

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный Центр акушерства, гинекологии
и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Ледина Антонина Виталиевна

**ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ:
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

14.01.01 – «Акушерство и гинекология»

14.02.02 – «Эпидемиология»

Диссертация

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты: доктор медицинских наук,
академик РАЕН,
профессор В.Н. Прилепская

доктор медицинских наук,
член корреспондент РАН,
профессор В.Г. Акимкин

Москва – 2014

Оглавление

Введение.....	6
Глава 1. Предменструальный синдром как медицинская и социальная составляющая здоровья женщины (обзор литературы).	22
1.1. Предменструальный синдром. Исторические и эпидемиологические аспекты	22
1.2. Клинико-диагностические критерии предменструального синдрома	27
1.3. Патологические состояния как возможные факторы риска и основные теории возникновения предменструального синдрома	37
1.4. Концепция качества жизни в медицине. Социальная и медицинская обусловленность предменструального синдрома.....	49
1.5. Современная стратегия лечения пациенток с предменструальным синдромом	57
Глава 2. Материалы и методы исследования	69
2.1. Методология исследования	69
2.2. Эпидемиологическое обследование	70
2.3. Методы оценки качества жизни.....	73
2.4. Методы оценки информированности врачей.....	74
2.5. Шкала самооценки симптомов предменструального напряжения	75
2.6. Клинические методы обследования	76
2.7. Специальные методы обследования.....	77
2.8. Характеристика применяемых методов лечения	86
2.9. Статистическая обработка полученных результатов.....	90
Глава 3. Результаты собственных исследований. Результаты одномоментного исследования по изучению распространенности и тяжести ПМС у женщин репродуктивного возраста (на основании анкетирования по специально разработанной анкете и международной шкалы DSM-IV)	93
3.1. Общая характеристика женщин с ПМС.....	97

3.2. Основные проявления, особенности клинического течения, причины манифестации и влияние ПМС на здоровье женщины	107
Глава 4. Результаты собственных исследований. Результаты исследования случай-контроль по изучению экстрагенитальной, инфекционной патологии и патологии репродуктивной системы как возможных факторов риска развития ПМС	126
4.1. Общая характеристика обследованных женщин	126
4.2. Распространенность экстрагенитальной патологии	128
4.3. Распространенность гинекологической патологии	133
4.4. Характеристика репродуктивного здоровья респонденток	134
4.5. Половая функция и семейный анамнез.....	139
4.6. Детородная функция респонденток.....	141
4.7. Контрацептивный анамнез респонденток	142
Глава 5. Результаты собственных исследований. Результаты контролируемого исследования по изучению эффективности и приемлемости фитопрепарата и комбинированного микродозированного контрацептива, применяемых для лечения предменструального синдрома.....	146
5.1. Дизайн исследования	146
5.2. Основные проявления ПМС в группе обследованных женщин	147
5.3. Рандомизация.....	148
5.4. Общая клиническая характеристика женщин с ПМС	150
5.5. Эффективность и приемлемость лечения предменструального синдрома растительным препаратом, содержащим 40 мг сухого экстракта плодов прутняка обыкновенного	153
5.6. Результаты анализа клинических и инструментальных методов обследования женщин группы I, проведенных до назначения лечения с целью выявления факторов риска развития ПМС.....	157
5.7. Клиническая оценка эффективности и приемлемости лечения предменструального синдрома препаратом сухого экстракта плодов прутняка обыкновенного	167
5.8. Результаты рандомизированного клинического исследования по изучению качества жизни женщин с ПМС в динамике лечения фитопрепаратом на основе сухого экстракта прутняка обыкновенного	173

5.9. Эффективность и приемлемость комбинированного микродозированного контрацептива, содержащего 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона в режиме 24/4 при лечении предменструального синдрома	175
5.10. Результаты анализа клинических и инструментальных методов обследования женщин группы II, проведенных до назначения лечения с целью выявления факторов риска развития ПМС	179
5.11. Клиническая оценка эффективности и приемлемости комбинированного микродозированного контрацептивного препарата, содержащего 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона в режиме 24/4	188
5.12. Результаты рандомизированного клинического исследования по изучению качества жизни женщин с ПМС в динамике лечения комбинированным микродозированным контрацептивом, содержащим 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона в режиме 24/4	194
5.13. Результаты одномоментного клинического исследования по изучению полиморфизмов генов рецепторных взаимодействий как предикторов предменструального синдрома	196
Глава 6. Результаты собственных исследований. Результаты когортного перекрестного исследования по изучению целесообразности и эффективности обучающих программ для пациенток с предменструальным синдромом	203
6.1. Дизайн исследования	203
6.2. Оценка тяжести течения предменструального синдрома	205
6.3. Общая характеристика опрошенных девушек	206
6.4. Результаты когортного перекрестного исследования по изучению целесообразности и эффективности обучающих программ для пациенток с предменструальным синдромом	212
Глава 7. Результаты собственных исследований. Результаты одномоментного исследования по оценке информированности врачей о предменструальном синдроме	220
Глава 8. Обсуждение результатов собственных исследований	235
Выводы	274
Рекомендации для внедрения в клиническую практику	277
Список сокращений	279
Список литературы	282

Приложение 1. Общий объем работы и дизайн проведенных клинических исследований	323
Приложение 2. Анкета для диагностики предменструального синдрома	325
Приложение 3. Критерии включения и невключения в исследование.....	328
Приложение 4. Ежедневный дневник пациентки (ПМС-дневник).....	329
Приложение 5. Опросник MOS SF-36 по оценке качества жизни женщин	330
Приложение 6. Программа обучающего семинара.....	333
Приложение 7. Диагностика и лечение предменструального синдрома в практике акушера-гинеколога	334
Приложение 8. СМПН - опросник.....	337
Приложение 9. Федеральные округа (справочный материал).....	339
Приложение 10. Уровень жизни и финансовое положение женщин с ПМС	341
Приложение 11. Уровень жизни и финансовое положение женщин без ПМС	342
Приложение 12. Тяжесть ПМС у женщин раннего и позднего репродуктивного возраста.....	343
Приложение 13. Распределение по группам пациенток, получавших лечение	434
Приложение 14. Алгоритм обследования пациенток с ПМС.....	435

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Термином «предменструальный синдром» или «синдром предменструального напряжения» обозначают патологическое состояние, характеризующиеся разнообразными циклически повторяющимися физическими, эмоциональными, поведенческими и познавательными симптомами, которые развиваются в течение лютеиновой фазы менструального цикла и исчезают вскоре после начала менструации [134,196, 240]. В соответствии с Международной классификацией болезней 10 пересмотра предменструальный синдром (ПМС) относится к классу «болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом» (шифр N 94.3).

Несмотря на то, что первые научные публикации о ПМС появились более века назад, многие аспекты этого патологического состояния остаются неизученными. Это касается эпидемиологических аспектов ПМС, данные о его распространенности разноречивы и варьируют в широких пределах - от 30 до 95% [42, 88, 228, 316]. Остаются дискуссионными вопросы, касающиеся частоты и особенностей клинического течения ПМС и, в частности, его тяжелых форм, приводящих к значительному снижению качества жизни, социальной активности женщин, а в ряде случаев - и к потере трудоспособности. По данным зарубежных исследователей, тяжелое течение ПМС выявляется до 11 и более процентов пациенток [197, 316], информация о частоте тяжелых форм синдрома в отечественных работах отсутствует. Она касается в основном частоты ПМС средней степени тяжести, которая колеблется от 36,2% до 45,5% [80, 88]. Недостаточно освещены вопросы зависимости клинического течения синдрома от возраста женщин и длительности течения ПМС. Отечественными и зарубежными учеными в основном обследовалась когорта молодых женщин [38, 197, 299, 305], что не дает полного представления об эпидемиологических и

клинических особенностях течения ПМС у женщин других возрастных групп.

До настоящего времени остаются предметом дискуссии вопросы этиологии ПМС, а факторы, приводящие к развитию этого патологического состояния, имеющиеся в литературе, значительно варьируют в зависимости от особенностей региона проживания, характеристики выборки, во многом спорны, и даже противоречивы.

Углубленное изучение генетических предикторов различных заболеваний, и в частности ПМС, является одним из перспективных направлений науки. В зарубежной литературе существуют немногочисленные [225, 266, 267, 285], а в отечественной – единичные работы [2, 77], представляющие результаты исследований генных полиморфизмов у женщин с ПМС. Вместе с тем, информация о роли полиморфизма генов транспортеров серотонина и допамина, рецепторов прогестерона, эстрогенов представляет возможность рассматривать их в качестве факторов риска развития психо-эмоциональных нарушений, низкой устойчивости к стрессам и физическим перегрузкам, и в будущем может служить обоснованием назначения таргетного лечения ПМС.

Многообразие методов медикаментозного и немедикаментозного воздействия, существующее в настоящее время, обусловлено преимущественно тем, что отсутствует единая теория развития ПМС. Большинство авторов трактует предменструальный синдром как гетерогенное состояние, предполагающее различные подходы к нему как с научных, так и практических позиций [8, 46, 43, 127, 328, 397]. Исследования по изучению медикаментозных и немедикаментозных методов лечения в сравнительном аспекте немногочисленны, не разработаны универсальные принципы назначения терапии с учетом влияния ПМС на качество жизни женщин (КЖ). Количество работ по его изучению с использованием апробированных международных опросников в динамике лечения ограничено [86, 236, 299, 330]. Сравнительные исследования эффективности

фито- и гормональной терапии, позволяющие дифференцированно, на доказательном уровне подходить к назначению соответствующего лечения, в литературе отсутствуют. Не определены принципы мониторинга пациенток с ПМС в процессе лечения и реабилитации, в частности, с использованием обучающих программ, направленных на профилактику развития ПМС.

Таким образом, отсутствие данных о распространенности, профилактике, особенностях клинического течения ПМС, возрастной характеристике женщин с ПМС, наряду с отсутствием четкого представления о факторах риска и основных диагностических критериях предменструального синдрома, об эффективности различных методов лечения и влияния его на качество жизни женщин, обуславливают необходимость комплексного изучения проблемы ПМС. Всё вышесказанное послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: повышение эффективности диагностики, лечения, качества жизни женщин с предменструальным синдромом на основании изучения эпидемиологических, клинических, генетических и других его особенностей с выделением групп высокого риска по развитию ПМС с разработкой на основании полученных данных рациональной системы диагностики, лечения и профилактики.

Задачи исследования

1. Изучить эпидемиологические особенности распространенности предменструального синдрома у женщин раннего и позднего репродуктивного возраста.
2. Определить особенности клинического течения ПМС у женщин раннего и позднего репродуктивного возраста с оценкой тяжести основных его проявлений.

3. Выявить наиболее значимые факторы риска по развитию ПМС на основании анализа эпидемиологических, клинических и молекулярно-генетических методов исследования.

4. Определить состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и тиреоидной систем (ФСГ, ЛГ, ТТГ пролактин, эстрадиол, прогестерон, свободных фракций тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3)) по данным гормонального обследования и полиморфизма генов рецепторных взаимодействий у женщин с различной степенью тяжести предменструального синдрома.

5. В сравнительном аспекте изучить эффективность и приемлемость фитотерапии (экстракт плодов прутняка обыкновенного) и гормонотерапии (микродозированный дроспиренон-содержащий комбинированный оральные контрацептив (КОК) в режиме 24+4) при лечении женщин с предменструальным синдромом различной степени тяжести.

6. Изучить качество жизни женщин, страдающих ПМС, до и после лечения с использованием международных оценочных шкал.

7. Разработать и внедрить в практику принципы дифференцированного лечения и профилактики ПМС у женщин раннего и позднего репродуктивного возраста, определить тактику их ведения и оценить эффективность комплекса мероприятий по критериям качества жизни.

Научная новизна

Исследование является первой диссертацией, в которой на большом контингенте женщин, проживающих в шести федеральных округах России, изучены эпидемиологические аспекты предменструального синдрома, получены данные о его высокой распространенности (у 62,6% женщин репродуктивного возраста).

Установлено, что тяжесть течения ПМС зависит от региона проживания, несвоевременно начатого лечения или его отсутствия, возраста

женщины. Факторами риска ПМС, помимо неблагоприятных факторов окружающей среды, являются хронические экстрагенитальные заболевания, преимущественно нервной системы, органов пищеварения и мочеполовой системы ($p < 0,05$), социальный статус женщин и курение, наряду с низкой физической активностью. Регионами с наибольшей распространенностью ПМС являются Уральский (80,0%) и Сибирский (71,1%) федеральные округа, характеризующиеся сочетанием сложных климатических и экологических условий.

Исследование полиморфизмов генов рецепторных взаимодействий позволило получить новые данные о значении замен в гене глутатион-S-трансферазы и гене рецептора дофамина как факторов, ассоциированных с повышенным риском развития психо-соматической патологии и тяжелых форм ПМС, что в будущем позволит разрабатывать новые подходы к адресной терапии этих состояний.

Проведенное репрезентативное эпидемиологическое исследование случай-контроль с применением многомерного корреляционного анализа позволило выявить современные особенности клинического течения тяжелых форм ПМС: наиболее частыми симптомами ПМС явились следующие: колебания настроения и плаксивость (35,4%), внутреннее напряжение и раздражительность (24,7%), депрессивное настроение и печаль (22,4%); физические и нейро-обменно-эндокринные нарушения: головные боли, боли внизу живота (35,6%), изменение аппетита (30,2%) и др. Таким образом, ПМС характеризуется полисимптомностью проявлений, встречающихся в различных комбинациях.

Показано, что частота ПМС у женщин раннего репродуктивного возраста достоверно выше, чем у женщин позднего репродуктивного возраста (67,0% и 56,3%, соответственно) ($p < 0,05$). Вместе с тем, в позднем репродуктивном возрасте тяжелые формы ПМС диагностируются чаще - у каждой второй (51,9%) женщины, в то время как у пациенток раннего репродуктивного возраста они встречаются в два раза реже (26,0%) ($p < 0,05$).

Практическая значимость работы

Полученные на основе эпидемиологического анализа данные о высокой частоте предменструального синдрома у женщин репродуктивного возраста (62,6%) послужили основанием для разработки комплекса мероприятий по лечению и профилактике ПМС.

Установлена прямая зависимость тяжести ПМС от длительности его течения с обоснованием необходимости более раннего начала лечения.

Впервые в сравнительном аспекте изучены эффективность, приемлемость фитопрепарата (40 мг экстракта плодов прутняка обыкновенного) и контрацептивного гормона (20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона) при лечении женщин с предменструальным синдромом, доказаны преимущества дифференцированной терапии в зависимости от особенностей клинического течения и тяжести ПМС. Дано научное обоснование использования гормонального лечения при преобладании в клинической картине психоэмоциональных симптомов и негормональной терапии - при преобладании обменно-эндокринных проявлений ПМС.

Впервые на основании анализа международных оценочных шкал (Medical Outcomes Study-Short Form - MOS SF-36) изучено влияние предменструального синдрома на качество жизни женщин, которое выражается в значительном нарушении как психологической, так и физической компоненты здоровья. Гормональное, фитолечение, обучение врачей и пациенток по программам, направленным на профилактику ПМС и формирование здорового образа жизни, повышает КЖ женщин, что нашло отражение в показателях всех шкал опросника MOS SF-36.

Исследование уровня информированности врачей о предменструальном синдроме выявило недостаточность знаний по данной проблеме, в большей степени, в недооценке его влияния на качество жизни женщины, отсутствие системы диспансерного наблюдения за пациентками с ПМС, универсальной тактики их ведения и, что особенно важно - системы профилактических мероприятий.

Анализ полученных данных позволил разработать и оценить эффективность принципов комплексного подхода к обследованию, наблюдению, лечению, мониторингованию женщин, страдающих ПМС.

Методология и методы исследования

В работе использованы эпидемиологические, клинические, специальные (гормональный, молекулярно-генетический, биохимический, эхографический, рентгенологический и др.) методы исследования. В соответствии с поставленными задачами, структура представленного исследования разделена на 8 этапов, соответствующих выполненным эпидемиологическим и клиническим исследованиям (КИ). Количество включенных на каждом этапе пациенток зависело от типа, цели проводимого исследования и поставленных для его решения задач (табл. 1).

Эпидемиологическое исследование, целью которого было изучение распространенности, факторов риска развития ПМС, особенностей его клинического течения, состоявшее в анкетировании, интервьюировании женщин репродуктивного возраста и статистическом анализе полученных данных, поведено в соответствии с общепринятыми рекомендациями.

Изученная статистическая совокупность была сформирована 1500 женщин, проживающих в шести федеральных округах (ФО) Российской Федерации: Центральном (ЦФО), Северо-западном (СЗФО), Приволжском (ПФО), Уральском (УФО), Сибирском (СФО), Дальневосточном (ДВФО), городах Москва, Курск, Белгород, Железногорск, Владимир, Суздаль, Рязань, Петрозаводск, Калининград, Саранск, Екатеринбург, Челябинск, Тюмень, Омск, Норильск, Новокузнецк, Кемерово, Новосибирск, Владивосток, Хабаровск, Южно-Сахалинск, населенных пунктах Московской, Курской, Белгородской, Владимирской, Сахалинской областей - Настасьино, Беседино, Стрелецкое, Луговое и др. Базовое учреждение – ФБГУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Общий объем и структура проведенных исследований

Дизайн и цель исследования	Когорта
Эпидемиологическое одномоментное КИ. Цель - изучить распространенности ПМС у женщин различных регионов РФ	1500
Исследование случай-контроль. Цель - определить возможные факторы риска развития ПМС на основании изучения репродуктивного здоровья и экстрагенитальной патологии	1500
Одномоментное проспективное исследование системы гемостаза, функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и тиреоидной систем, липидного спектра крови	254
Одномоментное проспективное исследование полиморфизмов генов глутатион-S-трансферазы, рецепторов серотонина, натрий-зависимого транспортера норадреналина, рецепторов дофамина и эстрадиола	178
Рандомизированное КИ. Цель - изучить эффективность, приемлемость гормональной контрацепции микродозированными КОК и фитотерапии	243
Исследование случай-контроль. Цель: изучить влияние ПМС на качество жизни у женщин до и после лечения	243
Когортное перекрестное исследование. Цель - изучить целесообразность и эффективность обучающих программ для пациенток, страдающих ПМС	101
Одномоментное исследование. Цель - оценить информированность врачей о ПМС	340

Дизайн исследования соответствовал критериям одномоментного КИ, анкетированием было охвачено 1500 женщин в возрасте от 16 до 49 лет, средний возраст $25,7 \pm 5,4$ лет, длительность исследования составила 18 месяцев. Эпидемиологическое исследование (метод – анкетирование), осуществлялось с использованием международных шкал (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 1994 - DSM), шкалы самооценки опросника симптомов предменструального напряжения (СПМН-опросник) [Steiner M., 1980], специализированного опросника по исследованию качества жизни женщин (MOS SF-36, 1992) и специально разработанных и апробированных анкет. Диагностика ПМС проводилась на основании

анализа заполненных женщинами анкет, составленных в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и американской коллегии акушеров-гинекологов (ACOG) [134]. Для оценки тяжести клинических симптомов использовалась 10-бальная шкала, где «0» = отсутствие симптомов, «1-3» = легкие проявления, «4-6» = умеренные проявления, «7-10» = тяжелые проявления.

С целью изучения эффективности, приемлемости и разработки тактики дифференцированного подхода к негормональной и гормональной терапии проведено сравнительное контролируемое эпидемиологическое исследование в параллельных группах, в которое включено 254 женщины, обратившиеся в научно-поликлиническое отделение ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Рандомизация проведена методом случайных цифр. Перед назначением лечения пациентки прошли обследование, включающее объективное, гинекологическое, общее клиническое исследования, специальные методы обследования, эхографическое исследование органов малого таза, молочных желез и почек (обследование проводилось в отделении ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий – профессор А.И. Гус); рентгенологическое обследование молочных желез (обследование проводилось в отделе визуальной диагностики ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий – д.м.н. С.М. Воеводин). При наличии показаний пациентки были консультированы терапевтом, психоневрологом, урологом, маммологом.

Лабораторное, клиническое и специальное обследование женщин проводилось с целью оптимизации диагностики ПМС, выявления факторов риска, сопутствующей патологии и включало визуальный осмотр, определение уровня гормонов в плазме крови электрохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе «Immulite». Биохимические показатели сыворотки крови исследовались методом спектрофотометрии с использованием комбинированных диагностических наборов фирмы

«Biosystems» (Испания) на автоматическом анализаторе «Hitachi 917» (Япония). Исследования проводились в научно - диагностической лаборатории ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И.Кулакова» Минздрава России (заведующий – к.м.н. Т.Ю. Иванец). Определение концентрации фибриногена, протромбинового индекса, международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), уровня Д-Димера осуществлялось клоттинговым методом на автоматическом коагулометре SYSMEXCA-1500 (Япония). Качественное определение растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) осуществлялось с помощью реагента РКМФ-тест (ортофенантролиновый) (ООО «Технология-Стандарт»). Тромбоцитарное звено гемостаза оценивалось турбидиметрическим методом на агрегометре ChronoLog-490, США со стимулятором АДФ*10⁻³ (Chrono-LogCorp. Havertown, PA, США). Исследование проводилось в лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И.Кулакова» Минздрава России, заведующий – к.м.н. Л.В. Кречетова).

Одномоментное проспективное исследование полиморфизмов генов (глутатион-S-трансферазы (GST), рецепторов серотонина, натрий-зависимого транспортера норадреналина, рецепторов дофамина (DRD), рецепторов эстрадиола), участвующих в рецепторных взаимодействиях методом полимеразной цепной реакции с анализом кривых плавления проведено в лаборатории молекулярно-генетических методов исследования ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И.Кулакова» Минздрава России, заведующий - д.б.н. Д.Ю. Трофимов. ДНК выделяли модифицированным методом Higuchi, генотипирование - по методике, разработанной ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия).

На основании результатов обследования и рекомендаций Всемирной Организации Здравоохранения (2010) оценено соответствие пациенток критериям включения/невключения в исследование. Критерии включения: наличие симптомов, интенсивность которых оценивалась 4 и более баллов

визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), возраст 16 - 49 лет, продолжительность менструальных циклов в течение последних 12 месяцев 24 - 35 дней, отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии, отсутствие противопоказаний к назначению препаратов исследования, наличие информированного согласия. Критерии невключения: прием в течение 6 предыдущих месяцев и в период исследования гормональных контрацептивов, гормонов гипоталамуса, гипофиза, нейролептиков и антидепрессантов, ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов пролактина; психиатрическое, недавно проведенное хирургическое, другое лечение ПМС; эндокринные заболевания (сахарный диабет, гиперпролактинемия (>20 нг/мл), гипо/гипертиреоз, опухоль гипофиза), хронические заболевания почек, печени, язва желудка в активной стадии, синдром мальабсорбции, гиперсекреция желчных кислот; заболевания молочных желез, галакторея, кормление грудью, беременность в настоящее время или планируемая.

После оценки соответствия критериям включения/невключения негормональное лечение, с применением фитопрепарата, содержащего 40 мг экстракта плодов прутняка обыкновенного по 1 таблетке ежедневно в течение 6 месяцев, было назначено 121 женщине; гормональное - препаратом, содержащим 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона по одной таблетке в день в режиме 24+4, назначено 122 пациенткам с ПМС средней и тяжелой степени тяжести (11 пациенток не были включены в исследование на этапе скрининга).

С целью изучения влияния ПМС на качество жизни женщин проведено эпидемиологическое исследование случай-контроль путем анкетирования до и после проведенного лечения 243 женщин, а также анкетирование 101 студентки до и после обучающего семинара. Оценка КЖ проводилась на основании общего опросника MOS SF-36, включающего 36 вопросов и являющегося наиболее распространенным современным, отвечающим всем

требованиям, опросником по оценке КЖ [54]. Женщины заполняли его дважды - до и после лечения, или до и после обучающего курса.

С целью изучения информированности о ПМС и предпочтениях в выборе метода лечебного воздействия 340 практикующих врачей акушеров-гинекологов из регионов РФ заполнили специальные апробированные анкеты.

Анкетирование врачей и пациенток в рамках выполненной работы было добровольным. Более половины участников опросов (51,3%) по собственному желанию указывали в анкетах и опросниках свои данные, адреса, что предоставило возможность обратной связи с ними.

Статистическая обработка результатов производилась в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики с использованием современных программ Статистика - 6 и SPSS, Microsoft Excel 7 для Windows 98, Biostat. Данные описательной статистики представлены в виде средних значений и их стандартных отклонений, качественные - в виде абсолютных и относительных частот. Показатели опросника MOS SF-36 оценивались по результатам шкалирования с использованием специальных кодов и ключей. Обработка полученных показателей проводилась с оценкой среднего значения показателей M , средней величины квадратичного отклонения E , показателя средней ошибки m , разницы средних показателей дневников Δ , критерия Стьюдента (t) для средних величин, вероятности ошибки (P). Для выявления различий между группами по каждому изучаемому показателю применялся дисперсный анализ. Сравнение количественных показателей в группах осуществлялось по критериям Манна – Уитни (для 2-х групп), их изменения в различные сроки лечения оценивались по критериям Вилкоксона (для 2-х временных точек). Различие между сравниваемыми величинами признавалось достоверным при $p < 0,05$ (95% уровень достоверности). Для изучения связи между показателями применялся метод линейной регрессии и корреляции с определением коэффициента корреляции, и установлением его значимости по критерию t с 95% уровнем

надежности ($p < 0,05$). При коэффициенте корреляции $r = 0,3$ взаимосвязь считалась слабой, при $r = 0,5-0,7$ - умеренной, $r = 0,7$ и выше - сильной.

Личный вклад автора

Личное участие автора выразилось в обосновании основной идеи исследования, разработке дизайна исследования, выработке методологии и выборе методов его выполнения. Автором лично проводилась разработка и апробация анкет, программы обучающего семинара, интервьюирование женщин, отбор пациенток для включения в исследование. Автор принимала непосредственное участие в процессе клинического обследования и наблюдения за пациентками, а также в статистической обработке, анализе и интерпретации полученных результатов. В работу вошли результаты исследований, проведенных совместно с Кулаковым В.И., Прилепской В.Н., Акимкиным В.Г., Бурлевым В.А., Межевитиновой Е.А., Гордановой Ж.Р., Тагиевой А.В., Ревазовой Ф.С., Ивановой Е.В., Сасуновой Р.А., которые были представлены в публикациях в соавторстве.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Эпидемиологические особенности предменструального синдрома определяются его высокой распространенностью (62,6%), преимущественно у женщин раннего репродуктивного возраста, проживающих в Уральском и Сибирском федеральных округах, являющихся наиболее неблагоприятными по экологическим и климатическим условиям. Основные особенности ПМС - полисимптомность клинических проявлений и его тяжелое течение у женщин позднего репродуктивного возраста.

2. Наиболее значимыми факторами риска развития ПМС, помимо неблагоприятных факторов окружающей среды, являются: наличие у женщин хронических экстрагенитальных заболеваний (органов пищеварения, нервной, мочеполовой систем, $p < 0,05$), а также курение, низкая физическая активность, одиночество (незамужние), полиморфизм генов глутатион-S-

трансферазы P1 (GSTP1) в локусах 313 и 341 и локуса 521(rs1800955) гена рецептора дофамина DRD4.

3. Качество жизни женщин с ПМС значительно снижено, что определяется по деформации как физической, так и психической шкал опросника MOS SF-36 и, в большей степени, показателей ролевого физического, ролевого эмоционального, социального функционирования, психического здоровья, а также в снижении работоспособности.

4. Выбор метода лечения пациенток с ПМС зависит от степени его тяжести и клинических особенностей ПМС. Дифференцированное применение гормональной терапии (при превалировании психоэмоциональных симптомов) и негормональной (при преобладании обменно-эндокринных проявлений) позволяет достичь высокой эффективности лечения у 71,3% и 66,1% женщин соответственно, и повышения качества их жизни.

5. Система профилактики ПМС должна базироваться на учете факторов риска развития ПМС, применении современных методов диагностики и лечения, наряду с обучением врачей и пациенток в соответствии со специально разработанными программами.

Апробация и публикация материалов исследования

Материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на выездных семинарах с тренинговыми курсами для практикующих врачей (Красноярск, Омск, Новосибирск, Нижний Новгород, 2003), Международном Конгрессе «Профилактика, диагностика и лечение гинекологических заболеваний» (Москва, 2003), научной конференции «Phytopharmaka und Phytotherapie» (Берлин, 2005), региональном Форуме «Мать и Дитя» (Казань, 2007), IX Всероссийском научном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2009), Всероссийском конгрессе «Амбулаторно поликлиническая практика – новые горизонты» (Москва, 2010), конференции УД Президента «Актуальные проблемы гинекологии» (Москва, 2010), Всероссийском конгрессе с

международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы» (Москва, 2011), II Междисциплинарном форуме «Медицина молочной железы» (Москва, 2012), Всероссийском Конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2012), научно-практической конференции «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2013), научно-практической конференции «Актуальные проблемы женского здоровья: заболевания, ассоциированные с менструальным циклом» (Москва, 2013), научно-практической конференции «Актуальные вопросы гинекологии» (Москва, 2013), XX Юбилейном Всероссийском Конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2014), XIII Congress of the European Society of Contraception and Reproductive Health (Lisbon, 28-31 May, 2014).

Диссертация была обсуждена и рекомендована к защите на межотделенческой конференции ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 28.11.2013 г., на апробационной комиссии Центра 23.12.2013 г.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены в лечебный процесс и используются в повседневной практической работе врачей ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, БУЗ городская больница №56 департамента здравоохранения г. Москвы, Федерального медико-биологического агентства.

Материалы диссертации используются в учебно-методологическом процессе кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и

репродуктологии института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Проведенный тренинговый семинар для студенток Курского педагогического университета, явился основанием для оценки эффективности предложенной программы лечения и профилактики предменструального синдрома.

Структура и объем диссертации

Основной текст диссертации изложен на 322 страницах компьютерного текста в текстовом редакторе Microsoft Word, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию дизайна, материалов и методов исследования, пяти глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, содержащего 94 отечественных и 324 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 109 таблицами и 50 рисунками.

Глава 1. ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ КАК МЕДИЦИНСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИНЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Предменструальный синдром. Исторические и эпидемиологические аспекты

В настоящее время не существует четкого и общепринятого определения понятию предменструальный синдром. Этим термином обозначают клинические состояния, характеризующиеся разнообразными циклически повторяющимися физическими, эмоциональными, поведенческими и познавательными симптомами, которые развиваются в течение лютеиновой фазы менструального цикла и исчезают после начала менструации [195, 213, 240, 312]. У женщин репродуктивного возраста может встречаться один или более симптомов ПМС в течение большинства менструальных циклов [227, 314, 369], причем их тяжесть и частота могут различаться, но, в целом, характер этих проявлений является устойчивым. Самыми распространенными тяжелыми проявлениями ПМС являются эмоциональные и поведенческие симптомы – раздражительность, лабильное и/или пониженное настроение, беспокойство, импульсивность, социальные «трения», «чувство потери контроля над собой», повышенная утомляемость. К познавательным симптомам относится снижение концентрации; к физическим проявлениям – вздутие живота, мастодиния, масталгия и болевые ощущения различной локализации [156, 240].

Несмотря на значительное разнообразие клинических проявлений и кажущееся отсутствие четкого определения исследуемого патологического состояния, связь этих проявлений с циклическими физиологическими изменениями в женском организме отмечены еще в трудах древних ученых Сорана Эфесского и Галена. Первые научные исследования в данном направлении были сделаны намного позже. В 1847 году E.F.Von

Feuchtersleben писал: «Менструации у чувствительных женщин почти всегда сопровождаются душевным беспокойством, раздражительностью и унынием» [23]. Своеобразной «точкой отсчета» научного изучения этого патологического состояния явилось предложение термина «предменструальное напряжение» R.T. Frank в 1931 году. В своей статье «Гормональные причины предменструальной напряженности» (англ. «*The hormonal basies of premenstrual tension*») ученый представил определение этого состояния как «предменструальное напряжение» (англ. *premenstrual tension*), а также сформулировал и объяснил некоторые причины физиологических и психических нарушений, в частности, по мнению автора, обусловленных снижением уровня сывороточного прогестерона [194]. Тем не менее, на протяжении длительного времени пациентки с подобными жалобами оставались без должного внимания. В 1953 году усилиями ученых K. Dalton и R. Greene в медицинскую практику было введено понятие «предменструальный синдром» [208]. И только в 1992 году этот сложный патологический симптомокомплекс был включен в качестве нозологической единицы в раздел «Гинекология», ВОЗ, несмотря на отсутствие четких диагностических критериев [235].

Учитывая то, что наиболее тяжелыми проявлениями ПМС являются дисфорические расстройства, в руководстве по диагностике и статистике психических расстройств, принятом в США (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders - DSM), они были выделены в отдельную нозологическую единицу - «дисфорическое расстройство поздней лютеиновой фазы» или «предменструальное дисфорическое расстройство» (ПМДР) (American Psychiatric Association, 1994) [103], дополненное в DSM-V в 2013 году [104, 108].

Эпидемиологические аспекты любого патологического состояния или процесса включают следующие медико-социальные показатели: заболеваемость, болезненность, смертность, инвалидизация, снижение работоспособности и др., что позволяет судить об остроте проблемы,

создаваемой данным заболеванием для определенного региона, города и государства в целом. Учитывая то, что наиболее слабым звеном отечественных медицинских исследований является их статистический учет, большинство статистических показателей в отношении распространенности ПМС в РФ в доступной литературе отсутствуют или являются крайне недостаточными. В этой связи представляется целесообразным изучение статистических данных, полученных исследователями в других странах, что позволяет более глобально представить масштабы рассматриваемой проблемы [22].

Наиболее широко в современной литературе представлена статистика США, согласно которой от 70 до 90% женщин репродуктивного возраста испытывают определенный дискомфорт в предменструальный период, что в пересчете на население США составляет 43-55 миллионов женщин. У 20-40% из них (12-25 миллионов) возникающие симптомы оказывают значительное негативное влияние на качество жизни и рассматриваются как проявления ПМС. У 3- 8% или у 2-5 миллионов женщин расстройство квалифицируется как предменструальное дисфорическое расстройство [278].

Аналогичные данные получены S. Tschudin (2010): из 3913 женщин репродуктивного возраста, участвовавших в опросах, различные симптомы ПМС были зарегистрированы более чем у 90%, в то время как диагноз ПМС был установлен у 10,3%, а ПМДР – у 3,1% женщин, что говорит о важности изучения рассматриваемого патологического состояния [396].

В настоящее время большинство исследователей акцентируют внимание на том, что во избежание неточностей, присущих ретроспективной оценке (неправильное определение времени появления симптомов и преувеличение их тяжести), ПМС-симптомы должны оцениваться проспективно. Оценка и регистрация симптомов в течение нескольких циклов позволяет проиллюстрировать любую изменчивость характера и тяжести симптомов [143]. Так, Silva С.М. (2006) проведено перекрестное популяционное исследование с участием 1395 женщин репродуктивного

возраста: распространенность ПМС при проспективном анализе составила 25,2%, в то время как при анализе ретроспективных данных показатель достигал 60,3% [301].

В зависимости от выраженности ПМС, тяжесть его также варьирует. Умеренно выраженные проявления ПМС встречаются у 13,6% женщин, в то время как тяжелая форма ПМС - у 8,1% пациенток [380]. Отдельные проявления ПМС могут возникать в любом возрасте, начиная с менархе и продолжаться до периода менопаузы [211]. Многими авторами отмечается, что распространенность и тяжесть ПМС зависит от состояния здоровья женщины и от возраста: в 19 - 29 лет ПМС наблюдается у 20% женщин, после 30 лет синдром встречается примерно у каждой второй женщины, после 40 лет - его частота может достигать 55% [33, 64, 75, 79]. Так, согласно данным М.Н. Кузнецовой (1971), ПМС встречается у 28,8% женщин без соматических заболеваний и у 41,5% больных с пороками сердца [35].

В ряде последних исследований установлена значительная распространенность ПМС у молодых девушек. Этому способствовала практика включения в исследования студенток медицинских вузов. Их информированность и ответственность повышали достоверность и удобство получения статистических данных. В исследовании N. Nisar (2008) произведен анализ результатов опроса незамужних студенток медицинского вуза 18-25-летнего возраста (средний возраст $21,2 \pm 1,9$ лет) с регулярным менструальным циклом. В результате исследования у 51% был установлен диагноз ПМС, из них у 59,5% отмечались легкие проявления синдрома, у 29,2% - умеренно-выраженные и у 11,2% - выраженные. У 5,8% имеющиеся расстройства были классифицированы как ПМДР. Длительность исследования составила 6 месяцев [197]. В исследовании G. Pinar (2011) на аналогичной выборке респонденток распространенность ПМС составила уже 72,1 % [299].

Частота ПМС у девушек-подростков, по данным исследования, проведенного L.P. Wong (2010) путем анкетирования 1092 девушек

подросткового возраста г. Куала Лумпур с применением специально разработанного авторами опросника, составила более 80%, при этом у респонденток отмечался как минимум один предменструальный симптом в течение лютеиновой фазы менструального цикла. Наиболее частыми клиническими симптомами были раздражительность, нервозность и снижение настроения и дисменорея [414].

Наибольшие цифры распространенности ПМДР (36,1%) отмечены В. А. Issa (2010) при обследовании студенток медицинского вуза, у которых большая, чем у студенток других вузов стрессовая нагрузка, которая чаще индуцирует аффективные и эмоциональные нарушения, что в итоге может повлиять на статистические данные [305]. Однако в исследовании N. Nisar (2008) с участием аналогичной категории респонденток, показатель распространенности ПМДР составил лишь 5,8 % [197]. Гипердиагностика ПМДР может быть связана с наличием аналогичных симптомов при различных заболеваниях, маскирующих ПМДР, главными из которых являются психиатрические расстройства [66, 69, 195, 295, 346, 347].

В настоящее время значительный интерес представляет изучение распространенности наиболее тяжелых проявлений ПМС – предменструального дисфорического расстройства. В ряде исследований частота его не превышала 7% [97, 314, 355, 362], в то время как по результатам ретроспективных исследований, проведенных М. Rojnich Kuzman (2007) и S. Tabassum (2005) распространенность ПМДР составила 17,2% и 18,2%, соответственно [311, 338]. Wittchen H.U. (2002), Adewuya A.O. (2008) выделили отдельный термин - «субпороговый ПМДР», достигающий в популяции 20% [98, 314].

В ряде исследований доказано, что более чем у 40% женщин, страдающих ПМС/ПМДР, в действительности отмечались аффективные или тревожные расстройства [111, 298, 307, 358].

Таким образом, широкий разброс показателей распространенности ПМС, представленный в литературе, во многом является следствием

отсутствия унифицированных общепринятых определений и диагностических критериев, что не позволяет представить реальные масштабы рассматриваемой проблемы.

1.2. Клинико-диагностические критерии предменструального синдрома

Клиническая картина ПМС характеризуется значительным разнообразием [36, 47, 62, 75, 93], описано от 150 [35] до 200 его симптомов [122], встречающихся в разных сочетаниях, наиболее частыми из которых являются: напряжение, отек и боли в молочных железах; головные боли, головокружение; прибавка веса; дискомфорт в животе, вздутие, понос, боли, задержка стула; жажда; тошнота, рвота; изменение аппетита: тяга к спиртному, острым блюдам, сладкому; боли во всем теле или конечностях, спине, суставах, пояснице; гиперестезия в различных частях тела; возбуждение; сонливость или бессонница; депрессия; усталость.

Перечисленные симптомы сгруппированы Кузнецовой М.Н.(1971) в 3 группы:

1. Симптомы, отражающие нервно-психические нарушения: раздражительность, депрессия, плаксивость и агрессивность (встречаются у 70-90% женщин).

2. Симптомы, являющиеся следствием вегето-сосудистого дисбаланса: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, боли в области сердца, тахикардия и изменение артериального давления (АД) (встречаются у 20-40% пациенток с ПМС).

3. Симптомы, характерные для обменно-эндокринных нарушений: нагрубание молочных желез, отеки, метеоризм, зуд, познабливание и озноб, снижение памяти и зрения, жажда, одышка и повышение температуры тела (встречаются у 60% пациенток) [35].

На основе данной классификации выделяют следующие клинические формы предменструального синдрома [81]:

- нервно-психическая – при данной форме преобладают такие симптомы как: раздражительность, депрессия, слабость, плаксивость, агрессивность; у молодых женщин преобладает депрессия, а у женщин в перименопаузе может присутствовать агрессивность;
- отёчная – характеризуется нагрубанием и болезненностью молочных желез, отечностью лица, голеней, пальцев рук; у многих женщин отмечается потливость, повышенная чувствительность к запахам;
- цефалгическая – характеризуется пульсирующей головной болью с иррадиацией в глазные яблоки; головные боли обычно сопровождаются тошнотой, рвотой, артериальное давление при этом, как правило, не изменяется [37]; примерно у трети больных отмечаются депрессия, боль в области сердца, повышенная потливость, онемение рук;
- кризовая – характеризуется симпатико-адреналовыми кризами, которые начинаются с повышения артериального давления, затем возникает чувство сдавления за грудиной, страх смерти, сердцебиение, могут заканчиваться обильным мочеотделением; обычно кризы возникают в вечернее время или ночью, могут быть вызваны стрессовыми ситуациями, усталостью, инфекционными заболеваниями;
- атипичная.

Помимо этого, некоторые авторы предменструальный синдром подразделяют на следующие стадии:

- компенсированная – симптомы появляются во второй половине цикла, с наступлением менструации прекращаются [35] и с возрастом не прогрессируют [81];

- субкомпенсированная – симптомы отмечаются во второй половине цикла и исчезают к концу менструации [35]; тяжесть ПМС на стадии субкомпенсации с возрастом усугубляется, а симптомы исчезают лишь с угасанием менструальной функции [81];
- декомпенсированная – на этой стадии симптомы предменструального синдрома продолжают в течение нескольких дней и после прекращения менструации [35], а промежутки между их прекращением и появлением сокращаются [81].

В зависимости от выраженности клинических признаков, ПМС подразделяют на лёгкую и тяжёлую степени [74, 377, 386]. Легкая форма характеризуется появлением 3-4 симптомов ПМС за 2-10 дней до менструации при значительной выраженности одного или двух признаков. Тяжелой форме свойственно появление 5-12 симптомов за 3-14 дней до менструации, причем 2-5 признаков заболевания (или все они) резко выражены [210].

Учитывая большое разнообразие неспецифических клинических симптомов, очевидна неопределенность объекта исследования. На протяжении последних лет многими исследователями неоднократно предпринимались попытки создания новых диагностических критериев на основе выделения наиболее патогномоничных симптомов [134]. Так, в исследовании J. Potter (2009) на популяционном уровне установлена значительная интраиндивидуальная вариабельность симптоматики, выражающаяся в флюктуации симптомов ПМС от цикла к циклу, что, по мнению автора, необходимо учитывать в долгосрочном наблюдении и лечении таких пациенток [319]. В исследовании W. Freeman et al. (2011) с участием 1081 женщины с помощью метода логистической регрессии были установлены 6 симптомов, патогномоничных для ПМС, среди которых: беспокойство/напряженность, колебание настроения, болевые ощущения внизу живота, отсутствие аппетита, судороги и уменьшение интереса к повседневным занятиям [145]. Кроме того, во многих исследованиях была

подчеркнута необходимость выделения ПМДР в отдельную нозологическую форму в рамках ПМС [359, 360]. Это, прежде всего, связано с высокой частотой психо-эмоциональных расстройств у женщин репродуктивного возраста с ПМС, достигающую 75%, но только у 3-8% из них выраженность данных симптомов позволяет поставить диагноз ПМДР [143, 154]. Такие пациентки отмечают раздражительность, плаксивость, нерешительность, забывчивость, ипохондрические мысли, замкнутость, немотивированный страх перед «ожидаемым несчастьем», ощущение одиночества, плохое настроение. Из-за мнительности, повышенной требовательности к окружающим, возникают конфликты в семье, коллективе. В более тяжелых случаях может быть дезориентация и склонность к агрессии являющиеся следствием нарастания тревожно-депрессивных расстройств [143]. Так, Я. С. Зинкевич (2003) установлено, что в лютеиновой фазе менструального цикла уровень тревоги по шкале самооценки Цунга возрастает на 67,9%, а депрессии - на 59,8%. По шкале Гамильтона аналогичные показатели увеличиваются соответственно на 53,6% и 57,9% [29].

С целью конкретизации критериев ПМС и ПМДР, Всемирная Организация Здравоохранения и Американская Коллегия Акушеров и Гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)) опубликовали диагностические критерии, согласно которым, для постановки диагноза ПМС было достаточно наличия одного циклически повторяющегося симптома из широкого спектра физических и эмоциональных симптомов, возникающих в лютеиновую фазу менструального цикла [ACOG, 2000]. В DSM-IV ПМДР была выделена как отдельная клиническая нозологическая единица [103, 157, 378]. Для того, чтобы отвечать критериям DSM-IV, патологические симптомы должны определяться за неделю до предполагаемой менструации, проходить в течение первых дней фолликулярной фазы, быть достаточно выраженными и оказывать негативное влияние на работоспособность, семейные и социальные отношения. Среди определенных признаков ПМС минимум пять

(включая, хотя бы один дисфорический) из 11 симптомов, должны присутствовать в большинстве циклов в течение предшествующих 12 месяцев и подтверждаться в динамике с помощью дневника наблюдений, по крайней мере, в течение двух последовательных менструальных циклов.

Согласно U. Halbreich (2007) [134], недостатками существующих критериев ACOG и DSM-IV являются:

- Необходимость самостоятельной, и, следовательно, субъективной оценки степени тяжести имеющихся симптомов, на которую значительное влияние оказывают личностные особенности индивидуума, восприятие, переносимость и субъективное определение того, что можно считать «тяжелыми» проявлениями
 - Отсутствие методологии оценки тяжести проявлений ПМС/ПМДР
- Диагностические критерии DSM-V не имеют больших отличий от критериев DSM-IV, служат для уточнения некоторых определений, представленных в четвертой версии (в частности дана формулировка о сроках появления симптомов по отношению к менструации). Эта версия направлена на смягчение социальных последствий для женщин, испытывающих неудобства в предменструальные дни [134, 147, 304].

Для реализации всех положений необходимо определение исходного состояния пациентки и определение тяжести симптомов, по сравнению с которыми возможно количественно определять фактическое их изменение и цикличность появлений. Предложенная Национальным институтом ментального здоровья (National Institute of Mental Health) США еще в 1984 г. в качестве такой меры величина, равная 30%, является недостаточно универсальной и информативной, например, в случае исходного отсутствия клинических симптомов [216]. Тем не менее, она используется для верификации диагноза в современных исследованиях, при проведении опросов и анкетирования.

В 1994 D.J. Budeiri проанализировал более 65 различных анкет или шкал для выявления, измерения и оценки различных симптомов ПМС, начиная от раздражительности, импульсивности, депрессии и беспокойства до головных болей, масталгии и ощущения вздутия живота [122]. С течением времени количество опросников увеличилось, что только усугубило существующую проблему [153, 200, 362, 392] и очень осложнило возможность сравнения результатов проводимых клинических исследований. Косвенные статистические показатели типа стандартизированного среднего различия или величины эффекта [320] обеспечивают только частичное решение этой проблемы [244].

До недавнего времени актуальность оптимизации существующих клиничко-диагностических критериев ПМС/ПМДР можно было охарактеризовать следующими положениями:

- Для назначения определенного лечения и проведения клинических исследований необходим точный объект диагностики с четко определенными и общепринятыми критериями.
- Отсутствует четкое представление об этиопатогенетических аспектах ПМС/ПМДР.
- Многие существующие критерии ПМС и ПМДР не приемлемы для каждодневной клинической практики.

Лишь в 2007 году усилиями согласительной комиссии между экспертами ВОЗ и ACOG были созданы обновленные диагностические критерии ПМС, которых рекомендовано придерживаться при проведении клинических исследований. Для этого были проанализированы базы данных MEDLINE и Health-STAR, в анализ включались статьи, опубликованные в период 1980-2002 гг. с ключевыми словами: ПМС, предменструальное напряжение, ПМДР, дисфорическое расстройство поздней лютеиновой фазы. Оценка качества работ проводилась с использованием модифицированной методики Delphi [134]. Результатом проведенного анализа явилась

разработка обновленных клинико-диагностические критериев предменструального синдрома:

- 1) *Диагностический код ICD (international classification of diseases, международная классификация болезней)*: ПМС должен быть включен в новый раздел «междисциплинарные диагнозы».
- 2) *Название*: ПМС – предменструальный синдром (различные симптомы или группы симптомов могут присутствовать в рамках данного синдрома).
- 3) *Определение*: ПМС отличается временем появления симптома(ов). Он характеризуется наличием симптома(ов), связанных с предменструальной фазой цикла, характеризующихся цикличностью и являющихся достаточно серьезными, чтобы вызывать ухудшение состояния и дистресс (Halbreich U., 2007).

В связи с вышеизложенным любой симптом или группа симптомов квалифицируются как ПМС, если они появляются и сохраняются в течение лютеиновой фазы менструального цикла и исчезают вскоре после начала менструации, и при этом не являются проявлением обострения других заболеваний.

В тоже время во II фазу менструального цикла часто отмечается ухудшение общего состояния, отношений с окружающими, дистресс, которые могут быть достаточно выраженными и требующими назначения лечения. Это является главной особенностью ПМС, отличающей его от «нормальных» предменструальных ощущений. Ухудшение общего состояния, самочувствия, дисфункция и/или дистресс могут наблюдаться у многих женщин в течение большинства менструальных циклов, они исчезают после начала менструации и отсутствуют, по крайней мере, в течение 6-10 дней каждого менструального цикла. При этом цикличность, связанная с менструацией, тяжесть симптомов, так же как их отсутствие в фолликулярную фазу менструального цикла должны быть зарегистрированы при повторном или ежедневном наблюдении [134].

Согласно принятому в 2007 году соглашению ВОЗ и ACOG [134] диагноз ПМС правомочно поставить в случае наличия *всех* представленных ниже критериев:

- 1) Симптом(ы) возникают за 2 недели до менструации в большинстве менструальных циклов.
- 2) Симптом(ы) быстро исчезают после начала менструаций и отсутствуют в течение большей части средней фолликулярной фазы менструального цикла.
- 3) Симптом(ы) связаны с ухудшением повседневного функционирования и/или отношений с окружающими и/или являются причиной страданий, эмоционального или физического дистресса.
- 4) Связанная с менструациями цикличность, возникновение симптомов в лютеиновую фазу и отсутствие их в течение фолликулярной фазы, должны быть зарегистрированы при повторной консультации врачом и/или ежедневном контроле самой пациенткой (у женщин после гистерэктомии наличие ежемесячной цикличности должны быть подтверждены лабораторными исследованиями).
- 5) Симптом (ы) не должны являться усилением или ухудшением проявлений психологического или физического хронического расстройства. У женщин с ПМС могут быть и другие нарушения.

Одним из основополагающих принципов предложенных рекомендаций является необходимость количественного определения каждого из вышеперечисленных критериев, которые были обобщены Halbreich U. (2007). Для женщин с ПМС характерны: регулярный менструальный цикл, продолжительность которого составляет от 24 до 35 дней, а также наличие овуляторных циклов.

На основании перечисленных положений предложен ряд диагностических критериев и их количественная оценка

Диагностический критерий 1:

- симптом(ы): ПМС характеризуется присутствием определенного набора симптомов. Любой симптом может квалифицироваться, как проявление ПМС, если он удовлетворяет описанным критериям;
- для оценки тяжести клинических симптома (ов) рекомендуется использование 10-бальной шкалы, где 0 = отсутствие симптомов, 1-3 = незначительные, 4-6 = умеренные, 7-10 = тяжелые проявления, что позволяет разделить пациенток с тяжелыми (>7), и умеренными (>4) проявления ПМС;
- симптомы могут появляться за 14 дней до начала менструации и исчезать в течение 5 дней менструального кровотечения;
- длительность проявлений ПМС может находиться в интервале от 2 до 14 дней;
- для проведения начального скрининга необходимо анализировать два из последних трех последовательных циклов; в случае проведения исследований - два из трех циклов, в течение которых осуществляется контроль симптомов.

Диагностический критерий 2:

- длительность бессимптомной стадии должна составлять от 6 до 10 дней менструального цикла. День, в который произошло умеренное напряжение из-за воздействия внешних обстоятельств, также учитывается как день с проявлениями ПМС;
- под отсутствием симптомов расценивается их тяжесть от 0 до 3 баллов из 10.

Диагностический критерий 3:

- для количественной оценки таких качественных понятий как «ухудшение», «дисфункция» и дистресс должна использоваться адаптированная шкала оценки потери трудоспособности Sheehan

Disability Scale. При этом «ухудшение и/или дистресс» должны длиться в течение не менее 2 дней.

Диагностический критерий 4:

- симптомы должны удовлетворять критерию цикличности: необходимо четкое разграничение понятий «отсутствие симптома» и «наличие симптома»;
- повторные клинические наблюдения должны быть выполнены, по крайней мере, дважды – когда симптомы присутствуют и в бессимптомной стадии;
- необходима ежедневная оценка симптомов самими пациентками в течение двух, не обязательно последовательных циклов.

Диагностический критерий 5:

Клинические симптомы, являющиеся проявлением заболеваний, представленные в таблице 1.1, должны быть исключены из анализа.

Таблица 1.1

**Дифференциальная диагностика предменструального синдрома
[HalbreichU., 2007]**

Психические нарушения (могут обостряться в предменструальные дни)	Общие медицинские состояния (с ухудшением симптомов в предменструальные дни)
Хроническая депрессия	Дисменорея
Эпизоды большой депрессии	Эндометриоз
Биполярное расстройство	Поликистозные яичники
Генерализованное тревожное расстройство	Побочные эффекты комбинированных оральных контрацептивов
Панические расстройства	Перименопаузальные симптомы
Соматоформное расстройство	Приступы эпилепсии
Злоупотребления различными веществами	Мигрень
Дефицит внимания/гиперактивность	Аутоиммунные заболевания
	Гипотиреоз
	Гипергликемия
	Анемия
	Аллергия

По мнению ряда авторов, в настоящее время диагноз ПМС врачами ставится достаточно редко. Внимание докторов, пациенток на этом патологическом состоянии не акцентируется, что в значительной степени связано с загруженностью медицинских работников; необходимостью индивидуального подхода к пациенткам, отсутствием лабораторных критериев оценки ПМС, отсутствием унифицированных анкет, подтверждающих диагноз или длительной процедурой их заполнения [200, 227, 233, 256]. В связи с этим, в случае необходимости быстрой постановки диагноза и при отсутствии указаний на какое-либо другое нарушение, возможно заполнение ежедневного дневника самооценки симптомов ПМС в течение одного менструального цикла, с четким разъяснением правил его заполнения и предоставлением возможности внеочередного визита или телефонного [134].

Разработка подробных клинико-диагностических рекомендаций способствовала существенному прогрессу в диагностике и лечении ПМС, однако, остаются проблемы, связанные с потребностью улучшения методологии, в частности, с необходимостью упрощения эффективной оценки симптомов и их статистического анализа, сокращения сроков контроля над пациентками и ведением документации (особенно при проведении долгосрочных клинических испытаний или эпидемиологических исследований), применения унифицированных опросников и шкал для постановки диагноза, динамического контроля за результатами лечения.

1.3. Патологические состояния как возможные факторы риска и основные теории возникновения предменструального синдрома

Анализ заболеваний и патологических состояний, следствием которых может явиться развитие ПМС, показывает, что, несмотря на длительную историю изучения синдрома, до настоящего времени отсутствует четкая теория его этиопатогенеза. Многими авторами ПМС трактуется как

гетерогенное состояние, что определяет широкий круг предполагаемых причин [129, 410].

Роль эндокринных факторов, отражающих функциональные особенности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы при ПМС, доказана многими исследованиями, однако полученные результаты достаточно противоречивы.

Самой первой теорией генеза предменструального синдрома является гормональная, предложенная R. Frank в 1931 году. Согласно этой теории, ПМС обусловлен нарушением соотношения эстрогенов и прогестерона в течение лютеиновой фазы менструального цикла [73, 126, 134]. Основным доказательством являлся факт отсутствия ПМС в случае низкой или исключенной овариальной активности, то есть до полового созревания, в период беременности, после удаления яичников, а также в постменопаузе [85, 134]. Различные клинические проявления ПМС объяснялись с позиций недостаточности функции желтого тела и связанной с этим, относительной гиперэстрогении [226, 323, 324, 348], хотя другие авторы не подтверждают эту теорию, ввиду наличия данных о нормальной [2, 254] или даже повышенной функциональной активности желтого тела [61].

Представлены разноречивые данные об уровне пролактина в крови у женщин, страдающих ПМС: имеются сообщения как о его повышении [45, 162, 212], так и о нормальных его значениях [42]. Причиной ПМС называется и латентная гиперпролактинемия, для которой характерно повышение уровня пролактина в ночное время и при стрессах, и эти, даже незначительные и кратковременные колебания уровня гормона могут вызывать развитие синдрома [317]. Косвенным подтверждением роли пролактина в генезе ПМС является эффективность препаратов, обладающих допаминергической, пролактинингибирующей, холинергической активностью, в частности препаратов, созданных на основе компонентов растения прутняка обыкновенного (*lat. Vitex Agnus Castus*) [149, 337, 398, 400].

В связи с отсутствием четких доказательств зависимости развития ПМС от дисбаланса половых гормонов, были предприняты попытки объяснить его развитие с позиций их метаболизма в структурах центральной нервной системы (ЦНС). В настоящее время изучение обмена нейротрансмиттеров при ПМС является одним из актуальных научных направлений [61, 73, 293, 349].

Согласно данной концепции, патогенез ПМС представляется как результат взаимодействия между циклическими изменениями уровней стероидов, вырабатываемых яичниками, центральными нейротрансмиттерами (серотонином, допамином, эндорфином, гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) и вегетативной нервной системой, ответственной за развитие «соматических симптомов». Halbreich U. and Monacelli E. (2004) выдвинули «концепцию патофизиологии» ПМС, отметив многогранность взаимодействия между половыми гормонами и ЦНС [213]. При этом сходные психические симптомы могут наблюдаться в результате активации или, наоборот, ингибирования различных гормонов или их взаимодействий (187, 287).

M. Wang (1996), В.Е. Балан, (2008, 2014), L. Andréen (2009) отмечают, что возникновение ПМС ассоциируется с действием нейроактивных метаболитов прогестерона, включая те, которые спонтанно продуцируются в ЦНС [7, 8, 335, 354]. Наиболее важными из них являются 3-гидрокси-5-дегидропрогестерон и 3-5-тетрагидродеоксикортикостерон. Данные субстанции оказывают анксиолитический, анальгетический и анестезирующий эффекты, взаимодействуя с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты (ГАВА-рецепторами), которые, как считается, являются основными рецепторами, ингибирующими нервную передачу.

В настоящее время проводится активное изучение изменений серотонинэргической системы у женщин, страдающих ПМС [13, 175, 243, 247, 249, 265, 281]. В 2000 году N.Rasgon была выдвинута гипотеза, в соответствие с которой причиной ПМС может быть снижение образования

серотонина из 5-НТ-предшественника триптофана в течение поздней лютеиновой фазы [284]. Однако существует ряд работ, в которых показана флюктуация или повышение уровня серотонина в крови и моче [36, 92, 175, 229]. Эти противоречия можно объяснить тем, что содержание этого нейромедиатора в тканях мозга зависит от разных факторов: интенсивности синтеза, разрушения, особенностей депонирования, транспорта и обратного захвата, активности специфических рецепторов (описано 14 различных типов и подтипов рецепторов серотонина (5-НТ-рецепторов), это оказывает разностороннее влияние, являясь молекулярной основой значительного разнообразия поведенческих, физиологических эффектов серотонина и его аналогов [60, 191].

Согласно альтернативной точке зрения, существует оптимальный уровень серотонина, и изменение его уровня может проявляться возникновением различных симптомов ПМС, депрессии и других расстройств [13, 276].

Наиболее очевидна связь дисфункции серотонинэргической системы с аффективной симптоматикой. Так, по данным Б.М. Коган (1998), при гипоманиакальных состояниях скорость захвата серотонина тромбоцитами и центральными пресинаптическими окончаниями снижена [13]. В исследовании Y. Inoue (2007) показано, что у женщин с ПМДР разница активности серотонинэргической функции в обеих фазах менструального цикла выше, чем у женщин с ПМС, но без предменструального дисфорического расстройства, и значительно выше в обеих группах, чем в группе женщин, не страдающих ПМС [229].

Кроме того, при оценке эффективности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), применявшихся с целью лечения ПМС/ПМДР, получены доказательства участия серотонинэргической системы в развитии предменструального дисфорического расстройства [61, 133, 263, 264, 349, 375].

Возникновение приступов мигрени, задержку жидкости при ПМС связывают влиянием серотонина, который, так же как эстрогены, участвует в контроле секреции пролактина. Установлено, что регулирующее действие этого нейротрансмиттера способствует увеличению секреции пролактин-рилизинг-фактора, следствием чего является возникновение симпатико-адреналовых кризов, аффективных расстройств [7, 215, 397]. Ряд авторов считают, что продукция пролактин-рилизинг-гормона модулируется также гипоталамическими дофаминергическими нейронами [53, 59]. Дофамин, относящийся к семейству катехоламинов, является нейромедиатором, осуществляющим передачу импульсов между нейронами и участвующим в биохимическом обеспечении процессов, протекающих в центральной нервной системе, регулирует базовые навыки (приём пищи, половое поведение и др.) и высшие мозговые функции (мотивация, обучение, координация, память, внимание) [5]. Дофамин является основным физиологическим пролактин-ингибирующим фактором и у женщин с нарушением его секреции наблюдаются тревожность, депрессия, эмоциональная лабильность, нарушения сна, агрессивность, панические атаки, масталгия, пищевые отклонения, сниженное внимание, т.е. симптомы, наблюдаемые при ПМС [277, 344], что является основанием для углубленного изучения этого нейромедиатора у женщин с ПМС.

В ряде исследований установлено нарушение функции катехоламинергической системы у женщин с ПМС. Теория гипердренокортикальной активности и гиперальдостеронемии базируется на представлениях о том, что эстрогены способны увеличивать уровень ренина в плазме крови посредством увеличения выработки ангиотензиногена печенью, приводя к усилению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, избытку альдостерона в крови, к повышению его выведения. При гиперальдостеронизме в почечных канальцах происходит обратное всасывание натрия, как результат потеря калия и кальция, и накопление жидкости в тканях [2, 212, 278]. В.Н. Прилепская (2005)

отмечает, что развитие явлений вторичного гиперальдостеронизма возможно при недостаточности прогестерона, который является антагонистом альдостерона [64]. В попытках доказательства данной теории получены разноплановые результаты. Так, В. J. Davidson (1988) не отметил увеличения содержания в крови альдостерона у пациенток с ПМС [152], в то время как К. Rosenfeld (2008) были обнаружены подобные изменения во вторую фазу менструального цикла в отношении как альдостерона, так и ренина [340].

Теория «водной интоксикации» основана на том, что задержка жидкости у больных ПМС может быть обусловлена нейроэндокринными нарушениями, в частности, изменениями в системе «ренин-ангиотензин-альдостерон» [73, 212].

Существует множество теорий и концепций с помощью которых пытаются объяснить механизмы возникновения ПМС, в частности с недостатком витамина В₆, А, Е, Д, дефицитом кальция, нарушением активности нейротрансмиттеров и рядом других факторов [99, 212]. Недостаточность ненасыщенных жирных кислот в продуктах питания, дефицит витамина С, магния и цинка, снижение концентрации простагландина Е₁ также могут привести к возникновению этого патологического состояния [76, 391, 410]. Согласно аллергической теории, ПМС является результатом гиперчувствительности к эндогенным стероидным гормонам [310, 363]. Гиперчувствительность к эстрогенам и прогестерону часто является недиагностируемой патологией, и диагноз подтверждается проведением кожных проб к низким дозам гормонов, а десенситизация таким дозами является наиболее приемлемым способом терапии. Повторяющиеся патологические изменения и нарушение состояния кожи (гиперпигментация, вульгарные угри, зуд вульвы, папулезная сыпь) могут свидетельствовать о повышенной чувствительности к эндогенным половым гормонам или даже о наличии аллергии [310].

В исследованиях А. Pereira-Vega (2010) было высказано предположение о том, что существует взаимосвязь между аллергией и рядом

состояний в рамках ПМС, таких как предменструальная астма, мастодиния, вздутие живота, а также дисфорические симптомы [302, 303].

Связь между менструальными нарушениями и психопатологией можно объяснить не только с позиций нарушения обмена нейротрансмиттеров. В частности, женщины со сниженным уровнем адаптации тяжелее переносят соматические заболевания, а длительно существующие гинекологические проблемы способны приводить к эмоциональным нарушениям. Определенное значение могут иметь и социо-культуральные стереотипы, в частности, распространено представление о том, что предменструальный период, а также менструации негативно влияют на психику женщин. Это ведет к усилению реальных ощущений в предменструальный период, к попыткам объяснения своих эмоциональных проявлений влиянием цикла, поскольку не всегда существует возможность оценить изменения самочувствия. Для таких больных обычно характерна склонность к соматизации, которая проявляется не только в предменструальный период [90]. Подтверждением теории психосоматических нарушений, лежащих в основе ПМС, могут быть доказательства эффективности психотерапии, а также седативных препаратов и антидепрессантов при лечении ПМС [101, 140].

В современной клинической медицине перспективным направлением исследований является изучение генетических основ различных заболеваний. В отношении ПМС существуют немногочисленные работы в зарубежной и единичные - в отечественной литературе [2, 225, 266, 267, 285].

Предположение о наследственной обусловленности ПМС основано на данных клинико-эпидемиологического анализа, выявившего повышенный риск возникновения ПМС в случае его присутствия у пробанда или родственниц первого поколения. У женщин с генетической предрасположенностью могут отмечаться чрезмерные ответы на нормальные циклические флюктуации половых гормонов [278], другие реакции.

В настоящее время весьма актуальным является изучение генных полиморфизмов, которые обуславливают предрасположенность человека к

возникновению различных патологических состояний. Значительная часть молекулярно-генетических исследований, проводимых во всем мире, посвящена поиску кандидатных генов или целой сети взаимосвязанных генов, влияющих на развитие патологических реакций организма на стрессорные, физические и другие воздействующие факторы [56].

Наибольшее количество исследований в этом направлении посвящено изучению полиморфизма гена-транспортера серотонина в ассоциации с разными видами психопатологии [251, 266, 267]. Транспортный белок серотонина (5-НТТ) является ключевым регулятором активности в серотонинэргических синапсах. Полиморфизм гена и наличие *S*-аллелей обуславливает снижение обратного захвата серотонина, тем самым увеличивая длительность серотонинэргической активности, что обуславливает психоэмоциональную лабильность и чаще встречается у больных с тревожными состояниями, депрессией и суицидальными тенденциями [261, 327], которые могут наблюдаться также у женщин с ПМС.

Положительные результаты получены при исследовании зависимости ПМДР и полиморфизма гена эстрогеновых рецепторов (ESR1 и ESR2) в исследованиях L.Нуо (2007) [225] и С.Роiană (2009) [306]. Реализация патогенетически значимых гормональных факторов также связана с наличием «функционально активных» L-аллелей гена рецептора прогестерона PROGINS и D-аллелей гена ангиотензин-превращающего ферментаренин-ангиотензин-альдостероновой системы (АСЕ) [2].

Помимо этого, в работах Н.В. Аганезовой (2007, 2011) выявлены генетические предикторы развития ПМС, ассоциированные с рядом его клинических симптомов. Так, установлены полиморфизм генов рецепторов прогестерона, эстрогенов (PROGINS, ER-1), АСЕ и транспортеров нейротрансмиттеров (5-НТТ, DAT-1) [1,2].

Известно, что к генам, предрасполагающим к развитию аллергических заболеваний, т.е. способным влиять на увеличение аллергенной нагрузки в условиях, например, сниженной активности биотрансформации

ксенобиотиков и медиаторов воспаления, относят гены глутатион-S-трансфераз (GST - GSTP1, GSTM1), которые присутствуют во всех тканях, играя важную роль в инактивации, в том числе, собственных метаболитов (стероидных гормонов, простагландинов, продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ)) посредством присоединения глутатиона к субстратам и др.). GST-GSTP1, GSTM1 занимают особое место среди ферментов, участвующих в обезвреживании ксенобиотиков, лекарств, различных токсических веществ и т.д. Известно множество изоформ глутатион-трансфераз (ГТ), обладающих различной субстратной специфичностью. В клетке ГТ в основном локализованы в цитозоле, но имеются варианты ферментов в ядре и митохондриях, и для работы этого фермента требуется глутатион (GSH) - это низкомолекулярный трипептид, который присутствует в высоких концентрациях в каждой клетке, а также внеклеточно. Глутатион-S-трансферазы, активно участвуя в детоксикации ксенобиотиков путем их конъюгации с глутатионом, играют ключевую роль в обеспечении устойчивости клеток к ПОЛ, свободным радикалам, алкилированию белков и предотвращению поломок дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) .

Для ГТ характерен высокий полиморфизм [18], который может приводить к повышению восприимчивости организма к вредным воздействиям и, как следствие, к изменению чувствительности ко многим веществам, развитию аллергических реакций, увеличению риска ряда заболеваний [6], в том числе заболеваний, патогенез которых связан с повышением чувствительности к половым гормонам.

Как известно, одной из причин ПМС является неспособность справляться со стрессом, который может являться триггером развития ПМС, поэтому изучение генов, обуславливающих устойчивость к стрессу, является актуальным в настоящее время.

Установлено, что ген транспортера норадреналина (SLC6A2) кодирует устойчивость к стрессовым факторам, к развитию отростатической интолерантности, а рецепторы серотонинергической системы (HTR1A,

HTR2A) являются маркерами униполярной депрессии. Например, Носковой Т.Г. (2010) установлено, что аллель HTR2A*G (rs6311) гена HTR2A является маркером повышенного риска развития униполярной депрессии [56].

Кроме того, нарушение работы дофаминергической системы, а также полиморфизмы дофаминовых рецепторов (DRD- он включает в себя D1- и D5-рецепторы и D2-подобные -D2-, D3- и D4-рецепторы) может быть ассоциировано с неврологическими и психическими заболеваниями, нарушением поведенческих реакций [5], описанных при ПМС, что требует дальнейшего изучения.

Одной из актуальных задач современной медицины является выявление биологических, социальных и других предикторов того или иного заболевания, полученных на основе клинической оценки здоровья. В контексте рассматриваемой проблемы изучение факторов риска предусматривает выделение групп женщин, у которых возможно развитие ПМС.

Так, на основании популяционного исследования Р.А. Deuster (1999) установлены следующие факторы риска, ассоциированные с развитием ПМС:

Биологические/социальные факторы: возраст женщины (25-34 лет по сравнению с 35-44-летними (10.7 против 4.5%); высшее образование (19.7 против 6.9%); расовая принадлежность: 10.4% - у женщин негроидной расы, 7.4% - у представительниц европоидной расы и 4.3% - другие расы; отсутствие постоянной работы (12.6 против 6.7%); ежегодный доход менее 20 тыс. долларов (8.4 против 6.5%).

Соматические/акушерско-гинекологические факторы: индекс массы тела (ИМТ) равный 27 и выше (12.0 против 5.9%); возраст начала менархе 12 лет и менее (10.2 против 7.2%); длительность менструации более 6 дней (19.0 против 6.8%).

Психологические факторы: стресс и его выраженность (13.7% и 6.7 при умеренном и выраженном стрессе, соответственно, и против 1.9% при незначительном).

Бытовые и поведенческие факторы: активный образ жизни (физическая активность, занятия спортом) (10.5 против 5.2%); пристрастие к диетам (10.1 против 5.5%) [156].

В исследовании достоверно не подтверждено влияние на развитие ПМС таких факторов как употребление кофе, курение или умеренное употребление алкоголя, супружеский статус, беременность и прием КОК.

Основными факторами риска развития ПМС по данным Татарчук Т.Ф.(2003) на современном этапе являются [85]: европеоидная раса; проживание в крупных городах; занятие интеллектуальным трудом; наличие проявлений ПМС у однойяцевой сестры-близнеца; поздний репродуктивный возраст; наличие стрессов и депрессий; частые беременности или, наоборот, их отсутствие; выкидыши или аборты; токсикоз беременных; наличие побочного действия при приеме комбинированных пероральных контрацептивов; гинекологические операции; воспалительные заболевания органов половой системы; генитальный кандидоз; черепно-мозговые травмы; нейроинфекции; другие нейроэндокринные заболевания; недостаточная физическая активность; несбалансированность питания.

Однако результаты подобного факторного анализа в различных исследованиях значительно варьируют и во многом спорны.

В исследованиях М.Н. Valaha (2010), проведенных на основании анализа результатов анкетирования студенток медицинского вуза в Саудовской Аравии, в качестве факторов риска ПМС отмечен старший студенческий возраст, проживание в сельской местности, раннее начало менструаций, регулярный цикл, а также семейная предрасположенность к ПМС [385].

В исследовании S. Tschudin (2010) на основании мультивариабельного регрессионного анализа по данным анкетирования 3913 женщин в возрасте 15-54 лет, проживающих в Швейцарии, установлены следующие факторы риска, ассоциированные с развитием ПМС и ПМС в сочетании с ПМДР: незамужние женщины в возрасте 35-44 лет, проживающие в итальянской

части Швейцарии – для ПМС; слабое физическое здоровье и наличие психологического дистресса – для ПМС в сочетании с ПМДР [396]. Автор заключает, что развитие ПМС чаще обусловлено социо-культурными факторами, в то время как развитие ПМДР - вовлечением психологического компонента. В Польше основными факторами риска является проживание в больших городах, при этом социо-экономические факторы не играют большой роли в манифестации данного патологического состояния [318].

В работе S. Mustaniemi (2011) с участием 175 пациенток с ПМС проведен анализ анамнестических данных для установления факторов риска, при этом основную группу составили 95 женщин, которые были рождены в срок, а группу сравнения – 75 женщин, рожденных преждевременно и имевших малый вес при рождении (<1500г), что, как известно, характеризуется значительными последствиями, включая нарушение состояния системы индивидуальной стресс-реактивности [312]. По мнению авторов, данный фактор мог значительно увеличивать частоту развития симптомов ПМС. Однако в результате исследования первоначальное предположение не было подтверждено. Что касается экстрагенитальной патологии, то по данным V. Skrzypulec et al. (2007), распространенность ПМС у девушек с бронхиальной астмой ниже (25%), чем у здоровых сверстниц (46,7%). При этом автором также отмечается более поздний возраст менархе, меньшее использование КОК и применение β -миметиков для лечения соматической патологии [383]. Помимо генетической предрасположенности, по мнению J. Cunningham (2009), высокий индекс массы тела, перенесенные ранее травмы, приводящие к нарушению реакции на стрессовые ситуации, также могут быть причиной развития ПМС [397].

Таким образом, анализ литературных данных показал значительную вариабельность факторов риска развития ПМС в зависимости от географического региона, объема и характеристики выборки, что, так же как и при изучении распространенности ПМС, является следствием отсутствия унифицированных общепринятых определений и диагностических

критериев. Патологические состояния, являющиеся основными потенциальными причинами и факторами риска возникновения предменструального синдрома, в большинстве исследований очень варьируют, но чаще причиной манифестации называются стрессы, особенно у женщин, проживающих в крупных городах и экстрагенитальная патология. Неоднозначность данных доступной литературы подчеркивает необходимость дальнейшего изучения основных предикторов ПМС.

1.4. Концепция качества жизни в медицине. Социальная и медицинская обусловленность предменструального синдрома

В настоящее время существует множество определений понятия «качество жизни». По мнению А.С. Ярославцева (2003), под КЖ понимают способность индивидуума функционировать в обществе соответственно своему положению и получать удовлетворение от жизни [94].

Новик А.А. дает такое определение понятию КЖ: интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования индивидуума, основанная на его субъективном восприятии [55, 325]. Вишняков Н.И. (2003) определяет КЖ как разность между ожидаемым образом жизни и оценкой собственного образа жизни [14]. Другие авторы - как степень удовлетворения человеческих потребностей [71, 255]. Понятие качества жизни может быть представлено как индивидуальная способность к функционированию в обществе, что включает трудовую, общественную деятельность, семейную жизнь, а также как комплекс физических, эмоциональных, психических и интеллектуальных характеристик человека [95, 395, 412].

Существует определение качества жизни ВОЗ, согласно которому КЖ следует рассматривать как индивидуальное соотношение своего положения в жизни общества в контексте его культуры и систем ценностей с целями данного индивидуума, его планами, возможностями и степенью неустройства, и предлагает ряд критериев и их составляющих [91] (таблица 1.2).

Критерии КЖ и их составляющие (Чучалин А.Г., 2004)

Критерии	Составляющие
Физические	Сила, энергия, усталость, боль, дискомфорт, сон, отдых
Психологические	Положительные эмоции, мышление, запоминание, изучение, концентрация, самооценка, внешний вид, негативные переживания
Уровень самостоятельности	Повседневная активность, работоспособность, зависимость от лекарств и лечения
Общественная жизнь	Личные взаимоотношения, общественная ценность субъекта, сексуальная активность
Окружающая среда	Благополучие, безопасность, быт, обеспеченность, доступность и качество медицинской помощи и социального обеспечения, доступность информации, возможность обучения и повышения квалификации, досуг, экология (поллютанты, населенность, шум, климат)
Духовность	Религия, личные убеждения

А.В. Решетников (2000); А.А. Новик (2007) выделяет три основные составляющие КЖ:

- Многомерность (всесторонняя оценка)

КЖ включает в себя информацию об основных сферах жизнедеятельности человека: физической, психологической, социальной, духовной и экономической

КЖ связанное со здоровьем, оценивает компоненты не связанные и связанные с заболеванием, позволяет дифференцированно определить влияние болезни и лечения на состояние больного

- Изменяемость во времени (динамичность)

КЖ изменяется во времени в зависимости от состояния больного, обусловленного рядом эндогенных и экзогенных факторов. Данные о качестве жизни позволяют осуществлять постоянный мониторинг состояния больного и в случае необходимости проводить коррекцию терапии

- Участие больного в оценке его состояния (самооценка) [54, 70].

Последняя составляющая является особенно важной, т.к. оценка КЖ, сделанная самим больным, является ценным и надежным показателем его общего состояния [15].

Таким образом, КЖ является собирательным термином, включающим множество компонентов психологического, социального и медицинского статуса, из которых выделяют три основных: функциональную способность, субъективное восприятие больным уровня своего здоровья и удовлетворенность жизнью, симптомы заболевания и последствия их проявлений [10].

Ранее понятие КЖ использовалось лишь в социальном плане и подразумевало степень удовлетворения потребностей [217, 286, 356]. Однако, недооценка факторов, составляющих понятие качества жизни, приводила к снижению качества оказания медицинской помощи, социальной активности пациентов, производительности труда, а также к проблемам в личной жизни больных и росту психоэмоциональной напряженности, связанной с заболеванием [202, 217, 242, 408], что является основанием для дальнейшего изучения проблемы.

Качество жизни – понятие важное, в том числе, и для здравоохранения. В современной медицинской науке изучение КЖ - это активно развивающееся направление, охватывающее многие стороны жизни человека: благополучие и удовлетворенность работой, учебой, окружающей обстановкой, социальными, экономическими, политическими компонентами [10, 25, 28].

Закономерным итогом эволюции мировоззрения международного медицинского сообщества явилось создание концепции исследования КЖ, когда стало очевидным, что не только «количество жизни», но и ее качественная сторона имеют большое значение для человека и для общества в целом [78, 242].

К одной из причин, способствовавших возникновению и развитию данной концепции в медицине, следует отнести осознание феномена

недостаточной осведомленности врача о состоянии пациента – неполное и нередко искаженное представление о «целостной картине болезни». Физиологический уклон в оценке состояния больного, базирующийся исключительно на данных лабораторных и инструментальных исследований, перестал удовлетворять требованиям многих специалистов [131].

Возрастание интереса к проблеме КЖ в здравоохранении объясняется, по мнению Hunter M.S. (1999), Bierman A.S. (2001), следующими обстоятельствами:

- прогресс медицинской науки, совершенствование медицинских технологий привели к тому, что нередко в клинической практике стали встречаться ситуации, когда пациент является живым биологически и мертвым в социальном отношении;
- основополагающим этическим принципом здравоохранения становится уважение моральной автономии и прав пациента. Гарантии, защита прав больного на получение достоверной информации, на сознательный выбор между лечением и отказом от терапии, на духовное, моральное утешение и т.д. определенным образом связаны с новой «сверхзадачей врачевания» – оптимальным КЖ больного;
- структура заболеваемости кардинально изменилась в сторону увеличения больных, которые не могут быть излечены, этой категории пациентов требуется улучшение качества жизни [201, 222].

Медицинские аспекты КЖ предполагают изучение уровня благополучия и удовлетворенности только теми сторонами жизни, которые подвержены влиянию заболевания, несчастного случая или лечебного воздействия [242, 326]. Низкий уровень здоровья способен ухудшать КЖ опосредованно, т.е. вследствие снижения заработной платы, ограничения межличностных и социальных контактов, проведения досуга [273, 410]. В последнее время в качестве самостоятельных показателей используются

субъективные данные и характеристики здоровья, позволяющие оценивать КЖ [31, 89, 370]. Они отражают с одной стороны - объективный соматический статус, в том числе, восприятие человеком тех или иных патологических отклонений, степень адаптации к ним и их последствиям, с другой – сложный комплекс факторов и условий, включающих различные воздействия в момент опроса [89]. Таким образом, КЖ является объективным показателем субъективности, а также надежным, информативным и экономичным методом оценки здоровья больного, как на индивидуальном, так и на групповом уровне [24].

Сферы применения исследования КЖ в медицине обширны. К наиболее важным относятся стандартизация, экспертиза и экономическое обоснование новых методов лечения с использованием международных критериев, принятых в большинстве развитых стран; обеспечение полноценного индивидуального мониторинга, разработка прогностических моделей течения и исхода заболеваний; проведение социально-медицинских популяционных исследований с выделением групп риска и обеспечением динамического наблюдения за ними и рядом других критериев [17, 372].

В настоящее время ключевым и наиболее спорным вопросом в изучении качества жизни является методология проведения исследований вследствие отсутствия универсальных методик. Предложен ряд подходов для его оценки, при этом наиболее рациональным методом считается использование опросников и тестов [70, 186, 248]. В зависимости от области применения опросники делятся на общие и специальные, предназначенные для исследования КЖ в различных областях медицины [54].

Общие опросники применимы для изучения различных заболеваний, но малочувствительны, а специальные опросники высокочувствительны, но имеют ограниченную область применения [372]. Наиболее часто используются общие опросники: *Sickness Impact Profile (SIP*, профиль воздействия болезни), *Nottingham Health Profile* (Ноттингемский профиль здоровья), *Mc Master Health Index Questionnaire* (Мак Мастерский вопросник

индекса здоровья), General Health Rating Index (индекс рейтинга общего состояния здоровья), Quality of Life Index (индекс качества жизни), KIDSCREEN и другие [39, 288, 248].

Частные опросники служат для оценки одного параметра КЖ. Так для оценки физического состояния пациентов применяются анкеты NYHA; Specific Activity Scale (шкала специфической активности); Duke Activity Status Index (Дюкский индекс статуса активности); Stanford Physical Activity Recall (Стенфордская организация восстановления физической активности) и др. [218, 223, 224, 288]. Оценка психологического состояния пациентов может быть проведена с использованием «Сокращенного многофакторного опросника для исследования личности», являющегося отечественной модификацией опросника Minnesota Multiphasic Personality Inventory (Миннесотский многофакторный персональный вопросник), Sheehan Disability Scale и других опросников [30, 388].

Общие и частные опросники широко используются в популяционных эпидемиологических исследованиях, поскольку помогают оценить эффективность функционирования системы здравоохранения в целом. В то же время для оценки результатов лечебных мероприятий, проводимых при различных нозологических формах или при изучении различных групп пациентов, необходимо применение других видов опросников [67, 109, 183, 223, 224, 248].

С целью оценки КЖ женщин могут использоваться такие общие опросники как General Health Questionnaire, Sickness Impact Profile, Women`s Health Questionnaire, MOS 36–Item Short–Form Health Survey (MOS SF–36), разработанный J.E. Ware (The Health Institute, New England Medical Center, Boston, США (1992)). Этот опросник состоит из 36 вопросов, ответы на 35 из которых используются для получения значений по 8 шкалам: физической активности, роли физических проблем в ограничении жизнедеятельности, боли, социальной активности, общего здоровья, жизнеспособности,

психического здоровья, роли эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности [356].

