**Дисменорея. Этиопатогенез, дифференциальная диагностика и терапия в практике современного акушера–гинеколога**

Джобава Э.М., Мандрыкина Ж.А., Логинова К.Б., Доброхотова Ю.Э.

Согласно международной классификации, нарушение менструального цикла, проявляющееся в болезненных менструациях, обозначается как «дисменорея». В переводе с греческого языка это дословно означает «затрудненное менструальное истечение». В отечественной литературе нередко и до настоящего времени используются синонимы «альгодисменорея», или «альгоменорея», которые являются устаревшими.

Дисменорея – это циклический патологический процесс, проявляющийся болями в низу живота в дни менструации, сопровождающийся комплексом вегетативных, обменно–эндокринных, эмоционально–психических симптомов. Первичная дисменорея – это патологический, циклически повторяющийся синдром, характеризующийся болезненностью в гипогастральных отделах во время менструации при отсутствии патологических изменений со стороны половых органов. Болевой синдром сопровождается развитием вегетативных и вегетативно–сосудистых реакций в виде тошноты, отрыжки, икоты, рвоты, озноба, ощущения жара, потливости, гипертермии, сухости во рту, головной боли, частых мочеиспусканий, вздутия живота, диареи, обморочных состояний и др. Могут возникать эмоционально–психические нарушения: раздражительность, анорексия, депрессия, сонливость, бессонница, булимия, непереносимость запахов, извращение вкуса и др. Сильная боль способствует развитию астенического состояния, снижает память и работоспособность. Иногда ведущим симптомом может быть одна из перечисленных жалоб, которая больную беспокоит больше, чем боль [1, 2].

Дисменорея является одной из значимых проблем не только с медицинской, но и с социальной точки зрения: болевой синдром – частая причина временного снижения трудоспособности в женской популяции. По данным разных авторов, дисменорея встречается у 8–80% менструирующих женщин. Столь большой разброс обусловлен разной оценкой боли: в ряде статистических исследований к дисменорее относят только те случаи боли, когда она снижает нормальный уровень активности женщины и требует врачебного вмешательства. Частота и структура дисменореи зависят от возраста. Среди подростков от 10 до 20 лет первичная дисменорея встречается, по разным данным, с частотой 43–90%, причем частота повышается с гинекологическим возрастом и достигает пика на 5 году после менархе. Менструальная боль обычно сохраняется в возрасте 20–24 лет, а исчезает после родов либо постепенно уменьшается с течением времени у женщин старше 25 лет. В репродуктивном возрасте дисменорея чаще является результатом приобретенных заболеваний органов малого таза и встречается практически у каждой третьей женщины.

Дисменорея подразделяется на первичную (I) (спазматическая функциональная) и вторичную (II) (органическая)

К первичной дисменорее относят тазовую боль, возникающую во время менструации в отсутствие патологии органов малого таза. В противоположность этому при вторичной дисменорее боли являются следствием каких–либо заболеваний органов малого таза. Возможными причинами вторичной дисменореи могут оказаться: наружный генитальный эндометриоз, воспалительные заболевания внутренних половых органов, кисты яичников, внутриматочная контрацепция, пороки развития матки и влагалища, стеноз шейки матки, миома матки, полипы эндометрия или эндоцервикса, аденомиоз, варикоз тазовых вен.

Хорошо известно, что это самая частая причина пропусков занятий школьницами и временной нетрудоспособности молодых нерожавших женщин.

Первичная дисменорея является сравнительно частым нарушением менструальной функции у подростков и молодых женщин [3]. У некоторых женщин боли и психосоматические реакции во время менструации выражены настолько сильно, что приводят к полной потере трудоспособности от нескольких часов до 1–5 дней [4]. Тяжесть течения дисменореи зависит от социального положения, характера и условий труда. Среди женщин, занимающихся физическим трудом и спортсменок, частота и интенсивность дисменореи выше, чем в общей популяции. Немаловажную роль играет наследственность: у 30% больных матери страдали дисменореей. Некоторые исследователи отмечают, что возникновению дисменореи предшествуют различные неблагоприятные воздействия внешней среды на организм женщины (переохлаждение, перегревание, инфекционные заболевания) и стрессовые ситуации (физические и психические травмы, умственные и физические перегрузки и др.). Все перечисленное вынуждает рассматривать дисменорею не только как медицинскую, но и как серьезную социальную проблему [3, 5, 6].

