звичок в родинах, запальних захворювань зовнішніх статевих органів у препубертаті (у 19,5% та 26,6% дівчат з середнім та важким ступенем ДМ. Встановлена залежність між характером ЕП і тяжкістю клінічних проявів ДМ, основними з яких є біль в животі різної інтенсивності, вазо-вегетативна симптоматика.

2. У 70,8% підлітків з ДМ спостерігається патологічний перебіг пубертату із порушеннями фізичного (у 40%), статевого розвитку (у 30,8%), менструальної функції, з найвищою частотою раннього менархе у дівчат з тяжкою формою ДМ (40%). У більшості хворих (65%) визначені морфотипи «астенічний», «інфантильний», «брахіскелія», «загальне випередження фізичного та статевого розвитку», частіше у хворих із середнім та тяжким перебігом ДМ. Морфотип «нормоскелія» виявлено тільки у 35% обстежених (проти 89,1% в контролі, - р<0,05).

3. Комплексне діагностичне обстеження з використанням клініко-лабораторних і ехосонографічних методів дозволяє виключити органічну патологію геніталій для верифікації первинної ДМ у підлітків. Ультразвукова картина хворих на ДМ характеризується збільшенням розмірів матки(при середньому і тяжкому перебігу синдрому у 71,7%, та у 100% дівчат, відповідно); гіперплазією ендометрія (у 80,4%і 93,3% хворих, відповідно); наявністю ретенційних утворень в яєчниках, підвищенням доплерографічних показників в маткових артеріях (у 30% хворих 2 групи і у 93,3% пацієнток 3 групи), в залежності від ступеня тяжкості клінічних проявів ДМ при наявності гіперплазії ендометрія.

4. Синдром первинної дисменореї у підлітків виникає при гіперпродукції простагландинів (переважно ПГF2α), на фоні підвищення рівнів прозапальних цитокінів: частіше IЛ-1β, ФНП-α - у 74% дівчат із середнім ступенем тяжкости і у 80% хворих з тяжкою ДМ), з формуванням ендотеліальної дисфункції (при підвищенні вмісту ЕТ-1), що доводить участь імунологічних, ендотеліальних та простагландинових механізмів у патогенетичних ланках формування первинної дисменореї в процесі пубертатогенезу.

5. У дівчат-підлітків первинна ДМ супроводжується серйозними ендокринними зсувами. Із збільшенням ступеня тяжкості патології у 40% хворих виявляється порушення гонадотропної функції гіпофізу за рахунок підвищення індексу ЛГ/ФСГ. У 30% хворих 2 і 3 груп з гіперплазією ендометрія на фоні відносного зниження рівня прогестерону визначається підвищення рівня Е2 і К (відносно контрольної групи), при максимальному значенні тестостерону - 2,6 пг/мл (проти 1,9±0,6 пг/мл в контролі), що можна пояснити наявністю адаптаційно-пристосувальної реакції відповіді на хронічний больовий стрес.

6. Отримані в роботі результати клінічних, інструментальних, гормональних досліджень з наступною математичною обробкою одержаних даних та визначення характеру їх взаємозв'язку, обумовили створення прогнозу виникнення тяжких форм дисменореї у гінекологічних хворих підліткового віку. В процесі проведення класифікаційного аналізу встановлені найбільш суттєві анамнестичні, клінічні, ехографічні та лабораторні ознаки щодо прогнозування появи тяжких форм ДМ, що дозволяє призначати розроблену комплексну терапію у відповідності до ступеня тяжкості патології. Дотримання такого підходу забезпечило ефективність застосування лікування підлітків з ДМ у 64 – 93% випадків в залежності від виразності клінічних проявів захворювання.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У підлітків з екстрагенітальною патологією при прогнозуванні виникнення тяжких форм синдрому ДМ, слід враховувати такі найбільш статистично значущі ознаки: народження з відхиленнями від нормальної маси тіла, акушерська та гінекологічна патологія у матерів, несприятливий преморбідний фон, наявність ЕП, вазо-вегетативних проявів (із болем в області серця, тахікардією, частим сечовипусканням, кишковими кольками), порушення менструальної функції, збільшення довжини і фронтального розмірів матки, наявність ретенційного утворення яєчників, підвищення рівнів ПГF2α, ЕТ-1, ІЛ-1, ФНП-α, кортизолу, ФСГ, зниження ПРГ.

2. Визначення присутності прогностично негативних ознак при первинному огляді у пацієнток із ДМ, дає можливість створення індивідуального прогнозущодо виникнення рецидивів і більш тяжких форм захворювання з ймовірністю 73,12% на початку діагностики, що сприятиме вибору більш адекватної комплексної негормональної, або гормонотерапії.

3. Для практичного використання у підлітків із синдромом ДМ розроблений комплексний лікувальний підхід з урахуванням різних форм ДМ. Пропонується комбінована терапія із застосуванням НПЗП, рослинних, седативних, імунокоригуючих препаратів, вітамінів, фізіотерапії, гормонотерапії (важких форм).

4. Критеріями клінічної ефективності є зменшення або зникнення больового синдрому, проявів вазо-вегетативних порушень, нормалізація менструальної функції, поліпшення загально соматичного стану здоров’я пацієнток.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Авраменко НВ, Грідіна ІБ, Ломейко ОО, Семененкo ІВ. Досвід застосування препарату Лютеіна для лікування дисменореї. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2016;(1):98-100.
2. Адамян ЛВ, Петряйкина ЕЕ, Сибирская ЕВ, Тарбая НО. Проблема гинезиса первичной дисменореи у девочек с сопутствующей экстрагенитальной патологией (литературный обзор). Лечащий врач. 2019;(3):60-4.
3. Адамян ЛВ, Сибирская ЕВ, Тарбая НО. Первичная дисменорея и экстрагенитальная патология у девочек-подростков. Московская медицина. 2017;(S2): 35-2.
4. Андреева ВО, Линде ВА, Аперян АВ. Дисменорея у подростков – диагностические трудности и лечебная тактика. Таврический медико-биологический вестник. 2016;19(2):10-4.
5. Андреева ВО, Машталова АА. Дисменорея у подростков проблемы диагностики и перспективы лечения. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2015;(5):10-20.
6. БаряеваОЕ, Флоренсов ВВ. Применение витаминно-минерального комплекса Цикловита в терапии первичной дисменореи у девушек. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2017;(6):45-53.
7. Богданова ЕА, Адамян ЛВ, Сибирская ЕВ,Глыбина ТМ. Гинекологическая патология у детей и подростков как причина абдоминального синдрома. Проблемы репродукции. 2011;1:28-35.
8. Богданова ЕА. Дисменорея у подростков. В: 2-ой Всероссийский Форум «Мать и дитя». Дисменорея, вопросы диагностики и терапии. Материалы симпозиума; 2000 Сент; Москва. Москва; 2000.с. 9-11.
9. Богданова ЕА.Практическая гинекология молодых. Москва: Медицинская книга; 2011. 264 с.
10. Буралкина НА, Борисенко МЮ, Латыпова НХ. Генетический подход к лечению пациенток с первичной дисменореей. Акушерство и гинекология. 2016;(8):112-5.
11. Вереснюк НС, Пирогова ВІ, Піняжко ОБ. Ефективність рослинних і нестероїдних протизапальних препаратів в терапії дисменореї у пацієнток з вродженими аномаліями розвитку матки. Світ медицини та біології. 2019;(4):35-9.
12. Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Корекція дисменореї у пацієнток з аномаліями розвитку статевих органів. Буковинський медичний вісник. 2016;20(4):39-42.
13. Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Порушення репродуктивного здоров'я у пацієнток з аномаліями розвитку статевих органів. Здоров'я жінки. 2020;(7):51-5.
14. Веропотвелян ПН,Веропотвелян НП, Никитенко МК, Русак НС. Дисменорея подростков – этиология, патогенез и коррекция дефицита магния.Жіночийлікар. 2010;(5):28.
15. Веропотвелян ПН, Цехмистренко ИС, Веропотвелян НП. Современные подходы к ведению пациенток с дисменореей. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2016;(6):28-36.
16. Вовк ІБ, Абабкова ГМ, Кондратюк ВК. Порушення менструального циклу в пубертатному періоді. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2016;(4):5-18.
17. Вовк ІБ, Юзько ОМ, Вдовиченко ВП, редактори. Гінекологія дитячого та підліткового вік. Київ: Медицина; 2011. 423 с.
18. Галич СР. Дисменорея: патогенез, клиника, лечение. Здоровье женщины. 2014;(4):13-20.
19. Геворгян АП,Адамян ЛВ,Арсланян КН, Сибирская ЕВ, Казначеева ТВ. Значимость преморбидного фона при развитии первичной дисменореи у девочек-подростков. Проблемы репродукции. 2019;25(1):60-5.
20. Геворгян АП, Сибирская ЕВ,Адамян ЛВ, АрсланянКН. Первичная дисменорея девочек-подростков как предиктор развития недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Проблемы репродукции. 2017;23(3):77-85.
21. Геворгян АП, Сибирская ЕВ. Первичная дисменорея с позиции сегодняшнего дня. Проблемы репродукции. 2018;24(6):32-8.
22. Гнатко ЕП, Михайлюта МА, Чубатый АИ. Проблемы гинекологической патологии подростков. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2015;(3):24-7.
23. Григоренко АП,Шатковська НС,ГеричОХ,Горбатюк ОГ,Онишко ВЮ, БіньковськаАМ. Сучасні підходи до лікування альгодисменореї. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2015;(9):38-43.
24. Громова АМ, Громова ОЛ, Тарасенко КВ, Мартиненко ВБ, Нестеренко ЛА, Литвиненко ОВ. Особливості матково-яєчникового кровотоку при проліферативних процесах матки. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологівУкраїни. 2017;(2):101-4.
25. Гуменюк О, ЧерненкоЮ. Дисменорея у девочек в пубертатном периоде: распространенность, причины и принципы терапии. Врач. 2015;(3):63-6.
26. Гуменюк ОИ. Дисменорея у девочек-подростков. Медицинская сестра. 2015;(3):31-3.
27. Гуркин ЮА, Рухляда НН. Гинекология детского и подросткового возраста: руководство для врачей. Москва: МИА; 2019. 390 с.
28. ДелягинВ, Набатникова Н, Уразбагамбетов А. Эхографические характеристики внутренних репродуктивных органов и особенности соматического статуса у девочек с нарушением менструального цикла. Врач. 2016;(8):31-2.
29. Даниленко Г.М., Бесєдіна О.А., Куракса О.Ю. [та ін.] Лінійні діаграми для оцінки фізичного розвитку школярів: Метод. рекомендації/Х., 2002 –23 с.
30. Дисменорея та ендометріоз у підлітків. Погляд комітету експертів Американського колледжу акушерів і гінекологів. Здоровье женщины. 2019;(2):122-8.
31. Жук СІ,Ночвіна ОА.Новіпідходи у лікуванніпервинноїдисменореї в аспектіпсихосоматичногорозладу. Здоровье женщины. 2014;(7):118-22.
32. Зернюк АД, Гуркин ЮА, Поликарпова АЮ, Медведева ИВ, Атамова ЭМ.Анализ гинекологической заболеваемости у девочек, страдающих хроническими декомпенсированными экстрагенитальными заболеваниями. Педиатр. 2015;6(2):25-31.
33. Каминский ВВ, Прокопович ЕВ. Альтернатива гормональным и нестероидным противовоспалительным средствам в лечении вторичной дисменореи, обусловленной аденомиозом. Здоровье женщины. 2018;(4):66-70.
34. Качалина ОВ. Лечение дисменореи и предменструального синдрома в амбулаторных условиях – современные возможности. Здоровье женщины. 2015;(6):36-40.
35. Коренная ВВ. НПВП в лечении пациенток с первичной дисменореей. Гинекология. 2015;17(1):55-8.
36. Кох ЛИ, Капилевич ЛВ, Кологривов КА, Федорова ТВ, Кошельская ЕВ. Роль вегетососудистой дисфункции в патогенезе первичной дисменореи. Бюллетень сибирской медицины. 2004;3(2):90-7.
37. КротинПН, Кириленко ОВ. Возможности лечения дисменореи. Гинекология. 2015;17(6):37-40.
38. Крутова ВА, ТулендиноваАИ, АсланянИЭ. К вопросу о купировании тазовой боли при дисменорее в подростковом возрасте. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016;(4):57-60.
39. КрутьЮЯ, Грідіна ІБ, Авраменко НВ. Досвід використання комбінованого мікродозованого орального контрацептиву з дроспериноном для лікування передменструального синдрому і дисменореї у жінок з надмірною массою тіла. Здоровье женщины. 2015;(8):151-2.
40. Кузнецова ИВ, Бурчакова МН, Бурчаков ДИ, Хаджиева НХ, Филиппова ГГ. Психогенные стресс-зависимые нарушения менструального цикла: роль негормональной коррекции. Репродуктивная эндокринология. 2018;(4):46-51.
41. Кузнецова ИВ. Гормональная контрацепция в коррекции нарушений менструального цикла у подростков. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014;(1):35-40.
42. Кузнецова ИВ. Роль воспаления в происхождении дисменореи и возможности ее терапии с помощью нестероидных противовоспалительных средств. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(13):18-25.
43. МардоноваСМ, Расулова ЛА,Абдулазизова ФА. Дифференцированный подход к терапии ювенильной дисменореи. Здравоохранение Таджикистана. 2017;(2):27-32.
44. Маркевич БО, Чайка ГВ. Особливості статевого розвитку у дівчат пубертатного вікурізних соматотипів, хворих на первинну дисменорею.Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018;22(1):33-8.
45. Маркевич БО. Дискримінантні моделі можливості виникнення первинної дисменореї у дівчат 14-18 років в залежності від особливостей розмірів тіла або сонографічних параметрів матки і яєчників та гормонального фону в різні фази менструального циклу. Biomedical and biosocial an thropology. 2017;(28):59-63.
46. Межевитинова ЕА, Абакарова ПР, Мгерян АН. Дисменорея с позиций доказательной медицины. Consilium Medicum. 2014;16(6):83-7.
47. Межевитинова ЕА,Абакарова, ПР, Мгерян АН.Дисменорея с позиций доказательной медицины. Здоровье женщины. 2015;(7):23-7.
48. Межевитинова ЕА, Мгерян АН, Абакарова ПР, Довлетханова ЭР. Возможности использования в терапии первичной дисменореи.Медицинский Совет. 2017;(2):14-8.
49. Межевитинова ЕА,Прилепская ВН. Простагландины и антипростагландины в патогенезе возникновения и лечении первичной дисменореи. Гинекология. 2017;19(4):4-9.
50. Мельников СМ. Лікування дисменореї: акцент на фармакотерапії больового синдрому. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2016;(1):56-60.
51. Михайлюта МА, МанащукСІ, Хананова ФК. Аномальні маткові кровотечі в дівчат-підлітків із синдромом гіперпролактинемії: діагностика та лікування. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2019;5(1):49-57.