Интерес к изучению ПМС с точки зрения его влияния на КЖ обусловлен следующими положениями, сформулированными на основе анализа современной литературы:

- у многих женщин предменструальные признаки оказывают существенное отрицательное воздействие на их повседневную жизнь, отмечается нарушение различных социальных и индивидуальных функций - снижение работоспособности, социальной активности и взаимоотношений в семье, включая сексуальную сферу [86, 174, 193, 220, 250, 308, 313, 330, 336, 341, 410];
- в работах Johnson S.R. (1987), Robinson R.L. (2000) была продемонстрирована стойкая корреляция между выраженностью симптомов ПМС и ухудшением социальных функций [241, 336]. Пациентки с ПМС почти в девять раз чаще сообщают об ухудшении взаимоотношений в семье, отсутствии интереса к занятиям хобби и снижении трудовой активности по сравнению с женщинами без ПМС;
- подсчитано, что у 80 % женщин с ПМС, по крайней мере, в течение одной недели в месяц отмечается снижение производительности труда из-за предменструальных симптомов; кроме того, они имеют более высокие показатели пропусков работы или учебы, по сравнению с женщинами без ПМС.

Вышеперечисленные положения определяют также увеличение использования ресурсов здравоохранения, выражающихся в более частом посещении врача пациентками с ПМС по сравнению с женщинами без этих нарушений [178, 220]. Большинство современных исследований в данном направлении проведено зарубежными учеными и характеризуются противоречивыми результатами - от отсутствия влияния на частоту пропусков работы или производительность труда [239, 352], до значительного нарушения производительности труда [308].

T.R. Hylan (1999), проанализировав выборку женщин из США, Великобритании и Франции установил, что увеличение частоты пропусков работы и уменьшение производительности труда зависят от тяжести симптомов ПМС/ПМДР [227]. По данным A.R. Kuczmierczyk (1992), пациентки с ПМС/ПМДР чаще испытывают стресс, связанный с работой по сравнению со здоровыми женщинами [250].

В 2012 L.A.J. Heinemann et al. представили результаты мультинационального исследования, объединяющие данные, полученные в нескольких странах, согласно которым наличие у женщины ПМС/ПМДР статистически значимо увеличивает частоту пропусков работы, снижает производительность труда, влияя на экономический и социальный статус пациенток [233].

В США диагноз ПМС коррелирует со значительным увеличением как прямых (стоимость медицинского обслуживания), так и косвенных затрат (уменьшение производительности труда составляет 4333 долларов на одну пациентку) [178].

При использовании показателя DALY (disability-adjusted life years), представляющего годы жизни с потерей трудоспособности было подсчитано, что 14 492 465 лет трудового стажа в США и 17 534 579 лет - в странах Европейского союза было потеряно для 5 % женщин с ПМДР, отвечающих критериям DSM-IV [212, 213]. Авторы предсказывают такие же впечатляющие результаты при подсчете данного показателя DALY среди женщин, страдающих ПМС.

Проблема существующих критериев ACOG и DSM-IV в аспекте влияния ПМС/ПМДР на КЖ пациентки заключается в том, что они были разработаны с целью установления диагноза. В критериях указано, что «симптомы должны быть достаточно серьезными, чтобы негативно влиять на работоспособность, семейные и социальные отношения» [134].

Таким образом, ухудшение КЖ по показателям, утвержденным в данных критериях, помогает установить диагноз ПМС/ПМДР. В то же время

критерии, по которым возможно определить степень влияния ПМС/ПМДР на показатели КЖ во многих согласительных документах отсутствуют. Анализ доступной литературы также выявил незначительное количество исследований, посвященных изучению КЖ при уже установленном диагнозе ПМС/ПМДР, несмотря на то, что в значительном количестве работ упоминается о негативном влиянии рассматриваемых состояний на личную, социальную жизнь и здоровье женщин.

1.5. Современная стратегия лечения пациенток с предменструальным синдромом

Основными задачами лечения пациенток ПМС или ПМДР является уменьшение выраженности имеющихся патологических симптомов, и, как следствие, улучшение общего самочувствия и восстановление работоспособности. Однако научно обосновать состоятельность того или иного метода лечения в случае ПМС чрезвычайно сложно, поскольку эффективность плацебо-терапии, по данным различных исследований, достигает 25- 50% [151].

Лечение пациенток с ПМС рекомендуется начинать с мероприятий по изменению образа жизни [112, 207, 328, 404]. Пациенткам в течение 3-4 месяцев рекомендуют ограничение потребления поваренной соли, сахара, кофеина, шоколада, красного мяса, молочных продуктов и алкоголя. Показаны продукты богатые клетчаткой, с низким содержанием жира, а также фрукты, овощи, бобовые и цельные зерна [290, 405]. Принимать пищу рекомендуется мелкими порциями с небольшими интервалами. Употребление преимущественно углеводной пищи способствует уменьшению симптомов предменструального напряжения и депрессии. Предполагается, что соблюдение подобной диеты способствует повышению уровня триптофана – предшественника серотонина, благодаря чему возможно серотонин-опосредованное улучшение настроения [16].

Изменение образа жизни также подразумевает регулярные умеренные физические упражнения, использование методов управления стрессом, улучшения навыков межличностных отношений, регулирования сна и бодрствования [11, 113, 137, 148, 158, 328, 345, 357].

В исследовании J.C. Prior (1987) было показано, что у женщин с ПМС, которые в течение 6 месяцев пробегали в среднем около 12 миль в неделю отмечалось уменьшение напряжения молочных желез, отеков, улучшалось настроение и толерантность к стрессовым факторам, в то время как у женщин, которые не выполняли подобную физическую нагрузку, улучшения течения ПМС не наблюдалось [142].

Одной из форм физических упражнений, которая может быть полезна для купирования проявлений ПМС, является йога. Известные компоненты гимнастики, такие как дыхательные упражнения, деликатная растяжка, работа с мышцами спины и позвоночником способствуют нормализации физиологических функций организма, благотворно влияя на важные звенья патогенеза ПМС: кровообращение, иммунную систему и гормональный фон [105, 415].

Когнитивная терапия является еще одним немедикаментозным способом лечения ПМС, актуальным не только для пациенток, отказывающихся принимать лекарственные средства, но и как дополнение к медикаментозному лечению [137, 199, 294]. В исследованиях F. Blake (1998) и других ученых было показано, что пациенты использующие данный метод, испытывают значительное улучшение в партнерских отношениях, настроении и физической активности [116, 138].

Из других немедикаментозных методов рекомендуется психотерапия и физиотерапия. Интересным представляется исследование S.H. Cho (2010), а также других авторов, которыми проводились исследования или анализ литературных данных в отношении эффективности акупунктуры при ПМС [132]. Результаты свидетельствуют о том, что этот метод эффективен для лечения пациенток с ПМС, однако доказательств этого к настоящему

времени недостаточно в связи со значительными методологическими различиями представленных результатов [238].

Выраженные симптомы ПМС/ПМДР, а также отсутствие эффекта от немедикаментозных методов, являются показаниями для назначения медикаментозного лечения [102].

Учитывая, что согласно диагностическим критериям, ПМДР является наиболее тяжелым проявлением ПМС, во многих исследованиях оценивается эффективность лечения обоих состояний. Женщины, которые отвечают критериям ПМС или ПМДР, и при этом у них имеются социально-экономические нарушения, нуждаются в проведении медикаментозного лечения. Однако прежде чем будет назначена лекарственная терапия, они должны быть обследованы на наличие других заболеваний, таких как депрессия, тревожные расстройства, гипотиреоз. Стандарты по лечению ПМС/ПМДР в России к настоящему времени не разработаны. В США Food and Drug Administration (FDA) в качестве медикаментозных методов лечения ПМДР, утверждено четыре лекарственных препарата, три из которых – антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и один – микродозированный гормональный контрацептив, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 3 мг дроспиренона в режиме 24+4 [332, 262].

Существуют препараты, содержащие 30 мкг ЭЭ и дроспиренон, применяемые в традиционном (21+7) или пролонгированном режиме, которые также характеризуются высокой эффективностью при лечении пациенток с ПМС [136, 328, 374, 399]. Настораживающим фактором при использовании данных КОК, является высокая эффективность плацебо, что было установлено по итогам обзора данных Кокрановской библиотеки [136]. Сокращение безгормонального интервала до 4 дней предполагает значительные преимущества и способствует уменьшению частоты побочных эффектов, которые могут наблюдаться при приеме КОК в традиционном 21+7 режиме, что в первую очередь связано с блокированием роста

фолликулов и синтезом эндогенных стероидов [52, 334, 368]. Эффективность КОК при ПМС может быть объяснена с позиций их основного действия – подавления функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, снижения ее возбудимости и реакции на стресс, уменьшения концентрации эндогенных эстрогенов в плазме крови и концентрации простагландинов [246, 279, 282].

Известно, что настроение, сексуальное и пищевое поведение, болевые ощущения и нейроэндокринная регуляция системы гипоталамус-гипофиз-яичники обеспечивается эндорфинами, вырабатываемыми гипоталамусом. Увеличение уровня эстрогенов (например, за счет экзогенно вводимых) может повышать уровень эндорфинов в крови, в то время как андрогены и гестагены, обладающие остаточным андрогенным действием, инактивируют реакцию центральной нервной системы (ЦНС) на экзогенно вводимые эстрогены и снижают уровень эндорфинов [203, 322, 369]. Помимо этого, снижение уровня эндогенного эстрогена в организме на фоне приема КОК уменьшает образование альдостерона надпочечниками и, соответственно, задержку натрия и воды в клетках. Результатом подобных изменений является уменьшение отеков конечностей, масталгии, мастодинии, головной боли, а также боли внизу живота, пояснице и др. Помимо этого, гестагенный эффект КОК обуславливает снижение порога возбудимости гладкомышечной мускулатуры и ее сократительной активности, тем самым способствуя снижению внутриматочного давления, частоты и амплитуды сокращений мышцы, исчезновению гипоксии, отеков, раздражающих нервные окончания [45, 46, 84, 85, 367], оказывая влияние на развитие таких патологических состояний как мигрень, катамениальная эпилепсия, ПМДР и ПМС [187].

В многочисленных работах изучалось влияние различных КОК на течение ПМС [3, 21, 32, 46, 48, 65, 107, 141, 144, 159, 167, 172, 181, 275, 411, 416].

В частности Е.А. Межевитинова (2003) установила положительное воздействие монофазного КОК, содержащего 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ)

и 150 мг дезогестрела на нейро-психические симптомы ПМС. По мнению автора, эффективность препарата составила от 33,3 до 90% и может быть связана с низкой андрогенной активностью входящего в его состав гестагена [46].

В исследовании I. Milsom (2006) проведено сравнение эффективности использования колец НоваРинг, содержащих по 2,7 мкг ЭЭ и 11,7 мг этоногестрела на течение ПМС [167]. Из 499 женщин, включенных в исследование, при использовании колец течение 13 циклов количество женщин с ПМС уменьшилось с 34,5 до 20,6%. При этом частота ПМС средней и тяжелой степени тяжести уменьшилась с 12,6% до 4,5%. Эти данные были сопоставимы с показателями группы сравнения, в которой применялся КОК, содержащий этинилэстрадиол и дроспиренон. Похожие результаты получены F.J.M.E. Roumen (2001), A. Novak (2003), K.Oddsson (2005) и другими исследователями на различных выборках пациенток с ПМС, у которых на фоне использования кольца Нова Ринг отмечалось значительное снижение тяжести симптомов [119, 168, 170, 275, 376].

По мнению Богдановой Е.А., 2001; Прилепской В.Н. (2005, 2006); Sadler С. (2010), Tassorelli С. (2012) и других ученых, применение современных КОК позволяет снизить частоту и тяжесть симптомов ПМС и эффективно лечить его [12, 63, 65, 342, 393].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина широко используются при ряде психопатологических состояний и соматических заболеваний, при этом механизм их действия связывается со снижением активности серотонина [106, 417]. Существует большое количество экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих эффективность этой группы препаратов в лечении ПМС и ПМДР [26, 27, 60, 135, 263, 264, 328, 349, 351]. Они рассматриваются как препараты первого выбора [295, 353], поскольку характеризуются быстрым наступлением эффекта. Обычно рекомендуется использовать эти препараты коротким курсом по 3-7 дней перед менструацией. Однако существует мнение о перспективности их применения на протяжении более длительного периода

времени [169, 196, 234, 328, 351]. В литературе широко представлены публикации и об использовании СИОЗС при различных формах ПМС - легкой/умеренной нервно-психической форме заболевания, их назначают, как правило, психиатры и психоневрологи наряду с другими вариантами медикаментозной терапии [27, 61, 169, 188, 189, 350].

По мнению А.И. Федоровой (2011), показания к применению средств этой фармакологической группы при лечении ПМС различной степени тяжести требуют дальнейшего изучения. Автором в рамках исследования проведено лечение 201 пациентки с ПМС монофазными низкодозированными эстроген-гестагенными препаратами в течение 6 месяцев, достигнуто существенное уменьшение тяжести вегетативно-сосудистых и обменно-эндокринных симптомов. Однако положительная динамика психоэмоциональных проявлений у ряда женщин была недостаточной, и 20 пациенткам с сохраняющимися психоэмоциональными симптомами был назначен курс терапии сертралином по 50 мг в день в течение как минимум 8 недель, начиная с 7-го дня менструального цикла. В результате исследования была доказана эффективность сертралина в лечении нервно-психической и смешанной форм ПМС с выраженными нервно-психическими симптомами, не купируемыми назначением эстроген-гестагенных препаратов. Наибольший эффект отмечен в случае выраженного тревожного, агрессивного и депрессивного компонентов в структуре психоэмоциональной симптоматики ПМС [90].

Генетические основы эффективности СИОЗС подтверждены в исследовании Н.В. Аганезовой (2007, 2010). Препараты этой группы показаны при лечении ПМС у пациенток с наличием S-аллеля в генотипе гена транспортера серотонина 5-НТТ(5HTTLPR). [1,77]. А.И. Федорова (2011) рекомендует назначать СИОЗС после предварительной консультации психиатром (психотерапевтом) для выявления или исключения коморбидной психопатологии, особенно при нервно-психической форме синдрома [90].

Значительное количество работ посвящено применению СИОЗС и КОК в сравнительном аспекте. U. Halbreich (2008) провел анализ литературных данных с 1990 по 2008 г. по применению препаратов этих групп при лечении ПМС [214]. В результате исследования установлено, что, несмотря на высокую эффективность обоих методов (КОК – до 61%, СИОЗС – до 71%, при плацебо-эффекте – до 28%), около 40% женщин с ПМДР нуждаются в других видах лечения.

Rendas-Baum R. (2010) проведено сравнение экономической эффективности этих двух методов терапии и было установлено, что использование КОК с дроспиреноном экономически более выгодно, чем использование любых СИОЗС [146].

В ряде проведенных ранее исследований предпринимались попытки установить эффективность агонистов гамма-аминомасляной кислоты в лечении женщин с ПМС [176, 291, 354]. Известно, что ГАМК, являясь естественным медиатором нервной ткани, играет важную роль в регуляции активности дофаминэргических систем. Наибольшее количество ее содержится в гипоталамической области, наименьшее - в спинном мозге, и следовые концентрации - в других органах и тканях. ГАМК является важным тормозящим нейротрансмиттером центральной нервной системы, играющим важную роль в регулировке проявлений страха, беспокойства и в уменьшении влияния стресса. Установлено, что снижение уровня ГАМК в мозговой ткани животных ведет к появлению феномена манежного бега, судорог, сердцебиения и т.д. Повышение уровня ГАМК сопровождается атаксией, понижением двигательной активности, увеличением судорожного порога [4, 403]. Несмотря на перечисленные факты, эффективность агонистов ГАМК в лечении ПМС/ПМДР к настоящему времени достоверно не подтверждена [100, 357, 384]. Агонистическим действием к ГАМК-рецепторам обладают также прогестерон и его производные, высокоселективные производные тестостерона в составе КОК, что нашло отражение в алгоритмах лечения некоторых форм депрессии, агрессии,

мигрени и др. [221, 322]. Возможно, указанные эффекты обуславливают дополнительный механизм действия КОК при ПМС/ПМДР. Однако накопленная к настоящему времени доказательная база является недостаточной. В крупном мета-анализе, проведенном О. Ford (2009), эффективность прогестерона при лечении пациенток с ПМС оказалась сомнительной, поскольку отсутствовали статистически значимые различия между основными группами, в которых применялись различные дозировки прогестерона, и группой плацебо [323].

В случае выбора иной тактики лечения при отказе от терапии гормонами или психотропными препаратами (при их неэффективности, приверженности другим методам лечения и т.д.) могут использоваться ингибиторы простагландина - при болевом синдроме, бромкриптин – при мастопатии, диуретики (антагонисты альдостерона) - при отежном синдроме [206, 397].

В качестве альтернативных методов терапии ПМС/ПМДР рассматриваются ингибиторы пролактина, бета-блокаторы, витаминно- [160, 161], минерало- и фитотерапия, рыбий жир, полиненасыщенные жирные кислоты, изофлавоны [164, 232, 371] и другие методы лечения [38, 51, 127, 161, 165, 182, 198, 270, 280, 289, 364, 406].

Витамин В6, являясь ко-фактором синтеза серотонина, также используется в схемах лечения ПМС/ПМДР. Однако достоверная эффективность данного метода дискутируется [160]. Более того, не следует забывать о возможных побочных эффектах, среди которых - периферическая полинейропатия. В этой связи рекомендуемая доза витамина составляет не более 100 мг в день [116, 196, 290].

В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании было показано, что назначение 1200 мг кальция в сутки является эффективным в уменьшении ряда проявлений ПМС, в частности, снижении депрессии, нервно-мышечной возбудимости, уменьшении задержки воды, болевого синдрома, бессонницы, улучшении аппетита и работоспособности [123].

Механизм действия связывают с подавлением секреции паратгормона [199, 231], и использование препаратов кальция находит поддержку многих исследователей. По данным Национального фонда остеопороза типичная американская диета обеспечивает менее половины рекомендуемой (1000-1200 мг) дозы кальция [283]. Другими аргументами в пользу приема этого макроэлемента являются низкая стоимость лечения, безопасность при беременности и лактации, а также благотворное влияние на костно-мышечную систему в целом [230].

Среди других минералов обнадеживающие результаты получены в отношении магния. В нескольких двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях, подчеркнута эффективность магния в уменьшении проявлений ПМС [269, 179], что связывают с участием минерала в регуляции уровня нейротрансмиттеров, в частности серотонина [114], регуляции активности рецепторов ГАМК и рядом других механизмов воздействия [267, 268].

Penland J.G. (1993) изучено влияние потребления марганца пациентками с ПМС [296]. Поводом для этого послужила выявленная при обследовании женщин, страдающих ПМС, флюктуация уровней микроэлемента в течение менструального цикла. Было установлено, что недостаточное потребление марганца коррелирует с ухудшением настроения и выраженностью болевого синдрома во время предменструальной фазы цикла, однако рекомендации профилактического применения марганца при ПМС (6 мг/день) значительно превышают рекомендуемую суточную дозу (1,8 мг) [151].

Исследованию влиянию витамина Е на течение ПМС посвящено несколько двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Установлено, что препарат в дозировке 600 МЕ достоверно улучшает настроение и уменьшает физические проявления ПМС. Механизм подобного действия остается неясным, однако предполагается, что он реализуется посредством регуляции синтеза простагландинов или модуляции рецепторов центральных нейротрансмиттеров [245, 259, 381].

В ряде исследований установлена эффективность витаминно-минеральных комплексов в уменьшении проявлений ПМС. Причем доказанная эффективность была достоверно выше, чем при применении плацебо [161, 179, 231, 245, 260, 366]. Однако рекомендуемые дозы 6-12 таблеток в день по ряду компонентов значительно превышали максимально допустимые суточные дозы. Например, в 6-12 таблетках изучаемых витаминно-минеральных комплексов содержалось 12,500 -25,000 МЕ ретинола, при максимально рекомендуемой дозе для данного витамина равной 8,000 МЕ в сутки [192], что могло неблагоприятно сказаться на здоровье пациенток.

Перечисленные положения нашли отражение в опубликованном крупном исследовании А.М. Whelan (2009), в котором проведен обзор существующих данных в отношении эффективности фито-, минерало- и витаминотерапии. В целом, рассматривалась эффективность более 60 потенциальных лекарственных средств. Достоверно установлено положительное действие кальция и витамина В6 при лечении пациенток с ПМС/ПМДР, кроме того обнадеживающие результаты получены в отношении витамина Е, магния, фитопрепаратов, трав, микроэлементов [406], полиненасыщенных жирных кислот [219, 96]. Эффективность последних связывают с их способностью увеличивать уровень простагландина Е1 при отсутствии биохимических сдвигов липидного профиля у пациенток. Впоследствии эффективность полиненасыщенных жирных кислот при лечении ПМС была подтверждена в работах U.N. Das (2006), S.J. Bhathena (2006) и других исследователей [115, 150, 177, 391].

Среди работ, касающихся фитотерапии при ПМС, значительное количество посвящено изучению эффективности прутняка обыкновенного (*Vitex agnus castus*), экстракт которого входит в состав препаратов для лечения ряда гинекологических заболеваний. Основные компоненты *Vitex agnus castus* (детерпены, иридоиды, флавоноиды) обладают допаминергической, пролактинингибирующей, холинергической, слабой

эстрогенной активностью [127, 418] и оказывают благоприятное действие на течение ПМС.

Наиболее изученным является действие *Vitex agnus castus*, направленное на уменьшение масталгии, которая может быть как проявлением ПМС, так и результатом повышения секреции пролактина в ответ на прием комбинированных гормональных контрацептивов [34, 127, 124]. Проведенные исследования показали, что прием гормональных контрацептивов приводит к повышению уровня пролактина и может наблюдаться как при приеме высокодозированных, так и низкодозированных комбинированных пероральных контрацептивов, что подчеркивает патогенетическую обоснованность применения допаминергических препаратов. Несмотря на то, что эффективность бромокриптина в лечении циклической масталгии подтверждена рядом клинических исследований [127, 198, 339], возникающие побочные эффекты существенно ограничивают его применение. В этой связи разумной альтернативой в лечении ПМС в целом, а также отдельных его симптомов является использование *Vitex Agnus Castus*, что было доказано в работах как отечественных [43], так и зарубежных авторов [163, 171, 180, 258, 394, 401].

Предлагаются и подвергаются всестороннему изучению и многие другие методы лечения ПМС, а также проводится сравнительный анализ их эффективности [402].

Заключение

Несмотря на значительное количество работ и широкий научный интерес к изучению проблемы ПМС и ПМДР, в настоящее время многие аспекты остаются неизученными. Прежде всего, обращают на себя внимание высокие цифры распространенности изучаемого патологического состояния, особенно у молодых девушек. В то же время показатели распространенности в различных исследованиях значительно варьируют. По мнению многих авторов, данная ситуация требует создания универсальных клинико-

диагностических критериев ПМС/ПМДР и единой методологии обследования и лечения пациенток.

В литературе имеются неоднозначные и даже противоположные результаты отдельных исследований в отношении патогенеза ПМС/ПМДР. В настоящее время ряд исследователей связывают развитие ПМС с нарушением взаимодействий между физиологическими циклическими изменениями уровней яичниковых гормонов и центральными нейротрансмиттерами. Во многих исследованиях отмечена нейробиологическая «уязвимость» женщин, предрасположенных к этим состояниям. В то же время отсутствуют критерии определения этой предрасположенности и «уязвимости», и, соответственно не установлен алгоритм ведения таких пациенток.

Несомненным является негативное влияние ПМС/ПМДР на КЖ страдающих ими женщин, однако ни в одном исследовании нет четкого обоснования наиболее оптимальных методик изучения этого влияния, не достаточно ясно, какие показатели КЖ нарушаются в большей степени, что должно играть определяющую роль в подборе оптимальной терапии и выборе тактики ведения таких пациенток.

Учитывая вышеизложенное, целесообразно дальнейшее изучение данного вопроса.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методология исследования

В соответствии с поставленными задачами структуру исследования можно разделить на 8 этапов, соответствующих проведенным клиническим исследованиям, выполненным в рамках представленной работы (Таблица 2.1).

Таблица 2.1

Общий объем и структура проведенных исследований

Название и цель исследования	Когорта
Эпидемиологическое одномоментное КИ. Цель - изучить распространенности ПМС у женщин различных регионов РФ	1500
Исследование случай-контроль. Цель - определить возможные факторы риска развития ПМС на основании изучения репродуктивного здоровья и экстрагенитальной патологии	1500
Одномоментное проспективное исследование системы гемостаза, функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и тиреоидной систем, липидного спектра крови	254
Одномоментное проспективное исследование полиморфизмов генов глутатион-S-трансферазы, рецепторов серотонина, натрий-зависимого транспортера норадреналина, рецепторов дофамина и эстрадиола	178
Рандомизированное КИ. Цель - изучить эффективность, приемлемость гормональной контрацепции микродозированными КОК и фитотерапии	243
Исследование случай-контроль. Цель: изучить влияние ПМС на качество жизни у женщин до и после лечения	243
Когортное перекрестное исследование. Цель - изучить целесообразность и эффективность обучающих программ для пациенток, страдающих ПМС	101
Одномоментное исследование. Цель - оценить информированность врачей о ПМС	340

Количество включенных на каждом этапе пациенток зависело от типа проводимого исследования и поставленной для его решения задачи (приложение 1).

С целью изучения распространенности предменструального синдрома у женщин репродуктивного возраста, проживающих в шести федеральных округах России, проведено одномоментное исследование. Для определения структуры заболеваемости женщин с ПМС, исключения противопоказаний к лечению, до начала и в процессе гормонального лечения и лечения фитопрепаратам проводилось обследование с проведением общеклинических и специальных методов (приложение 1).

2.2. Эпидемиологическое обследование

Первый этап исследования состоял в анкетировании с целью изучения распространенности ПМС у женщин репродуктивного возраста, он проводился базе высших и средних учебных заведений, предприятий и организаций гг. Москва, Курск, Белгород, Железногорск, Владимир, Суздаль, Рязань, Петрозаводск, Калининград, Саранск, Екатеринбург, Челябинск, Тюмень, Омск, Норильск, Новокузнецк, Кемерово, Новосибирск, Владивосток, Хабаровск, Южно-Сахалинск, а также населенных пунктов Московской, Курской, Белгородской, Владимирской, Сахалинской областей: Настасьино, Беседино, Стрелецкое, Луговое и др.

Базовое учреждение – ФБГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Материалом для проведения первого этапа работы - эпидемиологического исследования - послужили данные, полученные в результате анкетирования по специально разработанной и апробированной анкете 1500 женщин репродуктивного возраста. Дизайн исследования соответствовал критериям одномоментного клинического исследования, при этом анкетирование проводилось в течение 18 месяцев. Численность сформированной выборки составила 1672 женщины, количество проанкетированных - 1500, отклик – 89,7%.

Перед заполнением анкет проводилось разъяснения целей, задач исследования, а также предоставлялась информация о проявлениях и особенностях течения ПМС. После предварительного разъяснения правил и порядка внесения данных в анкеты, последние заполнялись исследователем при персональном опросе пациенток, самими пациентками или путем интернет-опроса. В последнем случае, пациенткам высылались вся указанная информация в электронном виде.

Предложенная анкета состояла 3 частей (приложение 2). Первая часть включала международную анкету DSM-IV для постановки диагноза «предменструальный синдром» с 11 вопросами. Для более полной оценки клинических проявлений ПМС в анкету были внесены дополнительные 10 граф с наиболее часто встречающимися симптомами ПМС и свободные графы, для выявления других проявлений синдрома, имеющих у респонденток.

На основании второй части анкеты оценивалась длительность проявлений ПМС, связь первичной манифестации синдрома с различными жизненными ситуациями и перенесенными болезнями, указывалась ранее проводимая терапия или её отсутствие, отношение пациенток к лечению. Результаты анализа второй части анкеты позволили решить задачу № 2 (анкетирование женщин по специально разработанной анкете для изучения возможных факторов риска развития ПМС, на основании изучения репродуктивного здоровья и экстрагенитальной патологии у женщин с ПМС в сравнении с группой здоровых женщин). Дизайн - исследование случай-контроль, метод исследования – анкетирование.

Третья часть анкеты включала вопросы, касающиеся антропометрических параметров, наличия вредных привычек, состояния здоровья и факторов риска ПМС. Анкетлируемые отмечали перенесенные ранее экстрагенитальные и гинекологические заболевания, данные о репродуктивном анамнезе, начале половой жизни, количестве и исходах беременностей, использовании контрацепции, об образовании,

информированности о ПМС, социальной и физической нагрузках, финансовом положении.

Использованный выборочный метод предоставил возможность рассмотреть весь диапазон признаков, связанных со здоровьем и поведением, социальной активностью и статусом женщин с ПМС.

Диагноз предменструальный синдром был выставлен на основании анализа заполненных анкет, составленных в соответствии с критериями ВОЗ и ACOG [ВОЗ, 2000, Halbreich U., 2007]. Для оценки тяжести клинических симптомов использовалась 10-бальная шкала, где «0» = отсутствие симптомов, «1-3» = незначительные проявления, «4-6» = умеренные проявления, «7-10» = тяжелые проявления, что позволяет в клинических исследованиях дифференцированно подходить к выбору, назначению и оценке лечебных подходов к пациенткам с различными по тяжести проявлениями ПМС. Критерием включения пациенток в группу, которым было назначено лечение, было наличие симптомов, интенсивность которых оценивалась более 4 баллов визуальной аналоговой шкалы.

Возраст опрошенных составил от 16 до 49 лет.

Исследование случай-контроль (второй этап) проведено для решения задачи по определению возможных факторов риска развития ПМС, полученных путем анкетирования на основании изучения показателей репродуктивного здоровья и экстрагенитальной патологии в статистической совокупности, сформированной из 1500 женщин.

Одномоментное проспективное исследование полиморфизмов генов глутатион-S-трансферазы, рецепторов серотонина, натрий-зависимого транспортера норадреналина, рецепторов дофамина и эстрадиола; системы гемостаза, функции гипофизарно-яичниковой системы, липидного спектра крови (третий этап) проводилось для определения ценности современных методов обследования, для выяснения соответствия пациенток критериям включения/исключения (приложение 3) и выявления возможных факторов риска ПМС. Данная группа была сформирована из женщин, обратившихся

для профилактического осмотра, обследования, лечения и подбора контрацепции в научно-поликлиническое отделение ФГБУ «НЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Сравнительное контролируемое клиническое исследование в параллельных группах (четвертый этап) было проведено с целью изучения эффективности и приемлемости гормональной контрацепции микродозированными КОК и фитотерапии. В рамках этого этапа исследования было обследовано 254 женщины в возрасте от 16 до 49 лет с длительностью менструального цикла от 24 до 35 дней. В исследование было включено 243 пациентки, не имеющих противопоказаний к гормональной контрацепции, фитотерапии и соответствующих критериям включения/исключения. Перед назначением лечения проводилось тщательное обследование женщин. На протяжении всего периода исследования женщины ежедневно заполняли дневники, в которых отмечали своё состояние, возникшие изменения, дополнительное лечение (приложение 4). Всего было проанализировано 1966 менструальных циклов: 508 (254x2) циклов - до назначения лечения, 1458 (243x6) циклов – во время лечения.

2.3. Методы оценки качества жизни женщин с ПМС

Для изучения влияния ПМС на качество жизни женщин различных возрастных групп проведено исследование случай-контроль путем анкетирования 243 женщин до и после проведенного лечения (пятый этап), а также 101 студентки до и после обучающего семинара. Для оценки качества жизни женщины и девушки заполняли общий опросник Medical Outcomes Study-Short Form (приложение 5) - наиболее распространенный общий опросник по изучению КЖ [54], который отвечает требованиям, предъявляемым к опросникам оценки КЖ (многомерность, простота и краткость, приемлемость, применимость в различных языковых и социальных культурах), применяется в популяционных и специальных исследованиях, состоит из 36 вопросов, включает 8 шкал (таблица 2.2).

В данном опроснике ответы на вопросы выражают в баллах от 0 до 100, при этом большее количество баллов соответствует более высокому уровню КЖ [54].

Таблица 2.2

Шкалы опросника SF-36

Условные обозначения	Название шкалы	Компонента здоровья
ФФ	Физическое функционирование	Физическая
РФФ	Рольное физическое функционирование	
Б	Боль	
ОЗ	Общее здоровье	Психологическая
Ж	Жизнеспособность	
СФ	Социальное функционирование	
РЭФ	Рольное эмоциональное функционирование	
ПЗ	Психологическое здоровье	

Целесообразность и эффективность обучающих программ по ПМС для пациенток, страдающих ПМС, изучена на основании когортного перекрестного исследования (шестой этап). До проведения обучающего семинара девушки заполнили ПМС-анкеты (приложение 2), затем им было предложено пройти специальный обучающий семинар по коррекции образа жизни, диеты, режима труда, отдыха по специально составленной программе (приложение 6). Для оценки влияния ПМС на КЖ, а также целесообразности обучения, девушки были дважды, до и после семинара, заполняли опросник MOS SF-36 (приложение 5). Обучающий семинар для студенток группы сравнения был проведен после повторного анкетирования.

2.4 Методы оценки информированности врачей

С целью оценки информированности врачей акушеров-гинекологов о ПМС, его распространенности, симптоматике, лечении, проведено одномоментное исследование (седьмой этап) путем анкетирования 300 практикующих акушеров-гинекологов, которое проводилось на базе кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии института

профессионального образования Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова.

Для изучения информированности врачей о ПМС была разработана и предварительно апробирована специальная анкета, которая состояла из 5 частей. В первой части указывались место, стаж работы. Во второй части были заданы общие вопросы о ПМС, частоте обращаемости пациенток с ПМС и необходимости проведения им терапии. Третья и четвертая части анкеты включали вопросы, касающиеся информированности врачей о возможностях и предпочитаемых методах лечения ПМС. В заключительной части анкеты врачи отвечали на вопросы о влиянии ПМС на КЖ пациенток и врачей (приложение 7).

Анкетирование врачей и пациенток, проведенное в рамках выполненной работы было добровольным и конфиденциальным. Более половины участников опросов (51,3%) по собственному желанию указывали в анкетах и опросниках свои данные и адреса, что обеспечило возможность обратной связи.

2.5 Шкала самооценки симптомов предменструального напряжения

Для оценки жалоб и эффективности лечения трижды - до начала исследования, до начала лечения и после окончания лечения - пациентки заполняли шкалу самооценки опросника симптомов предменструального напряжения (СПМН-опросника), которая представляет апробированную психологическую анкету [43] и включает 36 эмоциональных и соматических симптомов с возможными вариантами ответов «Да/Нет» (приложение 8). Критерием включения пациенток в исследование было количество ответов «Да» ≥ 18 .

Пациентки, которым после проведенного обследования и оценки критериев включения в исследование было предложено лечение, в течение периода наблюдения, длившегося 6 месяцев, ежедневно заполняли

стандартизированные ПМС–дневники и самостоятельно оценивали наличие симптомов ПМС (приложение 5).

2.6. Клинические методы обследования

Анамнез

На основании специально разработанной и апробированной карты обследования проводилась тщательная регистрация данных и сведений об аллергической и наследственной предрасположенности, перенесенных заболеваниях. При этом акцент ставился на выявление перенесенных ранее заболеваний как возможных факторов риска возникновения ПМС. Проводилась оценка росто-весовых показателей, возраста менархе, особенностей становления, характера менструальной и генеративной функции женщины, данных о предшествующих беременностях и их исходах. Особое внимание уделяли изучению экстрагенитальной патологии, указаниям на наличие масталгии, головной боли, болей внизу живота, появлению отеков перед и в первые дни менструации, вредных привычек у респонденток. Обращалось внимание на срок манифестации ПМС, появления психических и эмоциональных проявлений, связи менархе с первичной манифестацией ПМС, а также с экстрагенитальной и гинекологической патологией, оценивалось влияние ПМС на социальную, физическую активность. Изучалось семейное и социальное, материальное положение женщин, наличие инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), патологии шейки матки, молочных желез, семейный анамнез. Изучались методы контрацепции, применяемые пациенткой до момента настоящего исследования, уточнялось, как часто врачи устанавливали диагноз, и проводилось ли ранее лечение ПМС.

Общий осмотр

При общем осмотре включенных в группу наблюдения и лечения женщин, отмечались особенности телосложения, состояние молочных желез,

кожи и слизистых оболочек, сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной, костно-мышечной систем, органов дыхания, пищеварения, мочевого выделения. Проводилась оценка индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывался по формуле Brey (1981): масса тела (кг/рост (м))².

Гинекологическое обследование

При гинекологическом обследовании внимание обращалось на особенности развития женских половых органов, тип и характер оволосения, состояние шейки матки, положение, подвижность размеры тела матки, ее придатков, наличие образований, инфильтратов, болезненности в малом тазу, выделений.

Общее клиническое обследование

Общее клиническое обследование включало клинический анализ крови (проводили на автоматическом гематологическом анализаторе «Sismex XT-2000i, Япония» в 1 фазу менструального цикла), общий анализ мочи (проводили на автоматическом анализаторе «Sismex UF-500i», Япония).

2.7. Специальные методы обследования

Измерение артериального давления

Измерение артериального давления (АД) проводилось в I фазу менструального цикла тонометром DuraShock DS54 (Welch Allen, США) после 5 минутного отдыха. Нормальным считался уровень АД <130/85 мм рт.ст. Показатели давления оценивались до назначения и после окончания курса терапии и фиксировались в картах наблюдения.

Гормональное обследование

Забор крови для исследования проводился на 3 – 5-й дни менструального цикла. При этом исследование уровня гормонов в плазме крови проводились на автоматическом анализаторе «Immulite»

электрохемолюминесцентным методом (таблица 2.3) и включало определение гомонов гипофиза (лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тиреотропного гормона (ТТГ)), гормонов щитовидной железы (свободных фракций трийодтиронина, тироксина); пролактина, эстрадиола, прогестерона. Для выявления оценки состояния яичников уровни эстрадиола, прогестерона, а также пролактина забор и исследование крови проводили также на 21 –23 дни менструального цикла.

Исследование проводилось в научно - диагностической лаборатории ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И.Кулакова» Минздрава России, заведующий – к.м.н. Иванец Т.Ю.

Таблица 2.3

**Нормативные показатели уровней гормонов в плазме крови
(данные научно-диагностической лаборатории
ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России)**

Наименование	Нормативы		Единицы измерения
	Фолликулиновая фаза	Лютеиновая фаза	
ФСГ	3,0 – 10,0		МЕ/л
ЛГ	3,0 – 8,0		МЕ/л
Пролактин	120 - 500		мМЕ/л
Эстрадиол	150 - 450	280 - 740	пмоль/л
ТТГ	1,0 – 3,0		мМЕ/л
Т4 свободный	10 - 25		пмоль/л
Т3 свободный	4,4 – 9,3		Пмоль/л
прогестерон		20 - 90	нм/л

Биохимический анализ крови

Биохимические показатели сыворотки крови исследовались методом спектрофотометрии с использованием комбинированных диагностических наборов фирмы «Biosystems» (Испания) на автоматическом анализаторе «Hitachi 917» (Япония), и включали исследование липидного спектра крови, печеночных проб, уровень общего белка, натрия, калия, хлора, магния, кальция в сыворотке крови (таблица 2.4) (Исследование проводилось в научно-диагностической лаборатории ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И.Кулакова» Минздрава России, заведующий – к.м.н. Иванец Т.Ю.).

**Нормативные показатели биохимических параметров плазмы крови
(данные научно-диагностической лаборатории
ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И.Кулакова» Минздрава России)**

Наименование	Нормативы	Единицы измерения
Глюкоза	3,9-6,4	ммоль/л
Общий белок	66,0-87,0	г/л
Креатинин	53,0-97,0	мкмоль/л
Мочевина	1,7-8,3	ммоль/л
Общий билирубин	3,4-21,0	мкмоль/л
АСТ	0-40,0	Е/л
АЛТ	0-41,0	Е/л
Щелочная фосфатаза	30,0-120,0	Е/л
Кальций	2,1-2,5	ммоль/л
Магний	0,66-1,0	ммоль/л
Натрий	135,0-148,0	ммоль/л
Калий	3,5-5,3	ммоль/л
Хлор	98,0-107,0	ммоль/л

Исследование липидного обмена

Содержание общего холестерина (ХС), липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) в сыворотке крови определяли на автоанализаторе «Hitachi 917» (Япония) ферментным методом с использованием комбинированных диагностических наборов фирмы «Biosystems» (Испания). Концентрацию липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) вычисляли по формуле Friedwald, а коэффициент атерогенности - по отношению разницы общего холестерина «-» ХС-ЛПВП к ХС-ЛПВП. Нормативные параметры научно-диагностической лаборатории ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И.Кулакова» Минздрава России (заведующий – к.м.н. Иванец Т.Ю.) представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5

**Нормативные значения липидов в сыворотке крови
(данные научно-диагностической лаборатории
ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И.Кулакова» Минздрава России)**

Показатели	Нормативные показатели	Единицы измерения
Общий холестерин (ХС)	3,1 – 5,2	ммоль/л
ХС-ЛПВП	0,9 – 1,8	ммоль/л
ХС-ЛПНП	0 – 3,9	ммоль/л
КА (коэффициент атерогенности)	0,0 - 3,5	

Методы исследования системы гемостаза

Кровь для исследования получали путем пункции локтевой вены, собирали в пробирку, содержащую стабилизатор - 3,8% раствор трехзамещенного нитрата натрия в соотношении 9:1. Исследование проводилось в лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И.Кулакова» Минздрава России (заведующий – к.м.н. Кречетова Л.В.).

Методы исследования коагуляционного гемостаза

Определение концентрации фибриногена, протромбинового индекса/МНО, АЧТВ, уровня Д-Димера осуществлялось клоттинговым методом на автоматическом коагулометре SYSMEХСА-1500 (Япония). Получение проб для анализа осуществлялось с помощью центрифуги СМ-6 (ELMI, республика Латвия) при 1500g в течение 15 минут. Была получена бедная тромбоцитами плазма с числом тромбоцитов <10000/мкл.

Количественное определение фибриногена проводилось с помощью реагента Thromborel®S (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия).

Для определения протромбинового времени (ПВ) по Квику использовался реагент Thromborel® S (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия).

Для выражения результата определения протромбинового времени были выбраны:

1. Протромбиновый индекс (ПИ, %) - процентное отношение среднего нормального протромбинового времени к протромбиновому времени плазмы пациента.

2. Международное нормализованное отношение, которое вычисляется по формуле $MHO = (ПО)^{MICH}$, где ПО – отношение ПВ плазмы пациента к среднему нормальному ПВ, МИЧ – международный индекс чувствительности, характеристика тромбопластина.

Для определения активированного частичного тромбопластинового времени, использовался реагент Pathromtin®SL (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия). Уровень Д-Димера определялся с помощью тест-наборов INNOVANCE®D-Dimer (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия) (таблица 2.6).

**Нормативные показатели системы гемостаза
(данные лаборатории клинической иммунологии
ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И.Кулакова» Минздрава России)**

Показатель	Норма	Единицы измерения
Концентрация фибриногена	1,8 – 6,0	г/л
АЧТВ	20 – 40	сек.
ПТИ	80 – 125	%
R+k	19 – 27	мм
ma	40 – 52	мин
ИТП	6 – 12	ус.ед
Агрегация тромбоцитов АДФ 10	50 – 75	%
РКМФ	Отс	
ПДФФ	50 - 250	мкг/мл

Качественное определение растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) осуществлялось с помощью реагента РКМФ-тест (ортофенантролиновый) (ООО «Технология-Стандарт»). Для анализа была получена бедная плазма. Из интегральных (глобальных) тестов гемостаза использовалась ротационная тромбметрия ROTEM®delta (Tem Innovations. GmbH, Германия) (Star-TEM 10 (режим NATEM)). Определение проводилось на цельной крови.

Тромбоцитарное звено гемостаза оценивалось турбидиметрическим методом на агрегометре ChronoLog-490, США со стимулятором АДФ*10⁻³ (Chrono-LogCorp. Havertown, PA, США). Для агрегации тромбоцитов использовалась богатая плазма, полученная путем центрифугирования 200 g в течение 6 минут.

Исследование полиморфизмов генов, участвующих в рецепторных взаимодействиях методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом кривых плавления – глутатион-S-трансферазы (GSTP1 и GSTM1), рецепторов серотонина (HTR1A, HTR2A), натрий-зависимого транспортера норадреналина (SLC6A2), рецепторов дофамина (DRD2, DRD3, DRD4), рецепторов эстрадиола (ESR1, ESR2) (таблица 2.7).

Исследование проводилось в лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И.Кулакова» Минздрава России [заведующий - д.б.н. Трофимов Д.Ю.]

Изученные гены рецепторных взаимодействий

Идентификатор*	Ген	Замена
rs1695	GSTP1	313 A>G (Ile105Val)
rs1138272	GSTP1	341 C>T (Ala114Val)
---	GSTT1	делеция гена
---	GSTM1	делеция гена
rs6295	HTR1A	-1019(1016) C>G
rs6313	HTR2A	102 C>T (S34S)
rs2242446	SLC6A2	-182 T>C
rs1800497	DRD2	32806 C>T (Glu713Lys)
rs6280	DRD3	C>T (Gly9Ser)
rs1800955	DRD4	-521 C>T
rs2228480	ESR1	2014 G>A
rs2234693	ESR1	-397 T>C [PvuII]
rs9340799	ESR1	-351 A>G [XBaI]
rs2077647 (rs17847075)	ESR1	30 A>G (Ser10Ser)
rs4986938	ESR2	G>A

Выделение ДНК проводили по модифицированному методу Higuchi. Для этого 0,5 мл крови, взятой в пробирки, содержащие в качестве антикоагулянта EDTA, смешивали в 1,5 мл - микроцентрифужных пробирках типа Эппендорф с 0,5 мл лизирующего раствора, содержащего 0,32М сахарозы, 10 мМ Трис-НСl pH 7,5, 5 мМ MgCl, 1% Тритона X-100, затем центрифугировали в течение 1 минуты при 10000 об/мин. После удаления супернатанта осадок клеточных ядер отмывали буферным раствором дважды. Протеолиз проводили в 50 мкл буферного раствора, содержащего 50мМ хлорида калия, 10 мМ Трис-НСl (pH 8,3), 2,5мМ хлорида магния, 0,45% NP40, 0,45% Твина 20 и 250 мкг/мл протеиназы К при 37°С в течение 20 минут. Инактивация протеиназы К проводилась в течение 20 минут при 98°С. Выделенные образцы ДНК хранились при -20°С, их концентрация составляла в среднем 50-100 мкг/мл.

Генотипирование проводилось по методике, разработанной ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия). При этом определение замен одиночных

нуклеотидов проводили модифицированным методом «примыкающих проб» (adjacent probes, kissing probes), используя оригинальные олигонуклеотиды. Идентификацию замен одиночных нуклеотидов вначале проводили ПЦР с праймерами, общими для обоих вариантов нуклеотидной последовательности, затем понижали температуру реакционной смеси для гибридизации полученной матрицы с олигонуклеотидными пробами. Для определения варианта последовательности использовали два типа олигонуклеотидов, гибридизирующихся на матрицу рядом. Первый тип олигонуклеотидов метили флуорофором, второй – гасителем флуоресценции. Для предотвращения неспецифического отжига праймеров и повышения чувствительности тест-систем использовали Taq-полимеразу, блокированную специфическими антителами.

В ходе генотипирования использовали один общий олигонуклеотид с гасителем флуоресценции и два сиквенс-специфичных олигонуклеотида, несущих различные флуорофоры. Олигонуклеотидные пробы, соответствующие тому или иному варианту последовательности, метили различными флуорофорами, что позволило определять оба варианта в одной пробирке. После проведения ПЦР и гибридизации измеряли уровень флуоресценции в ходе температурной денатурации дуплексов олигонуклеотидов и полученных матриц в режиме реального времени. Определение генотипа проводили путем анализа кривых плавления. Если анализируемый образец содержал только один вариант нуклеотидной последовательности гена, т.е. был гомозиготен по данному полиморфизму, температура плавления для пробы, образующей совершенный дуплекс, была существенно выше, в отличие от пробы, образующей несовершенный дуплекс. Если же анализировали гетерозиготный образец, содержащий оба варианта нуклеотидной последовательности, каждый из вариантов проб мог образовать совершенный дуплекс, поэтому температуры их плавления были практически одинаковыми.

Полимеразную цепную реакцию и определение температуры плавления олигонуклеотидных проб проводили с помощью детектирующего амплификатора ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия)

Эхографическое исследование органов малого таза

Эхографическое исследование органов малого таза проводилось с помощью прибора Acuson Antares фирмы “Siemens” (Германия), работающего в реальном масштабе времени. На первом этапе исследования эхографию проводили при наполненном мочевом пузыре с использованием трансабдоминального датчика при частоте 5 МГц. Затем, после опорожнения мочевого пузыря осуществляли трансвагинальное сканирование при частоте 7,5 МГц. Ультразвуковое исследование (УЗИ) включало измерение 3 размеров тела матки и яичников, полости матки, исследование структуры эндометрия (М-эхо). Исследование проводилось в отделении ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России [заведующий – профессор Гус А.И.].

Исследование состояния молочных желез

Исследование молочных желез состояло из осмотра, пальпация, эхографического и рентгенологического исследований (последнее - по показаниям).

Осмотр и пальпация молочных желез проводилась в обязательном порядке в положении стоя и лёжа с проведением последовательной пальпации всех зон молочных желез, а также региональных лимфатических узлов. При исследовании обращали внимание на состояние кожных покровов, форму, степень формирования молочных желез. Проводилась оценка состояния сосков, ареолярной зоны, наличие или отсутствие рубцов, втяжений, выделений из сосков, участков уплотнений.

Эхографическое исследование молочных желез

Эхографическое исследование молочных желез проводилось с целью оценки их состояния, для чего определялось количество и характер

распределения стромы, железистых структур, млечных протоков и жировой ткани, чёткость дифференциации тканей молочных желез; исследовалось наличие нарушения архитектоники молочных желез, диффузных и очаговых изменений. В случае обнаружения отклонений в одной молочной железе, проводилось их сравнение с симметричными участками в контралатеральной молочной железе с последующим определением состояния контуров измененных участков, наличия акустических эффектов, с оценкой ширины, толщины и длины измененного участка и локализацией образования.

Эхографическое исследование молочных желез проводилось на аппарате «ВК Medical» (Дания) с использованием линейного датчика (до 15 МГц) в отделе визуальной диагностики ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России [заведующий – профессор Воеводин С.М.].

Рентгенологическое обследование молочных желез

Пациенткам возрастной группы пациенток старше 40 лет или в случае выявления при ультразвуковом обследовании патологических образований в молочных железах, проводилось рентгенологическое исследование молочных желез на аппарате «Athena» (Fishner Imaging). Цифровая рентгеномаммография в прямой и косой проекциях позволяла судить о состоянии молочных желез, тканей ретромаммарного пространства и аксиллярного отростка железы. Полученные снимки анализировали по следующим критериям: состояние кожной полосы, сосудов, видимости микрокальцинатов, мягкотканых образований, соединительной ткани, контуров образований. Исследование проводилось в отделении рентгено-радиологической диагностики, рентгенохирургических и малоинвазивных методов лечения отдела визуальной диагностики ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России [заведующий – профессор Воеводин С.М.].

Эхографическое исследование почек

Эхографическое исследование почек было проведено женщинам, у которых по результатам клинических анализов мочи выявлялись отклонения

от нормативных параметров или имелись хронические заболевания мочевой системы в анамнезе. При исследовании проводилась оценка расположения почек и их размеры, оценивались состояние и структура паренхимы и чашечно-лоханочной системы. УЗИ почек проводилось на аппарате «Aloka Alpha 10» (Япония) с использованием трансабдоминального датчика с частотой 3,5 МГц.

Исследование проводилось в отделении рентгено-радиологической диагностики, рентгенохирургических и малоинвазивных методов лечения отдела визуальной диагностики ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России [заведующий – профессор Воеводин С.М.].

2.8. Характеристика применяемых методов лечения

Проведено рандомизированное клиническое исследование (РКИ), в которое вошли 254 пациентки, удовлетворяющие критериям включения и исключения (приложение 3). Пациентки для участия в исследовании набирались в районных поликлиниках г. Москва и научно-поликлиническом отделении ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России и были в достаточной мере репрезентативны населению г. Москва.

После оценки соответствия критериям включения/исключения женщины были распределены в 2 группы по 127 человека в каждой, и им был предложен один из видов терапии: препарат растительного происхождения и гормональный микродозированный препарат. Длительность лечения составила 6 месяцев.

Препараты, использованные с целью лечения ПМС в рамках проводимого исследования, указаны в таблице 2.8.

Препарат, содержащий 40 мг сухого экстракта плодов прутняка обыкновенного (препарат Циклодинон) пациентки принимали ежедневно, по 1 таблетке за 20 минут до завтрака в течение шести менструальных циклов в непрерывном режиме.

Препараты, используемые для лечения ПМС

Препарат	Страна - изготовитель	Содержание препарата в 1 таблетке	
Циклодинон	Германия	40 мг экстракта плодов прутняка обыкновенного	
ДЖЕС	Германия	этинилэстрадиола 20 мкг	Дроспиренон 3 мг

Прием препарата, содержащего 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона (Джес) проводился по одной таблетке в день, начиная с первого дня менструального цикла в режиме 24+4: 24 дня – принимались активные таблетки, 4 дня – плацебо. Продолжительность лечения составила шесть менструальных циклов.

В ходе наблюдения оценивались: эффективность лечения, правильность применения препаратов, удовлетворенность и удобство приёма, наличие неблагоприятных эффектов и осложнений, проводился анализ причин отказа от лечения.

Длительность наблюдения за пациентками составила 8 месяцев. Периодичность обследования в первые 5 месяцев составила 1 раз в месяц, с заключительным осмотром после шестого цикла лечения. При этом пациенткам предоставлялась возможность телефонного контакта с врачом.

Эффективность лечения определялась по нескольким параметрам:

- по уменьшению выраженности симптомов ПМС в динамике лечения (через 1, 2 и 3 месяца) в сравнении с соответствующими показателями до лечения (по данным цифровой аналоговой шкалы);

- по изменению средних суммарных показателей ПМС-дневников после шести циклов лечения в сравнении с соответствующими показателями до лечения по данным цифровой аналоговой шкалы; для вычисления этого показателя были взяты суммарные показатели дневников за 7 дней, предшествующих началу менструального кровотечения, и определена средняя арифметическая сумма, которая сравнивалась с аналогичными

показателями в 3-м и 6-м циклах лечения (Δ цикл 0 - Δ цикл 3, Δ цикл 0 - Δ цикл 6);

- по количеству пациенток, у которых на фоне лечения наблюдалось клиническое улучшение, т.е. если по данным оценки ПМС-дневников средний суммарный показатель после 3 циклов лечения уменьшился на 30% и более в сравнении с исходными данными;

- по количеству девушек-студенток, у которых через 3 месяца, после проведенного обучающего семинара, наблюдалось улучшение состояния, оцененное по данным результатов повторного анкетирования;

- по изменению среднего суммарного показателя шкалы самооценки СПМН-опросника после 3 и 6 циклов лечения в сравнении с исходными данными (по количеству положительных ответов);

- по изменению КЖ женщин в сравнении до и после лечения.

Приемлемость лечения определялась на основании анализа жалоб пациенток, частоты и характера неблагоприятных эффектов и осложнений лечения.

Выбор микродозированного гормонального контрацептивного препарата был обусловлен тем, что одним из основных этиологических факторов, приводящих к возникновению ПМС, считается нарушение соотношения эстрогенов и гестагенов в пользу первых. При этом эстрогены, вызывая задержку натрия и жидкости в межклеточном пространстве, могут приводить к появлению локальных отеков, обуславливая появление пастозности конечностей, нагрубание и болей в молочных железах, метеоризм, головную боль. Аккумулируясь в лимбической системе, они способны приводить к развитию психоневрологической симптоматики, характерной для ПМС.

Джес - гормональный эстроген-гестагенный препарат, который рекомендован для лечения предменструального синдрома и его тяжелых форм, т.к. в его состав входит гестанен дроспиренон, оказывающий

антиминералокортикоидный, антиандрогенный эффекты, препятствующий развитию отеков, оказывая патогенетически обусловленное воздействие.

Кроме нарушения взаимоотношения эстрогенов и гестагенов патогенез ПМС может быть обусловлен увеличением содержания пролактина в сыворотке крови, что также способствует задержке жидкости в организме, может вызывать нарушение психики, циклические боли в молочных железах. Как правило, возникновение этих явлений связывается с наличием латентной гиперпролактинемии или незначительным повышением уровня пролактина в крови.

Входящие в состав прутняка обыкновенного бициклические детерпены, обладают допамин -, холинергической, пролактинингибирующей, слабой эстрогенной активностью. Они связывают опиоидные рецепторы, β -эндорфины , вызывая снижение продукции пролактина без прямого воздействия на уровень фолликулостимулирующего гормона и прогестерона. Исходя из данных о механизме действия активных веществ, другим препаратом для лечения ПМС выбран препарат, содержащий сухой экстракт плодов прутняка обыкновенного (Циклодинон, таблетированная форма).

Всего за период наблюдения проведено:

гормональное обследование (ЛГ, ФСГ, пролактин, эстрадиол, прогестерон, ТТГ, Т4 св, Т3 св. – 254;

биохимическое обследование сыворотки крови – 254;

исследование липидного спектра крови- 254;

исследование системы гемостаза – 254;

определение полиморфизма генов глутатион-S-трансферазы, рецепторов серотонина, натрий-зависимого транспортера норадреналина, рецепторов дофамина и эстрадиола – 178;

УЗИ органов малого таза – 254;

УЗИ молочных желез – 254;

УЗИ почек – 67;

Маммография – 69;

консультация маммолога – 14;

консультация уролога – 23;

консультация психоневролога – 75;

проанализировано 1966 менструальных циклов до и в динамике лечения.

2.9. Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики.

Первоначально данные анкет, лабораторных показателей и исследований были переведены в электронный вид и созданы дублирующие друг друга компьютерные «матричные» файлы – вопросники для загрузки полученных сведений (***REC*-файл). Поскольку любая информация может иметь цифровое или буквенное обозначение, а данные могут быть получены в виде качественных, количественных показателей, в загрузочные файлы были введены специальные ограничения для отсеки неточной информации. Для этого были созданы так называемые Check-файлы с расширением (***CHK*).

Внесение данных анкет и результатов обследований в программу проведено дважды. Для выявления случайных ошибок, возможных при внесении данных, проводилось сопоставление двух блоков информации, и программа выдавала все несоответствия, которые были устранены после уточнения по записям в первичных документах. Следующий этап включал анализ полученных данных с использованием статистических программ Статистика - 6 и SPSS, Microsoft Exel 7 для Windows 98, Biostat.

Данные описательной статистики в работе представлены в виде средних значений и их стандартных отклонений. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот.

Вычислялись следующие показатели: среднее значение показателей M , средняя величина квадратичного отклонения E , показатель средней ошибки m , разницы средних показателей дневников Δ .

С целью определения значимости (достоверности) различий значений изучаемых признаков исходно и на фоне лечения/наблюдения в одной группе использовался парный критерий Стьюдента (t) для средних величин. Вероятность ошибки (P), соответствующую данному числу наблюдений и значению доверительного коэффициента t , определяли по таблице Стьюдента. Для выявления различий между группами по каждому изучаемому показателю применялся дисперсный анализ. Сравнение количественных показателей в разных группах осуществлялось по критериям Манна – Уитни (для 2 групп), их изменения в разные сроки лечения оценивались при помощи критерия Вилкоксона (для 2 временных точек). Сравнение качественных показателей осуществлялось при помощи критерия χ^2 – квадрат. Различие между сравниваемыми величинами признавалось достоверным при $p < 0,05$ (95% уровень достоверности). Для изучения связи между показателями применялся метод линейной регрессии и корреляции с определением коэффициента корреляции и установлением его значимости по критерию t с 95% уровнем надежности ($p < 0,05$). Если коэффициент корреляции $r = 0,3$, то взаимосвязь считалась слабой, если $r = 0,5$, то умеренной, а если $r = 0,6$ и выше, то сильной.

Таким образом, представленные в диссертации исследования проводились по следующим направлениям:

I. Изучение распространенности ПМС, медицинских и социальных предикторов ПМС по данным анкетирования

II. Изучение факторов риска развития ПМС, выявленных на основании результатов обследования женщин, обратившихся в научно-поликлиническое отделения ФБГУ «НЦАГ и П им. В.И. Кулакова» Минздрава России

III. Изучение качества жизни женщин страдающих ПМС в динамике (до и после лечения), до и после проведения обучающих семинаров

IV. Изучение информированности девушек о проблеме ПМС и возможности облегчения состояния путем обучения корригирующим методикам

V. Изучение информированности врачей о ПМС и активности врачей по выявлению и при выявлении ПМС.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты одномоментного исследования по изучению распространенности и тяжести ПМС у женщин репродуктивного возраста (на основании анкетирования по специально разработанной анкете и международной шкалы DSM-IV)

Первый этап исследования (эпидемиологическое обследование), целью которого было изучить распространенность ПМС у женщин различных регионов Российской Федерации, особенностей клинического течения, тяжести, зависимости проявлений ПМС от возраста, физической активности, социального статуса женщины, длительности течения, возраста первичной манифестации ПМС и ряда других факторов. Он состоял в анкетировании девушек и женщин репродуктивного возраста с использованием международной шкалы DSM-IV и специально разработанной и апробированной анкеты.

Интервьюирование и анкетирование проводилось на базе высших и средних учебных заведений, предприятий и организаций Центрального федерального округа (ЦФО), Северо-Западного федерального округа (СЗФО), Приволжского федерального округа (ПФО), Сибирского федерального округа (СФО), Уральского федерального округа (УФО) и Дальневосточного федерального округа (ДВФО). Базовое учреждение – ФБГУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Таблица 3.1

Сравнительные данные количества респондентов и женского населения соответствующих федеральных округов

Федеральный округ	ЦФО С	СЗФО Z	ПФО Р	УФО U	СФО S	ДВФО D	Всего V
Опрошено в федеральных округах (чел., %)							
Респондентки (n)	485	171	375	150	239	80	1500
%	32,3	11,4	25,0	10,0	15,9	5,3	100
Женское население ФО (чел., %)							
Данные переписи (n)	20854937	7369150	16144950	6468875	10304269	3271822	64414003
%	32,4	11,4	25,1	10,0	16,0	5,1	100

Всего анкеты заполнили 1500 женщин репродуктивного возраста (от 16 до 49 лет). В таблице 3.1 представлены данные о количестве опрошенных женщин в зависимости от региона их проживания.

В пропорциональном отношении процент включенных в исследование женщин соответствовал доле женского населения соответствующего федерального округа, представленной в отчете Росстата по результатам Всероссийской переписи населения 2010 года [82].

Таблица 3.2

Распределение женщин по административному делению (город – село)

Федеральный округ	ЦФО С	СЗФО Z	ПФО Р	УФО U	СФО S	ДФФО D	Всего V
Жители города							
Респондентки (n)	379	151	253	112	186	65	1146
%	78,1	88,3	67,5	74,7	77,8	81,3	76,4
Данные переписи (n)	17036351	6202364	11594823	5204385	7500150	2480022	50018095
%	81,7	84,2	71,8	80,5	72,8	75,8	77,7
Жители села							
Респондентки (n)	106	20	122	38	53	15	354
%	21,9	11,7	32,5	25,3	22,2	18,7	23,6
Данные переписи (n)	3818586	1166786	4550127	1264490	2804119	791800	14395908
%	18,3	15,8	28,2	19,6	27,2	24,2	22,4

Для более полного охвата и репрезентативности представленной выборки анкетирование проводилось среди женщин – жительниц различных муниципальных образований: городов, городских и сельских поселений (таблица 3.2).

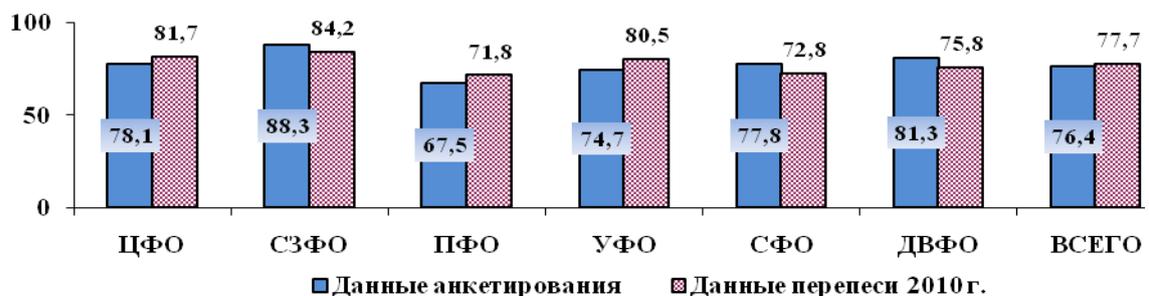


Рис. 3.1. Женщины, проживающие в городах (участницы анкетирования и данные Всероссийской переписи населения 2010 года), чел., %

Подавляющее количество опрошенных проживали в городах (76,4%), жители сельской местности составили примерно четвертую часть от числа всех респондентов (23,6%) (рисунок 3.1).

В пропорциональном отношении это соответствует административному распределению населения РФ: доля женского населения, проживающего в городах, по данным Всероссийской переписи населения 2010 г. составляет 74,46%, а в изучаемых регионах – 77,65% [82] (таблица 3.2). Т.е. выборочная совокупность была репрезентативна населению Российской Федерации в полной мере.

Таблица 3.3

**Распространенность ПМС у женщин репродуктивного возраста
на основании международной анкеты DSM-IV**

Федеральный округ	ЦФО	СЗФО	ПФО	УФО	СФО	ДФО	Всего
Всего опрошено (n)	485	171	375	150	239	80	1500
%	100	100	100	100	100	100	100
Женщины с ПМС (n)	317	95	199	120	170	38	939
%	65,4* >Z,P,D	55,6	53,1	80,0* >V,S,C,Z, P, D	71,1* >P,D,Z	47,5	62,6* >P,D

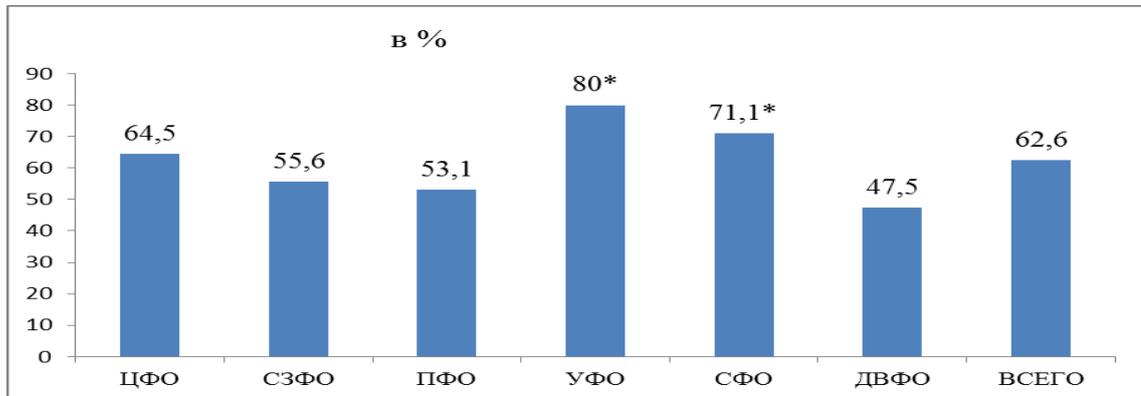
Примечание: * $p < 0,05$.

Дизайн исследования по изучению распространенности тяжести ПМС у женщин репродуктивного возраста соответствовал критериям одномоментного клинического исследования. Анкетирование проводилось в течение 18 месяцев.

Из числа опрошенных 1500 женщин шести федеральных округов предменструальный синдром был выявлен у 939 человек (62,6%) (таблица 3.3).

При этом наибольшая доля женщин с ПМС была выявлена в Уральском ФО и составила 80,0% (120 женщин). Высоким процентом женщин с ПМС был Сибирский ФО, он составил 71,1% (170 женщин), что было статистически значимо по сравнению с долей женщин, страдающих ПМС в целом в России,

а также в ПФО (53,1%/199), ДВФО (47,5%/38) и СЗФО (55,6%/95), ($p < 0,05$) (рисунок 3.2).



Примечание: * $p < 0,05$.

Рис. 3.2. Распространенность ПМС у женщин репродуктивного возраста (по результатам анкетирования)

Уральский и Сибирский федеральные округа являются наиболее индустриально развитыми. В этих регионах сконцентрировано большое количество промышленных объектов, обуславливающих интенсивную техногенную нагрузку на экологию и, как следствие, отрицательное воздействие на организм женщин, что в совокупности со сложными климатическими условиями, может являться одной из основных причин высокой частоты ПМС у жительниц этих округов (приложение 9). С целью изучения влияния материальной обеспеченности женщин на возникновение ПМС в анкету был внесен вопрос о финансовом положении респонденток (приложение 2).

При оценке результатов анкетирования не выявлено достоверной разницы в уровне жизни и материальном положении женщин с ПМС (рисунок 3.3) и без проявлений синдрома (рисунок 3.4), а также в уровне жизни респонденток в различных регионах, что может указывать на отсутствие влияния материального статуса на возникновение этого патологического состояния (приложение 10, приложение 11).

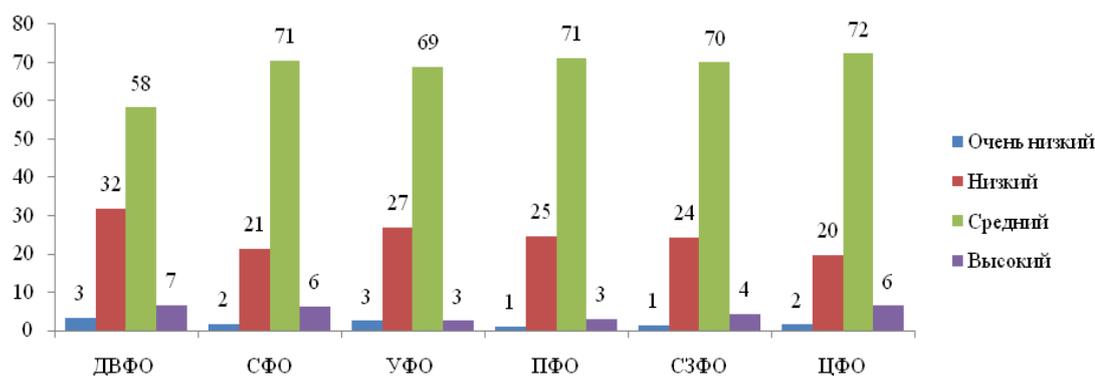


Рис. 3.3. Уровень жизни и финансовое положение женщин, страдающих ПМС

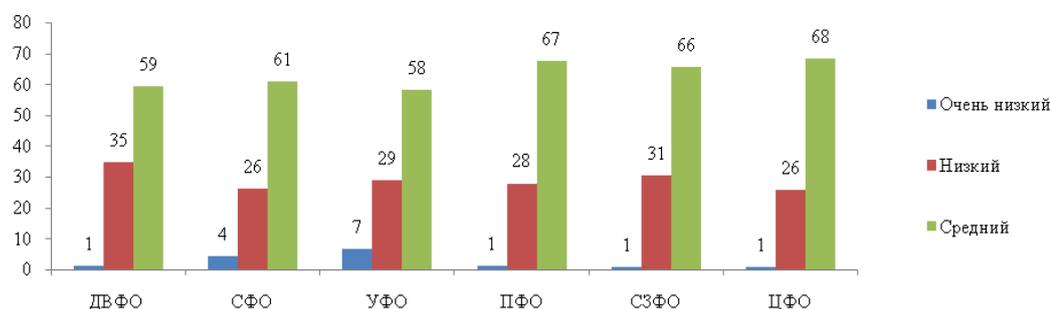


Рис. 3.4. Уровень жизни и финансовое положение женщин без ПМС

3.1. Общая характеристика женщин с ПМС

Исследуемая выборка была представлена женщинами репродуктивного возраста от 16 до 49 лет, со средним возрастом $25,7 \pm 5,4$ года. Всего опрошено 877 (58,5%), женщин раннего репродуктивного возраста и 623 (41,5%) позднего репродуктивного возраста (разделение по возрасту на ранний и поздний репродуктивный соответствовало критериям Всемирной организации здравоохранения (1989)).

Из женщин, участвовавших в анкетировании, со средним образованием было 11,1%, со средним специальным – 12,6%, неполным высшим – 48,0% и высшим – 28,3% (таблица 3.4).

Распределение опрошенных женщин по уровню образования

Федеральный округ	ЦФО С	СЗФО Z	ПФО P	УФО U	СФО S	ДВФО D	Всего V
Среднее (n)	113	2	4	3	30	15	167
%	23,3* >Z,P,U,V	1,2	1,1	2,0	12,6	18,8	11,1
Средне-специальное (n)	109	6	37	15	15	7	189
%	22,5* >Z,P,U,S,D,V	3,5	9,9	10,0	6,3	8,8	12,6
Неполное высшее (n)	219	128	277	18	27	51	720
%	45,2	74,9* >C,U,S,V	73,9* >C,U,S,V	12,0	11,3	63,8*	48,0
Высшее (n)	44	35	57	114	167	7	424
%	9,1	20,5	15,2	76,0* >Z,C,P,D,V	69,9* >Z,C,P,D,V	8,8	28,3

Примечание: * $p < 0,05$.

Наибольшая доля опрошенных со средним и средним специальным образованием была в ЦФО (23,3% и 22,5% соответственно) - достоверно больше, чем в других округах и в целом в группе опрошенных ($p < 0,05$). Наибольшую часть женщин с неполным высшим образованием составили жительницы СЗФО и ПФО (74,9% и 73,9% соответственно). Женщины с высшим образованием преобладали в Уральском (76,0%) и Сибирском (69,9%) федеральных округах со статистически значимыми различиями по сравнению с СЗФО, ЦФО, ПФО, ДВФО и общей выборкой ($p < 0,05$).

В распределении по профессиональной принадлежности, большинство респонденток были учащимися высших и средних специальных учебных заведений (769/51,3%), остальные были служащими – 444 (29,6%), домохозяйками – 115 (7,7%), рабочими – 172 (11,5%) (таблица 3.5).

Более представительной была когорта женщин рабочих специальностей в УФО (28,7%). Статистически значимые различия по числу женщин, принадлежащих этому социальной категории, были между УФО и ЦФО (7,2%), СЗФО (7,6%), ПФО (8,3%), ДВФО (10,0%), ($p < 0,05$).

Распределение женщин по профессиональной принадлежности

Профессия	ЦФО С	СЗФО Z	ПФО P	УФО U	СФО S	ДВФО D	Всего V
Рабочие (n)	35	13	31	43	42	8	172
%	7,2	7,6	8,3	28,7* >C,Z,P,D,S,V	17,6* >C,Z,P	10,0	11,5
Служащие (n)	118	55	84	51	114	22	444
%	24,3	32,2* >C,P	22,4	34,0* >C,P	47,7* >Z,C,P,D,V	27,5* >C,P	29,6
Учащиеся (n)	295	98	243	35	53	45	769
%	60,8* >U,S	57,3* >U,S	64,8* >U,S	23,3	22,2	56,3* >S,U	51,3* >U,S
Домохозяйки (n)	37	5	17	21	30	5	115
%	7,6* > Z	2,9	4,5	14,0* >C,Z,P,D,V	12,6* >C,Z,P,D,V	6,3	7,7

Примечание: * $p < 0,05$.

Наибольшее количество служащих было в СФО (47,7%) - статистически значимо по сравнению с ЦФО (24,3%), СЗФО (32,2%), ПФО (22,4%) и ДВФО (27,5%) и общей когортой женщин (29,6%), ($p < 0,05$). Также статистически значимые отличия были выявлены в доле служащих из числа опрошенных в УФО (34,0%) по сравнению с опрошенными женщинами в ЦФО (24,3%) и ПФО (22,4%) ($p < 0,05$). Соответственно, в УФО и СФО было наименьшая доля учащихся (23,3% и 22,2%) и большая доля домохозяек (14,0 и 12,6%), что статистически отличалось от соответствующей категории опрошенных в ЦФО (7,6%), СЗФО (2,9%), ПФО (4,5%), ДВФО (6,3%) и во всех изучаемых округах (7,7%).

Известно, что различные симптомы ПМС могут беспокоить женщину на протяжении всего репродуктивного периода её жизни, прекращаться на время беременности, лактации и заканчиваться только с наступлением менопаузы, которая, в среднем, наступает в 51 год [20]. В связи с этим мы провели детальную оценку возрастных параметров респонденток. По данным анкетирования, средний возраст опрошенных женщин составил $25,7 \pm 5,4$ лет. Была выявлена разница по возрастным параметрам у женщин с ПМС и без

проявлений синдрома: средний возраст женщин с ПМС был достоверно ниже, чем женщин без ПМС и составил $24,7 \pm 5,6$ лет, средний возраст женщин без ПМС - $26,6 \pm 5,8$ лет ($p < 0,05$) (таблица 3.6).

Таблица 3.6

Средний возраст респонденток, проживающих в различных регионах

	ЦФО С	СЗФО Z	ПФО Р	УФО U	СФО S	ДВФО D	Всего V
Все женщины	485	171	375	150	239	80	1500
	$24,5 \pm 5,2$	$26,6 \pm 4,9$	$23,9 \pm 5,9$	$25,7 \pm 5,4$	$27,2 \pm 6,6$	$26,0 \pm 5,7$	$25,7 \pm 5,4$
Женщины с ПМС	317	95	199	120	170	38	939
	$22,4 \pm 4,6^*$	$25,7 \pm 5,1^*$	$23,1 \pm 5,6^*$	$24,6 \pm 4,4$	$26,5 \pm 6,2$	$25,8 \pm 5,5$	$24,7 \pm 5,6^*$
Женщины без ПМС	168	76	176	30	69	42	561
	$26,5 \pm 5,3^*$	$27,6 \pm 4,8^*$	$24,7 \pm 6,2^*$	$26,7 \pm 6,2$	$27,9 \pm 5,6$	$26,0 \pm 5,7$	$26,6 \pm 5,8^*$

Примечание: * $p < 0,05$.

Распределение женщин по возрасту в изучаемых округах было равномерным и в процентном отношении статистически не различалось. Всего было опрошено 877 женщин раннего репродуктивного возраста (58,5%), и 623 (41,5%) – позднего репродуктивного возраста (таблица 3.7)

Таблица 3.7

Частота ПМС у женщин раннего и позднего репродуктивного возраста (n=1500)

Возраст	ЦФО С	СЗФО Z	ПФО Р	УФО U	СФО S	ДВФО D	Всего V
Всего (n)	485	171	375	150	239	80	1500
Женщины раннего репродуктивного возраста							
	288	101	210	88	142	48	877/58,5%
С ПМС (n)	201	64	121	71	103	28	588
%	69,8	63,4	57,6	80,7	72,5	58,3	67,0*
Без ПМС (n)	87	37	89	17	39	20	289
%	30,2	36,6	42,4	19,3	27,5	41,7	33,0
Женщины позднего репродуктивного возраста							
ВСЕГО	197	70	165	62	97	32	623/41,5%
С ПМС (n)	116	31	78	49	67	10	351
%	58,9	44,3	43,7	79,0	69,1	31,3	56,3*
Без ПМС (n)	81	39	87	13	30	22	272
%	41,1	55,7	52,7	21,0	30,9	68,8	43,7

Примечание: * $p < 0,05$.

В когорте раннего репродуктивного возраста ПМС выявлен у 588 (67,0%) женщин, что было статистически значимо по сравнению с группой женщин позднего репродуктивного возраста, в которой ПМС выявлен у 351 человек (56,3%) ($p < 0,05$), т.е. предменструальный синдром в группе женщин раннего репродуктивного возраста наблюдался достоверно чаще, чем у женщин позднего репродуктивного возраста.

Для оценки тяжести течения ПМС интенсивность симптомов оценивали в соответствии с данными визуальной аналоговой шкалы от «0» (отсутствие симптома) до «10» (максимально выраженные проявления). При этом, по критериям ВОЗ и АСОГ, тяжелые проявления ПМС соответствуют 7–10 баллам цифровой аналоговой шкалы, умеренные проявления - 4–6 баллам, и легкие проявления - 1–3 баллам [134, 157, 378]. В таблице 3.8 и на рисунке 3.5 представлены данные о тяжести ПМС по возрастным группам у женщин, проживающих в охваченных опросом федеральных округах.

Таблица 3.8

**Тяжесть ПМС у женщин репродуктивного возраста
на основании данных визуальной аналоговой шкалы**

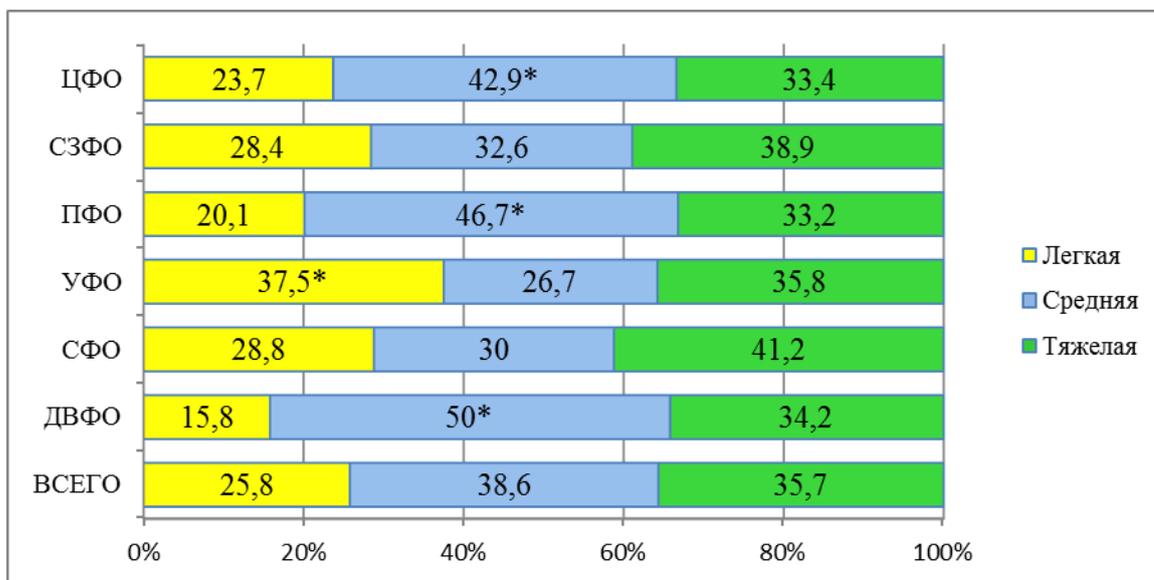
Тяжесть ПМС	ЦФО С	СЗФО Z	ПФО P	УФО U	СФО S	ДВФО D	Всего V
1–3 балла(n)	75	27	40	45	49	6	242
%	23,7* >P	28,4* >P	20,1	37,5* >C,P,D,V	28,8* >P	15,8	25,8* >P,D
4–6 баллов (n)	136	31	93	32	51	19	362
%	42,9* >S,Z,U	32,6	46,7* >Z,U,S,V	26,7	30,0	50,0* >Z,U,S,V	38,6* >U,S
7–10 баллов (n)	106	37	66	43	70	13	335
%	33,4	38,9	33,2	35,8	41,2	34,2	35,7

Примечание: * $p < 0,05$.

Было установлено, что доля женщин с ПМС составила 62,6 всех опрошенных. Наибольшее число женщин с легким (1–3 балла) течением ПМС выявлено в УФО (37,5%), что статистически значимо больше по сравнению с ЦФО (23,7%/83), ПФО (20,1%/40), ДВФО (15,8%/6) и в целом по группам (25,8%/242) ($p < 0,05$). Достоверно чаще, чем в СЗФО (32,6%/31), УФО (26,7%/32), СФО (30,0%/51) и в целом в изучаемых регионах

(38,6%/362), ПМС средней степени тяжести наблюдался у женщин ПФО (46,7%/93), (p<0,05).

Статистически значимые различия в частоте тяжелого ПМС у женщин изучаемых округов не были выявлены, и, в целом, тяжелый ПМС был диагностирован у 335 женщин, что составило 35,7%.



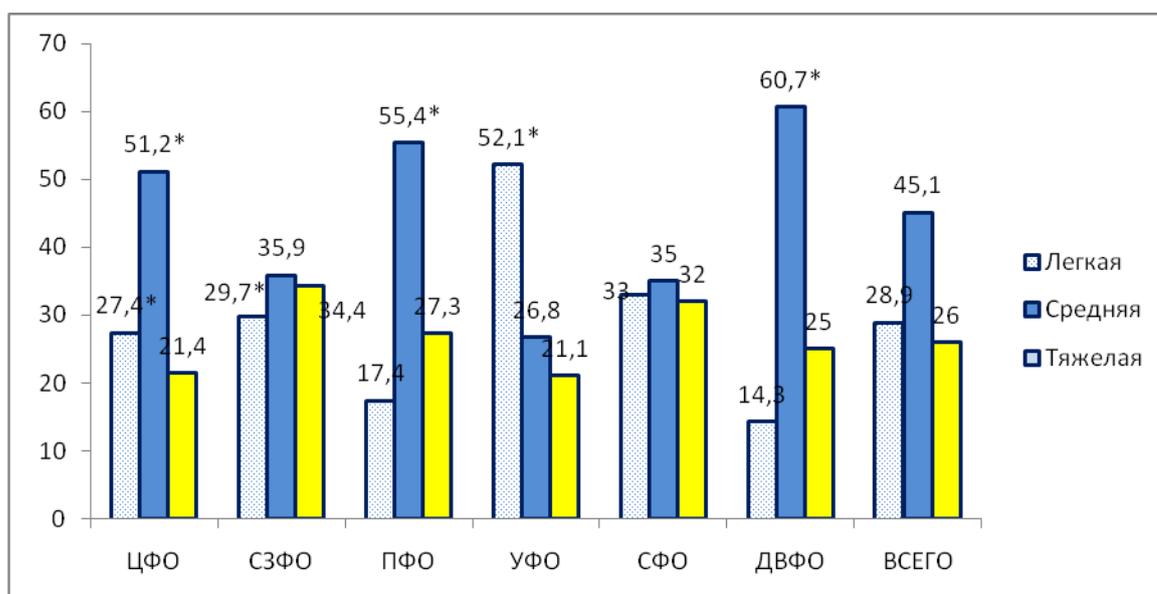
Примечание: * p<0,05.

Рис. 3.5. Тяжесть ПМС у женщин репродуктивного возраста по данным визуальной аналоговой шкалы (в %)

С целью изучения тяжести ПМС в зависимости от возраста респонденток, было опрошено 588 женщин раннего репродуктивного возраста с ПМС (39,2% от общего количества опрошенных женщин и 62,6% от страдающих ПМС), а также 351 женщина позднего репродуктивного возраста с проявлениями ПМС (23,4,% от общего числа респонденток и 37,4% от женщин с ПМС).

В группе женщин раннего репродуктивного возраста предменструальный синдром легкой степени тяжести выявлен у 170 (28,9%) женщин, средней степени тяжести - у 265 (45,1%). Почти у четверти женщин (26,0%/153) установлен ПМС тяжелой степени (приложение 12).

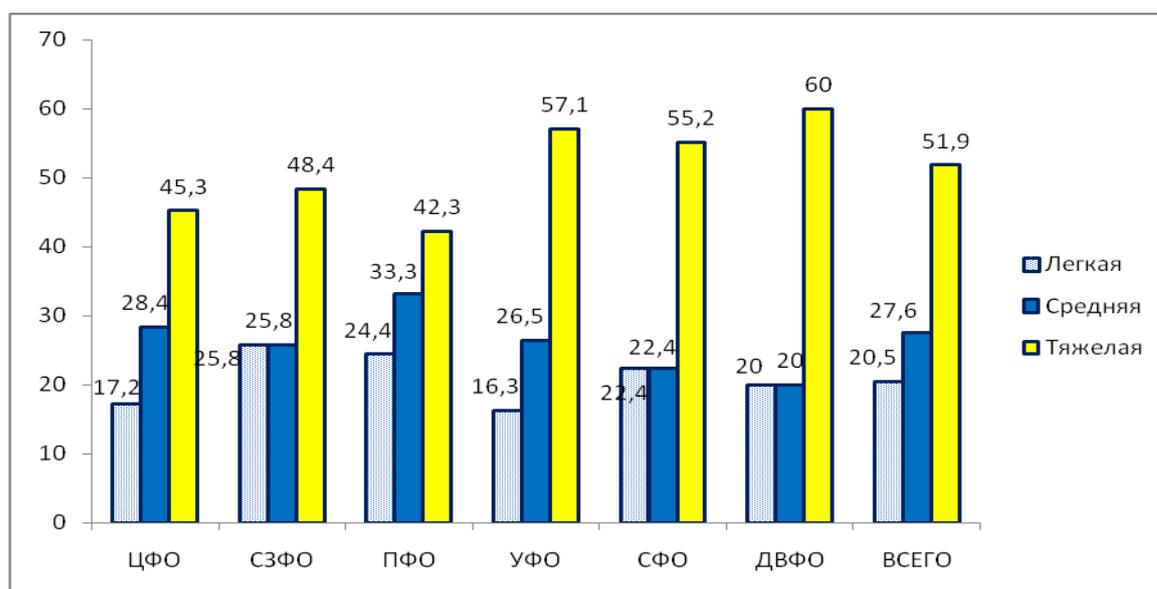
Среди женщин раннего репродуктивного возраста наибольшее число респонденток с легким течением ПМС был в УФО (52,1%/37), что достоверно больше, чем во всех изучаемых округах (рисунок 3.6).



Примечание: * $p < 0,05$.

Рис. 3.6. Тяжесть ПМС у женщин раннего репродуктивного возраста (n=588)

Наибольшее число женщин со средне-тяжелым течением ПМС выявлено в ДВФО (60,7%/17), ПФО(55,4%/67), и ЦФО (51,2%/103). ПМС средней степени тяжести отмечался у 45,1% (265) респонденток раннего репродуктивного возраста, что было достоверно больше, чем в группе женщин позднего репродуктивного возраста (27,6%/97) (рисунок 3.7), $p < 0,05$.

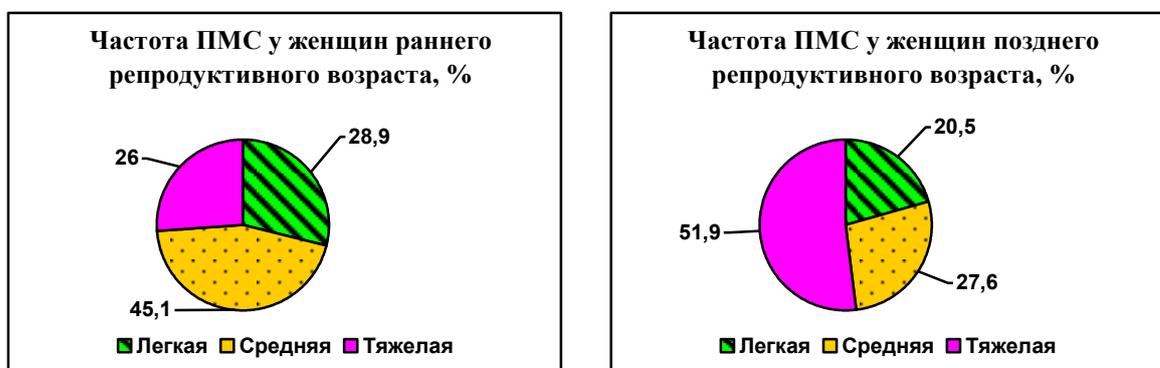


Примечание: $p > 0,05$.

Рис. 3.7. Тяжесть ПМС у женщин позднего репродуктивного возраста (n=351)

Доля женщин раннего репродуктивного возраста с тяжелыми проявлениями ПМС составила 26,0% (153), при этом статистически значимые отличия выявлены только между СФО (33,3% /48) и ЦФО (21,2%/59), $p < 0,05$ (рисунок 3.6).

ПМС легкой степени тяжести в группе женщин позднего репродуктивного возраста определялся у 20,5% (72) опрошенных. ПМС средней степени тяжести наблюдался у 27,6% (97), что было достоверно меньше, чем в группе женщин раннего репродуктивного возраста (45,1%/265) (рисунок 3.7).



Примечание: * $p < 0,05$.

Рис. 3.8. Тяжесть предменструального синдрома у женщин раннего и позднего репродуктивного возраста

Тяжелым ПМС страдали 51,9% (182) женщин позднего репродуктивного возраста, что с высокой степенью достоверности превышало аналогичный показатель в группе молодых женщин, $p < 0,05$ (рисунок 3.8). То есть, для женщин позднего репродуктивного возраста характерно более тяжелое течение ПМС.

Статистически значимых различий по количеству женщин позднего репродуктивного возраста с ПМС легкой, средней и тяжелой степени тяжести в зависимости от региона проживания выявлено не было.

Сравнительный анализ течения ПМС легкой и средней степени тяжести показал статистически значимое преобладание этих форм в группе женщин раннего репродуктивного возраста: 28,9% и 45,1% соответственно (в группе

женщин позднего репродуктивного возраста - 20,5% и 27,6% соответственно), ($p < 0,05$) (таблица 3.9). Обращает внимание, что в раннем репродуктивном возрасте доля женщин с тяжелым течением синдрома была достоверно меньшей и составляла 26,0%, в то время как в группе женщин позднего репродуктивного возраста – 51,9% ($p < 0,05$).

Таблица 3.9

Тяжесть ПМС у женщин разных возрастных групп

Степень тяжести ПМС	Женщины 16–34 года n=588		Женщины 35–49 лет n=351	
	n	%	n	%
Легкая	170	28,9*	72	20,5
Средняя	265	45,1*	97	27,6
Тяжелая	153	26,0	182	51,9*

Примечание: * $p < 0,05$.

При сопоставлении возрастных параметров и тяжести течения ПМС было установлено, что средний возраст женщин с легким течением ПМС достоверно отличался от среднего возраста женщин с тяжелым ($35,6 \pm 4,1$) и средней степени ($31,7 \pm 4,1$) тяжести ПМС, составил $21,9 \pm 3,2$ лет (таблица 3.10).

Таблица 3.10

Зависимость степени тяжести ПМС от возраста женщин (n=939)

Федеральный округ	Средний возраст женщин	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Центральный	$22,4 \pm 4,6$	$22,3 \pm 3,2$	$32,7 \pm 2,6$	$34,0 \pm 3,1$
Северо-Западный	$25,7 \pm 5,1$	$21,7 \pm 3,4$	$30,3 \pm 4,3$	$34,9 \pm 6,1$
Приволжский	$23,1,7 \pm 5,6$	$21,8 \pm 2,6$	$26,3 \pm 3,2$	$29,5 \pm 2,8$
Уральский	$24,6 \pm 4,4$	$20,5 \pm 3,9$	$31,6 \pm 4,4$	$35,7 \pm 4,4$
Сибирский	$26,55 \pm 6,2$	$22,4 \pm 2,2$	$32,6 \pm 4,2$	$34,7 \pm 3,6$
Дальневосточный	$25,8 \pm 5,5$	$22,8 \pm 3,5$	$32,8 \pm 3,5$	$34,6 \pm 4,5$
Все женщины	$24,7 \pm 5,4^*$	$21,9 \pm 3,2$	$31,7 \pm 4,1^*$	$35,6 \pm 4,1^*$

Примечание: * $p < 0,05$.

Средний возраст женщин с ПМС средней степени тяжести составил $31,7 \pm 4,1$ лет, а женщин с тяжелым течением ПМС – $35,6 \pm 4,1$ ($p < 0,05$) лет, т.е. ПМС легкой и средней степени тяжести превалировал в группе женщин раннего репродуктивного возраста, при этом в возрасте $21,9 \pm 3,2$ лет чаще отмечалось легкое течение ПМС, а в - $31,7 \pm 4,1$ лет – ПМС средней степени тяжести.

Данная тенденция наблюдалась в выборках всех федеральных округов, причем существенных различий в возрастных параметрах и тяжести ПМС между округами выявлено не было. На основании проведенного анализа была выявлена прямая умеренная зависимость степени тяжести ПМС от возраста женщин ($r = 0,46588$, $p < 0,05$) (рисунок 3.9).

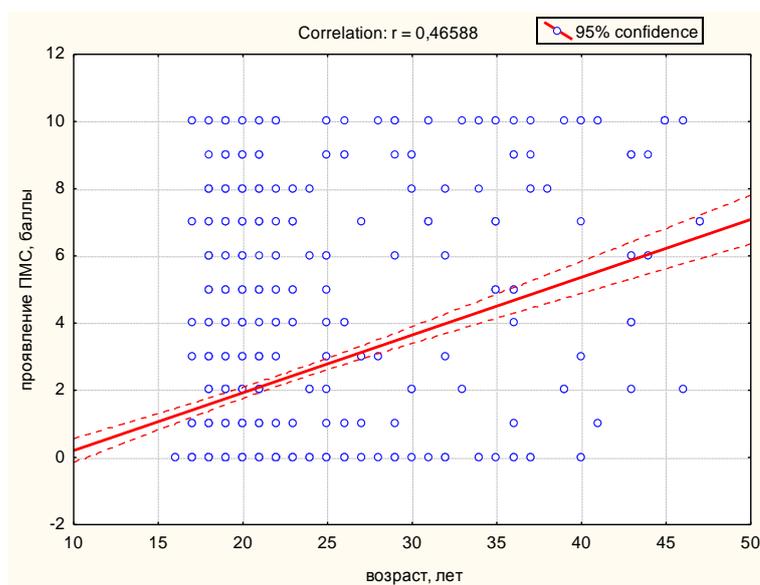


Рис. 3.9. Зависимость степени тяжести ПМС от возраста женщин

Изучение основных симптомов и особенностей течения ПМС в группе опрошенных женщин показало, что средняя продолжительность проявлений ПМС составила $6,5 \pm 3,4$ дней (таблица 3.11). При этом у 331 (35,3%) опрошенных симптомы ПМС отмечались 3-4 дня. У 441 (46,9%) женщины - в течение 5-6 дней, у 167 (17,8%) -н более 7 дней. В группе женщин с ПМС наибольшая доля респонденток с продолжительностью проявлений ПМС 3–4 дня была в ЦФО (40,1%), что достоверно больше, чем в ПФО (31,6%/30).

Таблица 3.11

**Продолжительность проявлений ПМС (дни)
у женщин различных федеральных округов (n=939)**

Проявления ПМС в днях	ЦФО С	СЗФО Z	ПФО Р	УФО У	СФО S	ДФФО D	Всего V
3-4 дня (n)	127	30	55	37	68	14	331
%	40,1* >P	31,6	30,8	31,1	40,0	36,8	35,3
5-6 дней (n)	156	45	84	63	74	19	441
%	49,2	47,4	42,2	52,5	43,5	50,0	46,9
7-10 дней (n)	31	19	60	19	26	5	160
%	9,8	20,0	30,2* >C,U,S,D	15,8	15,3	13,2	17,0
11-14 дней (n)	3	1	0	1	2	0	7
%	0,9	1,1	0	0,8	1,2	0	0,8

Примечание: * p<0,05.

В этом же округе доля женщин с продолжительностью проявлений ПМС от 7 до 10 дней была выше (30,2%), чем в ЦФО (31/9,8%), УФО (19/15,8%), СФО (26/15,3%) и ДВФО (5/13,2%), (p<0,05).

Таблица 3.12

Число женщин, у которых первичная манифестация ПМС совпала с менархе

Федеральные округа	ЦФО	СЗФО	ПФО	УФО	СФО	ДФФО	Всего
n	46	19	24	17	13	8	127
%	14,5	20,0* >P	12,1	14,2	7,6	21,0	13,5

Примечание: * p<0,05.

При изучении первичной манифестации ПМС было выяснено, что у 127 (13,5%) она совпала с менархе. В СЗФО доля таких женщин была достоверно большей 19 (20,0%), чем в ПФО (24/12,1%) (таблица 3.12).

3.2. Основные проявления, особенности клинического течения, причины манифестации и влияние ПМС на здоровье женщины

В таблице 3.13 представлены данные о распространенности тяжелых, соответствующих 7-10 баллам визуальной аналоговой шкалы проявлений ПМС, у женщин Российской Федерации.

Наиболее частыми симптомами ПМС были различного характера психические проявления: частая смена настроения, повышенная чувствительность к критике, обидчивость, плаксивость, которые по данным анкетирования, в среднем, встречались у 35,4% (332) респонденток (от 26,3%

(10) в ДВФО до 40,0% (48) - УФО) ($p>0,05$). Раздражительность, тревожность - у 24,7% (232) женщин (от 15,6% (31) в ПФО до 29,4% (50) в СФО).

Таблица 3.13

Частота тяжелых симптомов ПМС, соответствующих 7–10 баллам визуальной аналоговой шкалы у женщин различных ФО (n=939)

Симптомы ПМС	ЦФО С	СЗФО Z	ПФО P	УФО U	СФО S	ДВФО D	Всего V
Депрессивное настроение/ печаль/безысходность (n)	60	21	29	36	55	9	210
%	18,9* <U,S	22,1	14,6* <S	30,0*	32,4*	23,7	22,4
Внутреннее напряжение/ тревожность/раздражительность/ боязливость (n)	90	27	31	25	50	9	232
%	28,4	28,4	15,6* <C,Z,S	20,8	29,4	23,7	24,7
Колебания настроения/плаксивость/ повышенная чувствительность/ Обидчивость (n)	114	29	66	48	65	10	332 /
%	36,0	30,5	33,2	40,0	38,2	26,3	35,4
Раздражение/ярость/агрессия/споры в семье, с друзьями, коллегами (n)	74	27	51	25	9	8	194
%	23,3* >S	28,4	25,6	20,8	5,3* < C,Z,P,U,D,S,V	21,1%	20,7
Пониженный интерес к обычным делам (работе, хобби, школе/ пониженный интерес к близким (n)	52	11	29	6	44	4	146
%	16,4* >U	11,6	14,6	5,0* <C,U,S,V	25,9* >U,D,Z	10,5	15,5
Субъективное чувство затрудненности концентрации/ невозможность сосредоточиться (n)	21	7	14	22	27	7	98
%	6,6	7,4	7,0	18,3* >C,Z,P,V	15,9* >C,Z,P	18,4* >C,Z,P,V	10,4
Легкая утомляемость/слабость/ отсутствие энергии (n)	27	19	53	25	50	8	182
%	8,5* < Z,P,U,S,D,V	20,0	26,6	20,8	29,4* >C,V	21,1	19,4
Изменение аппетита/желание сладкого/соленого (n)	97	25	39	48	65	10	284
%	30,6	26,3	19,6	40,0* >P	38,2	26,3	30,2
Боли /напряжение и чувство тяжести в молочных железах (n)	73	25	47	25	21	8	199
%	23,0	26,3* >S	23,6	20,8	12,4	21,1	21,2
Головные боли/ боли в спине/ боли внизу живота (n)	127	30	78	48	39	12	334
%	40,1	31,6	39,2	40,0	22,9	31,6	35,6
Вздутие живота/отечность лица, рук, ног/прибавка веса (n)	48	15	18	47	55	4	187
%	15,1* <U,S	15,8	9,0	39,2* >S,C,D,Z	32,4	10,5	19,9
Нарушение сна/сонливость/ бессонница/тревожный сон (n)	17	8	19	24	16	2	86
%	5,4	8,4	9,5	20,0* > D,S,Z,C,V	9,4	5,3	9,2
Тошнота/рвота/расстройство пищеварения (n)	13	6	4	1	11	0	35
%	4,1	6,3	2,0	0,8	6,5	0	
Изменение полового чувства/повышение/снижение (n)	29	15	9	24	60	3	140
%	9,1	15,8* >P,	4,5	20,0	35,3* > Z,C,P,D,V,U	7,9	14,9
Всего симптомов ПМС	842	265	487	404	567	94	2659
Количество симптомов на одну женщину	2,7	2,8	2,4	3,4	3,3	2,5	2,8

Примечание: * $p<0,05$.

Второй по частоте встречаемости группой симптомов, соответствующих 7-10 баллам ВАШ, были депрессивное настроение, печаль, ощущение безысходности – они достоверно чаще наблюдались у женщин УФО (30,0%/36) и СФО (32,4%/55), чем в ПФО (14,6%/29) и ЦФО (18,9%/60) ($p < 0,05$). Следует отметить, что в УФО и СФО была больше, чем в других регионах доля респонденток с высшим образованием (76,5 и 69,6% соответственно, $p < 0,05$), т.е. женщин, испытывающих значительный стресс во время экзаменов при учебе и во время работы. Кроме того, у женщин СФО в предменструальный период достоверно чаще, чем во всех других регионах (у 44/25,9%), наблюдалось снижение интереса к обычным делам (работе, хобби, школе) и окружающим (мужу, друзьям, семье) ($p < 0,05$).

Головные боли, боли в спине и внизу живота во II фазу менструального цикла беспокоили 35,6% (334) женщин (от 22,9% (39) в СФО до 40,1% (127) в ЦФО. Изменение аппетита и пищевых пристрастий отмечались у 30,2% (284) опрошенных, при этом чаще у женщин СФО (38,2% /65) и УФО (40,0%/48), что достоверно чаще, чем в ПФО (19,6%/39), ($p < 0,05$).

Такие проявления ПМС, как субъективное чувство снижения концентрации внимания, невозможность сосредоточиться; повышенная утомляемость, слабость, снижение работоспособности; масталгия и мастодиния; расстройства сна; тошнота и другие проявления со стороны желудочно-кишечного тракта были отмечены респондентами во всех регионах с не различающейся статистически частотой ($p > 0,05$).

Изменение полового чувства, повышение или снижение либидо достоверно чаще были у респонденток УФО (24/20%) и СФО (60/35,3%) ($p < 0,05$) по сравнению с женщинами других округов.

При изучении особенностей течения ПМС в зависимости от региона проживания, было отмечено, что для женщин ЦФО наиболее характерными проявлениями ПМС были такие психические нарушения, как тревожность, раздражительность, неуверенность (90/28,4%), колебания настроения, плаксивость, повышенная чувствительность к критике (114/36,0%), головные

боли (127/40,1%), изменение пищевых пристрастий (97/30,6%), что можно объяснить высокой физической и эмоциональной нагрузкой, которая характерна для жителей больших городов (значительная часть респонденток ЦФО – жители Москвы).

Треть респонденток СЗФО указывали на частую смену настроения, повышенную чувствительность к критике, обидчивость (29/30,5%). Тревожность, повышенную раздражительность во II фазу менструального цикла отмечали 27/28,4% опрошенных. Для такого же количества женщин были характерны проявления агрессии, выраженная конфликтность и социальные трения (27/28,4%). Головная боль, боли внизу живота отмечались у 30/31,6% женщин. В среднем на одну женщину СЗФО приходилось 2,8 симптома, соответствующих 7–10 баллам ВАШ.

У респонденток ПФО наиболее частыми проявлениями ПМС были быстрая смена настроения, повышенная чувствительность к критике, обидчивость (33,2%/66), повышенная утомляемость, слабость (26,6%/53), а также головные боли, боли внизу живота, пояснице, спине (39,2% /78). В среднем на одну женщину приходилось 2,4 симптома ПМС, что меньше, чем во всех других регионах и в исследуемой когорте в целом.

Респондентки УФО чаще указывали на быструю смену настроения, повышенную чувствительность к критике, обидчивость; изменение пищевого поведения, повышение аппетита, а также различной локализации боли встречались у 40% (48) женщин. В этом регионе чаще, чем в других регионах, в предменструальные дни женщины отмечали такие симптомы ПМС, как вздутие живота, отеки лица, рук, ног и прибавка веса (39,2%/47), причем по отношению к жительницам СФО, ЦФО, СЗФО, ДВФО, эти проявления встречались статистически значимо чаще ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание достоверно более высокий процент женщин с нарушениями сна в УФО (каждая 5-я женщина – 24/20,0%) по сравнению с ДВФО, СФО, СЗФО, ЦФО и в целом с изучаемой когортой ($p < 0,05$) (таблица 3.13).

Наиболее характерными симптомами ПМС для женщин СФО были изменение пищевого поведения (как правило, повышение аппетита), а также частая смена настроения, повышенная чувствительность к критике, обидчивость (у 65/38,2% женщин). В СФО были достоверно реже отмечены раздражительность, агрессивность, конфликтность (5,3/9%) по сравнению со всеми респондентками, где эти симптомы встречались у 23,3%/74 (ЦФО), 28,4%/27 (СЗФО), 20,8%/25 (УФО), 21,1%/8 и 20,7%/194 (в целом в изучаемых регионах) респонденток ($p < 0,05$). Статистически значимые различия по сравнению со всеми опрошенными отмечались по частоте таких проявлений ПМС, как изменение полового поведения (повышение или снижение либидо) – 60/35,4% опрошенных ($p < 0,05$). В среднем, на одну пациентку СФО приходилось 3,3 симптома, что больше, чем в других регионах.

Проявления ПМС у жительниц ДВФО отмечались реже, чем у женщин других регионов и наиболее частыми симптомами были тревожность, внутреннее напряжение, раздражительность – у 23,7% (9); повышенная чувствительность к критике, обидчивость – у 26,3% (10); депрессивное настроение, печаль, а также боли внизу живота, пояснице, головные боли – у 31,6% (12) женщин. Достоверно чаще, чем в ЦФО, СЗФО, ПФО и в когорте в целом, у жительниц ДВФО во II фазу менструального цикла отмечались затрудненность концентрации внимания, невозможность сосредоточиться (18,4%/7), в то время как у женщин ЦФО эти симптомы наблюдались в 6,6% (21) случаев, у жительниц СЗФО - в 7,4% (7) и у респонденток ПФО - в 7,0% (14). В среднем на одну женщину, проживающую в ДВФО, приходилось 2,5 симптома.

Наиболее благополучными регионами, где у женщин отмечалось наименьшее количество симптомов ПМС, были ПФО и ДВФО. Здесь в группе обследования у каждой женщины было выявлено, в среднем, 2,4 и 2,5 симптома соответственно. Наибольшее количество проявлений ПМС, соответствующих 7–10 баллам ВАШ, выявлено в СФО и УФО, где на одну

женщину, в среднем, приходилось 3,3 и 3,4 симптома соответственно. В среднем, по всем охваченным анкетированием округам на одну женщину приходилось 2,8 симптома ПМС.

Первичная манифестация ПМС может отмечаться у девушек с наступлением менархе или в пубертатном возрасте, который заканчивается к 18 годам [47, 51]. Любой повреждающий агент или негативное влияние, воздействующие на организм в этот возрастной период, могут иметь долговременные неблагоприятные последствия.

По результатам опроса было выявлено, что средний возраст первичной манифестации ПМС составил $24,3 \pm 4,9$ лет. Дебют ПМС в возрасте 16–20 лет был у 260 (27,7%) женщин; в 21–30 лет – у 414 (44,1%); в возрасте 31–40 лет – у 234 (24,9%), старше 41 года – у 31 (3,3%) пациенток (таблица 3.14).

Таблица 3.14

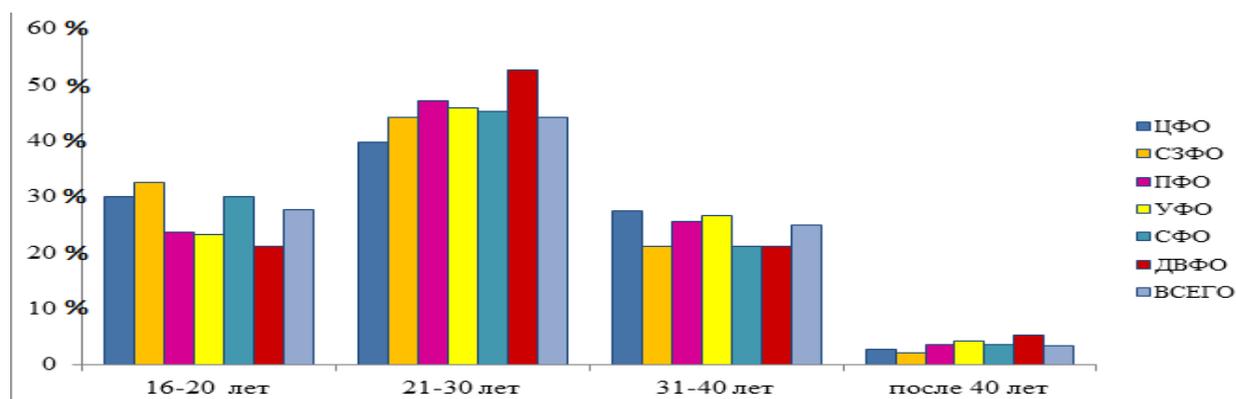
Средний возраст женщин при первичной манифестации ПМС (n=939)

Возраст манифестации ПМС	ЦФО	СЗФО	ПФО	УФО	СФО	ДФО	Всего
16–20 лет	95	31	47	28	51	8	260
%	29,9	32,6	23,6	23,3	30,0	21,1	27,7
21–30 лет	126	42	94	55	77	20	414
%	39,7	44,2	47,2	45,8	45,3	52,6*	44,1
31–40 лет	87	20	51	32	36	8	234
%	27,4	21,1	25,6	26,7	21,2	21,1	24,9
Более 40 лет	9	2	7	5	6	2	31
%	2,8	2,1	3,5	4,2	3,5	5,3	3,3

Примечание: $p > 0,05$.

В возрасте 16–20 лет, т.е. раннее начало ПМС, наблюдалось у 32,6% (31) жительниц СЗФО, у 30,0% (51) жительниц СФО и у 29,9% (95) жительниц ЦФО ($p > 0,05$) (таблица 3.14).

Позднее всего первичная манифестация ПМС была у жительниц ЦФО: у 27,4% (87) - в возрасте 31–40 лет. В целом возраст первичной манифестации ПМС не различался у жительниц разных регионов (рисунок 3.10).



Примечание: $p > 0,05$.

Рис. 3.10. Возраст женщин при первичной манифестации ПМС (n=939)

Несколько более высокому риску развития ПМС подвержена возрастная группа женщин от 21 до 30 лет: первичная манифестация ПМС в этом возрасте была у 43,7% респонденток, т.е. риску возникновения ПМС более подвержены молодые женщины, которые находятся на пике репродуктивной, творческой, трудовой активности (рисунок 3.10).

Нами проведена оценка длительности течения ПМС (таблица 3.15).

Таблица 3.15

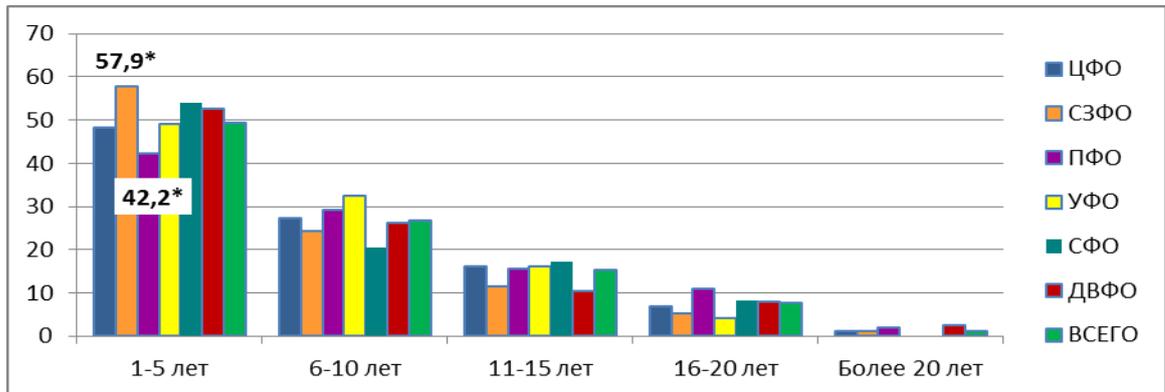
Длительность течения ПМС (n=939)

Длительность ПМС	ЦФО С	СЗФО Z	ПФО P	УФО U	СФО S	ДВФО D	Всего V
1–5 лет	153	55	84	59	92	20	463
%	48,3	57,9 *>P	42,2	49,2	54,1	52,6	49,3
6–10 лет	87	23	58	39	35	10	252
%	27,4	24,2	29,1	32,5 *>S	20,6	26,3	26,8
11–15 лет	51	11	31	17	29	4	143
%	16,1	11,6	15,6	16,2	17,1	10,5	15,2
16–20 лет	22	5	22	5	14	3	71
%	6,9	5,2	11,1	4,2	8,2	7,9	7,6
Более 20 лет	4 /	1	4	0	0	1	10
%	1,3	1,1	2,0	0	0	2,6	1,1

Примечание: * $p < 0,05$.

Почти у половины респонденток (463/49,3%) длительность течения ПМС составила от 1 года до 5 лет, что, по всей видимости, было связано с возрастными особенностями контингента включенных в исследование

женщин. В СЗФО число женщин с длительностью ПМС от 1 года до 5 лет была достоверно выше (57,9%), чем в ПФО (42,2%) ($p < 0,05$) (рисунок 3.11).



Примечание: $p < 0,05$.

Рис. 3.11. Распределение женщин по длительности течения ПМС (n=939), %

Доля женщин с продолжительностью ПМС от 6 до 10 лет составила 26,8% (252), от 11 до 15 лет – 15,2% (143), более 16 лет – 8,7% (81). Такое соотношение показателей (в %) было характерно для женщин всех федеральных округов. Статистически значимых различий в длительности течения ПМС выявлено не было ($p > 0,05$).

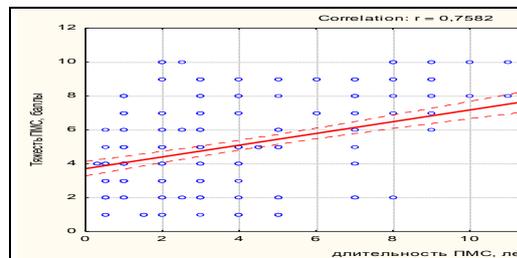


Рис. 3.12. Зависимость тяжести ПМС от его длительности течения

С помощью корреляционного анализа Спирмена была выявлена прямая сильная зависимость между степенью тяжести ПМС и длительностью ПМС ($r = 0,76$ $p < 0,05$) (рисунок 3.12), а также степенью тяжести ПМС и возрастом манифестации ПМС ($r = 0,74$ $p < 0,05$) (рисунок 3.13).

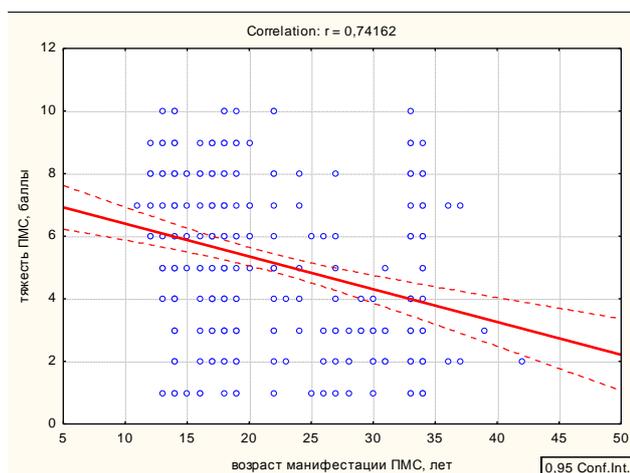


Рис. 3.13. Зависимость тяжести ПМС от возраста женщин при первичной манифестации ПМС

Проявления ПМС становятся более выраженными и тяжелыми при длительном его течении. Соответственно, у женщин старшей возрастной группы чаще наблюдается тяжелый ПМС.

На основании анализа анкет было установлено, что наиболее частой причиной возникновения первых симптомов ПМС были стрессовые ситуации, в том числе во время экзаменов, при переутомлении и чрезмерной физической нагрузке. На стресс как причину ПМС указали от 59,9% в СФО до 84,2% респонденток в ДВФО (таблица 3.16). В среднем, 67,6% (635 женщин).

Кроме того, первичную манифестацию ПМС 58 (6,2%) женщин связали с переменой места жительства (от 3,5% в СФО до 8,4% в СЗФО, средний показатель – 6,2%), что также является значительным, вызывающим переживания событием в жизни. Как возможный фактор возникновения ПМС, были названы инфекционные заболевания (у 11,6% женщин).

Другими причинами манифестации ПМС были дебют половых отношений (в среднем у 2,6% женщин), прерывание беременности (у 1,8% опрошенных). 80 респонденток (8,5%) не нашли связи возникновения ПМС с какими-либо событиями, произошедшими в их жизни.

Таблица 3.16

Причины первичной манифестации ПМС (n=939)

Связь ПМС с жизненными событиями	ЦФО	СЗФО	ПФО	УФО	СФО	ДВФО	Всего
Стресс	198	62	150	80	102	32	635
%	62,5	65,3	75,4	66,7	59,9	84,2*	67,6
Инфекционные заболевания	29	10	27	17	24	5	109
%	9,1	10,5	13,6	14,2	14,1	13,2	11,6
Менархе	36	8	31	10	12	2	92
%	11,4	8,4	15,6*	8,3	7,1	5,3	9,8
Перемена места жительства	22	8	8	5	6	3	58
%	6,9	8,4	4,0	4,2	3,5	7,9	6,2
Начало половой жизни	8	1	4	5	6	1	24
%	2,5	1,1	2,0	4,2	3,5	2,6	2,6
Аборт	6	2	4	1	5	0	17
%	2,0	2,1	2,0	0,8	2,9	0	1,8
Другое	15	4	8	2	9	1	37
%	4,7	4,2	4,0	1,7	5,3	2,6	3,9
Связь с первичной манифестацией не отмечена	31	5	20	12	36	1	80
%	9,8	5,3	10,1	10,0	21,2*	2,6	8,5

Примечание: $p > 0,05$.

При ответе на вопрос некоторые женщины давали два ответа, поэтому количество ответов было больше, чем количество респонденток.

Таблица 3.17

Влияние ПМС на жизнь респонденток (n=939)

Влияние ПМС на жизнь	ЦФО	СЗФО	ПФО	УФО	СФО	ДВФО	Всего
Не влияет	41	10	16	2	5	2	76
%	12,9*>U,S,V	10,5*>U,S	8,0	1,7	2,9	5,3	8,1*>U,S
Влияет незначительно	174	59	129	75	101	19	557
%	54,9	62,1	64,8*>C	62,5	59,4	49,9	59,3
Оказывает умеренное отрицательное влияние	64	7	31	17	38	13	170
%	20,2*>Z	7,4	15,6*>Z	14,2	22,4*>Z	34,2*>V,U,P,Z	18,1*>Z
Значительное	38	19	23	26	26	4	136
%	12,0	20,0	11,6	21,7	15,3	10,5	14,5

Примечания: * $p < 0,05$

На вопрос о влиянии ПМС на повседневную жизнь респонденток только 76 (8,1%) ответили, что ПМС не оказывает влияния на их повседневную жизнь. 863 (91,9%) указали, что ПМС оказывает негативное влияние на жизнь, при этом 136 (14,5%) женщин отметили, что ПМС оказывает значительное отрицательное влияние (таблица 3.17).

Значимые различия были отмечены среди женщин, на которых ПМС оказывает отрицательное влияние: статистически значимая доля таких женщин была в ДВФО – 34,2% (13), меньше - в СЗФО – 7 (7,4%), что достоверно отличалось от количества респонденток в ЦФО (64/20,2%), а также в ДВФО (34,2%/13), СФО (22,4%/38), ПФО (15,6%/31) и в целом в изучаемых округах (18,1%/170) ($p < 0,05$).

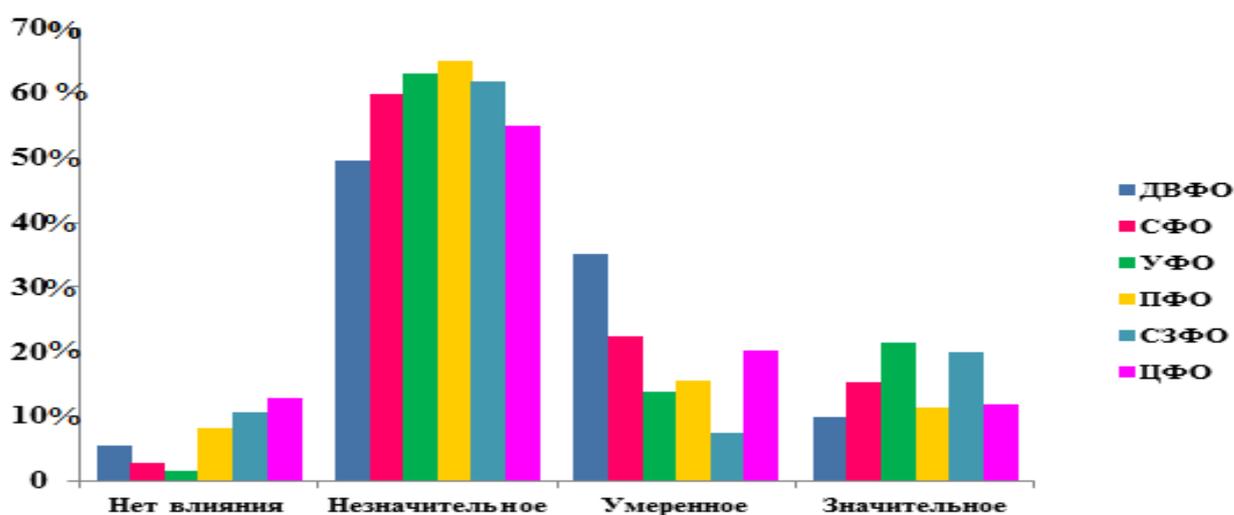


Рис. 3.14. Оценка влияния ПМС на жизнь респонденток (n=939)

Достоверно большее число женщин, на которых ПМС оказывает отрицательное влияние, отмечено в ДВФО (34,3%/13) по сравнению с УФО (14,2%/17), ПФО (15,6%/31), СЗФО (7,4%/7) и с долей женщин в целом в изучаемых ФО (18,1%/170), ($p < 0,05$) (рисунок 3.14).

Следует отметить, что 192 (20,4%) респонденток указали на то, что для уменьшения влияния ПМС на их жизнь и интенсивность симптомов, желательным является изменение рациона питания.

**Изменения, необходимые для облегчения течения ПМС,
по мнению жительниц различных регионов (n=939)**

Ответ респонденток	ЦФО	СЗФО	ПФО	УФО	СФО	ДФФО	Всего
Изменение рациона питания	53	16	29	27	58	9	192
%	16,7	16,8	14,1	22,5	34,1* >C,P,Z,V,U	23,7*	20,4
Изменение образа жизни	44	21	34	29	41	14	183
%	13,9	22,1	17,1	24,2*>C	24,2*>C	36,8**>C	19,5*>C
Увеличение продолжительности отдыха	87*>D	29	89*>C	34	44	3	286
%	27,4	30,5	44,7	28,3	25,9	7,9	30,5
Соблюдение режима труда и отдыха	54* >Z,P,U,S,V	5	16	11	12	5	103
%	17,0	5,3	8,0	9,2	7,1	13,2	11,0
Занятия физкультурой и спортом	79	24	31	19	15	7	175
%	24,9*>P,U,S,V	25,3	15,6	15,8	8,8	18,4	18,6

Примечание: * p<0,05.

Наибольшее число женщин, считающих, что изменение рациона питания приведет к улучшению самочувствия, отмечено в СФО (34,1%/58), что достоверно больше, чем в ЦФО (16,7%/53), ПФО (14,1%/29), СЗФО (16,8%/16), УФО (22,5%/27) и в целом (20,4%/192), (p<0,05) (таблица 3.18). Изменить образ жизни для улучшения состояния и облегчения течения ПМС считают необходимым 183 женщины - 19,5% от всех опрошенных (рисунок 3.15).

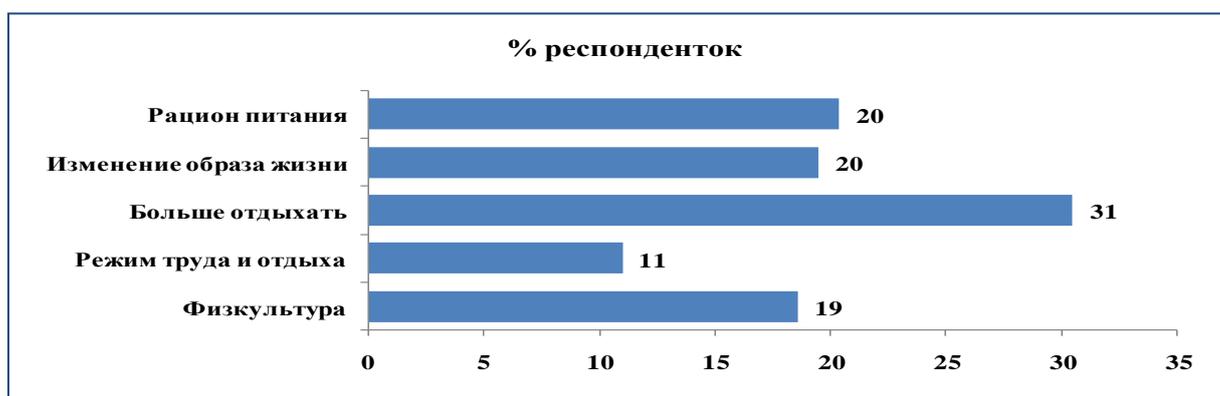


Рис. 3.15. Изменения, необходимые для облегчения течения ПМС, по мнению респонденток изучаемых регионов (n=939)

Наибольшее число женщин, считающих, что необходимо изменение образа жизни для устранения симптомов ПМС, было в ДВФО (36,8%/14) – достоверно больше по сравнению с ЦФО (13,9/44) ($p < 0,05$).

Таблица 3.19

Физическая активность женщин (n=1500)

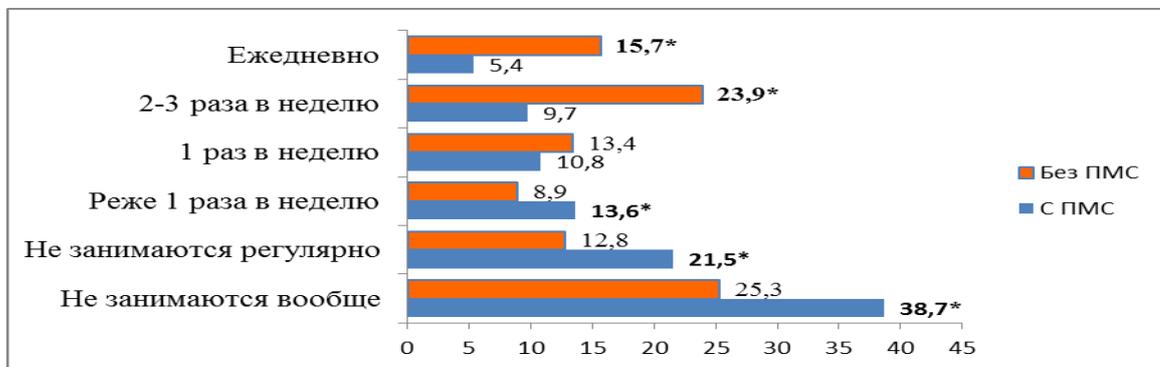
Занятия спортом	ЦФО С	СЗФО Z	ПФО P	УФО U	СФО S	ДВФО D	Всего
Ежедневно							
Женщины с ПМС	20	1	14	10	8	1	54
%	6,3* >Z,V,**	1,1	7,0* >Z	8,3	4,7	2,6	5,4* >Z
Женщины без ПМС	35	10	17	5	14	7	88
%	20,8* >P	13,2**	9,7*	16,7	20,3* >P; **	16,7**	15,7* >P; **
2–3 раза в неделю							
Женщины с ПМС	46	22	4	6	9	4	91
%	14,5* >P,U,S,V	23,2* >P,S,V	2,0	4,9	5,3	10,5	9,7
Женщины без ПМС	57	17	26	7	15	12	134
%	33,9* >V,P,S; **	22,4*>	14,8**	23,3**	21,7**	28,6**	23,9* >P; **
1 раз в неделю							
Женщины с ПМС	27	8	27	17	20	2	101
%	8,5	8,4	13,6	14,2	11,8	5,3	10,8
Женщины без ПМС	15	11	32	3	9	5	75
%	8,9	14,5	18,2*>C	10,0	13,0	11,9	13,4
Реже 1 раза в неделю							
Женщины с ПМС	36	11	16	37	24	4	128
%	11,4	11,6	8,0	30,8* >C,P,S	14,1	10,5	13,6**
Женщины без ПМС	10	4	19	5	10	2	50
%	6,0	5,3	10,8* >C,Z,D	16,7* >C,D,Z,V	14,5* >Z,D	4,8	8,9
Регулярно не занимаются							
Женщины с ПМС	71	33	35	14	41	8	202
%	22,4*>U; **	34,7* >C,P,U,V	17,6**	11,7	24,1* >U; **	21,1	21,5**
Женщины без ПМС	17	21	18	4	8	4	72
%	10,1	27,6* >V,C,D	10,2* >V	13,3	11,6	9,5	12,8
Не занимаются вообще*							
Женщины с ПМС	117	20/	103	36	68	19	363
%	36,9* >Z; **	21,1	51,8* >C,Z,U; **	30,1	40,1* >Z; **	50,0* >Z,U; **	38,7* >Z; **
Женщины без ПМС	34	13	64	6	13	12	142
%	20,2	17,1	36,4* >V,C,U,S,P	20,0	18,8	28,6	25,3

Примечание: * $p < 0,05$ – в группах женщин разных регионов.

** $p < 0,05$ – в группах женщин с ПМС и без ПМС.

В ЦФО значимо более высока доля женщин по сравнению с другими регионами, считающих, что для облегчения симптомов ПМС необходимыми условиями является соблюдение режима труда и отдыха (17,0%/54), а также регулярные занятия физкультурой и спортом (24,9%/79) ($p < 0,05$).

Проведенная на основе анкетирования оценка физической активности и её связи с ПМС показала, что ежедневно занимается физкультурой 5,4% (54) женщин с ПМС и 15,7% (88) женщин, не страдающих ПМС. Два-три раза в неделю занимаются физкультурой 9,7% (91) женщин с ПМС и 23,9% (134) без ПМС. Не занимаются спортом регулярно 202 (21,5%) женщины с ПМС и 72 (12,8%) без проявлений синдрома (таблица 3.19). Наибольшая физическая активность была выявлена у жительниц ЦФО и СФО, не страдающих ПМС (таблица 3.18). Доля их составила 20,8%(35) и 20,3%(14) от всех опрошенных женщин без ПМС в соответствующем регионе, в то время как доля женщин с ПМС, ежедневно занимающихся физкультурой, составила 6,3%(20) и 4,7%(8) в этих округах соответственно ($p < 0,05$).



Примечание: * $p < 0,05$ статистически значимые отличия женщин с ПМС от женщин без ПМС.

Рис. 3.16. Частота занятия физкультурой респондентками с ПМС и без проявлений ПМС

Доля здоровых женщин, из тех, кто занимается физкультурой 2–3 раза в неделю, составляет в ЦФО 33,9%, что достоверно выше, чем в ПФО (14,8%), СФО (21,7%) и, в среднем, по всем регионам (23,9%) ($p < 0,05$). Доля женщин, страдающих ПМС, из категории тех, кто не занимается физкультурой и спортом вообще, выше, и составляет 38,7%. Доля женщин

без ПМС, не занимающихся спортом – 25,3%, что достоверно меньше, чем в группе женщин с ПМС ($p < 0,05$) (рисунок 3.16).

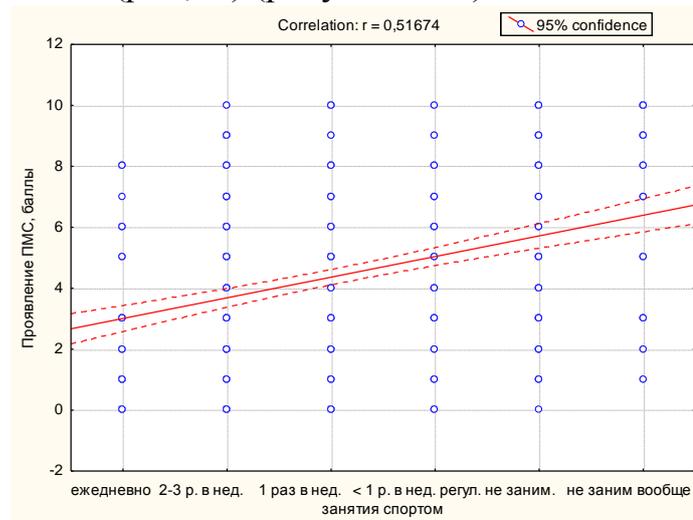


Рис. 3.17. Зависимость между тяжестью ПМС и физической активностью женщин

По результатам анкетирования было выявлено, что спортом не занимается каждая третья женщина с ПМС (38,7%/363) и каждая четвертая – без ПМС (25,3%/142), $p < 0,05$. Установлена обратная умеренная зависимость между частотой занятиями спорта и частотой ПМС ($r = -0,52$, $p < 0,05$), т.е. у женщин, активно занимающихся спортом, ПМС наблюдается достоверно реже (рисунок 3.17).

Группа вопросов анкеты касалась изучения запроса на лечение, мер, направленных на уменьшение интенсивности проявлений ПМС. На вопрос: «Требуется ли назначение лечения, например, медикаментозных или растительных препаратов, гомеопатических средств для облегчения симптомов ПМС?», половина опрошенных (47,7%/448) считают, что в назначении лечения нет необходимости, в то время как для 11,4% (107) женщин считают терапию обязательной. Наименьшее число женщин, которые не видят необходимости в лечении – в СФО (23,5%), что достоверно меньше, чем во всех других округах ($p < 0,05$). Соответственно, в СФО больше доля женщин, готовых получать лечение, если оно будет назначено – 31,2% (53 женщины). Отношение женщин к лечению, направленному на облегчение состояния во II фазу менструального цикла, представлено в таблице 3.20.

Мнение женщин о необходимости лечения ПМС (n=939)

Необходимость лечения ПМС	ЦФО	СЗФО	ПФО	УФО	СФО	ДВФО	Всего
Не требуется	178	54	105	49	40	22	448
%	56,2* >U,S,V	56,8* >U,S	52,8* >U,S	40,8* >S	23,5	57,9* >S	47,7* >S
Можно полечиться, если назначат лечение	57	14	29	21	53	7	181
%	18,0	14,7	14,6	17,5	31,2* >C,V,Z,P,U	18,4	19,3
Желательно	54	16	49	35	44	5	203
%	16,9	16,8	24,6* >C	29,2* >C,Z,U	25,9* >C,D	13,2	21,6
Обязательно нужно	28	11	16	15	33	4	107
%	8,8	11,6	8,0	12,5	19,4* >C,V,P	10,5	11,4

Примечание: * p<0,05.

На вопрос «Когда-либо при опросе (сборе анамнеза) врач уточнял, как изменяется Ваше состояние в предменструальные дни?», 63,2%/943 респонденток отвечали отрицательно; 21,1% (320) женщин отметили, что врачи иногда выясняли наличие ПМС. И только 11,3% (176) респонденток отметили, что врачи спрашивали их о самочувствии во II фазу менструального цикла (таблица 3.21).

Таблица 3.21

Диагностика предменструального синдрома (n=1500)

	ЦФО	СЗФО	ПФО	УФО	СФО	ДВФО	Всего
Никогда не задавали вопрос о наличии ПМС	336	118	223	83	142	41	943
%	69,3* >P,U,S,D	68,9* >D,P,U,S	59,5	55,6	59,4	51,1	63,2
Иногда задавали	94	30	76	50	54	16	320
%	19,4	17,5	20,3	33,3* >C,Z,S	22,6	20,3	21,1
Выясняли всегда	44	6	59	14	35	18	176
%	9,1* >Z	3,5	15,7* >C,Z	9,3* >Z	14,6* >C,Z	22,9* >C,Z	11,3
Не дали ответ/не знают	11	17	17	3	8	5	61
	2,3	9,9* >C,P,U,S	4,5	2,0	3,3	5,7	4,5

Примечание: * p<0,05.

Наиболее активно выявляли ПМС врачи ДВФО и ПФО: 22,9%/18 и 15,7%/59 респонденток, соответственно, отметили, что их всегда спрашивали о наличии симптомов ПМС, в то время как в СЗФО - 3,5% женщин. Наиболее часто о самочувствии в предменструальные дни задавали вопрос акушеры-гинекологи амбулаторной службы.

Заключение

На основании анкетирования, охватившего 1500 женщин шести федеральных округов России (Центрального, Северо-Западного, Приволжского, Сибирского, Уральского и Дальневосточного), предменструальный синдром выявлен у 939 (62,6%). При этом наибольшая доля женщин с ПМС была выявлена в Уральском (80,0%/120) и Сибирском (71,1%/170) федеральных округах.

Средний возраст женщин, страдающих ПМС, достоверно отличался от возраста здоровых женщин, был меньше и составил $24,7 \pm 5,4$ лет, против $26,6 \pm 5,8$ лет у здоровых женщин ($p < 0,05$).

Результаты анкетирования показали, что ПМС манифестировал чаще в возрасте $24,3 \pm 4,9$ лет, при этом наиболее высокому риску развития ПМС была подвержена возрастная группа от 21 до 30 лет. В этом возрасте 43,7% женщин отмечали первые проявления синдрома, что свидетельствует о риске его развития у молодых женщин. Результаты опроса показали, что у женщин раннего репродуктивного возраста ПМС выявлялся достоверно чаще (у 67,0%/588), чем у женщин позднего репродуктивного возраста (у 56,3%/351) ($p < 0,05$). Можно полагать, что при более длительном течении тяжесть его проявлений усиливалась. Так, анализ зависимости тяжести течения ПМС от возраста показал преобладание тяжелого течения ПМС у каждой второй женщины в старшей возрастной группе (51,9%/182 женщин), в то время как в группе более раннего возраста тяжелое течение ПМС выявлено у каждой четвертой женщины (26,0%/153).

Наиболее частыми проявлениями ПМС были различного характера психические симптомы: колебания настроения, плаксивость отмечались в среднем у 35,4% респонденток. Второй по частоте группой симптомов были внутреннее напряжение, раздражительность, которые встречались у 24,7%, депрессивное настроение, печаль, ощущение безысходности - у 22,4%. Частыми проявлениями ПМС явились головные боли, боли внизу живота (у 35,6% опрошенных), изменение аппетита во II фазу менструального цикла (у 30,2%), т.е. проявления ПМС характеризовались полисимптомностью проявлений. В целом, на одну женщину приходилось от 2,8 до 3,4 симптомов, соответствующих 7–10 баллам визуальной аналоговой шкалы, а общее количество симптомов, встречающихся в различных комбинациях во II фазу менструального цикла, составило от 5 до 15.

Более тяжелое течение ПМС наблюдалось у женщин УФО (на одну женщину приходилось в среднем 3,4 симптома, соответствующих 7-10 баллам визуальной аналоговой шкалы) и у женщин СФО, где на одну женщину приходилось в среднем 3,2 симптома. Более тяжелое течение ПМС у женщин Уральского и Сибирского федеральных округов можно объяснить значительной техногенной нагрузкой, которую испытывают жительницы этих регионов, что в комплексе с более сложными климатическими условиями может приводить к нарушению компенсаторных механизмов и возникновению хронического стресса.

Анализ связи между тяжестью и длительностью течения ПМС выявил прямую сильную зависимость между этими показателями, а также между степенью тяжести и возрастом первичной манифестации ПМС. Т.е. длительное течение ПМС обуславливает более тяжелые его проявления, и, вследствие этого, у женщин старшей возрастной группы чаще наблюдаются тяжелые формы ПМС.

Изучение влияния физической активности на течение ПМС показало, что не занимается спортом каждая третья женщина с ПМС (38,7%/363) и каждая четвертая условно здоровая женщина (без ПМС) (25,3%/142), $p < 0,05$.

При этом была установлена обратная умеренная зависимость между частотой занятиями спорта и проявлениями ПМС. Т.е. у женщин, ведущих активный образ жизни, ПМС встречается достоверно реже. В тоже время, по мнению 11,4% женщин, страдающих ПМС, они нуждаются в проведении терапии, но 63,2%/943 респонденток из общего числа опрошенных отметили, что врачи недостаточно часто обращают внимание на симптомы ПМС, и, соответственно, пациентки не получают лечение своевременно.

Таким образом, всё вышеизложенное свидетельствует о высокой распространенности предменструального синдрома среди женщин различных регионов России, зависимости тяжести течения ПМС от возраста в целом и от возраста первичной манифестации ПМС, длительности течения ПМС, физической активности, ранней диагностики и начала лечения этого патологического состояния. Более трети женщин (32,6%/206) отмечают, что ПМС оказывает отрицательное влияние на повседневную жизнь, что обуславливает необходимость раннего выявления этого заболевания и столь же раннего начала лечения пациенток с этим до конца еще не изученным патологическим состоянием.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты исследования случай-контроль по изучению экстрагенитальной, инфекционной патологии и патологии репродуктивной системы как возможных факторов риска развития ПМС

Метод исследования: анкетирование.

Изучение распространенности ПМС на основе оценки результатов анкетирования позволило получить информацию о частоте этого патологического состояния в популяции Российских женщин. Для более полной и объективной оценки состояния здоровья женщин и выявления факторов риска развития ПМС изучена распространенность экстрагенитальных и инфекционных заболеваний, репродуктивный и контрацептивный анамнез у женщин на основании данных анкетирования по специализированной анкете.

4.1. Общая характеристика обследованных женщин

Средний возраст заполнивших анкеты женщин составил $25,7 \pm 5,4$ года, при этом средний возраст пациенток с ПМС соответствовал $24,7 \pm 5,6$ годам, без ПМС - $26,6 \pm 5,8$ годам, ($p < 0,05$).

Средний рост пациенток с ПМС - $163,5 \pm 5,9$ см; средний рост пациенток без ПМС - $164,1 \pm 5,8$ (Рисунок 4.1).

Средняя масса тела пациенток с ПМС - $62,7 \pm 9,4$ кг, средняя масса тела условно здоровых пациенток - $61,8 \pm 8,7$. Среднее значение ИМТ - $21,9 \pm 3,2$ и $21,8 \pm 3$ $\text{кг}/\text{м}^2$, в группах пациенток с ПМС и без него, соответственно (Таблица 4.1).

Таблица 4.1.

Возраст и росто-весовые показатели респонденток в различных регионах

Показатели	ЦФО	СЗФО	ПФО	УФО	СФО	ДВФО	Всего
Средний возраст пациенток							
с ПМС	22,4±4,6	25,7±5,1	23,1±5,6	24,6±4,4	26,5±6,2	25,8±5,5	24,7±5,6*
без ПМС	26,5±5,4*	27,6±4,8*	24,7±6,2*	26,7±6,2	27,9±5,6	26,2±5,8	26,6±5,8*
Всего	24,5±5,2	26,6±4,9	23,9±5,9	25,7±5,4	27,2±6,6	26,0±5,7	25,7±5,4
Средний рост пациенток							
с ПМС	164,8±6,2	165,8±5,6	165,7±5,9	164,9±5,6	164,5±5	165,3±6,3	165,5±5,9
без ПМС	163,1±6,4	165,4±5,2	164,3±5,4	164,5±5,9	164,2±2,9	165,1±6,7	165,1±8,7
всего	162,9±6,3	164,7±5,5	163,1±5,7	163,7±5,7	163,9±4,6	164,7±6,6	163,8±6,1
Средний вес пациенток							
с ПМС	61,7±8,3	64,3±8,5	64,4±7,9	61,2±7,4	62,9±7,6	61,4±6,8	62,7±9,4
без ПМС	63,8±6,9	63,1±6,8	64,2±10,6	62,6±7,7	63,1±9,8	61,2±8,5	62,8±8,9
Всего	61,3±8,1	63,7±7,8	64,3±8,7	61,4±8,5	61,5±10,2	61,3±7,7	62,3±9,1
Индекс массы тела пациенток							
с ПМС	21,4±2,7	21,8±2,9	20,9±2,6	21,6±2,9	21,5±5,1	20,5±2,1	21,3±3,2
без ПМС	21,1±2,3	20,3±2,2	22,1±3,5	20,9±2,4	22,4±5,2	21,1±2,8	21,2±3,3
Всего	21,3±2,6	21,4±2,6	21,2±3,1	21,3±2,8	22,0±5,1	20,8±2,5	21,3±3,1

Примечание: * - $p < 0,05$.

По росто-весовым параметрам респондентки с ПМС и без его проявлений не имели достоверных различий (Таблица 4.1).

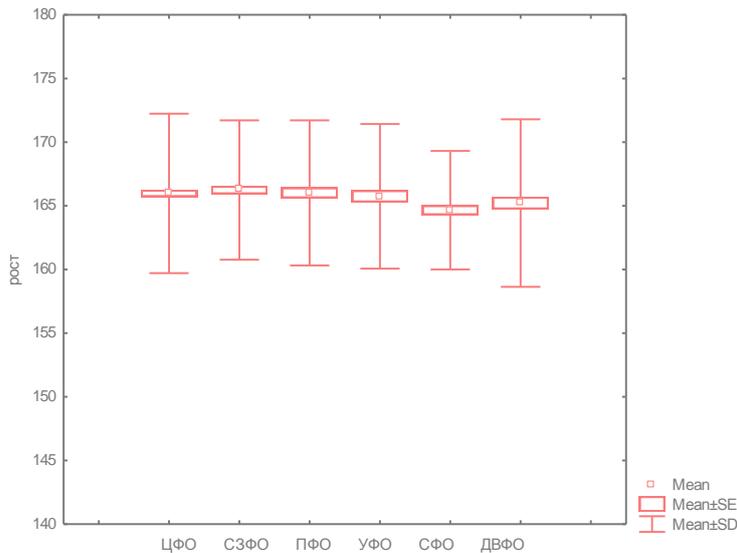


Рис.4.1 Распределение опрошенных женщин по ростовым показателям

Подавляющее большинство женщин как с ПМС, так и без ПМС не употребляли алкоголь – 836 (88,9%) и 516 (91,9%) соответственно и не курили – 786 (83,7%) и 498 (88,8%), но процент курильщиц (курение 15-ти и более сигарет в день) был достоверно выше среди женщин с ПМС (16,3%), по сравнению с женщинами без него (11,2%), $p < 0,05$. (Таблица 4.2). В ЦФО среди женщин с ПМС курящих женщин достоверно больше, чем некурящих

- 16,7% и 10,1% соответственно ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция наблюдалась во всех округах. Достоверной разницы по количеству женщин употребляющих и не употребляющих алкоголь в группах женщин с ПМС и условно здоровых не выявлено ($p = 0,0550$).

Таблица 4.2

Вредные привычки респондентов

Федеральные округа	с ПМС (n=939)		без ПМС (n=561)	
	n	%	n	%
Курение				
Центральный ФО	53	16,7	17	10,1*
Северо-Западный ФО	14	14,7	9	11,8
Приволжский ФО	31	15,6	19	10,8
Уральский ФО	20	16,7	4	13,3
Сибирский ФО	29	17,1	8	11,6
Дальневосточный ФО	6	15,8	6	15,0
Всего	153	16,3	63	11,2*
Употребление алкоголя				
Центральный ФО	47	14,8	18	10,7
Северо-Западный ФО	7	7,4	6	7,9
Приволжский ФО	19	9,5	9	5,1
Уральский ФО	14	11,7	4	13,3
Сибирский ФО	12	7,1	5	7,2
Дальневосточный ФО	4	10,5	3	7,1
Всего	103	11,0	45	8,0

Примечание: * - $p < 0,05$

4.2 Распространенность экстрагенитальной патологии

Анализ результатов анкетирования позволил нам установить распространенность экстрагенитальной патологии у женщин с ПМС в сравнении с условно здоровыми женщинами: женщины с ПМС были более отягощены по экстрагенитальной патологии. Достоверно чаще в анамнезе они имели заболевания нервной системы (чаще всего вегето-сосудистую дистонию) - у 140 (14,9%) женщин с ПМС и у 46 (8,2%) без него, соответственно, ($p < 0,05$); болезни органов пищеварения - у 382 (40,7%) пациенток с ПМС и у 177 (31,6%) без него ($p < 0,05$). Болезни мочевой системы также наблюдались достоверно чаще в группе женщин с ПМС: 133 (14,2%) и 52 (9,3%), соответственно, ($p < 0,05$). Достоверной разницы в частоте заболеваний органов системы кровообращения (26/2,8% и 11/2,0%), органов дыхания (90/9,6% и 44/7,8%), ЛОР-органов (94/10,0% и 45/8,0%),

эндокринной (76/8,1% и 44/7,8%) костно-мышечной системы (39/4,2% и 32/5,7%5) - в сравниваемых группах выявлено не было. Опрос показал, что в целом у женщин в анамнезе было 1431 заболевание: 980 - у женщин с ПМС и 451 - без ПМС (Таблица 4.3).

Наибольшие различия по частоте перенесенных ранее болезней, выявлены у женщин, проживающих в ЦФО, где достоверно чаще встречались болезни органов пищеварения (у 156 женщин (49,2%) с ПМС и у 66 женщин (39,3%) без ПМС ($p < 0,05$).

Таблица 4.3

Структура экстрагенитальной патологии в зависимости от региона проживания

Федеральный округ	ЦФО С	СЗФО Z	ПФО Р	УФО У	СФО S	ДФФО D	Всего V
С/без ПМС	317/168	95/76	199/176	120/30	170/69	38/42	939/561
Болезни системы кровообращения/в том числе пороки сердца, аритмия, венозная недостаточность							
С ПМС (n)	5	3	4	5	6	3	26
%	1,6	3,2	2,0	4,2	3,5	7,9	2,8
Без ПМС (n)	3	1	2	2	2	1	11
%	1,8	1,3	1,1	6,7	2,9	2,4	2,0
Болезни органов пищеварения/гастрит, панкреатит, холецистит							
С ПМС (n)	156	37	86	39	52	12	382
%	49,2*	38,9	43,2	32,5	30,6	31,6	40,7*
Без ПМС (n)	66	22	59	5	15	10	177
%	39,3	28,9	33,5	16,7	21,7	23,8	31,6
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушение обмена веществ							
С ПМС (n)	23	7	22	9	12	3	76
%	7,3	7,4	11,1	7,5	7,1	7,9	8,1
Без ПМС (n)	13	6	16	2	5	2	44
%	7,7	7,9	9,1	6,7	7,2	4,8	7,8
Болезни мочевой системы /в том числе пиелонефрит, мочекаменная болезнь, цистит							
С ПМС (n)	40	13	25	19	27	9	133
%	12,6	13,7	12,6	15,8	15,9	23,7	14,2*
Без ПМС (n)	13	9	12	4	8	6	52
%	7,7	11,8	6,8	13,3	11,6	14,3	9,3
Болезни органов дыхания (в том числе бронхит, пневмония, бронхиальная астма)							
С ПМС (n)	33	8	19	11	15	4	90
%	10,4	8,4	9,5	9,2	8,8	10,5	9,6
Без ПМС (n)	16	5	14	2	6	1	44
%	9,5	6,6	8,0	6,7	8,7	2,4	7,8

Болезни лор-органов (в том числе тонзиллит, ринит, отит)							
С ПМС (n)	29	7	20	13	18	7	94
%	9,1	7,4	10,1	10,8	10,6	18,4	10,0
Без ПМС (n)	15	4	12	3	6	5	45
%	8,9	5,3	6,8	10,0	8,7	11,9	8,0
Болезни нервной системы (в том числе конституционально приобретенная ВСД)							
С ПМС (n)	35	15	27	26	32	5	140
%	11,0	15,8	13,6	21,7	18,8	13,2	14,9*
Без ПМС (n)	11	5	16	4	8	2	46
%	6,5	6,6	9,1	13,3	11,6	4,8	8,2
Болезни костно-мышечной системы (в том числе остеохондроз, сколиоз)							
С ПМС (n)	3	5	10	7	11	3	39
%	0,9	5,3	5,0	5,8	6,5	7,9	4,2
Без ПМС (n)	6	4	14	2	3	3	32
%	3,6	5,3	8,0	6,7	4,3	7,1	5,7
Общее количество заболеваний							
С ПМС	324	95	213	129	173	46	980*
Без ПМС	143	56	145	24	53	30	451
Число заболеваний на одну женщину							
С ПМС	1,02	1,00	1,07	1,08	1,02	1,21	1,04*
Без ПМС	0,85	0,7	0,82	0,80	0,77	0,71	0,80

Примечание:* - $p < 0,05$

Результаты анкетирования показали, что число заболеваний на одну женщину, страдающую ПМС и без проявлений этого синдрома, составило 1,04 и 0,80, соответственно ($p < 0,05$).

Не было выявлено статистически значимых различий в частоте оперативных вмешательств у женщин с ПМС и без проявлений синдрома: аппендэктомии перенесли 54 (5,8%) и 44 (7,8%) женщин, тонзилэктомии – 91 (9,7%) и 53 (9,4%), другие оперативные вмешательства – 54 (5,8%) и 35 (6,2%) респонденток, соответственно ($p > 0,05$) (Таблица 4.4).

На каждую женщину с ПМС приходилось 0,21 оперативных вмешательств, без проявлений ПМС - 0,23 операций ($p > 0,05$).

Частота оперативных вмешательств у женщин различных регионов

Федеральный округ	ЦФО С	СЗФО Z	ПФО Р	УФО U	СФО S	ДФО D	Всего V
С/без ПМС	317/168	95/76	199/176	120/30	170/69	38/42	939/561
Аппендэктомия							
С ПМС (n)	16	6	12	7	11	2	54
%	5,0	6,3	6,0	5,8	6,5	5,3	5,8
Без ПМС (n)	17	5	14	2	4	2	44
%	10,1	6,6	8,0	6,7	5,8	4,8	7,8
Тонзилэктомия							
С ПМС (n)	31	10	19	13	14	4	91
%	9,8	10,5	9,5	10,8	8,2	10,5	9,7
Без ПМС (n)	19	7	13	4	7	3	53
%	11,3	9,2	7,4	13,3	10,1	7,1	9,4
Другие оперативные вмешательства							
С ПМС (n)	15	9	11	10	6	3	54
%	4,7	9,5	5,5	8,3	3,5	7,9	5,8
Без ПМС (n)	8	7	9	2	5	3	35
%	4,8	9,2	5,1	6,7	7,2	7,1	6,2
Число оперативных вмешательств							
С ПМС (n)	62	25	42	30	31	9	199
Без ПМС (n)	44	19	36	8	16	8	131
Число оперативных вмешательств на одну женщину							
С ПМС	0,20	0,26	0,21	0,25	0,18	0,24	0,21
Без ПМС	0,26	0,25	0,21	0,27	0,23	0,19	0,23

По данным анамнеза и результатам анкетирования, более половины женщин перенесли в прошлом различные инфекционные заболевания: ветряную оспу, корь, краснуху, эпидемический паротит, грипп, различные вирусные заболевания. Самыми частыми были ОРВИ, грипп, ОРЗ – у 200 (21,3%) женщин с ПМС и 115 (20,5%) – без него, ветряная оспа – у 137 (14,6%) и 82 (14,6%), корь – у 113 (12,0%) и 75 (13,4%) у женщин с и без ПМС, соответственно ($p > 0,05$) (Таблица 4.5).

Структура перенесенных ранее инфекционных заболеваний

Федеральный округ	ЦФО С	СЗФО Z	ПФО Р	УФО U	СФО S	ДФО D	Всего V
Краснуха							
С ПМС (n)	21	7	10	10	7	3	58
%	6,6	7,4	5,0	8,3	4,1	7,9	6,2
Без ПМС (n)	11	4	14	2	5	3	39
%	6,5	5,3	8,0	6,7	7,2	7,1	7,0
Корь							
С ПМС (n)	31	14	22	18	24	4	113
%	9,8	14,7	11,1	14,9	14,1	10,5	12,0
Без ПМС (n)	20	11	27	4	8	5	75
%	11,9	14,5	15,3	13,3	11,6	11,9	13,4
Ветряная оспа							
С ПМС (n)	42	16	27	14	33	5	137
%	13,2	16,8	13,6	11,7	19,9	13,2	14,6
Без ПМС (n)	27	13	18	6	11	7	82
%	16,1	17,1	10,2	19,9	15,9	16,7	14,6
Эпидемический паротит							
С ПМС (n)	8	2	6	2	3	1	22
%	2,5	2,1	3,0	1,7	1,8	2,6	2,3
Без ПМС (n)	4	1	2	2	2	1	12
%	2,4	1,3	1,2	6,7	2,9	2,4	2,1
ОРЗ, ОРВИ более 3-х раз в год							
С ПМС (n)	70	22	49	22	29	8	200
%	22,1	23,2	24,6	18,3	17,1	21,1	21,3
Без ПМС (n)	33	16	39	6	14	7	115
%	19,6	21,1	22,1	19,4	20,3	16,7	20,5
Другие инфекционные заболевания (гепатит А, В, инфекционный мононуклеоз и др.)							
С ПМС (n)	1	3	1	2	2	1	10
%	0,3	3,2	0,5	1,7	1,2	2,6	1,1
Без ПМС (n)	2	1	2	0	3	0	8
%	1,2	2,6	1,2	0	4,3	0	1,4
Общее количество инфекционных заболеваний							
С ПМС (n)	173	64	115	68	98	22	540
Без ПМС (n)	97	46	102	20	43	23	331
Среднее количество инфекционных заболеваний на одну женщину							
С ПМС	0,55	0,67	0,58	0,57	0,58	0,58	0,58
Без ПМС	0,58	0,60	0,58	0,67	0,62	0,55	0,59

Число инфекционных болезней на одну женщину с ПМС составило 0,58, без ПМС - 0,59. Достоверных различий в структуре и распространенности инфекционных заболеваний у женщин, имеющих проявления ПМС и без него нами выявлено не было.

4.3 Распространенность гинекологической патологии

Распространенность гинекологической патологии изучали у 1500 заполнивших анкеты женщин (Таблица 4.6). Анализ анкет показал, что у женщин с ПМС достоверно чаще встречались нарушения менструального цикла (у 103 (11,0%) и у 44 (7,8%) женщин с проявлениями ПМС и без таковых, соответственно, $p < 0,05$) и болезненные менструации (у 341 (36,3%) против у 131 (23,4%), ($p < 0,05$). Примерно с равной частотой в обеих группах женщин отмечались доброкачественные изменения молочных желез (62 (6,6%) и 30 (5,3%), воспалительные болезни женских тазовых органов (у 119 (12,7%) и 73 (13,0%), воспалительные болезни вульвы и влагалища (у 130 (13,8%) и 71 (12,7%) и невоспалительные поражения яичников (кисты яичников) - у 40 (4,3%) и 21 (3,7%) ($p > 0,05$).

Таблица 4.6

Гинекологические заболевания в анамнезе у респонденток

Федеральный округ	ЦФО С	СЗФО Z	ПФО Р	УФО U	СФО S	ДФО D	Всего V
С/без ПМС	317/168	95/76	199/176	120/30	170/69	38/42	939/561
Нарушения менструального цикла							
С ПМС (n)	27	10	31	17	14	4	103
%	8,5	10,5	15,6	14,2	8,2	10,5	11,0*
Без ПМС (n)	10	5	18	2	6	3	44
%	6,0	6,6	10,2	6,7	8,7	7,1	7,8
Дисменорея							
С ПМС (n)	119	34	76	39	59	14	341
%	37,5*	35,8	38,2	32,5	34,7	36,8	36,3*
Без ПМС (n)	46	18	33	6	17	11	131
%	27,4	23,7	18,8	20,0	24,6	26,2	23,4

Патология молочных желез							
С ПМС (n)	21	7	10	5	8	2	62
%	6,6	7,4	5,0	4,2	4,7	5,3	6,6
Без ПМС (n)	10	4	10	1	3	2	30
%	6,0	5,3	5,7	3,3	4,3	4,8	5,3
Воспалительные болезни женских тазовых органов							
С ПМС (n)	42	9	29	16	20	3	119
%	13,2	9,5	14,6	13,1	11,8	7,9	12,7
Без ПМС (n)	24	7	23	5	9	5	73
%	14,3	9,2	13,1	16,1	13,0	11,9	13,0
Воспалительные болезни вульвы и влагалища							
С ПМС (n)	50	10	29	13	21	7	130
%	15,8	10,5	14,6	10,8	12,4	18,4	13,8
Без ПМС (n)	27	7	20	5	9	3	71
%	16,1	9,2	11,4	16,7	13,0	7,1	12,7
Невоспалительные заболевания яичников							
С ПМС (n)	14	4	8	3	8	3	40
%	4,4	4,2	4,0	2,5	4,7	7,9	4,3
Без ПМС (n)	6	3	8	1	2	1	21
%	3,6	3,9	4,5	3,3	2,9	2,4	3,7
Общее количество заболеваний							
С ПМС (n)	273	74	183	93	130	33	795
Без ПМС (n)	123	44	112	20	46	25	370
Число заболеваний на одну женщину							
С ПМС (n)	0,86	0,78	0,92	0,78	0,77	0,87	0,85
Без ПМС (n)	0,73	0,58	0,64	0,67	0,67	0,60	0,67

Примечание: *- $p < 0,05$

На 1 женщину с ПМС, по данным анкетирования, помимо ПМС приходилось 1,04 экстрагенитальных заболеваний и 0,85 -гинекологических. На 1 женщину без ПМС, приходилось 0,80 соматических и 0,67 гинекологических заболеваний.

4.4. Характеристика репродуктивного здоровья респонденток

Изучение репродуктивного здоровья женщин с ПМС включало в себя сбор данных о возрасте менархе, характере и особенностях менструальной функции, начале половой жизни, числе беременностей, их исходах и контрацептивном анамнезе.

Средний возраст менархе у женщин с ПМС составил $13,1 \pm 1,4$ лет, без ПМС – $13,2 \pm 1,5$, т.е. достоверно не различался (Таблица 4.7).

Таблица 4.7.

Особенности менструальной функции у женщин, проживающих в разных регионах

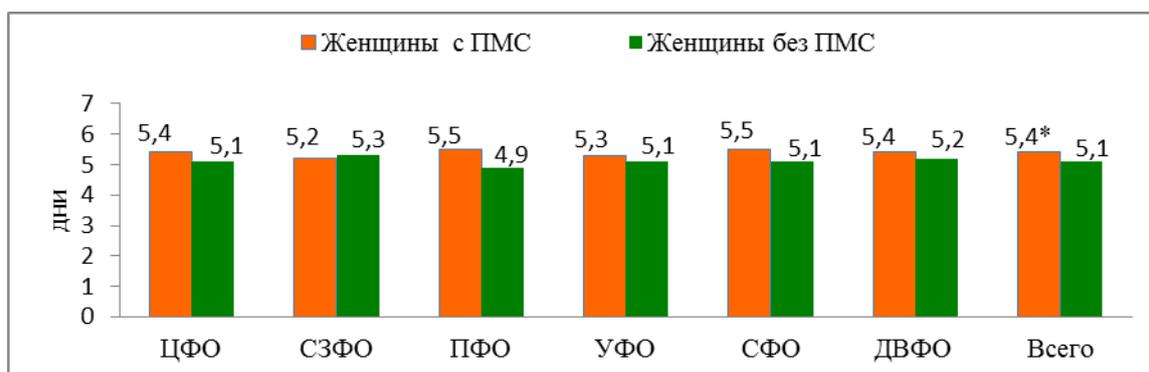
	ЦФО	СЗФО	ПФО	УФО	СФО	ДФФО	Всего
Средний возраст женщин							
с ПМС	22,4±4,6	25,7±5,1	23,1±5,6	24,6±4,4	26,5±6,2	25,8±5,5	24,7±5,4
без ПМС	26,5±5,4*	27,6±4,8*	24,7±6,2*	26,7±6,2	27,9±5,6	26,2±5,8	26,6±5,8*
Средний возраст менархе							
с ПМС	13,1±1,6	12,9±1,2	13,3±1,3	13,0±1,2	13,2±1,4	13,3±1,5	13,1±1,4
без ПМС	13,0±1,7	13,1±1,4	13,2±1,4	13,1±1,7	13,3±1,6	13,2±1,2	13,2±1,5
Длительность менструальных выделений							
с ПМС	5,4±1,2	5,2±1,1	5,5±1,3	5,3±1,3	5,5±1,1	5,4±1,7	5,4±1,3*
без ПМС	5,1±1,1	5,3±1,3	4,9±0,9	5,1±1,1	5,1±1,4	5,2±1,1	5,1±1,2
Длительность менструального цикла							
с ПМС	27,4±3,6	28,3±3,1	27,2±3,8	28,1±4,1	26,1±2,9	27,2±3,1	27,5±3,5
без ПМС	26,8±3,1	27,9±2,3	28,3±3,7	28,1±2,1	26,4±2,9	26,7±4	27,3±3,2

Примечание: * - $p < 0,05$

Средняя продолжительность менструального кровотечения была достоверно больше у женщин, страдающих ПМС, и составила $5,4 \pm 1,3$ дня. В группе женщин без проявлений синдрома - $5,1 \pm 1,2$ дня. Т.е. у женщин с ПМС менструации были более продолжительными по сравнению с женщинами без ПМС, что было характерным для всех округов, причем эти различия были статистически значимыми ($p < 0,05$) (Рисунок 4.2).

Продолжительность менструального цикла в среднем составила $27,5 \pm 3,5$ дней и $27,3 \pm 3,2$ дней, соответственно в группах женщин с ПМС и без ПМС ($p > 0,05$).

Данные о менструальной функции, особенностях её становления у женщин различных федеральных округов представлены в таблицах 4.7 и 4.8.



Примечание: * - $p < 0,05$

Рис.4.2. Длительность менструальных выделений (в днях) по данным анкетирования

При анализе выявлены достоверные различия в характере становления менструального цикла: менструации установились сразу у 59,6 % (560) респонденток с ПМС и у 62,0% (348) - без ПМС; через 1-2 года - у 23,4% (220) и 24,2% (136); через 3-5 лет - у 11,4% (107) и 9,4% (53) респонденток; через 6 и более лет - у 5,5% (52) и 4,3% (24) женщин, соответственно (Таблица 4.8).