52. Михайлюта МА,МанащукСІ, Чорна ОО. Гормонально-метаболічний стан дівчат-підлітків з синдромом дисменореї. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2015;(2):134-6.
53. НовосадГТ, Савченко ДС. Фармакологічні аспекти застосування лікарських засобів при альгоменореї. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2015; (Спец. вип. 1):230-1.
54. ОрловаВС, Трушина ОВ, Калашникова ИВ. Дисплазия соединительной ткани-фактор, усугубляющий менструальный болевой синдром в подростковом возрасте. Журнал акушерства и женских болезней. 2018;67(1:):38-46.
55. Паращук ЮС, ТучкинаИА. Негормональное лечение девочек-подростков с патологией пубертатного периода в комплексе этапной реабилитации. Експериментальна і клінічна медицина. 2005;(2):144-7.
56. Пирогова В.І,, Цьолко ОР. Оцінювання ефективності застосування комбінованих препаратів у терапії первинної дисменореї. Здоровье женщины. 2013;(3):61-4.
57. Подзолкова НМ,Татарчук ТФ,Дощанова АМ,Ешимбетова ГЗ,Сумятина ЛВ. Нормализация менструального цикла дидрогестероном. Акушерство и гинекология. 2018;(6):70-5.
58. Полякова ЄМ, Луценко НС, Гайдай НВ. Діагностика гіперплазії ендометрія у рутинній гінекологічній практиці. Запорізький медичний журнал. 2019;21(1):95-9.
59. Прилепская ВН,Межевитинова ЕА,Абакарова ПР. Возможности использования комбинированного орального контрацептива, содержащего хлормадинона ацетат, у женщин с дисменореей и симптомами гиперандрогении. Medicamente. Лечим с умом. 2016;(2):22-7.
60. Родионова ЕЮ, Чутко ЛС,Кротин ПН. Психовегетативные расстройства у девушек с нарушением менструального цикла. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2016;116(12):30-1.
61. Рощина ГФ, Морозова ОВ. Современные взгляды на терапию первичной дисменореи. Здоровье женщины. 2012;(4):26-30.
62. Сергеева СП. К патогенезу первичной дисменореи. Патогенез. 2018;16(3):23-30.
63. Серов ВН, Прилепская ВН, Овсянникова ТВ. Гинекологическая эндокринология. 6-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2017. 504 с.
64. Сибирская ЕВ, Адамян ЛВ, Яцык СП, Гераськина СГ. Боли в животе у девочек, связанные с гинекологической патологией: ошибки диагностики и лечения. Педиатрическая фармакология. 2014;11(4): 23-8.
65. Сибирская ЕВ, Тургунова ГМ. Эффективность применения препарата дисменорм в терапии первичной дисменореи у девочек в пубертатном периоде. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(26):16-25.
66. Старовєр АВ, КоньковДГ,БулавенкоОВ,МаркевичБО, Полторак ЯВ. Досвідвикористання комплексу рослинногопоходженняВалесан у лікуванніпервинноїальгодисменореї у дівчат-підлітків. Здоровье женщины. 2017;(9):105-10.
67. Тумилович ЛГ, Геворкян МА. Справочник гинеколога-эндокринолога 3-е изд., перераб. Москва: Практическая медицина; 2014. 206 с.
68. Тучкіна ІО. Етапна реабілітація підлітків з гінекологічними захворюваннями та юних вагітних з екстрагенітальною патологією [Дисертація]. Харків: Харківський державний медичний університет; 2007. 348 с.
69. Тучкіна ІО, Гиленко ЖО.Клінічні особливості пубертатних маткових кровотеч у дівчат-підлітків з екстрагенітальною патологією. Здоровьеженщины. 2009;(8):236.
70. Уварова ЕВ, Григоренко ЮП, Сальникова ИА, Гайнова ИГ.Показания и особенности использования гестагена дидрогестерона в пубертатном периоде. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014;(2):48-58.
71. Уварова ЕВ,ХащенкоЕП,Юсубова ВР. Сочетание предменструального синдрома и дисменореи у молодых женщин: особенности ведения. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(7): 24-8.
72. Унанян АЛ, Сидорова ИС, Чушков ЮИ, Никонец АД, Бабурин ДВ.Современные представления об этиопатогенезе, клинике и терапии дисменореи. Медицинский совет. 2017;(2):112-5.
73. Франчук ОА,Франчук МО,Франчук ВВ,Кумпаненко ЯО.Впливрізноманітнихфакторів на становленнярепродуктивнихфункцій у дівчаток-підлітків. Вісникнауковихдосліджень. 2016;(1):74-5.
74. Хашукоева АЗ, Хлынова СА, Бурденко МВ, Нариманова МР. Нестероидные противовоспалительные средства в лечении первичной дисменореи. Лечащий врач.2014;(3):29-32.
75. Шамина ИВ,Дудкова ГВ. Комплексный подход к проблемам становления репродуктивной функции у девочек. Новые возможности применения фитопрепаратов. Здоровье женщины. 2015;(7):152-6.
76. Юзько АМ, Алешина АМ. Разные подходы к лечению первичной дисменореи. Репродуктивная эндокринология. 2014;(2):56-60.
77. Abd El-Mawgod MM, Alshaibany AS, Al-Anazi AM. Epidemiology of dysmenorrhea among secondary-school students in Northern Saudi Arabia. J Egypt Public Health Assoc. 2016 Sep;91(3):115-9. doi: 10.1097/01.EPX.0000489884.20641.95 PMID: 27749642.
78. 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. 2018 Jan 15;18(1):18. doi: 10.1186/s12905-018-0516-1 PMID: 29334974; PMCID: PMC5769430.
79. ACOG Committee Opinion No. 760: Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. Obstet Gynecol. 2018 Dec;132(6):e249-e258. doi: 10.1097/AOG.0000000000002978 PMID: 30461694.
80. Adeyemi-Fowode OA, Bercaw-Pratt JL. Intrauterine Devices: Effective Contraception with Noncontraceptive Benefits for Adolescents. J PediatrAdolesc Gynecol. 2019 Sep;32(5S):S2-S6. doi: 10.1016/j.jpag.2019.07.001
81. Adib Rad H, Basirat Z, Bakouei F, Moghadamnia AA, Khafri S, Farhadi Kotenaei Z, et al. Effect of Ginger and Novafen on menstrual pain: A cross-over trial. Taiwan J Obstet Gynecol. 2018 Dec;57(6):806-9. doi: 10.1016/j.tjog.2018.10.006 PMID: 30545531.
82. Akarsu RH, Alsac SY. Risks with Gynaecological problems on the health of University Students. Pak J Med Sci. 2019;35(3):758-63. doi: 10.12669/pjms.35.3.834 PMID: 31258590; PMCID: PMC6572952.
83. Allen LM, Lam AC. Premenstrual syndrome and dysmenorrhea in adolescents. Adolesc Med State Art Rev. 2012 Apr;23(1):139-63.
84. Ambresin AE, Belanger RE, Chamay C, Berchtold A, Narring F. Body dissatisfaction on top of depressive mood among adolescents with severe dysmenorrhea. J PediatrAdolesc Gynecol. 2012 Feb;25(1):19-22. doi: 10.1016/j.jpag.2011.06.014 PMID: 22217652.
85. Andres Mde P, Podgaec S, Carreiro KB, Baracat EC. Endometriosis is an important cause of pelvic pain in adolescence. Rev Assoc Med Bras (1992). 2014 Nov-Dec;60(6):560-4. doi: 10.1590/1806-9282.60.06.015 PMID: 25650857.