Таблица 4.8

Особенности становления менструального цикла и характеристика менструального кровотечения у респонденток, проживающих в разных регионах

Федеральный округ	ЦФО С	СЗФО Z	ПФО P	УФО U	СФО S	ДВФО D	Всего V
С/без ПМС	317/168	95/76	199/176	120/30	170/69	38/42	939/561
Менструальный цикл установился: сразу							
С ПМС (n)	190	49	131	74	97	19	560
%	59,9	51,6	65,8	61,7	57,1	50,0	59,6
Без ПМС (n)	104	45	119	19	41	20	348
%	61,9	59,2	67,6	63,3	59,4	47,6	62,0
Менструальный цикл установился через 1-2 года							
С ПМС (n)	69	23	45	21	51	11	220
%	21,8	24,2	22,6	17,5	30,0	28,9	23,4
Без ПМС (n)	43	19	36	8	17	13	136
%	25,6	25,0	20,5	26,7	24,6	31,0	24,2
Менструальный цикл установился через 3 - 5 лет							
С ПМС (n)	39	14	14	16	18	6	107
%	12,3	14,7	7,0	13,3	10,6	15,8	11,4
Без ПМС (n)	12	8	14	3	8	8	53

%	7,1	10,5	8,0	10	11,6	19,0	9,4
Менструальный цикл установился через 6 и более лет							
С ПМС (n)	19	9	9	9	4	2	52
%	6,0	9,5	4,5	7,5	2,4	5,2	5,5
Без ПМС (n)	9	4	7	0	3	1	24
%	5,4	5,3	4,9	0	4,3	2,4	4,3
Менструальные выделения умеренные							
С ПМС (n)	265	78	175	99	142	34	793
%	83,6	82,1	87,9	82,5	83,5	89,5	84,5
Без ПМС (n)	149	67	158	25	57	37	493
%	88,7	88,2	89,8	83,3	82,6	88,1	87,9*
Менструальные выделения обильные							
С ПМС (n)	43	15	22	19	26	4	129
%	13,6	15,8	11,1	15,8	15,3	10,5	13,7*
Без ПМС (n)	13	7	15	4	10	4	53
%	7,7	9,2	8,5	13,3	14,5	9,5	9,4
Менструальные выделения скудные							
С ПМС (n)	9	2	2	2	2	0	17
%	2,8	2,1	1,0	1,7	1,2	0	1,8
Без ПМС (n)	6	2	3	1	2	1	15
%	3,6	2,6	1,7	3,3	2,9	2,4	2,7
Менструации болезненные							
С ПМС (n)	119	31	67	35	41	9	302
%	37,5*	32,6	33,7	29,2	24,1*	23,7	32,2*
Без ПМС (n)	46	17	45	7	9	6	130
%	27,4	22,4	25,6	23,3	13,0	14,3	23,2
Менструации безболезненные							
С ПМС (n)	198	64	132	85	129	29	637
%	62,5	67,4	66,3	70,8	75,9	76,3	67,8
Без ПМС (n)	122	59	131	23	60	36	431
%	72,6*	77,6	74,4	76,7	87,0*	85,7	76,8*
Менструация нерегулярная							
С ПМС (n)	17	8	15	10	14	3	67
%	5,4	8,4	7,5	8,3	8,2	7,9	7,1
Без ПМС (n)	11	6	12	4	6	2	41
%	6,5	7,9	6,8	13,3	8,7	4,8	7,3

Примечание: * - $p < 0,05$

Менструации были умеренными у большинства женщин: 793 (84,5%) и 493 (87,9%) респонденток с ПМС и без ПМС соответственно, обильными – у 129 (13,7%) и 53 (9,4%), скудными у 17 (1,8%) и 15 (2,7%).



* - $p < 0,05$

Рис.4.3. Интенсивность менструальных выделений у женщин (в %)

Достоверно чаще у женщин с ПМС (13,7%) по сравнению с женщинами без ПМС (9,4%) также были обильными менструации ($p < 0,05$) (Рисунок 4.3).

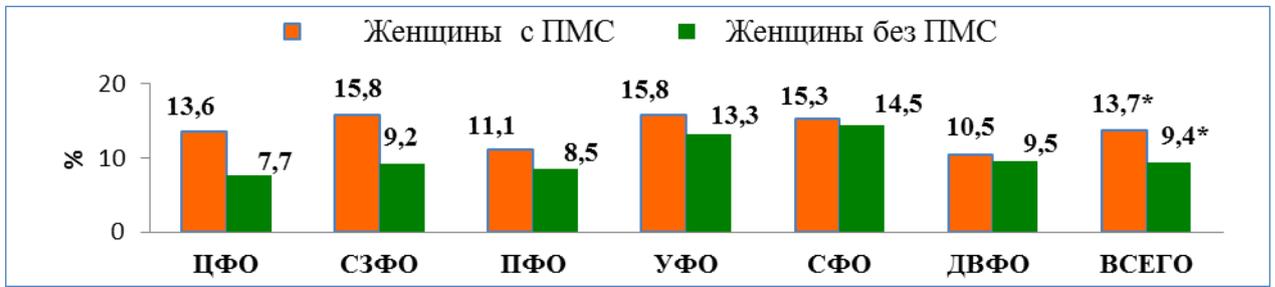


Рис. 4.4. Доля женщин с обильными менструальными выделениями (в%)

Более обильные менструации были характерны для женщин с ПМС во всех регионах (Рисунок 4.4)

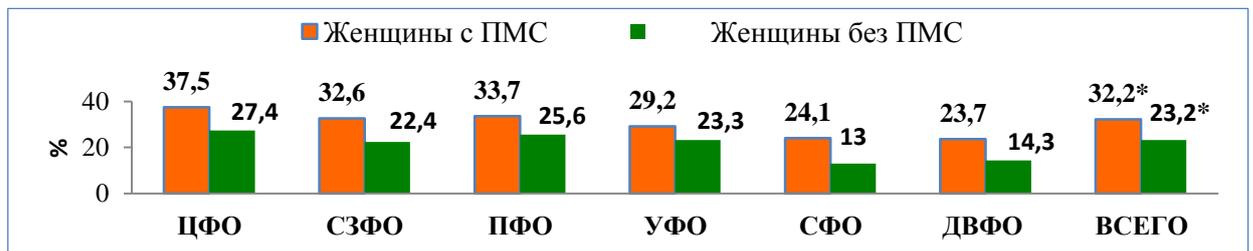


Рис. 4.5. Частота дисменореи у женщин различных регионов (в %)

Также было выявлено, что болезненные менструации значительно чаще наблюдалась в группе женщин с ПМС - у 302 (32,2%) по сравнению с

женщинами без ПМС - у 130 (23,2%), ($p < 0,05$), что было характерно для женщин всех округов, где проводилось анкетирование (Рисунок 4.5).

Существенных различий по продолжительности менструального цикла в сравниваемых группах женщин выявлено не было, и не выявлено существенных различий в длительности менструального цикла у женщин различных округов (Таблица 4.7).

Результаты корреляционного анализа позволили установить умеренную зависимость между наличием ПМС и болезненными менструациями (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r = 0,410$, $p < 0,05$), и между ПМС и обильными менструациями ($r = 0,443$, $p < 0,05$).

4.5. Половая функция и семейный анамнез

При анализе семейного анамнеза обращало на себя внимание, что большинство опрошенных женщин были не замужем (889/59,2%), замужних женщин опрошено 611/40,7%. Из женщин, страдающих ПМС, замужем были 32,7%, не замужних – 67,6% ($p < 0,05$). Это связано с особенностями опрашиваемого контингента (женщины раннего репродуктивного возраста, учащиеся, студентки).

Таблица 4.9.

Распределение респонденток в зависимости от семейного статуса

Федеральный округ	ЦФО	СЗФОЗ	ПФО	УФО	СФО	ДФФО	Всего
Замужем							
С ПМС (n)	89	31	71	46	61	9	307
%	28,1	32,6*	35,7*	38,3	35,9	23,7	32,7*
Без ПМС (n)	95	39	98	17	31	24	304
%	56,5*	51,3**	55,7**	56,7*	44,9*	57,1*	54,2**
Не замужем							
С ПМС (n)	228	64	128	74	109	29	632
%	71,9*	67,4*	64,3*	61,7*	64,1*	76,3*	67,3*
Без ПМС (n)	73	37**	78	13	38	18	257
%	43,5**	48,7	44,3**	43,3	55,1	42,9	45,8**

Примечание: * - $p < 0,05$ - статистически значимые различия в группах женщин, состоящих и не состоящих в браке;

** - $p < 0,05$ – в группах женщин с ПМС и без ПМС

Данные о распределении респонденток с ПМС в зависимости от супружеского статуса представлены в таблице 4.9. Достоверно чаще ПМС наблюдался у женщин, не состоящих в браке, жительниц всех изучаемых регионов. Частота ПМС у замужних и незамужних женщин достоверно различалась в ЦФО (56,5% и 43,5%), СЗФО (51,3% и 48,7%) и ПФО (55,7% и 44,3%), а также во всех округах в целом (54,2% и 45,8%) ($p < 0,05$).

Проводя анализ семейного анамнеза во взаимосвязи связи с ПМС можно отметить, что ПМС достоверно чаще наблюдается у незамужних-67,3%, в то время как у состоящих в браке женщин ПМС отмечался в 32,7% случаев.

Таблица 4.10

**Средний возраст начала половой жизни женщин,
проживающих в разных регионах**

	ЦФО	СЗФО	ПФО	УФО	СФО	ДФФО	Всего
с ПМС	17,6±1,5	17,6±1,9	17,2±1,2	18,2±1,9	18,1±2,2	17,2±1,4	17,8±1,8
без ПМС	17,1±1,2	17,5±1,7	17,1±1,5	18,1±2	18,9±2,5	17,4±1,9	17,5±1,7

Средний возраст начала половой жизни у девушек с ПМС составил 17,7±1,8 лет, без ПМС – 17,5±1,7 лет (Таблица 4.10). Из числа анкетированных 864 (57,6%) - учащиеся высших и средние-специальных учебных заведений, из которых 184 (21,3%) не имели половых контактов.

Таблица 4.11.

Женщины, ранее не имевшие половые контакты

Федеральный округ	ЦФО	СЗФО	ПФО	УФО	СФО	ДФФО	Всего
С ПМС (n)	36	10	24	11	15	7	103
%	11,4	10,5	12,1	9,2	8,8	18,4	11,0
Без ПМС (n)	23	8	35	2	2	11	81
%	13,7	10,5	19,8	6,7	2,9	26,2	14,4

Примечание: * - $p < 0,05$

Достоверных отличий в сексуальной активности девушек с ПМС и без проявлений синдрома выявлено не было: 11,0% (103) и 14,4% (81),

соответственно (Таблица 4.11). Данная тенденция прослеживается во всех изучаемых регионах.

4.6. Детородная функция респонденток

Всего в группе опрошенных было 378 беременностей, из которых 152 (40,2%) закончились родами: у 88(38,6%) женщин с ПМС и у 64 (42,7%) - без ПМС; 181 (47,9%) случаев закончилась искусственными абортами - у 108 (47,4%) женщин с ПМС и у 73 (48,7%) - без ПМС. Исходом 45 (11,9%) беременностей были самопроизвольные выкидыши: у 32 (14,0%) женщин с ПМС и у 13(8,7%) условно здоровых респонденток.

Таблица 4.12

Беременности и их исходы (% к числу беременностей у женщин с ПМС и без ПМС)

Федеральный округ	ЦФО	СЗФО	ПФО	УФО	СФО	ДВФО	Всего
Беременности всего							
С ПМС (n)	63	27	59	34	32	13	228
Без ПМС (n)	34	18	56	16	19	7	150
Беременности, закончившиеся родами							
С ПМС (n)	26	8	23	13	11	7	88
%	41,3	29,6	39,0	38,2	34,4	53,8	38,6
Без ПМС (n)	14	7	21	7	11	4	64
%	41,2	38,9	37,5	43,8	57,9	57,1	42,7
Федеральный округ	ЦФО	СЗФО	ПФО	УФО	СФО	ДВФО	Всего
Беременности, закончившиеся искусственными абортами							
С ПМС (n)	23	12	29	21	18	5	108
%	36,5	44,4	49,2	61,8	56,3	38,5	47,4
Без ПМС (n)	17	9	30	6	8	3	73
%	50,0	50,0	53,6	37,5	42,1	42,9	48,7
Беременности, закончившиеся самопроизвольными выкидышами							
С ПМС (n)	14	7	7	0	3	1	32
%	22,1	25,9	11,9	0	9,4	7,7	14,0
Без ПМС (n)	3	2	5	3	0	0	13
%	8,8	11,1	8,9	18,8	0	0	8,7

Несколько большим была доля женщин с ПМС и беременностями в анамнезе в УФО и СФО, что можно объяснить тем, что в этих округах возраст респонденток был несколько выше ($p>0,05$) (Таблица 4.12).

Обращает на себя внимание тот факт, что вследствие особенностей изучаемой когорты женщин и их возраста, доля женщин с беременностями (25,2%) и родами в анамнезе (у 10,1%) была невысокой. Достоверных различий в паритете у женщин с ПМС и без ПМС установлено не было.

4.7. Контрацептивный анамнез респонденток

По данным опроса было выявлено, что 184 (21,3%) опрошенных ранее не имели половых контактов, а различные методы контрацепции в течение жизни использовали 1123 (85,3%) из 1316 женщин, ведущих активную сексуальную жизнь. Внутриматочную контрацепцию применяли 143 (12,7%) респондентки, 213 (19,0%) женщин пользовались гормональными методами.ю из них КОК 167(14,9% от всех использующих контрацепцию). Барьерные методы контрацепции (презерватив, спермициды) применяли 403 (35,9%) женщины, естественные методы (прерванный половой акт, ритмический метод) использовали 364 (32,4%) респондентки. Достоверной разницы в частоте применения различных методов контрацепции между женщинами с ПМС и без ПМС выявлено не было ($p>0,05$).

Установлено, что комбинированным пероральным контрацептивам отдают предпочтение в равной степени женщины всех ФО, тогда как гормональные кольца и пластыри чаще используют респондентки ЦФО – 22 (5,7%), что достоверно отличается от частоты использования этих средств в СЗФО (3/1,4%). Достоверная разница выявлена в частоте использования ВМС женщинами ЦФО (57/14,8%) и СЗФО (34/15,8%) по сравнению с частотой применения их в ДВФО (14/9,6%) и СФО (9/7,4%),($p<0,05$). Женщины ПФО чаще, чем женщины ДВФО с целью предотвращения нежеланной беременности использовали барьерные методы контрацепции (59/42,4% и 48/32,9%, соответственно, $p<0,05$). Естественные методы

предохранения чаще применялись респондентками СФО (54/44,6%) и ДВФО (60/41,1%), что достоверно отличалось от частоты их использования женщинами Центрального (104/26,9%), Северо-Западного (65/30,2%) и Приволжского (40/28,8%) федеральных округов ($p < 0,05$).

Таблица 4.13

Использование контрацепции респондентками различных округов

Федеральный округ	ЦФО С	СЗФО Z	ПФО Р	УФО U	СФО S	ДВФО D	Всего V
Всего	386	215	139	116	121	146	1123
Барьерные методы							
n	142	77	59	37	40	48	403
%	36,8	35,8	42,4* > D	31,9	33,1	32,9	35,9
Естественные методы							
n	104	65	40	41	54	60	364
%	26,9	30,2	28,8	35,3	44,6* > C, Z, P	41,1* > C, Z, P	32,4
Всего гормональные средства использовали							213
%							19,0
Комбинированные пероральные контрацептивы							
С ПМС (n)	61	36	18	19	14	19	167
%	15,8	16,7	12,9	16,4	11,6	13,0	14,9
Другие гормональные методы контрацепции							
n	22	3	6	6	4	5	46
%	5,7* > Z	1,4	4,3	5,2	3,3	3,4	4,1
Внутриматочные спирали							
n	57	34	16	13	9	14	143
%	14,8* > D	15,8* > D	11,5	11,2	7,4	9,6	12,7
Не используют контрацептивы							
n	21	20	16	17	28	38	193
%	5,4	9,3	11,5	14,7	23,1* > C, Z, P	26,0* > C, Z, P	17,2

Примечание: * - $p < 0,05$ статистически значимые различия

Достаточно высокой была доля сексуально активных женщин, вообще не использующих контрацепцию - 17,2% (193) респонденток (Таблица 4.13). Результаты анкетирования показали, что основными методами контрацепции были барьерные и естественные методы: их предпочитали использовать

около трети респонденток (35,9% и 32,4%, соответственно). Гормональные препараты (КОК, пластыри, влагалищные кольца) применяли 213 (19,0%) женщин. Достоверных различий в предпочтениях по использованию методов контрацепции между женщинами с ПМС и без ПМС выявлено не было.

Заключение

Исследование случай-контроль по изучению экстрагенитальной, инфекционной патологии и репродуктивного здоровья женщин с ПМС как возможных факторов риска развития ПМС, проведенное на основании оценки результатов анкетирования, позволило получить объективную информацию о состоянии здоровья женщин с ПМС.

Средний возраст заполнивших анкеты респонденток составил $25,7 \pm 5,4$ лет, при этом по возрасту были выявлены достоверные различия между женщинами с ПМС (средний возраст $24,7 \pm 5,6$) и без проявлений ПМС ($26,6 \pm 5,8$) ($p < 0,05$). По росту- весовым параметрам, респондентки с ПМС и без его проявлений были сопоставимы.

Подавляющее большинство женщин как с ПМС, так и без него не употребляли алкоголь – 836 (88,9%) и 516 (91,9%) и не курили – 786 (83,7%) и 498 (88,8%), соответственно. Однако в ЦФО - 16,6% женщин и в целом - 16,8% женщин, страдающих ПМС и выкуривающих 10-15 и более сигарет в день, было достоверно больше, что опосредованно может свидетельствовать о роли курения как факторе риска развития ПМС.

Женщины с ПМС достоверно более отягощены по соматическому анамнезу: они достоверно чаще болели болезнями органов пищеварения, нервной и мочевыделительной систем ($p < 0,05$). Результаты анкетирования показали, что число заболеваний на одну женщину, страдающую ПМС, было достоверно выше и составило 1,04 против 0,80 при отсутствии у женщин симптомов ПМС ($p < 0,05$), что, как мы считаем, явилось фактором риска возникновения предменструального синдрома.

Детальный анализ причин первичной манифестации ПМС показал, что перенесенные инфекционные заболевания были частой (второй после стресса - 67,6%) причиной первичного эпизода ПМС, и 11,6% (109) женщин возникновение предменструального синдрома связывали с накануне перенесенным инфекционным заболеванием.

У женщин с ПМС достоверно чаще встречались нарушения менструального цикла по сравнению с женщинами без ПМС: обильные менструации у 13,8% против 9,6%; то же можно сказать и о дисменорее (341/36,3% женщин с ПМС против 131/23,4% без ПМС) ($p < 0,05$).

По данным опроса была выявлена прямая умеренная зависимость (коэффициент Спирмена) между наличием ПМС и болезненными ($r = 0,410$, $p < 0,05$), и ПМС и обильными менструациями ($r = 0,443$, $p < 0,05$).

Из семейного анамнеза и связи его с ПМС можно отметить, что доля замужних в когорте женщин с ПМС была меньше, чем без ПМС ($p < 0,05$), и что ПМС достоверно чаще наблюдался у незамужних - (67,3%), в то время как у состоящих в браке он встречался реже (32,7%). Аналогичная тенденция прослеживается во всех регионах, за исключением СФО.

Изучение контрацептивного анамнеза показало, что выбор того или иного метода контрацепции не оказывал влияния на частоту развития ПМС, не было выявлено достоверных различий в предпочтениях метода контрацепции у женщин с ПМС и без него.

Таким образом, основными факторами риска развития ПМС у женщин репродуктивного возраста, выявленными на основании анкетирования следует считать курение, хроническую экстрагенитальную патологию (хронические заболевания ЖКТ, нервной и мочевыделительной системы), нарушения менструального цикла, низкую физическую активность. Кроме того, ПМС, по нашим данным, достоверно чаще наблюдался у не состоящих в браке женщин.

Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты контролируемого исследования по изучению эффективности и приемлемости фитопрепарата и комбинированного микродозированного контрацептива, применяемых для лечения предменструального синдрома

В настоящем разделе представлены результаты рандомизированного клинического исследования, проведенного с целью изучения эффективности, приемлемости и безопасности двух препаратов, выявления возможных факторов риска развития ПМС, полученных на основе данных анамнеза, результатов анкетирования, показателей клинического, биохимического, УЗ-исследований, оценки функции гипофизарно-яичниковой и тиреоидной систем и молекулярно-биологического исследования генного полиморфизма.

5.1. Дизайн исследования

Для решения поставленной задачи было опрошено 526 пациенток - жительниц ЦФО, из которых в исследование были включены 254 пациентки со средне-тяжелым или тяжелым течением ПМС. Перед включением в исследование все 254 женщины прошли обследование с применением комплекса современных информативных методов и соответствовали критериям включения (приложение 3). Коэффициент отклика составил 48,3%.

Клиническое обследование и лечение проводилось на базе научно-поликлинического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Перед включением в группу наблюдения и лечения со всеми пациентками была проведена беседа, даны разъяснения о целях, задачах работы, пациентки подписали информированное согласие для участия в исследовании по изучению факторов риска ПМС и его терапии.

Для подтверждения диагноза, определения тяжести течения ПМС участницы исследования до назначения лечения в течение 2 менструальных циклов ежедневно заполняли ПМС-дневники и на основании визуальной аналоговой шкалы оценивали интенсивность проявлений ПМС (см. гл. 2).

Постановка диагноза, основанная на оценке характерной симптоматики, проводилась в соответствии с критериями Американской психиатрической ассоциации: наличие за 2–14 дней до менструации не менее 2–5 значительно выраженных симптомов, которые исчезали с началом или сразу же после менструации, а также не были вызваны внешними факторами (Halbreich U., 2007)

5.2. Основные проявления ПМС в группе обследованных женщин

Группа пациенток для исследования была сформирована из 254 женщин, у которых в результате анкетирования, анализа ПМС-дневников, а также данных цифровой аналоговой шкалы был выявлен ПМС средней или тяжелой степени.

Наиболее часто женщины отмечали наличие во II фазу менструального цикла таких симптомов предменструального синдрома, как внутреннее напряжение и раздражительность – у 185 (72,8%) пациенток; повышенная агрессивность, конфликтность в семье, с друзьями и коллегами – у 167 (65,7%). Масталгия, повышенная чувствительность при прикосновении к молочным железам и чувство тяжести были выявлены у 161 (63,4%) обследованных женщин. Более половины пациенток (154/60,6%) отмечали депрессивное настроение, печаль, чувство безысходности; изменение аппетита и пищевых пристрастий во II фазу менструального цикла были у 149(58,7%), колебания настроения, повышенная чувствительность к критике, обидчивость - у131(51,6%), повышенная утомляемость и слабость у 86(33,9%), вздутие живота, отечность, прибавка веса - у 84(33,1%). Боли различной локализации во II фазу менструального цикла регистрировались у 142 (55,9%) женщин. Несколько реже (53/20,9%) отмечалось снижение

интереса к окружающим людям и своим обычным делам, затруднение концентрации (у 41/16,1%), т.е. преобладали психологические и, в меньшей степени, физические симптомы (таблица 5.1).

Таблица 5.1

Основные симптомы ПМС в группе обследованных женщин (n=254)

Симптомы ПМС	n=254	%
Внутреннее напряжение/ раздражительность / боязливость	185	72,8
Раздражение/ярость/агрессия/споры в семье, друзьями, коллегами	167	65,7
Боли в молочных железах/чувствительность при прикосновении к груди/напряжение и чувство тяжести в молочных железах	161	63,4
Изменение аппетита/желание сладкого/соленого	149	58,7
Депрессивное настроение/ печаль/чувство безысходности	154	60,6
Колебания настроения/ печаль/ плаксивость/повышенная чувствительность к критике, обидчивость	131	51,6
Легкая утомляемость/ слабость/отсутствие энергии	86	33,9
Вздутие живота/отечность лица, рук, ног/прибавка веса	84	33,1
Головные боли/ боли в спине/боли внизу живота	142	55,9
Сниженный интерес к обычным делам (работе, хобби, школе)/ пониженный интерес к мужу/ другу/семье	53	20,9
Субъективное ощущение затрудненности концентрации внимания/ невозможность сосредоточиться	41	16,1
Количество симптомов на одну женщину	5,3	

В среднем, на одну женщину приходилось 5,3 симптомов ПМС, интенсивность которых была умеренно или значительно выраженной. Появление симптомов, в среднем, отмечалось за $7 \pm 1,3$ дней до начала менструации.

5.3. Рандомизация

После анализа анкет пациентки с тяжелыми и средней степени тяжести проявлениями ПМС методом случайных цифр пациентки были рандомизированы на две сопоставимые по возрасту группы для дальнейшего обследования, определения соответствия критериям включения (приложение 3) и последующего лечения.

группа I (n=127) включала пациенток, которым планировалось проведение лечения стандартизированным фитопрепаратом на основе сухого

экстракта плодов прутняка обыкновенного (*Vitis Agnus Castus*) - по 1 таблетке, что соответствует 40 мг сухого экстракта в день.

группа II (n=127) включала пациенток, которым планировалось проведение гормонального лечения комбинированным микродозированным контрацептивным препаратом, содержащим 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона по схеме 24+4 (24 дня – прием активных, содержащих гормоны таблеток и 4 дня – прием не содержащих гормоны таблеток).

На основании анкетирования, проведенного в течение 2 менструальных циклов перед назначением лечения, было выявлено, что течение ПМС несколько различалось у пациенток разных групп. Наиболее частыми проявлениями ПМС в обеих группах были внутреннее напряжение и раздражительность (у 91/71,7% и у 94/74,0% в I и II группах, соответственно), агрессивность и повышенная конфликтность (у 79/62,2% и у 88/69,3%), масталгия и мастодиния (у 82/64,6% и у 79/62,2%), изменение аппетита (у 85/66,9% и у 64/50,4%), депрессивное настроение, печаль (у 74/58,3% и у 80/63,0% женщин I и II групп) (таблица 5.2).

По характеру проявлений и тяжести течения ПМС у пациенток обеих групп наблюдались статистически значимые отличия по частоте встречаемости следующих симптомов: изменение аппетита, желание сладкого или соленого были у 85 (66,9%) женщин I группы и у 64 (50,4%) женщин II группы; повышенная утомляемость, слабость, отсутствие энергии – у 51 (40,2%) и у 35 (27,6%) пациенток I и II групп, соответственно ($p < 0,05$). У женщин II группы достоверно чаще наблюдалось чувство затрудненности концентрации внимания и невозможность сосредоточиться – у 24 (18,9%), в то время как в I-й группе этот симптом наблюдался только у 17 (13,4%) ($p < 0,05$). На одну женщину I-й группы в среднем приходилось 5,4, II-й группы – 5,3 симптомов, соответствующих 4-10 баллам визуальной аналоговой шкалы ($p > 0,05$).

Частота основных симптомов ПМС по группам до лечения (n=254)

Симптомы ПМС	Группа I n =127		Группа II n =127	
	n	%	n	%
Внутреннее напряжение/ раздражительность / боязливость	91	71,7	94	74,0
Раздражение/ярость/агрессия/споры в семье, друзьями, коллегами	79	62,2	88	69,3
Боли в молочных железах/чувствительность при прикосновении к груди/напряжение и чувство тяжести в молочных железах	82	64,6	79	62,2
Изменение аппетита/желание сладкого/соленого	85	66,9*	64	50,4*
Депрессивное настроение/ печаль/чувство безысходности	74	58,3	80	63,0
Колебания настроения/ печаль/ плаксивость/повышенная чувствительность к критике, обидчивость	63	49,6	68	53,5
Легкая утомляемость/ слабость/отсутствие энергии	51	40,2*	35	27,6*
Вздутие живота/отечность лица, рук, ног/прибавка веса	43	33,9	41	32,3
Головные боли/ боли в спине/боли внизу живота	73	57,5	69	54,3
Сниженный интерес к обычным делам (работе, хобби, школе/ пониженный интерес к мужу/ другу/семье	24	18,9	29	22,8
Субъективное ощущение затрудненности концентрации внимания/ невозможность сосредоточиться	17	13,4*	24	18,9*
Общее количество симптомов	682		671	
Количество симптомов на одну женщину	5,4		5,3	

Примечание: * p<0,05.

Для решения поставленных задач пациентки были обследованы с применением современных и информативных диагностических методов и тестов, описанных в главе 2.

5.4. Общая клиническая характеристика женщин с ПМС

Средний возраст обследованных женщин составил 29,1±6,4лет. Средний возраст пациенток группы I был 29,7 лет (95% ДИ: 24,6–33,2; медиана 29,0; от 18 до 45 лет), пациенток группы II – 28,3 лет (95% ДИ: 22,5–32,2; медиана 27,0; от 16 до 38 лет) (p>0,05).

Средний рост пациенток группы I был 1,66 м (95% ДИ: 1,62–1,69; медиана 1,67 м; от 1,50 до 1,79 м), II группы – 1,64 м (95% ДИ: 1,56–1,72; медиана 1,66 м; от 1,54 до 1,76 м) ($p > 0,05$). Средний вес тела пациенток группы I составил 61,5 кг (95% ДИ: 52,5–79,1; медиана 60,0; от 46 до 103 кг), пациенток группы II – 59,3 кг (95% ДИ: 56,4–76,8; медиана 59,0; от 48,0 до 89,4 кг) ($p > 0,05$).

Среднее значение ИМТ в I группе было 22,2 кг/м² (95% ДИ: 19,0–29,4; медиана 21,1; от 17,5 до 32,6 кг/м²), во II группе – 23,2 кг/м² (95% ДИ: 21,5–23,8; медиана 22,3; от 17,5 до 30,6 кг/м²) ($p > 0,05$).

В таблице 5.3 представлены возрастные и росто-весовые показатели обследованных женщин. Как видно из представленных данных, достоверных различий в возрасте, росте, массе тела у пациенток обеих групп к началу исследования выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 5.3

Возраст и росто-весовые показатели женщин обеих групп

Показатель	Группа I (n=127)					Группа II (n=127)				
	Средний	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум	Средний	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум
Возраст (лет)	29,7	24,6–33,2	29,0	18,0	45,0	28,3	22,5–32,2	27,0	16	38
Рост (м)	1,66	1,62–1,69	1,67	1,50	1,79	1,64	1,56–1,72	1,66	1,54	1,76
Вес (кг)	61,5	52,5–79,1	60,0	46,0	103,0	59,3	56,4–76,8	59,0	48,0	89,4
ИМТ (кг/м ²)	22,2	19,0–29,4	21,1	17,5	32,6	23,2	21,5–23,8	22,3	17,5	30,6

Примечание: $p > 0,05$.

Общий осмотр

Обратившиеся женщины были правильного телосложения. Показатели артериального давления у женщин группы I составили для систолического АД 104,2 мм рт. ст. (95% ДИ: 101,8–134,6; медиана 121; от 89 до 144), для диастолического АД – 62,1 мм рт.ст. (95% ДИ: 56,6–78,4; медиана 67; от 57 до 86) (таблица 5.4).

Показатели для систолического АД у женщин группы II в среднем составили 107,4 мм рт. ст. (95% ДИ: 106,3–135,4; медиана 119; от 86 до 137),

для диастолического АД – 63,5 мм рт. ст. (95% ДИ: 57,5–82,4; медиана 60; от 54 до 89).

Достоверных различий в показателях артериального давления у женщин обеих групп выявлено не было ($p>0,05$).

Таблица 5.4

**Средние показатели АД во II фазу менструального цикла
у женщин до начала лечения**

Показатель	I группа (n=127)					II группа (n=127)				
	Средний	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум	Средний	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум
Систолическое АД (мм.рт.ст.)	104,2	101,8–134,6	121	89	144	107,4	106,3–135,4	119	86	137
Диастолическое АД (мм.рт.ст.)	62,1	56,6–78,4	67	57	86	63,5	57,5–82,4	60	54	89

Подавляющее большинство женщин обеих групп не употребляли алкоголь и не курили (таблица 5.5).

Таблица 5.5

Употребление алкоголя и курение

Показатели	I группа		II группа	
	Число	Процент	Число	Процент
Не употребляют алкоголь	127	100%	124	97,6%
Не курят	106	83,5%	115	90,6%

Примечание: $p>0,05$.

Контрацептивный и семейный анамнез

Различные методы контрацепции ранее использовали 182 (71,7%) женщины, из них внутриматочные спирали применяли 23 (9,1%) пациенток, 27 (10,6%) женщин принимали низко- и микродозированные гормональные пероральные контрацептивы и прекратили их прием более 6 месяцев назад. С целью контрацепции также применялись барьерные методы контрацепции - презервативы (71/28,0%) и естественные методы: прерванный половой акт – 42 (16,5%), ритмический метод – 19 (7,5%) пациенток (таблица 5.6).

Таким образом, женщины с ПМС в течение 6 месяцев не использовали гормональные методы контрацепции, а 72 (28,3%) не применяли контрацептивы вообще.

Применение контрацептивов женщинами групп I и II

Виды контрацепции	I группа (n=127)		II группа (n=127)		Всего (n=254)	
	n	%	n	%	n	%
Барьерные методы	41	32,3	30	23,6	71	28,0
Естественные методы:	26	20,5	35	27,6	61	24,0
Прерванный половой акт	18	14,2	24	18,9	42	16,5
Ритмический	8	6,3	11	8,7	19	7,5
Гормональные средства (КОК)	12	9,4	15	11,8	27	10,6
ВМС	13	10,2	10	7,9	23	9,1
Всего используют контрацепцию	92	72,4	90	70,9	182	71,7
Не используют контрацепцию	35	27,6	37	29,1	72	28,3

Примечание: $p > 0,05$ статистически значимые различия.

По результатам анализа семейного анамнеза было выявлено, что большинство женщин, обратившихся на прием, не состояли в браке – 149 (58,7%) и 105 (41,3%) были замужем.

5.5. Эффективность и приемлемость лечения предменструального синдрома растительным препаратом, содержащим 40 мг сухого экстракта плодов прутняка обыкновенного

В группу I было рандомизировано 127 женщин с ПМС, которые получили информацию об участии в исследовании и подписали информированное согласие.

Изучение репродуктивного здоровья женщин включало сбор сведений о возрасте менархе, особенностях становления менструального цикла, его характеристиках, паритете.

Менструальная функция женщин группы I

К началу обследования у всех женщин I-й группы был регулярный менструальный цикл, длительность которого составила от 22 до 35 дней.

Анализ становления менструальной функции показал, что у 125 (98,4%) женщин I группы менархе наступило своевременно, в возрасте 11–14 лет (таблица 5.7).

Таблица 5.7

Возраст менархе женщин группы I

Возраст менархе, лет	I группа (n=127)	
	n	%
До 10	0	0
11–12	12	9,4%
13–14	113	89%
15 и старше	2	1,6%
Всего	127	

Позднее начало менструаций имело место у 2 женщин (1,6%). Средний возраст менархе у женщин был $13,7 \pm 1,3$ лет.

Менструальная функция установилась сразу у 84 (66,1%) пациенток, через 1–2 года - у 31 (24,4%). Через 3 года регулярным менструальный цикл стал у всех обследованных и включенных в группу наблюдения женщин. Средняя продолжительность менструального цикла в I группе составляла $27,3 \pm 1,5$ дней, а средняя продолжительность менструального кровотечения – $5,8 \pm 1,4$ дней. У 93 (73,2%) пациенток менструация была умеренной, у 23 (18,1%) - обильной и у 11 (8,7%) - скудной. Болезненными менструации были у 54 (42,5%) женщин. Данные о становлении и характере менструальной функции представлены в таблице 5.8.

Таблица 5.8

Особенности менструальной функции у женщин группы I

	Группа I (n=127)	
Продолжительность м. ц. (дней)	$27,3 \pm 1,5$	
Продолжительность кровотечения (дней)	$5,8 \pm 1,4$	
Менструации установились	n	%
с менархе	84	66,1
через 1–2 года	31	24,4
через 3 года	12	9,4
Менструации обильные	23	18,1
умеренные	93	73,2
скудные	11	8,7
болезненные	54	42,5

Репродуктивный анамнез

У 127 женщин, находившихся под наблюдением, ранее было 111 беременностей, из которых 69 закончились родами (67 – самопроизвольными; 2 – оперативными, путем операции кесарево сечение) (таблица 5.9).

Таблица 5.9

Количество и исходы беременностей

Исходы беременностей	Группа I	
	n	%
Беременности, из них:	111	100
Роды	69	62,2
самопроизвольные	67	60,4
оперативные	2	1,8
Аборты, из них		
по желанию	39	35,1
самопроизвольные	3	2,7

Закончились искусственным прерыванием по желанию женщины в сроке до 12 недель 39 беременностей; 3 - самопроизвольными выкидышами в сроки 6-9 недель.

Распространенность экстрагенитальной патологии у женщин группы I

На одну женщину группы I приходилось в среднем 0,85 ранее перенесенных экстрагенитальных заболеваний и 1,24 – инфекционных. Из хронических заболеваний наиболее часто отмечались хронический гастрит – у 26 (20,5%), вегето-сосудистая дистония – у 17 (13,4%), заболевания мочевыделительной системы – у 19 (14,9%), хронический тонзиллит – у 11 (8,7%), миопия – у 9 (7,1%) пациенток (таблица 5.10).

Таблица 5.10

Экстрагенитальная патология, выявленная у обследованных женщин группы I

Заболевание	Группа I (n=127)	
	n	%
Болезни органов дыхания, в том числе:		
хронический бронхит	2	1,6
Болезни органов пищеварения, в том числе:		
хронический гастрит	26	20,5
язвенная болезнь желудка		
хронический холецистит	6	4,7
Болезни системы кровообращения, в том числе:		

пороки сердца	3	2,4
Болезни уха, горла, носа, в том числе:		
хронический отит	2	1,6
хронический тонзиллит	11	8,7
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунные механизмы, в том числе:		
анемия	5	3,9
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушение обмена веществ	3	2,4
Болезни нервной системы, в том числе:		
конституционально приобретенная вегето- сосудистая дистония	17	13,4
Болезни мочевыделительной системы, в том числе:		
хронический цистит	12	9,4
хронический пиелонефрит	7	5,5
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействий внешних причин, в том числе:		
сотрясение головного мозга	1	0,8
перелом костей	2	1,6
Болезни глаза и его придаточного аппарата, в том числе:		
миопия средней и высокой степени	9	7,1
ангиопатия сетчатки	2	1,6
Общее количество соматических заболеваний	108	
Число заболеваний на 1 женщину	0,85	
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни, в том числе:		
корь	29	22,8
ветряная оспа	63	49,6
краснуха	31	24,4
эпидемиологический паротит	18	14,2
частые ОРЗ, ОРВИ (более 4 раза в год)	7	5,5
рецидивирующий герпес	9	7,1
Общее количество инфекционных заболеваний	157	
Количество инфекционных заболеваний на одну женщину	1,24	

Оперативные вмешательства ранее были у 19 женщин группы I: 11 (8,7%) – аппендэктомия, 5 (3,9%) – тонзилэктомия, 2 (1,6%) – резекция яичника (таблица 5.11).

Таблица 5.11

Перенесенные женщинами группы I оперативные вмешательства

Операции	Группа I (n=127)	
	n	%
Тонзиллэктомия	5	3,9
Аппендэктомия	11	8,7
Губэктомия	–	
Склеропластика	1	0,8
Резекция яичника	2	1,6
Всего	19	

Распространенность гинекологической патологии у женщин группы I

Всего в анамнезе у обследованных женщин было 138 гинекологических заболеваний, при этом в среднем на одну женщину I группы приходилось 1,09 различного характера патологических состояний. В структуре заболеваемости преобладали дисменорея – у 54 (42,5%), вульвовагиниты – у 31 (24,4%) и хронические цервициты – у 19 (15,0%) женщин (таблица 5.12).

Таблица 5.12

Ранее выявленные гинекологические заболевания

Заболевание	Группа I (n=127)	
	n	%
Дисменорея	54	42,5
Вульвовагинит	31	24,4
Хронический цервицит	19	15,0
Миома матки	2	1,6
Нарушение менструального цикла	3	2,4
Эрозированный эктропион	3	2,4
Хронический сальпингофорит	9	7,1
Киста яичника	4	3,1
Хронический эндометрит	1	0,8
Остроконечные кондиломы	8	6,3
Общее количество заболеваний	138	
Число гинекологических заболеваний на одну женщину	1,09	

5.6. Результаты анализа клинических и инструментальных методов обследования женщин группы I, проведенных до назначения лечения с целью выявления факторов риска развития ПМС

Гинекологическое обследование

Исследование органов малого таза было проведено 127 пациенткам. При осмотре наружных половых органов анатомической патологии не было выявлено ни у одной из обследованных. Оволосение по женскому типу было у 119 женщин (93,7%); по смешанному типу - у 8 (6,3%). При осмотре у 8 (6,3%) пациенток были обнаружены остроконечные кондиломы на слизистой

оболочке половых губ, во входе во влагалище. Явления вульвовагинита выявлены у 6 (4,7%) пациенток (таблица 5.12).

При проведении влагалищного исследования цилиндрическая форма шейки матки была выявлена у 120 (94,5%). У 7 (5,5%) пациенток форма шейки матки была конической. У 5 (3,9%) пациенток была выявлена рубцовая деформация шейки матки как результат разрывов в родах, у 3 (2,4%) – эрозированный эктропион. У 2 (1,6%) женщин отмечалась гипертрофия шейки матки.

Эхографическое исследование органов малого таза

Эхографическое исследование органов малого таза проводилось на 5–7 день менструального цикла с использованием аппарата Acuson Antares фирмы Siemens (Германия), работающего в реальном масштабе времени. Исследование было проведено всем 127 женщинам.

При оценке полученных данных эхографического исследования (таблица 5.13) мы пользовались нормами, разработанными коллективом сотрудников отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБУ «НЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий – профессор Гус А.И.).

Средние размеры длины матки у женщин I группы составили 4,5 см (95% ДИ: 4,0–5,3, медиана 5,0; от 3,2 до 6,8); ширины – 3,7 см (95% ДИ: 3,4–4,6; медиана 4,2; от 2,3 до 5,1); толщины – 3,9 см (95% ДИ: 3,4–5,4; медиана 4,6; от 3,1 до 5,8). Увеличение размеров матки было отмечено у 2 (1,6%) женщин за счет миоматозных узлов различной локализации небольших размеров (до 3 см), не деформирующих полость матки.

Анализ данных исследования толщины эндометрия показал, что М-эхо в первой фазе менструального цикла в среднем составило 0,6 см (95% ДИ: 0,5–0,7; медиана 0,5; от 0,4 до 0,8). Явления эндометрита, характеризующегося наличием неоднородной структуры эндометрия с

гиперэхогенными включениями, были выявлены у 1 (0,8%) женщины, что было расценено как клинически незначимое состояние.

При оценке размеров яичников были получены следующие данные. Размеры правого яичника: длина – 3,1 см (95% ДИ: 2,9–3,7; медиана 3,1; от 2,5 до 5,6); ширина – 2,1 см (95% ДИ: 1,9–2,2; медиана 2,1; от 1,5 до 3,3); толщина – 2,6 см (95% ДИ: 2,2–3,3; медиана 2,4; от 1,7 до 4,4). Размеры левого яичника: длина – 3,0 см в среднем (95% ДИ: 2,8–3,4; медиана 3,2; от 2,1 до 4,4); ширина – 2,1 см (95% ДИ: 2,0–2,7; медиана 2,2; от 1,3 до 2,8); толщина – 2,4 см (95% ДИ: 2,2–2,7; медиана 2,5; от 1,4 до 3,5).

Признаки хронического воспаления яичников без явлений обострения процесса, по данным УЗИ, были выявлены у 6 (4,7%) женщин I группы.

Кисты яичников диагностированы у 4 (3,1%) пациенток. По данным ультразвуковой картины они были расценены как кисты желтого тела и требовали проведения динамического наблюдения. Их размеры в среднем составили 1,6 см (95% ДИ: 1,4–2,1; медиана 1,8; от 1,2 до 2,3); 1,6 см (95% ДИ: 1,2–2,2; медиана 1,4; от 1,1 до 2,4); 1,7 см (95% ДИ 1,4–2,2; медиана 1,6; от 1,2 до 2,4), что было расценено как клинически незначимое.

Таблица 5.13

Результаты эхографического обследования органов малого таза женщин группы I

Данные УЗИ	I группа (n=127)				
	Средний показатель	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум
Размеры матки					
Длина	4,5	4,0–5,3	5,0	3,2	6,8
Толщина	3,9	3,4 – 5,4	4,6	3,1	5,8
Ширина	3,7	3,4 – 4,6	4,2	2,3	5,1
Размеры правого яичника					
Длина	3,1	2,9 – 3,7	3,1	2,5	5,6
Ширина	2,1	1,9 – 2,2	2,1	1,5	3,3
Толщина	2,6	2,2 – 3,3	2,4	1,7	4,4
Размеры левого яичника					
Длина	3,0	2,8 – 3,4	3,2	2,1	4,4
Ширина	2,1	2,0 – 2,7	2,2	1,3	2,8
Толщина	2,4	2,2 – 2,7	2,5	1,4	3,5

Явления хронического эндометрита, характеризующегося наличием неоднородной структуры эндометрия с наличием гиперэхогенных включений, выявлены у 1 женщины (0,8%) (таблица 5.14).

Таблица 5.14

Изменения, выявленные при эхографическом обследовании женщин группы I

Данные УЗИ	I группа (n=127)
Хронический сальпингоофорит	6
Спаечный процесс в малом тазу	4
Миома матки	2
из них миома матки более 3 см	0
Гипоплазия матки	2
Хронический эндометрит	1
Кисты яичников	4

Обследование молочных желез

Всем женщинам при первичном осмотре в положении стоя и лёжа были проведены осмотр, пальпаторное исследование молочных желёз и регионарных лимфатических узлов (исследование проводилась по описанной в главе 2 методике).

При осмотре молочных желез было выявлено, что у всех пациенток железы развиты правильно. Соски и ореолы визуально не изменены, выделений из сосков нет. При пальпаторном исследовании железистая ткань соответствует дню менструального цикла, зернистая, узловые образования не определяются у 125 женщин. У 2 пациенток было обнаружено незначительное уплотнение ткани молочной железы и болезненность при пальпации.

Всем женщинам было проведено ультразвуковое исследование молочных желез на аппарате BKMedical (Дания) линейным датчиком, а 32 женщинам и рентгенологическое обследование на аппарате Athena (Fishner Imaging). Исследования проводились в первую фазу менструального цикла. У 125 женщин по данным УЗИ органическая патология молочных желез отсутствовала. Двум пациенткам по данным УЗИ и при последующем

рентгенологическом обследовании был установлен диагноз фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ). Они были направлены на консультацию к маммологу, и после подтверждения диагноза обе пациентки были исключены из группы наблюдения, при этом у одной из них была диагностирована узловатая форма фиброзно-кистозной болезни молочных желез.

Обследование почек

Эхографическое исследование почек проводилось в случае выявления или указания на ранее диагностированную патологию почек на аппарате Aloka Alpha 10 (Япония), т.е. по показаниям: хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, жалобы на наличие отеков, боли или учащенное мочеиспускание – и было проведено 34 пациенткам. При анализе результатов было выявлено, что у 8 из них почки были нормальных размеров, контуры ровные, чашечно-лоханочные системы не изменены, не расширены. У 1 (0,8%) пациентки было обнаружено расширение и деформация чашечно-лоханочной системы – эти изменения были расценены как характерные для хронического пиелонефрита, у 1 (0,8%) - определялись конкременты в почках - женщины направлены на консультацию уролога, им установлен диагноз «мочекаменная болезнь». У одной женщины был обнаружен нефроптоз без клинических проявлений. В связи с наличием хронической патологии почек 2 женщины исключены из группы наблюдения.

Оценка показателей лабораторных методов исследования, проведенных для изучения факторов риска ПМС

Для оценки общего состояния здоровья женщин, страдающих ПМС, проведено обследование клинических параметров крови. По результатам обследований, выявлена анемия у 9 (7,1%) женщин, при этом минимальный уровень гемоглобина составил 98 г/л, снижено количество эритроцитов до $3,6 \times 10^{12}$ /л. Количество лейкоцитов, тромбоцитов соответствовало клинической норме (таблица 5.15).

Результаты клинического исследования крови пациенток группы I (n=127)

Показатель	Средний	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум
Гемоглобин (115–160 г/л)	122	105–131	119	98	135
Лейкоциты ($3,5-9,5 \times 10^9/\text{л}$)	5,2	4,9–6,8	5,8	4,2	9,1
Эритроциты ($3,5 \times 10^{12}/\text{л}$)	4,5	4,1–5,2	4,5	3,6	5,8
Тромбоциты ($180-400 \times 10^9/\text{л}$)	292,6	284,2–322,3	303,0	180,4	349,8

Примечание: $p > 0,05$.

Основные оцениваемые показатели клинического анализа крови у женщин не отличались от популяционных.

Оценка функции гипофизарно-яичниковой и тиреоидной систем

Концентрация эстрадиола определялась у 127 пациенток в I и II фазы менструального цикла. Средний уровень эстрадиола в I фазу менструального цикла у женщин I группы (n=127) составил 198,4 пмоль/л (95% ДИ: 223,4–297,6; медиана 258,5; от 162,5 до 348,9) при норме 150–450 пмоль/л ($p > 0,05$).

Обратило на себя внимание то, что уровень эстрадиола в I фазу менструального цикла соответствовал нормативным показателям, характерным для женщин с нормальным менструальным циклом. Во II фазу менструального цикла отмечена тенденция к повышению показателей среднего уровня эстрадиола, который составил 784,9 пмоль/л (95% ДИ: 538,7–819,2; медиана 664,3; от 362,5 до 873,6) при норме 280–740 пмоль/л ($p > 0,05$) (таблица 5.16).

Таблица 5.16

Средний уровень эстрадиола в I и II фазы менструального цикла в группе I

I фаза м.ц. (норма – 150–450 пмоль/л)					II фаза м.ц. (норма – 280–740 пмоль/л)				
Средний уровень	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум	Средний уровень	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум
198,4	223,4–297,6	258,5	162,5	348,9	784,9	538,7–819,2	664,3	362,5	873,6

Определение концентрации прогестерона в сыворотке крови проводилось дважды: в раннюю фолликулярную (2–5-й дни) и в лютеиновую фазы менструального цикла.

Средний уровень прогестерона в I фазу составил 1,8 нмоль/л (95% ДИ: 0,4–2,0; медиана 1,7; от 1,6 до 2,2). На 21–25-й дни менструального цикла средний уровень прогестерона в сыворотке крови был 38,4 нмоль/л (95% ДИ: 28,3–47,6; медиана 41,3; от 18,1 до 52,4), что соответствовало нормативным показателям соответствующей возрастной группы (таблица 5.17).

Таблица 5.17

Содержание прогестерона в сыворотке крови (n=127)

I фаза м.ц. (норма – 1,8–2,2 нмоль/л)					II фаза м.ц. (норма – 9–83 нмоль/л)				
Средний уровень	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум	Средний уровень	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум
1,8	0,4–2,0	1,7	1,6	2,2	38,4	28,3–47,6	41,3	18,1	52,4

Примечание: $p > 0,05$.

При этом у 23 женщин группы I было отмечено снижение концентрации прогестерона во II фазу цикла.

Функция гипофиза изучена по показателям концентрации ФСГ, ЛГ и пролактина в I и II фазу менструального цикла (таблица 5.18). В I фазу менструального цикла средняя концентрация ФСГ у женщин I группы составила 6,4 МЕ/л (95% ДИ: 3,9–7,2; медиана 6,2; от 3,5 до 7,8) при норме 3,0–8,0 МЕ/л, во II фазу – 4,9 МЕ/л (95% ДИ: 2,8–6,4; медиана 4,7; от 3,2 до 6,5). Средняя концентрация ЛГ в I фазу менструального цикла составила 7,3 МЕ/л (95% ДИ: 3,1–8,0; медиана 6,4; от 2,9 до 8,6), во II фазу – 6,9 МЕ/л (95% ДИ: 3,2–7,1; медиана 6,1; от 3,1 до 7,2).

Таблица 5.18

Уровни ФСГ, ЛГ и пролактина у пациенток группы I (n=127)

I фаза менструального цикла (3–5-й дни)					II фаза менструального цикла				
Средний уровень	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум	Средний уровень	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум
ФСГ (норма – 3,0–8,0 МЕ/л)					ФСГ (норма – 3,0–8,0 МЕ/л)				
6,4	3,9-7,2	6,2	3,5	7,8	4,9	2,8-6,4	4,7	3,2	6,5
ЛГ (норма – 3,0–10,0 МЕ/л)					ЛГ (норма – 3,0–10,0 МЕ/л)				
7,3	3,1-8,0	6,4	2,9	8,6	6,9	3,2-7,1	6,1	3,1	7,2
Пролактин (норма – 120–500 МЕ/л)					Пролактин (норма – 120–500 МЕ/л)				
314,5	209,3-394,2	294	145	396	387,9	259,6-437,3	376,8	197,3	469,5

Примечание: $p > 0,05$.

Концентрация пролактина в крови в I фазу менструального цикла составляла 314,5 мМЕ/л (95% ДИ: 209,3–394,2; медиана 294; от 145 до 396), во II фазу уровень пролактина составил 387,9 мМЕ/л (95% ДИ: 259,6–437,3; медиана 376,8; от 197,3 до 469,5).

По результатам анализов, изменения уровней гормонов, характеризующих функцию гипофизарной системы, у пациенток I группы, выявлено не было.

Функция гипофизарно-тиреоидной системы оценивалась по определению содержания ТТГ в I фазу менструального цикла, а также свободных фракций T_3 и T_4 . Средние показатели ТТГ в сыворотке крови составили 2,3 мМЕ/л (95% ДИ: 1,3–2,9; медиана 2,5: от 1,0 до 3,1 мМЕ/л), средние показатели свободной фракции T_3 – 6,5 пмоль/л (95% ДИ: 5,8–6,7; медиана 6,2: от 4,6 до 7,6 пмоль/л), средние показатели свободной фракции T_4 – 15,6 пмоль/л (95% ДИ: 12–17,4; медиана 14,7: от 8,1 до 17,8). Данные о содержании ТТГ, свободных фракций T_3 , T_4 в сыворотке крови у женщин I группы представлены в таблице 5.19.

Таблица 5.19

Средние уровни гормонов щитовидной железы у женщин группы I (n=127)

Показатель	I группа (n=127)				
	Средний уровень	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум
ТТГ (1,0–3,0 мМЕ/л)	2,3	1,3–2,9	2,5	1,0	3,1
T_3 св. (4,4–9,3 пмоль/л)	6,5	5,8–6,7	6,2	4,6	7,6
T_4 св. (10–25 пмоль/л)	15,6	12–17,4	14,7	8,1	17,8

Примечание: $p > 0,05$.

Средние уровни гормонов щитовидной железы не превышали нормативных значений у 126 женщин, у одной женщины выявлен гипотиреоз. После оценки показателей она была исключена из исследования и направлена на консультацию специалиста.

Оценка биохимических показателей сыворотки крови женщин группы I

Исследование биохимических параметров проводилось натощак на 5–7-й день менструального цикла. При оценке функциональной активности печени (таблица 5.20) было выявлено, что средняя концентрация АЛТ в

крови составила 11,4 МЕ (95% ДИ: 7,3–15,4; медиана 9,8; минимальные и максимальные значения 6,1 и 28 соответственно) при норме АЛТ в крови 0–40 МЕ. Средняя концентрация АСТ – 15,6 МЕ (95% ДИ: 11–27; медиана 17,3; минимальные и максимальные значения - 8 и 37, соответственно) при норме АСТ в крови 5–40 МЕ. Средняя концентрация щелочной фосфатазы в крови – 98,7 ЕД/л (95% ДИ: 51,3–122,1; медиана 84,2; минимальные и максимальные значения - 39,3 и 108 соответственно) при норме ЩФ в крови 30–120 МЕ. Таким образом, нарушения функциональной активности печени обнаружены не были.

Таблица 5.20

Результаты биохимического исследования сыворотки крови пациенток группы I

Показатель	I группа (n=127)					
	Показатель/норма	Средний уровень	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум
АЛТ (0–40 МЕ)		11,4	7,3–15,4	9,8	6,1	28
АСТ (0–40 МЕ)		15,6	11–27	17,3	8	37
ЩФ (30–120 Ед/л)		98,7	51,3–122,1	84,2	39,3	108
Билирубин (3,4–21,0 мкмоль/л)		11,34	4,2–17,6	14,2	3,9	18,6
Глюкоза (3,9–6,4)		4,59	4,1–6,1	5,5	3,30	6,60
Креатинин (53,0–97,0 мкмоль/л)		63,67	56,2–83,4	62,50	37,50	92,9
Мочевина (2,5–6,4)		3,8	3,1–5,9	3,60	2,8	6,10
Натрий (134–145)		140,38	136,8–141,4	139,20	135	144
Калий (3,5–5,10)		4,61	3,7–4,8	4,56	3,55	5,0
Магний (0,66–1,0 мкмоль/л)		0,68	0,58–0,71	0,69	0,54	0,76
Хлориды (96–110 ммоль/л)		104,3	98–106,5	99,3	96,6	107,2

Примечание: p>0,05.

При оценке биохимических показателей сыворотки крови не было выявлено статистически значимых отклонений от популяционной нормы. Тенденция к снижению уровня магния наблюдалась у большинства обследованных пациенток.

Оценка показателей системы гемостаза

Для оценки системы гемостаза у 127 пациенток определялся уровень фибриногена ПИ, r+k, та, ИТП, агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном. Средний уровень фибриногена составил 2,64 г/л (95% ДИ: 2,3–3,1; медиана 2,7, от 2,1 до 4,0 г/л). Средний показатель ПТИ составил 101% (95% ДИ: 94–

109; медиана 101, от 86 до 114). В целом, уровень фибриногена, протромбинового индекса, хронометрической (r+k) и структурной (ma, ИТП) коагуляции, а также агрегационная активность тромбоцитов с использованием стимулятора АДФ 10x-3 М и коллагена, достоверно не отличались от нормативных показателей (таблица 5.21).

Таблица 5.21

Показатели системы гемостаза у женщин I группы (n=127)

Показатель	I группа (n=127)				
	Средний	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум
Фибриноген (1,8–6,0г/л)	2,64	2,3–3,1	2,7	2,1	4,0
ПТИ (100–125 %)	101	94–109	101	86	114
R + k (19–27мм)	24,9	22–25	24,1	18	26
ma (40–52мм)	42	41–46	44	40	49
ИТП (6–12 ус.ед)	8,3	6,8–11	9,1	7,4	11,6
Агрегация тромбоцитов с АДФ (50–70 %)	62,7	54–65	62,4	52	67
Коллаген-агрегация (30–50 %)	42,5	34–46	44	30	50

Примечание: p>0,05.

Консультации специалистов

Консультация уролога предложена 9 женщинам, у которых был выявлен хронический пиелонефрит и мочекаменная болезнь или жалобы на дизурические явления в анамнезе. Проведено обследование, включающее исследование мочи, экскреторной функции почек. В связи с наличием хронических заболеваний мочевой системы две пациентки были исключены из исследования, им были даны рекомендации по дальнейшему лечению.

Консультация маммолога

Женщины, у которых в результате обследования были обнаружены изменения в молочных железах (фиброзно-кистозная болезнь, мастопатия) были направлены на консультацию маммолога, одной из них проведена пункционная биопсия молочной железы и цитологическое исследование. Две пациентки исключены из исследования и находятся под наблюдением специалиста. Всего консультация маммолога проведена 6 женщинам группы I.

Консультация психоневролога

Консультация психоневролога была проведена 34 пациенткам, у которых в предменструальном периоде отмечалось выраженное снижение настроения, проявления раздражительности, эмоциональной лабильности, плаксивость, повышенная утомляемость, конфликтность на уровне психологических реакций. Эти изменения были расценены как проявления предменструального синдрома, а не были проявлениями психических заболеваний.

Таким образом, выявленная в результате проведенного перед назначением лечения скринингового обследования, экстрагенитальная и гинекологическая патология не позволила 5 женщинам продолжить наблюдение и лечение в рамках проводимого клинического исследования. Этим женщинам были даны рекомендации по дальнейшему обследованию и лечению. Кроме того, одна пациентка прекратила участие в исследовании по независящей от состояния здоровья причине.

Распределение пациенток по группам представлено в приложении 13.

5.7. Клиническая оценка эффективности и приемлемости лечения предменструального синдрома препаратом сухого экстракта плодов прутняка обыкновенного

Из 127 пациенток с подтвержденным диагнозом ПМС, после проведенного обследования, оценки критериев включения/исключения, предварительного анализа дневников, лечение было назначено 121 женщине, и не имеющей противопоказаний к лечению.

Пациентки группы I получали препарат, содержащий 40 мг сухого экстракта плодов прутняка обыкновенного в таблетках: по 1 таблетке утром за 20 минут до завтрака в течение 6 месяцев.

Основная оценка эффективности лечения женщин I группы проводилась по данным ПМС-дневников и уменьшению количества тяжелых проявлений ПМС.

Наиболее частыми симптомами ПМС до лечения были внутреннее напряжение и раздражительность, которые присутствовали у 90 (74,4 %) женщин, изменение аппетита – у 85 (70,2%), масталгия и мастодиния – у 81

(66,9%), агрессивность и повышенная конфликтность – у 77 (63,6%), а также депрессия и боли различной локализации – у 72 (59,5%) (таблица 5.22).

Таблица 5.22

Частота тяжелых проявлений ПМС у женщин группы I в динамике лечения

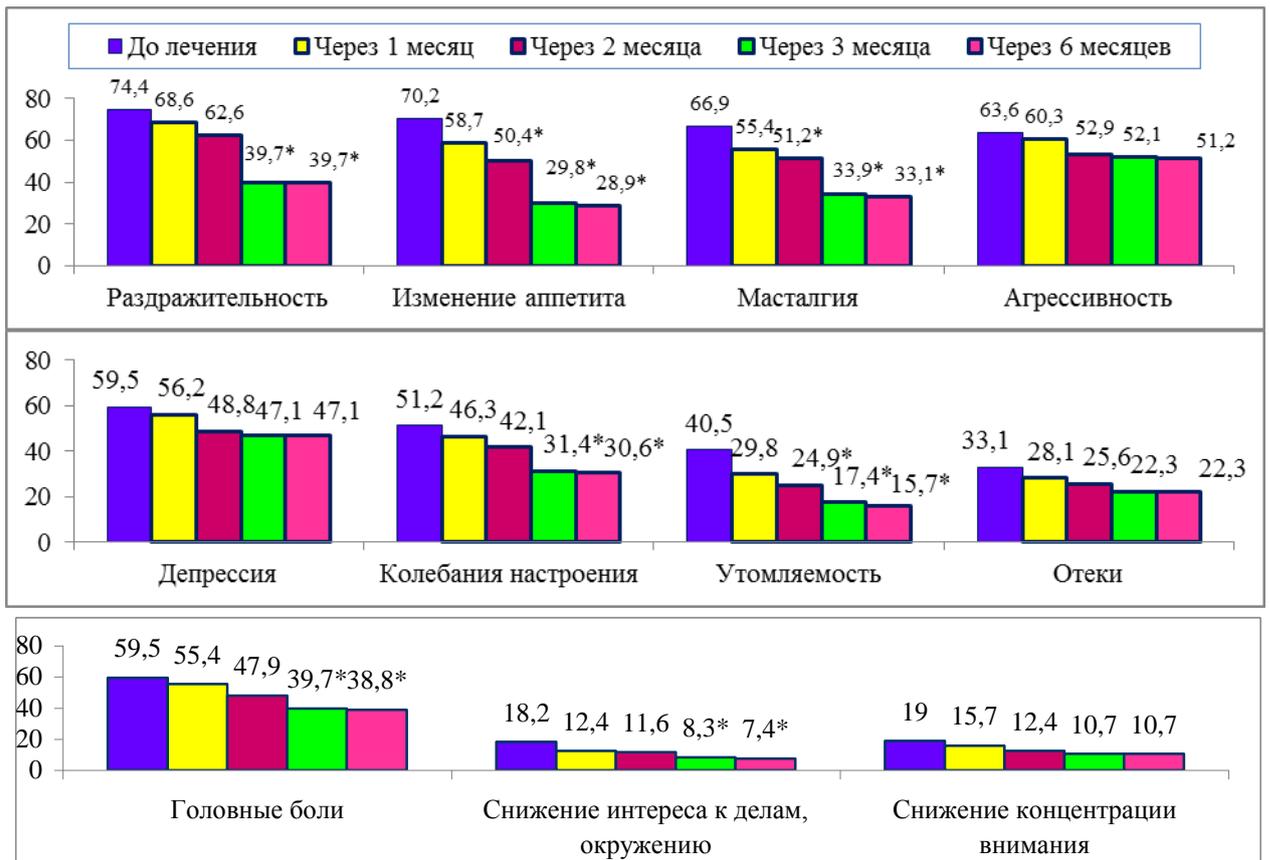
Основные проявления ПМС		До лечения n=121	Через 1 месяц n= 121	Через 2 месяца n= 121	Через 3 месяца n= 121	Через 6 месяцев n= 121
Внутреннее напряжение/ раздражительность / боязливость	n	90	83	76	48	48
	%	74,4	68,6	62,6 0,0518	39,7*	39,7*
Изменение аппетита / желание сладкого/ соленого	n	85	71	61	36	35
	%	70,2	58,7 0,0594	50,4*	29,8*	28,9*
Боли /напряжение и чувство тяжести в молочных железах	n	81	67	61	41	40
	%	66,9	55,4 0,0642	51,2*	33,9*	33,1*
Раздражение/ярость/агрессивность/споры в семье, друзьями, коллегами	n	77	73	64	63	62
	%	63,6	60,3	52,9 0,0895	52,1 0,0677	51,2 0,0505
Депрессивное настроение/ печаль/чувство безысходности	n	72	68	59	57	57
	%	59,5	56,2	48,8	47,1	47,1 0,0526
Колебания настроения/ печаль/ плаксивость/повышенная чувствительность к критике, обидчивость	n	62	56	51	38	37
	%	51,2	46,3	42,1	31,4*	30,6*
Повышенная утомляемость/ слабость/отсутствие энергии	n	49	36	29	21	19
	%	40,5	29,8 0,0794	24,9*	17,4*	15,7*
Вздутие живота/отечность лица, рук, ног/прибавка веса	n	40	34	31	27	27
	%	33,1	28,1	25,6	22,3 0,0611	22,3 0,0611
Головные боли/ боли в спине/боли внизу живота	n	72	67	58	48	47
	%	59,5	55,4	49,7 0,0704	39,7*	38,8*
Пониженный интерес к обычным делам (работе, хобби, школе/ пониженный интерес к мужу/ друзьям/семье)	n	22	15	14	10	9
	%	18,2	12,4	11,6	8,3*	7,4*
Субъективное ощущение затрудненности концентрации внимания/ невозможность сосредоточиться	n	23	19	15	13	13
	%	19,0	15,7	12,4	10,7 0,0702	10,7 0,0702
Общее количество симптомов		673	589	519	402	394
Количество симптомов на 1 женщину		5,6	4,9	4,3	3,3	3,3

Примечание: * p<0,05.

На фоне проводимой терапии произошло уменьшение интенсивности основных проявлений ПМС. Через 1 месяц у 14 (11,6%) женщин значительно уменьшился аппетит во II фазу менструального цикла (p=0,0594). Через 3 месяца приема препарата у 36 (29,8%) наблюдалось изменение аппетита, как правило, в сторону его повышения, повышения потребности в сладкой пище

($p < 0,05$). Масталгия до начала лечения была у 81 (66,9%) пациенток. Через 2 месяца частота этого симптома снизилась на 16,5% (с 66,9% (81) до 50,4% (61), а через 3 месяца боли, чувство тяжести в молочных железах отмечались у 41 (33,9%) женщины. В течение 2-го и 3-го месяцев лечения произошло статистически не значимое уменьшение интенсивности психологических проявлений ПМС: если раздражительность, повышенная агрессивность и конфликтность до лечения были у 77 (63,6%), через 2 месяца у 64 (52,9%) ($p = 0,0895$), то через 3 месяца эти проявления ПМС оставались у 63 (52,1%), через 6 месяцев – у 62 (51,2%).

Внутреннее напряжение, боязливость уменьшились к 3-му месяцу лечения (до лечения наблюдались у 90 (74,4%) женщин, через 3 месяца – у 48 (39,7%) ($p < 0,05$) (рисунок 5.1).



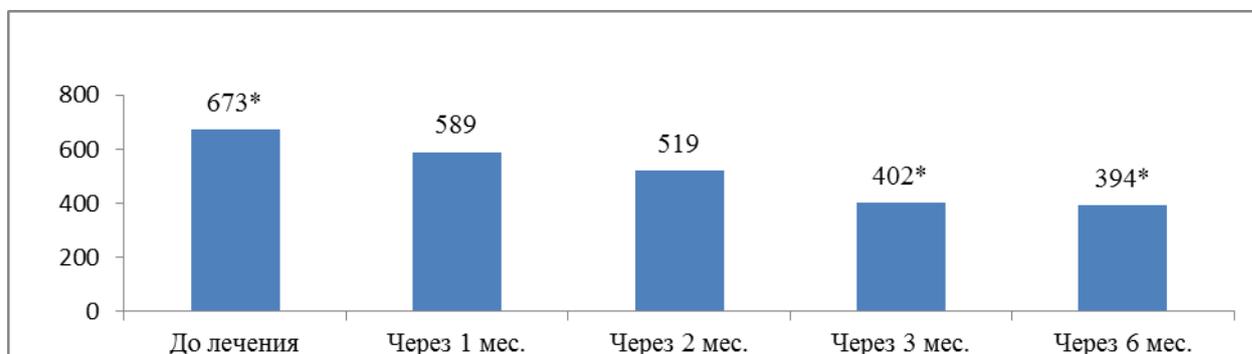
Примечание: * $p < 0,05$.

Рис. 5.1. Основные симптомы ПМС в динамике лечения у женщин I группы

При контрольном осмотре и анкетировании, проведенном через 6 месяцев лечения (по окончании периода наблюдения) не было выявлено достоверных изменений состояния женщин по сравнению с данными, полученными при анкетировании, проведенном через 3 месяца лечения (Δ цикл 0 - Δ цикл 3, Δ цикл 0 - Δ цикл 6). Среднее количество симптомов у женщин через 3 и 6 месяцев лечения составило 3,3.

Другим показателем эффективности лечения было изменение средних суммарных показателей ПМС-дневников, которое оценивалось в динамике лечения в сравнении с соответствующими показателями до лечения на основании визуальной аналоговой шкалы (Δ цикл 0 – Δ цикл 3- первая контрольная точка). Улучшением считалось, если средний суммарный показатель после 3-го цикла лечения уменьшился на 35% и более, в сравнении с исходными данными.

Суммарно до начала лечения у женщин было 673 симптома ПМС, и на одну женщину в среднем приходилось 5,6 симптомов, интенсивность которых оценивалась от 7 до 10 баллов ВАШ. Через 3 месяца лечения суммарное количество симптомов уменьшилось до 402, через 6 месяцев до 394 (рисунок 5.2), т.е., в процессе лечения произошло улучшение состояния у 58,5% женщин, и на одну женщину, в среднем, приходилось 3,3 симптомов ($p < 0,05$). Общее количество симптомов через 3 месяца у женщин группы I уменьшилось на 40,3%, через 6 месяцев – на 41,5%.



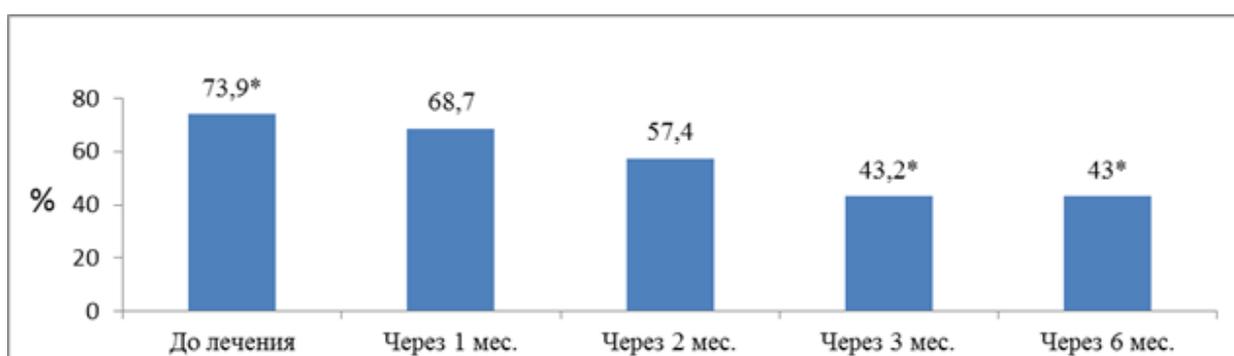
Примечание: * $p < 0,05$.

Рис. 5.2. Динамика изменения суммарного количества симптомов ПМС у женщин I группы (n=121)

Выраженность проявлений оценивалась в баллах на основании данных цифровой аналоговой шкалы. Средние суммарные показатели ПМС-дневников после 1, 2, 3 и 6-го циклов в сравнении с исходными данными представлены на рисунке 5.3. Они указывают на то, что в процессе лечения выраженность жалоб достоверно уменьшалась.

Так, средний суммарный показатель, характеризующий интенсивность проявлений ПМС за неделю до наступления менструального кровотечения, перед началом лечения (исходные данные) варьировал от 62,1 до 87,4 баллов и в среднем составил $73,9 \pm 6,7$, а после 3 цикла лечения показатель снизился до 32,1–55,7 баллов и в среднем составил $43,2 \pm 5,4$ ($p < 0,05$). Т.е. после 3-го курса терапии произошло достоверное снижение интенсивности проявлений ПМС, в среднем на 41,5 %. Клинически значимых изменений в течение 4-6-го циклов лечения по сравнению с 3-м циклом лечения отмечено не было.

На фоне терапии отмечался положительный эффект, который проявлялся в уменьшении интенсивности дисменореи. Если до лечения 54 (42,5%) женщин беспокоили боли внизу живота во время менструации, то к окончанию третьего цикла лечения более трети из них (19/35,2%) указали на уменьшение болевых ощущений или их исчезновение.



Примечание: * $p < 0,05$.

Рис. 5.3. Выраженность проявлений ПМС у женщин I группы в баллах на основании данных визуальной аналоговой шкалы (n=121)

Доля женщин, у которых через 3 месяца наступило значительное клиническое улучшение на фоне терапии, оцененное на основании данных о

количестве положительных ответов СПМН-опросников, что отражает субъективные ощущения женщин, составила 66,1% (80 женщин) ($p < 0,05$). Улучшения самочувствия не отметили 21 (17,4%) пациентка (рисунок 5.4). Через 6 месяцев от начала лечения были получены аналогичные показатели.

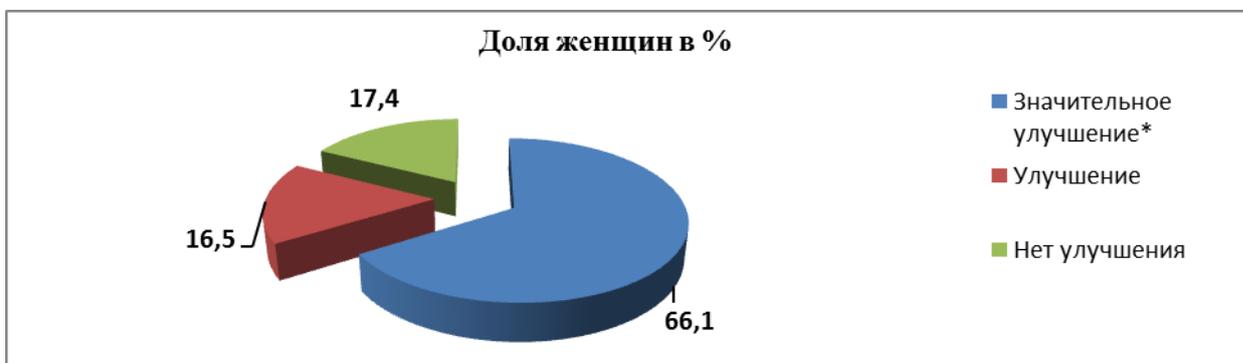


Рис. 5.4. Доля женщин I группы, у которых наступило улучшение состояния после 3 циклов лечения, рассчитанная на основе шкалы самооценки СПМН-опросника (n=121)

Оценка безопасности препарата проводилась по определению частоты и интенсивности побочных эффектов и неблагоприятных явлений (НЯ), которые возникли на фоне лечения, были связаны с приемом фитопрепарата и наблюдались у 13 из 121 пациенток (10,8%) (таблица 5.23). Несмотря на то, что в процессе динамического наблюдения общее состояние женщин на протяжении всего периода наблюдения оставалось удовлетворительным, 12 пациенток (9,9%) прекратили прием препарата. Серьезные побочные реакции в период терапии не были зарегистрированы ни у одной женщины.

Таблица 5.23

Неблагоприятные явления, возникшие во время лечения (n=121)

Пациентки, у которых оценивалась безопасность лечения	n = 121	%
Пациентки, у которых НЯ связаны с лечением	13	10,8
Пациентки с серьезными побочными реакциями	0	0
Прекратили лечение вследствие НЯ	12	9,9
гастроинтестинальные симптомы	7	5,8
кожно-аллергические реакции (зуд, покраснение)	3	2,5
головные боли	3	2,5

Детальное изучение особенностей и характера побочных эффектов и НЯ, возникших во время лечения, показало, что у 7 пациенток преобладали

различные гастро-интестинальные симптомы: боли в животе, метеоризм. Головные боли и кожно-аллергические реакции (зуд, покраснение) – по 3 случая. Степень выраженности неблагоприятных явлений в 8 случаях была незначительной или умеренной (в 5 случаях), серьезные неблагоприятные явления не наблюдались ни у одной пациентки.

5.8. Результаты рандомизированного клинического исследования по изучению качества жизни женщин с ПМС в динамике лечения фитопрепаратом на основе сухого экстракта прутняка обыкновенного

Цель исследования состояла в оценке влияния предменструального синдрома на качество жизни женщин с тяжелым и средней степени тяжести ПМС до и после лечения фитопрепаратами.

Для оценки качества жизни (КЖ) и влияния ПМС на физические и психологические аспекты жизни, пациенткам до лечения было предложено заполнить общие опросники по качеству жизни MOS SF-36.

Профиль качества жизни женщин с ПМС до начала лечения характеризовался выраженной компрессией и деформацией по следующим показателям: «ролевое физическое функционирование» (РФФ) ($36,5 \pm 28,1$), характеризующим влияние физического состояния на выполнение повседневной работы; «социальное функционирование» (СФ) ($46,6 \pm 9,5$) – определяющим насколько физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность; «ролевое эмоциональное функционирование» (РЭФ) ($50,4 \pm 31,6$) – оценивающим степень влияния психо-эмоционального статуса на выполнение обычной работы. Он имел статистически значимые различия по сравнению с аналогичными показателями здоровых женщин ($p < 0,05$) (таблица 5.24).

Показатель «боль» (Б), характеризующий интенсивность боли, «психическое здоровье» (ПЗ) - оценивающий настроение и показатель «жизнеспособность» (Ж) – характеризующий заряд сил и энергии, были

также снижены и находились, примерно, в равной степени компрессии ($51,7 \pm 16,7$, $51,6 \pm 14,4$ и $51,9 \pm 15,9$, соответственно).

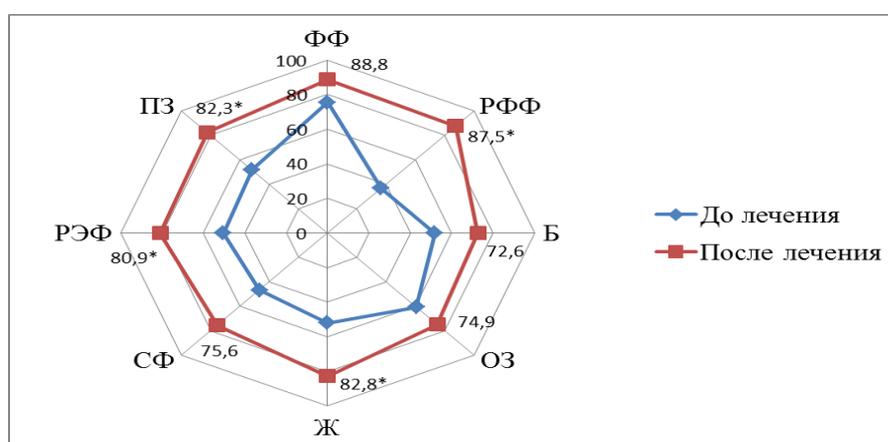
Таблица 5.24

Качество жизни женщин группы I до и после лечения

Показатели	Группа I до лечения (n=121)				Группа I после лечения (n = 121)			
	Средние показатели	Минимальные	Медиана	Максимальные	Средние показатели	Минимальные	Медиана	Максимальные
ФФ (PF)	75,5±15,5	45	80	100	88,8±5,4	80	90	100
РФФ (RF)	36,5±28,1	0	25	100	87,5±12,5*	75	75	100
Б (P)	51,7±16,7	25	50	100	72,6±11,4	51	74	100
ОЗ (GH)	60,6±11,1	42	62	97	74,9±8,5	67	77	92
Ж (V)	51,9±15,9	30	48	85	82,8±9,6*	70	85	100
СФ (SF)	46,6±9,5	38	50	63	75,6±8,2	31	63	50
РЭФ (RE)	50,4±31,6	0	34	100	80,9±18,5*	38	67	100
ПЗ (MH)	51,6±14,4	24	48	84	82,3±5,8*	76	84	100

Примечание: * $p < 0,05$.

Через 3 месяца лечения было выявлено статистически значимое уменьшение деформации показателей физической компоненты здоровья у женщин I группы: РФФ (с $36,5 \pm 28,1$ до $87,5 \pm 12,5$), Ж (с $51,9 \pm 15,9$ до $82,8 \pm 9,6$), РЭФ (с $50,4 \pm 31,6$ до $80,9 \pm 18,5$) и ПЗ (с $51,6 \pm 14,4$ до $82,3 \pm 5,8$) (рисунок 5.5), что подтверждает эффективность проведенного лечения и благоприятное действие препарата на растительной основе. Оцененные показатели не изменились к окончанию периода наблюдения (через 6 месяцев) и соответствовали данным, полученным после 3 циклов лечения.



Примечание: * $p < 0,05$.

Рис. 5.5. Профили качества жизни женщин до и после лечения

5.9. Эффективность и приемлемость комбинированного микродозированного контрацептива, содержащего 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона в режиме 24/4 при лечении предменструального синдрома

Группа II включала 127 женщин с ПМС, получивших полную информацию об участии в исследовании и подписавших информированное согласие.

Менструальная функция женщин группы II

На период обследования у всех женщин II группы был регулярный менструальный цикл, длительность которого составила от 22 до 35 дней.

Анализ становления менструальной функции показал, что у 124 (97,6%) женщин II группы менархе наступило своевременно, в возрасте 11–14 лет (таблица 5.25).

Таблица 5.25

Возраст менархе женщин группы II (n=127)

Возраст менархе	n	%
До 10 лет	2	1,6%
11–12 лет	15	11,8%
13–14 лет	109	85,8%
15 лет и старше	1	0,8%
Всего	127	

Позднее начало менструаций наблюдалось у 1 (0,8%) женщины, средний возраст менархе был $12,9 \pm 1,2$ года. Менструации у 79 (62,2%) пациенток установились сразу, через 1–2 года менструальная функция установилась у 37 (29,1%) женщин, через 3 года регулярным менструальный цикл стал у всех обследованных и включенных в группу наблюдения женщин (таблица 5.25).

Средняя продолжительность менструального цикла у пациенток группы II была $28,1 \pm 1,3$ дней, средняя продолжительность менструального

кровотечения – $5,9 \pm 1,3$ дней. Менструация была умеренной у 103 (81,1%) женщин, обильной – у 13 (10,2%) женщин, скудной – у 11 (8,7%). Болезненными менструации были у 59 (48,4%) женщин группы II.

Таблица 5.26

Особенности менструальной функции у женщин группы II

	Группа II (n=127)	
Продолжительность м.ц. (дней)	28,1±1,3	
Продолжительность кровотечения (дней)	5,9±1,3	
Менструации установились	n	%
с менархе	79	62,2
через 1–2 года	37	29,1
через 3 года	11	8,7
Менструации обильные	13	10,2
умеренные	103	81,1
скудные	11	8,1
болезненные	59	48,4

При анализе менструальной функции не было выявлено особенностей в продолжительности менструального цикла, длительности и интенсивности менструального кровотечения (таблица 5.26).