86. Armour M, Parry K, Al-Dabbas MA, Curry C, Holmes K, MacMillan F, et al. Self-care strategies and sources of knowledge on menstruation in 12,526 young women with dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2019 Jul 24;14(7):e0220103. doi: 10.1371/journal.pone.0220103 PMID: 31339951.
87. Armour M, Parry K, Manohar N, Holmes K, Ferfolja T, Curry C, et al. The Prevalence and Academic Impact of Dysmenorrhea in 21,573 Young Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Womens Health (Larchmt). 2019 Aug;28(8):1161-71. doi: 10.1089/jwh.2018.7615PMID: 31170024.
88. Azima S, Bakhshayesh HR, Kaviani M, Abbasnia K, Sayadi M. Comparison of the Effect of Massage Therapy and Isometric Exercises on Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Clinical Trial. J PediatrAdolesc Gynecol. 2015 Dec;28(6):486-91. doi: 10.1016/j.jpag.2015.02.003 PMID: 26272447.
89. Bahrami A, Bahrami-Taghanaki H, Afkhamizadeh M, Avan A, Mazloum Khorasani Z, Esmaeili H, et al. Menstrual disorders and premenstrual symptoms in adolescents: prevalence and relationship to serum calcium and vitamin D concentrations. J ObstetGynaecol. 2018 Oct;38(7):989-95. doi: 10.1080/01443615.2018.1434764 PMID: 29560810.
90. Bahrami A, Bahrami-Taghanaki H, Khorasanchi Z, Timar A, Jaberi N, Azaryan E, et al. Menstrual problems in adolescence: relationship to serum vitamins A and E, and systemic inflammation. Arch Gynecol Obstet. 2020 Jan;301(1):189-97. doi: 10.1007/s00404-019-05343-1 PMID: 31734759.
91. Bahrami A, Sadeghnia H, Avan A, Mirmousavi SJ, Moslem A, Eslami S, et al. Neuropsychological function in relation to dysmenorrhea in adolescents. Eur J ObstetGynecolReprod Biol. 2017 Aug;215:224-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.06.030.
92. Bajalan Z, Alimoradi Z, Moafi F. Nutrition as a Potential Factor of Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review of Observational Studies. GynecolObstet Invest. 2019;84(3):209-24. doi: 10.1159/000495408PMID: 30630172.
93. Balık G, Ustüner I, Kağıtcı M, Sahin FK. Is there a relationship between mood disorders and dysmenorrhea? J PediatrAdolesc Gynecol. 2014 Dec;27(6):371-4. doi: 10.1016/j.jpag.2014.01.108PMID: 25256879.
94. Barcikowska Z, Rajkowska-Labon E, Grzybowska ME, Hansdorfer-Korzon R, Zorena K. Inflammatory Markers in Dysmenorrhea and Therapeutic Options. Int J Environ Res Public Health. 2020 Feb 13;17(4):1191. doi: 10.3390/ijerph17041191
95. Bayer LL, Hillard PJ. Use of levonorgestrel intrauterine system for medical indications in adolescents. J Adolesc Health. 2013 Apr;52(4 Suppl):S54-8. doi: 10.1016/j.jadohealth.2012.09.022 PMID: 23535058.
96. Bazarganipour F, Taghavi SA, Allan H, Hosseini N, Khosravi A, Asadi R, et al. A randomized controlled clinical trial evaluating quality of life when using a simple acupressure protocol in women with primary dysmenorrhea. Complement Ther Med. 2017 Oct;34:10-5. doi: 10.1016/j.ctim.2017.07.004 PMID: 28917360.
97. Beal SJ, Dorn LD, Sucharew HJ, Sontag-Padilla L, Pabst S, Hillman J. Characterizing the longitudinal relations between depressive and menstrual symptoms in adolescent girls. Psychosom Med. 2014 Sep;76(7):547-54. doi: 10.1097/PSY.0000000000000099 PMID: 25170752; PMCID: PMC4961258.
98. Bedei I, Delisle B. Menstrual cycle disorders in adolescence: Hypermenorrhea, dysmenorrhea and dysfunctional bleeding. MonatsschrKinderheilkd. 2017;165(10):858-65.
99. Benagiano G, Guo SW, Puttemans P, Gordts S, Brosens I. Progress in the diagnosis and management of adolescent endometriosis: an opinion. Reprod Biomed Online. 2018 Jan;36(1):102-14. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.09.015 PMID: 29174167.
100. Bernardi M, Lazzeri L, Perelli F, Reis FM, Petraglia F. Dysmenorrhea and related disorders. F1000Res. 2017 Sep 5;6:1645. doi: 10.12688/f1000research.11682.1
101. Bezuidenhout S, Mahlaba KJ, Nxumalo G, Meyer JC, Chukwu BO. Dysmenorrhoea: An overview. SA Pharm J 2018;85(4):19-25.
102. Bianchin L, Bozzola M, Battistella Pier A, Bernasconi S, Bona G, Buzi F, et al. Menstrual Cycle and Headache in Teenagers. Indian J Pediatr. 2019 Jan;86(Suppl 1):25-33. doi: 10.1007/s12098-018-2829-3 PMID: 30637681.
103. Bidet M. Adolescent dysmenorrhea. Med Ther Med ReprodGynecol Endocrinol. 2013;15(4):328-33.
104. Bidet M. Dysmenorrhea and menorrhagia of teenage girls. Med TherPediatr. 2018;21(2):89-95.
105. Bitzer J. Oral contraceptives in adolescent women. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013 Feb;27(1):77-89. doi: 10.1016/j.beem.2012.09.005
106. Böttcher B, Gizewski ER, Siedentopf C, Steiger R, Verius M, Riedl D, et al. Behavioural and neural responses to aversive visceral stimuli in women with primary dysmenorrhoea. Eur J Pain. 2019 Feb;23(2):272-84. doi: 10.1002/ejp.1302
107. Burnett M, Lemyre M. No. 345-Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. J ObstetGynaecol Can. 2017 Jul;39(7):585-95. doi: 10.1016/j.jogc.2016.12.023
108. Calis KA, editor. Dysmenorrhea [Internet]. New York:Medscape; [updated 2019Sep23; cited 2021Feb 10]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/253812-overview
109. Chandra-Mouli V, Patel SV. Mapping the knowledge and understanding of menarche, menstrual hygiene and menstrual health among adolescent girls in low- and middle-income countries. Reprod Health. 2017 Mar 1;14(1):30. doi: 10.1186/s12978-017-0293-6 PMID: 28249610; PMCID: PMC5333382.
110. Chapron C, Borghese B, Streuli I, de Ziegler D. Markers of adult endometriosis detectable in adolescence. J PediatrAdolesc Gynecol. 2011 Oct;24(5 Suppl):S7-12. doi: 10.1016/j.jpag.2011.07.006 PMID: 21856548.
111. Chung PW, Chan SS, Yiu KW, Lao TT, Chung TK. Menstrual disorders in a Paediatric and Adolescent Gynaecology Clinic: patient presentations and longitudinal outcomes. Hong Kong Med J. 2011 Oct;17(5):391-7.
112. Chung YC, Chen HH, Yeh ML. Acupoint stimulation intervention for people with primary dysmenorrhea: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. Complement Ther Med. 2012 Oct;20(5):353-63. doi: 10.1016/j.ctim.2012.02.008
113. Closon F, Brichant G, Tebache L, Pinzauti S, Nisolle M. Endometriosis by adolescence. Med Ther Med ReprodGynecol Endocrinol. 2013;15(3):228-33.