Репродуктивный анамнез

У женщин II группы было 102 беременности, 69 из которых закончились самопроизвольными родами, 5 – оперативными родами, произведено 27 абортов по желанию, и 1 аборт был самопроизвольным. Исходы беременностей у обследованных женщин представлены в таблице 5.27.

Таблица 5.27

Количество и исходы беременностей у женщин II группы (n=127)

Паритет	n	%
Беременности, из них	102	100
Роды	74	72,5
самопроизвольные	69	67,6
оперативные	5	4,9
Аборты, из них		
по желанию	27	26,5
самопроизвольные	1	1,0

Распространенность экстрагенитальной патологии у женщин группы II

Как и у женщин группы I, женщины группы II имели в анамнезе различные инфекционные заболевания, наиболее частыми из которых являлись: ОРЗ, ветряная оспа, краснуха, корь и эпидемический паротит.

Таблица 5.28

Экстрагенитальная патология, выявленная у женщин группы II

Заболевание	Группа II (n=127)	
	n	%
Болезни органов дыхания, в том числе:		
хронический бронхит	3	2,4
Болезни органов пищеварения, в том числе:		
хронический гастрит	21	16,5
язвенная болезнь желудка	1	0,8
хронический холецистит	7	5,5
Болезни системы кровообращения, в том числе:		
пороки сердца	1	0,8
Болезни уха, горла, носа, в том числе:		
хронический отит	1	0,8
хронический тонзиллит	14	11
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунные механизмы, в том числе:		
анемия	7	5,5
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушение обмена веществ	6	4,7
Болезни нервной системы, в том числе:		
конституционально приобретенная вегето-сосудистая дистония	15	13,8
Болезни мочевыделительной системы, в том числе:		
хронический цистит	2	1,6
хронический пиелонефрит	4	2,4
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействий внешних причин, в том числе:		
сотрясение головного мозга	0	0
перелом костей	2	1,6
Болезни глаза и его придаточного аппарата, в том числе:		
миопия средней и высокой степени	7	5,5
ангиопатия сетчатки	1	0,8
Общее количество соматических заболеваний	92	
Число заболеваний на одну женщину	0,72	
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни, в том числе:		
корь	42	33,1
ветряная оспа	71	55,9
краснуха	24	18,9
эпидемиологический паротит	13	16,5
частые ОРЗ, ОРВИ (более 4 раза в год)	6	4,7
рецидивирующий герпес	5	3,9
Общее количество инфекционных заболеваний	161	
Число инфекционных болезней на одну женщину	1,27	

Среднее количество инфекционных заболеваний на одну женщину составило 1,27 (таблица 5.28). Из хронических заболеваний отмечались хронический гастрит – у 21 (16,5%), хронический тонзиллит – у 14 (11%), вегето-сосудистая дистония – у 15 (13,8%), миопия – у 7 (5,5%) и заболевания мочевыделительной системы – у 6 (4,7%) пациенток. Общее количество экстрагенитальных заболеваний на одну женщину составило 0,72.

Оперативные вмешательства ранее были произведены 13 женщинам: у 9 (7,1) была аппендэктомия, у 3 (2,4%) – тонзиллэктомия. Тубэктомия была у одной женщины (таблица 5.29).

Таблица 5.29

Перенесенные оперативные вмешательства

Оперативные вмешательства	Группа II (n=127)	
	n	%
Тонзиллэктомия	3	2,4
Аппендэктомия	9	7,1
Тубэктомия	1	0,8
Всего	13	

Распространенность гинекологической патологии у женщин II группы

В анамнезе у обследованных женщин было 160 гинекологических заболеваний, при этом, в среднем на одну женщину приходилось 1,26 заболеваний (таблица 5.30).

Таблица 5.30

Перенесенные гинекологические заболевания

Заболевание	Группа II (n=127)	
	n	%
Дисменорея	62	48,8
Хронический цервицит	24	18,9
Вульвовагинит	28	22,0
Эрозированный эктропион	2	1,6
Нарушение менструального цикла	7	5,5
Миома матки	3	2,4
Хронический сальпингоофорит	7	5,5
Киста яичника, из них	9	7,1
Хронический эндометрит	2	1,6
Внематочная беременность	1	
Остроконечные кондиломы вульвы	6	4,7
Общее количество заболеваний	160	
Число гинекологических заболеваний на одну женщину	1,26	

В структуре гинекологических заболеваний преобладали дисменорея – у 62 (48,8%), вульвовагинит – у 28 (22%) и хронический цервицит – у 24 (18,9%) женщин.

5.10. Результаты анализа клинических и инструментальных методов обследования женщин группы II, проведенных до назначения лечения с целью выявления факторов риска развития ПМС

Гинекологическое обследование женщин группы II

Исследование органов малого таза было проведено 127 пациенткам II группы. Наружные половые органы у всех пациенток развиты правильно. Оволосение по женскому типу было у 117 женщин (92,1%), у 10 (7,9%) – по смешанному типу. Остроконечные кондиломы в области наружных половых органов были обнаружены у 6 (4,7%) пациенток, явления вульвовагинита - у 4 (3,2%) пациенток.

При проведении влагалищного исследования цилиндрическая форма шейки матки была у 115 (90,6%), у 12 (9,5%) пациенток форма шейки матки была конической. У 2 (1,6%) пациенток выявлена рубцовая деформация шейки матки, у 1-й женщины (0,8%) отмечалась гипертрофия шейки матки.

Тело матки у 124 (97,6%) было нормальных размеров, у 3 (2,4%) - увеличено за счет миоматозных узлов небольших размеров (до 3 см), которые определялись на передней и передне-боковой стенках матки. У 5 пациенток (3,9%) тело матки было смещено и ограничено в подвижности. У 2 (1,6%) женщин отмечались болезненность при пальпации яичников, при этом увеличенные яичники выявлялись у 6 (4,7%) женщин, у 2 (1,6%) пациенток маточные трубы были в спайках.

Эхографическое исследование органов малого таза

Эхографическое исследование органов малого таза было проведено на 5–7-й день менструального цикла всем 127 женщинам (таблица 5.31). У женщин группы II длина матки в среднем составляла 4,8 см (95% ДИ: 4,6–

5,3; медиана 5,1; от 3,2 до 7,4); ширина – 4,1 см (95% ДИ: 3,9–5,1; медиана 4,5; от 3,1 до 6,3); толщина – 3,8 см (95% ДИ: 3,4–4,3; медиана 4,2; от 2,7 до 6,2). Увеличение размеров матки было отмечено у 3 (2,4%) женщин, причем у одной женщины выявлен миоматозный узел, размеры которого были 4,5 см в диаметре. В связи с этим женщина была исключена из исследования.

При ультразвуковой оценке размеров яичников были получены следующие данные. Размеры правого яичника: длина – 3,3 см (95% ДИ: 3,2–3,9; медиана 3,4; от 3,0 до 4,6); ширина – 2,1 см (95% ДИ: 1,5–2,4; медиана 2,2; от 1,3 до 5,4); толщина – 2,3 см (95% ДИ: 1,6–3,5 медиана 2,6; от 1,5 до 4,1). Размеры левого яичника: длина – 3,1 см в среднем (95% ДИ: 3,0–3,9; медиана 3,2; от 2,1 до 4,4); ширина – 1,9 см (95% ДИ: 1,6–2,7; медиана 2,0; от 1,2 до 3,2); толщина – 2,3 см (95% ДИ: 2,2–3,1; медиана 2,2; от 1,7 до 3,4).

Таблица 5.31

**Данные ультразвукового исследования органов малого таза
женщин II группы**

Данные УЗИ	II группа (n=127)				
	Средний уровень	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум
Размеры матки					
Длина	4,8	4,6–5,3	5,1	3,2	7,4
Толщина	3,8	3,4–4,3	4,2	2,7	6,2
Ширина	4,1	3,9–5,1	4,4	3,1	6,3
Размеры правого яичника					
Длина	3,3	3,2–3,9	3,4	3,0	4,6
Ширина	2,1	1,5–2,4	2,2	1,3	5,4
Толщина	2,3	1,6–3,5	2,6	1,5	4,1
Размеры левого яичника					
Длина	3,1	3,0–3,9	3,2	2,1	4,4
Ширина	1,9	1,6–2,7	2,0	1,2	3,2
Толщина	2,3	2,2–3,1	2,2	1,7	3,4

Признаки хронического воспаления придатков по данным ультразвукового исследования матки были выявлены у 4 (3,1 %) женщин, кисты яичников во время проведения ультразвукового обследования - у 9 женщин, кисты желтого тела - у 7 (5,5%) пациенток (таблица 5.32). Размеры кист в среднем составили 1,9 см (95% ДИ: 1,7–2,1; медиана 1,8; от 1,6 до 2,3), 1,8 см (95% ДИ: 1,4–2,2; медиана 1,5; от 1,4 до 2,3), 1,7 см (95% ДИ 1,5–2,1;

медиана 1,7; от 1,5 до 2,2). У одной пациентки была выявлена эндометриоидная киста диаметром 2,1 см и у одной пациентки – фолликулярная киста диаметром 2,5 см, в связи с чем, эти две женщины были исключены из исследования. Явления хронического эндометрита выявлены у 2 (1,6%) пациенток, что было расценено как клинически незначимое состояние.

Таблица 5.32

**Изменения, выявленные у женщин II группы
при эхографическом обследовании**

Данные УЗИ	II группа (n=127)
Хронический сальпингоофорит	4
Спаечный процесс в малом тазу	5
Миома матки	3
Миома матки более 3 см	1
Гипоплазия матки	0
Хронический эндометрит	2
Кисты яичников	9

Таким образом, по результатам УЗИ средние размеры тела матки, яичников и показатели М-эхо у женщин II группы не отличались от соответствующих показателей, характерных для женщин общей популяции, а также пациенток I группы. При УЗИ хронический эндометрит был выявлен у 2 (1,6%) пациенток, у 1 (0,8%) - миома матки диаметром более 3 см, истинные кисты яичников обнаружены у 2 (1,6%) пациенток. В связи с наличием миомы матки (более 3 см в диаметре) и кист яичников (фолликулярной и эндометриоидной), выявленных во время первичного ультразвукового обследования, 3 пациентки были исключены из группы наблюдения.

Обследование молочных желез

При осмотре молочных желез выявлено: железы развиты правильно, соски и ореолы визуально не изменены, выделений из сосков нет. При пальпации железистая ткань соответствует дню менструального цикла (исследование проводилось в I фазу менструального цикла), зернистая.

Узловых образований не было у 126 женщин; у 1 пациентки при обследовании было выявлено уплотнение ткани молочной железы и болезненность. По данным УЗИ и рентгенологического обследования ей был поставлен диагноз фиброзно-кистозная болезнь. Женщина была исключена из исследования и направлена на консультацию и лечение к маммологу. Рентгенологическое исследование молочных желез проведено 37 женщинам группы II.

Эхографическое исследование почек

Эхографическое исследование почек, в соответствии с дизайном исследования, было проведено 33 пациенткам. При анализе результатов установлено, что у 32 из них почки были нормальных размеров, контуры ровные, чашечно-лоханочные системы не изменены, не расширены. У 1 пациентки была обнаружена деформация чашечно-лоханочной системы. В связи с полученными данными, характерными для хронической патологии почек, женщина, после консультации и в соответствии с рекомендацией уролога, исключена из группы наблюдения.

Оценка показателей лабораторных методов исследования, проведенных до назначения лечения с целью изучения факторов риска возникновения ПМС у женщин группы II

Для оценки общего состояния здоровья женщин II группы проведено клиническое обследование, по результатам которого у 11 женщин выявлена гипохромная анемия (минимальный уровень гемоглобина 102 г/л), при этом количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов соответствовало клинической норме.

Таблица 5.33

Клиническое исследование крови (n=127)

Показатель	II группа (n=127)				
	Средний	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум
Гемоглобин (115–160 г/л)	122	112–134	128	102	134
Лейкоциты ($3,5-9,5 \times 10^9/\text{л}$)	5,3	4,9–6,2	5,9	4,1	8,6
Эритроциты ($3,5 \times 10^{12}/\text{л}$)	4,3	3,9–5,1	4,6	3,6	6,0
Тромбоциты ($180-400 \times 10^9/\text{л}$)	284,2	267–310	291,6	196,6	360,6

Оцениваемые показатели клинического анализа крови у женщин II группы были в пределах популяционных и не отличались от соответствующих показателей женщин I группы (таблица 5.33).

Оценка функции гипофизарно-яичниковой и тиреоидной систем

Оценка функции гипофизарно-яичниковой системы проводилась на основании показателей уровня ФСГ, ЛГ, эстрадиола, пролактина, прогестерона в сыворотке крови. Концентрация эстрадиола определялась в I и II фазы менструального цикла. Средний уровень эстрадиола в I фазу менструального цикла у женщин II группы (n=127) составил 234,2, пмоль/л (95% ДИ: 243–304,4; медиана 251,3; от 216,8 до 374,2) при норме 150–450 пмоль/л. Во II фазу менструального цикла средний уровень эстрадиола был выше популяционной нормы и составил 756,1 пмоль/л (95% ДИ: 769,3–796,2; медиана 748,3; от 509,0 до 821,5) при норме 280–740 пмоль/л (p>0,05) (таблица 5.34).

Таблица 5.34

Средний уровень эстрадиола сыворотки крови в I и II фазы менструального цикла у женщин группы II (n=127)

I фаза м.ц. (норма – 150–450 пмоль/л)					II фаза м.ц. (норма – 280–740 пмоль/л)				
Средний уровень	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум	Средний уровень	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум
234,2	243–304,4	251,3	216,8	374,2	756,1	769,3–796,2	748,3	509,0	821,5

Определение концентрации прогестерона в сыворотке крови проводилось дважды: в раннюю фолликулярную (2–5-й дни) и в лютеиновую фазы менструального цикла.

У женщин группы II средний уровень прогестерона в I фазу составил 2,0 нмоль/л (95% ДИ: 1,8–2,0; медиана 1,9; от 1,7 до 2,2), во II фазу – 47,8 нмоль/л (95% ДИ: 32–56; медиана 48,5; от 24,1 до 64,2), что соответствовало популяционной норме (p>0,05) (таблица 5.35). При этом у 14 женщин II группы было отмечено снижение его концентрации во II фазу цикла.

Содержание прогестерона в сыворотке крови у женщин II группы (n=127)

I фаза м.ц. (норма – 1,8 – 2,2 нмоль/л)					II фаза м.ц. (норма – 9–83 нмоль/л)				
Средний уровень	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум	Средний уровень	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум
2,0	1,8–2,0	1,9	1,7	2,2	47,8	32–56	48,5	24,1	64,2

Функция гипофиза изучена по показателям концентрации ФСГ, ЛГ, ТТГ и пролактина в сыворотке крови у 127 женщин в I и II фазы менструального цикла (таблицы 5.36, 5.37).

В I фазу менструального цикла средняя концентрация ФСГ составила 5,2 МЕ/л (95% ДИ: 4,9–7,6; медиана 5,4; от 4,0 до 7,6) при норме 3–8,0 МЕ/л. Во II фазу – 3,3 МЕ/л (95% ДИ: 3,0–5,7, медиана 3,4; от 3,0 до 6,1), что соответствовало нормативным показателям.

Таблица 5.36

Уровни ФСГ, ЛГ и пролактина у пациенток группы II (n=127)

I фаза м.ц. (3–5-й дни)					II фаза м.ц. (22–25-й дни)				
Средний уровень	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум	Средний уровень	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум
ФСГ (норма – 3,0–8,0 МЕ/л)					ФСГ (норма – 3,0–8,0 МЕ/л)				
5,2	4,9–7,6	5,4	4,0	7,6	3,3	3,0–5,7	3,4	3,0	6,1
ЛГ (норма – 3,0–10,0 МЕ/л)					ЛГ (норма – 3,0–10,0 МЕ/л)				
8,1	4,7–6,6	6,2	3,2	7,8	6,8	4,4–6,1	6,7	3,0	7,1
Пролактин (норма – 120–500 МЕ/л)					Пролактин (норма – 120–500 МЕ/л)				
342	159,4–422,8	351	134	738	407,4	267,3–432,4	398,7	232,5	476,0

Средний уровень ЛГ составил 8,1 МЕ/л (95% ДИ: 4,7–6,6; медиана 6,2; от 3,2 до 7,8), во II фазу – 6,8 МЕ/л (95% ДИ: 4,4–6,8; медиана 6,7; от 3,0 до 7,1), что также не отличалось от нормативных показателей ($p > 0,05$).

Концентрация пролактина в крови в I фазу менструального цикла составила 342 МЕ/л (95% ДИ: 159,4–422,8; медиана 351; от 134 до 738) при норме 120–500 МЕ/л. Повышенный уровень пролактина был выявлен в одном случае, он составил 738 МЕ/л. Кроме того у этой пациентки была выявлена мастопатия и она была направлена на консультацию маммолога и обследование. Пациентка исключена из исследования.

Во II фазу уровень пролактина составил 407,4 МЕ/л (95% ДИ: 267,3–432,4; медиана 398,7; от 232,5 до 476,0). Отклонений уровней гормонов, характеризующих функцию гипофизарно-яичниковой системы выявлено не было.

Функция тиреоидной системы оценивалась по показателям ТТГ сыворотки крови в I фазу менструального цикла, а также свободных фракций трийодтиронина и тироксина. Средние показатели ТТГ в сыворотке крови составили 2,5 мМЕ/л (95% ДИ: 1,5–2,8; медиана 2,4; от 1,2 до 3,0 мМЕ/л), средние показатели свободной фракции трийодтиронина – 5,7 пмоль/л (95% ДИ: 4,9–7,3; медиана 5,9; от 4,5 до 8,0 пмоль/л), свободной фракции тироксина – 14,7 пмоль/л (95% ДИ: 12,3–17,5; медиана 14,3: от 10,2 до 19,7) (таблица 5.37).

Таблица 5.37

Показатели функции тиреоидной системы у женщин группы II (n=127)

Показатель	II группа (n=127)				
	Средний уровень	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум
ТТГ (1,0–3,0 мМЕ/л)	2,5	1,5–2,8	2,4	1,2	3,0
Т3 св (4,4–9,3 пмоль/л)	5,7	4,9–7,3	5,9	4,5	8,0
Т4 св (10–25 пмоль/л)	14,7	12,3–17,5	14,3	10,2	19,7

Средние уровни гормонов щитовидной железы и ТТГ не превышали нормативных значений.

Оценка биохимических показателей крови женщин группы II

Забор крови для оценки биохимических параметров крови, состояния функции печени проводился на 5–7-й день менструального цикла.

Исследование функциональной активности печени позволило установить, что средняя концентрация АЛТ в крови у женщин II группы была 14,3 МЕ (95% ДИ: 9,6–17,2; медиана 16,1; минимальные и максимальные значения 4,5 и 26,0 соответственно) при норме АЛТ в крови 0–40 МЕ. Средняя концентрация АСТ, соответственно, была 16,4 МЕ (95% ДИ: 10–28; медиана 17,1; минимальные и максимальные значения 8,0 и 34

соответственно) при норме АСТ в крови 0–40 МЕ. Средняя концентрация ЩФ в крови – 86,8 ЕД/л (95% ДИ: 54,4–97,1; медиана 68; от 49 до 96,4 ЕД/л) при норме ЩФ в крови 64–306 МЕ. Таким образом, нарушения функциональной активности печени обнаружены не были. Все исследуемые биохимические параметры соответствовали нормативным показателям и статистически не отличались от аналогичных данных женщин группы I (таблица 5.38).

Таблица 5.38

Биохимические показатели сыворотки крови у женщин группы II

Показатель/норма	II группа (n=127)				
	Средний уровень	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум
АЛТ (0–40 МЕ)	14,3	9,6–17,2	16,1	4,5	26,0
АСТ (0–40 МЕ)	16,4	10–28	17,1	8,0	34
ЩФ (30–120 ЕД/л)	86,8	54,4–97,1	68	49	96,4
Билирубин (3,4–21,0 мкмоль/л)	10,1	4,2–17,6	12,4	4,9	19,7
Глюкоза (3,9–6,4)	4,8	4,1–5,5	4,6	3,5	6,30
Креатинин (53,0–97,0 мкмоль/л)	78,5	71,8–86,3	59,6	67,5	92,6
Мочевина (2,5–6,4)	3,6	4,0–5,9	3,60	1,4	6,2
Натрий (134–145)	136,2	138,1–142,5	136,4	132,8	143,4
Калий (3,5–5,10)	3,61	4,92–8,73	3,65	4,38	9,26
Магний (0,66–1,0 мкмоль/л)	0,65	0,67–0,81	0,67	0,59	0,83
Хлориды (96–110 ммоль/л)	101	98,7–105,3	100,7	97,3	106,8

Оценка показателей системы гемостаза

Определение уровня фибриногена ПТИ, r+k, Ма, ИТП, агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном произведено 127 пациенткам. Средние уровни фибриногена – 4,2 г/л (95% ДИ: 3,5–4,0, медиана 3,84 от 2,9 до 5,1 г/л), ПТИ – 97,4% (95% ДИ: 91–105; медиана 101; от 90,2 до 118,7%), r+k – 21,1 мм (95% ДИ: 20–25; медиана 22 мм: от 18,3 до 26,2 мм), та – 46 мм (95% ДИ: 42–50; медиана 47 мм; от 41 до 51 мм), ИТП – 7,4 ус.ед. (95% ДИ: 7,0–10,4; медиана 7,6; от 6,3 до 11,8 ус.ед.), а также агрегация тромбоцитов не отличались от показателей здоровых женщин ($p>0,05$). Результаты

исследований, характеризующие свертывающую активность системы гемостаза, представлены в таблице 5.39.

Таблица 5.39

Показатели системы гемостаза женщин группы II

Показатель	II группа (n=127)				
	Средний	95% ДИ	Медиана	Минимум	Максимум
Фибриноген (1,8–6,0г/л)	4,2	3,5–4,0	3,84	2,9	5,1
ПТИ (80–119 %)	97,4	91–105	101	90,2	118,7
R + k (19–27мм)	21,1	20–25	22	18,3	26,2
Ma (40–52мм)	46	42–50	47	41	51
ИТП (6–12 ус.ед)	7,4	7,0–10,4	7,6	6,3	11,8
Агрегация тромбоцитов с АДФ (50–70 %)	63	54–68	57	52,2	69
Коллаген-агрегация (30–50 %)	43,2	35–46	41	33	48

Консультации специалистов

Консультация уролога предложена 14 женщинам, у которых был выявлен хронический пиелонефрит или были указания на заболевания мочевой системы в прошлом. Хронический пиелонефрит был выявлен у одной женщины, ей, по рекомендации уролога, проведено обследование, включающее исследование мочи, экскреторной функции почек. Пациентке даны рекомендации.

Консультация маммолога проведена 8 пациенткам, которые предъявляли жалобы на боли в молочных железах на протяжении менструального цикла, 4 женщины ранее наблюдались у маммолога, при этом у одной из них по данным УЗИ был поставлен диагноз фиброзно-кистозная болезнь. При обследовании диагноз был подтвержден и женщина исключена из исследования.

Консультация психоневролога была проведена 41 пациентке группы II, у которых в лютеиновую фазу менструального цикла отмечались выраженная раздражительность, снижение настроения и эмоциональная лабильность, плаксивость, повышенная утомляемость, конфликтность на уровне психологических реакций. Эти изменения были расценены как

проявления предменструального синдрома, а не были проявлениями психических заболеваний.

Таким образом, в результате проведенного обследования выявленная экстрагенитальная и гинекологическая патология не позволила 5 женщинам продолжить участие в исследовании, и они были исключены из группы наблюдения (приложение 13).

5.11. Клиническая оценка эффективности и приемлемости комбинированного микродозированного контрацептивного препарата, содержащего 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона в режиме 24/4

Из 127 пациенток после проведенного обследования и предварительной оценки дневников лечение было назначено 122 женщинам с подтвержденным диагнозом ПМС. Наиболее частыми проявлениями ПМС до лечения были внутреннее напряжение и раздражительность - у 92 (75,4%), агрессивность и повышенная конфликтность - у 83 (68,0%), депрессия – у 78 (63,9%) женщин, масталгия и мастодиния – у 76 (62,3%), боли различной локализации – у 67 (54,9%), изменение аппетита – у 62 (50,8%) (таблица 5.40).

Всем пациенткам был назначен микродозированный комбинированный препарат, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона (Джес, Германия), который пациентки принимали по схеме 24/4 в течение шести менструальных циклов.

На фоне проводимой терапии произошло значимое уменьшение интенсивности проявлений ПМС: через 1 месяц уменьшились внутреннее напряжение, раздражительность, боязливость, которые до лечения беспокоили 92/75,4%, через месяц лечения - 75/61,5%) женщин. К концу периода наблюдения эти проявления остались у 45 (36,9%) женщин ($p < 0,05$). Через месяц такие симптомы ПМС как повышенная агрессивность, конфликтность уменьшились и отмечались у 69 (56,6%) женщин против 83

(68,0%) – до лечения ($p=0,0638$), к концу 3 месяца и окончанию курса лечения агрессивность, конфликтность беспокоили 51 (41,8%) пациенток ($p<0,05$).

Таблица 5.40

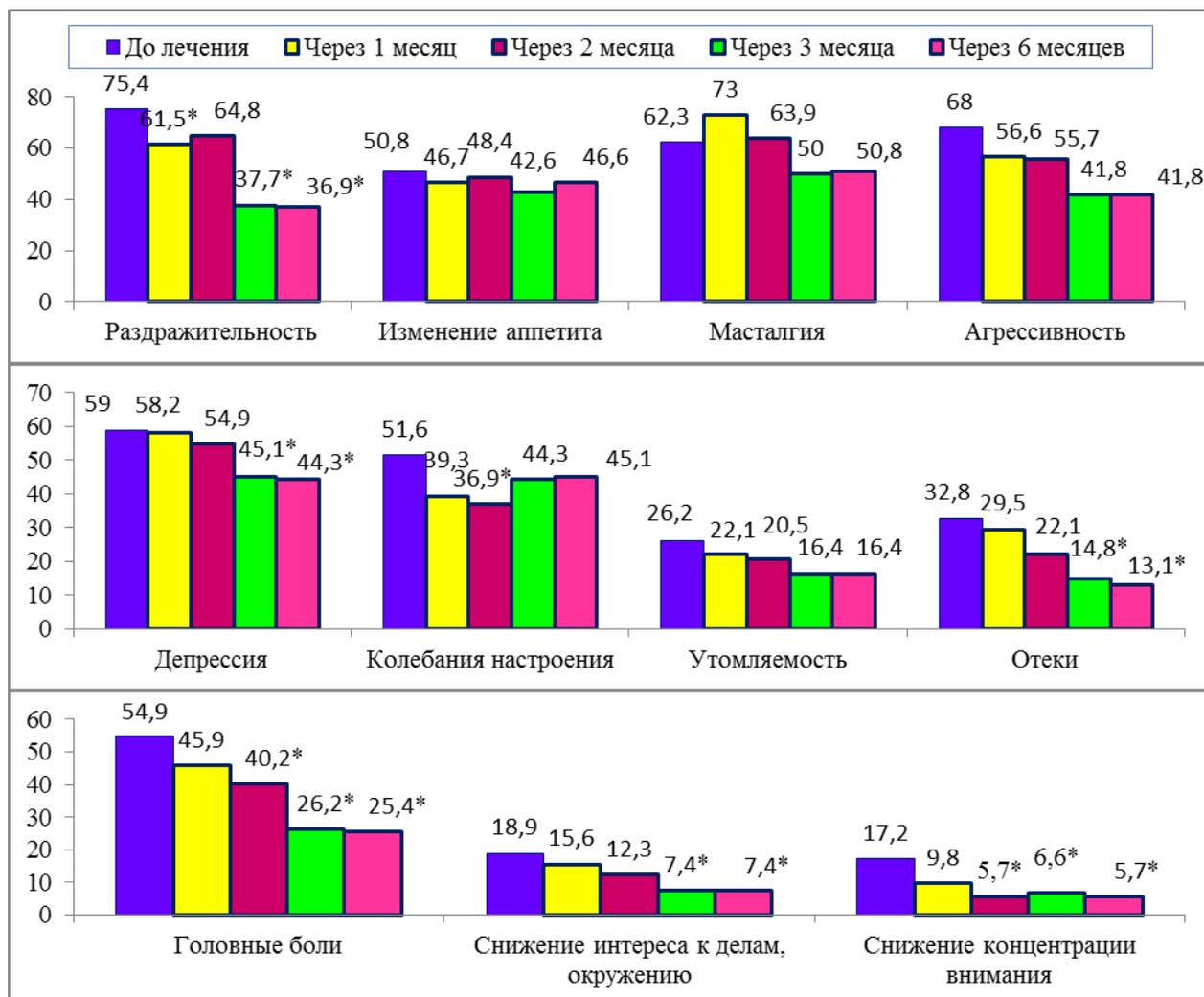
Частота тяжелых проявлений ПМС у женщин II группы в динамике лечения

Основные проявления ПМС		До	Через	Через	Через	Через
		лечения n=122	1 месяц n= 122	2 месяца n= 122	3 месяца n= 122	6 месяцев n= 122
Внутреннее напряжение/ раздражительность / боязливость	n	92	75	79	46	45
	%	75,4	61,5	64,8 0,0685	37,7*	36,9*
Раздражение/ярость/агрессивность/спору в семье, друзьями, коллегами	n	83	69	68	51	51
	%	68,0	56,6 0,0638	55,7	41,8*	41,8
Депрессивное настроение/ печаль/чувство безысходности	n	72	71	67	55	54
	%	59,0	58,2	54,9	45,1*	44,3*
Боли /напряжение и чувство тяжести в молочных железах	n	76	89	78	61	62
	%	62,3	73,0	63,9	50,0 0,0523	50,8 0,0699
Колебания настроения/ печаль/ плаксивость/повышенная чувствительность к критике, обидчивость	n	63	48	45	54	55
	%	51,6	39,5 0,0531	36,9*	44,3	45,1
Изменение аппетита/желание сладкого/соленого	n	62	57	59	52	52
	%	50,8	46,7	48,4	42,6	42,6
Головные боли/ боли в спине/боли внизу живота	n	67	56	49	32	31
	%	54,9	45,9	40,2*	26,2*	25,4*
Вздутие живота/отеки лица, рук, ног/ прибавка веса	n	40	36	27	18	16
	%	32,8	29,5	22,1 0,0616	14,8*	13,1*
Повышенная утомляемость/ слабость/отсутствие энергии	n	32	27	25	20	20
	%	26,2	22,1	20,5	16,4 0,0600	16,4
Пониженный интерес к обычным делам (работе, хобби, школе/ пониженный интерес к мужу/ друзьям/семье	n	23	19	15	9	9
	%	18,9	15,6	12,3	7,4*	7,4*
Субъективное ощущение затрудненности концентрации внимания/ невозможность сосредоточиться		21	12	7	8	7
		17,2	9,8 0,0914	5,7*	6,6*	5,7*
Общее количество симптомов		637	559	519	408	402
Количество симптомов на одну женщину		5,2	4,6	4,3	3,3	3,3

Примечание: * $p<0,05$.

Депрессия, чувство печали и безысходности до лечения отмечены у 72 (59,0%) обследованных, к концу 3 месяца лечения у 55/45,1%) пациенток ($p<0,05$), к окончанию периода наблюдения у 54 (44,3%) женщин были депрессия, чувство безысходности, печаль ($p<0,05$).

Динамика метаболических проявлений ПМС была не столь выраженной: через 1 месяц повышение аппетита, изменение пищевых пристрастий выявлены у 57 (46,7%) против 62 (50,8%) женщин. Через 3 месяца 52 женщины (42,5%) по-прежнему отмечали повышение аппетита на фоне приема КОК, и этот показатель оставался стабильным на протяжении последующих 3 циклов, в течение которых пациентки получали комбинированный контрацептивный препарат ($p > 0,05$).



Примечание: * $p < 0,05$.

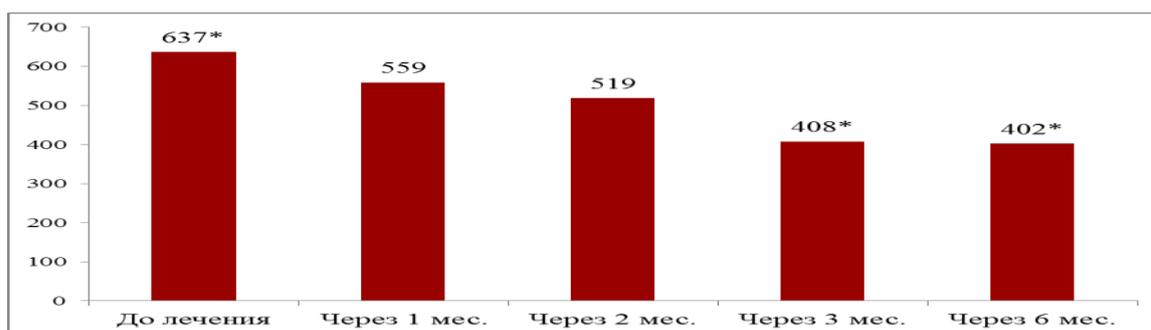
Рис. 5.6. Динамика симптомов предменструального синдрома на фоне лечения КОК ($n=122$)

Во II фазу менструального цикла до лечения масталгия и мастодиния были у 76 (62,3%) женщин, через 1 месяц частота масталгии достоверно увеличилась и отмечалась у 89 (73,0%) пациенток ($p < 0,05$). Боли в молочных железах, нагрубание являются частым и прогнозируемым побочным

эффектом, встречающимся при приеме контрацептивных препаратов. К окончанию 2-го месяца лечения частота масталгии/мастодинии уменьшилась до 63,9% (78 женщин), к окончанию 3 и 6-го циклов лечения до половины (50,0%/61 и 50,8%/62, соответственно) от исходного уровня ($p=0,0699$).

Т.е., оценка эффективности КОК при лечении предменструального синдрома показала, что более выраженный эффект при лечении гормональными препаратами наблюдался в отношении психологических симптомов и в меньшей степени – физических проявлений. В первый месяц лечения отмечалось усиление частоты масталгии, интенсивность которой уменьшилась в 3-му циклу лечения (рисунок 5.6).

Суммарно, до начала лечения у женщин группы II было 637 симптомов, рассчитанных по данным ПМС-дневников, и на одну женщину в среднем приходилось 5,2 симптома, интенсивность которых оценивалась от 7 до 10 баллов ВАШ. По окончании периода наблюдения (через 3 месяца) суммарное количество симптомов уменьшилось до 408, через 3 месяцев – до 402 (рисунок 5.7), а на одну женщину приходилось 3,3 симптома, что соответствовало их снижению на 35,9%.

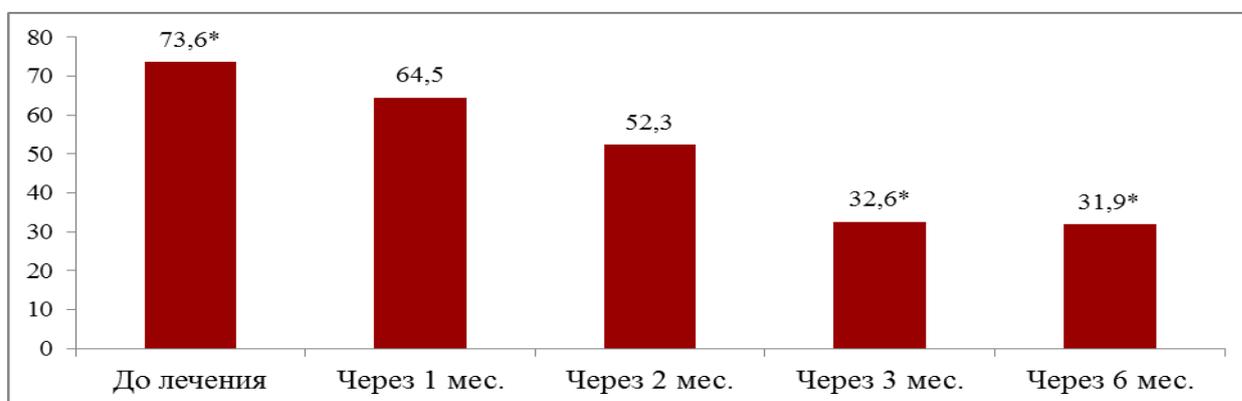


Примечание: * $p < 0,05$.

Рис. 5.7. Динамика изменения общего количества симптомов у женщин II группы

Как и в группе I, интенсивность проявлений ПМС оценивалась в баллах на основании данных визуальной аналоговой шкалы, о чем производилась отметка в ежедневных дневниках. Средние суммарные

показатели ПМС-дневников после 1, 2, 3 и 6-го циклов в сравнении с исходными данными, представленные в таблицах/графиках, указывают на то, что в процессе лечения выраженность жалоб достоверно уменьшилась. Так, средний суммарный показатель перед началом лечения варьировал от 63,2 до 84,3 баллов и в среднем составил $73,6 \pm 7,3$ баллов. Через месяц лечения этот показатель в среднем составил $64,5 \pm 6,4$, через 2 месяца лечения снизился до $52,3 \pm 6,5$ баллов. К окончанию курса лечения этот показатель снизился более чем в 2 раза и в среднем составил $31,9 \pm 4,2$ баллов (рисунок 5.8), т.е. уменьшился на 56,7% (рисунок 5.8).



Примечание: * $p < 0,05$.

Рис. 5.8. Интенсивность симптомов ПМС, рассчитанная в баллах визуальной аналоговой шкалы ($n=122$)

На фоне терапии микродозированным комбинированным гормональным контрацептивным препаратом отмечался положительный лечебный эффект в отношении дисменореи. Если до лечения 62 (48,8%) женщин беспокоили боли, то к окончанию периода наблюдения более половины из них - 32 (51,6%) отметили уменьшение болевых ощущений во время менструации.

Количество женщин, у которых наступило клиническое улучшение на фоне терапии, рассчитанное на основании данных СПМН-опросников и отражающих субъективные их ощущения составило 87 (71,3%) пациенток; через 3 месяца лечения произошло значительное улучшение состояния (р

<0,05). Улучшения самочувствия не отметили 11 (9,0%) женщин (рисунок 5.9).



Примечание: * $p < 0,05$.

Рис. 5.9. Доля женщин II группы, у которых наступило улучшение после лечения, рассчитанная на основе шкалы самооценки СПМН-опросника в % (n=122)

Оценка приемлемости и безопасности препарата проводилась по наличию и интенсивности побочных эффектов и неблагоприятных явлений, которые пациентки ежедневно фиксировали в своих дневниках (таблица 5.41). Из 122 включенных в исследование женщин у 26 (21,3%) во время лечения отмечались нежелательные явления, основными из которых были боли в молочных железах (13), межменструальные кровянистые выделения (11), тошнота (6), диарея (3), головная боль (1), которые наблюдались в первые два месяца лечения.

Таблица 5.41

Частота неблагоприятных явлений, возникших у женщин II группы при применении комбинированного контрацептива, содержащего 20 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона (n=122)

Общее количество пациенток, у которых оценивалась безопасность лечения	n = 122	100%
Пациентки, у которых возникли неблагоприятные явления, связанные с лечением	26	21,3
Масталгия	13	10,7
Межменструальные кровянистые выделения	11	9,0
Тошнота	6	4,9
Диарея	3	2,5
Головная боль	1	0,8
Пациентки с серьезными побочными реакциями	0	0

Серьезные неблагоприятные явления или побочные реакции в период терапии не были зарегистрированы ни у одной женщины.

5.12. Результаты рандомизированного клинического исследования по изучению качества жизни женщин с ПМС в динамике лечения комбинированным микродозированным контрацептивом, содержащим 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона в режиме 24/4

Целью следующего этапа лечения было определить влияние ПМС на качество жизни женщин с тяжелым и средней степени тяжести ПМС до и после лечения микродозированным комбинированным контрацептивом.

В соответствии с дизайном исследования, для оценки КЖ и влияния ПМС на физические и психологические аспекты жизни, женщинам II группы было предложено заполнить опросники MOS SF-36.

Таблица 5.42

Качество жизни женщин группы II до и после лечения

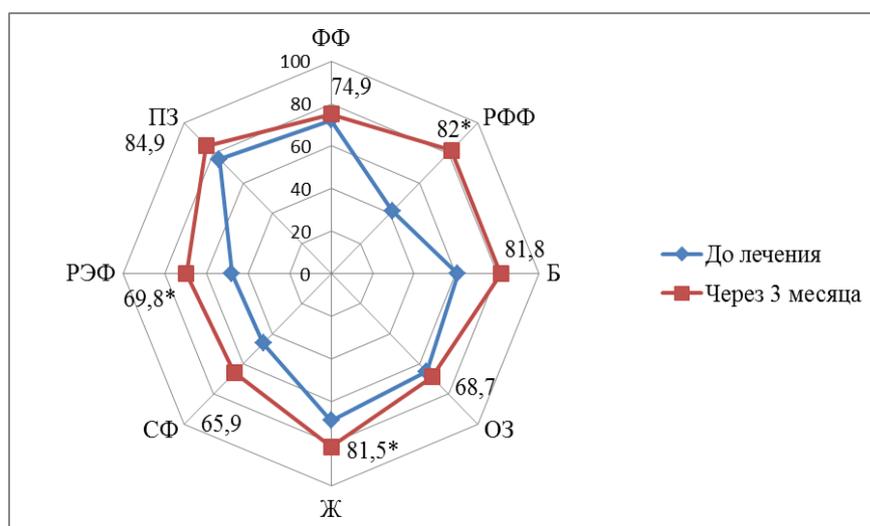
Шкалы	Группа II до лечения (n=122)				Группа II после лечения (n=122)			
	Средние показатели	Минимум	Медиана	Максимум	Средние показатели	Минимум	Медиана	Максимум
Физическое функционирование	72,2±12,7	65	75	100	74,9±8,6	69,7	85	100
Ролевое физическое функционирование	41,8±23,9	35	53	100	82,0±11,5*	75	95	100
Боль	60,9±16,1	48	64	100	81,8±10,2	74	80	100
Общее здоровье	65,0±13,3	42	65	95	68,7±16,4	67	77	95
Жизнеспособность	69,1±11,4	50	75	85	81,5±8,0*	70	85	100
Социальное функционирование	46,2±10,1	34	49	68	65,9±16,7	42	54	78
Ролевое эмоциональное функционирование	47,7±25,0	0	59	92	69,8±14,9*	67	78	100
Психическое здоровье	76,0±8,4	48	76	92	84,9±8,7	76	84	100

Примечание: * p<0,05.

По результатам анализа опросников (таблица 5.42) было установлено, что профиль качества жизни пациенток II группы до лечения характеризовался наиболее значимой компрессией и деформацией по

показателям ролевого эмоционального функционирования ($47,7 \pm 25,0$), а также социального функционирования ($46,2 \pm 10,1$). Кроме того, отмечалась значительная деформация по шкале РФФ ($41,8 \pm 23,9$), что имело статистически значимые различия по сравнению с аналогичными показателями здоровых женщин ($p < 0,05$). При этом статистически значимых различий по показателям КЖ с пациентками I группы выявлено не было.

После 3 месяцев терапии КОК (рисунок 5.10) были выявлены более высокие показатели по всем субшкалам опросника MOS SF-36. Достоверные значения улучшения КЖ были по шкалам РЭФ ($47,7 \pm 25,0$ и $69,8 \pm 14,9$), РФФ ($41,8 \pm 23,9$ и $82,0 \pm 11,5$), Ж ($69,1 \pm 11,4$ и $81,5 \pm 8,0$), Б ($60,9 \pm 16,1$ и $81,8 \pm 10,2$) до и после лечения соответственно, что, в целом, подтверждает клиническую эффективность терапии гормональным контрацептивным препаратом, содержащими 20 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона в режиме 24/4. Менее выраженной была декомпрессия показателей физического компонента здоровья: ОЗ ($65,0 \pm 13,3$ и $68,7 \pm 16,4$, $p = 0,0541$), дающего самооценку состояния здоровья в настоящий момент, и ФФ ($72,2 \pm 12,7$ и $74,9 \pm 8,6$, $p = 0,0530$), отражающего ограничения в выполнении различного характера нагрузок до и после лечения.



Примечание: * $p < 0,05$.

Рис.5.10. Профиль КЖ пациенток группы II до и после лечения

Показатели качества жизни женщин, оцененные через 6 месяцев лечения, не имели статистически значимых отличий от соответствующих показателей, выявленных через 3 месяца.

5.13. Результаты одномоментного клинического исследования по изучению полиморфизмов генов рецепторных взаимодействий как предикторов предменструального синдрома

Целью исследования было изучение полиморфизмов генов рецепторных взаимодействий как возможных предикторов развития предменструального синдрома у женщин с тяжелыми формами этого патологического состояния.

В исследование было включено 89 женщин, страдающих ПМС и у которых основными проявлениями ПМС были выраженные, соответствующие 7-10 баллам визуальной аналоговой шкалы психические и эмоциональные проявления (раздражительность, агрессивность, конфликтность и т.п.). Группу контроля составили 89 условно здоровых женщин, т.е. не имеющих ПМС.

Известно, что полиморфизмы генов дофаминовой системы предрасполагают к формированию зависимости от наркотических веществ [5], поведенческих расстройств [139], дефицита внимания или гиперактивности [130, 257]. Например, синдром дефицита внимания детерминируется мутациями 3 генов, регулирующих дофаминовый обмен - гена D4 рецепторов, гена D2 рецепторов и гена, ответственного за транспорт дофамина [9]. Нарушения нейромедиаторного обмена, приводящие к возникновению синдрома гиперактивности, синдрома дефицита удовлетворенности (Reward Deficiency Syndrome) [139] и ряда других психических нарушений, обусловлены мутациями генов, регулирующих функции дофаминовых рецепторов, а также других нейромедиаторов - серотонина и норадреналина, что подтверждает генетическую природу этих

состояний, приводящих к возникновению психических и эмоциональных нарушений, состоянию тревоги, депрессии или повышенной агрессивности, которые часто наблюдаются у женщин с ПМС и обусловлены снижением базального уровня дофамина и/или недостаточным насыщением рецепторов дофамином [185].

Результаты генотипирования пациенток, полученные в нашем исследовании (таблица 5.43), представлены в таблице ***.

Таблица 5.43

Распределение генотипов изученных полиморфных локусов в обследованных группах

Ген	Полиморфный локус	Генотип	ПМС		Группа контроля	
			Частоты	% по столбцу	Частоты	% по столбцу
GSTP1	313 A>G (Phe105Val)	A/A	54	60,7%	44	49,4%
		A/G	33	37,1%	34	38,2%
		G/G	2	2,2%	11	12,4%
	341 C>T (Ala114Val)	C/C	81	91,0%	72	80,9%
		C/T	8	9,0%	16	18,0%
		T/T	0	0,0%	1	1,1%
HTR1A	-1019(1016) C>G	C/C	24	27,0%	27	30,3%
		C/G	32	36,0%	43	48,3%
		G/G	33	37,1%	19	21,3%
HTR2	102 C>T (S34S)	C/C	34	38,2%	42	47,2%
		C/T	43	48,3%	38	42,7%
		T/T	12	13,5%	9	10,1%
SLC6A2	-182 T>C	C/C	5	5,6%	7	7,9%
		C/T	39	43,8%	29	32,6%
		T/T	45	50,6%	53	59,6%
DRD2	32806 C>T (Glu713Lys)	C/C	58	65,2%	56	62,9%
		C/T	22	24,7%	32	36,0%
		T/T	9	10,1%	1	1,1%
DRD3	C>T (Gly9Ser)	C/C	7	7,9%	5	5,6%
		C/T	36	40,4%	36	40,4%
		T/T	46	51,7%	48	53,9%
DRD4	-521 C>T	C/C	18	20,2%	21	23,6%
		C/T	16	18,0%	34	38,2%
		T/T	55	61,8%	34	38,2%
ESR1	2014 G>A	A/A	1	1,1%	1	1,1%
		G/A	25	28,1%	26	29,2%
		G/G	63	70,8%	62	69,7%
	-397 T>C [PvuII]	C/C	22	24,7%	22	24,7%

		T/C	41	46,1%	42	47,2%
		T/T	26	29,2%	25	28,1%
	-351 A>G [XBaI]	A/A	42	47,2%	37	41,6%
		A/G	34	38,2%	41	46,1%
		G/G	13	14,6%	11	12,4%
	30 A>G (Ser10Ser)	A/A	26	29,2%	22	24,7%
		A/G	38	42,7%	43	48,3%
		G/G	25	28,1%	24	27,0%
	ESR2	G>A	A/A	14	15,7%	11
G/A			35	39,3%	42	47,2%
G/G			40	44,9%	36	40,4%
GSTT1	Делеция гена	DEL	51	57,3%	46	51,7%
		INS	38	42,7%	43	48,3%
GSTT1	Делеция гена	DEL	13	14,6%	13	14,6%

Нами было изучено распределение аллелей полиморфного локуса дофаминовых рецепторов DRD4: -521 C>T (rs1800955) показало статистически значимое повышение генотипической частоты аллеля T у пациенток с ПМС (70,8% против 57,3%, $p = 0,008$). Согласно аутосомно-рецессивной модели носительства, присутствие генотипа T/T может быть ассоциировано с предменструальным синдромом ($OR=2.6$ (1.43-7.79), $p = 0,002$), что может быть использовано в выборе метода и тактики лечения пациенток, имеющих данный полиморфизм гена.

Выявление общих генетических и биохимических механизмов, вовлеченных в патогенез ПМС и синдрома дефицита внимания или гиперактивности, открывает широкие возможности для поиска методов медикаментозной коррекции, зарекомендовавших себя при лечении многих патологических состояний. Результаты фармакогенетических исследований, описывающие различную эффективность антипсихотических препаратов, обусловленную полиморфизмом DRD4: -521 C>T (rs1800955), помогут впоследствии разработать различные подходы к лечению заболеваний со сходным патогенезом, включая предменструальный синдром [204].

Другим ферментом, который может играть роль в развитии ПМС является глутатион-S-трансфераза. Этот, активно участвующий в детоксикации ксенобиотиков путем их конъюгации с глутатионом фермент,

играет ключевую роль в обеспечении устойчивости клеток к перекисному окислению липидов, к взаимодействию со свободными радикалами, алкилированию белков и предотвращению поломок ДНК.

Полиморфизм гена GSTP1 обусловлен существованием двух основных двухаллельных полиморфных локусов: 313 A>G (Ile105Val) (rs1695 или rs8191450) и 341 C>T (Ala114Val) (rs1138272). Обе нуклеотидные замены приводят к замене аминокислот. Аминокислота 105 находится в непосредственной близости от активного центра фермента, в результате, замена Ala на Val оказывает влияние на его каталитическую активность [166]. Механизм изменения этой активности вследствие замены Ala114 на Val114 пока изучено слабо, но показано, что она может усиливать эффект замены Ile105 на Val105 [19]. Известно, что изменение структуры фермента снижает его сродство к большинству субстратов, что и приводит к снижению каталитической активности [237].

Анализ распределения аллелей исследованных полиморфных локусов генов глутатион-S- трансферазы проведенный в нашем исследовании позволил установить статистически значимые различия для обеих замен в гене GSTP1. В обоих случаях наблюдалась ассоциация распространенного аллеля с ПМС: для локуса 313 A>G (Ile105Val) генотипическая частота аллеля А составила 79,2% в группе женщин с тяжелыми проявлениям ПМС и 68,5% у женщин без ПМС ($p = 0,02$). Для замены 341 C>T (Ala114Val) аллель С встречался с частотой 95,5% против 89,9%, соответственно ($p = 0,04$).

По данным NCBI Genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>, сборка GRCh37.p10) расстояние между полиморфными локусами гена GSTP1 313 A>G (Ile105Val) (rs1695) и 341 C>T (Ala114Val) (rs1138272) является незначительным (890 н.п.) Учитывая такое близкое расположение на хромосоме исследуемых локусов, был проведен анализ их сцепления. Проведенные расчеты подтвердили неравновесное сцепление этих маркеров ($D'=1,0$, $LOD=11,67$). При этом было обнаружено три гаплотипа, из которых чаще всего наблюдался гаплотип AC, образованный частотными аллелями

313A и 341C (73,9%). Частоты гаплотипов GC и GT составили 18,8% и 7,3% соответственно. У пациенток с ПМС чаще встречался гаплотип AC (79,2% против 68,5%, $p=0,02$), тогда как гаплотип GT преобладал в контрольной группе (10,1% против 4,5%, $p=0,04$).

Распределение гаплотипов в группах пациенток с ПМС и без такового имели статистически значимые различия (таблица 5.44).

Таблица 5.44

Распределение гаплотипов 313 A>G (Ile105Val) и 341 C>T (Ala114Val) гена GSTP1 в группе женщин с ПМС.

Гаплотип	Частота, %	
	ПМС	контроль
AC	79,2*	68,5
GC	16,3	21,3
GT	4,5*	10,1

Примечание: * - $p < 0,05$

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что глутатион-S-трансфераза P может играть существенную роль в предрасположенности к ПМС. При этом важно отметить, что с ПМС был ассоциирован с распространенным вариантом гена GSTP1. По-видимому, причиной наблюдаемой ассоциации может быть изменение субстратной специфичности фермента вследствие изменения активного центра фермента, вызванной полиморфизмом этого гена.

При исследовании полиморфизмов генов, участвующих в рецепторных взаимодействиях методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) – рецепторов серотонина (HTR1A, HTR2A), рецепторов эстрадиола (ESR1, ESR2), рецепторов транспортеров норадреналина (SLC6A2) не было выявлено статистически значимых различий у пациенток с ПМС и условно здоровых женщин.

Заключение

Таким образом, результаты контролируемого исследования по изучению эффективности, приемлемости и безопасности лечения женщин с предменструальным синдромом с применением фитопрепарата и комбинированного микродозированного контрацептива позволили сделать вывод о высокой эффективности растительного препарата, содержащего 40 мг сухого экстракта плодов прутняка обыкновенного и гормонального комбинированного микродозированного контрацептивного препарата, содержащего 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона в режиме 24/4 при лечении ПМС.

На фоне проводимой терапии у женщин группы I произошло статистически значимое уменьшение интенсивности проявлений ПМС, причем уже в течение первого цикла лечения наблюдалось уменьшение аппетита, а также масталгии.

В результате проведенного лечения у пациенток группы II в течение первых двух циклов лечения наблюдалось более выраженное уменьшение таких проявлений ПМС, как внутреннее напряжение, раздражительность, агрессивность, конфликтность, депрессия, чувство печали и безысходности. Динамика уменьшения метаболических проявлений ПМС была менее выраженной. Что касается масталгии, то в первый месяц лечения увеличилось такое количество жалоб, как боли, тяжесть в молочных железах. Однако, такая реакция была предсказуемой, т.к. связана с особенностями действия препарата, и к окончанию 3 курса терапии половина женщин (50%) отмечали значительное уменьшение масталгии. То есть, на фоне приема КОК более выраженный положительный эффект наблюдался в отношении психологических симптомов и, в меньшей степени, метаболических.

Оба препарата оказали лечебный эффект в отношении дисменореи выраженность которой уменьшилась после окончания третьего месяца лечения наблюдения более, чем у трети женщин I-й группы (19/35,2%) и более чем у половины женщин (32/51,6%) II-й группы ($p < 0,05$), это

положительное действие препаратов продолжалось в течение последующих 3 циклов лечения у женщин обеих групп.

Побочные реакции, наблюдавшиеся во время лечения у пациенток, были невыраженными, спонтанно купировались после отмены препаратов и не требовали проведения дополнительного лечения.

Доля женщин, у которых после курса лечения наступило статистически значимое клиническое улучшение, рассчитанная на основании данных СПМН-опросников, отражающих субъективные ощущения женщин, составила 66,1% (80 женщин) в I-й группе и 71,3% (87 пациенток) во II-й группе ($p < 0,05$).

Исследование КЖ, проведенное с применением общего опросника MOS SF-36, показало статистически значимое уменьшение деформации показателей физической и психологической компоненты здоровья у женщин обеих групп, что явилось подтверждением эффективности лечения ПМС экстрактом плодов прутняка обыкновенного и микродозированного комбинированного контрацептивного препарата, содержащего 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона в режиме 24/4.

Исследование полиморфизма генов рецепторных взаимодействий показало, что полиморфизм гена глутатион-S-трансферазы и его частый вариант GSTP1 ассоциирован с выраженными психическими проявлениями предменструального синдрома у женщин. Установлено статистически значимое повышение генотипической частоты аллеля T гена дофаминовых рецепторов DRD4 у 70,8% пациенток с ПМС против 57,3% условно здоровых женщин ($p = 0,008$). Поэтому гаплотип AC гена GSTP1 по локусам 313 A>G (Ple105Val) и 341 C>T (Ala114Val) ($p=0.02$) и генотип T/T гена DRD4 по локусу 521 C>T (OR=2.6 (1.43-7.79), $p=0,002$) можно считать генетическими факторами риска ПМС. Эти особенности генотипа женщин следует диагностировать и в последующем учитывать при выборе тактики ведения пациенток, особенно женщинам с тяжелыми формами с ПМС.

Глава 6. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты когортного перекрестного исследования по изучению целесообразности и эффективности обучающих программ для пациенток с предменструальным синдромом

Улучшение качества жизни - один из основных приоритетов современной медицины. Весьма важным в этой связи является необходимость повышения качества жизни пациенток путем внедрения, в числе прочего, немедикаментозных методов лечения и коррекции поведения для снижения как симптоматики (эмоциональных, психических, обменных нарушений) этого патологического состояния, так и его влияния на здоровье и социальную жизнь женщин.

Когортное перекрестное исследование было проведено для оценки физической активности, психических и эмоциональных нагрузок и их влияния на развитие ПМС, а также целесообразности и эффективности внедрения корригирующих программ, включающих проведение обучения здоровому образу жизни. Целевой когортой в данном исследовании были девушки-студентки г. Курска.

6.1. Дизайн

Для проведения исследования были опрошены 201 студентка исторического и филологического факультетов Курского педагогического университета. Перед началом исследования опрашиваемым были разъяснены задачи и цели исследования, затем для диагностики и оценки тяжести ПМС проведено анкетирование с применением ПМС-анкеты (приложение 2).

Из опрошенных студенток предменструальный синдром был выявлен у 112 (55,7%), и они были разделены на 2 группы, в одну из которых вошло 59 студенток исторического факультета (рисунок 6.1). Группу сравнения составили 53 студентки филологического факультета с аналогичным по тяжести течением ПМС. Предложенное деление на группы было

проведено для минимизации контактов и обмена информацией между девушками-участницами исследования из разных групп. В исследование были включены здоровые, не имеющие тяжелой сопутствующей патологии, не принимающие гормональные и психотропные препараты девушки. Изучение качества жизни проводилось на основании анализа данных специализированного общего опросника по КЖ MOS-SF-36 (приложение 5).

После анкетирования, для девушек основной группы был проведен обучающий семинар, включающий освещение широкого спектра вопросов о физиологии женского организма, предменструальном синдроме, особенностях его течения, лечения, даны рекомендации по здоровому образу жизни, коррекции поведения, питания, необходимости соблюдения режима труда и отдыха (приложение 6). В течение периода исследования контакт с девушками осуществлялся по телефону или по электронной почте еженедельно в плановом порядке или чаще - при возникновении вопросов.

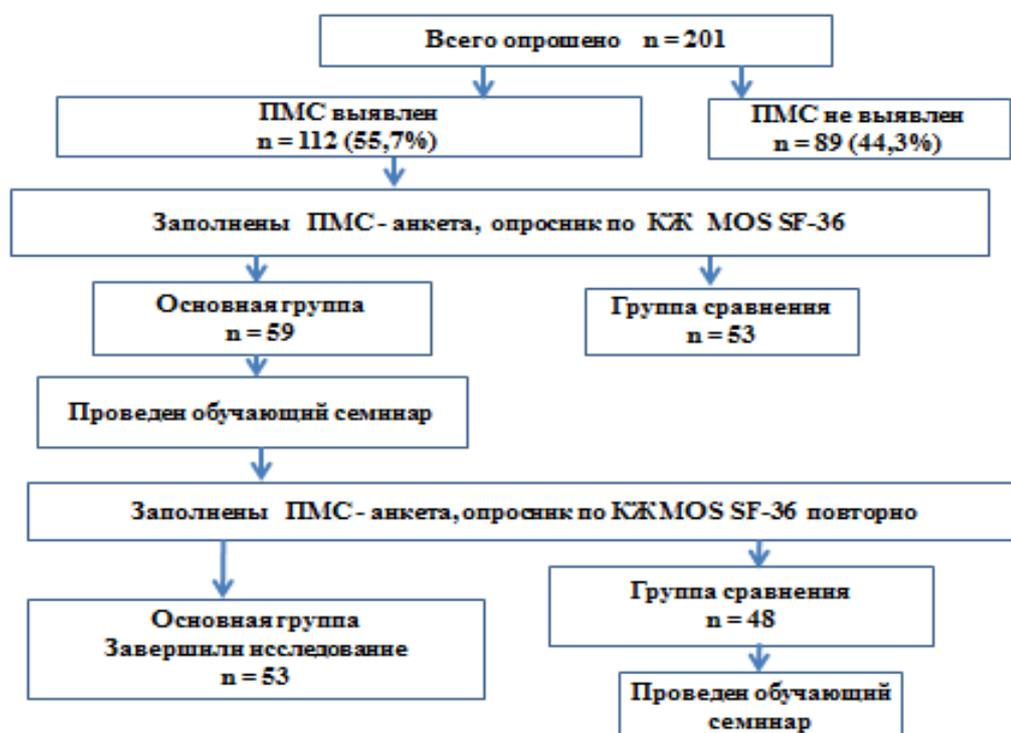


Рис. 6.1.

Распределение студенток по группам

Повторное анкетирование и опрос были проведены по окончании исследования: интервьюировано и опрошено 58 студенток основной группы и 48 - группы сравнения. В связи с тем, что 5 девушек не выполняли рекомендации, полученные на семинаре, они были исключены из исследования. Полностью завершила исследование 101 девушка: они следовали рекомендациям, дважды прошли анкетирование, дважды заполнили опросники по качеству жизни SF-36 и по уровню знаний о ПМС. По причинам, не зависящим от состояния здоровья, повторный опрос не прошла 1 девушка. Обучающий семинар для студенток группы контроля был проведен после повторного анкетирования.

6.2. Оценка тяжести течения предменструального синдрома

Для постановки диагноза и оценки тяжести ПМС была использована анкета (приложение 2), на основании которой была выделена группа девушек, страдающих ПМС, проводилась оценка симптомов, а также степени их выраженности на основании данных визуальной аналоговой шкалы. Участницы исследования также проводили оценку влияния ПМС на общественную жизнь, учебу, взаимоотношения в семье и с друзьями. В анкету были включены вопросы, касающиеся режима труда и отдыха, физической и социальной активности.

Сбор данных

Длительность занятий составила 2 часа 15 минут, из которых первые 45 минут проводилось анкетирование участниц исследования, после чего 59 студенток основной группы приняли участие в образовательном семинаре, продолжительность которого составила 2 академических часа.

Повторное анкетирование всех девушек проведено через 3,5 месяца. Целью его было изучение эффективности и целесообразности обучающих программ. Оценка эффективности обучения проведена на основании анализа

анкет и опросников, заполненных студентками, которые следовали необходимым рекомендациям и полностью завершили исследование.

6.3. Общая характеристика опрошенных студенток

Между студентками основной группы и группы сравнения значимых различий по возрасту, индексу массы тела, особенностям менструального цикла, физической и социальной нагрузке выявлено не было (таблица 6.1). Средний возраст опрошенных основной и контрольной группы был сопоставим.

Таблица 6.1

Возраст и росто-весовые показатели студенток, прошедших анкетирование

Показатели	Основная группа (n=53)				Группа сравнения (n = 48)			
	Средние показатели	Минимум	Медиана	Максимум	Средние показатели	Минимум	Медиана	Максимум
Возраст	20,2±1,3	19	20	23	20,1±1,3	18	20	24
Рост (см)	166,1±4,8	157	166	174	166,3±4,7	158	167	173
Вес (кг)	60,7±5,8	50	60	73	60,2±5,7	47	60	74
ИМТ (кг/м ²)	21,1±2,0	18,1	22	28,8	21,8±1,6	18,6	21,5	25,7

Примечание: $p > 0,05$

Особенности менструальной функции

На момент обследования у всех опрошенных был регулярный менструальный цикл, длительность которого составила от 25 до 34 дней. Средний возраст менархе в основной группе составил $13,3 \pm 0,8$ лет (от 11 лет до 15 лет), у девушек группы контроля - $13,4 \pm 1,02$ лет (от 12 до 15 лет) (таблица 6.2). Анализ становления менструальной функции выявил, что менструации установились сразу у 36 (67,9%) студенток, через 1-2 года - у 11 (20,8%), через 3 и более лет – у 6 (11,3%) опрошенных основной группы. У девушек группы сравнения менструации установились сразу - у 32 из 48 (66,7%), через 1-2 года - у 11 (22,9%), через 3 и более лет – у 5 (10,4%) опрошенных.

Таблица 6.2

Менструальная функция у обследованных женщин

Показатели	Основная группа n=53				Группа сравнения n=48			
	Средние	Минимум	Медиана	Максимум	Средние	Минимум	Медиана	Максимум
Возраст менархе (лет)	13,3± 0,82	11	13	15	13,4± 1,02	12	13	15
Длительность менструального цикла (дни)	28,9± 2,45	25	29	34	28,4± 1,84	25	28	32
Длительность кровотечения (дни)	4,9± 1,13	3	5	7	5,1± 0,81	3	5	7

У всех девушек основной группы менархе наступила своевременно, в возрасте 11-15 лет, менструальный цикл был регулярным, причем у 36 (67,9%) опрошенных цикл был регулярным с менархе. Средняя продолжительность менструального цикла у девушек основной группы составила $28,9 \pm 2,5$ дней, средняя продолжительность менструального кровотечения – $4,9 \pm 1,1$ дней (таблица 6.2).

В группе сравнения средняя длительность менструального цикла была $28,4 \pm 1,8$ дней, средняя продолжительность менструального кровотечения – $5,1 \pm 0,8$ дней. Обильные менструации были у 11 (22,9%), умеренные – у 36 (75,0%), скудные – у 1 (2,1%); болезненные менструации - у 19 (35,8%) девушек основной группы и у 15 (31,3%) - группы сравнения, безболезненные - у 34 (64,2%) девушек основной группы и у 33 (68,8%) - группы сравнения (таблица 6.3).

Таблица 6.3

Характеристика менструального цикла в II группах опрошенных

Характер менструаций	Основная группа (n=53)		Группа сравнения (n=48)	
	n	%	n	%
Менструации обильные	17	32,1	11	22,9
умеренные	34	64,2	36	75,0
скудные	2	3,8	1	2,1
болезненные	19	35,8	15	31,3
безболезненные	34	64,2	33	68,8

При анализе особенностей течения ПМС, степени выраженности и преобладания симптомов также не было выявлено значимых отличий у студенток основной группы и группы сравнения (таблица 6.4).

Таблица 6.4

Частота симптомов ПМС, соответствующих 4-10 баллам визуальной аналоговой шкалы до начала исследования

Симптомы ПМС	Основная группа (n=53)		Группа сравнения (n= 48)	
	n	%	n	%
Депрессивное настроение/ печаль/ безысходность	12	22,6	11	22,9
Внутреннее напряжение /раздражительность/боязливость	19	35,8	17	35,4
Колебания настроения/ печаль/ плаксивость/повышенная чувствительность к критике, обидчивость	17	32,1	12	25,0
Раздражение/агрессивность/споры в семье, друзьями, коллегами	18	34,0	13	27,1
Пониженный интерес к обычным делам (работе, хобби, школе/ пониженный интерес к мужу/ другу/семье	11	20,8	14	29,2
Субъективное чувство затрудненности концентрации/ невозможность сосредоточиться	7	13,2	9	18,6
Легкая утомляемость/слабость/отсутствие энергии	16	30,2	13	27,1
Изменение аппетита/желание сладкого/соленого	28	52,8	17	35,4
Боли в молочных железах/чувствительность при прикосновении к груди/напряжение и чувство тяжести в молочных железах	19	35,8	16	33,3
Головные боли/ боли в спине/боли внизу живота	21	39,6	14	29,2
Вздутие живота/отечность лица, рук, ног/прибавка веса	11	20,8	12	25,0
Общее количество симптомов	179		148	
Среднее количество симптомов на одну девушку	3,4		3,1	

До проведения обучающего курса у каждой девушки основной группы было в среднем по 3,4 симптома ПМС, соответствующих 4-10 баллам цифровой аналоговой шкалы. На каждую девушку группы сравнения приходилось по 3,1 симптомов аналогичной степени тяжести.

Физическая и интеллектуальная активность студенток

При оценке физической и интеллектуальной активности девушек по результатам анкетирования, различий в физической и социальной активности студенток обеих групп не выявлено (таблица 6.5).

Физическая и социальная активность студенток по данным анкетирования

	Основная группа (n=53)		Группа сравнения (n=48)	
	n	%	n	%
Занятия спортом				
Ежедневно	7	13,2	5	10,4
2-3 раза в неделю	23	43,4	18	37,5
1 раз в неделю	10	18,9	8	16,7
Реже 1 раза в неделю	4	7,5	3	6,3
Регулярно не занимаются	9	17,0	14	29,2
Длительность работы на компьютере				
1-2- часа в день	15	28,3	9	18,8
3-4 часа в день	16	30,2	12	25,0
Более 6 часов в день	22	41,5	27	56,3
Чтение художественной литературы				
1 книга в месяц	23	43,4	17	35,4
2 книги в год	8	15,1	9	18,8
Не читаю	22	41,5	22	45,8
Посещение театров и кино				
1 раз в месяц	21	39,3	19	39,6
2 раза в год	19	35,8	16	33,3
Не посещаю	23	43,4	13	27,1

Обращает на себя внимание низкая физическая активность девушек: занятия физической культурой и спортом посещали реже 2-3 раз в неделю - 23 (43,3%) девушки основной группы и 25 (52,2%) девушек группы сравнения. Продолжительность работы на компьютере, которая состояла не только из выполнения учебных программ, но и компьютерных игр, посещения социальных сайтов, интернета была более 6 часов в день у 22 (41,5%) девушек основной группы и у 27 (56,3%) группы сравнения. До 3-4 часов в день посвящали работе на компьютере 16 (30,2%) и 12 (25%) девушек основной и группы сравнения, соответственно. Не читают книги 41,5% девушек основной группы и 45,8% - группы сравнения. Не посещают театры и кино 43,4% студенток основной группы и 27,1% - группы сравнения.

Качество жизни девушек с ПМС до проведения обучающего курса

Показатели	Основная группа n=53				Группа сравнения n=48			
	Средние показатели	Минимум	Медиана	Максимум	Средние показатели	Минимум	Медиана	Максимум
Физическое функционирование	92,6±7,6	75	90	100	89,5±11,1	65	90	100
Ролевое физическое функционирование	76,4±26,8	25	75	100	73,4±28,1	25	75	100
Боль	75,2±20,8	41	64	100	65,5±19,8	38	61	100
Общее здоровье	70,8±11,8	57	67	97	65,7±10,0*	55	65	92
Жизнеспособность	59,1±18,9	30	60	85	55,6±14,4	32	50	84
Социальное функционирование	50,3±9,0*	38	50	63	48,9±8,8	34	50	68
Ролевое эмоциональное функционирование	65,1±22,3	34	67	100	59,6±19,0	34	36	96
Психическое здоровье	57,4±19,9	16	56	84	54,2±15,8	20	52	92

Примечание: * - $p < 0,05$

Для оценки КЖ и влияния ПМС на физические и психологические аспекты жизни девушкам обеих групп было предложено заполнить опросники. По результатам их анализа различий в показателях КЖ между группами, было выявлено достоверное отличие по шкале «общее здоровье» (ОЗ), которое характеризовалось большей компрессией у девушек группы сравнения (70,8±11,8 и 65,7±10,0) (таблица 6.6). Профиль качества жизни девушек обеих групп до проведения обучения характеризовался наибольшей компрессией и деформацией по показателям шкал «социальное функционирование» (50,3±9,0 и 48,9±8,8), «психическое здоровье» (57,4±19,9 и 54,2±15,8), «жизнеспособность» (59,1±18,9 и 55,6±14,4) и «ролевое эмоциональное функционирование» (65,1±22,3 и 59,6±19,0) ($p > 0,05$) (рисунок 6.2).

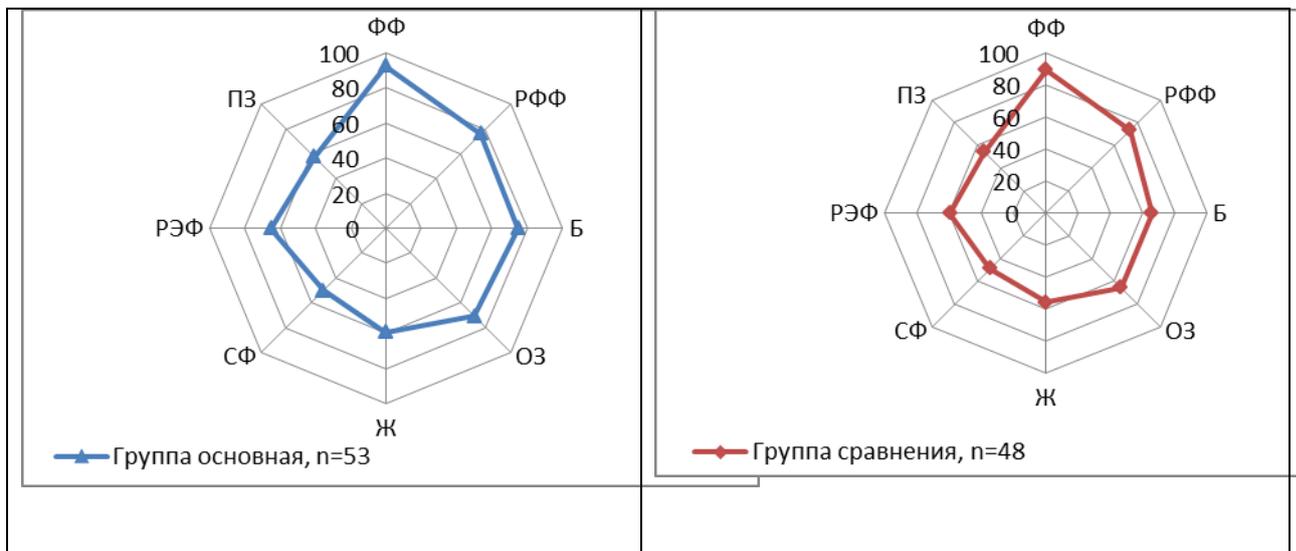


Рис. 6.2. Средние показатели качества жизни девушек до проведения обучающего семинара

Менее выраженной в основной и группе сравнения была деформация показателей физической компоненты здоровья: по шкалам «ролевое физическое функционирование» ($76,4 \pm 26,0$ и $73,4 \pm 28,1$), «боль» ($75,2 \pm 20,8$ и $65,5 \pm 19,8$), «общее здоровье» ($70,8 \pm 11,8$ и $65,7 \pm 10,0$) и «физическое функционирование» ($92,6 \pm 7,6$ и $89,5 \pm 11,1$), соответственно.

Приверженность обучающей программе

Из прошедших анкетирование и обучение по специально разработанной программе полностью следовали рекомендациям 34 (59,3%) из 59 девушек основной группы, частично - 19 (32,2%), не выполняли рекомендации 5 (8,5%) девушек (их анкеты не были включены в статистический анализ). Одна девушка выбыла из исследования в связи с тем, что не явилась на повторное анкетирование. Отступление от требований исследования или неисполнение рекомендаций девушки связывали с большой загруженностью учебной работой – 14 (26,5%), отсутствием достаточной мотивации - 5 (14,7%), сложностями перестройки организации учебного процесса – 8 (23,5%), нежеланием менять стереотипы поведения - 7 (20,6%), другими причинами 3 (8,8%) (таблица 6.7).

**Наиболее частые причины отступления от рекомендуемой программы
у девушек основной группы (n=34)**

Причины	n	%
Загруженность ученым процессом	14	26,5
Сложности перестройки организации учебного процесса	8	23,5
Нежелание менять стереотипы поведения	7	20,6
Отсутствие достаточной мотивации	5	14,7
Другие причины	3	8,8

Оценка приверженности обучающей программе девушек основной группы показала, что 19 (32,2%) из них не в полной мере следовали рекомендациям, полученным при обучении, но так как нарушения были незначимыми, заполненные ими анкеты были включены в статистический анализ. Из числа этих девушек, у 8 были отмечены частичные нарушения рациона питания, у 7 – единичные эпизоды отклонения в соблюдении режима сна и бодрствования, 4 девушки периодически длительно работали на компьютере. Большинство девушек - 53 (89,8%) следовали рекомендациям, данным во время проведения занятий по ПМС, что положительно отразилось на изменении их самочувствия.

6.4. Результаты когортного перекрестного исследования по изучению целесообразности и эффективности обучающих программ для пациенток с предменструальным синдромом

По результатам повторного анкетирования, проведенного через 3,5 месяца, было выявлено улучшение самочувствия во II фазу менструального цикла у девушек I группы, следовавших рекомендациям, полученным на обучающем семинаре. По результатам анализа анкет и опросников было выявлено статистически значимое уменьшение частоты следующих симптомов: колебание настроения, повышенная чувствительность к критике, обидчивость: до семинара были у 17 (32,1%), после семинара у 8 (15,1%) девушек ($p < 0,05$).

Частота симптомов, соответствующих 4-10 баллам визуальной аналоговой шкалы до и после обучения (n=53)

Симптомы предменструального синдрома	Основная группа до обучения (n=53)		Основная группа после обучения (n=53)	
	n	%	n	%
Депрессивное настроение/ печаль/ безысходность	12	22,6	11	20,8
Внутреннее напряжение/ раздражительность/ боязливость	19	35,8	14	26,4
Колебания настроения/ печаль /плаксивость/ повышенная чувствительность к критике, обидчивость	17	32,1*	8	15,1*
Раздражение/агрессивность/спору в семье, друзьями, коллегами	18	34,0*	7	13,2*
Пониженный интерес к обычным делам (работе, хобби, школе/ пониженный интерес к мужу/ другу/семье	11	20,8	10	18,9
Субъективное чувство затрудненности концентрации/ невозможность сосредоточиться	7	13,2	8	15,1
Повышенная утомляемость/слабость/ отсутствие энергии	16	30,2*	7	13,2*
Изменение аппетита/желание сладкого/соленого	28	52,8	21	39,6
Боли в молочных железах/ чувствительность при прикосновении к груди/напряжение и чувство тяжести в молочных железах	19	35,8	11	20,8 0,0831
Головные боли/ боли в спине/боли внизу живота	21	39,6	12	22,6 0,0575
Вздутие живота/отечность лица, рук, ног/ прибавка веса	11	20,8	7	13,2
Всего симптомов	179		115	
Среднее количество симптомов на 1 девушку	3,4		2,2	

Примечание: * p<0,05

Раздражительность, агрессивность, споры в семье, с друзьями и коллегами отмечались у 18 (34,0%) студенток до обучения и у 7 (13,2%) после (p<0,05), повышенная утомляемость, слабость, снижение физической активности у 16(30,2%) студенток до и у 7 (13,2%) после обучения (p<0,05). В связи с изменением рациона питания, 4 девушки отметили уменьшение прибавки веса, отеков, вздутия живота (до лечения 11/20,8% и 7/13,2% после лечения). Кроме того, опрошенные студентки отмечали уменьшение

масталгии (19/35,8% и 11/20,8%, $p=0,0831$) и головной боли, боли в спине, внизу живота с 21/39,6% до 12/22,6% ($p=0,0575$) (таблица 6.8).

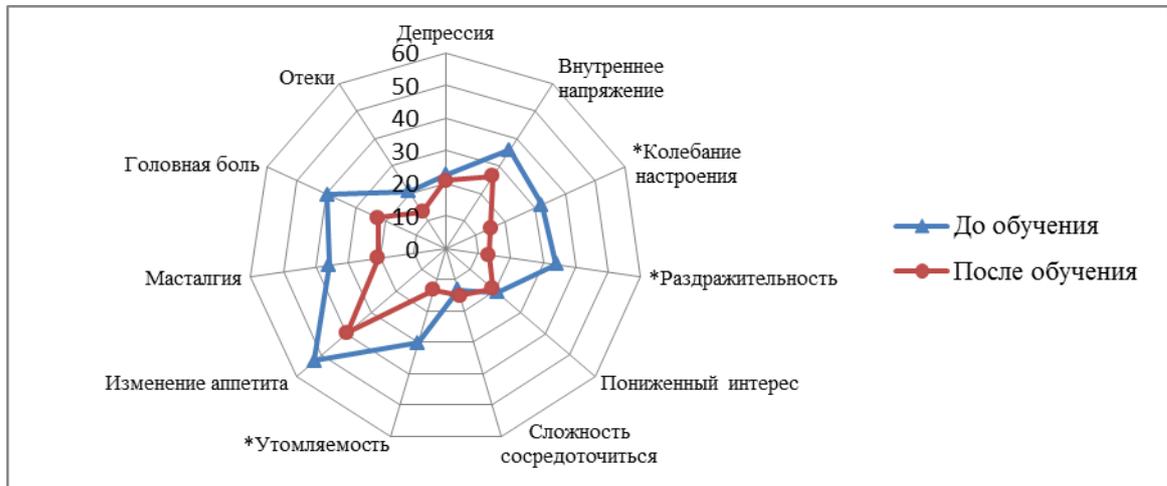


Рис. 6.3. Частота симптомов, соответствующих 4-10 баллам визуальной аналоговой шкалы, у студенток основной группы до и после обучения (в %) (n=53)

При повторном анкетировании, проявления ПМС, соответствующие 4 и более баллам были выявлены у 21 (39,6%) девушек I группы, прошедших обучение и следовавших данным рекомендациям. Ими было отмечено уменьшение влияния симптомов на социальные аспекты жизни, а именно, взаимоотношения в семье, институте (рисунок 6.3).

Таблица 6.9

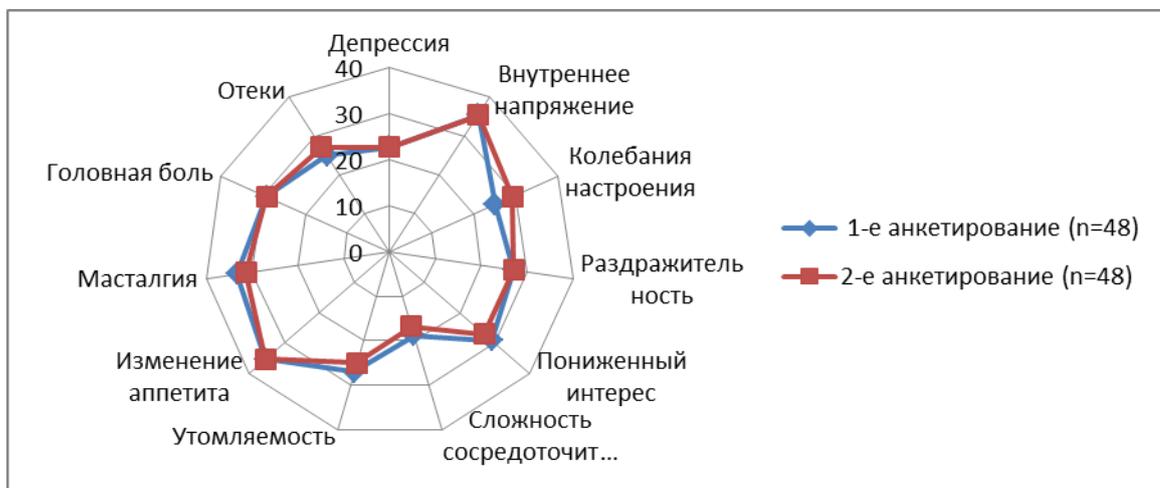
Частота симптомов ПМС, соответствующих 4-10 баллам цифровой аналоговой шкалы у девушек группы сравнения (n=48)

Симптомы ПМС	1-е анкетирование		2-е анкетирование	
	n	%	n	%
Депрессивное настроение/ печаль/ чувство безысходности	11	22,9	11	22,9
Внутреннее напряжение/ раздражи-тельность/боязливость	17	35,4	17	35,4
Колебания настроения/ печаль/ плаксивость/ повышенная чувствительность к критике, обидчивость	12	25,0	14	29,2
Раздражение/ярость/агрессия/споры в семье, друзьями, коллегами	13	27,1	13	27,1
Пониженный интерес к повседневным делам (работе, хобби, школе/ пониженный интерес к мужу/ другу/семье	14	29,2	13	27,1
Субъективное чувство затрудненности концентрации внимания/ сложность сосредоточиться	9	18,6	8	16,7

Легкая утомляемость/слабость/отсутствие энергии	13	27,1	12	25,0
Изменение аппетита/желание сладкого/соленого	17	35,4	17	35,4
Боли в молочных железах/чувствительность при прикосновении к груди/напряжение и чувство тяжести в молочных железах	16	33,3	15	31,3
Головные боли/ боли в спине/боли внизу живота	14	29,2	14	29,2
Вздутие живота/отечность лица, рук, ног/прибавка веса	12	25,0	13	27,1
Общее количество симптомов		150		147
Количество симптомов одной девушки		3,1		3,1

Результаты анкетирования девушек группы сравнения, проведенного дважды, не выявили существенных различий в частоте симптомов ПМС, а также изменения его влияния на социальную активность девушек и качество их жизни (таблица 6.9, рисунок 6.4).

Результаты оценки симптоматики ПМС выявили снижение тяжести симптомов ПМС у 32 (60,4) % девушек основной группы и отсутствие изменения состояния у девушек группы сравнения.



Примечание: $p > 0,05$

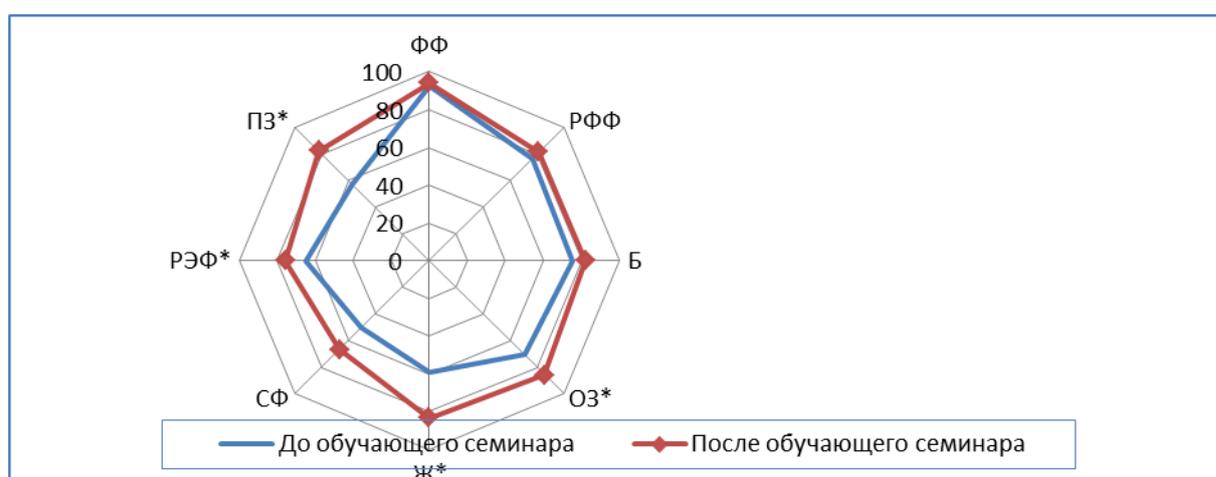
Рис. 6.4. Частота симптомов ПМС, соответствующих 4-10 баллам визуальной аналоговой шкалы у девушек группы сравнения (в %)

В соответствии с поставленными задачами, по окончании исследования нами проведен повторный опрос девушек с использованием опросника MOS-SF-36. Оценка интегрального показателя качества жизни, определенная до и после проведения обучающего семинара и представлена в таблице 6.10.

Качество жизни девушек основной группы до и после проведения обучающего семинара (n=53)

Показатели	До обучения				После обучения			
	Средние показатели	Минимум	Медиана	Максимум	Средние показатели	Минимум	Медиана	Максимум
ФФ (PF)	92,6±7,6	75	90	100	94,1±6,3	75	95	100
РФФ (RF)	76,4±26,8	25	75	100	81,3±22,3	0	75	100
Б (P)	75,2±20,8	41	64	100	82,1±14,4 p=0,0555	62	84	100
ОЗ (GH)	70,8±11,8	57	67	97	85,7±9,1*	70	82	100
Ж (V)	59,1±18,9	30	60	85	83,5±7,9*	60	85	100
СФ (SF)	50,3±9,0	38	50	63	66,9±14,5	38	59	100
РЭФ (RE)	65,1±22,3	34	67	100	75,6±23,5*	34	67	100
ПЗ (MH)	57,4±19,9	16	56	84	82,1±6,9*	64	80	100

Показатели КЖ, характеризующие психологическую составляющую здоровья, после обучающего курса у девушек, следовавших рекомендациям, достоверно повысились по шкалам «жизнеспособность» (Ж) с 59,1±18,9 до 83,5±7,9 ($p<0,05$) и «психическое здоровье» (ПЗ) с 57,4±19,9 до 82,1±6,9 ($p<0,05$). Улучшился также показатель «общее здоровье» с 70,8±11,8 до 85,7±9,1 ($p<0,05$), а также «ролевое эмоциональное функционирование» 65,1±22,3 до 75,6±23,5 ($p<0,05$) и «боль» 75,2±20,8 до 82,1±14,4 ($p=0,0555$) (рисунок 6.5).



Примечание: *- $p<0,05$

Рис. 6.5. Средние показатели качества жизни девушек основной группы до и после проведения обучающего семинара

Показатели, характеризующие физическую компоненту здоровья (ФФ, РФФ и Б) в группе сравнения остались без статистически значимых изменений (рисунок 6.5).

Таблица 6.11

**Показатели качества жизни студенток группы сравнения
после 1-го и 2-го опросов (n=48)**

Показатели	Показатели КЖ при первом опросе				Показатели КЖ при повторном опросе			
	Средние показатели	Минимум	Медиана	Максимум	Средние показатели	Минимум	Медиана	Максимум
ФФ	88,5±11,1	65	90	100	86,9±13,9	40	67	100
РФФ	73,4±28,1	25	75	100	70,3±28,1	0	75	100
Б	65,2±19,0	38	61	100	69,9±22,4	32	64	100
ОЗ	65,7±10,0	55	65	92	69,5±11,3	55	65	95
Ж	55,6±14,4	32	50	84	53,8±19,2	30	50	100
СФ	48,9±8,8	34	50	68	48,5±9,6	34	50	68
РЭФ	49,6±19,0	34	36	96	40,2±31,0 p=0,0765	0	34	98
ПЗ	54,2±15,8	20	52	92	58,0±15,5	34	67	88

У девушек группы сравнения, не проходивших обучения, при повторном опросе через 3,5 месяца, средние показатели КЖ достоверно не изменились (рисунок 6.6).

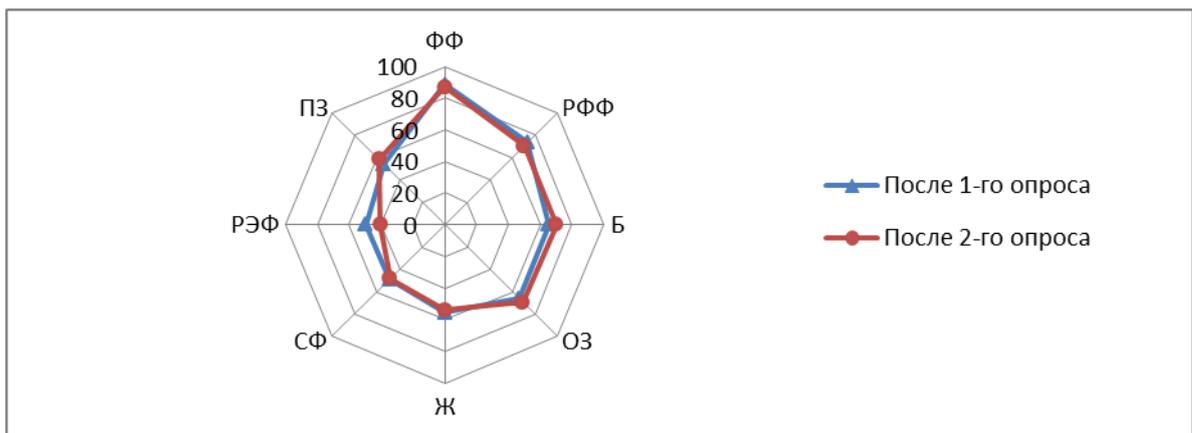


Рис. 6.6. Показатели качества жизни девушек группы сравнения после I и II опросов (в%) (n=48)

У девушек, прошедших обучение по программе ПМС, отмечалась менее выраженная деформация как физической, так и психологической

составляющих КЖ по сравнению с группой девушек, которые обучение не проходили (рисунок 6.7).

Проведение обучающего семинара с последующим выполнением рекомендаций по изменению образа жизни привели к улучшению параметров качества жизни девушек-студенток, при этом наибольший благоприятный эффект был отмечен в отношении симптомов, характеризующих психологическую составляющую здоровья: Ж (с $59,1 \pm 18,9$ до $83,5 \pm 7,9$, $p < 0,005$) и ПЗ (с $57,4 \pm 19,9$ до $82,1 \pm 6,9$, $p < 0,005$). Уменьшилась компрессия показателей ОЗ (с $70,8 \pm 11,8$ до $85,7 \pm 9,1$, $p < 0,05$), а также РЭФ (с $65,1 \pm 22,3$ до $75,6 \pm 23,5$, $p < 0,05$) и Б (с $75,2 \pm 20,8$ до $82,1 \pm 14,4$, $p = 0,0555$).

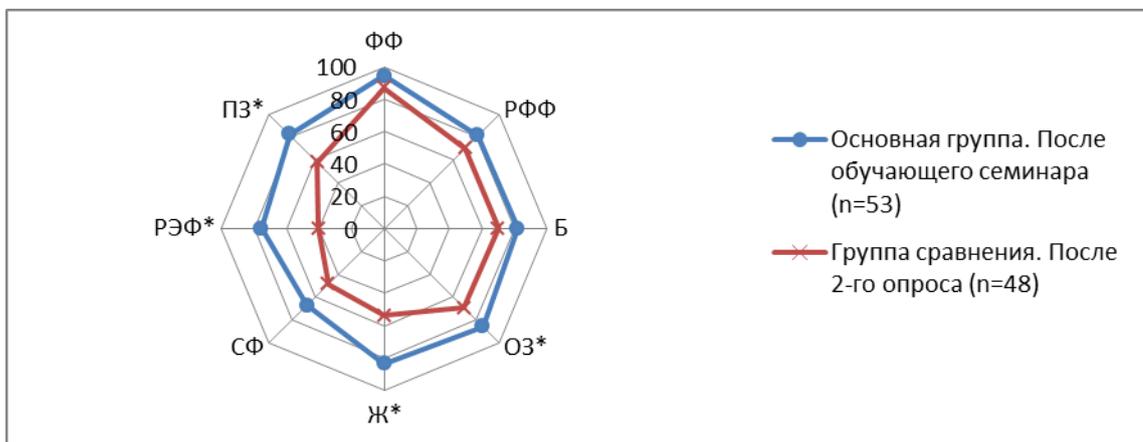


Рис. 6.7. Показатели качества жизни девушек основной группы и группы сравнения после окончания исследования (в%)

Заключение

Таким образом, отрицательное влияние, которое оказывает ПМС на КЖ женщин, может быть нивелировано путем коррекции пищевого и психологического поведения, повышением физических нагрузок. Результаты исследования подтверждают целесообразность внедрения и распространения соответствующих обучающих программ и семинаров среди девушек и женщин, страдающих ПМС. Полученные на основании повторного анкетирования данные, подтвердили снижение тяжести предменструального синдрома у 60,4% девушек, прошедших соответствующее обучение.

Предоставление информации о физиологии женского организма и протекающих в нем процессов также оказывает положительное влияние на качество жизни девушек. Согласно полученным данным, студентки, прошедшие обучение по соответствующей программе, имеют большую мотивацию для улучшения состояния здоровья и ведения здорового образа жизни, что, безусловно, является необходимой базой для проведения дальнейшего лечения.

Глава 7. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты одномоментного исследования по оценке информированности врачей о предменструальном синдроме

Известно, что от своевременной диагностики любого патологического состояния зависит своевременность назначения и правильность лечения, а значит, здоровье женщины и качество её жизни. В свою очередь, постановка диагноза напрямую зависит от информированности врачей и возможности реализации их знаний на практике.

В практике акушера - гинеколога это в полной мере относится к ПМС как к основному, изучаемому в рамках диссертационной работы, патологическому состоянию. От активности выявления ПМС, своевременности назначения лечения зависят не только здоровье пациентки, но и отношения в семье, микроклимат в коллективе, где работают женщины, а также другие медицинские и социальные проблемы.

Для выяснения информированности и знаний врачей о ПМС, его распространенности, особенностях течения, выбора лечебной тактики, профилактических мероприятий, проведено анкетирование врачей с применением специально разработанной и апробированной анкеты, состоящей из 5 разделов (приложение 7).

Всего было проанкетировано 340 акушеров-гинекологов различных округов (ЦФО, СФО, ДВФО, ЮФО, СКФО, ПФО), республик (Дагестан, Башкортостан, Северная Осетия, Чечня), Ханты-Мансийского НО и Ямало-Ненецкого АО, краев и областей (Амурская, Владимирская, Брянская, Московская, Орловская, Рязанская, Оренбургская, Липецкая, Новосибирская, Тюменская, Нижегородская области, Краснодарский и Ставропольский край), городов и населенных пунктов (Нижний Новгород, Рязань, Владимир, Новосибирск, Тула, Владикавказ, Орел, Уфа, Сочи, Оренбург, Ноябрьск, Буйнакск, Липецк, Воронеж, Нижневартовск, Георгиевск, Ковров, Клинцы и др.) Российской Федерации.

В городских учреждениях здравоохранения работали 297 (87,4%) опрошенных врачей, в пригороде -19 (5,6%), в сельской местности – 24 (7,1%). При этом амбулаторно-поликлиническую помощь оказывали - 221 (65%), стационарную - 53 (15,6%) акушера-гинеколога (таблица 7.1). Осуществляли прием в женской консультации 147 (43,2%), в поликлиниках – 74 (21,8%) врачей. Опрошено 57 (16,8%) специалистов частных клиник и 9 (2,7%) - сельских амбулаторий.

Таблица 7.1

Место работы врачей, заполнивших анкету

Место работы	n	%
Женская консультация	147	43,2
Поликлиника	74	21,8
Частный центр	57	16,8
Стационар	53	15,6
Сельская амбулатория	9	2,7
Всего опрошено	340	100

Подавляющее большинство респондентов были акушеры-гинекологи женского пола 329 (96,8%) из амбулаторного звена здравоохранения (287/84,5%). Возраст анкетированных был в диапазоне от 24 до 68 лет (средний возраст 40,3 лет, стаж работы по специальности - от 1 до 47 лет (медиана 38).

Первый раздел касался социально-демографических показателей и включал вопросы о месте, стаже работы, возрасте респондентов.

Вторая часть анкеты касалась диагностики ПМС, частоты обращения пациентов с характерной для ПМС симптоматикой и включала 6 вопросов с вариантами ответов, из которых было необходимо отметить один ответ.

На вопрос «Как часто Вы ставите диагноз ПМС на приеме?», 56 (20,5%) из 273 респондентов отметили, что это бывает «часто» (1-3 раза в неделю), 167 (61,2%) – ответили «редко» (1-3 раза в месяц), 49 (17,9%) – «крайне редко» (1-3 раза в год) и 1(0,4%) врач ответил, что никогда диагноз

ПМС не ставил, что может говорить об отсутствии настороженности в отношении ПМС.

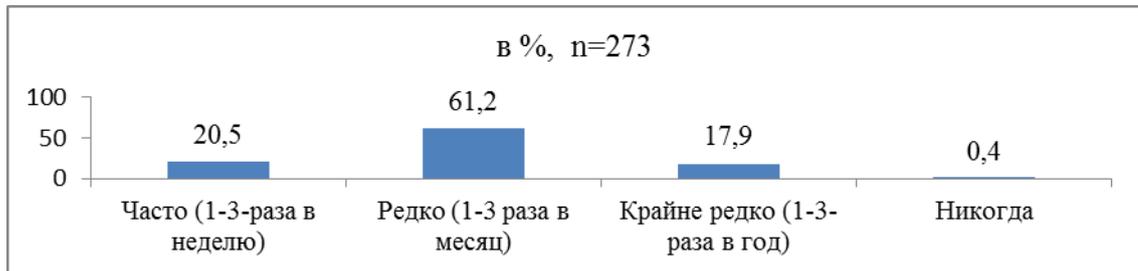


Рис. 7.1. Частота постановки диагноза ПМС врачами, заполнившими анкету

На вопрос «Что является причиной того, что врачи редко ставят диагноз ПМС?», ответили 269 докторов. Отсутствие жалоб у пациенток было причиной того, что 120 (44,6%) врачей редко ставят этот диагноз, 56 (20,8%) врачей отметили недостаток времени на приеме для детального опроса пациенток, 9 (3,3%) врачей испытывают недостаток информации по данной проблеме и 37 (13,8%) - называют другие причины. Две причины одновременно - «недостаток информации и недостаток времени на приеме» и «недостаток времени на приеме и отсутствие жалоб со стороны пациенток» отметили 16 (5,9%) и 31 (11,5%) респондентов, соответственно.



Рис. 7.2. Основные причины редкой постановки диагноза предменструальный синдром

На вопрос «Как часто обращаются женщины с жалобами на изменение состояния во II фазу менструального цикла?» 14 (4,2%) врачей ответили, что женщины никогда подобные жалобы им не предъявляли, «крайне редко», т.е.

примерно 1-3 раза в год обращались пациентки с жалобами на изменение самочувствия во II фазу менструального цикла к 59 (17,6%) врачам, «редко» (1-3 раза в месяц) - к 162 (48,4%). «Еженедельно» с жалобами на характерную для ПМС симптоматику пациентки обращались к 85 (25,4%), «на каждом приеме» – к 15 (4,5%) специалистам, что говорит о широкой распространенности изучаемого патологического состояния и необходимости более активного его выявления. Это также может быть свидетельством низкой информированности пациентов о ПМС, его течении и связанных с ПМС проблемами медицинского и социального плана.

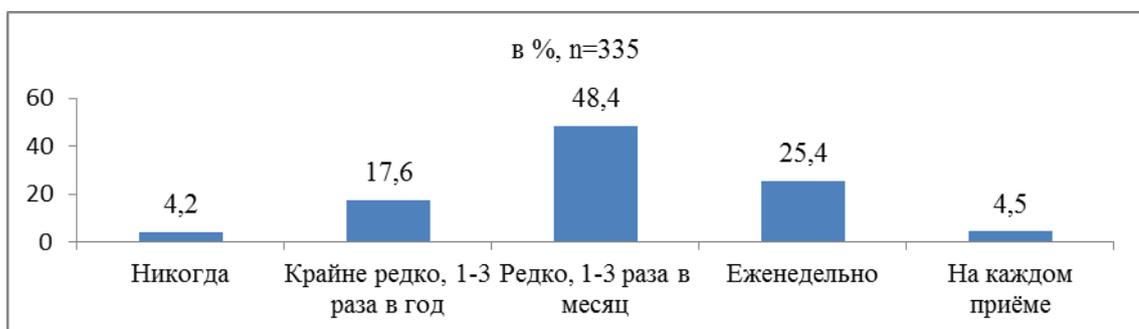


Рис. 7.3. Частота обращения к врачам, заполнившим анкеты пациенток с жалобами на симптомы, характерные для предменструального синдрома

На вопрос «Как часто к Вам обращаются женщины с ранее установленным диагнозом ПМС?» ответили «никогда»- 83 (26,6%) врача, «крайне редко» - 91(29,2%) врач, 1-3 раза в месяц, т.е. «редко» – 118 (37,8%). От 1 до 3 раз в неделю, что было расценено нами как «часто принимают пациенток с ранее установленным диагнозом ПМС» 17 (5,4%) врачей и «на каждом приеме» консультируют пациентов с ранее установленным диагнозом 3 (1%) врача, что, в целом, говорит о недостаточной преемственности в работе акушеров-гинекологов и отсутствии диспансерного наблюдения за этой группой больных.

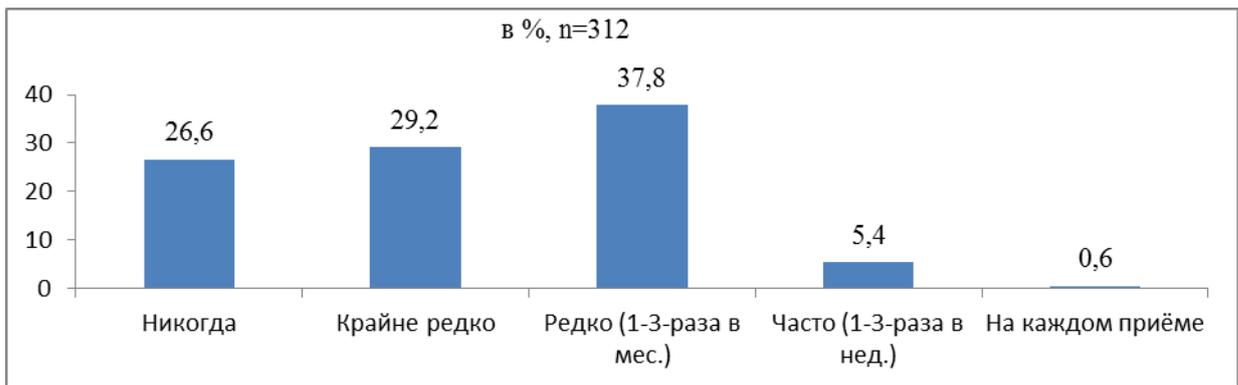


Рис. 7.4. Частота обращения женщин к врачам с ранее установленным диагнозом предменструальный синдром

Вопрос «Вы активно занимаетесь выявлением ПМС у Ваших пациенток?» получил наименьшее количество ответов, из которых «нет», т.е. выявлением ПМС на приеме не занимаются никогда, ответили 11 (5,7%) врачей, «очень редко» - 24 (12,4%) и «редко» 32 (16,6%) врача (рисунок 7.5). «Почти всегда» уточняют присутствие симптомов ПМС у своих пациенток 107 (55,4%) из 193 ответивших докторов и «постоянно» выявляют ПМС путем сбора анамнеза и активного выявления симптомов 19 (9,8%) врачей, несмотря на занятость, 126 (65,2%) докторов занимаются активным выявлением этого патологического состояния у пациенток.

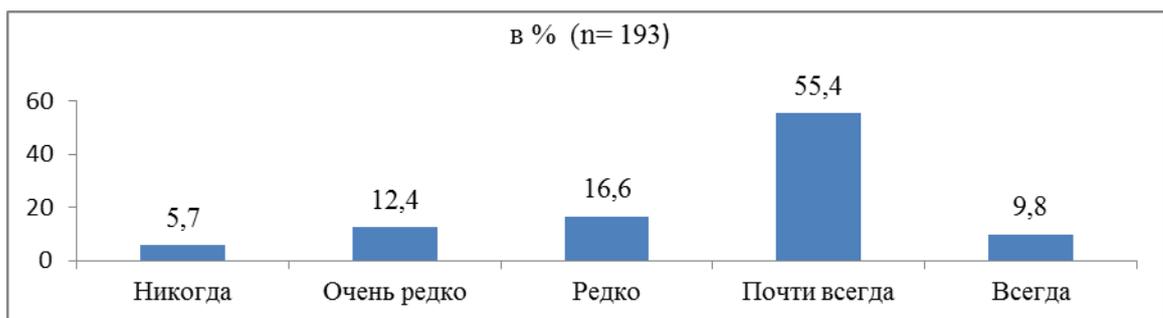


Рис. 7.5. Частота выявления предменструального синдрома у женщин на приеме у врача

На вопрос «Врач какой специальности должен заниматься диагностикой, лечением и профилактикой ПМС» 128 (48,9%) акушеров-гинекологов ответили, что это их, акушеров-гинекологов, прерогатива (таблица 7.2). То, что женщин с ПМС нужно лечить совместно с

невропатологом, считают 40 (15,3%) акушеров-гинекологов, консультативно с психиатром – 39 (14,9%). «Диагностику, профилактику и лечение пациенток с ПМС должен проводить акушер-гинеколог совместно с терапевтом и невропатологом» считает 21 (8,0%) респондент. Другие варианты ответов - это «гинеколог-эндокринолог» - 17 (6,5%), «акушер-гинеколог, невропатолог и психиатр» - 14 (5,3%), «гомеопат» -3 (1,1%) ответа из 262 ответивших на этот вопрос, т. е, около половины респондентов считают, что диагностика, профилактика и лечение ПМС находится в компетенции акушеров-гинекологов.

Таблица 7.2

Специалисты, которые должны заниматься профилактикой, диагностикой и лечением больных с ПМС по мнению респондентов (n=262)

Специальность	n	%
Акушер-гинеколог	128	48,9
Акушер-гинеколог и невропатолог	40	15,3
Акушер-гинеколог и психиатр	39	14,9
Акушер-гинеколог, невропатолог и терапевт	21	8,0
Гинеколог-эндокринолог	17	6,5
Акушер-гинеколог, невропатолог и психиатр	14	5,3
Гомеопат	3	1,1

По результатам опроса врачей было выявлено, что к 93,6% врачам никогда не обращались или редко/крайне редко обращались пациентки с ранее установленным диагнозом ПМС, что, в целом, говорит об отсутствии преимущества в работе акушеров-гинекологов, а также диспансерного наблюдения за этой группой больных. В то же время, 126 (65,2%) докторов занимаются активным выявлением этого патологического состояния у пациенток во время консультативных приемов. Редкая обращаемость пациенток с жалобами, характерными для ПМС, может быть также свидетельством низкой информированности пациентов об этом патологическом состоянии, особенностях его течения и связанных с ПМС проблемами медицинского и социального плана.

Третий блок вопросов касался информированности врачей о предменструальном синдроме, распространенности, тяжести его проявлений. На вопрос о том, какой процент женщин, по мнению врачей, страдает ПМС, был получен широкий диапазон ответов - от 20 до 90%. То, что ПМС встречается у «20% женщин» считают 127 (37,9%) врачей акушеров-гинекологов, из которых 287 (84,4%) – работники амбулаторного звена. До «30% женщин» страдают ПМС – считают 12 (3,4%) респондентов, «40%» - 5 (1,5%) врачей. То, что у «50% женщин присутствует ПМС» - 101 (30,1%) ответ, « у 70%» - 78 (23,3%) ответов, « у 80%» - 3 (0,9%) ответа, «у 90%» - 9 (2,7%) ответов, в то время как по данным медицинской литературы, частота ПМС может достигать 90%.

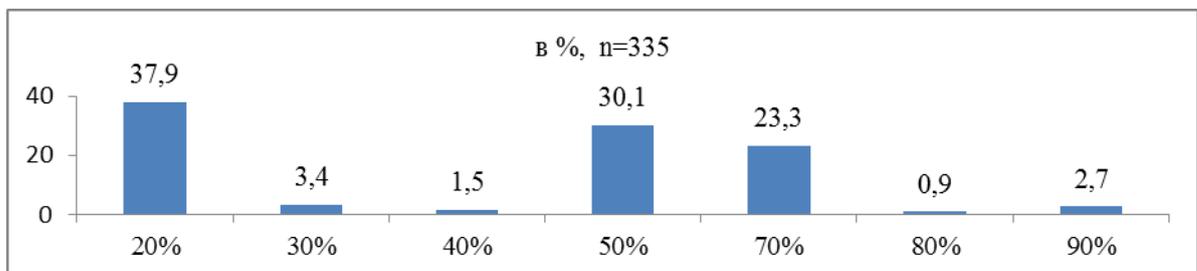


Рис. 7.6. Частота предменструального синдрома по мнению опрошенных врачей

Тяжелыми формами ПМС, по мнению респондентов, страдает «до 5%» женщин - ответы 89 (32,5%) врачей; «до 10%» женщин – так считает 37 (13,5%) врачей, «до 20%» - 53 (19,3%). У «30%» или «40%» женщин бывает ПМС тяжелой степени - мнение 21 (7,7%) врача, у «50%» пациенток наблюдается тяжелое течение ПМС – мнение 26 (9,5%) докторов. Отказались отвечать на вопрос о частоте тяжелой формы ПМС 27 (9,9%) докторов. По данным специализированной литературы, частота тяжелого течения ПМС составляет около 10%.

Потеря трудоспособности во II фазу менструального цикла в связи с ПМС, по мнению 4 (1,6%) респондентов, может наблюдаться у 1 % пациенток: «до 2 %» больных теряют трудоспособность вследствие тяжелого течения ПМС, считает 11 (4,3%) врачей, «до 5%» - 86 (34%) докторов. Около

«10%» пациенток становятся нетрудоспособными в связи с ПМС - ответили 69 врачей (27,3%), до «20%» женщин теряют трудоспособность – дали ответ 17 (6,7%) докторов. Около «30%» женщин нетрудоспособны в предменструальные дни, считает 23(9,1%) , до «40%» - 24 (9,5%) доктора (рисунок 7.7). Не знали точного ответа на вопрос 19 (7,5%) врачей из 253 ответивших на вопрос. Данная картина может говорить, с одной стороны, о недостаточной информированности врачей, с другой стороны, о недооценке важности проблемы.

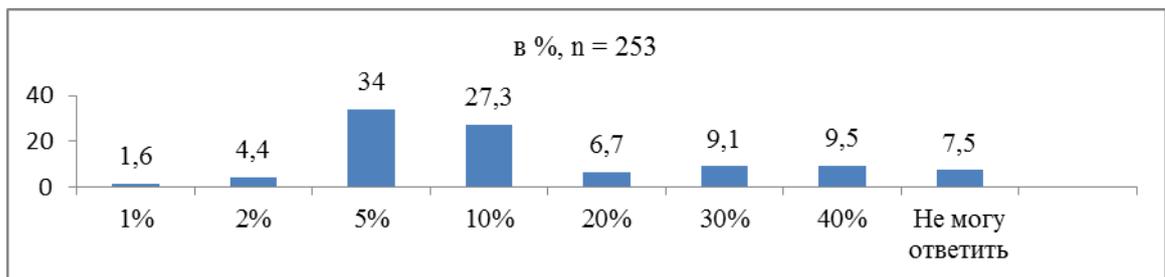


Рис. 7.7. Частота потери трудоспособности женщинами, страдающими предменструальным синдромом (по мнению опрошенных врачей)

На вопрос «Нужно ли выявлять ПМС у Ваших пациенток?», дали положительный ответ подавляющее число 325 (97,3%) из ответивших на вопрос 334 врачей, в то время как 9 (2,7%) докторов не уверены, что это необходимо делать.

По поводу того, что «ПМС следует выявлять активно или же нужно реагировать только при наличии жалоб?», из 326 ответивших, 117 (35,9%) врачей считают, что нужно только реагировать на жалобы больных, а 209 (64,1%) полагают, что нужно активно расспрашивать женщину о состоянии её здоровья во II фазу цикла. Таким образом, большинство (325/97,3%) врачей считают, что ПМС нужно выявлять активно, но только треть докторов (117/35,9%) готовы назначать лечение, в том случае, если женщина активно предъявляет жалобы.

На вопрос «Следует ли назначать лечение женщинам с установленным диагнозом ПМС?» положительный ответ дали 223 (75,9%) врача из 294

ответивших на поставленный вопрос. «Нет, назначать лечение не следует» считают 4 (1,4%) врача, 52 (17,7%) полагают, что лечение необходимо назначать только при тяжелом и средней степени тяжести ПМС. Десять врачей (3,4%) отметили, что лечение нужно назначать только в случае потери трудоспособности пациенткой, 3 (1%) считают, что лечить женщину нужно, если ПМС оказывает отрицательное влияние на КЖ, а 2 (0,7%) доктора отмечают, что лечение следует назначать только по желанию пациентки (рисунок 7.8).



Рис. 7.8. Отношение врачей к назначению лечения при выявлении предменструального синдрома

При выявлении ПМС проводят беседу с пациентками о необходимости соблюдения режима труда и отдыха, диеты, физических нагрузок 238 (76,3%) из 312 врачей, давших ответ. Не дают таких рекомендаций 16 (5,1%) врачей, делают это «не всегда» – 39 (12,5%) и «крайне редко» -19 (6,1%) докторов. Это говорит о том, что отсутствуют единые подходы к проведению терапии, срокам и показаниям к её назначению, что, в известной мере, связано с неразработанностью алгоритма и стандартов ведения данной категории больных.

В ходе изучения информированности о ПМС выяснено, что, свои знания о проблеме ПМС считают «достаточными» 79 (25,2%) врачей, «недостаточными» - 235 (74,8%) из 314, ответивших на вопрос (рисунок 7.9).

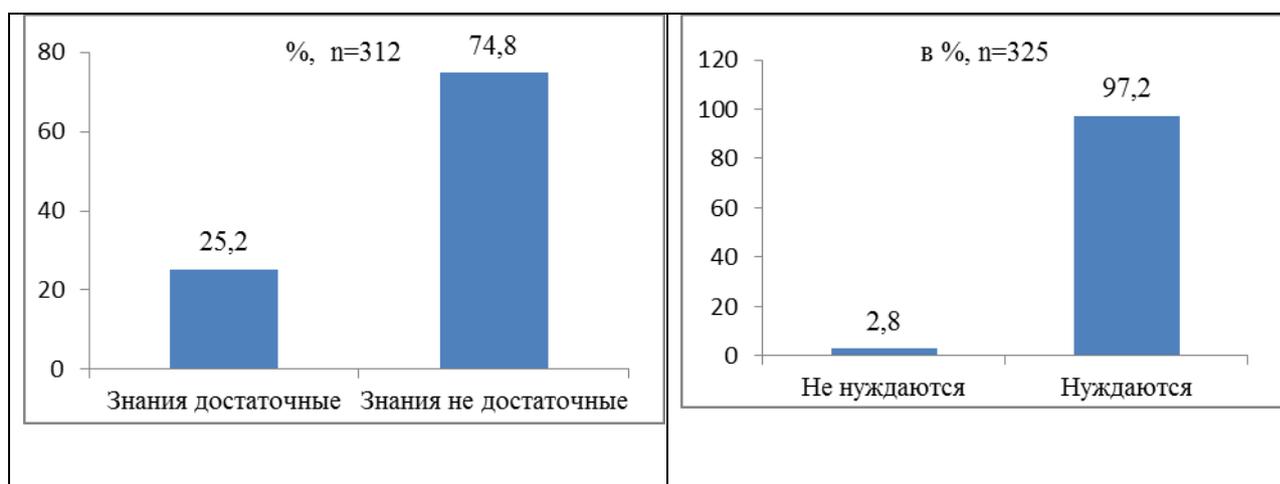


Рис. 7.9. Самооценка знаний о ПМС и потребность врачей в информации

При этом «не нужна дополнительная информация о ПМС» 9 (2,8%) врачам, «нуждаются в информации по диагностике, лечению ПМС» 316 (97,2%) докторов из 325, давших ответ на поставленный вопрос (рисунок 7.9).

Предпочтения каналов и форматов получения информации о проблеме ПМС представлены в таблице 7.3.

Таблица 7.3

Возможные способы предоставления информации о предменструальном синдроме

Пути получения информации о ПМС	n	%
Лекции на конгрессах, конференциях	56	17,2
Семинары на рабочем месте	37	11,4
Буклеты, брошюры	31	9,5
Информационные письма	19	5,8
Лекции на конгрессах, конференциях и буклеты, брошюры	9	2,8
Семинары на рабочем месте и буклеты, брошюры	11	3,4
Лекции на конгрессах, конференциях и семинары на рабочем месте	27	8,3
Семинары на рабочем месте и буклеты, брошюры	23	7,1
Семинары на рабочем месте и информационные рассылки	23	7,1
Всё способы вместе	36	11,1
Другое		
Информация в интернете	4	1,2
Рассылки по электронной почте	5	1,5
Монографии	3	0,9

Анализ блока вопросов об информированности врачей показало недостаточный уровень знаний врачей о распространенности и особенностях течения ПМС. При этом потребность врачей в приобретении и повышении

уровня знаний по данной проблеме является высокой: 97,2 % нуждаются в получении современной информации по изучаемой проблеме.

Блок анкеты о предпочтениях, тактике ведения и лечения пациенток с ПМС включал 4 вопроса с вариантами ответов и просьбой отметить наиболее значимые. Первым был вопрос «Что является для Вас главным в выборе лечебного препарата?». На вопрос ответили 327 врачей: для 256 (78,3%) докторов наиболее важным критерием выбора лекарственного средства была «безопасность и эффективность», 124 (37,9%) сказали, что важным является также «удобство применения», 62 (19,0%) врача принимают во внимание при выборе препарата его «стоимость», а 27 (8,3%) – «страну – производитель».

При назначении лечения явных предпочтений по применению тех или иных методов терапии и препаратов отмечено не было, что, по-видимому, связано с отсутствием стандартов лечения, схем и общепринятых рекомендаций. Всего на вопрос ответили 298 врачей, было дано 42 варианта ответов. Наиболее часто (181/60,7%) врачи склонны назначать гормональные препараты, причем исключительно гормональному лечению отдали предпочтение 32 (10,7%) врача.

Различные комбинации гормонов с другими лекарственными и немедикаментозными средствами предпочитают назначать 181 (60,7%) доктор из 298 давших ответ на этот вопрос (таблица 7.4)

Таблица 7.4

Наиболее частые варианты предпочтений при выборе лечения

Варианты лечебных воздействий	n	%
Гормональные, растительные препараты, витамины и микроэлементы, диета, режим труда и отдыха, спорт	38	12,8
Гормональные, растительные препараты, диета, режим труда и отдыха, спорт	37	12,4
Гормональные препараты	32	10,7
Гормональные, растительные препараты, витамины и микроэлементы, режим труда и отдыха	29	9,7
Гормональные, растительные препараты	26	8,7
Растительные препараты, витамины и микроэлементы, диета, соблюдение режима труда и отдыха, спорт	26	8,7
Гормональные препараты, витамины и микроэлементы	19	6,4
Гормональные, растительные препараты, витамины и микроэлементы	18	6,0
Гормональные, растительные препараты, соблюдение режима труда и отдыха	14	4,7
Другие методы и комбинации лечебных средств	59	19,8

Растительные препараты в сочетании как с гормональными, так и негормональными и немедикаментозными методами лечения предпочитают назначать 188 (63,1%) врачей. Считают важным соблюдение режима труда и отдыха – 144 (48,3%) врача, применение витаминов и микроэлементов в комплексе лечебных мероприятий - 130 (43,6%) врачей. Коррекции диеты, рекомендациям заниматься физкультурой и спортом наряду с медикаментозной терапией, отдается меньше всего предпочтений. Только третья часть врачей (101/33,9%) считает эти факторы важными (рисунок 7.10). При этом 226 докторов, давших ответ на вопрос, при выборе метода лечения чаще руководствовались ведущей симптоматикой ПМС (119/52,7%), возрастом пациентки – 18 (8%) и потребности в контрацепции – 17 (7,5%). В подборе терапии 72 (31,9%) врача ориентировались на возраст и ведущие симптомы ПМС, т.е. в выборе метода лечения и препаратов врачи руководствовались принципами индивидуального подхода к назначению лечения, а не рекомендациями, созданными на основе доказательной медицины.

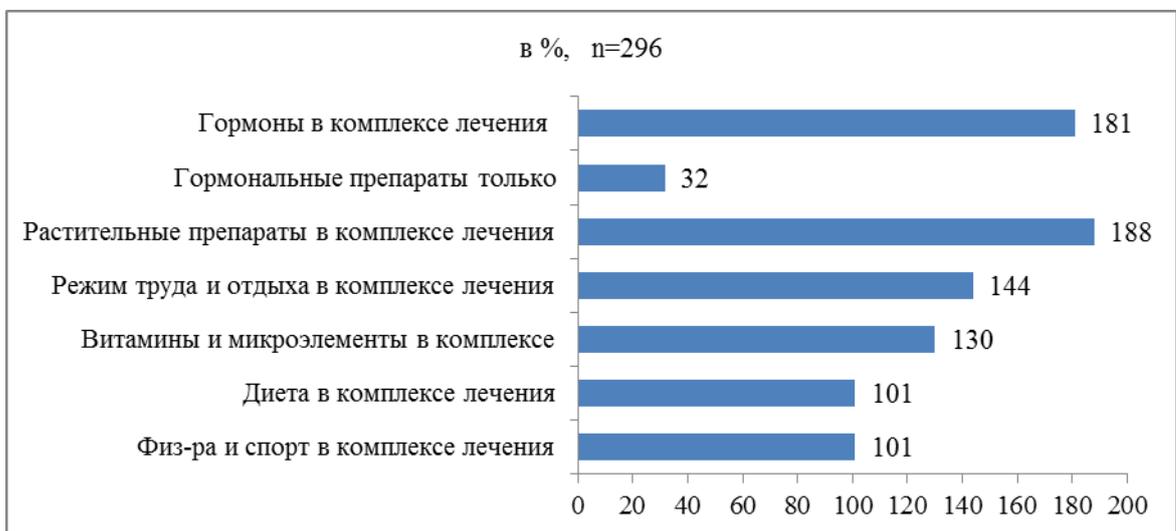


Рис.7.10. Основные предпочтения при выборе методов лечения предменструального синдрома

На вопрос «Почему Вы отдадите предпочтение выбранной Вами терапии?», большинство респондентов (89/27,4%) ответили, что считают её эффективной, 64 (19,7%) безопасной и эффективной. Дали ответ, что

отмеченный в анкете метод лечения является удобным в применении, безопасным и эффективным 37 (11,4%) врачей, безопасным – 23 (7,1%) доктора. Всего ответили на данный вопрос 325 докторов, и было дано 25 различных вариантов ответов, при этом на уровень доказательности выбранного метода терапии не обращал внимания ни один врач.

Заключительный блок вопросов касался оценки врачами качества жизни пациенток с ПМС врачам – в случае наличия у них ПМС. То, что ПМС оказывает отрицательное влияние на КЖ пациенток, уверены 257 (79%) врачей, причем 48 (14%) отметили, что ПМС может оказывать выраженное отрицательное влияние на КЖ женщин. Не знают, влияет ли ПМС на КЖ женщин 19 (5%) врачей, и не ответили 16 (4%) из 324 давших ответ на этот вопрос.

В случае наличия предменструального синдрома у самого врача 254 (75%) доктора отметили, что ПМС негативно влияет на его КЖ, 52(15%), что это влияние очень выражено. Четыре врача (1,2%) ответили, что ПМС не оказывает влияния на КЖ врача, 8 (2%) врачей не знали точного ответа на вопрос, и 11(3%) отметили, что не уверены в том, что ПМС оказывает влияние на КЖ в целом. Не дали ответ на поставленный вопрос 3 респондента.

На вопрос «Оказывает ли ПМС у врача влияние на КЖ и здоровье его пациентов?» дали положительный ответ 186 (55,9%) респондентов, «чень влияет» ответили 18 (5,4%) врачей, не влияет - 65 (19,5%) врачей. Не знают ответа на поставленный вопрос 21 (6,3%) респондент, не были уверены в том, что ПМС у врача может отрицательно влиять на его взаимоотношения с пациентами 43 (12,9%) респондента; не дали ответа на вопрос 7 докторов. Однако в том, что хорошая информированность лечащего врача окажет положительное влияние на КЖ пациенток, уверены подавляющее число респондентов - 321 (96,4%) . Не знали ответа 1(0,3%), не были уверены в этом 11(3,3%), не дали ответа на вопрос 7 (2,1%) докторов

Заключение

Анкетирование 340 врачей, из которых 221 (65%) акушеры-гинекологи амбулаторного звена здравоохранения, 329 (96,8%) являлись представителями женского пола (средний возраст 40,3 лет (от 24 до 68), стаж работы по специальности от 1 до 47 лет, медиана 38 лет) показало, что 79,1% врачей редко или очень редко диагностируют ПМС. Врачи активно не выявляют это патологическое состояние во время консультативного приёма пациентов, объясняя это отсутствием жалоб со стороны пациенток (120/44,6%) и/или недостатком времени на приёме 56 (20,8%).

По результатам анкетирования врачей было выявлено, что к 292(93,6%) врачам никогда не обращались, редко или крайне редко обращались пациентки с ранее установленным диагнозом ПМС, что, при широкой распространенности этой патологии у женщин, может говорить об отсутствии диспансерного наблюдения за этой категорией больных. Пациентки не получают должного внимания, лечения, не проводится профилактическая работа среди женщин репродуктивного возраста по выявлению ПМС. При этом половина акушеров-гинекологов 128 (48,9%), включенных в опрос, считают, что ПМС как нозологическая форма, а также его диагностика, лечение, профилактика, входят в обязанности акушеров-гинекологов.

Анализ блока вопросов об информированности врачей показывает недостаточно высокий уровень знаний о распространенности, особенностях течения ПМС. Только 79 (25,2%) врачей оценивают свои знания о ПМС как достаточные. В то же время 257(79%) врачей, понимая важность проблемы, считают, что ПМС оказывает отрицательное влияние на КЖ пациенток, причем 48 (14%) докторов характеризуют это влияние как значительное. Диагностировать ПМС у пациенток необходимо - считает также большинство врачей (325/97,3%), в то же время выявлять это патологическое состояние активно, т.е. тщательно собирать анамнез, расспрашивать

женщину о самочувствии во II фазу менструального цикла готовы только 209 (64,1%) врачей. При этом каждый третий врач (117/35,9%) полагает, что начинать лечение нужно только, когда женщина сама обращается за помощью. В случае наличия ПМС - 52 (17,7%) врача будут назначать лечение лишь при тяжелой и/или средней степени тяжести формах.

Изучение предпочтений врачей при назначении терапии показало, что наиболее важным критерием выбора метода лечения они считают безопасность и эффективность препаратов; около половины респондентов отметили, что не менее важным является также удобство применения. Пятая часть врачей при назначении препарата принимают во внимание его стоимость. При выборе метода лечения ПМС явных предпочтений по применению тех или иных препаратов и схем выделено не было, что, по-видимому, связано с отсутствием стандартов лечения этого заболевания. Всего на вопрос о выборе метода лечения ответили 298 врачей, и было дано более 40 вариантов ответов: наиболее часто (181/60,7%) врачи склонны назначать гормональные препараты в комбинации с негормональными и немедикаментозными методами лечения. Коррекции диеты, рекомендациям заниматься физкультурой и спортом, наряду с медикаментозной терапией, отдается меньше всего предпочтений. Только третья часть врачей считает эти методы лечебного воздействия важными и эффективными.

Таким образом, в результате анкетирования врачей выявлено, что нет единых подходов к проведению терапии, показаниям для её назначения; не разработаны алгоритм ведения данной категории больных и стандарты лечения на основе доказательной медицины; отсутствует диспансерное наблюдения за данной категорией больных; уровень информированности врачей о проблеме ПМС является недостаточным; высока потребность врачей в получении информации и знаний по изучаемой проблеме.

Глава 8. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Настоящее исследование направлено на решение одной из важнейших медико-социальных проблем, связанной с выяснением роли предменструального синдрома (ПМС) в жизни современной женщины. ПМС представляет собой симптомокомплекс с проявлениями различной степени тяжести, характеризующийся циклически повторяющимися физическими, эмоциональными, поведенческими и когнитивными нарушениями, которые возникают во второй фазе менструального цикла и исчезают вскоре после начала менструального кровотечения. Вместе с тем, необходимо отметить, что появление одного или нескольких психологических и физических нарушений за 1-2 дня до начала менструации является естественной нормой для большинства женщин репродуктивного возраста. Причем, если выявленные симптомы не вызывают дистресса или каких-либо функциональных нарушений в организме женщины, то они не могут быть расценены как симптомы «предменструального синдрома» [134].

По мнению ряда исследователей Американской коллегии акушеров и гинекологов, констатировать наличие предменструального синдрома или предменструального дисфорического расстройства, можно только в тех случаях, когда имеются клинически значимые аффективные (депрессия, вспышки гнева, раздражительность, беспокойство) и физические (масталгия, вздутие живота, отечность, головная боль) симптомы. При этом, симптомы должны возникать не менее чем за пять дней до начала менструаций и продолжаться, как минимум, в течение 3 последовательных менструальных циклов, тем самым, вызывая специфическое состояние «экономической или социальной дисфункции» у женщины [147, 416]. Не вызывает сомнения тот факт, что женщины с диагностированным ПМС должны находиться под постоянным наблюдением, особенно, это относится к тем женщинам, у которых наблюдается преобладание психологических симптомов в общей

картине ПМС. В постоянном мониторинге состояния здоровья также нуждаются женщины с ПМС, у которых отмечаются выраженные физические нарушения. Это связано с тем, что длительное течение ПМС может негативно влиять на репродуктивное здоровье, состояние центральной нервной системы, щитовидной железы и функциональное состояние других органов и систем у [272, 389, 390].

Следует отметить, что наличие ПМС у женщины весьма неблагоприятно отражается не только на состоянии здоровья пациентки в целом, но и на многих аспектах ее социальной жизни. Так, ПМС может оказывать влияние на микроклимат в семье, взаимоотношения с коллегами, друзьями, на трудовую активность женщины и на производительность ее труда [271].

Согласно данным литературы, исследования, посвященные роли ПМС в жизни и репродуктивном здоровье женщины, которые были выполнены в России, весьма немногочисленны и затрагивают ограниченные популяции женщин [2, 33, 35]. При анализе литературы, опубликованной за последние 40 лет, не было выявлено комплексных и масштабных работ по изучению распространенности ПМС и факторов риска, предрасполагающих к его возникновению у женского населения России. Наряду с этим отсутствуют исследования, посвященные изучению роли такого важного фактора развития ПМС, как частота встречаемости гинекологической и экстрагенитальной патологии у женщин с ПМС. Остается неизученной степень влияния других факторов риска, которые могут выполнять триггерную роль в манифестации или прогрессировании симптомов ПМС. Нами обнаружены единичные работы отечественных ученых, посвященные оценке влияния ПМС на качество жизни женщин [86, 87]; научные исследования, изучающие эффективность, приемлемость растительных и гормональных препаратов в сравнительном аспекте в терапии ПМС, отсутствуют.

Не изучена целесообразность и эффективность влияния просветительской работы на течение ПМС и качество жизни пациенток, которые прошли специальные тренинговые курсы по изучению особенностей

функционирования женской репродуктивной системы, коррекции пищевого поведения и трудового распорядка и прочее. Данные об информированности врачей и предпочтениях в выборе методов лечебного воздействия при ПМС, сведения о потребностях врачей в повышении квалификации, доступных путях и способах приобретения знаний по изучаемой проблеме недостаточны.

В связи с этим, настоящее исследование было разработано с целью повышения эффективности диагностики, лечения, качества жизни женщин с предменструальным синдромом на основании изучения эпидемиологических, клинических, генетических и других его особенностей с выделением групп высокого риска по развитию ПМС и разработкой на основании полученных данных рациональной системы диагностики, лечения и профилактики.

В соответствии с поставленной целью и задачами было проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование, соответствующее критериям одномоментного клинического исследования, в рамках которого было опрошено 1500 женщин в возрасте от 16 до 49 лет, средний возраст которых составил $25,7 \pm 5,4$ лет. Исследование позволило изучить распространенность ПМС у женщин на территории шести федеральных округов России в зависимости от возраста, территории проживания, уровня образования, семейного положения и других факторов.

По результатам анкетирования была выявлена разница по возрастным параметрам среди женщин с диагностированным ПМС или без него: средний возраст женщин с ПМС был меньше, чем возраст условно здоровых женщин. Полученные нами данные согласуются с результатами ряда исследований, в которых также была выявлена статистически значимая разница в возрастных параметрах женщин с наличием ПМС [309, 413]. Средний возраст женщин с выявленным ПМС по данным Blehar M.C. и соавт. (1998) и Payne J.L. (2009), составил 18,3 лет, а без ПМС – 21,3 лет ($p < 0,05$), и, 41 и 45 лет ($p = 0,0002$) в первом и втором исследованиях, соответственно. В то же время средний возраст женщин с ПМС в исследуемой нами популяции пациенток на территории России составил $24,7 \pm 5,6$ года, что достоверно ниже по

сравнению с таковым показателем у женщин без ПМС ($26,6 \pm 5,8$ лет, $p < 0,05$). Полученные результаты позволяют сделать заключение о зависимости ПМС от возраста женщин.

Изучение частоты возникновения ПМС у женщин различного возраста являлось одной из задач нашего исследования. Известно, что частота ПМС может колебаться в широких пределах (по данным разных авторов от 30 до 95%). Было установлено, что от 70 до 90% женщин репродуктивного возраста испытывают дискомфорт в течение предменструального периода [278]. В исследовании, проведенном S. Tschudin (2010), было обнаружено, что отдельные симптомы ПМС регистрируются более чем в 90% случаев. Однако клинический диагноз «предменструальный синдром» подтверждается только у 10,3% женщин [396]. По данным Dueñas J.L. (2011), частота возникновения ПМС у женщин репродуктивного возраста высока и колеблется в пределах 75% - 95% [321]. В проведенном нами исследовании по изучению распространенности ПМС у женщин репродуктивного возраста, проживающих в шести федеральных округах России, предменструальный синдром был диагностирован у 926 (62,6%) женщин, что в некоторой степени отличается от данных, представленных выше.

В целом, количество женщин с физическими, психологическими, поведенческими нарушениями во время лютеиновой фазы менструального цикла, и не встречающимися обычно в их повседневной жизни, регистрируется примерно с одинаковой частотой у женщин разных стран. Вместе с тем, существуют различия в частоте этого патологического состояния в разных странах. Так в США, по данным В.В. Singh и соавт. (1998) ПМС встречается у 30-80% женщин [228], в Канаде - по данным M. Steiner (2000) ПМС фиксируется более чем у 75% женщин [361], а у жительниц Японии этот показатель достигает 95% [316].

Сравнительный анализ результатов одномоментного клинического исследования, в котором принимало участие 1500 женщин, проживающих в шести регионах России, отличающихся по климатическим, экономическим и

социальным показателям, выявил достоверные различия в частоте встречаемости ПМС. Установлено, что среди 926 женщин, по результатам анкетирования которых был выявлен предменструальный синдром, наибольшее количество пациенток с ПМС проживало в Уральском – 120 (80,0%) женщин и Сибирском – 170 (71,1%) федеральных округах, что было достоверно выше по сравнению с аналогичными показателями в других регионах ($p < 0,05$).

Известно, что не только распространенность, но и тяжесть течения предменструального синдрома могут различаться в разных странах. По данным Т. Takeda и соавт. (2006) тяжелая степень симптомов ПМС выявлена у 1,2% японских женщин [316], в то время в США тяжелые проявления ПМС зарегистрированы лишь у 5-8% женщин [416]. Согласно результатам исследования Nisar N. et al. (2008), в Пакистане 11,2% пациенток страдают тяжелой формой ПМС [197]. В России, средняя степень тяжести симптомов ПМС по данным Токаревой И.А.(2005) зафиксирована у 45,5% [88], а по данным Сливанковой Е.В.(2007) – у 36,2% женщин [80]. Эти показатели указывают на то, что от трети до половины женщин в России испытывают значительное ухудшение самочувствия, приводящее к нарушению социальной адаптации и снижению трудоспособности в течение нескольких дней до начала менструаций. Данные о частоте встречаемости тяжелых форм ПМС на территории России до сих пор являются предметом дискуссии.

В проведенном нами исследовании ПМС средней степени тяжести диагностирован у 38,6% женщин и тяжелой степени ПМС, соответствующей 7-10 баллам визуальной аналоговой шкалы – у 35,7% пациенток. Полученные данные в достаточной мере отражают реальную ситуацию с ПМС в России.

Анализ данных многочисленных исследований, проведенных ранее, демонстрирует высокую частоту распространенности ПМС у молодых девушек. Так, N. Nisar (2008) при обследовании молодых незамужних женщин, средний возраст которых составлял $21,2 \pm 1,9$ лет, диагностировал предменструальный синдром более чем в половине случаев (51%) [197]. А.

Rapkin (2013) обнаружено, что около 20% девушек-подростков страдают средней степени тяжести и тяжелым ПМС с осложнениями в виде различных функциональными нарушений [329]. Это свидетельствует о необходимости проведения профилактических мероприятий в отношении ПМС для своевременной его диагностики и лечения девушек.

Для изучения степени тяжести ПМС в зависимости от возраста респонденток нами было опрошено 877 женщин раннего репродуктивного возраста, что составило 58,5% от числа всех опрошенных женщин и 623 пациентки позднего репродуктивного возраста (41,5% от общего числа участниц).

В исследуемой популяции женщин раннего репродуктивного возраста ПМС был выявлен у 588 пациенток (67,0%), что было достоверно выше по сравнению с группой респонденток позднего репродуктивного возраста, где симптомы ПМС были зарегистрированы у 351 женщины (56,3%, $p < 0,05$). Полученные результаты позволяют говорить о том, что частота ПМС у женщин раннего достоверно выше, чем у женщин позднего репродуктивного возраста. По-видимому, такие данные обусловлены возрастными особенностями пациенток, более частыми психологическими и физическими нарушениями, стрессовыми ситуациями и другими факторами, приводящими к дезадаптации.

В то же время при оценке результатов анкетирования достоверных различий между материальным положением женщины и наличием ПМС не было установлено. Это может свидетельствовать о том, что материальное положение женщины не оказывает существенного влияния на возникновение этого патологического состояния. В рамках исследования был проведен опрос женщин с различным уровнем образования: со средним образованием было опрошено 167 (11,1%) женщин, со средним специальным – 189 (12,6%), неполным высшим – 720 (48,0%) и законченным высшим – 424 (28,3%). Статистический анализ полученных нами данных не выявил достоверных различий между наличием ПМС или ПМДР у пациенток и уровнем их

образования. Это согласуется с результатами ряда зарубежных исследований, изучавших эту взаимосвязь. Так, В.Л. Parry et al. (1996) [292], М. Fornaro и G. Perugi (2010) [190], Р.С. Cirillo et al. (2012) [118] не выявили достоверных различий в длительности обучения у женщин с проявлениями ПМС и ПМДР или без таковых.

Обращает на себя внимание тот факт, что в изучаемой когорте наибольшее число женщин с высшим образованием проживало в УФО (114 пациенток (76,0%)) и в СФО (167 пациенток (69,9%)). В этих же округах было выявлено наибольшее число женщин с ПМС. По-видимому, сочетание особых климатических и экологических условий жизни в этих округах в совокупности со значительными умственными и психологическими нагрузками может стать триггерным фактором в развитии синдрома.

При изучении семейного анамнеза было выявлено, что среди респонденток с ПМС было больше женщин со статусом «не замужем» (632 пациенток (67,3%) по сравнению с 257 женщинами со статусом «замужем (45,8%,) $p < 0,05$), что свидетельствует о влиянии социального положения на частоту встречаемости ПМС. Согласно данным Аганезовой Н.В. (2011), ПМС чаще всего страдают одинокие пациентки (12,1%) по сравнению с замужними дамами (5,0%, $p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что развитие ПМС и семейное положение женщины находятся в тесной взаимосвязи между собой. Причем ПМС достоверно чаще наблюдается у не состоящих в браке женщин.

Анализ опроса показал, что подавляющее большинство женщин не употребляли алкоголь – 1352 пациенток (90,1%) и не курили – 1284 пациенток (85,6%). Вместе с тем, число курильщиц (15 и более сигарет в день) было достоверно выше среди женщин, страдающих ПМС (153/16,3% в отличие от 63/11,2% без его проявлений, $p < 0,05$), что позволяет считать курение фактором риска в развитии ПМС. Ранее, при изучении влияния курения на здоровье женщины, Н. Sakai и К. Ohashi (2013) выявили, что у юных курильщиц симптомы ПМС носят более тяжелый характер, и у них в значительной степени выражены депрессивные расстройства, связанные с

менструальным циклом [343]. На курение, как фактор ПМС и его связь с возрастанием частоты ПМС указывают также Donnerstein L. et al. (2011), Sadler C. et al. (2010) [155, 252] и др.

В связи с тем, что ПМС – это длительно текущее патологическое состояние, очень важным и значимым является вопрос о влиянии возраста на клиническое течение ПМС и прогноз состояния здоровья пациентки.

Во многих, различных по дизайну отечественных и зарубежных исследованиях, выполненных, как правило, на небольших популяциях женщин, отмечено, что распространенность ПМС, а так тяжесть его течения зависят от возраста женщины [64, 74, 75, 79, 98, 197, 253]. Так, в возрасте от 19 до 29 лет ПМС встречался у 20% женщин, после 30 лет – примерно у каждой второй женщины. Установлено, что до 32% женщин в перименопаузе страдают тяжелой степенью и средней тяжести ПМС, причем у 3-8% пациенток диагностируется предменструальное дисфорическое расстройство [117].

В нашем исследовании более тяжелое течение ПМС отмечено у женщин старшей возрастной группе. В этой популяции тяжелый ПМС регистрировался более чем в половине случаев (182 пациентки (51,9%)), причем тяжелая форма течения ПМС чаще всего наблюдалось у женщин позднего репродуктивного возраста, проживающих в Дальневосточном (у 60% респонденток), Уральском (у 57,1% респонденток) и Сибирском (у 55,2% респонденток) федеральных округах. Для женщин раннего репродуктивного возраста было характерно более легкое течение ПМС. При этом тяжелые формы ПМС регистрируются только у четверти (153 респонденток (26,0%)) девушек. Полученные данные свидетельствуют о том, что у женщин позднего репродуктивного возраста ПМС протекает наиболее тяжело.

При определении взаимосвязи между возрастом женщины и степенью тяжести течения ПМС было установлено, что средний возраст женщин с легким течением ПМС был достоверно ниже по сравнению с аналогичным показателем у женщин с более тяжелой формой ПМС. При этом средний

возраст женщин с легким течением ПМС составил $21,9 \pm 3,2$ года, у женщин с ПМС со средней степенью тяжести был $31,7 \pm 4,1$ года, а с тяжелым течением ПМС – $35,6 \pm 4,1$ года. Корреляционный анализ этих данных выявил прямую умеренную зависимость между степенью тяжести ПМС и возрастом женщин ($r = 0,46588$, $p < 0,05$), которая четко прослеживается во всех федеральных округах.

Кроме оценки степени тяжести ПМС нами также было проведено сравнительное изучение длительности его течения. Было найдено, что количество женщин с продолжительностью ПМС от 6 до 10 лет составляет 252 респондентки (26,8%). Аналогичные данные были выявлены во всех ФО. При этом средняя длительность проявлений ПМС составляла $6,5 \pm 3,4$ дней.

Анализ возраста первичной манифестации ПМС в изучаемой популяции женщин показал, что средний возраст дебюта ПМС составлял $24,3 \pm 3,9$ года, и наиболее уязвимыми по развитию ПМС, были молодые женщины в возрасте от 21 до 30 лет. Согласно данным Е.В. Сливанковой (2007) и Н.В. Аганезовой (2011), молодые женщины в раннем возрасте (20-21 года) наиболее подвержены риску развития ПМС. По результатам зарубежных исследований данные о первичной манифестации более противоречивы и неоднозначны. Так, впервые симптомы ПМС могут возникать уже с наступлением менархе или же выявляться у женщин старшей возрастной группы (в 25 - 35 лет) [196]. По данным, полученным в нашем исследовании, наиболее уязвимым периодом жизни женщины по развитию ПМС является возраст от 21 до 30 лет.

При изучении репродуктивного здоровья было установлено, что у женщин с ПМС чаще всего отмечаются нарушения менструального цикла (у 103 пациенток (11,0%) в противоположность 44 женщинам (7,8%) без симптомов ПМС, соответственно, $p < 0,05$). У женщин с ПМС достоверно чаще регистрируется дисменорея (у 341 пациентки (36,3%) в противоположность 131 пациентки (23,4%) без проявлений ПМС, соответственно, $p < 0,05$). Более продолжительное менструальное

кровотечение при ПМС было отмечено и другими исследователями, равно как и зависимость между продолжительностью менструального цикла и тяжестью симптомов ПМС [156, 304]. Обнаруженный нами столь высокий процент женщин, страдающих дисменореей (у 341 пациентки (36,3%)) в изучаемой нами популяции, может быть обусловлен поздним началом лечения ПМС или отсутствием такового в целом.

С помощью корреляционного анализа Пирсона нами была установлена прямая сильная зависимость между степенью тяжести ПМС и длительностью его течения ($r = 0,76$ $p < 0,001$), а также степенью тяжести ПМС и возрастом первичной манифестации ПМС ($r = 0,74$, $p < 0,005$). Кроме того, между наличием ПМС и болезненными менструациями ($R = 0,0410$, $p < 0,05$), а также между ПМС и обильными менструальными кровотечениями ($r = 0,443$, $p < 0,05$) была выявлена зависимость Спирмена.

Изучение контрацептивного анамнеза показало, что выбор определенного метода контрацепции не оказывает достоверного влияния на частоту развития ПМС.

Определение роли экстрагенитальной, инфекционной и гинекологической патологии в анамнезе женщин как факторов риска развития ПМС представляет собой чрезвычайно важную медико-социальную проблему. Очень важно также принимать во внимание особенности течения различных хронических заболеваний у женщин с ПМС. Следует отметить, что у женщин с ПМС показатели здоровья в целом хуже, чем у женщин без ПМС [379]. У них чаще наблюдается ожирение, пороки сердца и другие заболевания [35, 99, 290, 365]. В связи с более высокой заболеваемостью хронической экстрагенитальной и психической патологией [125], у таких женщин во вторую фазу менструального цикла чаще всего происходит снижение и потеря трудоспособности [360]. Так, в лютеиновую фазу менструального цикла регистрируются примерно в 50% случаев эпизоды мигрени [120], катамениальная эпилепсии – в 10–70% случаев [333] и бронхиальная астма – в 40% случаев [373].

Проведенное нами исследование случай-контроль по изучению, экстрагенитальной, инфекционной патологии и репродуктивного здоровья женщин с ПМС, как возможных факторов риска развития ПМС на основе оценки результатов анкетирования, позволило получить объективную информацию о состоянии здоровья женщин с ПМС в возрасте от 16 до 49 лет (средний возраст $25,7 \pm 5,4$ года).

Анализ результатам исследования показал, что женщины с ПМС более отягощены по соматическому анамнезу: у них достоверно чаще регистрируются различные заболевания органов пищеварения (382 пациенток (40,7%)), нервной (140 пациенток (14,9%)), мочевыделительной систем (у 133 пациенток (14,2%), $p < 0,05$). Показатели количества указанных выше заболеваний, приходящиеся на одну женщину с ПМС, и без него, также имели достоверные различия и составляли 1,04 и 0,80, соответственно, $p < 0,05$. Кроме того, как было отмечено ранее, у женщин с ПМС нарушения менструального цикла (у 103 пациенток с ПМС (11,0%) в отличие от 44 пациенток без ПМС (7,8%), $p < 0,05$) и число случаев дисменореи (у 341 пациентки с ПМС (36,3%) в противоположность 131 пациентки без ПМС (23,4%), $p < 0,05$) были достоверны выше.

Таким образом, экстрагенитальную (заболевания желудочно-кишечного тракта, нервной и мочевой систем), и гинекологическую (дисменорея) патологию можно рассматривать как фактор риска развития ПМС.

В нашем исследовании, статистически значимых различий в структуре и распространенности инфекционной патологии у женщин, имеющих симптомы ПМС, в отличие от исследований, например Сливанковой Е.В. (2007), выявлено не было.

Как было указано ранее, возраст первичной манифестации ПМС в изучаемой популяции в среднем составил $24,3 \pm 3,9$ года, т.е. группа женщин в возрасте от 21 до 30 лет наиболее уязвима для развития ПМС. Во время заполнения анкет, 67,6% респонденток первичную манифестацию ПМС

связывали со стрессом во время экзаменов, с чрезмерной физической нагрузкой, а также со сменой места жительства (6,2%). Кроме того, среди причин первичного эпизода ПМС были также названы инфекционные заболевания (11,6%), дебют половых отношений (2,6%) и прерывание беременности (1,8%). В целом наши данные согласуются с результатами ряда других исследований, в которых эмоциональные нагрузки относят к важнейшим и наиболее частым причинам и факторам риска возникновения ПМС [2, 274]. Кроме того, различные психоэмоциональные стрессовые ситуации могут быть причиной развития наиболее тяжелой формы ПМС – предменструального дисфорического расстройства [192, 297, 361].

На сегодняшний день психологические и эмоциональные расстройства, возникающие в результате хронических стрессовых ситуаций, широко распространены, что в свою очередь усугубляет симптомы ПМС и приводит к его наиболее тяжелому течению. По данным R. Firoozi и соавт. (2012) нервно-психические расстройства, такие как депрессия, раздражительность, агрессивность, межличностные конфликты достоверно чаще встречаются у женщин с ПМС [387]. Сходные данные обнаружены в исследовании, проведенном Joshi J.V. (2010). Автором изменения настроения во вторую фазу менструального цикла отмечались у 46,7% женщин, т.е. почти у каждой второй женщины [315]. В исследованиях российских ученых раздражительность и эмоциональная лабильность были наиболее частыми проявлениями ПМС, которые наблюдались у 83% женщин, а агрессивность – у 59% пациенток [2]. В исследованиях Лекаревой Т.М. (2007) у женщин с ПМС показано, что у женщин с ПМС превалировало депрессивноподобное поведение (у 92% пациенток), а количество женщин с проявлениями агрессивности составляло 88% [42]. Другими частыми симптомами при ПМС были масталгия, которая наблюдалась в 50,5% - 75% случаев [42, 315]. В изучаемой нами популяции, наиболее характерными признаками ПМС, были различного характера нервно-психические проявления: частая смена настроения, повышенная чувствительность к критике, обидчивость и

плаксивость, которые отмечены у 332 (35,4%) респонденток; тревожность и раздражительность – у 232 респонденток (24,7%); депрессивное настроение, печаль, ощущение безысходности – у 210 респонденток (22,4%). Выявленные симптомы достоверно чаще встречались у женщин, проживающих в УФО и СФО (36 респонденток (30,0%) и 55 респонденток (32,4%), соответственно).

Статистически значимых различий в частоте встречаемости тяжелой формы ПМС в зависимости от региона проживания нами не было выявлено. Установлено, что средний показатель по округам составлял 35,7% (от 33,2% в ПФО до 41,2 в СФО).

При проведении анализа по оценке влияния физической активности и занятий спортом на течение ПМС была обнаружена умеренная отрицательная корреляция между частотой занятий спортом и тяжестью проявления ПМС ($r = -0,52$, $p < 0,05$). Согласно результатам нашего анкетирования установлено, что каждая третья женщина с ПМС (363 респондентки (38,7%)) не занимается спортом. При этом, у женщин, активно занимающихся спортом, симптомы ПМС встречались достоверно реже (142 респондентки (25,3%), $p < 0,05$).

Таким образом, результаты нашего эпидемиологического исследования выявили следующие закономерности: 1) частота встречаемости ПМС у женщин различных регионов России высока и составляет 62,6% от общего числа опрошенных, ПМС выявлен у 939 из 1500 опрошенных женщин); 2) высокая степень распространенности ПМС наиболее характерна для Уральского (80,0%) и Сибирского (71,1%) федеральных округов; 3) тяжелая форма течения ПМС выявлена у 335 (35,7%) женщин, среди которых 153 (26,0%) находятся в раннем репродуктивном периоде и 182 (51,9%) в позднем репродуктивном возрасте; 4) к факторам риска возникновения и развития ПМС можно отнести курение, малоподвижный образ жизни, хронические заболевания нервной и мочевыделительной систем, а также органов пищеварения; 5) ПМС наиболее часто регистрируется у незамужних

женщин и у женщин с более высоким уровнем образования; б) более тяжелое течение ПМС наблюдается у женщин позднего репродуктивного возраста.

Следует отметить, что проведен ряд исследований, посвященных оценке влияния ПМС на различные аспекты жизни женщин, выполненных в основном за рубежом. Так Н.Sveindottir в 2000 г. было установлено, что в 3-5 % случаев ПМС оказывает выраженное негативное воздействие на жизнь женщин детородного возраста [314]. В исследовании Н.У. Wittchen и коллег (2002 г.) обнаружено, что почти 20% женщин с ПМС нуждаются в обязательном лечении, причем около 5% женщин в лютеиновую фазу менструального цикла теряют трудоспособность [369].

Анализ блока вопросов анкеты, касающихся влияния синдрома на качество жизни респонденток показал, что из 863 респондентки (91,9%), на чью жизнь отрицательно влияет ПМС, 136 женщин (14,5%), расценили это влияние как значительное. При этом 107 пациенток (11,4 %) считают необходимым и обязательным назначение соответствующего лечения, а 398 пациенток (41,5%) полагают, что им следует изменить режим труда и отдыха для облегчения симптомов ПМС. Таким образом, можно сделать вывод о том, что процент женщин в России, на состояние здоровья которых ПМС оказывает выраженное отрицательное влияние, в 2 раза выше тех же показателей, указанных в зарубежных исследованиях. Несмотря на этот факт, процент женщин в России, желающих пройти лечение ПМС, почти в 2 раза меньше по сравнению с таковым параметром среди женщин других стран.

Сравнительный анализ анкет пациенток, по изучению активности врачей по диагностике ПМС, показал, что 943 пациенткам (63,2%) врачи, как правило, это были врачи амбулаторного звена, ранее не ставили вопрос о самочувствии во вторую фазу менструального цикла, если женщины обращались к ним по другим причинам. Следовательно, такие женщины не получали надлежащего и своевременного лечения ПМС.

Результаты проведенного нами исследования подтверждают сделанные А.Ю. Шабалиной (2009) выводы о недооценке значимости ПМС как самими

врачами, так и женщинами, испытывающими подобные симптомы: из 132 женщин с симптомами ПМС соответствующий диагноз не был поставлен ни одной; 90,9% пациенток, имеющих жалобы, типичные для данного патологического состояния вообще никогда не обращались за медицинской помощью к врачам [92], самостоятельно и бесконтрольно принимая разнообразные, в том числе и несертифицированные лекарственные средства.

Анкетирование 340 врачей, из которых 287 (84,5%) были акушеры-гинекологи из амбулаторного звена здравоохранения, со стажем работы по специальности от 1 до 47 лет (медиана 38 лет) выявило, что 216 врачей (79,1%) редко или крайне редко (по собственной оценке врачей) в своей практической деятельности ставили диагноз ПМС, объясняя это отсутствием жалоб со стороны пациенток и недостатком времени на приеме. При этом, только половина акушеров-гинекологов (128 человек (48,9%)), включенных в опрос считают, что ПМС, как нозологическая форма, а также его диагностика, лечение, профилактика входят в обязанности акушеров-гинекологов. При этом только 79 врачей (25,2%) оценивают свои знания о ПМС как достаточные, четкие и полные.

Изучение предпочтений врачей при назначении терапии продемонстрировало, что при выборе метода лечения ПМС не существует каких-либо явных предпочтений по применению тех или иных препаратов. Кроме того, не выявлено унифицированных схем лечения ПМС, что может быть связано с отсутствием стандартов лечения и общепринятых рекомендаций. В противоположность назначению медикаментозной терапии, таким рекомендациям как коррекция диеты и занятия спортом при симптомах ПМС, отдается меньше всего предпочтений. Только третья часть врачей считает эти методы лечебного воздействия важными и эффективными. Хотя хорошо известно, что занятия спортом, йогой и аэробикой оказывают регулирующее воздействие на уровень половых стероидов, способствуют снижению активности ренина, приводит к достоверному уменьшению нервно-психических симптомов, выраженности

отеков и других проявлений ПМС у женщин [345]. Наше исследование свидетельствует о том, что выполнение рекомендаций разработанной нами специальной программы обучения, способствует повышению качества жизни девушек в среднем на 16,1% через 3 месяца регулярного выполнения.

Таким образом, на основании комплексного анализа результатов опросов пациенток и врачей можно говорить о том, что более чем у половины (63,2%) пациенток, врачи прицельно не уточняли самочувствие во вторую фазу менструального цикла; причем, несмотря на наличие жалоб, сами пациентки крайне редко обращались по этому поводу к врачам. В связи с этим, можно сделать ряд заключений: 1) существует недооценка значимости ПМС и его влияния на здоровье женщин не только врачами, но и самими женщинами; 2) отсутствует преемственность и нацеленность врачей на выявление этого патологического состояния; 3) отсутствует алгоритм ведения данной категории больных; 4) отсутствует единая система профилактических мероприятий в отношении ПМС среди женского населения России; 5) имеется недостаточная информированность врачей о ПМС как важной медико-социальной проблеме; 6) существует необходимость повышения квалификации по данной проблеме, а также организации системы диспансерного наблюдения за этой категорией больных; 7) необходимо создание стандартов лечения ПМС, основанные на принципах доказательной медицины.

В настоящее время существует значительное число симптоматических методов лечения ПМС, что в большей степени связано с отсутствием полного понимания механизмов столь многообразных проявлений симптомов этого патологического состояния, а также необходимых знаний о его патогенезе. Как правило, гормональные методы лечения ПМС с применением комбинированных пероральных контрацептивов используются наиболее широко. Это обусловлено тем, что при их применении одновременно решается и проблема контрацепции. В меньшей степени, но все же применяются, негормональные средства для фармакокоррекции симптомов

ПМС, в частности, стандартизованные фитопрепараты, содержащие растительные компоненты, которые давно и с успехом используются в традиционной народной медицине для лечения гинекологических заболеваний и различных психо-эмоциональных расстройств.

С использованием современных специальных лабораторных и инструментальных методов исследования, подробно описанных в главе 2, были обследованы 254 пациентки в возрасте от 16 до 49 лет (средний возраст $29,1 \pm 6,4$ года), у которых на основании параметров анкет было выявлено среднетяжелое или тяжелое течение ПМС. Эти пациентки методом случайных цифр были рандомизированы в две равнозначные и сопоставимые по количеству женщин группы. В ходе обследования, направленного на определение соответствия критериям включения/исключения, у 10 пациенток были выявлены хронические заболевания почек, мастопатия, эхографические изменения яичников. Вследствие несоответствия критериям включения, эти женщины были исключены из исследования и направлены на дополнительное обследование, в результате которого им были предложены другие методы лечения. Одна пациентка была также выбыла из исследования, в виду ее отказа от лечения, по независящей от состояния здоровья причине.

Для подтверждения диагноза, определения тяжести, особенностей течения и преобладающей симптоматики, а также эффективности проводимой терапии 243, включенные в исследование женщины, в течение 2 менструальных циклов до начала проведения соответствующе терапии, а затем на протяжении последующих 6 менструальных циклов во время проведения назначенного лечения, заполняли ПМС-дневники. Оценка изменений параметров ПМС проводилась ежедневно на основании записей в дневниках и значений визуальной аналоговой шкалы, позволяющей определять интенсивность проявлений ПМС. После обследования пациенткам группы I (n=121) было назначено лечение стандартизованным фитопрепаратом на основе сухого экстракта плодов прутняка обыкновенного (*Vitis Agnus Castus*), по 1 таблетке ежедневно, соответствует 40 мг сухого

экстракта. Пациентки группы II ($n=122$) получали гормональное лечение комбинированным микродозированным контрацептивным препаратом, содержащим 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона по схеме 24 + 4 (24 дня – прием активных, содержащих гормоны таблеток и 4 дня – прием не содержащих гормоны таблеток).

Исходно исследуемые группы пациенток статистически не различались по показателям общего и биохимического анализов крови, параметрам липидограммы и коагулограммы. Гормональный анализ также не выявил достоверных различий в концентрации тропных и периферических гормонов гипофизарно-овариальной (ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол и прогестерон) и гипофизарно-тиреоидной систем (ТТГ, T_{4cb} , T_{3cb}) у пациенток исследуемых групп.

С помощью таблицы случайных цифр пациентки были рандомизированы на две сопоставимые по возрасту группы: группа I – 29,7 лет (от 18 до 45 лет, медиана 29,0) и группа II – 28,3 (от 16 до 38 лет, медиана 27,0) лет. Показатели возраста менархе у пациенток групп I и II статистически значимо не различались между собой ($13,7 \pm 1,3$ и $12,9 \pm 1,2$ лет, соответственно). Продолжительность менструальных кровотечений ($27,3 \pm 1,5$ и $28,1 \pm 1,3$ дня, соответственно) и количество дней менструальных кровотечений ($5,8 \pm 1,4$ и $5,9 \pm 1,3$, соответственно), не отличались у пациенток I и II групп. Параметры динамики интенсивности менструальных кровотечений в группах I и II были умеренными и сопоставимыми (73,2% (из 93 пациенток) и 81,1% (из 103 пациенток), соответственно). При этом, у 54 (42,5%) пациенток группы I и у 62 (48,8%) пациенток группы II менструальные кровотечения сопровождались выраженными болями внизу живота, головной болью, тошнотой, слабостью и др.

Репродуктивный анамнез в группах I и II не имел достоверных различий. В группе I из 111 зарегистрированных беременностей 69 (62,2%) закончились естественными родами (следует отметить, что было две операции кесаревого сечения) и 42 (37,8%) беременности были завершены

искусственными абортами. У пациенток группы II из 102 зарегистрированных беременностей 74 (72,5%) завершились рождением детей и 27 беременностей были прерваны в результате 1 самопроизвольного аборта и 27 (26,5%) искусственных абортов.

Анализ распространенности экстрагенитальной и гинекологической патологии среди пациенток групп I и II позволил выявить отсутствие статистических различий в количестве ранее перенесенных экстрагенитальных заболеваний (0,85 и 0,74 заболеваний на 1 женщину, соответственно). Среди хронических заболеваний, зафиксированных в исследуемых группах I и II, наиболее часто можно констатировать такие заболевания, как гастрит (26 (20,5%) и 21 (16,5%) пациенток, соответственно), вегето-сосудистая дистония (17 (13,4%) и 15 (13,8%) пациенток, соответственно), заболевания мочевыделительной системы (19 (14,9%) и 6 (4,7%) пациенток, соответственно), хронический тонзиллит (11 (8,7%) и 14 (11%) пациенток, соответственно). Кроме того, в обеих группах пациенток всего были зарегистрированы следующие инфекционные заболевания: ОРЗ, ветряная оспа, краснуха, корь и эпидемический паротит. Среднее количество различных инфекционных заболеваний у женщин групп I и II с тяжелой и средней степени тяжести не имело достоверных различий. Исследуемые группы пациенток с тяжелой степенью и средней тяжести симптомов ПМС также статистически не различались по параметрам частоты и структуры гинекологической патологии. В группах I и II часто диагностировалась дисменорея (54 (42,5%) и 62 (48,8%) пациенток, соответственно) - широко распространенная патология, ассоциированная с менструальным циклом. Таким образом, частота встречаемости экстрагенитальных, гинекологических и инфекционных заболеваний, продолжительность менструального цикла, интенсивность и количество дней менструальных кровотечений достоверно не различались в указанных группах.

**Характер и частота симптомов предменструального синдрома
у женщин обеих групп до лечения**

Симптомы ПМС	Группа I n=121		Группа II n=122	
	n	%	n	%
Внутреннее напряжение/ раздражительность / боязливость	90	74,4	92	75,4
Изменение аппетита	85	70,2	62	50,8*
Напряжение и боли в молочных железах	81	66,9	76	62,3
Раздражительность/агрессивность/ конфликтность в семье, с друзьями, коллегами	77	63,6	83	68,0
Депрессивное настроение/ печаль/ ощущение безысходности	72	59,5	72	59,0
Колебания настроения/ плаксивость/обидчивость	62	51,2	63	51,6
Легкая утомляемость/ слабость	49	40,5	32	26,2*
Вздутие живота/отеки конечностей, лица,/прибавка веса	40	33,18	40	32,8
Головные боли/ боли в области таза	72	59,5	67	54,9
Сниженный интерес к обычной работе и хобби, равнодушие к близким	22	18,9	23	18,9
Затрудненность концентрации внимания	23	19,0	21	17,2
Общее количество симптомов	673		637	
Количество симптомов на 1 женщину	5,6		5,2	

Примечание: * p<0,05.

Среди особенностей клинического течения ПМС у женщин, необходимо отметить, что в группе I у 90 пациенток (74,4%) чаще фиксировались признаки психоэмоционального напряжения и раздражительности; у 77 пациенток (63,6%) проявления агрессивности и повышенной конфликтности; у 72 пациенток (59,5%) были найдены болевые ощущения в области таза, головные боли и депрессивное состояние; у 85 пациенток (70,2%) были отмечены изменения аппетита и предпочтения пищевых продуктов; у 81 пациентки (66,9%) были выявлены масталгия и мастодиния.

Как видно из таблицы 8.1, в группе II у 92 пациенток (75,4%) были диагностированы симптомы психоэмоционального напряжения и/или раздражительности; у 83 пациенток (68,0%) – проявления агрессивности и повышенной конфликтности; у 78 пациенток (63,9,6%) – депрессивное настроение, у 76 пациенток (62,3%) – масталгия и мастодиния, у 67

пациенток (54,9%) – головные и тазовые боли, у 62 (50,8%) – изменения пищевого поведения.

Таблица 8.2

Интенсивность симптомов ПМС через 1 месяц лечения

Симптомы ПМС	Группа I n=121		Группа II n=122	
	Число	Процент	Число	Процент
Внутреннее напряжение/ раздражительность / боязливость	83	68,6	75	61,5
Изменение аппетита	71	58,7	57	46,7
Напряжение и боли в молочных железах	67	55,4*	89	73,0*
Раздражительность/агрессивность/ конфликтность в семье, с друзьями, коллегами	73	60,3	69	56,6
Депрессивное настроение/ печаль/ ощущение безысходности	68	56,2	71	58,2
Колебания настроения/ плаксивость/обидчивость	56	46,3	48	39,3
Легкая утомляемость/ слабость	36	29,8	27	22,1
Вздутие живота/отеки конечностей, лица,/прибавка веса	34	28,1	36	29,5
Головные боли/ боли в области таза	67	55,4	56	45,9
Сниженный интерес к обычной работе и хобби, равнодушие к близким	15	12,4	19	15,6
Затрудненность концентрации внимания	19	15,7	12	9,8
Общее количество симптомов	589		559	
Количество симптомов на 1 женщину	4,9		4,6	

Примечание: * p<0,05.