114. Danel DP, Kozak K, Szala A, Kunert-Keil C, Dziedzic-Danel A, Siennicka A. The Relationship between the Premenstrual Syndrome and Resting Cardiac Vagal Tone in Young Healthy Females: Role of Hormonal Contraception. Neurophysiology 2019;51(6):447-54.
115. de Sanctis V, Matalliotakis M, Soliman AT, Elsefdy H, Di Maio S, Fiscina B. A focus on the distinctions and current evidence of endometriosis in adolescents. Best Pract Res Clin ObstetGynaecol. 2018 Aug;51:138-50. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.023 PMID: 29548642.
116. De Sanctis V, Rigon F, Bernasconi S, Bianchin L, Bona G, Bozzola M, et al. Age at Menarche and Menstrual Abnormalities in Adolescence: Does it Matter? The Evidence from a Large Survey among Italian Secondary Schoolgirls. Indian J Pediatr. 2019 Jan;86(Suppl 1):34-41. doi: 10.1007/s12098-018-2822-xPMID: 30628040.
117. De Sanctis V, Soliman A, Bernasconi S, Bianchin L, Bona G, Bozzola M, et al. Primary Dysmenorrhea in Adolescents: Prevalence, Impact and Recent Knowledge. Pediatr Endocrinol Rev. 2015 Dec;13(2):512-20. PMID: 26841639.
118. Deligeoroglou E, Creatsas G. Menstrual disorders. Endocr Dev. 2012;22:160-170. doi: 10.1159/000331697 PMID: 22846527.
119. Dinakar C, Bhattacharya P. Common medical problems in adolescents. Indian J PractPediatr.2015;17(2):90-6.
120. DiVasta AD, Vitonis AF, Laufer MR, Missmer SA. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. Am J Obstet Gynecol. 2018 Mar;218(3):324.e1-324.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.007
121. Dun EC, Kho KA, Morozov VV, Kearney S, Zurawin JL, Nezhat CH. Endometriosis in adolescents. JSLS. 2015 Apr-Jun;19(2):e2015.00019. doi: 10.4293/JSLS.2015.00019 PMID: 26005317; PMCID: PMC4432718.
122. Dysmenorrhea in adolescence (updated February 2013). Prog ObstetGinecol. 2014;57(10):481-5.
123. Elizondo-Montemayor L, Hernández-Escobar C, Lara-Torre E, Nieblas B, Gómez-Carmona M. Gynecologic and Obstetric Consequences of Obesity in Adolescent Girls. J PediatrAdolesc Gynecol. 2017 Apr;30(2):156-68. doi: 10.1016/j.jpag.2016.02.007 PMID: 26915924.
124. Fajrin I, Alam G, Usman AN. Prostaglandin level of primary dysmenorrhea pain sufferers. Enferm Clin. 2020 Mar;30 Suppl 2:5-9. English, Spanish. doi: 10.1016/j.enfcli.2019.07.016 PMID: 32204223.
125. Fallah F, Mirfeizi M. How is the quality and quantity of primary dysmenorrhea affected by physical exercises? A study among Iranian students. Int J Women's Health Reproduction Sci 2018;6(1):60-6.
126. Faramarzi M, Salmalian H. Association of psychologic and nonpsychologic factors with primary dysmenorrhea. Iran Red Crescent Med J. 2014 Aug;16(8):e16307. doi: 10.5812/ircmj.16307PMID: 25389482; PMCID: PMC4222008.
127. Fernández-Martínez E, Onieva-Zafra MD, Parra-Fernández ML. Lifestyle and prevalence of dysmenorrhea among Spanish female university students. PLoS One. 2018 Aug 10;13(8):e0201894. doi: 10.1371/journal.pone.0201894
128. Fujiwara T, Ono M, Mieda M, Yoshikawa H, Nakata R, Daikoku T, et al. Adolescent Dietary Habit-induced Obstetric and Gynecologic Disease (ADHOGD) as a New Hypothesis-Possible Involvement of Clock System. Nutrients. 2020 May 2;12(5):1294. doi: 10.3390/nu12051294 PMID: 32370105.
129. Gagua T, Tkeshelashvili B, Gagua D. Primary dysmenorrhea: prevalence in adolescent population of Tbilisi, Georgia and risk factors. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2012 Sep 1;13(3):162-8. doi: 10.5152/jtgga.2012.21 PMID: 24592031.
130. Grandi G, Ferrari S, Xholli A, Cannoletta M, Palma F, Romani C, et al. Prevalence of menstrual pain in young women: what is dysmenorrhea? J Pain Res. 2012;5:169-74. doi: 10.2147/JPR.S30602 PMID: 22792003.
131. Grover SR. Gynaecology problems in puberty. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019 Jun;33(3):101286. doi: 10.1016/j.beem.2019.06.002 PMID: 31278062.
132. Harada T, Momoeda M, Terakawa N, Taketani Y, Hoshiai H. Evaluation of a low-dose oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. FertilSteril. 2011 May;95(6):1928-31. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.045 PMID: 21420678.
133. Harada T. Dysmenorrhea and endometriosis in young women. Yonago Acta Med. 2013 Dec;56(4):81-4PMID: 24574576; PMCID: PMC3935015.
134. Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: an update on pharmacological treatments and management strategies. Expert OpinPharmacother. 2012 Oct;13(15):2157-70. doi: 10.1517/14656566.2012.725045
135. Hayon R, Dalby J, Paddock E, Combs M, Schrager S. Reproductive health care of adolescent women. J Am Board Fam Med. 2013 Jul-Aug;26(4):460-9. doi: 10.3122/jabfm.2013.04.120283 PMID: 23833162.
136. Hennegan J, Shannon AK, Rubli J, Schwab KJ, Melendez-Torres GJ. Women's and girls' experiences of menstruation in low- and middle-income countries: A systematic review and qualitative metasynthesis. PLoS Med. 2019 May 16;16(5):e1002803. doi: 10.1371/journal.pmed.1002803
137. Hicks CW, Rome ES. Chronic pelvic pain in the adolescent. Endocr Dev. 2012;22:230-50.
138. Huan W, Lan Z. Research progress on the menstrual disorders leading to depression in adolescent women. Med J Chin Peoples Liberation Army 2020;45(8):869-75.
139. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. Hum Reprod Update. 2015 Nov-Dec;21(6):762-78. doi: 10.1093/humupd/dmv039 PMID: 26346058.
140. Jaafarpour M, Hatefi M, Khani A, Khajavikhan J. Comparative effect of cinnamon and Ibuprofen for treatment of primary dysmenorrhea: a randomized double-blind clinical trial. J Clin Diagn Res. 2015 Apr;9(4):QC04-7. doi: 10.7860/JCDR/2015/12084.5783 PMID: 26023601; PMCID: PMC4437117.
141. Jamieson MA. Disorders of Menstruation in Adolescent Girls. Pediatr Clin North Am. 2015 Aug;62(4):943-61. doi: 10.1016/j.pcl.2015.04.007
142. Janssen EB, Rijkers AC, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. Hum Reprod Update. 2013 Sep-Oct;19(5):570-82. doi: 10.1093/humupd/dmt016
143. Jayamala AK, Preethi BL, Latha R, Bharathi C, Shwetha BM. Comparative analysis of heart rate variability during different phases of menstrual cycle in eumenorrhea & dysmenorrhea subjects. Експериментальнатаклінічнафізіологія і біохімія. 2017;(1):12-7.
144. Jenabi E, Fereidoony B. Effect of Achillea Millefolium on Relief of Primary Dysmenorrhea: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. J PediatrAdolesc Gynecol. 2015 Oct;28(5):402-4. doi: 10.1016/j.jpag.2014.12.008
145. Jenabi E, Khazaei S, Veisani Y. The relationship between smoking and dysmenorrhea: A meta-analysis. Women Health. 2019 May-Jun;59(5):524-33. doi: 10.1080/03630242.2018.1508541 PMID: 30481133.
146. Jeon GE, Cha NH, Sok SR. Factors Influencing the Dysmenorrhea among Korean Adolescents in Middle School. J Phys Ther Sci. 2014 Sep;26(9):1337-43. doi: 10.1589/jpts.26.1337PMID: 25276012; PMCID: PMC4175233.
147. Jesuíno FWDR, Reis JP, Whitaker JCP, Campos A, Pastor MVD, Cechinel Filho V, et al. Effect of Synadeniumgrantii and its isolated compound on dysmenorrhea behavior model in mice. Inflammopharmacology. 2019 Jun;27(3):613-20. doi: 10.1007/s10787-018-0501-1PMID: 29948493.
148. Ji HR, Park KS, Woo HL, Lee MJ, Yoon JG, Lee HJ, et al. Herbal medicine (TaohongSiwu Tang) for the treatment of primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis. Explore (NY). 2020 Sep-Oct;16(5):297-303. doi: 10.1016/j.explore.2020.05.013PMID: 32723605.
149. Ju H, Jones M, Mishra GD. Smoking and trajectories of dysmenorrhoea among young Australian women. Tob Control. 2016 Mar;25(2):195-202. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2014-051920PMID: 25403655.
150. Kagia A, Gichuhi JW, Karanja J. Prevalence of pain symptoms suggestive of endometriosis among adolescents in Kenya. East Afr Med J 2018;95(8):1818-26.
151. Kamel DM, Tantawy SA, Abdelsamea GA. Experience of dysmenorrhea among a group of physical therapy students from Cairo University: an exploratory study. J Pain Res. 2017 May 9;10:1079-85. doi: 10.2147/JPR.S132544
152. Kanika, Sheoran P, Joseph B. Assessment and evaluation of knowledge and impact of dysmenorrhea among nursing students in Punjab. J InterdiscipMultidiscip Res. 2015;2(8):88-94.
153. Karacin O, Mutlu I, Kose M, Celik F, Kanat-Pektas M, Yilmazer M. Serum vitamin D concentrations in young Turkish women with primary dysmenorrhea: A randomized controlled study. Taiwanese J ObstetGynecol 2018;57(1):58-63.
154. Kashefi F, Khajehei M, Tabatabaeichehr M, Alavinia M, Asili J. Comparison of the effect of ginger and zinc sulfate on primary dysmenorrhea: a placebo-controlled randomized trial. Pain ManagNurs. 2014 Dec;15(4):826-33. doi: 10.1016/j.pmn.2013.09.001
155. Kazama M, Maruyama K, Nakamura K. Prevalence of dysmenorrhea and its correlating lifestyle factors in Japanese female junior high school students. Tohoku J Exp Med. 2015 Jun;236(2):107-13. doi: 10.1620/tjem.236.107
156. Kazemian A, Parvin N, Delaram M, Deris F. Comparison of analgesic effect of Valeriana officinalis and mefenamic acid on primary dysmenorrhea. J Med Plants. 2017;16(64):153-9.
157. Khruleva G, Sharafeev E. The value of radiological methods in diagnosis of dysmenorrhea of puberty. Res J Pharm, Biol Chem Sci. 2016;7(6):2803-10.
158. Kiesner J, Poulin F. Developmental associations between adolescent change in depressive symptoms and menstrual-cycle-phase-specific negative affect during early adulthood. J Youth Adolesc. 2012 Oct;41(10):1325-38. doi: 10.1007/s10964-011-9722-yPMID: 22002088.
159. Knox B, Azurah AG, Grover SR. Quality of life and menstruation in adolescents. CurrOpinObstet Gynecol. 2015 Oct;27(5):309-14. doi: 10.1097/GCO.0000000000000199 PMID: 26208045.
160. Knox B, Ong YC, Bakar MA, Grover SR. A longitudinal study of adolescent dysmenorrhoea into adulthood. Eur J Pediatr. 2019 Sep;178(9):1325-32. doi: 10.1007/s00431-019-03419-3 PMID: 31292729.
161. Kuncoroaji W, Rachmiyani I. Omega-3 fatty acids relieve dysmenorrhea among female senior high school students. Int J Pharm Res 2020;12(4):2633-40.
162. Lee JC, Yu BK, Byeon JH, Lee KH, Min JH, Park SH. A study on the menstruation of Korean adolescent girls in Seoul. Korean J Pediatr. 2011 May;54(5):201-6. doi: 10.3345/kjp.2011.54.5.201. PMID: 21829411.
163. Lghoul S, Loukid M, Hilali MK. Prevalence and predictors of dysmenorrhea among a population of adolescent's schoolgirls (Morocco). Saudi J Biol Sci. 2020 Jul;27(7):1737-42. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.05.022PMID: 32565690.
164. Li L, Huangfu L, Chai H, He W, Song H, Zou X, et al. Development of a functional and emotional measure of dysmenorrhea (FEMD) in Chinese university women. Health Care Women Int. 2012;33(2):97-108. doi: 10.1080/07399332.2011.603863 PMID: 22242651.
165. Li R, Li B, Kreher DA, Benjamin AR, Gubbels A, Smith SM. Association between dysmenorrhea and chronic pain: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. Am J Obstet Gynecol. 2020 Sep;223(3):350-71. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.002PMID: 32151612.
166. Maphalala A. Adolescent heavy menstrual bleeding and dymenorrhoea. ObstetGynaecol Forum 2018;28(2):10-4.
167. Martire FG, Lazzeri L, Conway F, Siciliano T, Pietropolli A, Piccione E, et al. Adolescence and endometriosis: symptoms, ultrasound signs and early diagnosis. FertilSteril. 2020 Nov;114(5):1049-57. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.06.012
168. Matalliotakis M, Goulielmos GN, Matalliotaki C, Trivli A, Matalliotakis I, Arici A. Endometriosis in Adolescent and Young Girls: Report on a Series of 55 Cases. J PediatrAdolesc Gynecol. 2017 Oct;30(5):568-70. doi: 10.1016/j.jpag.2017.05.007
169. Michala L, Creighton S. Adolescent gynaecology. ObstetGynaecolReprod Med. 2014;24(3):74-9.
170. Mirbagher-Ajorpaz N, Adib-Hajbaghery M, Mosaebi F. The effects of acupressure on primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. Complement Ther Clin Pract. 2011 Feb;17(1):33-6. doi: 10.1016/j.ctcp.2010.06.005
171. Monday I, Anthony P, Olunu E, Otohinoyi D, Abiodun S, Owolabi A, et al. Prevalence and Correlation between Diet and Dysmenorrhea among High School and College Students in Saint Vincent and Grenadines. Open Access Maced J Med Sci. 2019 Mar 28;7(6):920-4. doi: 10.3889/oamjms.2019.205
172. Montoya JS, Cabezza AH, Rojas OM, Navarrete RC, Keever MAV. Menstrual disorders in adolescents. Bol Med Hosp Infant Mex. 2012;69(1):60-72.
173. Mukhoirotin M, Kurniawati K, Mawarti H. The effect of slow stroke back massage on primary dysmenorrhea: Levels of beta-endorphin, interleukin-6, tumor necrosis factor-α, and pain intensity. Int J Women's Health Reproduction Sci 2020;8(4):376-82.