В ходе клинической оценки эффективности назначенной терапии препаратом экстракта плодов прутняка обыкновенного (40 мг в сутки) было обнаружено положительное действие данного средства не только на всю картину симптомов ПМС, но в особенности, на отдельные ее составляющие, такие как обменно-эндокринные нарушения и физические симптом ПМС. После 1-го месяца лечения препаратом экстракта плодов прутняка обыкновенного у пациенток группы I были получены следующие результаты: у 14 женщин (11,6%) понизился аппетит и уменьшилась выраженность масталгии, у 13 женщин (10,7%) отмечалось снижение утомляемости и наблюдалось повышение жизненного тонуса (таблица 8.2).

После 3- и 6-месячного курсов лечения этим препаратом нормализация аппетита наблюдалось (у 36 пациенток (29,8%) и 35 пациенток (28,9%), соответственно, хотя вначале лечения у 85 (74,4%) пациенток были жалобы на повышенный аппетит и чрезмерную тягу к сладкому перед менструациями. Наряду с этим результаты исследования, представленные в таблицах 8.3 и 8.4, свидетельствуют о том, что после 3- и 6-месячного курсов лечения препаратом экстракта прутняка обыкновенного только у трети женщин групп (41 пациенток (33,9%) и 40 пациенток (33,1%), соответственно) была выявлена масталгия или мастодиния. На фоне приема препарата легкая утомляемость и слабость отмечались у 21 пациентки (17,4%) и 19 пациенток (15,7%), соответственно) по сравнению с таковыми показателями до начала терапии (у 81 (66,9%) и 49 пациенток (40,5%), соответственно).

Таблица 8.3

Интенсивность симптомов ПМС через 3 месяца лечения

Симптомы ПМС	Группа I n=121		Группа II n=122	
Внутреннее напряжение/ раздражительность / боязливость	48	39,7	46	37,7*
Изменение аппетита	36*	29,8	52	42,6
Напряжение и боли в молочных железах	41*	33,9	61	50,0
Раздражительность/агрессивность/ конфликтность в семье, с друзьями, коллегами	63	52,1	51	41,8
Депрессивное настроение/ печаль/ ощущение безысходности	57	47,1	55	45,1*
Колебания настроения/ плаксивость/обидчивость	38	31,4	54	44,3
Легкая утомляемость/ слабость	21	17,4	20	16,4
Вздутие живота/отеки конечностей, лица./прибавка веса	27	22,3	18	14,8*
Головные боли/тазовые боли	48	39,7	32	26,2*
Сниженный интерес к обычной работе и хобби, равнодушие к близким	10*	8,3	9	7,4*
Затрудненность концентрации внимания	13	10,7	8	6,6*
Общее количество симптомов	402		408	
Количество симптомов на 1 женщину	3,3		3,3	

Примечание: * p<0,05.

В то же время показатели изменений динамики интенсивности обменно-эндокринных проявлений ПМС у пациенток группы II была не столь выраженной. Так, после 1 месяца лечения КОК снижение аппетита было зарегистрировано только у 5 пациенток (4,1%), тогда как после 3 и 6 месяцев курсового приема КОК практически половина больных (52 пациенток (42,3%)), по-прежнему, испытывала повышенный аппетит (таблицы 8.2-8.4). Полученные результаты четко свидетельствуют о том, что использование препарата из экстракта прутняка обыкновенного для терапии ПМС дает более высокую эффективность в отношении лечения таких симптомов, как повышенный аппетит, изменение пищевых пристрастий (желание сладкого, соленого) в отличие от терапии КОК.

Параллельно с отсутствием выраженных улучшений со стороны пищевого поведения, на фоне лечения КОК в течение 1 месяца происходило статистически достоверное повышение интенсивности масталгии/мастодинии в лютеиновую фазу менструального цикла у 89 пациенток (73%) группы II, по сравнению с 76 пациенток (62,3%) до начала терапии. Можно полагать, что такие результаты обусловлены особенностями действия КОК, как это было показано в работах ряда авторов [40, 41, 127, 173]. Кроме того, в наших исследованиях также было отмечено усиление масталгии в первые месяцы приема КОК (таблица 8.2).

Как видно из представленных в таблице 8.3 данных, к завершению 3-месячного курса лечения снижение интенсивности болей в молочных железах было отмечено только у половины женщин группы II (61 пациентка (50,0%)), и к окончанию 6-месячного курса лечения (таблица 8.4) уменьшение данного показателя наблюдалось у такого же числа женщин (62 пациентки (50,8%)).

Интенсивность симптомов ПМС после 6 месяцев лечения

Симптомы ПМС	Группа I n=121		Группа II n=122	
Внутреннее напряжение/ раздражительность / боязливость	48	39,7*	45	36,9*
Изменение аппетита	35	28,9*	52	42,6
Напряжение и боли в молочных железах	40	33,1*	62	50,8
Раздражительность/агрессивность/ конфликтность в семье, с друзьями, коллегами	62	51,2	51	41,8
Депрессивное настроение/ печаль/ ощущение безысходности	57	47,1	54	44,3*
Колебания настроения/ плаксивость/обидчивость	37	30,6	55	45,1
Повышенная утомляемость/ слабость	19	15,7	20	16,4
Вздутие живота/отеки конечностей, лица,/прибавка веса	27	22,3	16	13,1*
Головные боли/ боли в области таза	47	38,8*	31	25,4*
Сниженный интерес к обычной работе и хобби, равнодушие к близким	9	7,4*	9	7,4*
Затрудненность концентрации внимания	13	10,7	7	5,7*
Общее количество симптомов	394		402	
Количество симптомов на 1 женщину	3,3		3,3	

Примечание: * $p < 0,05$.

Анализ результатов исследования показал, что у пациенток группы II отмечена более выраженная позитивная динамика в снижении психоэмоциональных симптомов ПМС. Так, после 1 месяца приема КОК раздражение, ярость, агрессивность, конфликтность наблюдались у 69 пациенток (56,6%), тогда как до лечения 83 больных (68,0%) жаловались на эти симптомы. После 3-месячного курсового приема КОК (таблица 8.3) эти симптомы встречались менее, чем у половины пациенток (51 пациентка (41,8%)), что было достоверно ниже по сравнению с исходным показателем (83 пациентка (68,0%), $p < 0,05$). Вместе с тем, у пациенток группы I так такие параметры, как раздражение и агрессивность, имели не столь выраженную тенденцию к снижению на протяжении всего периода наблюдения и после 3-месячного курса терапии более у половины женщин (63 пациенток (52,1%), $p > 0,05$) так и продолжали испытывать эти симптомы.

К окончанию 1-го месяца лечения у 15 пациенток (12,3%) группы II было отмечено уменьшение лабильности настроения и обидчивости. В то же время у пациенток группы I тенденция по снижению интенсивности этих симптомов была не столь выраженной, и только у 6 пациенток (5,0%) после 1 месяца лечения было зафиксировано уменьшение этих проявлений ПМС.

Следует отметить, что динамика таких проявлений ПМС как депрессивное настроение, печаль и безысходность, также была различна на фоне приема растительного и гормонального препаратов. Так, в группе женщин, принимающих фитопрепарат, не было выявлено статистически значимых различий в показателях динамики психологических симптомов на протяжении всего периода терапии. К завершению 6-го месяца лечения почти у половины больных (57 пациенток (47,1%), $p > 0,05$), по-прежнему, было отмечалось снижение настроения, чувство безысходности и печали. У пациенток, получавших микродозированные КОК, после 6-месячного курса лечения, аналогичные симптомы были зарегистрированы у 54 пациенток (44,3%, $p < 0,05$), что было достоверно ниже, чем до начала лечения.

Таким образом, полученные данные убедительны и указывают на то, что на фоне лечения КОК более выраженный положительный эффект обнаружен в отношении психологических симптомов ПМС и в меньшей мере – метаболических. Назначение терапии стандартизированным фитопрепаратом на основе экстракта прутняка обыкновенного оказывает выраженное корректирующее действие на обменно-эндокринные и физические нарушения при ПМС. При этом наиболее заметные позитивные сдвиги в исчезновении или снижении интенсивности различных симптомов ПМС на фоне терапии растительным или гормональным препаратом, регистрируется в течение первых трех месяцев лечения по сравнению с последующими 4–6-месячными циклами (таблицы 5.21 и 5.39).

Важным является то, что на фоне терапии у женщин групп I и II был обнаружен положительный лечебный эффект в отношении дисменореи. Если до начала лечения у 54 пациенток (42,5%) группы I и у 62 пациенток (48,8%)

группы II беспокоили интенсивные боли внизу живота и поясничной области во время менструации, головные боли, тошнота и другие, характерные для этого состояния симптомы, то к окончанию периода наблюдения более трети пациенток группы I (19/35,2%), $p < 0,05$) и половина женщин группы II (32 пациентки (51,6%), $p < 0,05$) отмечали уменьшение болевых ощущений во время менструации или их полное исчезновение и улучшение общего самочувствия.

Сравнительный анализ результатов СПМН-опросников, отражающих субъективные ощущения женщин в ходе лечения, доля пациенток, у которых уже после 3 месяцев лечения наступало достоверное статистически и клинически значимое улучшение состояния, составляла 66,1% и 71,3% в группах I и II, соответственно. Это свидетельствует о том, что оба препарата обладают высокой эффективностью в коррекции симптомов ПМС при отсутствии тяжелых неблагоприятных явлений.

Анализ результатов исследования выявил, что на фоне терапии растительным препаратом происходит достоверная коррекция обменных и эндокринных проявлений ПМС (изменение пищевого поведения и масталгия). В противоположность этому, применение КОК приводит к выраженному улучшению характеристик психологического состояния и уменьшения частоты и интенсивности таких симптомов ПМС, как раздражительность, агрессивность, депрессия, что подтверждается не только данными анализа ПМС- и СПМН- анкет, но и результатами опроса, проводившегося с использованием специализированного международного тестового опросника MOS SF-36 по определению качества жизни.

В настоящее время, качество жизни пациентов можно оценить с помощью большого количества специальных и общих опросников по КЖ, и в частности общего опросника MOS SF-36, по которому определяются такие важные параметры, как физическая активность, роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, физическая боль, общее восприятие здоровья, жизнеспособность, социальная активность, психическое здоровье.

Оценка качества жизни является результирующей большого числа составляющих и базируется на объективных математических критериях, характеризующих различные стороны жизнедеятельности человека как индивидуума не только биологического, но и социального. Необходимо подчеркнуть, что многочисленные исследования по влиянию ПМС на здоровье женщин и качество их жизни активно проводятся во многих странах, они охватывают большие выборки испытуемых, в отдельных случаях до нескольких тысяч женщин [155, 235, 300]. В то время как РФ такие исследования немногочисленны, и в основном, касаются опроса небольших популяций женщин [42, 44, 80]. В доступной литературе, масштабных, многоплановых исследований по исследованию качества жизни пациенток, страдающих ПМС с использованием международных апробированных опросников и шкал, проводившихся в России нами не обнаружен.

Как уже было описано, в главе 5 настоящей работы нами была проведена оценка качества жизни женщин с симптомами ПМС и представлены результаты влияния ПМС на физические, психологические аспекты их жизни. Эти показатели представлены на основании данных опросов, проведенных с применением международного общего опросника MOS SF-36 (приложение 5).

Согласно данным литературы, опубликованным ранее, показатели качества жизни женщин с признаками ПМС существенно снижены по сравнению с параметрами женщин, у которых отсутствует ПМС [278]. Хотя в этом исследовании до начала фармакотерапии у двух групп женщин, страдающих ПМС, не было найдено достоверных различий среди изучаемых показателей качества жизни, тем не менее, в ходе лечения фитопрепаратами и гормональными пероральными контрацептивами были выявлены достоверные отличия между опытными группами в особенностях действия разных препаратов.

Так, до начала лечения, в характеристиках профиля качества жизни у пациенток обеих групп преобладали выраженная компрессия и деформация

по шкалам «ролевое физическое функционирование» (показатель характеризует способность выполнять повседневную работу), «социальное функционирование» (оценивает степень влияния физического и эмоционального состояния на социальную активность) и «ролевое эмоциональное функционирование» (характеризует влияние эмоционального статуса на повседневную жизнь). Причем, эти параметры достоверно отличались от аналогичных нормативных показателей ($p < 0,05$), при отсутствии статистически значимой их разницы у пациенток групп I и II (таблица 8.5).

Таблица 8.5

Показатели качества жизни женщин I и II групп до лечения

Шкалы	Группа I (n=121)	Группа II (n=122)
Физическое функционирование	75,5±15,5	72,2±12,7
Ролевое физическое функционирование	36,5±28,1	41,8±23,9
Боль	51,7±16,7	60,9±16,1
Общее здоровье	60,6±11,1	65,0±13,3
Жизнеспособность	51,9±15,9	69,1±11,4
Социальное функционирование	46,6±9,5	46,2±10,1
Ролевое эмоциональное функционирование	50,4±31,6	47,7±25,0
Психическое здоровье	51,6±14,4	76,0±8,4

После окончания курса терапии у пациенток группы I было обнаружено достоверное улучшение средних показателей физической («ролевое физическое функционирование» было увеличено с $36,5 \pm 28,1$ до $87,5 \pm 12,5$ баллов) и психологической компоненты здоровья женщин (показатель «жизнеспособность», характеризующий общий физический уровень здоровья, полноту энергии, сил, был повышен с $51,9 \pm 15,9$ до $82,8 \pm 9,6$ баллов, «ролевое эмоциональное функционирование» с $50,4 \pm 31,6$ до $80,9 \pm 18,5$ и «психическое здоровье» с $51,6 \pm 14,4$ до $82,3 \pm 5,8$ баллов, $p < 0,05$ (таблица 8.6). У женщин группы II более заметное улучшение было отмечено по шкалам «ролевое эмоциональное функционирование» (с $47,7 \pm 25,0$ до $69,8 \pm 14,9$ баллов), «ролевое физическое функционирование» (с $41,8 \pm 23,9$

до $82,0 \pm 11,5$ баллов) и «жизнеспособность» (с $69,1 \pm 11,4$ до $81,5 \pm 8,0$ баллов), ($p < 0,05$).

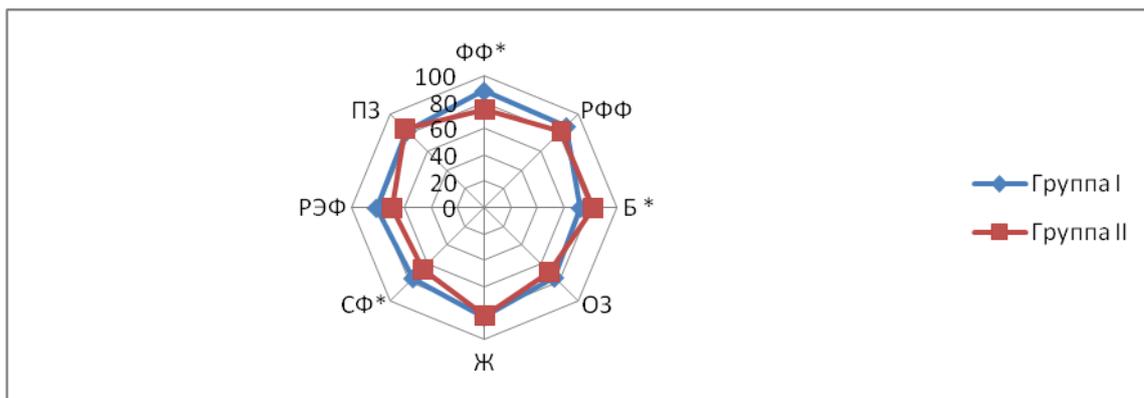
Таблица 8.6

Качество жизни женщин I и II групп после лечения

Шкалы	Группа I (n=121)	Группа II (n=122)
Физическое функционирование**	$88,8 \pm 5,4^*$	$74,9 \pm 8,6$
Ролевое физическое функционирование	$87,5 \pm 12,5^*$	$82,0 \pm 11,5^*$
Боль **	$72,6 \pm 11,4$	$81,8 \pm 10,2^*$
Общее здоровье	$74,9 \pm 8,5$	$68,7 \pm 16,4$
Жизнеспособность	$82,8 \pm 9,6^*$	$81,5 \pm 8,0^*$
Социальное функционирование**	$75,6 \pm 8,2^*$	$65,9 \pm 16,7$
Ролевое эмоциональное функционирование	$80,9 \pm 18,5^*$	$69,8 \pm 14,9^*$
Психическое здоровье	$82,3 \pm 5,8^*$	$84,9 \pm 8,7$

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,05$ между группами I и II.

Сравнительная оценка показателей опросника MOS SF-36 у пациенток группы I после проведенного лечения позволила выявить ярко выраженное улучшение показателей физической («физическое функционирование» – $88,8 \pm 5,4$ и $74,9 \pm 8,6$ баллов, $p < 0,05$) и психологической («социальное функционирование» – $75,6 \pm 8,2$ и $65,9 \pm 16,7$ баллов, $p < 0,05$) компоненты здоровья. В то же время у пациенток группы II после окончания курса терапии наблюдалось достоверное улучшение показателей по шкале физической компоненты здоровья (показатель «боль», характеризующий насколько боль ограничивает выполнение обычной работы, с $72,6 \pm 11,4$ до $81,8 \pm 10,2$ баллов, $p < 0,05$). Было установлено улучшение средних суммарных показателей качества жизни у пациенток I и II групп по завершении курса лечения (34,2% и 21,4%, соответственно). Полученные данные свидетельствуют о разнонаправленных эффектах растительных препаратов, тогда как терапия с использованием гормональных препаратов приводит к более выраженному корректирующему влиянию на психологические показатели и дисменорею, возникающую в предменструальные дни и приводящую к значительному снижению качества жизни женщин (таблица 8.5 и рисунок 8.1).



Примечание: * $p < 0,05$.

Рис. 8.1. Качество жизни женщин до и после лечения

Таким образом, основываясь на результатах рандомизированного сравнительного контролируемого исследования, целью которого была оценка эффективности, приемлемости и безопасности лечения женщин репродуктивного возраста, страдающих ПМС тяжелой степенью и средней тяжести фитопрепаратами и микродозированными КОК, можно сделать вывод о том, что применение как растительного препарата, содержащего 40 мг сухого экстракта плодов прутняка обыкновенного, так и гормонального препарата, содержащего 20 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона, обладает высокой эффективностью и приемлемостью в улучшении и коррекции параметров качества жизни. Причем, именно использование международных критериев оценки качества жизни женщин в ходе лечения, принятых в большинстве стран, позволило объективно подтвердить эффективность предложенной фито – и фармакотерапии.

Дифференцированный подход к назначению препаратов в соответствии с принципами доказательной медицины, позволяет уменьшить проявления ПМС и повысить качество жизни женщин – важнейшего показателя здоровья и индикатор эффективности лечения.

Наряду с этим на качество жизни индивидуума может оказывать положительное влияние не только адекватно применяемая фармакотерапия, но и разнообразные физические методы воздействия, а также психотерапия [110, 121, 184]. Не достаточный уровень санитарно-просветительской работы, проводимой медицинскими и педагогическими работниками, не

всегда эффективное консультирование и взаимодействие на уровне «пациент-врач» в большинстве случаев, являются причинами отсутствия необходимых знаний у подростков и молодых девушек об анатомии и физиологии женского организма, о методах профилактики патологических процессов, о методиках релаксации, о способах контрацепции, о роли рационального питания, физкультуры и спорта в поддержании репродуктивного здоровья и здоровья в целом. При возникновении ПМС, у девушек могут возникать не только медицинские, но и проблемы социального и психологического характера. В связи с этим, проведение обучающих семинаров и тренингов, способствующих формированию у молодых женщин концепции здорового образа жизни, является одной из важнейших задач, направленных на профилактику разнообразных заболеваний репродуктивной сферы.

Для определения влияния физической активности, психических и эмоциональных нагрузок на проявление симптомов ПМС, а также оценки целесообразности и эффективности корректирующих тренинговых программ, включающих обучение здоровому образу жизни, проведено исследование, в которое были включены 201 студентка исторического и филологического факультетов Курского педагогического университета. Среди студенток, признаки ПМС были выявлены у 112 (55,7%) девушек, которые затем были разделены на две группы. Для исключения нежелательных контактов и обмена информацией, а также для проведения независимого и достоверного исследования для участия были приглашены студентки разных факультетов. Одна группа (основная группа) была сформирована из 59 студенток исторического факультета, в другую (группа сравнения) вошли 53 студентки филологического факультета. В исследование были включены девушки, не имеющие тяжелой сопутствующей патологии, не принимающие гормональные или психотропные препараты. Изучение тяжести ПМС, динамики его изменения, качества жизни проводилось на основании анализа данных анкет и опросника MOS SF-36.

После первичного анкетирования, для девушек основной группы был проведен обучающий семинар. Тематика семинара состояла из ряда тем, а именно: освещение вопросов о физиологии женского организма, понятие о предменструальном синдроме, особенностях его течения, лечения, рекомендации по здоровому образу жизни, по коррекции поведенческих реакций и пищевого поведения, а также сведения о необходимости соблюдения режима труда и отдыха (приложение 6). На протяжении всего периода исследования контакт с девушками осуществлялся еженедельно посредством телефона или электронной почты, в плановом порядке, а так же при возникновении каких-либо вопросов. Для проведения повторного анкетирования и опроса по истечении тестируемого периода было интервьюировано или опрошено 58 студенток основной группы и 48 студенток группы сравнения. Выводы о целесообразности проведения обучающих программ проводилась на основании оценки анкет и опросников 53 девушек основной группы, которые полностью следовали рекомендациям, полученным на семинаре и 48 студенток группы сравнения.

Анализ анкет и опросников показал достоверное уменьшение интенсивности симптомов ПМС и улучшение общего самочувствия у 32 (60,4%) девушек основной группы, в отличие от девушек, не прошедших обучающего семинара. Для них тренинговый курс был проведен после повторного анкетирования.

В процессе исследования было выявлено выраженное положительное влияние образовательной программы на следующие симптомы ПМС: лабильность настроения, печаль, плаксивость, повышенная чувствительность к критике, обидчивость, раздражительность, ярость, агрессия, повышенная конфликтность в семье, с друзьями и коллегами, повышенная утомляемость, слабость и отсутствие энергии. Эти динамика изменения этих показателей коррелировала с результатами опросников по качеству жизни, что выражалось в уменьшении деформации психологической составляющей здоровья (шкалы «жизнеспособность», «психическое здоровье», «ролевое

эмоциональное функционирование»), а также в уменьшении компрессии по шкале «общее здоровье».

Вместе с тем, менее яркими в позитивных изменениях были данные сравнительной оценки воздействия специальной обучающей программы на такие симптомы ПМС как масталгия, головные и тазовые боли. Тем не менее, около трети девушек отмечали снижение интенсивности болевых ощущений различной локализации, что статистически достоверно выразилось в уменьшении деформации шкалы «общее здоровье» и некотором снижении деформации шкалы «боль» опросника MOS SF-36.

Одним из возможных объяснений отсутствия значимых различий по другим показателям качества жизни девушек можно назвать нечеткое и невнимательное выполнение рекомендаций обучающего семинара. Как правило, отсутствие необходимого и достаточного внимания к рекомендациям семинара, девушки объясняли высокой степенью загруженностью учебной, нежеланием или невозможностью вносить изменения в организацию учебного процесса, режима и ритма личной жизни. Наиболее четко девушки следовали советам по питанию, соблюдению диеты и сокращению времени работы на компьютере, что способствовало улучшению общего самочувствия и снижению утомляемости. Около трети девушек в течение периода наблюдения старались контролировать взаимоотношения со сверстниками и родителями, что приводило к существенному улучшению микроклимата в коллективе и семье, и положительно сказывалось на снижении выраженности симптомов ПМС и уменьшению деформации шкалы «ролевое эмоциональное функционирование» опросника MOS SF-36.

В целом, среди включенных в исследование студенток было положительное восприятие необходимости проведения подобного семинара. При этом девушки отметили, что четкое следование рекомендациям обучающей программы оказывает положительное влияние, не только на их

физическое самочувствие, но и на их психологическое состояние в предменструальные дни.

Следует отметить, что существует ряд зарубежных исследований, посвященных сравнительному анализу эффективности обучающих программ и их влияния на различные аспекты качества жизни пациенток, страдающих ПМС [128, 409], хотя их число весьма немногочисленно. Проведенное нами исследование отличается от выполненных ранее тем, что мы применяли международный и апробированный опросник для изучения влияния обучающих программ на качество жизни девушек. Кроме того, перед проведением обучающего семинара были получены многосторонние сведения о состоянии здоровья участниц, собраны и подробно изучены данные гинекологического анамнеза, показатели физической и социальной активности испытуемых, и ряд других параметров. В рамках исследования также была проведена сравнительная оценка изменений симптомов ПМС в ходе лечения гормональными и негормональными препаратами. Наряду с этим была выполнена оценка различных параметров качества жизни в процессе наблюдения за испытуемыми, и что особенно важно, был минимизирован контакт участников исследования для получения более достоверных результатов. Данное обстоятельство однозначно позволяет сделать вывод о том, что уменьшение выраженности симптомов ПМС, выявленное спустя 3 месяцев исследования, в течение которых девушки пытались реализовать на практике рекомендации, полученные во время обучающего семинара, по-видимому, обусловлено влиянием образовательной программы, а не других факторов.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о положительном эффекте применения обучающего семинара, который выразался в существенном снижении степени негативного влияния ПМС на социальную активность девушек и их взаимоотношений с окружающими.

Помимо изучения воздействия различных заболеваний на качество жизни человека, весьма актуальным и перспективным направлением в

современных научных исследованиях является изучение полиморфизма генов рецепторных взаимодействий у пациентов, в анамнезе которых присутствуют различные психические или соматические заболевания. Полагают, что полиморфизм генов может являться одним из возможных факторов риска по возникновению и манифестации указанных выше патологических состояний. Установлено, что полиморфизм генов дофаминергической нейромедиаторной системы может предрасполагать к формированию зависимости от наркотических веществ [5], к появлению различных поведенческих расстройств [139], а также синдрома дефицита внимания и гиперактивности [130, 257]. Показано, что возникновение синдрома дефицита внимания детерминируется мутациями в 3 генах, которые контролируют обмен дофамина в головном мозге, а именно в генах D₄- и D₂-рецепторов, а также в гене, ответственном за транспорт дофамина в центральной нервной системе [9]. Доказано, что нарушения нейромедиаторного обмена, приводящие к возникновению синдрома гиперактивности, синдрома дефицита удовлетворенности (Reward Deficiency Syndrome) [139], а также ряда других аффективных расстройств, обусловлены мутациями в генах, регулирующих функции дофаминовых, серотониновых и норадреналиновых рецепторов. Результаты данного исследования также подтверждают генетическую предрасположенность к возникновению различных психических и эмоциональных поведенческих нарушений, нередко наблюдающихся у женщин с симптомами ПМС [185].

Проведенное исследование по изучению распределения аллелей полиморфного локуса дофаминовых рецепторов DRD4 (521 C>T (rs1800955)) выявило статистически достоверное повышение генотипической частоты аллеля T у 70,8% женщин с тяжелыми проявлениями ПМС в отличие от 57,3% условно здоровых женщин. Согласно аутосомно-рецессивной модели носительства, присутствие генотипа T/T может быть связано с предрасположенностью к развитию предменструального синдрома (OR=2,6 (1,43-7,79), p=0,002).

Установление общих генетических и биохимических механизмов, играющих роль в патогенезе развития ПМС и ряда других патологических состояний, открывает новые возможности для разработки новых методов

фармакокоррекции, зарекомендовавших себя, в частности при лечении синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Фармакогетические исследования, указывающие на различную эффективность антипсихотических препаратов, вследствие полиморфизма гена DRD4: -521 C>T (rs1800955), в дальнейшем позволит разработать подходы к «адресному» лечению заболеваний со сходным типом патогенеза [204].

Другим ферментом, который может играть определенную роль в развитии ПМС является глутатион-S-трансфераза. Этот фермент активно участвует в детоксикации ксенобиотиков путем их конъюгации с глутатионом, что способствует обеспечению стабильности клеток к перекисному окислению липидов, к взаимодействию со свободными радикалами, к алкилированию белков и к предотвращению поломок в ДНК. Полиморфизм гена GSTP1 обусловлен существованием двух основных двухаллельных полиморфных локусов: 313 A>G (Ile105Val) (rs1695 или rs8191450) и 341 C>T (Ala114Val) (rs1138272), способных приводить к замене последовательности аминокислот.

Сравнительный анализ данных нашего исследования по распределению аллелей исследованных полиморфных локусов гена глутатион-S-трансферазы выявил достоверные различия при обеих заменах в гене GSTP1. Установлено, что в обоих случаях наблюдалась ассоциация распространенного аллеля с развитием ПМС: для локуса 313 A>G (Ile105Val) генотипическая частота аллеля А составляла 79,2% в группе женщин с тяжелыми проявлениями ПМС и 68,5% в группе женщин без симптомов ПМС ($p=0,02$). Частота встречаемости аллели С для локуса 341 C>T (Ala114Val) составляла 95,5%, в противоположность 89,9%, соответственно ($p=0,04$).

Результаты проведенного исследования по изучению полиморфизма генов свидетельствуют о том, что глутатион-S-трансфераза Р (распространенный вариант гена - GSTP1), а также полиморфизм локуса х рецептора дофамина DRD4 могут также играть существенную роль в предрасположенности к развитию ПМС у женщин.

Таким образом, в результате проведенного нами исследования с использованием сравнительного и многостороннего анализа был решен ряд вопросов диагностики, профилактики и лечения ПМС, что с нашей точки зрения, позволяет повысить качество жизни женщин репродуктивного возраста при такой часто встречающейся и сложной патологии, как предменструальный синдромом.

Анализ данных эпидемиологического исследования свидетельствуют о значительной распространенности ПМС, о зависимости его клинических особенностей от неблагоприятных условий региона проживания. Комплексное обследование женщин с акцентом на изучение генетических предикторов, позволило установить факторы риска, особенности клинического течения ПМС в зависимости от возраста и ряда социальных факторов. На основании полученных данных разработан алгоритм дифференцированного лечения и профилактики ПМС с учетом состояния организма женщины и тяжести предменструального синдрома.

Установлено, что предменструальный синдром приводит к возникновению психо-эмоциональных расстройств, нарушению социальных взаимоотношений, снижению качества жизни у каждой пятой женщины раннего репродуктивного возраста, что, при отсутствии лечения, может приводить к тяжелому течению ПМС со всеми отрицательными влияниями на здоровье и социальную жизнь женщины. Предложенный ряд мероприятий, направленных на повышение качества жизни женщин раннего репродуктивного возраста позволил разработать принципы дифференцированного подхода к ведению женщин с предменструальным синдромом.

Применение в данной работе сравнительного анализа факторов, играющих роль в развитии ПМС, с использованием современных методологических подходов, в отличие большинства однофакторных статичных исследований, в которых не учитывается многофакторность и сложность протекания ПМС, выявили существенную закономерность для женщин позднего репродуктивного возраста - более тяжелого течения ПМС.

При этом, высокая частота у женщин в раннем репродуктивном возрасте диктует необходимость учитывать этот факт и требует раннего начала проведения комплекса профилактических мероприятий для пациенток этой возрастной группы. Полисимптомность ПМС, выявленная нами в настоящей работе, вследствие этого, сложности и неоднозначности интерпретации проявлений данного патологического состояния свидетельствует о необходимости учитывать данный факт для постановки клинического диагноза, исключения сопутствующей патологии с обязательной консультацией пациенток у специалистов смежных специальностей.

Результаты настоящего исследования указывают, что диагностический алгоритм, позволяющий установить клиническую форму и оценить степень тяжести симптомокомплекса, позволяет выбрать эффективный способ лечения и назначения соответствующих фармакологических препаратов, различных по механизму их действия, при наименьшей частоте неблагоприятных и побочных эффектов. Учитывая задачи современной фармакогеномики и фармакогенетики, найденный нами полиморфизм генов рецепторных взаимодействий у женщин с тяжелыми формами ПМС, позволяет рекомендовать вносить такие показатели в создаваемый генный паспорт больных для повышения возможности своевременной диагностики, оценка риска возникновения тяжелых форм ПМС, а также проведения генной терапии этого заболевания в будущем.

Результаты настоящей работы демонстрируют то, что в настоящее время отсутствуют программы, позволяющих на ранних стадиях появления признаков ПМС, своевременно скорректировать состояние пациенток. Необходимо еще раз подчеркнуть, что только дифференцированное применение гормональной или негормональной терапии с учетом выявленных в нашем исследовании закономерностей, приводит к оптимизации и повышению эффективности терапии этого патологического состояния у женщин.

Результаты настоящего исследования создают платформу для внедрения в практику врача алгоритма по ведению ПМС у женщин в зависимости от особенностей течения ПМС и ряда сопутствующих факторов, что соответствует всем рекомендациям по лечению данного заболевания, не вызывает выраженных побочных и неблагоприятных эффектов.

Установленное нами влияние географического и экологического факторов на развития ПМС у женщин является важным фактом. Данный факт необходимо учитывать гинекологам и врачам других специальностей при первичном приеме пациенток из этих регионов.

Данный подход, безусловно, соответствует современной концепции профилактики и поддержания здоровья населения Российской Федерации.

Проведенное с использованием современных оценочных шкал, критериев оценки и методик исследование достоверно показывает, что ПМС значительно снижает качество жизни пациенток, их трудовую активность, работоспособность, уровень социальной адаптации, негативно влияя на межличностные отношения. Полученные нами данные указывают на высокую целесообразность проведения тренинговых обучающих программ о ПМС, особенно для женщин раннего репродуктивного возраста, испытывающих значительные эмоциональные нагрузки во время учебы, сдачи экзаменов. Наше исследование создает предпосылки для проведения среди девушек-подростков общеобразовательных программ о ПМС и методах самокоррекции его симптомов. Кроме того, создание тренинговых программ для женщин позднего репродуктивного возраста, в связи с увеличением его тяжести и выраженности симптомов именно в позднем репродуктивном возрасте, позволит женщинам продолжать вести более активный образ жизни.

Таким образом, результаты исследования позволили решить ряд вопросов о распространенности, клинических особенностях тактике ведения пациенток с предменструальным синдромом, позволяющих улучшить качество их жизни.

ВЫВОДЫ

1. По результатам эпидемиологического исследования, основанного на анкетировании 1500 женщин с применением международной шкалы DSM-IV, предменструальный синдром диагностирован у 62,6% из них, при этом наиболее часто ПМС встречался среди жительниц Уральского (80,0%) и Сибирского (71,1%) федеральных округов, являющихся неблагоприятными регионами в отношении климатических и экологических условий.

2. Распространенность предменструального синдрома среди женщин раннего репродуктивного возраста составляет 67,0%, позднего репродуктивного возраста – 56,3%. Более тяжелое течение ПМС было характерно для женщин позднего репродуктивного возраста (50,9%) по сравнению с женщинами раннего репродуктивного возраста (26,9%), $p < 0,05$. Вместе с тем в целом большему риску развития ПМС были подвержены женщины раннего репродуктивного возраста (средний возраст $24,3 \pm 3,9$ лет), у которых ПМС встречается чаще и приобретает тяжелое течение при отсутствии своевременного лечения. Для обеих возрастных групп женщин характерна полисимптомность клинических проявлений.

3. Наиболее значимыми факторами риска развития предменструального синдрома являются: наличие хронических заболеваний органов пищеварения - 40,7%, нервной - 14,9% и мочевой - 14,2% систем, социальное положение (незамужние - 67,3%), курение - 16,7% наряду с низкой физической активностью - 21,5 ($p < 0,05$).

4. Статистически значимых гормональных, биохимических и других критериев диагностики ПМС не выявлено. Молекулярно-генетическое исследование позволило выявить ассоциацию предменструального синдрома с полиморфизмом гена глутатион-S-трансферазы P1 (GSTP1) по локусам 313 A>G (Ile105Val) и 341 C>T (Ala114Val) ($p = 0,02$); генотипа 521 рецептора T/T дофамина D4 (DRD4) (OR=2.6 (1.43-7.79), $p = 0,002$) - с его тяжелыми формами.

5. Тяжесть ПМС обусловлена психоэмоциональными (обидчивость - у 35,4%, раздражительность и тревожность – у 24,7%, депрессивное настроение – у 22,4%, агрессивность – у 20,7%), физическими и обменно-эндокринными нарушениями (боли различной локализации - у 35,6%, масталгия, мастодиния – у 21,1%, изменение аппетита – у 30,2%, отеки – у 19,9%) в сочетании с дисменореей (36,3%), что приводит к значительному снижению работоспособности у каждой пятой женщины (19,4%).

6. Тактика ведения пациенток с ПМС должна быть дифференцированной и в основном базироваться на клинических проявлениях синдрома. При легкой форме ПМС эффективно проведение обучающих семинаров, «школы пациентов» (эффективность - 60,4%). При выраженных психоневрологических проявлениях эффективно применение дроспиренон-содержащего КОК в режиме 24+4 (эффективность 71,3%). При преобладании обменно-эндокринных нарушений показано применение фитопрепарата, содержащего экстракт плодов прутняка обыкновенного (эффективность - 66,1%).

7. Качество жизни женщин с ПМС значительно снижено, особенно при тяжелой форме, что проявляется в большей степени снижением показателей шкал «ролевое физическое функционирование» ($41,8 \pm 23,9$ баллов), «ролевое эмоциональное функционирование» ($47,7 \pm 25,0$), «жизнеспособность» ($69,1 \pm 11,4$) и деформацией диаграммы качества жизни ($p < 0,05$).

8. Система профилактики ПМС должна быть направлена на повышение квалификации врачей, своевременную диагностику заболевания, лечение сопутствующей экстрагенитальной патологии, проведение «школ здоровья» для пациенток, с особым акцентом на формирование здорового образа жизни, отказ от курения и снижение чрезмерных психо-эмоциональных нагрузок.

9. Диспансерное наблюдение за пациентками должно предусматривать динамический контроль не только в процессе, но и после окончания лечения

10. и на протяжении 6 месяцев, в течение которых при необходимости решается вопрос о целесообразности повторного обследования пациенток и/или продолжении курса лечения.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

1. Предменструальный синдром (ПМС) у женщин репродуктивного возраста протекает в легкой, средне-тяжелой, и тяжелой формах. Наиболее часто ПМС встречается у женщин, проживающих в Уральском (80,0%) и Сибирском (71,1%) федеральных округах, что следует учитывать при планировании профилактических мероприятий в этих регионах.
2. Диагностика ПМС базируется на характерных клинических симптомах (психоэмоциональных, обменно-эндокринных и др.), цикличности их появления (до менструации) и исчезновения (после неё). Достоверные и общедоступные лабораторные критерии диагностики ПМС отсутствуют. Перед назначением лечения необходимо тщательное обследование пациенток, направленное на выявление сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии, адекватное консультирование с привлечением смежных специалистов (психоневролога, терапевта, гастроэнтеролога и др.).
3. Женщин с тяжелыми формами ПМС целесообразно направлять в специализированные учреждения для проведения молекулярно-генетического исследования с целью выявления возможных генных полиморфизмов: глутатион-S-трансферазы (GTSTP1), указывающего на предрасположенность к психо-неврологическим нарушениям, и гена рецептора дофамина (DRD4), наличие которого свидетельствует о возможности развития тяжелых форм ПМС. Пациенткам с генотипами 313 A/A и 341 C/C гена GSTP1 и генотипом DRD4: -521 T/T рекомендуется обследование у психоневролога.
4. Залогом успеха лечения ПМС является ранее его выявление. Тактика ведения пациенток должна быть дифференцированной, базироваться на данных обследования и зависит от наличия и преобладания тех или иных клинических проявлений. При преобладании обменно-эндокринных

симптомов показано лечение препаратом, содержащим экстракт прутняка обыкновенного (Циклодинон); при преобладании психоэмоциональных проявлений показано лечение дроспиренон-содержащим КОК в режиме 24+4 (Джес). Длительность курса лечения - 6 месяцев.

5. Тактика ведения женщин с легкой формой ПМС и его профилактика у женщин раннего репродуктивного возраста должна состоять в первую очередь из проведения обучающих школ-семинаров, направленных на формирование здорового образа жизни, оптимальное чередование труда и отдыха, отказ от курения, что способствует повышению повышению качества жизни женщин.
6. В случае сочетания предменструального синдрома с дисменореей, после исключения её органической причины, целесообразно и эффективно применение гормональной терапии микродозированным дроспиренон-содержащим контрацептивом (Джес).
7. Лечение женщин, страдающих ПМС, должно проводиться врачами, прошедшими специальную подготовку, в условиях диспансерного наблюдения с контрольными осмотрами через 1, 3 и 6 месяцев. Длительность и особенности дальнейшего наблюдения зависят от клинической картины, тяжести ПМС, сопутствующей патологии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-HTT	– транспортный белок серотонина
ACOG	– American College of Obstetricians and Gynecologists
DAT-1	– ген транспортера допамина
DRD2, DRD3, DRD4	– гены рецепторов дофамина
DSM	– Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders
ESR1, ESR2	– гены рецепторов эстрадиола
FDA	– Food and Drug Administration
GABA	– гамма-аминомасляная кислота
GSH	– глутатион
GST	– глутатион –S- трансфераза
GSTP1 и GSTM1	– гены глутатион S трансферазы
HTR1A, HTR2A	– гены рецепторов серотонина
ICD	– international classification of diseases, международная классификация болезней
Ma	– максимальная амплитуда, характеризующая свойства фибринового сгустка
MOS SF-36	– Medical Outcomes Study-Short Form
NMDA	– N-метил-D-аспаргина
SLC6A2	– ген натрий-зависимого транспортера норадреналина
«V»	– всего (суммарный показатель всех округов)
АД	– артериальное давление
АДФ	– аденозиндифосфат
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
Б	– шкала «боль»
ВАШ	– визуальная аналоговая шкала
ВМС	– внутриматочная спираль

ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ВСД	– вегето-сосудистая дистония
ГАМК	– гамма-аминомасляная кислота
ГТ	– глутатион-трансфераза
ДВФО – «D»	– Дальневосточный федеральный округ
ДИ	– доверительный интервал
Ж	– шкала «жизнеспособность»
ИМТ	– индекса массы тела
ИППП	– инфекции, передаваемые половым путем
ИТП	– индекс тромбодинамического потенциала
К	– время от момента образования первых нитей фибрина до образования фибринового сгустка определенной условной плотности (при отклонении стрелки регистрирующего устройства на 20 мм)
КА	– коэффициент атерогенности
КЖ	– качество жизни
КИ	– клиническое исследование
КОК	– комбинированные оральные контрацептивы
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
МНО	– международное нормализованное отношение
НЯ	– неблагоприятные явления
ОЗ	– шкала «общее здоровье»
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ	– острое респираторное заболевание
ПДФФ	– продуктов деградации фибрина и фибриногена
ПЗ	– шкала «психологическое здоровье»
ПМДР	– предменструальное дисфорическое расстройство
ПМС	– предменструальный синдром
ПТИ	– протромбиновый индекс
ПФО – «Р»	– Приволжский федеральный округ
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РКИ	– рандомизированное клиническое исследование
РКМФ	– растворимые комплексы мономеров фибрина

РФФ	– шкала «ролевое физическое функционирование»
РЭФ	– шкала «ролевое эмоциональное функционирование»
СЗФО – «Z»	– Северо-Западный федеральный округ
СИОЗС	– селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СПМН	– синдром предменструального напряжения
СПМН- опросник	– опросник симптомов предменструального напряжения
СФ	– шкала «Социальное функционирование»
СФО – «S»	– Сибирский федеральный округ
ТЗ	– трийодтиронин
Т4	– тироксин
ТГ	– триглицериды
ТПВ	– тромбопластиновое время
ТТГ	– тиреотропный гормон
ТЭГ	– тромбоэластографическое исследование крови
УЗИ	– ультразвуковое исследование
УФО – «U»	– Уральский федеральный округ
ФО	– Федеральный округ
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ФФ	– шкала «физическое функционирование»
ХС	– холестерин
ХС-ЛПВП	– холестерин – липопротеиды высокой плотности
ХС-ЛПНП	– холестерин – липопротеиды низкой плотности
ЦНС	– центральная нервная система
ЦФО – «С»	– Центральный федеральный округ
ЭЭ	– этинилэстрадиол
ЮФО	– Южный федеральный округ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аганезова, Н.В., Морозова Е.Б., Чухловин А. Б. Ассоциация функциональных вариантов генов транспортеров серотонина и дофамина с психовегетативными нарушениями у больных с предменструальным синдромом // «Молекулярная диагностика – 2010»: VII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. Сборник трудов. – 2010. – Т. III, раздел 13. – С. 4 - 5.
2. Аганезова, Н.В. Предменструальный синдром: биологические и психосоциальные предикторы патогенеза, клиника, обоснование комплексной терапии: автореф. дис. ... докт. мед. наук. - СПб, 2011. – 41 С.
3. Адамян, Л.В., Осипова А.А., Нестеровская И.В. Эффективность и приемлемость применения гормональной вагинальной рилизинг системы НоваРинг у женщин репродуктивного возраста в клинической практике // «Репродуктивное здоровье семьи: Материалы второго Международного Конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2008. - С. 180.
4. Ажипа, Я.И. Нервы желез внутренней секреции и медиаторы в регуляции эндокринных функций // АН СССР, Научный совет по комплексным проблемам физиологии человека и животных, Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии.– М.: Наука, 1981. – 503 С.
5. Аллельный полиморфизм гена переносчика дофамина в группах больных эндогенными психозами. Связь с патологическими синдромами / М.Г. Аксенова [и др.] // Молекулярная биология.- 2000. - № 34. - С. 696 - 700.
6. Анализ полиморфизма генов интерлейкина -13 и системы детоксикации ксенобиотиков у детей с аллергопатологией / Д.В. Бахаев [и др.] //Тихоокеанский медицинский журнал. - 2012. - № 1 - С. 63 - 65.
7. Балан, В.Е. Новые аспекты лечения цефалгической формы предменструального синдрома (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2008. – № 5. – С. 88 - 94.

8. Балан В.Е., Ильина Л.М. Современный взгляд на патогенез и принципы лечения предменструального синдрома// Гинекология. -2013.- Т.15., №6. – С. 7-10.
9. Белоусова, Е.Д., Никанорова М.Ю. Синдром дефицита внимания/гиперактивности // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2000 - №3. - С. 39 - 42.
10. Беляков, В.А. Качество жизни как социальная и экономическая категория // Вестник Удмуртского университета. – 2005. – № 5. – (Серия «Экономика»). – С. 241 - 254.
11. Боброва, С.В., Любарский М.С., Овсянникова Т.В. Предменструальный синдром: новые подходы к терапевтической тактике и эффективной профилактике // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 6. – С. 44 - 49.
12. Богданова, Е.А. Комбинированные оральные контрацептивы в терапии заболеваний репродуктивной системы у девочек // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т.9., № 19. – С. 829 - 833.
13. Взаимосвязь экскреции конъюгированных форм катехоламинов и параметров захвата серотонина тромбоцитами с личностными особенностями больных при психогенных депрессивных расстройствах / Б.М. Коган [и др.] // Российский психиатрический журнал. – 1998. – № 2. – С. 20 - 23.
14. Вишняков, Н.И., Гизоева Е.А. Качество жизни как предмет научных исследований в стоматологии // Проблемы городского здравоохранения:– СПб.,2003. – Вып. 8. – С. 312 - 314.
15. Власов, В.В. Введение в доказательную медицину. – М.: МедиаСфера, 2000. – С. 389 - 392.
16. Вознесенская, Т.Г. Нарушение пищевого поведения при первичном ожирении //Наркология. - 2006. - №8. – С. 62 - 64.
17. Воробьев, П.А., Аксентьев М.В., Герасимов В.Б.. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии. - М.: Ньюдиамед, 2000. – 80 С.

18. Генетика атопии: современное состояние/ М.Б. Фрейдин [и др.] // Вестник ВОГиС. 2006. - Т. 10., № 3. - С. 492 - 503.
19. Генетический полиморфизм ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе / Е.Л. Харенкова [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2009. - №2. - С. 5 - 8.
20. Гистология. Введение в патологию. – ГЭОТАР,1997. – С. 708 - 709, 745.
21. Гормональная терапия предменструального синдрома / Н.В. Аганезова [и др.] // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии: Научно-практические работы: Сб. – Красноярск, 2006. – № 13. – С. 267 - 275.
22. Гржибовский, А.М. Использование статистики в российской биомедицинской литературе // Экология человека. – 2008. – № 12. – С. 55-64.
23. Гуменюк, Е.Г. Некоторые проблемы предменструального синдрома и возможности альтернативной терапии // Журнал акушерства и женских болезней. - 2010. - Т.LIX. - № 2.- с. 38 – 45.
24. Гурылева, М.Э., Журавлева М.В., Алеева Г.Н. Критерии качества жизни в медицине и кардиологии // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 10. – С. 761 - 763.
25. Дагбаева, С.Д.-Н. Качество жизни населения в трансформирующемся обществе: социальные технологии анализа и управления: автореф. дис. ... докт. соц. наук.– Улан-Удэ, 2011. – 44 С.
26. Дробижев, М.Ю., Мухин А.А. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: возможности выбора // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т.6., № 1. – С. 12 - 14.
27. Ершова, А.В. Применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина для терапии предменструального дисфорического расстройства: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 208 С.
28. Замалетдинова Л.Р. Экологическое окружение как фактор качества жизни населения (на материалах Республики Татарстан): дис. ... канд. социол. наук. – Казань, 2011. – 249 С.

29. Зинкевич, Я.С. Комплексный метод лечения нервно-психической формы предменструального синдрома: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2005. – 19 С.
30. Качество жизни пациентов с мочекаменной болезнью: стент или нефростома / М.Ф. Трапезникова [и др.] / Вестник международного центра исследования качества жизни. – 2010. – № 15 - 16. – С. 63 - 73.
31. Качество жизни у пациентов с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта до и в течение года после радиочастотной катетерной абляции дополнительного атриовентрикулярного соединения / А.В. Ардашев [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 7. - С. – 66 - 74.
32. Кира, Е.Ф., Бескровный С.В., Скрыбин О.Н. Прожестожель в терапии предменструального синдрома // Журнал акушерства и женских болезней. – 2000. – № 3. – С. 59 - 61.
33. Комарова, Ю.А. Предменструальный синдром у женщин переходного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1987. – 24 С.
34. Контрацептивные и лечебные аспекты современных методов контрацепции (клинические лекции) / Под ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕД Пресс -информ, 2006. – 400 С.
35. Кузнецова, М.Н. Клиника, патогенез и лечение предменструального синдрома: дис. ... докт. мед. наук. – М., 1971. – 441 С.
36. Кулаков, В.И., Серов В. Н., Жаров Е.В. Гормональная контрацепция и здоровье женщины. - М.: ORGYN, 2006. – 200 С.
37. Курушина, О.В., Ткаченко Л. В. // Цефалгии при предменструальном синдроме // Лекарственный вестник. – 2006. – № 6. - С. 55 - 60.
38. Курушина, О.В., Ткаченко Л.В. Предменструальный синдром: возможности терапии // Лекарственный вестник. - 2006 – №8 – С. 28 - 31.
39. Кучеренко, В.З. Качество жизни, связанное со здоровьем. Методология изучения. – М.: Медицина, 2002. – 102 С.

40. Ледина, А.В., Прилепская В.Н. Масталгия: клиника, диагностика, лечение // Гинекология. – 2011. – Т.13., № 5. - С. 66 - 69.
41. Ледина, А.В., Прилепская В.Н. Эффективность лечения масталгии, возникшей на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов, препаратом экстракта Vitex Agnus Castus // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 7(1). – С. 63 - 67.
42. Лекарева, Т.М. Роль половых стероидных гормонов и пролактина в патогенезе предменструального синдрома: автореф. ...дис.. канд. мед. наук. - СПб, 2007. - 19 С.
43. Лечение предменструального синдрома препаратом на основе сухого экстракта авраамова дерева / В.Н. Прилепская [и др.] // Проблемы репродукции. – 2007. – № 2. – С. 28 - 34.
44. Макарова, И.И. Клинико-патогенетические аспекты предменструального синдрома: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 27 С.
45. Манухин, И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян Н.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. – М.: Медицинское Информационное Агентство, 2001. – 247 С.
46. Межевитинова, Е.А. Опыт лечения предменструального синдрома комбинированным гормональным контрацептивом «Марвелон» // Гинекология. – 2003. – Т.5., № 4. – С. 158 - 161.
47. Межевитинова, Е.А., Прилепская В.Н. Предменструальный синдром // Гинекологическая эндокринология / Под ред. В.Н. Серова, В.Н. Прилепской, Т.В. Овсянниковой. – М., 2004. – С. 208 – 235.
48. Межевитинова, Е.А. Предменструальный синдром и комбинированные гормональные контрацептивы // Гинекология. Журнал для практикующих врачей. – 2002. – Т.4., № 6. – С. 250 - 253.
49. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10 пересмотр (комплект из 4 книг).- М.,2003. – Т.1.- Ч.2.- С. 42.

50. Морозова Т. Г., Победина Н.П., Шишов С.С. Экономическая география России. - М.: ЮНИТИ, 2010. - 76 С.
51. Мур, Д., Кроуфорд П. Диагностика и лечение в гинекологии. Проблемный подход / Под ред. В.Н. Прилепской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 312 С.
52. Назарова, Н.М. Гормональные рилизинг-системы и репродуктивное здоровье женщины: дис. ... докт. мед. наук. – М., 2010. - 231 С.
53. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: Руководство для врачей / И.А. Гилязутдинов [и др.]. – М.: МЕДПресс - информ, 2006. – С. 14.
54. Новик, А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / Под ред. Ю.Л. Шевченко. – 2007. – С. 19.
55. Новик, А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. – СПб: Элби, 1999. – 140 С.
56. Носкова, Т.Г. Молекулярно-генетическое изучение предрасположенности к развитию униполярной депрессии в Республике Башкортостан: дисс. ... канд. биол. наук ... - Уфа, 2010. - 176 С.
57. О состоянии и охране окружающей среды Кемеровской области в 2013 году: Доклад (по состоянию на 01.03.2014) <http://kuzbasseco.ru/o-sostoyanii-okruzhaychequ-sredi-ko/>
58. О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2012 году: Государственный доклад [tp://www.ecogodoklad.ru/default.aspx](http://www.ecogodoklad.ru/default.aspx) <http://www.mnr.gov.ru/regulatory/>
59. Осипова, А.А. Коррекция нарушений репродуктивной системы и некоторых метаболических процессов у пациенток с гиперпролактинемией: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 196 С.
60. Попова, А.К., Куликов А.В. Многообразие серотонинергических рецепторов как основа полифункциональности серотонина // Успехи функциональной нейрхимии: Сборник статей. – СПб., 2003. – С. 56 - 73.

61. Предменструальный синдром / М.А. Тарасова [и др.]. – СПб: Н - Л, 2007. – 50 С.
62. Предменструальный синдром и аддиктивные формы поведения у женщин / Л.И. Вассерман [и др.] //«Человек, алкоголь, курение и пищевые аддикции» (соматические и наркопсихиатрические аспекты: Материалы 2-го междисциплинарного конгресса с международным участием). – СПб., 2008. – С. 116 - 117.
63. Прилепская, В.Н. НоваРинг – контрацепция, анатомия, сексология // Гинекология. – 2005. – Т.6., № 6. – С. 306 - 308.
64. Прилепская, В.Н., Межевитинова Е.А. Предменструальный синдром // Гинекология. – 2005. – Т.7., № 4. – С. 210 - 214.
65. Прилепская, В.Н. Пролонгированная контрацепция – новый подход к решению женских проблем // Гинекология. – 2005. – Т.7., № 4. – С. 224 - 226.
66. Психодиагностика в комплексном обследовании женщин с предменструальным синдромом / В.А. Линде [и др.] // «Психоневрология в современном мире»: Материалы юбилейной научной сессии. – СПб., 2007. – С. 216.
67. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. - М.: МедиаСфера, 2002. – 312 С.
68. Регионы России. Социально-экономические показатели - Федеральная служба государственной статистики 2013 г. http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_14p/Main.htm
69. Репродуктивное здоровье современной женщины / В.А. Линде [и др.] // Вестник СПб ГМА им. И.И. Мечникова. – 2005. – № 1. – С. – 46 - 49.
70. Решетников, А.В. Социология медицины (введение в научную дисциплину). – М.: Медицина, 2000. – 348 С.
71. Решетников, А.В. Технология медико-социологического исследования в социальной сфере. – М.: Медицина, 2001. – 29 С.

72. Российский статистический ежегодник.- 2009: Росстат. -759 С.
73. Руководство к практическим занятиям по гинекологии / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – С. 142 - 149.
74. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.И.Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2007. – С. 751 - 757.
75. Савельева, Г.М., Бреусенко В. Г. Гинекология. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2004. – С. 83 - 87.
76. Сасунова, Р.А., Межевитинова Е.А. Предменструальный синдром // Гинекология. – 2010. – Т.12., № 6. – С. 34 - 38.
77. Связь симптоматики предменструального синдрома с функциональным полиморфизмом патогенетически значимых генов / Н.В. Аганезова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. LVI, вып. 2. – С. 10 - 18.
78. Сенкевич, Н.Ю., Чучалин А.Г. Качество жизни при хронической обструктивной болезни легких. – М.: ЗАО Издательство Бином; СПб: Невский Диалект, 2000. – 48 С.
79. Серов, В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. – М.: МЕД Пресс - информ., 2004. – С. 209 - 235.
80. Сливанкова, Е.В. Клиническая оценка эффективности терапии предменструального синдрома комбинированными гормональными контрацептивами: дис. ... канд. мед. наук. - СПб., 2007 – 163 С.
81. Сметник, В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. – СПб: СОТИС, 1995. – Т.1. – С. 129 - 138.
82. Социально-демографический портрет России: По итогам Всероссийской переписи населения 2010 года / Федеральная служба государственной статистики. – М.: ИИЦ «Статистика России», 2012. – 183 С.

83. Социально-экономическое положение федеральных округов - 2013 г. Федеральная служба государственной статистики http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_20/Main.htm
84. Тарасова, М.А., Лекарева Т.М. Гормональные методы терапии предменструального синдрома // Гинекология. – 2005. – № 67(4). – С. 215 - 219.
85. Татарчук, Т.Ф. Венцовская И.Б., Шевчук Т.В. Предменструальный синдром // Эндокринная гинекология (клинические очерки) / Под ред. Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольского. – Киев: Заповит, 2003. – С. 111 - 146.
86. Ткаченко, Л.В., Атагаджиева М.С., Курушина О.В. Качество жизни женщин, страдающих предменструальным синдромом // Проблемы социальной гигиены и история медицины. – 2010. – № 2. – С. 13 - 15.
87. Ткаченко, Л.В., Атагаджиева М.С., Курушина О.В. Предменструальный синдром у молодых женщин // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2009. – № 6. – С. 56 - 61.
88. Токарева, И.А. Дифференцированный подход к ведению женщин с синдромом предменструального напряжения: дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2005. - 143 С.
89. Трифонова, М.А. Качество жизни при антифосфолипидном синдроме с небактериальным тромботическим компонентом и его взаимосвязь с медико-социальными факторами // Вестник межнационального центра исследования качества жизни. – 2010. – № 15 - 16. – С. 52 - 62.
90. Федорова, А.И., Аганезова Н.В., Новиков Е.И. Клинический опыт применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина у женщин с предменструальным синдромом // Биомедицинский журнал. – 2011. – Т. 12. – С. 1 - 11.
91. Чучалин, А. Г. Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ. – М.: Атмосфера, 2004. – С. 34 - 36.

92. Шабалина, А.Ю. Нарушение нейропсихических функций при предменструальном синдроме и пути их коррекции: дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2009. – 133 С.
93. Шордж, Д.О., Норвитц Э.Р. Наглядное акушерство и гинекология. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2003. – 144 С.
94. Ярославцев, А.С. Влияние некоторых медико-социальных факторов на репродуктивное здоровье женщин // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2003. – № 5. – С. 14 - 16.
95. Aaronson, N.K. Quality of life assessment in clinical trials: methodologic issues // Control Clinical Trials. – 1994. – Vol. 10. – P. 195 – 208.
96. Abnormal essential fatty acid levels in plasma of women with premenstrual syndrome / M.G. Brush [et al.] // Am. J. Obstetrics Gynecology. – 1984. - Vol. 150. – P. 363 - 366.
97. Adewuya, A.O., Loto O.M., Adewumi T.A. Pattern and correlates of premenstrual symptomatology amongst Nigerian University students // J. Psychosom. Obstetrics Gynecology. – 2009. - Vol.30., N 2. - P. 127 – 132.
98. Adewuya, A.O., Loto O.M., Adewumi T.A. Premenstrual dysphoric disorder amongst Nigerian university students: Prevalence, co-morbid conditions, and correlates // Arch. Womens. Ment. Health. – 2008. – Vol. 11. – P. 13 - 18.
99. Adiposity and the Development of Premenstrual Syndrome / E.R. Bertone-Johnson [et al.] // J. Womens Health (Larchmt). – 2010. - Vol.19., N 11. - P. 1955 - 1962.
100. Allopregnanolone and mood disorders / T. Bäckström [et al] // Prog. Neurobiol. – 2014. - Vol.113. - P. 88 - 94.
101. Altered autonomic nervous system activity as a potential etiological factor of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder / T. Matsumoto [et al.] // Biopsychosoc Medicine. – 2007. - Vol.20. - P. 1 - 24.
102. American College of Obstetricians and Gynecologists. Premenstrual Syndrome: Clinical Management Guidelines for Obstetrician - Gynecologists // ACOG Practice Bulletin. – 2000. – Vol. 15. – P. 1 - 9.

103. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: 4th ed. Washington, DC: APA. – 1994. - 886 p.
104. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth ed.). - Arlington, VA: American Psychiatric Publishing – 2013. – 991p.
105. American Yoga Association. Using yoga techniques to help relieve PMS and menopause. Available at: www.americanyogaassociation.org/onesheets/19menopause.html. Accessed March 5, 2001.
106. Andrade, C. Selective serotonin reuptake inhibitor drug interactions in patients receiving statins // J. Clinical Psychiatry. – 2014. - Vol.75., N 2. – P. e95-e99.
107. An overview of four studies of a continuous oral contraceptive (levonorgestrel 90 mcg/ethinyl estradiol 20 mcg) on premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome / E.W. Freeman [et al.] // Contraception. – 2012. - Vol. 85 - P. 437.
108. Arlington, V.A. American Psychiatric Publishing. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5-th ed). – 2013. - P. 5 – 25.
109. Assessment of pain / H. Breivik [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2008. - Vol.101., N 1. - P. 17 - 24.
110. Associations between attention, affect and cardiac activity in a single yoga session for female cancer survivors: An enactive neurophenomenology-based approach. [Text] / Mackenzie M.J. [et al.] // Conscious Cogn. - 2014 – Vol. 27., N. 27 C. - P. 129 - 146.
111. Bailey, J.W., Cohen L.S. Prevalence of mood and anxiety disorders in women who seek treatment for premenstrual syndrome // J. Womens Health Gend. Based. Medicine. – 1999. – Vol. 8. – P. 1181 - 1184.
112. Ballagh, S.A., Heyl A. Communicating with women about menstrual cycle symptoms // J. Reproduction Medicine. – 2008. – Vol.53., N 11. – P. 837 - 846.
113. Bastani, F., Hashemi S. Effects of a web based lifestyle education on general health and severity of symptoms of premenstrual syndrome among female

- students: a randomised controlled trial // *Social. Behav. Sci.* – 2012. - Vol. 46. - P. 3356 – 3362.
114. Bendich, A. The potential for dietary supplements to reduce premenstrual syndrome (PMS) symptoms // *J Am. Coll. Nutr.* – 2000. – Vol. 19. – P. 3 - 12.
115. Bhatena, S.J. Relationship between fatty acids and the endocrine and neuroendocrine system [Text] / S.J. Bhatena // *Nutr. Neurosci.* – 2006. – Vol. 9. – P. 1-10.
116. Bhatia, S.C., Bhatia S.K. Diagnosis and treatment of premenstrual dysphoric disorder // *Am. Fam. Physician.* - 2002. – Vol.66., N 7. – P. 1239 - 1248.
117. Biggs, W.S., Demuth R.H. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder // *Am. Fam. Physician.* – 2011. - Vol.84., N 8. - P. 918 - 924.
118. Bipolar disorder and Premenstrual Syndrome or Premenstrual Dysphoric Disorder comorbidity: a systematic review / P.C. Cirillo [et al.] // *Rev Bras Psiquiatr.* – 2012. - Vol.34., N 4. - P. 467 - 479.
119. Bleeding patterns of women using extended regimens of the contraceptive vaginal ring / F.A. Barreiros [et al.] // *Contraception.* – 2007. - Vol. 75. , N 3. – P. 204 - 208.
120. Brandes, J.L. The influence of estrogen on migraine // A systematic review. *JAMA.* – 2006. - Vol. 295. - P. 1824 –1830.
121. Brovold, T. Older adults recently discharged from the hospital: effect of aerobic interval exercise on health-related quality of life, physical fitness, and physical activity [Text] / T. Brovold, D.A. Skelton, A. Bergland // *J. Am. Geriatr. Soc.* - 2013. – Vol. 61., N 9. – P. 1580-1585.
122. Budeiri, D.J., Li Po A., Dornan J.C. Wan Clinical trials of treatments of premenstrual syndrome: entry criteria and scales for measuring treatment outcomes // *Br. J. Obstetrics Gynecology.* – 1994. – V.101., N 8. - P. 689 - 695.
123. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. Premenstrual Syndrome Study Group / S. Thys-

- Jacobs, [et al.] // *Am J Obstetrics Gynecology*. – 1998. – Vol.179., N 2. – P. 444 - 452.
124. Carmichael, A.R. Can Vitex Agnus Castus be Used for the Treatment of Mastalgia? What is the Current Evidence? // *Evid. Based Complement Alternat. Medicine*. – 2008. - Vol.5., N 3. - P. 247 - 250.
125. Case, A.M., Reid R.L. Review Menstrual cycle effects on common medical conditions // *Compr. Ther.* – 2001. - Vol.27., N 1. - P. 65 - 71.
126. Changes in plasma hormones across the menstrual cycle in patients with menstrually related mood disorder and in control subjects / D.R. Rubinow [et al.] // *Am J. Obstetrics Gynecology*. – 1988. – Vol.158., N 1. – P. 5 – 11.
127. Chaste tree (*Vitex agnus-castus*)-pharmacology and clinical indications / W. Wuttke [et al.] // *Phytomedicine*. – 2003. – Vol.10., N 4. – P. 348 - 357.
128. Chau, J. P. Effects of an educational programme on adolescents with premenstrual syndrome [Text] / J.P. Chau, A.M. Chang // *Health Educ. Res.* - 1999. - Vol. 14., N. 6. – P. 817-830.
129. Chou, P.B., Morse C.A. Understanding premenstrual syndrome from a Chinese medicine perspective // *J. Altern. Complement. Medicine*. – 2005. - Vol.11., N 2. - P. 355 - 361.
130. Cheuk, D. K., Li S.Y., Wong V. Exon 3 polymorphisms of dopamine D4 receptor (DRD4) gene and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese children // *Am. J. Med. Genet. B, Neuropsychiatr. Genet.* : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics. – 2006. - Vol. 141B., N 8. - P. 907 - 911.
131. Chevallet, L. Linguistic validation of the Women's Health Questionnaire into Finnish // *Quality of Life Newsletter*. – 2000. – Vol. 24. – P. 1 - 6.
132. Cho, S.H., Kim J. Efficacy of acupuncture in management of premenstrual syndrome: a systematic review // *Complement Ther. Medicine*. – 2010. – Vol.8., N 2. – P. 104 - 111.
133. Citalopram in premenstrual dysphoria: is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication throughout the menstrual

- cycle? / I. Wikander [et al.] // *J. Clinical Psychopharmacol.* – 1998. - Vol.18., N 5. – P. 390 - 398.
134. Clinical diagnostic criteria for premenstrual syndrome and guidelines for their quantification for research studies / U. Halbreich [et al.] // *Gynecology Endocrinology.* – 2007. - Vol.23., N 3. - P. 123 - 130.
135. Clinical subtypes of premenstrual syndrome and responses to sertraline treatment / E.W. Freeman [et al.] // *Obstetrics Gynecology.* – 2011. -Vol.118., N 6. – P. 1293 - 1300.
136. Coffee, A.L., Kuehl T.J., Sulak P.J. Comparison of scales for evaluating premenstrual symptoms in women using oral contraceptives // *Pharmacotherapy.* – 2008. – Vol.28., N 5. – P. 576 - 583.
137. Cognitive-behavioral therapy for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review / M.K.B. Lustyk [et al.] // *Arch. Womens Ment. Health.* – 2009. - Vol.12., N 2. – P. 85 - 96.
138. Cognitive therapy for premenstrual syndrome: a controlled trial / F. Blake [et al.] // *J. Psychosom. Res.* – 1998. - Vol.45., N 4. – P. 307 - 318.
139. Comings, D., Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. Cognition, Emotion and Autonomic Responses: The Integrative Role of the Prefrontal Cortex and Limbic Structures // *Prog. Brain. Res.* - 2000. – Vol.126. - P. 325 – 341.
140. Compliance to antidepressant drug therapy for treatment of premenstrual syndrome / I. Sundström-Poromaa [et al.] // *J. Psychosom. Obstetrics Gynecology.* – 2000. - Vol.21., N 4. - P. 205 - 211.
141. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulation: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive / M. Van den Heuvel [et al.] // *Contraception.* – 2005. – Vol.72., N 3. – P. 168 - 174.
142. Conditioning exercise decreases premenstrual symptoms: a prospective, controlled 6-month trial / J.C. Prior [et al.] // *Fertility and Sterility.* – 1987. - Vol.47., N 3. – P. 402 - 408.

143. Connolly, M. Premenstrual syndrome: on update on definitions, diagnosis and management // *Advances in Psychiatric Treatment*. – 2001. – Vol. 7. – P. 469 - 477.
144. Continuous oral levonorgestrel/ethinyl estradiol for treating premenstrual dysphoric disorder / U. Halbreich, [et al.] // *Contraception*. – 2012. - Vol.85., N 1. – P. 19 - 27.
145. Core symptoms that discriminate premenstrual syndrome / E.W. Freeman [et al.] // *J Womens Health (Larchmt)*. – 2011. – Vol.20., N 1. – P. 29 - 35.
146. Cost-effectiveness analysis of treatments for premenstrual dysphoric disorder / R. Rendas-Baum [et al.] // *Appl. Health. Econ. Health. Policy*. – 2010. – Vol.8., N 2. – P. 129 - 140.
147. Criteria for premenstrual dysphoric disorder: secondary analyses of relevant data sets] / S.A. Hartlage [et al.] // *Arch. Gen, Psychiatry*. – 2012. - Vol.69., N 3. – P. 300 - 305.
148. Daley, A. Exercise and premenstrual symptomatology: a comprehensive review // *J. Womens Health (Larchmt)*. – 2009. – Vol.18., N 6. – P. 895 - 899.
149. Dante, G., Facchinetti F. Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms: a systematic review // *J. Psychosom. Obstetrics Gynecology*. – 2011. - Vol.32., N 1. - P. 42 - 51.
150. Das, U.N. Biological significance of essential fatty acids // *J. Assoc. Physicians India*. – 2006. – Vol. 54. – P. 309 - 319.
151. Daugherty, J.E. Treatment strategies for premenstrual syndrome // *Am. Fam. Physician*. – 1998. – Vol. 58. – P. 183 - 192.
152. Davidson, B.J., Rea C.D., Valenzuela G.J. Atrial natriuretic peptide, plasma renin activity, and aldosterone in women on estrogen therapy and with premenstrual syndrome // *Fertility Sterility*. – 1988. – Vol.50., N 5. – P. 743 - 746.
153. Diagnosing premenstrual dysphoric disorder: the reliability of a structured clinical interview / E.E. Accortt [et.al.] // *Arch. Womens. Ment. Health*. – 2011. - Vol.14., N 3. - P. 265 - 267.
154. Dennerstein, L., Lehert P., Heinemann K. Epidemiology of premenstrual symptoms and disorders // *Menopause Int*. – 2012. - Vol.18., N 2. - P. 48 - 51.

155. Dennerstein, L., Lehert P., Heinemann K. Global epidemiological study of variation of premenstrual symptoms with age and sociodemographic factors // *Menopause Int.* – 2011. - Vol.17., N 3. - P. 96 - 101.
156. Deuster, P.A., Adera T., South-Paul J. Biological, Social, and Behavioral Factors Associated With Premenstrual Syndrome // *Arch. Fam. Medicine.* – 1999. - Vol. 8. – P. 122 - 128.
157. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR Fourth Edition (Text Revision) American Psychiatric Association. – 2000. – 943 P.
158. Dickerson, L.M., Mazyck P.J., Hunter M.H. Premenstrual Syndrome // *Am. Fam. Physician.* – 2003. – Vol.67., N 8. – P. 1743 - 1752.
159. Dieben, T.O.M., Roumen F.J.M.E., Apter D. Efficacy, cycle control and user acceptability of a novel combind contraceptive vaginal ring // *Obstetrics Gynecology.* – 2002. – Vol. 100. – P. 585 - 593.
160. Dietary B vitamin intake and incident premenstrual syndrome / P. Chocano-Bedoya [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011. - Vol.93., N 5. – P. 1080 – 1086.
161. Dietary vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D3 levels and premenstrual syndrome in a college-aged population / E.R. Bertone-Johnson [et al.] // *J. Steroid. Biochem. Molecular Biology.* – 2010. - Vol.121., N 1 - 2. - P. 434 - 437.
162. Döll, M. The premenstrual syndrome: effectiveness of Vitex agnus castus // *Med. Monatsschr. Pharm.* – 2009. - Vol.32., N 5. - P. 186 - 191.
163. Dose-dependent efficacy of the Vitex agnus castus extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome / R. Schellenberg [et al.] // *Phytomedicine.* – 2012. - N 15. – Vol.19., N 14. – P. 1325 - 1331.
164. Effect of consumption of soy isoflavones on behavioural, somatic and affective symptoms in women with premenstrual syndrome / M. Bryant [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2005. – Vol.93., N 5 – P. 731 - 739.
165. Effects of calcium supplement therapy in women with premenstrual syndrome / Z. Ghanbari [et al.] // *Taiwan J. Obstetrics Gynecology.* – 2009. - Vol.48., N 2. – P. 124 - 129.

166. Effects of glutathione S-transferase M1, T1 and P1 on lung function in asthmatic families / W. D. Carroll [et al.] // *Clinical Experim. Allergy.* -2005. - Vol. 35., N 9. - P. 1155 - 1161.
167. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 microg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone / I. Milsom [et al.] // *Human Reproduction.* – 2006. - Vol.21., N 9. – P. 2304 - 2311.
168. Efficacy, tolerability and acceptability of novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol / F.J. Roumen [et al.] // *Human Reproduction.* – 2001. – Vol. 316. – P. 469 - 475.
169. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review / P.W. Dimmock [et al.] // *Lancet.* – 2000. - Vol. 356 (9236). – P. 1131 - 1136.
170. Efficacy and safety of contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial / K. Oddsson [et al.] // *Contraception.* – 2005. - Vol.71., N 3. – P. 176 - 182.
171. Efficacy and Safety of Vitex agnus-castus Extract for Treatment of premenstrual syndrome in Japanese patients: a prospective, open-label study / M. Momoeda [et al.] // *Adv. Ther.* – 2014. -Vol.31., N 3. – P. 362 - 373.
172. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder / K.A. Yonkers [et al.] // *Obstetrics Gynecology.* – 2005. – Vol.106., N 3. – P. 492 - 501.
173. Elevated serum prolactin level with high-dose estrogen contraceptive pills / M.S. Ismail [et al.] // *Eur. J. Contraceptive Reproduction Health Care.* – 1998. – V.3., N 1. – 45 - 50.
174. Ekholm, U.B., Backstrom T. Influence of premenstrual syndrome on family, social life, and work performance // *Int. J. Health. Services.* – 1994. – Vol. 24. – P. 629 - 647.

175. Elevated brain serotonin turnover in patients with depression: effect of genotype and therapy / D.A. Barton [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. – 2008. – Vol.65., N 1. – P. 38 - 46.
176. Epperson, C.N., Amin Z., Mason G.F. Pathophysiology II: neuroimaging, GABA and the menstrual cycle // The Premenstrual Syndromes: PMS and PMDD / O'Brien PMS, Rapkin A, Schmidt P, editors. – London: Informa Healthcare. – 2007. - P. 99 – 107.
177. Essential fatty acids for premenstrual syndrome and their effect on prolactin and total cholesterol levels: a randomized, double blind, placebo-controlled study / E.A. Rocha Filho [et al.] // Reproduction Health. – 2011. - Vol.17., N 8. - P. 2.
178. Estimating direct and indirect costs of premenstrual syndrome / J. Borenstein [et al.] // J Occup. Environ. Medicine. – 2005. - Vol.47., N1. – P. 26 - 33.
179. Evaluating the effect of magnesium and magnesium plus vitamin B6 supplement on the severity of premenstrual syndrome / N. Fathizadeh [et al.] // Iran J Nurs Midwifery Res. – 2010. - Vol.15., (Suppl. 1). - P. 401 - 405.
180. Evaluating therapeutic effect in symptoms of moderate-to-severe premenstrual syndrome with Vitex agnus castus (BNO 1095) in Chinese women / L. Ma [et al.] // Aust. N.Z. J. Obstetrics Gynecology. – 2010. - Vol.50., N 2. – P. 189 - 193.
181. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder / E.W. Freeman [et al.] // J. Womens; Health Gend. Based. Medicine. – 2001. – Vol.10., N 6. – Vol. 561 - 569.
182. Evaluation of the effect of omega-3 fatty acids in the treatment of premenstrual syndrome: «a pilot trial» / N. Sohrabi [et al.] // Complement Ther. Medicine. – 2013. – Vol.21. – P.141 – 146.
183. Eypasch, E. Social indicators of well-being: American Perceptions of Life Quality. – New-York: Plenum Press, 2000. – 220 P.

184. Factors associated with health-related quality of life among overweight or obese adults / Wang J. [et al.] // *J. Clin. Nurs.* - 2013 Aug. – Vol. 22., N 15-16. - P. 2172-2182.
185. Failure of intravenous morphine to serve as an effective instrumental reinforcer in dopamine D2 receptor knock-out mice / Elmer G. I. // *J. of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* - 2002. - Vol. 22., N10. - P. RC224.
186. Finlay-Jones, R.A., Murphy E. Severity of psychiatric disorder and the 30-item general health questionnaire // *Brit. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 134. – P. 604 - 616.
187. Finocchi, C., Ferrari M. Female reproductive steroids and neuronal excitability // *Neurol. Sci.* – 2011. - Vol.32, Suppl. 1. - P. S31 - S35.
188. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria / M. Steiner [et al.] // *Engl. J. Medicine.* – 1995. – Vol. 332. – P. 1529 - 1534.
189. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria / T.P. Su [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 1997. -Vol.16., N 5. – P. 346 - 356.
190. Fornaro, M., Perugi G. The impact of premenstrual dysphoric disorder among 92 bipolar patients // *Eur. Psychiatry.* – 2010. - Vol.25., N 8. - P. 450 - 454.
191. Fox, J.H., Lowry C.A. Corticotropin-releasing factor-related peptides, serotonergic systems, and emotional behavior // *Front. Neurosci.* – 2013. – Vol.20., N 7. - P. 169.
192. Frackiewicz, E.J., Shiovitz T.M. Evaluation and Management of Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder // *J. Am. Pharm. Assoc.* – 2001. – Vol.41., N 3. – P. 437 - 447.
193. Frank, B., Dixon D.N., Grosz H.J. Conjoint monitoring of symptoms of premenstrual syndrome: impact on marital satisfaction // *J. Couns. Psychol.* – 1993. – Vol. 40. – P. 109 - 114.
194. Frank, R.T. The hormonal basis of premenstrual tension // *Arch Neurol Psychiatry.* – 1931. - Vol. 26. - P. 1053 – 1057.

195. Freeman, E.W., Sondheimer S.J. Premenstrual dysphoric disorder: recognition and treatment. Primary Care Companion // J. Clinical Psychiatry. – 2003. – Vol. 5. – P. 30 - 39.
196. Freeman, E.W. Premenstrual syndrome: current perspectives on treatment and etiology// Curr. Opin. Obstetrics Gynecology. – 1997. – Vol.9., N 3. – P. 147 - 153.
197. Frequency, intensity and impact of premenstrual syndrome in medical students / N. Nisar [et al.] // J. Coll. Physicians. Surg. Pak. – 2008. – Vol.18., N 8. – P. 481 - 484.
198. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia / E.B. Kilicdag [et al.] // Int. J. Gynecology Obstetrics. – 2004. - Vol.85., N 3. – P. 292 - 293.
199. Frye, G.M., Silverman S.D. Is it premenstrual syndrome? Keys to focused diagnosis, therapies for multiple symptoms // Postgrad. Medicine. – 2000. – Vol.107., N 5. – P. 151 - 159.
200. Futterman, L.A., Rapkin A.J. Diagnosis of premenstrual disorders / J. Reproduction Medicine. – 2006. - Vol. 51, (4 Suppl.). - P.349 - 358.
201. Functional health outcomes as a measure of health care quality for Medicare beneficiaries / A.S. Bierman [et al.] // Health Serv. Res. - 2001. - Vol.36., N 6, Pt.2. - P. 90 - 109.
202. Gandhi, S.K., Kong S.H. Methods for validating and norming translations of health status questionnaires // J. Clinical Epidemiology. – 1996. – Vol.51., N 11. – P. 953 - 959.
203. Genazzani, A.R. Psychosomatic disorders related to gynecology // Psychother Psychosom. – 1992. – Vol. 58. – P. 137-154.
204. Genetic polymorphisms in dopamine- and serotonin-related genes and treatment responses to risperidone and perospirone / A. Tsutsumi [et al.] // Psychiatry investig. – 2009. - Vol.6., N 3. - P. 222 - 225.

205. Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits / A. Caspi [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 2010. - Vol.167., N 5. - P. 509 - 527.
206. Georgantopoulou, C., Field S. Treatment of premenstrual syndrome with the desogestrel-only pill (Cerazette) in an adolescent girl // *J. Pediatrics Adolesc. Gynecology.* – 2009. – Vol.22., N 3. – P. 1 - 3.
207. Grady-Weliky, T.A. Clinical practice. Premenstrual dysphoric disorder // *N. Engl. J. Medicine.* – 2003. – Vol.348., N 5. – P. 433 - 438.
208. Greene R., Dalton K. The premenstrual syndrome // *Br. Medicine J.* – 1953. - Vol.9; 1(4818). - P. 1007 - 1014.
209. GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms in European and African populations / Piacentini S. [et al.] // *Molecular biology reports* - 2011. - Vol. 38., N2. - P. 1225-1230.
210. Halbreich, U., Endicott J. Methodological issues in studies of premenstrual changes // *Psychoneuroendocrinology.* – 2003. - Vol.10., N1. – P. 15 – 32.
211. Halbreich, U., Kahn L.S. Role of estrogen in the aetiology and treatment of mood disorders. *CNS Drugs.* – 2001. – Vol. 15., N.10. – P. 797-817.
212. Halbreich, U. The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual syndromes // *Psychoneuroendocrinology.* – 2003. – Vol. 28., - N. 3. - P. 55 - 99.
213. Halbreich, U. The diagnosis of premenstrual syndromes and premenstrual dysphoric disorder – clinical procedures and research perspectives // *Gynecology Endocrinology.* – 2004. – Vol. 19. – P. 320 - 334.
214. Halbreich, U. Selective serotonin reuptake inhibitors and initial oral contraceptives for the treatment of PMDD: effective but not enough // *CNS Spectr.* – 2008. – Vol.13., N 7. – P. 566 - 572.
215. Hall, E., Steiner M. Serotonin and female psychopathology // *Womens. Health (Lond Engl).* – 2013. - Vol.9., N 1. – P. 85 - 97.
216. Hamilton J.A., Parry B.L., Blumenthal S.J. The menstrual cycle in context, I: Affective syndromes associated with reproductive hormonal changes // *J. Clinical Psychiatry.* – 1988. - Vol.49., N12. - P. 474 - 480.