174. Muluneh AA, Nigussie TS, Gebreslasie KZ, Anteneh KT, Kassa ZY. Prevalence and associated factors of dysmenorrhea among secondary and preparatory school students in Debremarkos town, North-West Ethiopia. BMC Womens Health. 2018 Apr 24;18(1):57. doi: 10.1186/s12905-018-0552-x
175. Myszko O, Al-Husayni N, Talib HJ. Painful Periods in the Adolescent Girl. Pediatr Ann. 2020 Apr 1;49(4):e176-e182. doi: 10.3928/19382359-20200318-01
176. Nair MK, Chacko DS, Ranjith Darwin M, Padma K, George B, Russell PS. Menstrual disorders and menstrual hygiene practices in higher secondary school girls. Indian J Pediatr. 2012 Jan;79 Suppl 1:S74-8. doi: 10.1007/s12098-011-0431-z
177. Oladosu FA, Hellman KM, Ham PJ, Kochlefl LE, Datta A, Garrison EF, et al. Persistent autonomic dysfunction and bladder sensitivity in primary dysmenorrhea. Sci Rep. 2019 Feb 18;9(1):2194. doi: 10.1038/s41598-019-38545-3 PMID: 30778114.
178. Onieva-Zafra MD, Fernández-Martínez E, Abreu-Sánchez A, Iglesias-López MT, García-Padilla FM, Pedregal-González M, et al. Relationship between Diet, Menstrual Pain and other Menstrual Characteristics among Spanish Students. Nutrients. 2020 Jun 12;12(6):1759. doi: 10.3390/nu12061759
179. Osayande AS, Mehulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. Am Fam Physician. 2014 Mar 1;89(5):341-6. PMID: 24695505.
180. Özyer S, Uzunlar Ö, Özcan N, Yeşilyurt H, Karayalçin R, Sargin A, et al. Endometriomas in adolescents and young women. J PediatrAdolesc Gynecol. 2013 Jun;26(3):176-9. doi: 10.1016/j.jpag.2013.01.062PMID: 23518362.
181. Pakharenko LV. Clinical and social aspects of dysmenorrhea development. Запорізькиймедичнийжурнал. 2018;20(5):687-91.
182. Parazzini F, Di Martino M, Pellegrino P. Magnesium in the gynecological practice: a literature review. Magnes Res. 2017 Feb 1;30(1):1-7. doi: 10.1684/mrh.2017.0419 PMID: 28392498.
183. Pecchioli Y, Oyewumi L, Allen LM, Kives S. The Utility of Routine Ultrasound in the Diagnosis and Management of Adolescents with Abnormal Uterine Bleeding. J PediatrAdolesc Gynecol. 2017 Apr;30(2):239-42. doi: 10.1016/j.jpag.2016.09.012
184. Pellow J, Nienhuis C. Medicinal plants for primary dysmenorrhoea: A systematic review. Complement Ther Med. 2018 Apr;37:13-26. doi: 10.1016/j.ctim.2018.01.001
185. Potur DC, Bilgin NC, Komurcu N. Prevalence of dysmenorrhea in university students in Turkey: effect on daily activities and evaluation of different pain management methods. Pain ManagNurs. 2014 Dec;15(4):768-77. doi: 10.1016/j.pmn.2013.07.012 PMID: 24230963.
186. Potur DC, Kömürcü N. The effects of local low-dose heat application on dysmenorrhea. J PediatrAdolesc Gynecol. 2014 Aug;27(4):216-21. doi: 10.1016/j.jpag.2013.11.003PMID: 24656704.
187. Qin LL, Hu Z, Kaminga AC, Luo BA, Xu HL, Feng XL, et al. Association between cigarette smoking and the risk of dysmenorrhea: A meta-analysis of observational studies. PLoS One. 2020 Apr 15;15(4):e0231201. doi: 10.1371/journal.pone.0231201 PMID: 32294123; PMCID: PMC7159229.
188. Rahbar N, Asgharzadeh N, Ghorbani R. Effect of omega-3 fatty acids on intensity of primary dysmenorrhea. Int J Gynaecol Obstet. 2012 Apr;117(1):45-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.11.019PMID: 22261128.
189. Rahnemaie FS, Afrakhteh M, Nasiri M, Zayeri F, Vafa M, Ozgoli G. Relationship between serum vitamin D with severity of primary dysmenorrhea and associated systemic symptoms in dormitories students of Shahid Beheshti University of Medical Sciences. Iran J ObstetGynecolInfertil 2019;22(4):44-53.
190. RaisiDehkordi Z, Rafieian-Kopaei M, Hosseini-Baharanchi FS. A double-blind controlled crossover study to investigate the efficacy of salix extract on primary dysmenorrhea. Complement Ther Med. 2019 Jun;44:102-109. doi: 10.1016/j.ctim.2019.04.002PMID: 31126541.
191. Rapisarda AMC, Brescia R, Sapia F, Valenti G, Sarpietro G, Di Gregorio LM, et al. Combined oral contraceptive in adolescent and young adult women: Current evidence and future perspectives. Curr Women's Health Rev 2019;15(2):109-18.
192. Rathod AD, Chavan RP, Pajai SP, Bhagat V, Thool P. Gynecological Problems of Adolescent Girls Attending Outpatient Department at Tertiary Care Center with Evaluation of Cases of Puberty Menorrhagia Requiring Hospitalization. J ObstetGynaecol India. 2016 Oct;66(Suppl 1):400-6. doi: 10.1007/s13224-015-0770-1
193. Rejeki S, Solichan A, MacHmudah, Safitri DNRP, Poddar S. The Profile of Interleukin-6, PGE2, and Menstrual Pain Levels through the CounterPressureRegiosacralis Therapy. Eur J Mol Clin Med 2020;7(6):122-8.
194. Rigon F, De Sanctis V, Bernasconi S, Bianchin L, Bona G, Bozzola M, et al. Menstrual pattern and menstrual disorders among adolescents: an update of the Italian data. Ital J Pediatr. 2012 Aug 14;38:38. doi: 10.1186/1824-7288-38-38.
195. Rohrl J, Werz O, Ammendola A, Kunstle G. Vitex agnus-castusсухойэкстракт BNO 1095 (Циклодинон®) подавляетгиперсокращенияивоспалениематкивэкспериментальныхмоделяхпервичнойдисменореи. Репродуктивнаендокринологія. 2017;(5):78-88.
196. Rupa Vani K, Veena KS, Subitha L, Hemanth Kumar VR, Bupathy A. Menstrual abnormalities in school going girls – arethey related to dietary and exercise pattern? J Clin Diagn Res. 2013 Nov;7(11):2537-40. doi: 10.7860/JCDR/2013/6464.3603
197. Ryan SA. The Treatment of Dysmenorrhea. Pediatr Clin North Am. 2017;64(2):331-42.
198. Sachedina A, Todd N. Dysmenorrhea, Endometriosis and Chronic Pelvic Pain in Adolescents. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2020 Feb 6;12(Suppl 1):7-17. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0217 PMID: 32041388.
199. Saha S, Zhao YQ, Shah SA, Esposti SD, Lidofsky S, Salih S, et al. Menstrual cycle changes in women with inflammatory bowel disease: a study from the ocean state Crohn's and colitis area registry. Inflamm Bowel Dis. 2014 Mar;20(3):534-40. doi: 10.1097/01.MIB.0000441347.94451.cf
200. Sahin S, Ozdemir K, Unsal A, Arslan R. Review of frequency of dysmenorrhea and some associated factors and evaluation of the relationship between dysmenorrhea and sleep quality in university students. GynecolObstet Invest. 2014;78(3):179-85. doi: 10.1159/000363743PMID: 25171204.
201. Salmalian H, Saghebi R, Moghadamnia AA, Bijani A, Faramarzi M, NasiriAmiri F, et al. Comparative effect of thymus vulgaris and ibuprofen on primary dysmenorrhea: A triple-blind clinical study. Caspian J Intern Med. 2014 Spring;5(2):82-8. PMID: 24778782; PMCID: PMC3992233.
202. Sarıdoğan E. Adolescent endometriosis. Eur J ObstetGynecolReprod Biol. 2017 Feb;209:46-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.05.019PMID: 27342684.
203. Sarıdoğan E. Endometriosis in teenagers. Womens Health (Lond). 2015 Aug;11(5):705-9. doi: 10.2217/whe.15.58PMID: 26315257.
204. Sathish Kumar K, Konjengbam S, Devi HS. Dysmenorrhea among higher secondary schoolgirls of Imphal West district, Manipur: A cross-sectional study. JMS J Med Soc. 2016;30(1):38-43.
205. SerinkenM, EkenC, KarciogluO. Сравнение применения в/в декскетопрофена и в/в парацетамола у пациентов с дисменореей, поступивших в отделение неотложной помощи: рандомизированное контролируемое исследование. Медицина невідкладнихстанів. 2018;(5):85-90.
206. Shah DK, Missmer SA. Scientific investigation of endometriosis among adolescents. J PediatrAdolesc Gynecol. 2011 Oct;24(5 Suppl):S18-9. doi: 10.1016/j.jpag.2011.07.008 PMID: 21856546.
207. Shim JY, Laufer MR. Adolescent Endometriosis: An Update. J PediatrAdolesc Gynecol. 2020 Apr;33(2):112-119. doi: 10.1016/j.jpag.2019.11.011
208. Silina NK.Dysmenorrhea in adolescent population. Репродуктивнаяэндокринология. 2015;(4):45-7.
209. Singh K, Srivastava D, Archana, Misra R, Tyagi M. Cardiac autonomic activity in young females with primary dysmenorrhea. Indian J PhysiolPharmacol. 2013;57(3):246-54.
210. Sivadasan S, Ali AN, Marimuthu K, Nazer ZA, Chigurupati S, Veerasamy R. Menstrual disorders among students – An overview. Res J Pharm Technol. 2014;7(6):704-11.
211. Smorgick N, As-Sanie S. Pelvic Pain in Adolescents. SeminReprod Med. 2018 Mar;36(2):116-22. doi: 10.1055/s-0038-1676088 PMID: 30566977.
212. Stuparich MA, Donnellan NM, Sanfilippo JS. Endometriosis in the Adolescent Patient. SeminReprod Med. 2017 Jan;35(1):102-9. doi: 10.1055/s-0036-1597121
213. Sultan C, Gaspari L, Paris F. Adolescent dysmenorrhea. Endocr Dev. 2012;22:171-180. doi: 10.1159/000331775PMID: 22846528.
214. Szmidt MK, Granda D, Sicinska E, Kaluza J. Primary Dysmenorrhea in Relation to Oxidative Stress and Antioxidant Status: A Systematic Review of Case-Control Studies. Antioxidants (Basel). 2020 Oct 15;9(10):994. doi: 10.3390/antiox9100994
215. Tayebi N, Yazdanpanahi Z, Yektatalab S, Pourahmad S, Akbarzadeh M. The Relationship Between Body Mass Index (BMI) and Menstrual Disorders at Different Ages of Menarche and Sex Hormones. J Natl Med Assoc. 2018 Oct;110(5):440-7. doi: 10.1016/j.jnma.2017.10.007PMID: 30129516.
216. Topçu HO, Topçu S, Kokanalı D, Memur T, Doğanay M. Spontaneous Membranous Dysmenorrhea in an Adolescent Girl: A Case Report and Literature Review. J PediatrAdolesc Gynecol. 2015 Oct;28(5):e139-41. doi: 10.1016/j.jpag.2014.11.001 PMID: 26049935.
217. Tridenti G, Vezzani C. Dysmenorrhea in adolescents: Management and therapy. Quad ACP 2019;26(2):50-7.
218. Tridenti G, Vezzani C. Dysmenorrhea. In: Fulghesu AM, editor. Good Practice in Pediatric and Adolescent Gynecology. Springer; 2018. p. 77-97.
219. Tsao JC, Evans S, Seidman LC, Zeltzer LK. Healthcare utilization for pain in children and adolescents: a prospective study of laboratory and non-laboratory predictors of care-seeking. Int J Adolesc Med Health. 2011;23(3):287-92. doi: 10.1515/ijamh.2011.057 PMID: 22191197; PMCID: PMC3246362.
220. Tu CH, Niddam DM, Yeh TC, Lirng JF, Cheng CM, Chou CC, et al. Menstrual pain is associated with rapid structural alterations in the brain. Pain. 2013 Sep;154(9):1718-1724. doi: 10.1016/j.pain.2013.05.022PMID: 23693160.
221. Unsal A, Tozun M, Ayranci U, Orsal O. Connection between dysmenorrhea and depression among a group of Turkish high school female students. Pak J Med Sci. 2012;28(3):424-7.
222. Wang ZY, Liu ZZ, Jia CX, Liu X. Age at menarche, menstrual problems, and daytime sleepiness in Chinese adolescent girls. Sleep. 2019 Jun 11;42(6):zsz061. doi: 10.1093/sleep/zsz061 PMID: 30854554.
223. Wong JJ, Laframboise M, Mior S. Multimodal Therapy Combining Spinal Manipulation, Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, and Heat for Primary Dysmenorrhea: A Prospective Case Study. J Chiropr Med. 2018 Sep;17(3):190-7. doi: 10.1016/j.jcm.2018.03.005 PMID: 30228810.
224. Xu K, Chen L, Fu L, Xu S, Fan H, Gao Q, et al. Stressful Parental-Bonding Exaggerates the Functional and Emotional Disturbances of Primary Dysmenorrhea. Int J Behav Med. 2016 Aug;23(4):458-63. doi: 10.1007/s12529-015-9504-0
225. Xu Y, Zhao W, Li T, Bu H, Zhao Z, Zhao Y, et al. Effects of acupoint-stimulation for the treatment of primary dysmenorrhoea compared with NSAIDs: a systematic review and meta-analysis of 19 RCTs. BMC Complement Altern Med. 2017 Aug 31;17(1):436. doi: 10.1186/s12906-017-1924-8
226. Yacubovich Y, Cohen N, Tene L, Kalichman L. The prevalence of primary dysmenorrhea among students and its association with musculoskeletal and myofascial pain. J Bodyw Mov Ther. 2019 Oct;23(4):785-91. doi: 10.1016/j.jbmt.2019.05.006
227. Yaghobinejad A, Akbari SAA, Alavimajd H, Heshmat R. The effect of SP6 moxibustion and acupressure on the severity of systemic symptoms associated with dysmenorrhea. Iran J ObstetGynecolInfertil. 2017;20(3):57-67.
228. Yang L, Cao Z, Yu B, Chai C. An in vivo mouse model of primary dysmenorrhea. Exp Anim. 2015;64(3):295-303. doi: 10.1538/expanim.14-0111
229. Yücel G, Kendirci M, Gül Ü. Menstrual Characteristics and Related Problems in 9- to 18-Year-Old Turkish School Girls. J PediatrAdolesc Gynecol. 2018 Aug;31(4):350-5. doi: 10.1016/j.jpag.2018.03.002 PMID: 29550626.