217. Health outcomes. New quality measure for Medicare /J.K. Cooper [et al.] // *Int. J. Qual. Health Care.* – 2001. - Vol.13., N 1. - P. 9 - 16.
218. Health-related quality of life measurement in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review / G.L. Jones [et al.] // *Human Reproduction Update.* – 2008. - Vol.14., N 1. - P. 15 - 25.
219. Horrobin, D.F. The role of essential fatty acids and prostaglandins in the premenstrual syndrome // *J. Reproduction Medicine.* – 1983. – Vol. 28. – P. 465 - 468.
220. Health and economic impact of the premenstrual syndrome / J.E. Borenstein [et al.] // *J. Reproduction Medicine.* – 2003. - Vol.48., N 7. – P. 515 - 524.
221. Huber, J.C., Heskamp M.L., Schramm G.A. Effect of an oral contraceptive with chlormadinone acetate on depressive mood : analysis of data from four observational studies // *Clinical Drug Investig.* – 2008. – Vol.28., N 12. – P. 783 - 791.
222. Hunter, M.S. The Women's Health Questionnaire: a measure of women's perceptions of their emotional and physical health // *Psychol. and Health.* – 1999. – Vol.45., N 7. – P. 45 - 54.
223. Hunter, M.S. The Women's Health Questionnaire (WHQ): Frequently Asked Questions (FAQ) Health and Quality of Life Outcomes. - 2003. – Vol.1. - P. 41.
224. Hunter, M.S. The Women's Health Questionnaire (WHQ): the development, standardization and application of a measure of mild-aged women's emotional and physical health // *Quality of Life Res.* – 2000. – Vol.9. – P. 733 - 738.
225. Huo, L., Straub R.E., Roca C. Risk for premenstrual dysphoric disorder is associated with genetic variation in ESR1, the estrogen receptor alpha gene // *Biol. Psychiatry.* – 2007. – Vol.62., N 8. – P. 925 - 933.
226. Hutchinson, S.L., Silberstein S.D. Menstrual migraine: case studies of women with estrogen-related headaches // *Headache.* – 2008. – Vol.48., N 3. – P. 131 - 141.
227. Hylan, T.R., K. Sundell K., Judge R. The impact of premenstrual symptomatology on functioning and treatment-seeking behavior: experience

- from the United States, United Kingdom, and France // *J. Womens Health. Gend. Based. Medicine.* – 1999. – Vol. 8. – P. 1043 - 1052.
228. Incidence of premenstrual syndrome and remedy usage: a national probability sample study / B.B. Singh [et al.] // *Altern. Ther. Health Medicine.* – 1998. - Vol.4., N 3. – P. 75 - 79.
229. Inoue, Y., Terao T., Iwata N. Fluctuating serotonergic function in premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome: findings from neuroendocrine challenge tests // *Psychopharmacology.* – 2007. – Vol.190., N 2. – P. 213 – 219.
230. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. – Washington DC: National Academy Press, 1997.
231. Intake of selected minerals and risk of premenstrual syndrome / P.O. Chocano-Bedoya [et al.] // *Am. J. Epidemiology.* – 2013. - Vol.177., N 10. - P. 1118 - 1127.
232. Intake of dietary soy isoflavones in relation to perimenstrual symptoms of Korean women living in the USA / H.W. Kim [et al.] // *Nurs. Health Sci.* – 2006. – Vol.8. – P. 108 – 113.
233. Intercountry assessment of the impact of severe premenstrual disorders on work and daily activities / L.A.J. Heinemann [et al.] // *Health Care for Women Int.* – 2012. – Vol.33., N 2. – P. 109 - 124.
234. Intermittent fluoxetine dosing in the treatment of women with premenstrual dysphoria / M. Steiner [et al.] // *Psychopharmacol Bull.* – 1997. – Vol. 33. – P. 771 - 774.
235. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, 2010, available at: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>.
236. Interpreting Premenstrual Symptoms Impact Survey scores using outcomes in health-related quality of life and sexual drive impact / M. Yang [et al.] // *J. Reproduction Medicine.* – 2010. - Vol.55., N 1 - 2. – P. 41 - 48.

237. Ishimoto, T., Ali-Osman M.F. Allelic variants of the human glutathione S-transferase P1 gene confer differential cytoprotection against anticancer agents in *Escherichia coli* // *Pharmacogenetics*. - 2002. - Vol. 12., N 7. - P. 543 - 553.
238. Jang, S.H., Kim D.I., Choi M.S. Effects and treatment methods of acupuncture and herbal medicine for premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: systematic review // *BMC Complement. Altern. Medicine*. – 2014. - Vol.10. - P. 14:11.
239. Johnson, S.R., Mc Chesney C., Bean J.A. Epidemiology of premenstrual symptoms in a nonclinical sample. I. Prevalence, natural history and helpseeking behavior // *Journal of Reproductive Medicine*. – 1988. – Vol. 33. – P. 340 - 346.
240. Johnson, S.R. Premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, and beyond: a clinical primer for practitioners // *Obstetrics Gynecology*. – 2004. – Vol. 104. – P. 845 - 859.
241. Johnson, S.R. The epidemiology and social impact of premenstrual symptoms // *Clinical Obstetrics Gynecology*. – 1987. – Vol. 30. – P. 367 - 376.
242. Jones, N., Jones S.L., Miller N.A. The Medicare Health Outcomes Survey program: overview, context, and near-term prospects // *Health. Qual. Life Outcomes*. – 2004. - Vol.12., N 2. - P.33.
243. Jovanovic, H., Cerin A., Karlsson P. A PET study of 5-HT_{1A} receptors at different phases of the menstrual cycle in women with premenstrual dysphoria // *Psychiatry Res*. – 2006. – Vol.148., N 2 - 3. – P. 185 – 193.
244. Kadian, S., O'Brien S. Classification of premenstrual disorders as proposed by the International Society for Premenstrual Disorders // *Menopause Int*. – 2012. - Vol.18., N 2. - P. 43 - 47.
245. Kashani, L., Saedi N., Akhondzadeh S. Femicomfort in the treatment of premenstrual syndromes: a double-blind, randomized and placebo controlled trial // *Iran J Psychiatry*. – 2010. - Vol.5., N 2. – P. 47 - 50.
246. Kaunitz, A.M. Oral contraceptive health benefits: perception versus reality // *Contraception*. – 1999. – Vol. 59. – P. 295 - 335.

247. Kessel, B. Premenstrual syndrome. Advances in diagnosis and treatment // *Obstetrics Gynecology Clinical North. American.* – 2000. - Vol.27., N 3. – P. 625 - 639.
248. Khanna, D., Tsevat J. Health-related quality of life--an introduction // *Am. J. Manag. Care.* – 2007. - Vol.13, Suppl. 9. – P. S218 - S223.
249. Kikuchi, H., Nakatani Y., Seki Y. Decreased blood serotonin in the premenstrual phase enhances negative mood in healthy women // *J. Psychosom. Obstetrics Gynecology.* – 2010. – Vol.31., N 2. – P. 83 - 89.
250. Kuczmierczyk, A.R., Labrum A.H., Johnson C.C. Perception of family and work environments in women with premenstrual syndrome // *Journal of Psychosomatic Research.* – 1992. – Vol. 36. – P. 787 - 795.
251. Kuzelova, H., Ptacek R., Macek M. The serotonin transporter gene (5-HTT) variant and psychiatric disorders: review of current literature // *Neuro Endocrinol Lett.* – 2010. – Vol.31., N 1. – P. 4 - 10.
252. Lifestyle factors, hormonal contraception, and premenstrual symptoms: the United Kingdom Southampton Women's Survey / C. Sadler [et al.] // *J. Womens Health (Larchmt).* – 2010. -Vol.19., N 3. – P. 391 - 396.
253. Lee, A.M., So-Kum Tang C., Chong C. A culturally sensitive study of premenstrual and menstrual symptoms among Chinese women // *J. Psychoso. Obstetrics Gynecology.* – 2009. – Vol.30., N 2. – P. 105 – 114.
254. Luteal phase defect and premenstrual syndrome in an infertile population / Y.K. Ying [et al.] // *Obstetrics Gynecology.* – 1987. – Vol.69., N1. – P. 96 - 98.
255. Leplege, A., Hant S. *The Problem of Quality of Life in Medicine.* – Oxford University Press, 1999. – P. 47 - 50.
256. Lessons learned about research on premenstrual syndrome / M.N. Miller [et al.] // *J. Womens Health Gend. Based Medicine.* – 1999. – Vol. 8. – P. 989 - 993.
257. Do SNPs of DRD4 gene predict adult persistence of ADHD in a Chinese sample? / Y. Li [et al.] // *Psychiatry res.* – 2013. - Vol.205., N 1 - 2. - P. 143 - 150.

258. Loch, E.G., Selle H., Boblitz N. Treatment of premenstrual syndrome with a phytopharmaceutical formulation containing Vitex agnus castus // *J. Womens Health Gen. Based. Medicine.* – 2000. – Vol. 9. – P. 315 - 320.
259. Efficacy of alpha-tocopherol in the treatment of the premenstrual syndrome / R.S. London [et al.] // *J. Reproduction Medicine.* – 1987. – Vol.32., N 6. – P. 400 - 404.
260. London, R.S., Bradley L., Chiamori N.Y. Effect of a nutritional supplement on premenstrual symptomatology in women with premenstrual syndrome: a double-blind longitudinal study // *J. Am. Coll. Nutr.* – 1991. – Vol. 10. – P. 494 - 499.
261. Lonsdorf, T.B., Rück C., Bergström J. The symptomatic profile of panic disorder is shaped by the 5-HTTLPR polymorphism // *Prog. Neuropsychopharmac. Biol. Psychiatry.* – 2009. – Vol.33., N 8. – P. 1479 - 1483.
262. Lopez, L.M., Kaptein A. A., Helmerhorst F. M. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol.15., N 2: CD006586.
263. Luisi, A.F., Pawasauskas J. E. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with selective serotonin reuptake inhibitors // *Pharmacotherapy.* – 2003. – Vol.23., N 9. – P. 1131 - 1140.
264. Macdougall, M., Steiner M. Treatment of premenstrual dysphoria with selective serotonin re-uptake inhibitors: focus on safety // *Expert. Opin. Drug Saf.* – 2003. – Vol.2., N 2. – P. 161 - 166.
265. Mackenzie, G., Maguire J. The role of ovarian hormone-derived neurosteroids on the regulation of GABAA receptors in affective disorders // *Psychopharmacology (Berl).* – 2014. - N 9.
266. Magnay, J.L., El-Shourbagy M., Fryer A. A. Analysis of the serotonin transporter promoter rs25531 polymorphism in premenstrual dysphoric disorder // *Am. J. Obstetrics Gynecology.* – 2010. – Vol.203., N 2. – P. 181 - 185.

267. Magnay, J.L., Ismail K.M., Chapman G. Serotonin transporter, tryptophan hydroxylase, and monoamine oxidase A gene polymorphisms in premenstrual dysphoric disorder // *Am. J. Obstetrics Gynecology*. – 2006. – Vol.195., N 5. – P. 1254 - 1259.
268. Magnesium in depression / A. Serefko [et al.] // *Pharmacology Reproduction*. – 2013. - Vol.65., N 3. - P. 547 - 554.
269. Magnesium supplementation alleviates premenstrual symptoms of fluid retention / A.F. Walker [et al.] // *J Women's Health*. – 1998. – Vol. 7. – P. 1157 - 1165.
270. Mansel, R.E., Dogliotti L. European multicentre trial of bromocriptine in cyclical mastalgia // *Lancet*. – 1990. – Vol. 27. – P. 190 - 193.
271. Matsumoto T., Asakura H., Hayashi T. Biopsychosocial aspects of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder // *Gynecology Endocrinology*. – 2013. - Vol.29., N 1. - P. 67 - 73.
272. Mathew, P.G., Dun E.C., Luo J.J. A cyclic pain: the pathophysiology and treatment of menstrual migraine // *Obstetrics Gynecology Survey*. – 2013. - Vol.68., N 2. - P. 130 - 140.
273. Meinzer, H. The use of quality of life data in clinical practice // *Qual. Life Research*. – 2000. – Vol. 7. – P. 85 - 91.
274. Menstrual cycle phase modulates emotional conflict processing in women with and without premenstrual syndrome (PMS) – a pilot study / J. Hoyer [et al.] // *PLoS One*. – 2013. - Vol.24. –Vol.8., N 4. - P. e59780
275. Merki-Feld, G.S., Hund M. Clinical experience with the combined contraceptive vaginal ring in Switzerland, including a subgroup analysis of previous hormonal contraceptive use // *Eur. J. Contraceptive Reproduction Health Care*. – 2010. - Vol.15., N 6. - P. 413 - 422.
276. Meyer, J.H. Neurochemical imaging and depressive behaviours // *Curr. Top. Behav. Neurosci*. – 2013. - Vol.14. - P.101 - 134.
277. Milewicz, A., Jedrzejuk D. Premenstrual syndrome: From etiology to treatment // *Maturitas*. – 2006. – Vol.55., N 1. – P. 47 - 55.

278. Mishell, D. R. Jr. Premenstrual Disorders: Epidemiology and Disease Burden // *Am. J. Manag. Care.* – 2005. – Vol.16., N 11. – S. 473 - 479.
279. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis / L. Davis [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – Vol.18., N 3: CD001019.
280. Moline, M.L., Zendell S. M. Evaluating and managing premenstrual syndrome // *Medscape Womens Health.* – 2000. – Vol.5., N 2. – P. 1.
281. Mood changes correlate to changes in brain serotonin precursor trapping in women with premenstrual dysphoria / O. Eriksson [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2006. - Vol.146., N 2. – P. 107 - 116.
282. Mortola, J.F., Girton L., Fischer U. Successful treatment of severe premenstrual syndrome by combined use of gonadotropin-releasing hormone agonist and estrogen/progestin // *J. Clinical Endocrinology Metabolism.* – 1991. – Vol.72., N 2. – P. 252A – 252F.
283. National Osteoporosis Foundation. Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Available at: www.nof.org/physguide/universalrecommendations.htm
284. Neuroendocrine response to an intravenous L-tryptophan challenge in women with premenstrual syndrome / N. Rasgon [et al.] // *Fertility Sterility.* – 2000. - Vol.73., N 1. – P. 144 - 149.
285. Neuroticism-related personality traits are related to symptom severity in patients with premenstrual dysphoric disorder and to the serotonin transporter gene-linked polymorphism 5-HTTLPR / M. Gingnell [et al.] // *Arch. Womens Ment. Health.* - 2010. - Vol.15., N 5. – P. 417 - 423.
286. Newnham, E.A., Harwood K.E., Page A.C. Evaluating the clinical significance of responses by psychiatric inpatients to the mental health subscales of the SF-36 // *J. Affect. Disord.* – 2007. – Vol.98., N 1 - 2. – P. 91 - 97.
287. Nillni, Y.I., Toufexis D. J., Rohan K.J. Anxiety sensitivity, the menstrual cycle, and panic disorder: a putative neuroendocrine and psychological interaction // *Clinical Psychol. Rev.* – 2011. - Vol.31., N 7. – P. 1183 - 1191.

288. Obradovic, M., Lal A., Liedgens H. Validity and responsiveness of EuroQol-5 dimension (EQ-5D) versus Short Form-6 dimension (SF-6D) questionnaire in chronic pain // *Health Qual. Life.Outcomes.* – 2013. - Jul.1. - Vol.11. - P. 110.
289. O’Brein P.M. Helping women with premenstrual syndrome // *BMJ.* – 1993. – Vol. 307. – P. 1471 - 1475.
290. Panay, N. Management of premenstrual syndrome // *J Family Planning Reproduction Health Care.* – 2009. - Vol.35., N 3. – P. 187 - 194.
291. Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons / T. Bäckström [et al.] // *Neuroscience.* – 2011. - Sep. 15. - Vol.191. – P. 46 - 54.
292. Parry, B.L., Ehlers C. L., Mostofi N. P. E. Personality traits in LLPDD and normal controls during follicular and luteal menstrual-cycle phases// *Psychology Medicine.* – 1996. - Vol.26., N 1. - P.197 - 202.
293. Pathogenesis in menstrual cycle-linked CNS disorders / T. Bäckström [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2003. -Vol. 1007. - P. 42 - 53.
294. Pearlstein, T., M. Steiner M. Nonantidepressant treatment of premenstrual syndrome // *J. Clinical Psychiatry.* – 2000. – Vol. 61, (suppl. 12). – P. 22 - 27.
295. Pearlstein, T., Steiner M. Premenstrual dysphoric disorder: Burden of illness and treatment update // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2008. – Vol. 33. – P. 291 - 301.
296. Penland, J.G., Johnson P.E. Dietary calcium and manganese effects on menstrual cycle symptoms // *Am J. Obstetrics Gynecology.* – 1993. – Vol. 168. – P. 1417 - 1423.
297. Perceived stress and severity of perimenstrual symptoms: the BioCycle Study / A.L. Gollenberg [et al.] // *J. Womens Health. (Larchmt).* – 2010. - Vol.19., N 5. – P. 959 - 967.
298. Pidrman, V., Latalova K. Premenstrual dysphoric disorder // *Psychiatrie pro praxi.* – 2001. – Vol.2., N 2. – P. 58 - 61.
299. Pinar, G., Colak M., Oksuz E. Premenstrual Syndrome in Turkish college students and its effects on life quality // *Sex. Reproduction Health.* – 2011. – Vol.2., N 1. – P. 21 - 27.

300. Pinkerton, J.V., Guico-Pabia C.J., Taylor H.S. Menstrual cycle-related exacerbation of disease // *Am. J. Obstetrics Gynecology*. – 2010. - Vol. 202., N 3. – P. 221 - 231.
301. Population study of premenstrual syndrome / C.M. Silva [et al.] // *Rev. Saude Publica*. – 2006. – Vol.40., N 1. – P. 47 - 56.
302. Premenstrual asthma and female sex hormones / A. Pereira-Vega [et al.] // *J. Investig. Allergol. Clinical Immunology*. – 2012. - Vol.22., N 6. – P. 437 - 349.
303. Premenstrual asthma and symptoms related to premenstrual syndrome / A. Pereira-Vega [et al.] // *J Asthma*. – 2010. – V.47., N 8. – P. 835 - 840.
304. Premenstrual dysphoric disorder: evidence for a new category for DSM-V / C.N. Epperson [et al.] // *Am J Psychiatry*. – 2012. - Vol.169., N 5. – P. 465 - 475.
305. Premenstrual dysphoric disorder among medical students of a Nigerian university / B.A. Issa [et al.] // *Ann. Afr. Medicine*. - 2010. – Vol.9., N 3. – P. 118 - 122.
306. Premenstrual dysphoric disorder: neuroendocrine interferences / C. Poiană [et al.] // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. – 2009. - Vol. 113., N 4. – P. 996 - 1000.
307. Premenstrual Dysphoric Disorder - Review of Actual Findings about Mental Disorders Related to Menstrual Cycle and Possibilities of their Therapy / I. Zukov [et al.] // *Prague Medical Reproduction*. – 2010. – Vol.111., N 1. – P. 12 - 24.
308. Premenstrual dysphoric disorder: is there an economic burden of illness? / A. Chawla [et al.] // *Medicine Care*. – 2002. - Vol.40., N 11. – P. 1101 - 1112.
309. Premenstrual mood symptoms: study of familiarity and personality correlates in mood disorder pedigrees / J.L. Payne [et al.] // *Arch. Womens Ment. Health*. – 2009. - Vol.12., N 1. – P. 27 - 34.
310. Premenstrual syndrome and associated skin diseases related to hypersensitivity to female sex hormones / A. Itsekson [et al.] // *J. Reproduction Medicine*. – 2004. - Vol.49., N 3. – P. 195 - 199.

311. Premenstrual syndrome: Frequency and severity in young college girls / S. B. Tabassum [et al.] // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2005. – Vol. 55. – P. 546 - 549.
312. Premenstrual symptoms in young adults born preterm at very low birth weight - from the Helsinki Study of Very Low Birth Weight Adults / S. Mustaniemi [et al.] // *BMC Womens Health.* – 2011. – Vol.3., N 11. – P. 25.
313. Premenstrual symptoms in general practice patients. Prevalence and treatment / E.M. Campbell [et al.] // *J. Reproduction Medicine.* – 1997. – Vol.42., N 10. – P. 637 - 646.
314. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community / H.U. Wittchen [et. al] // *Psychol. Medicine.* – 2002. – Vol. 32. – P. 119 - 132.
315. Prevalence of premenstrual symptoms: Preliminary analysis and brief review of management strategies / J.V. Joshi [et al.] // *J.Midlife Health.* – 2010. - Vol.1., N1. - P. 30 - 34.
316. Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in Japanese women / T. Takeda [et al.] // *Arch. Womens Ment. Health.* – 2006. - Vol.9., N 4. – P. 209 - 212.
317. Prolactin ingibiting dopaminergic activity of diterpenes from *Vittex agnus-castus* / V. Christoffel [et al.] // *Phytopharmaka V.* in: Low D., Blume H., Dingermann T.H., editors. *Forschung und Klinische Anwendung.*, Darmstadt: Steinkopf. - 1999. – P. 209 - 214.
318. Premenstrual disorders in Polish adolescent girls: prevalence and risk factors / A. Drosdzol [et al.] // *J. Obstetrics Gynecology Res.* – 2011. - Vol.37., N 9. - P. 1216 - 1221.
319. Premenstrual syndrome prevalence and fluctuation over time: results from a French population-based survey / J. Potter [et al.] // *J. Womens. Health (Larchmt).* – 2009. – Vol.18., N 1. – P. 31 - 39.
320. Prescribing patterns in premenstrual syndrome / K.M. Wyatt [et al.] // *BMC Womens Health.* – 2002. – Vol.2., N 1. – P. 4.

321. Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a representative cohort of Spanish women of fertile age / J.L. Dueñas [et al.] // *Eur. J. Obstetrics Gynecology Reproduction Biology*. – 2011. - Vol.156. - P. 72 - 77.
322. Progesterone and progestins: effects on brain, allopregnanolone and beta-endorphin / N. Pluchino [et al.] // *J. Steroid. Biochem. Molecular Biology*. – 2006. - Vol.102., N 1 - 5. – P. 205 - 213.
323. Progesterone for premenstrual syndrome / O. Ford [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009. -Vol. 15, N 2. – CD003415.
324. Progesterone for premenstrual syndrome / O. Ford [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. -Vol.14., N 3. - CD003415.
325. Quality of life assessment in clinical trials / Ed. M.J. Staquet. – Oxford University Press. Oxford, New York, Tokyo, 1998. – 360 P.
326. Quality of life after the menopause: influence of hormonal replacement therapy / M.A. Limouzin - Lamothe [et al.] // *Am. J. Obstetrics & Gynecology*. – 1994. - Vol. 17. – P. 618 - 624.
327. Rao, H., Gillihan S. J., Wang J. Genetic variation in serotonin transporter alters resting brain function in healthy individuals // *Biology Psychiatry*. – 2007. – Vol.62., N 6. – P. 600 - 606.
328. Rapkin, A. A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder // *Psychoneuroendocrinology*. – 2003. – Vol. 28, (Suppl. 3). – P. 39 - 53.
329. Rapkin, A.J., Mikacich J.A. Premenstrual dysphoric disorder and severe premenstrual syndrome in adolescents // *Pediatrics Drugs*. – 2013. - Vol.15., N 3. – P. 191 - 202.
330. Rapkin, A.J., Winer S.A. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: quality of life and burden of illness // *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* – 2009. – Vol.9., N 2. – P. 157 - 170.
331. Rapkin, A.J., Lewis E.I. Treatment of premenstrual dysphoric disorder // *Womens Health (Lond Engl)*. - 2013. - Vol.9., N 6. - P. 537 - 556.

332. Rapkin, A.J. YAZ in the treatment of premenstrual dysphoric disorder // *J. Reproduction Medicine.* – 2008. – Vol. 53, (Suppl. 9). – P. 729 - 741.
333. Reddy, D.S. Pharmacology of catamenial epilepsy // *Methods Find. Exp. Clinical Pharmacology.* – 2004. - Vol. 26. – P. 547–561.
334. Refined grain consumption and the metabolic syndrome in urban Asian Indians (Chennai Urban Rural Epidemiology Study 57) / G. Radhika [et al.] // *Metabolism.* – 2009. – Vol.58., N 5. – P. 675 - 681.
335. Relationship between symptom severity and steroid variation in women with premenstrual syndrome: study on serum pregnenolone, pregnenolone sulfate, 5 alpha-pregnane-3, 20-dione and 3 alpha-hydroxy-5 alpha-pregnan-20-one / M. Wang [et al.] // *J. Clinical Endocrinology Metabolism.* – 1996. – Vol.81., N 3. – P. 1076 - 1082.
336. Robinson, R.L., Swindle R.W. Premenstrual symptom: impact on social functioning and treatment-seeking behaviours // *J. Womens Health Gend. Based. Medicine.* – 2000. – Vol. 9. – P. 757 – 768.
337. Roemheld-Hamm, B. Chasteberry // *Am Fam Physician.* – 2005. – Sep. 1. - Vol.72., N 5. – P. 821 - 824.
338. Rojnic Kuzman, M., Hotujac L. Premenstrual dysphoric disorder: a neglected diagnosis? Preliminary study on a sample of Croatian students // *Coll. Antropol.* – 2007. - Vol.31., N 1. – P.131 - 137.
339. Role of bromocriptine and pyridoxine in premenstrual tension syndrome / P. Sharma [et al.] // *Indian J Physiology Pharmacology.* – 2007. - Vol.51., N 4. - P. 368 - 374.
340. Rosenfeld, R., Livned D., Nevo O. Hormonal and volume dysregulation in women with premenstrual syndrome // *Hypertension.* – 2008. – Vol.51., N 4. – P. 1225 – 1230.
341. Ryser, J.E., Cerottini J.C., Brunner K.T. Premenstrual syndrome and the marital relationship // *Am. J. Fam. Ther.* – 1992. – Vol. 20. – P. 179 - 190.

342. Sadler, C. Lifestyle factors, hormonal contraception, and premenstrual symptoms: the United Kingdom Southampton Women's Survey // *J. Womens Health (Larchmt)*. – 2010. – Vol.19., N 3. – P. 391 - 396.
343. Sakai, H., Ohashi K. Association of menstrual phase with smoking behavior, mood and menstrual phase-associated symptoms among young Japanese women smokers // *BMC Womens Health*. – 2013. - Vol.2., N 13. - P. 10.
344. Salamone, J.D., Correa M. The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine // *Neuron*. – 2012. - Nov 8. - Vol.76., N 3. – P. 470 - 485.
345. Samadi, Z., Taghian F., Valiani M. The effects of 8 weeks of regular aerobic exercise on the symptoms of premenstrual syndrome in non-athlete girls // *Iran J. Nurs Midwifery Res*. – 2013. - Vol.18., N 1. – P.14 - 19.
346. Schatzberg, A.F., Nemeroff C.B *Textbook of Psychopharmacology*. – Arlington: The American Psychiatric Publishing. - 2004.
347. Schmidt, P.J., Rubinow D.R. Reproductive ageing, sex steroids and depression // *J. Br. Menopause Soc*. – 2006. - Vol.12., N 4. – P. 178 – 185.
348. Seippel, L., Bäckström T. Luteal-phase estradiol relates to symptom severity in patients with premenstrual syndrome // *J. Clinical Endocrinology Metabolism*. – 1998. – Vol.83., N 6. – P. 1988 - 1992.
349. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome / J. Brown [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev*. – 2009. - : CD001396.
350. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome / J. Marjoribanks [et al.] // *Cochrane. Database Syst. Rev*. – 2013. - Vol. 6: CD001396.
351. Schneider, T., Popik P. An animal model of premenstrual dysphoric disorder sensitive to antidepressants // *Curr. Protoc. Neurosci*. – 2009. – Chapter 9, Unit 9. – P. 24 - 26.
352. Severe perimenstrual symptoms: prevalence and effects on absenteeism and health care seeking in a non-clinical sample / C.M. Busch [et al.] // *Women Health*. – 1988. – Vol.14., N 1. – P. 59 - 74.

353. Serotonergic dysfunction in women with pure premenstrual dysphoric disorder / M. Steiner [et al.] // *Psychiatry Res.* – 1999. – Vol. 87. – P. 107 - 115.
354. Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators / L. Andréén [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2009. - Vol.34., N 8. - P. 1121 - 1132.
355. Severity of premenstrual symptoms in a health maintenance organization population / B. Sternfeld [et al.] // *Obstetrics Gynecology.* – 2002. – Vol.99., N 6. – P. 1014 - 1024.
356. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide / J.E. Ware [et al.] / The Health Institute. – New England Medical Center. Boston: Mass, 1993. – 159 P.
357. Stahl, S.M. *Depression and Bipolar Disorder* // Cambridge: Cambridge University Press, 2008. – 135 P.
358. Stein, D.J., Kupfer D.J., Schatzberg A.F. *Textbook of Mood Disorders.* –The American Psychiatric Publishing: Arlington, 2005. – 352 P.
359. Steiner, M., Wilkins A. Diagnosis and assessment of premenstrual dysphoria // *Psychiatr. Ann.* – 1996. – Vol. 26. – P. 571 – 575.
360. Steiner, M. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: guidelines of management // *J. Psychiatrineurosci.* – 2000. – Vol. 45. – P.459 - 468.
361. Steiner M., Born L. Diagnosis and treatment of premenstrual dysphoric disorder: an update // *Int. Clinical Psychopharmacology.* – 2000. - 15(suppl. 3). – P. S5 – S17.
362. Steiner, M., Macdougall M., Brown E. The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians // *Arch. Womens Ment. Health.* – 2003. – Vol. 6. – P. 203 - 209.
363. Steroid hormone hypersensitivity: clinical presentation and management / A.M. Itsekson [et al.] // *Fertility Sterility.* – 2011. – Vol.95., N 8. – P. 2571 - 2573.

364. Stevinson, C., Ernst E. A pilot study of hypericum perforatum for the treatment of premenstrual syndrome // *Br. J. Obstetrics Gynecology*. – 2000. – Vol. 107. – P. 870 - 876.
365. Strine, T.W., Chapman D. P., Ahluwalia I.B. Menstrual-related problems and psychological distress among women in the United States // *J.Women's Health (Larchmt)*. – 2005. - Vol.14. - P. 316 – 323.
366. Study of an antioxidant dietary supplement "Karinat" in patients with benign breast disease / V.G. Bepalov [et al.] // *Vopr. Onkology*. – 2004. - Vol.50., N 4. - P. 467 - 472.
367. Sulak, P.J. Oral contraceptives. Therapeutic uses quality-of-life benefits – case presentations // *Contraception*. – 1999. – Vol. 59. – P. 355 - 385.
368. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen / C. Klipping [et al.] // *Contraception*. – 2008. - Vol.78., N 1. – P. 16 - 25.
369. Sveinsdottir, H., Backstrom T. Prevalence of menstrual cycle symptom cyclicality and premenstrual dysphoric disorder in a random sample of women using and not using oral contraceptives // *Acta Obstetrics Gynecology Scand*. – 2000. – Vol. 79. – P. 405 - 413.
370. Sweet, J.J., Breuer S.R., Hazlewood L.A. The Millon Behaviorall Health Inventory: Concurent and Predictive Validity in a Pain Treatment Center // *J. Behav. Med*. – 1997. – Vol.8., № 3. – P. 215 - 226.
371. Taher, S. Randomised placebo controlled pilot study on comparing isoflavones versus placebo for the treatment of premenstrual syndrome / S. Taher [et al.] // *Maturitas*. – 2009. - Vol.63. – P. S114 – S114.
372. Tally, N.J., Weaver A.L., Zincmeister A.S. Cost effectiveness in health and medicine – New-York: Oxford Univer. Press, 1999. – 425 P.
373. Tan, K.S. Premenstrual asthma: epidemiology, pathogenesis and treatment // *Drugs*. – 2001. - Vol.61. - P. 2079 – 2086.

374. Taneepanichskul, S., Jaisamrarn U., Phupong V. Efficacy of Yasmin in premenstrual symptoms // Arch. Gynecology Obstetrics. – 2007. – Vol.275., N 6. – P. 433 - 438.
375. Thase, M.E. Preventing relapse and recurrence of depression: a brief review of therapeutic options // CNS Spectr. – 2006. – Vol.1., N 12. – P. 12 - 21.
376. The combine contraceptive vaginal ring, NuvaRing: an international study of user acceptability / A. Novak [et al.] // Contraception. – 2003. – Vol.67., N 3. – P. 187 - 194.
377. The epidemiology of premenstrual symptoms in a population-based sample of 2650 urban women: Attributable risk and risk factors / S. Ramcharan [et al.] // Am. J. Obstetrics Gynecology. – 1988. – Vol. 45. – P. 377 - 392.
378. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines World Health Organization, Geneva.- 1992. – 267 p.
379. The interrelation between premenstrual syndrome and major depression: results from a population-based sample / C. Forrester-Knauss [et al.] // BMC Public Health. – 2011. - Vol.12., N 11. - P. 795.
380. The epidemiology of perimenstrual psychological symptoms / J. Angst [et al.] // Scand. – 2001. – Vol.104., N 2. – P. 110 - 116.
381. The effect of alpha-tocopherol on premenstrual symptomatology: a double-blind study. II. Endocrine correlates / R.S. London [et al.] // J Am Coll. Nutr. – 1984. – Vol.3., N 4. – P. 351 - 356.
382. The impact of premenstrual symptoms on activities of daily life in Korean women / D. Choi [et al.] // J. Psychosom. Obstetrics Gynecology. – 2010. - Vol.31., N 1. - P. 10 - 15.
383. The influence of bronchial asthma on premenstrual syndrome prevalence among girls / V. Skrzypulec [et al.] // Physiology Pharmacology. – 2007. - Vol.58., Suppl. 5 (Pt. 2). - P. 639 - 646.

384. The interaction of neuroactive steroids and GABA in the development of neuropsychiatric disorders in women / Z. Amin [et al.] // *Pharmacology Biochem. Behav.* – 2006. -Vol.84., N 4. – P. 635 - 643.
385. The phenomenology of premenstrual syndrome in female medical students: a cross sectional study / M.H. Balaha [et al.] // *Pan Afr Medicine J.* – 2010. – Vol. 5. – P. 4.
386. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD) / U. Halbreich [et al.] // *Psychoneuroendocrinology* – 2003. – Vol.28., N 3. – P. 1 - 23.
387. The Relationship between Severity of Premenstrual Syndrome and Psychiatric Symptoms / R. Firoozi [et al.] // *Iran. J. Psychiatry.* – 2012. - Vol.7., N 1. - P. 36 - 40.
388. The use and performance of productivity scales to evaluate presenteeism in mood disorders / N. Despiégel [et al.] // *Value Health.* – 2012. -Vol.15., N 8. - P. 1148 - 1161.
389. Thyroid function in women with premenstrual syndrome / P.J. Schmidt [et al.]// *J. Clinical Endocrinology Metabolism.* – 1993. - Vol.76., N 3. – P. 671 - 674.
390. Thyroid function and treatment in premenstrual syndrome / T.F. Nikolai [et al.] // *J. Clin. Endocrinology Metabolism.* – 1990. - Vol.70., N 4. - P. 1108 - 1113.
391. Total dietary fat and fatty acid content modifies plasma phospholipid fatty acids, desaturase activity indices, and urinary prostaglandin E in women / S. K. Raatz [et al.] // *Nutr. Res.* – 2012. - Vol.32., N 1. – P. 1 - 7.
392. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMD Montreal consensus / P.M. O'Brien [et al.] // *Arch. Womens Ment. Health.* – 2011. - Vol.14., N 1. – P. 13 - 21.
393. Transdermal hormonal therapy in perimenstrual migraine: why, when and how? / C. Tassorelli [et al.] // *Curr. Pain Headache Reproduction.* – 2012. - Vol.16., N 5. – P. 467 - 473.

394. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a *Vitex agnus castus* extract: results of a placebo-controlled double-blind study / M. Halaska [et al.] // *The Breast*. – 1999. - Vol.8., N 4. – P. 175 - 181.
395. Troidl, H., Kusche J., Vestweber K.W. Quality of life: an important endpoint both in surgical practice and research // *J. Chron. Dis*. – 1999. – Vol.40., N 6. – P. 523 - 528.
396. Tschudin, S., Berteaux P.C., Zemp E. Prevalence and predictors of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a population-based sample // *Arch. Womens Ment. Health*. – 2010. – Vol.13., N 6. – P. 485 - 494.
397. Update on research and treatment of premenstrual dysphoric disorder / J. Cunningham [et al.] // *Harv. Rev. Psychiatry*. – 2009. – Vol.17., N 2. – P. 120 - 137.
398. Use of *Vitex agnus-castus* in migrainous women with premenstrual syndrome: an open-label clinical observation / A. Ambrosini [et al.] // *Acta Neurol. Belg*. – 2013. - Vol.113., N 1. - P. 25 - 29.
399. Verma, R.K., Chellappan D.K., Pandey A.K. Review on treatment of premenstrual syndrome: from conventional to alternative approach, // *J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacology*. – 2014. - Mar 12. pii: /j/jbcpp-ahead-of-print/jbcpp-2013-0072/jbcpp-2013-0072.xml.
400. *Vitex agnus castus*: Successful treatment of severe premenstrual syndrome / V.N. Prilepskaya [et al.] // *Maturitas*. – 2006. – Vol.55., N 1. – P. 55 - 66.
401. *Vitex agnus-castus* extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials / M.D. Van Die [et al.] // *Planta Medicine* – 2013. - Vol.79., N 7. – P. 562 - 575.
402. Wakeman, M. P. An open-label pilot study to assess the effectiveness of krill oil with added vitamins and phytonutrients in the relief of symptoms of PMS // *Nutrition and Dietary Supplements*. – 2013. - Vol. 5. – P. 17 - 25.
403. Wang, M. Neurosteroids and GABA-A Receptor Function // *Front. Endocrinol. (Lausanne)* – 2011. - Oct 4. - Vol. 2. – P. 44.

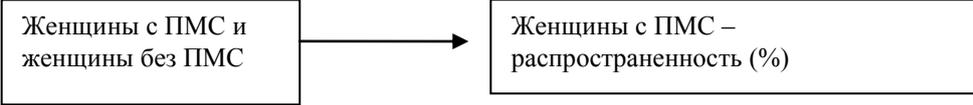
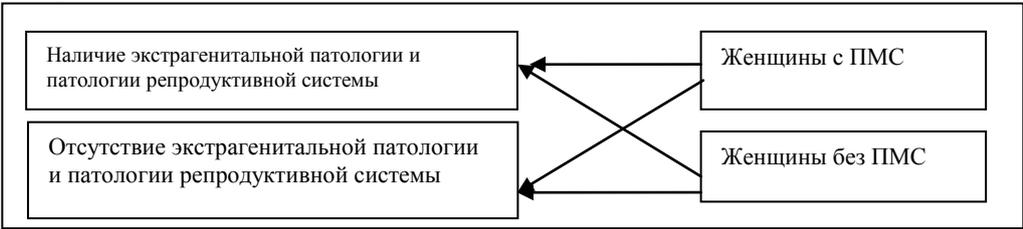
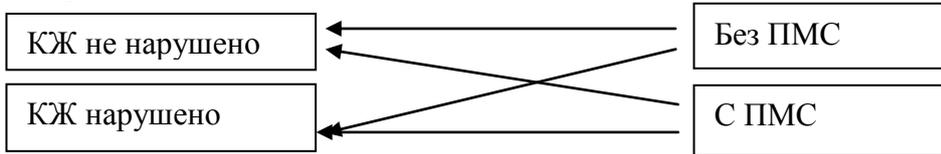
404. Weisz, G., Knaapen L. Diagnosing and treating premenstrual syndrome in five western nations // *Soc. Sci. Medicine.* - 2009. – Vol.68., N 8. – P. 1498 - 1505.
405. Werback, M.R. *Nutritional Influences on Illness.* 2nd ed. – Tarzana, Calif: Third Line Press, 1993. – 324 P.
406. Whelan, A.M., Jurgens T.M., Naylor H. Herbs, vitamins and minerals in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review // *Can. J. Clinical Pharmacology.* – 2009. – Vol.16., N 3. – P. 407 - 429.
407. Wichianpitaya, J., Taneepanichskul S. A comparative efficacy of low-dose combined oral contraceptives containing desogestrel and drospirenone in premenstrual symptoms // *Obstetrics Gynecology Int.* – 2013. - Vol. 2013. - P. 487143.
408. Williams, G.H. Assessing patient wellness: new perspectives on quality of life and compliance American // *Journal of Hypertension.* – 1998. – Vol. 11. – P. 186 - 191.
409. Wilson, C.A. J A survey of adolescent dysmenorrhea and premenstrual symptom frequency. A model program for prevention, detection, and treatment [Text] / C.A. Wilson, W.R. Jr. Keye // *J. Adolesc. Health Care.* - 1989. – Vol. 10., N. 4. - P. 317 - 322.
410. Winer, S.A., Rapkin A.J. Premenstrual disorders: prevalence, etiology and impact // *J. Reproduction Medicine.* – 2006. - Vol.51., (4 Suppl.). - P. 339 - 347.
411. Winkler, U.H. , Ferguson H., Mulders J.A. Cycle control, quality of life and acne with two low-dose oral contraceptives containing 20 micro gram ethinylestradiol // *Contraception.* – 2004. – Vol.69., N 6. – P. 469 - 476.
412. Which patient will feel down, which will be happy? The need to study the genetic disposition of emotional states. GENEQOL Consortium / M.A. Sprangers [et al.] // *Qual. Life Res.* – 2010. - Vol.19., N 10. – P. 1429 - 1437.

413. Women with bipolar disorder: findings from the NIMH Genetics Initiative sample / M.C. Blehar [et al.] // *Psychopharmacology Bulletin*. - 1998. - Vol.34., N 3. - P. 239 - 243.
414. Wong, L.P., Khoo E.M. Menstrual-Related Attitudes and Symptoms Among Multi-racial Asian Adolescent Females // *Int. J. Behav. Medicine*. – 2010. – Vol.16., N 2. – S. 19 - 22.
415. Yoga for menopausal symptoms: a systematic review / M.S. Lee [et al.] // *Menopause*. – 2009. - Vol.16., N 3. – P. 602 - 608.
416. Yonkers, K.A., O'Brien P. M., Eriksson E. Premenstrual syndrome // *Lancet*. – 2008. - Apr 5. – Vol.371 (9619). – P. 1200 - 1210.
417. Zahajszky, J. Fluoxetine / J. Zahajszky, J.F. Rosenbaum, G.D. Tollefson // *American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*, 4th ed., American Psychiatric Publishing, Inc, Washington, DC. – 2009. – P. 289.
418. Zamani, M., Neghab N., Torabian S. Therapeutic effect of Vitex agnus castus in patients with premenstrual syndrome // *Acta Medicine Iran*. – 2012. - Vol.50., N 2. - P. 101 - 106.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1

Общий объем работы и дизайн проведенных клинических исследований

Вид исследования	Группы пациенток
<p>Задача 1. Одномоментное эпидемиологическое исследование. Метод исследования: анкетирование по шкале DSM-IV Цель: изучить распространенность ПМС у женщин различных регионов России.</p> 	1500 женщин
<p>Задача 2. Исследование случай-контроль. Метод исследования: анкетирование. Цель: определить возможные факторы риска развития ПМС на основании изучения репродуктивного здоровья и экстрагенитальной патологии.</p> 	1500 женщин
<p>Одномоментное исследование. Цель: изучить возможные факторы риска на основании исследования функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и тиреоидной систем, системы гемостаза, липидного спектра крови, полиморфизмов генов и определить ценность современных методов обследования</p> 	254 пациентки
<p>Исследование случай-контроль. Цель: изучить влияние ПМС на качество жизни у женщин. Метод-анкетирование женщин по шкале MOS SF-36.</p> 	243 пациентки
<p>Рандомизированное клиническое исследование Цель: Изучить эффективность и приемлемость гормонального (микродозированный КОК) и негормонального (фито препарат) методов лечения женщин с ПМС средней и тяжелой степени тяжести.</p>	243 пациентки

<p>Когортное перекрестное исследование. Метод – анкетирование. Цель: изучить целесообразность и эффективность обучающих программ для пациенток, страдающих ПМС.</p> <pre> graph LR A[Студентки с ПМС Прошли обучение] --> B[КЖ не изменено] A --> C[КЖ изменено] D[Студентки с ПМС Не прошли обучение] --> B D --> C </pre>	<p>101 студентка</p>
<p>Одномоментное исследование. Цель: оценить информированность врачей о предменструальном синдроме. Метод – анкетирование по специально разработанной анкете.</p>	<p>340 врачей</p>

Анкета для диагностики предменструального синдрома

ВОЗРАСТ _____ ФИО _____ по желанию _____ Эл.адрес _____ по желанию _____

Пожалуйста, отвечайте на ВСЕ вопросы, а также по 10-бальной шкале оцените интенсивность ПМС (от «0» до «10»): «0» - нет изменений, «10» - проявления очень интенсивные.

1	Отмечали ли у Вас в течение последнего года какие-либо изменения самочувствия в течение 1-2 недель до менструации?	ДА	НЕТ
2	Эти изменения были в течение 1-2-х недель перед менструацией и первых дней менструации?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Эти изменения, как правило, сохранялись в течение всей недели перед менструацией?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Эти изменения с началом менструации уменьшались или практически полностью исчезали?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Эти изменения состояния отсутствовали в течение двух недель после окончания менструации?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Чувствуете ли Вы снижение работоспособности из-за изменения состояния, возникающего перед менструацией?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Бывают ли у Вас боли внизу живота во время менструального кровотечения?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 Какие изменения состояния были у Вас наиболее часто и длительно во время всей недели перед менструацией? Оцените в баллах от 0 до 10 (Обведите или выделите цветом)			
8.1	Депрессивное настроение/ печаль/безысходность 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <i>За сколько дней до менструации</i>	<input type="checkbox"/>	
8.2	Тревожность/внутреннее напряжение/раздражительность/боязливость 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <i>За сколько дней до менструации</i>	<input type="checkbox"/>	
8.3	Колебания настроения/печаль/плаксивость/повышенная чувствительность к критике, отказам/обидчивость 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <i>За сколько дней до менструации</i>	<input type="checkbox"/>	
8.4	Раздражение/ярость/агрессия/споры в семье, с друзьями, коллегами 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <i>За сколько дней до менструации</i>	<input type="checkbox"/>	
8.5	Пониженный интерес к обычным делам (работе, хобби, школе/ пониженный интерес к мужу/ другу/ семье 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <i>За сколько дней до менструации</i>	<input type="checkbox"/>	
8.6	Снижение или затруднение концентрации/ невозможность сосредоточиться 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <i>За сколько дней до менструации</i>	<input type="checkbox"/>	
8.7	Повышенная утомляемость/слабость/отсутствие энергии 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <i>За сколько дней до менструации</i>	<input type="checkbox"/>	
8.8	Изменение аппетита/желание сладкого/соленого 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <i>За сколько дней до менструации</i>	<input type="checkbox"/>	
8.9	Боли в молочных железах/чувствительность при прикосновении к груди/напряжение и чувство тяжести в молочных железах 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <i>За сколько дней до менструации</i>	<input type="checkbox"/>	
8.10	Головные боли/ боли в спине/боли внизу живота 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <i>За сколько дней до менструации</i>	<input type="checkbox"/>	
8.11	Вздутие живота/отеки лица, рук, ног/прибавка веса	<input type="checkbox"/>	

	<i>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</i>	<i>За сколько дней до менструации</i>	
9	Нарушение сна/ сонливость/бессонница/тревожный, прерывистый сон <i>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</i>	<i>За сколько дней до менструации</i>	<input type="checkbox"/>
10	Тошнота/рвота/расстройство пищеварения/ жидкий стул <i>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</i>	<i>За сколько дней до менструации</i>	<input type="checkbox"/>
11	Зуд кожи/кожные проявления <i>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</i>	<i>За сколько дней до менструации</i>	<input type="checkbox"/>
12	Боли в области сердца/ сердцебиение/брадикардия <i>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</i>	<i>За сколько дней до менструации</i>	<input type="checkbox"/>
13	Головокружение <i>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</i>	<i>За сколько дней до менструации</i>	<input type="checkbox"/>
14	Повышение температуры тела/ озноб <i>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</i>	<i>За сколько дней до менструации</i>	<input type="checkbox"/>
15	Затрудненное дыхание/одышка <i>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</i>	<i>За сколько дней до менструации</i>	<input type="checkbox"/>
16	Изменение полового чувства/повышение либидо/снижение <i>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</i>	<i>За сколько дней до менструации</i>	<input type="checkbox"/>
17	Ухудшение зрения <i>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</i>	<i>За сколько дней до менструации</i>	<input type="checkbox"/>
18	Учащенное мочеиспускание/Зуд в мочеиспускательном канале <i>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</i>	<i>За сколько дней до менструации</i>	<input type="checkbox"/>
19	Аллергические проявления <i>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</i>	<i>За сколько дней до менструации</i>	<input type="checkbox"/>
20	Другие проявления (указать какие) <i>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</i>	<i>За сколько дней до менструации</i>	<input type="checkbox"/>
21	Другие проявления (указать какие) <i>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</i>	<i>За сколько дней до менструации</i>	<input type="checkbox"/>

22. Если у Вас есть проявления ПМС, то как давно возникли эти явления впервые?

23. С чем связываете их появление? _____ (Роды, аборты, нервный стресс, инфекционные заболевания, перемена места жительства, частые переезды, другое

24. Эти изменения состояния влияют ОТРИЦАТЕЛЬНО на Вашу жизнь?

1 НЕ ВЛИЯЮТ 2 НЕЗНАЧИТЕЛЬНО 3 НЕСКОЛЬКО 4 ЗНАЧИТЕЛЬНО

25. Как Вы считаете, эти изменения состояния требуют перемены образа жизни, например, изменения рациона питания, ритма труда, отдыха?

УТОЧНИТЕ _____

26. Как Вы думаете, эти изменения состояния требуют назначения Вам какого-либо лечения, напр., медикаментозных средств или растительных препаратов и др.?

ПОДЧЕРКНИТЕ:

1 НЕ ТРЕБУЮТ /2 ЖЕЛАТЕЛЬНО/ 3 МОЖНО ПОЛЕЧИТЬСЯ, ЕСЛИ НАЗНАЧАТ /4 ОБЯЗАТЕЛЬНО НУЖНО

27. Когда-либо при опросе (сборе анамнеза) врач уточнял, как изменяется Ваше состояние в предменструальные дни? 1 НИКОГДА / 2 ИНОГДА /3 ВСЕГДА

28. Если «ДА», это был гинеколог, терапевт, семейный, невропатолог, другой специалист

29 Вы жаловались врачу (гинекологу, терапевту, семейному или другому специалисту) на эти явления? 1 НЕТ /2 ЖАЛОВАЛАСЬ, НЕ АКЦЕНТИРУЯ ВНИМАНИЯ /3 ПОСТОЯННО ЖАЛУЮСЬ

30. Вам назначалось когда-нибудь лечение предменструального синдрома НЕТ / ДА

31. Если «ДА», что принимали: 1 ГОРМОНЫ/ 2 ФИТОПРЕПАРАТЫ/ 3 ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ/4ВИТАМИНЫ/ ДРУГИЕ СРЕДСТВА.

32. Хотите ли Вы, чтобы Вам помогли улучшить Ваше состояние в предменструальные дни? 1 *НЕТ* / 2 *ДА* / 3 *НЕ ВАЖНО* / 4 *НЕ ЗНАЮ*
33. Ваше образование _____ 34. Кем Вы работаете _____
35. Вы учились в целом: 8-9 лет 10-11, 12-13, 14-15, 15-16 лет, более 17 лет
36. Рост 37. Ваш вес 38. Вы житель *ГОРОДА* или *СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ*
39. Наследственные болезни (в семье)
40. Вредные привычки:
 40-1 употребление алкоголя _____, если «*ДА*» _____ сколько раз в месяц
 40-2 курение _____, если «*ДА*», то сколько сигарет в день _____
 40-3 употребление наркотиков *ДА НЕТ ИНОГДА*
41. Перенесенные болезни: (указать какие)
 опорно-двигательного аппарата _____
 щитовидной железы _____
 сердечно-сосудистой системы _____
 органов пищеварения:
 печени _____ желчного пузыря _____ поджелудочной железы _____
 мочевыделительной системы: _____ почек _____ мочевого пузыря _____
ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: _____
42. Перенесенные женские болезни:
 до начала половой жизни _____
 при половой жизни _____
43. Вы состоите в браке: *ДА/ НЕТ* 44. Здоровье мужа
45. Первые менструации с _____ лет; 46. установились *СРАЗУ* или *ЧЕРЕЗ* _____ *ЛЕТ*;
 Менструации *РЕГУЛЯРНЫЕ, НЕРЕГУЛЯРНЫЕ* (задержки на дней, другое (уточните)
-
47. идут по _____ дней, 48 через _____ дней, 49 *СЛАБО, УМЕРЕННО, СИЛЬНО*;
 50. *БЕЗ БОЛИ, С БОЛЬЮ* до, во время-, в _____ день, после менструации; особенности
 51. Предохраняетесь ли от беременности: *ДА, НЕТ*
 52. Каким способом (презерватив, прерванный половой акт, ритмический метод, контрацептивные таблетки, внутриматочная спираль, влагалищное кольцо, другое (уточните) _____
53. Беременности всего: 54. Роды _____ 55. Аборты _____ 56. Выкидыши _____
57. Половая жизнь с _____ лет
58. Как часто Вы занимаетесь физкультурой (спортом)?
 1) Ежедневно 2) 2-3 раза в неделю 3) 1 раз в неделю 4) реже 1 раза в неделю
 5) регулярно не занимаюсь 6) не занимаюсь вообще
59. Как много времени Вы проводите за компьютером?
 1) 1-2-часа в день 2) 2-4- часа 3) 4-6 часов 4) более 6 часов; 5) 2-3 раза в неделю 6) 1 раз в неделю
60. Как часто Вы посещаете театры и кинотеатры
 1) 1 раз в мес. 2) 2-3 раза в 6 мес. 3) 2-3 раза в год 4) почти не посещаю
 2) 5) другое _____
61. Как много Вы читаете художественной литературы?
 1) 1 книга в мес. 2) 2 книги в мес. 3) 1-2 книги в год 4) почти не читаю 5)
 другое _____
62. Оцените Ваше финансовое положение
 1) Выше среднего 2) Среднее 3) Низкое 4) Очень низкое

Дата

НАДЕЕМСЯ, ЧТО ЗАПОЛНЕНИЕ АНКЕТЫ НЕ ОЧЕНЬ ЗАТРУДНИЛО ВАС, и ВЫ ДАЛИ МАКСИМАЛЬНО ПОЛНЫЕ и ТОЧНЫЕ ОТВЕТЫ. В ЭТОМ СЛУЧАЕ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРОСНИКА ПОМОЖЕТ НАМ В РАБОТЕ, НАПРАВЛЕННОЙ НА УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЖЕНЩИН И ИХ ВАШИХ БЛИЗКИХ! Гарантируем КОНФИДЕНЦИАЛЬНОСТЬ полученной информации. БОЛЬШОЕ СПАСИБО!

Критерии включения и исключения в исследование**1. Критерии включения:**

В исследование планируется включение женщин, соответствующих следующим параметрам:

возраст от 16 до 49 лет
продолжительность менструальных циклов 24 - 35 дней в течение последних 12 месяцев
отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии
отсутствие противопоказаний к назначению препаратов исследования

2. Критерии исключения:

прием в течение 6 предыдущих месяцев и в период исследования гормональных контрацептивов, (за исключением группы наблюдения) гормонов гипофиза и их ингибиторов, нейролептиков и антидепрессантов, ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов пролактина
любое психиатрическое лечение;
наличие эндокринных заболеваний (сахарный диабет, гиперпролактинемия (>20 нг/мл), гипо/гипертиреоз, опухоль гипофиза);
хронические заболевания почек, печени, язва желудка в активной стадии, синдром мальабсорбции, гиперсекреция желчных кислот;
заболевания молочных желез, галакторея,
беременность, кормление грудью, желание забеременеть;
предшествующее началу исследования хирургическое лечение;
любое другое лечение ПМС в период набора.

Ежедневный дневник пациентки (ПМС-дневник)

Есть ли у Вас сейчас менструальное кровотечение?	Да	Нет
Жалобы до, во время и после менструального кровотечения	Выраженность симптомов	
Перепады настроения	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Депрессия/Уныние	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Напряжение/Раздражительность	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Беспокойство/Нервозность	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Гнев/Агрессия/Вспыльчивость	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Приступы плаксивости	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Отеки конечностей	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Болезненность/Нагрубание молочных желез	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Боли в молочных железах	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Вздутие живота	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Боли внизу живота	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Генерализованные тупые и острые боли	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Боли в пояснице	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Головная боль	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Усталость	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Повышенный/сниженный аппетит	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Тяга к сладкому/соленому	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Бессонница	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Неблагоприятные явления		
Дополнительное лечение		
Суммарный показатель выраженности симптомов		

Опросник MOS-SF 36 по оценке качества жизни

В опроснике оценивается состояние *за последние 4 недели*. Этот опросник позволяет собрать информацию, которую нельзя получить из анализов крови, результатов ультразвукового или других методов обследования, кроме ВАС. Просим вас ответить на каждый вопрос, даже если Вам кажется, что в настоящее время этот вопрос к Вам не относится. Здесь не может быть правильных или неправильных ответов. **ОЧЕНЬ ВАЖНО!** Для получения более правильной информации, пожалуйста, заполните опросник за 1-10 дней до менструации (II фазу менструального цикла).

1. В целом Вы оценили бы состояние Вашего здоровья как (обведите одну цифру):

ОТЛИЧНОЕ	1
ОЧЕНЬ ХОРОШЕЕ	2
ХОРОШЕЕ	3
ПОСРЕДСТВЕННОЕ	4
ПЛОХОЕ	5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад (обведите одну цифру).

ЗНАЧИТЕЛЬНО ЛУЧШЕ, ЧЕМ ГОД НАЗАД	1
НЕСКОЛЬКО ЛУЧШЕ, ЧЕМ ГОД НАЗАД	2
ПРИМЕРНО ТАКОЕ ЖЕ, КАК ГОД НАЗАД	3
НЕСКОЛЬКО ХУЖЕ, ЧЕМ ГОД НАЗАД	4
ГОРАЗДО ХУЖЕ, ЧЕМ ГОД НАЗАД	5

3. Следующие вопросы касаются **ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК**, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. **ОГРАНИЧИВАЕТ** ли ВАС состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если «ДА», то в какой степени?

Вид физической нагрузки	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
а. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятия силовыми видами спорта	1	2	3
б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы, ягоды	1	2	3
в. Поднять и нести сумку с продуктами	1	2	3
г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
д. Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
ж. Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
з. Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
и. Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
к. Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше **ФИЗИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ** вызывало затруднения в выполнении Вашей работы или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего: (обведите одну цифру в каждой строке)

	ДА	НЕТ
а. Пришлось сократить <u>количество времени</u> , затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
б. <u>Выполнили меньше</u> , чем хотели	1	2
г. Вы были ограничены в выполнении какого-либо <u>определенного вида работы</u> или другой деятельности	1	2
в. Были <u>трудности</u> при выполнении <u>своей работы</u> или других дел	1	2

(например, они потребовали дополнительных усилий)		
---	--	--

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ (например, подавленность или беспокойство) вызывало затруднения в выполнении Вашей работы или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего: (обведите одну цифру в каждой строке)

	ДА	НЕТ
а. Пришлось сократить <u>количество времени</u> , затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
б. <u>Выполнили меньше</u> , чем хотели	1	2
г. Выполняли свою работу ли другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2
в. Были <u>трудности</u> при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

Насколько Ваше ФИЗИЧЕСКОЕ и ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ состояние в течение последних 4-х недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями или коллективом? обведите одну цифру)

СОВСЕМ НЕ МЕШАЛО	1
НЕМНОГО	2
УМЕРЕННО	3
СИЛЬНО	4
ОЧЕНЬ СИЛЬНО	5

6. Насколько сильную ФИЗИЧЕСКУЮ БОЛЬ испытывали Вы за последние 4 недели? (обведите одну цифру)

СОВСЕМ НЕ ИСПЫТЫВАЛА	1
ОЧЕНЬ СЛАБУЮ	2
СЛАБУЮ	3
УМЕРЕННУЮ	4
СИЛЬНУЮ	5
ОЧЕНЬ СИЛЬНУЮ	6

7. В какой степени боль в течение последних 4-х недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома и по дому)(обведите одну цифру)

СОВСЕМ НЕ МЕШАЛА	1
НЕМНОГО	2
УМЕРЕННО	3
СИЛЬНО	4
ОЧЕНЬ СИЛЬНО	5

8. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. Как часто в течение последних 4-х недель ... (обведите одну цифру в каждой строке)

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
а. Вы чувствовали себя бодрой?	1	2	3	4	5	6
б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
в. Вы чувствовали себя такой подавленной, что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
г. Вы чувствовали себя спокойной и умиротворенной?	1	2	3	4	5	6
д. Вы чувствовали себя полной сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
е. Вы чувствовали себя упавшей духом и печальной?	1	2	3	4	5	6
ж. Вы чувствовали себя измученной?	1	2	3	4	5	6
з. Вы чувствовали себя счастливой?	1	2	3	4	5	6
и. Вы чувствовали себя уставшей?	1	2	3	4	5	6

9. Как часто за последние 4 недели Ваше ФИЗИЧЕСКОЕ и ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ состояние мешало Вам общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т.п.?) (обведите одну цифру)

ВСЕ ВРЕМЯ	1
БОЛЬШУЮ ЧАСТЬ ВРЕМЕНИ	2
ИНОГДА	3
РЕДКО	4
НИ РАЗУ	5

10. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляется по отношению к ВАМ КАЖДОЕ из ниже перечисленных утверждений? (обведите одну цифру в каждой строке)

	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
а. Мне кажется, что я более склонна к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Программа обучающего семинара

1. Анатомия и физиология женской репродуктивной системы.
2. Физиология менструального цикла.
3. ПМС, определение, влияние на психологическое и физическое состояние женщины
4. Распространенность ПМС, симптомы ПМС их влияние на жизнь женщины и социальные отношения
5. Возможные причины ПМС
6. Стресс и ПМС
7. Рекомендации по ведению дневников самоконтроля по оценке симптомов ПМС
8. Диета при ПМС и рекомендации по питанию
9. Роль занятий спортом в коррекции тяжести ПМС и стресса, рекомендации.
10. Ответы на вопросы

Длительность семинара - 90 минут.

Диагностика и лечение предменструального синдрома в практике акушера-гинеколога

Просьба ответить на все вопросы.

1	ФИО и эл. адрес (по желанию).....	Дата опроса.....
2	Учреждение, в котором проводился опрос:	
3	Я работаю в ... Городе Пригороде Сельской местности	Город, область (укажите)
4	Я работаю в научном учреждении В учебном заведении В поликлинике В женской консультации В больнице В санатории Другом медицинском учреждении (Укажите, подчеркните).....	
5	Мой возраст.....лет Мой пол: Муж Жен	6 Стаж по профессии.....лет
ДИАГНОСТИКА ПМС		
7	Как часто Вы выставляете диагноз ПМС на приеме?	Никогда 1 Крайне редко (1-3 раза в год) 2 Редко (1-3 раза в месяц) 3 Часто (1-3 раза в неделю) 4
8	Если диагноз ПМС Вы устанавливаете редко, то ПРИЧИНА этого	Недостаточная информированность 1 Недостаточно времени на приеме 2 Отсутствие жалоб со стороны пациенток 3 Другое (уточните) 4
9	Как часто к Вам обращаются женщины с жалобами на изменение состояния во II фазу менструального цикла?	Никогда 1 Крайне редко (1-3 раза в год) 2 Редко (1-3 раза в месяц) 3 Часто (1-3 раза в неделю) 4 На каждом приеме 5
10	Как часто к Вам обращаются женщины с установленным диагнозом ПМС?	Никогда 1 Крайне редко (1-3 раза в год) 2 Редко (1-3 раза в месяц) 3 Часто (1-3 раза в неделю) 4 На каждом приеме 5
10	Вы занимаетесь активно выявлением ПМС у Ваших пациенток путем опроса?	Нет 1 Очень редко 2 Редко 3 Почти всегда уточняю наличие симптомов 4 ПМС 5 Постоянно выявляю
11	Врач какой специальности должен лечить пациенток с ПМС?	Терапевт и Акушер-гинеколог Невропатолог Психиатр Семейный доктор Другой специалист (уточните)
Информированность о ПМС		
O	Частота. ПМС страдает примерно (% женщин)	20% 50% 70% 90% 100% не уверен
P	Из них ПМС средней тяжести и тяжелыми формами страдает до% женщин	1% 5% 10% 30% т 50% 70% 90% не уверен
Q	Теряют трудоспособность в связи с ПМС (во II фазу м.ц.) до% женщин	1% 5% 7% 10% 20% 30% 40% 50% не уверен

R	По Вашему мнению, выявлять наличие ПМС у Ваших пациенток НУЖНО?	ДА, нужно НЕТ, не нужно НЕ УВЕРЕН(а) НЕ ЗНАЮ НЕ ОБЯЗАТЕЛЬНО	1 2 3 4 5
S	Выявлять ПМС у пациенток следует АКТИВНО или реагировать только при НАЛИЧИИ жалоб?	1 Активно расспрашивать 2 Только реагировать при предъявлении жалоб 3 Не обращать внимания на ПМС	
T	По Вашему мнению, при выявлении ПМС следует назначать лечение?	1. ДА, всегда 2 НЕТ, не нужно 3. НЕ ВСЕГДА 4 НУЖНО (уточните в каких случаях)	
U	При выявлении ПМС у Ваших пациенток, Вы проводите с ними беседу о коррекции режима, диеты, физкультуре?	1 ДА 2 НЕТ 3 НЕ ВСЕГДА 4 КРАЙНЕ РЕДКО (уточните)	
V	Вы считаете свои знания, информированность о ПМС достаточными?	ДА НЕТ	
W	Вы считаете, что Ваши знания о ПМС соответствуют оценке.....	6 7 8 9 10 (6 - наихудший балл, 10 – наилучший)	
X	Вам нужна дополнительная информация о диагностике, лечении ПМС	ДА НЕТ	
Y	Если да, то в каком виде Вы хотите ее получить?	1 Лекция на конгрессе (конференции) 2 Семинар на рабочем месте 3 Буклеты, брошюры 4 Информационное письмо 5 Другое (уточнить).....	
Лечение ПМС и предпочтения			
Z	Что является для Вас главным в выборе лечебного препарата?	Эффективность Безопасность Стоимость Страна-производитель Удобство применения Другие показатели (уточнить)	1 2 3 4 5 6
A A	При назначении ЛЕЧЕНИЯ Вы отдаете предпочтение назначению	1 Диеты 2 Изменению режима труда и отдыха 3 Занятиям спортом 4 Растительным препаратам 5 Гормональным препаратам 6 Витаминам и микроэлементам 7 Другим методам (уточните).....	
A B	Чем Вы руководствуетесь при выборе метода лечения ПМС?	1 Возрастом пациентки 2 Необходимостью контрацепции 3 Ведущими симптомами ПМС 4 Не знаю 5 Другое (уточнить).....	
A C	Почему Вы отдадите предпочтение указанной терапии?	1 Удобство применения 2 Безопасность 3 Стоимость 4 Эффективность 5 Доступность 6 Рекомендации производителя 7 По рекомендации применявших ранее данные препараты 8 Другие причины (укажите).....	
Качество жизни и ПМС			
A D	ПМС у <i>пациенток</i> влияет на <i>их собственное</i> КЖ?	1 Да 2 Очень влияет 3 Нет 4 Не знаю 5 Не уверена	

А Е	ПМС у <i>врача</i> влияет на КЖ самого <i>врача</i> ?	1 Да 2 Очень влияет 3 Нет 4 Не знаю 5 Не уверена
А F	ПМС у <i>врача</i> влияет на КЖ и здоровье его <i>пациентов</i> ?	1 Да 2 Очень влияет 3 Нет 4 Не знаю 5 Не уверена
А G	Лучшая информированность лечащего врача окажет положительное влияние на КЖ пациенток?	1 Да 2 Очень влияет 3 Нет 4 Не знаю 5 Не уверена

Благодарим Вас за участие в анкетировании и надеемся, что Ваши ответы и рекомендации помогут улучшить качество медицинской помощи и здоровье Ваших пациентов.

СМПН - опросник

**Приведенные ниже вопросы относятся к тому, как Вы себя чувствовали или вели себя сегодня (или к тому, как Вы себя чувствовали или вели себя в течение недели)
Пожалуйста, отвечайте на все вопросы, ставя крестик в графах ДА или НЕТ**

		ДА	НЕТ
1	Считаете ли Вы, что избегали некоторых своих общественных обязанностей?		
2	Прибавили ли Вы в весе 5 и более фунтов за последнюю неделю?		
3	Является ли Ваша координация настолько плохой, что Вы не можете пользоваться кухонной посудой, садовым инвентарем или не можете водить машину?		
4	Чувствуете ли вы себя более сердитой, чем обычно?		
5	Избегаете ли вы семейных обязанностей и предпочитаете ли находиться в одиночестве?		
6	Сомневаетесь ли Вы в своих решениях или ощущаете, что Вы склонны к необдуманным решениям?		
7	Чувствуете ли Вы себя более раздражительной, чем обычно?		
8	Снизилась ли эффективность Вашей деятельности?		
9	Чувствуете ли Вы напряжение и беспокойство?		
10	Ощущали ли Вы заметное изменение в своем сексуальном влечении или сексуальном желании в течение последней недели?		
11	Вызывают ли имеющиеся у Вас физические симптомы такую боль и дискомфорт, что Вы не способны работать?		
12	Не прекратили ли Вы на днях ранее запланированную общественную деятельность?		
13	Не чувствуете ли Вы себя так, как будто вы вообще не способны расслабиться?		
14	Чувствуете ли Вы себя в тупике?		
15	Страдаете ли вы от болезненности или напряжения молочных желез?		
16	Чувствуете ли Вы повышенное влечение к специфическим видам пищи (например, страстное желание конфет, шоколада и т.д.)?		
17	Кричите ли Вы на членов семьи (друзей, коллег) больше, чем обычно? Вспыльчивы ли Вы?		
18	Чувствуете ли Вы печаль, уныние, отчаяние в течение большей части времени?		
19	Ощущаете ли Вы желание плакать?		
20	Есть ли у Вас трудности с выполнением повседневных домашних обязанностей/обычных обязанностей на работе?		
21	Произошло ли на прошлой неделе заметное изменение Вашего сексуального влечения с определенным изменением Вашего сексуального поведения?		
22	Находите ли Вы себя более забывчивой, чем обычно, или не способной сконцентрировать внимание?		
23	Происходит ли с Вами больше «неприятностей» во время выполнения повседневной домашней работы/профессиональных обязанностей (порезы пальцев, разбитая посуда и т.д.)?		
24	Отмечали ли Вы заметное набухание молочных желез, и/или отек лодыжек, и/или вздутие живота?		
25	Изменяется ли Ваше настроение внезапно, без особой причины?		

26	Легко ли Вы отвлекаетесь?		
27	Считаете ли Вы, что Ваше беспокойное поведение заметно окружающим?		
28	Являетесь ли Вы более неловкой, чем обычно?		
29	Являетесь ли Вы явно негативно и враждебно настроенной по отношению к другим лицам?		
30	Являетесь ли Вы настолько утомленной, что это нарушает Ваш обычный уровень активности?		
31	Есть ли у Вас тенденция есть больше обычного или в случайные нерегулярные часы?		
32	Легче ли Вы утомляетесь, чем обычно?		
33	Изменился ли Ваш почерк (стал менее аккуратным, чем обычно)?		
34	Чувствуете ли Вы себя нервной или огорченной?		
35	Чувствуете ли Вы уныние или подавленность?		
36	Прекратили ли Вы звонить своим лучшим друзьям или навещать их?		
ИТОГО			

Федеральные округа (справочный материал)

<p>Население Российской Федерации по данным Всероссийской переписи населения 2010 года составляет 142 857 тыс. человек. В стране на момент проведения переписи насчитывалось 2386 городов и поселков городского типа с населением 105 314 тыс. человек и 153 тыс. сельских населенных пунктов, в которых проживали 37 543 тыс. человек. Средний показатель плотности населения по России составляет 8,3 чел/км². В Российскую Федерацию входит 83 субъекта Российской Федерации в составе 8 федеральных округов.</p> <p>Размещение населения по территории страны, во многом зависящее от природно-климатических условий проживания, характеризуется высокой плотностью населения в Центральном, Южном, Северо-Кавказском и Приволжском федеральных округах [50].</p>	
ЦФО	<p>Население 38427,6 тыс. человек. Плотность населения 59,1 чел/ км². Место субъекта по численности населения – 1.</p> <p>ЦФО принадлежит первенство по основным фондам экономики (1/4), сельскохозяйственному (1/4) и промышленному (1/5) производству, научно-техническому потенциалу (1/2). Лидирующими отраслями промышленности Центрального ФО является машиностроение и металлообработка. На долю ЦФО приходится практически третья часть выпускаемой в РФ продукции машиностроения и легкой промышленности, четвертая часть – химической промышленности, пятая часть – черной металлургии и основных отраслей его индустриальной специализации [68].</p>
СЗФО	<p>Население – 13616,1 тыс. человек. Плотность населения 8,1 чел/ км². Место субъекта по численности населения – 5.</p> <p>Ключевыми составляющими развития Северо-Западного экономического региона являются высокотехнологичные отрасли промышленности: автомобилестроение, судостроение, приборостроение и электротехника, химические предприятия, деревообработка, пищевая промышленность и ВПК. Значительная роль в развитии экономики округа принадлежит промышленному производству: металлообработке и машиностроению, пищевой и целлюлозно-бумажной промышленности, черной и цветной металлургии, а также топливной промышленности. На использовании отходов деревообработки активно развивается химическая промышленность. Традиционно широко развита рыбная промышленность [72].</p>
ПФО	<p>Население – 29899,6 тыс. человек. Плотность населения 28,8 чел/ км². Место субъекта по численности населения – 2.</p> <p>ПФО - регион с развитым сельским хозяйством, при этом объемы производимой сельхозпродукции достигают 27%. Другим ключевым звеном развития ПФО являются большие запасы минеральных ресурсов, выраженные главным образом наличием углеводородного сырья. В экономике региона наибольший удельный вес составляют добыча и переработка нефти и газа, в промышленности ведущую роль играют машиностроение и топливно-энергетический комплекс, легкая и химическая промышленность. На территории Приволжского ФО действуют судостроительные, дизелестроительные и станкостроительные предприятия, большое количество предприятий военно-промышленного комплекса.</p>

УФО	<p>Население 12 197 544 человек. Распределение населения в регионе является не равномерным. Средняя плотность населения 6,6 чел/км², в Свердловской области- 22,1 чел/км², в Челябинской – 39,3 чел/км². Место субъекта по численности населения – 6.</p> <p>В УФО производится около 10% всей машиностроительной продукции страны. Развиты топливно-энергетический комплекс, черная и цветная металлургия, производство металлопроката; химическая, электротехническая промышленность, стройиндустрия, выплавка чугуна, стали, производство меди, никеля, цинка; легкая, пищевая промышленность и сельское хозяйство. В УФО сконцентрировано до 75% переработки хромитов [68, 83].</p>
СФО	<p>Население 19256,4 тыс. человек. Средняя плотность населения 3,7 чел/км², наибольшая в Кемеровской области – 28,8 чел/км². Место субъекта по численности населения – 3 [57].</p> <p>Ведущей отраслью экономики Сибири является промышленность, доля которой в общем объеме промышленного производства РФ составляет 12,4%.</p> <p>Ведущими отраслями промышленности Сибирского округа являются цветная и черная металлургия; машиностроение и металлообработка; химическая и нефтехимическая, атомная, топливная, угольная лесная и деревообрабатывающая промышленность; производство строительных материалов, электроэнергетика, пищевая, мукомольная, легкая промышленность. На долю промышленности в 2011 году пришлось 40,9% валовой добавленной стоимости. Основными источниками загрязнения атмосферы являются автомобильный транспорт, предприятия теплоэнергетики, отопительные котельные жилищно-коммунального комплекса и промышленные предприятия, удельные нормативы выбросов которых существенно превышают европейские нормы</p> <p>В ряде городов и промышленных районов Сибири ПДК вредных веществ (оксида азота, формальдегида, фенолов, бенз(а)пирена превышает нормативы в несколько раз. Основная причина этого состоит главным образом в несоответствии масштабов техногенного воздействия на природную среду и мер по ее сохранению, недостаточности мер по восстановлению и охране окружающей среды, что обусловлено непрерывным нарастанием площадей и объемов добычи нефти и газа, использовании старых технологий, наличии опасных ядерно-химических объектов [58]</p>
ДВФО	<p>По данным Всероссийской переписи населения 2010 года в Дальневосточном ФО проживало 6 293,2 тыс. человек, что составляет менее 5% от всего населения РФ. Средняя плотность населения 1,0 чел/км². Место субъекта по численности населения – 8.</p> <p>Ведущими отраслями экономики Дальнего Востока являются угольная, горнорудная, рыбная и лесная промышленность, судостроение и цветная металлургия. В настоящее время экономическая ситуация в Дальневосточном федеральном округе достаточно сложная: многие важные промышленные отрасли находятся в критическом состоянии.</p>

Уровень жизни и финансовое положение женщин с ПМС

Уровень жизни	ЦФО С		СЗФО Z		ПФО Р		УФО U		СФО S		ДФФО D		Всего V	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Всего	317		95		199		120		170		38		939	
Высокий	20	6,3	4	4,2	6	3,0	3	2,5	11	6,5	3	7,9	47	5,2
Средний	229	72,2	66	69,5	141	70,9	83	69,2	120	70,6	22	57,9	661	69,8
Низкий	63	19,9	23	24,2	49	24,6	32	26,7	36	21,2	12	31,6	215	23,3
Очень низкий	5	1,6	2	2,1	3	1,5	2	1,7	3	1,8	1	2,6	16	1,7

Примечание: статистически значимых различий не выявлено.

Уровень жизни и финансовое положение женщин без ПМС

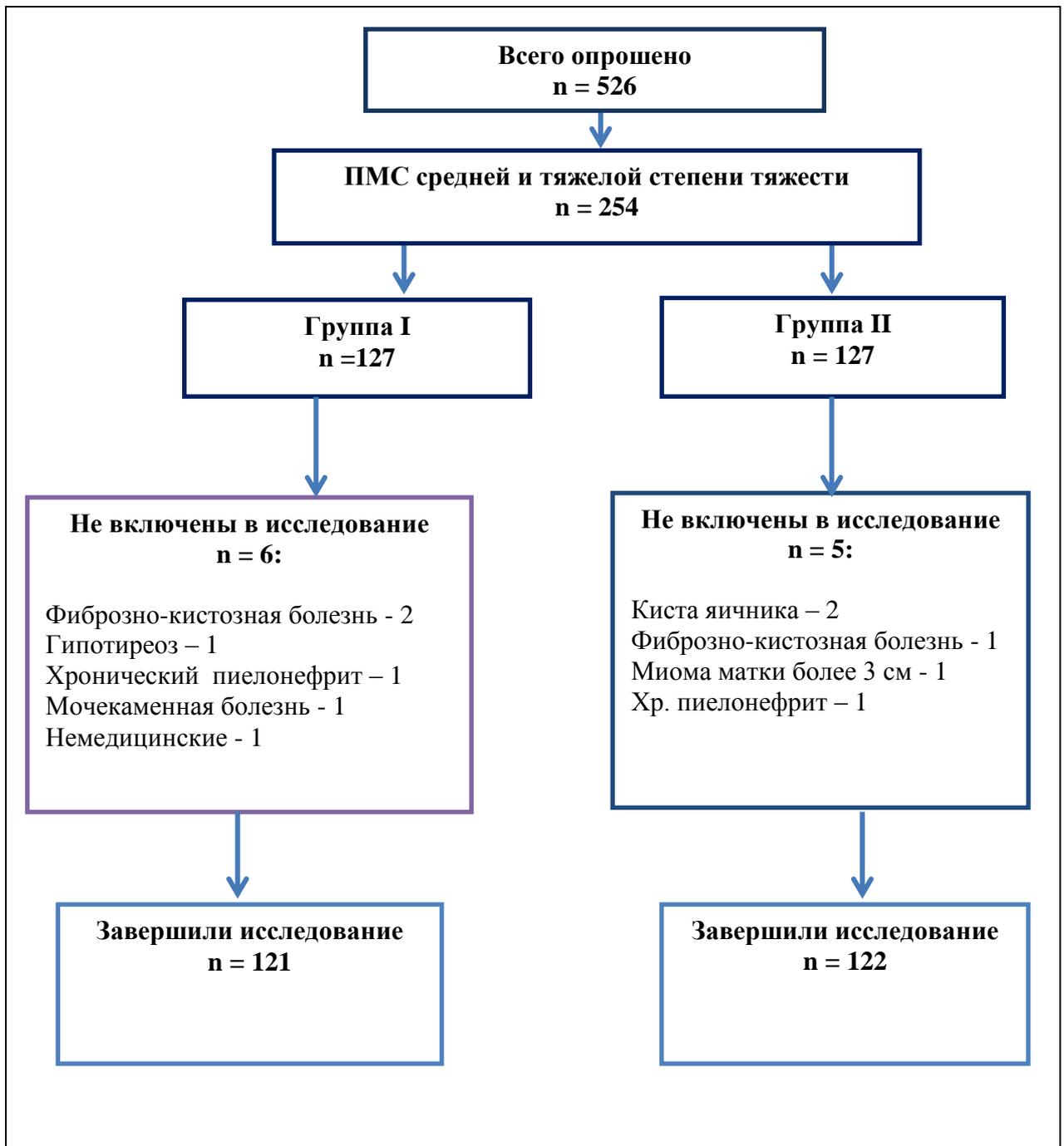
Уровень жизни	ЦФО С		СЗФО Z		ПФО Р		УФО U		СФО S		ДФФО D		Всего V	
	168													
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Высокий	8	4,9	2	3,1	6	3,5	2	6,5	6	8,7	2	5	27	4,7
Средний	114	68,1	50	65,6	119	67,4	17	58,1	43	60,9	25	59,4	368	64,6
Низкий	43	25,6	23	30,5	49	27,9	9	29	18	26,1	15	34,7	157	29,1
Очень низкий	2	0,8	1	0,8	2	1,2	2	6,5	3	4,3	0		10	0,8

Тяжесть ПМС у женщин раннего и позднего репродуктивного возраста (n=939)

Округа	ЦФО С		СЗФО Z		ПФО Р		УФО U		СФО S		ДФФО D		Всего V	
Женщины раннего репродуктивного возраста														
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Всего	201		64		121		71		103		28		588	62,6**
1-3 балла	55	27,4* >P,	19	29,7* >P	21	17,4	37	52,1* C,Z,P, S,D,V	34	33,0 >P,D	4	14,3	170	28,9**
4-6 баллов	103	51,2* >Z,U,S,V	23	35,9*	67	55,4* S,P,U,V	19	26,8	36	35,0	17	60,7* Z,U,S	265	45,1**
7-10 баллов	43	21,4	22	34,4	33	27,3	15	21,1	33	32,0	7	25,0	153	26,0**
Женщины позднего репродуктивного возраста														
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Всего	116		31		78		49		67		10		351	37,4**
1-3 балла	20	17,2	8	25,8	19	24,4	8	16,3	15	22,4	2	20,0	72	20,5**
4-6 балла	33	28,4	8	25,8	26	33,3	13	26,5	15	22,4	2	20,0	97	27,6**
7-10 баллов	63	54,3	15	48,4	33	42,3	28	57,1	37	55,2	6	60,0	182	51,9**

Примечание: * - $p < 0,05$ – различия в соответствующих возрастных группах

** - $p < 0,05$ – различия между возрастными группами

Распределение по группам пациенток, получавших лечение

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С ПРЕДМЕСТРУАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Консультирование

Комплексное обследование: клинические и специальные методы
Консультация у профильных специалистов
Исключение органической и психо-соматической патологии
Предположительный диагноз - ПМС

Заполнение ПМС-дневников пациентками - 2 месяца

Анализ ПМС-дневников врачом
Оценка результатов обследования
Установление диагноза «ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ»
Определение степени тяжести ПМС

Дифференцированное назначение терапии в зависимости от тяжести ПМС и его основных клинических проявлений

ЛЕГКАЯ

СРЕДНЯЯ

ТЯЖЕЛАЯ

Обучающие программы,
тренинги, школы
для пациентов

Клиническая картина
с преобладанием
психо-эмоциональных
нарушений

Клиническая картина
с преобладанием
обменно-эндокринных
нарушений

При отсутствии
эффекта

Микродозированный
КОК
(ДЖЕС)

Фитопрепарат
(Циклодинон)

Оценка эффективности лечения
Диспансерное наблюдение, длительность наблюдения – 6 месяцев

При отсутствии эффекта в процессе диспансерного наблюдения:

Молекулярно-генетическое обследование:
при выявлении полиморфизмов генов *GTSP1*, *DRD4* –
Обследование у психоневролога