Обычно заболевание развивается через 1, 5–2 года после менархе, когда появляются первые овуляторные циклы. Эта закономерность указывает на возможную роль овуляции в развитии заболевания.

Боли, как правило, возникают в первые 4 ч от начала менструации и продолжаются 24–48 ч. Реже боль появляется за 1–2 дня до менструации и длится до 4 дней после ее начала. Боль носит схваткообразный характер, но может быть ноющей, распирающей, иррадиировать в спину, вдоль внутренних поверхностей бедер, в прямую кишку [7].

По степени тяжести выделяют следующие формы заболевания: легкую, умеренно выраженную, тяжелую. Менструальная боль считается легкой, если присутствует только в первый день менструации, не имеет сопутствующих системных проявлений и не нарушает обычную активность женщины. Умеренно выраженная дисменорея наблюдается в течение первых 2–3 дней менструации и часто сочетается с системными жалобами. Болевой синдром нарушает привычный образ жизни пациентки, но редко является причиной потери трудоспособности или отказа от учебы. При тяжелой дисменорее интенсивные боли развиваются до начала менструации и продолжаются от 2 до 7 дней. Болевой синдром существенно влияет на качество жизни пациентки, приводя к снижению и потере трудоспособности.

Этиология тяжелой тазовой боли в отсутствие органического субстрата оставалась загадкой вплоть до второй половины XX века. Гиппократ считал, что первичная дисменорея связана с обструкцией цервикального канала и нарушением оттока менструальной крови. Эта теория просуществовала века, и только в прошлом столетии было установлено, что ни расширение шеечного канала, ни кюретаж полости матки не приводят к облегчению менструальных болей. До открытия простагландинов болезненные менструации связывали с психосоматическими нарушениями, что отчасти обусловлено частым развитием при циклическом болевом синдроме депрессивных или тревожных состояний [9].

В 1950–х годах была предложена концепция о дисменорее как результате изменения активности процесса отторжения эндометрия. Отражением данной активности являются некоторые вещества, выделяемые менструальным эндометрием в кровоток. Вскоре были выделены и идентифицированы простагландины Е2 и F2a. Высокий уровень этих веществ в менструальной крови, эндометрии, миометрии и системном кровотоке либо же увеличение соотношения ПГF2a/ПГЕ2 обнаруживаются у женщин с дисменореей. Вместе с лейкотриенами простагландины относятся к классу эйкосаноидов и являются производными арахидоновой кислоты. Простагландины известны как мощные стимуляторы сократительной деятельности миометрия. ПГF2a обладает при этом свойствами вазоконстриктора, а ПГЕ2 – вазодилататора. При высоком уровне простагландинов увеличивается сократительная активность матки, а изменение соотношения их фракций приводит к сосудистому спазму и локальной ишемии. В итоге возникает гипоксия клеток, накопление биологически активных веществ, сенсибилизация нервных окончаний к действию брадикининов и других медиаторов воспаления, боль. У пациенток с дисменореей внутриматочное давление, амплитуда и частота маточных сокращений в 2–2, 5 раза превышают соответствующие показатели здоровых женщин [10]. Простагландины и лейкотриены сами не способны вызывать болевой импульс, но они потенцируют эффекты истинных медиаторов боли. Таким образом, боль при дисменорее имеет двоякое происхождение: она возникает в результате маточных сокращений и вторичной ишемии, а также в результате повышения чувствительности тканей к медиаторам боли. Гиперпродукция простагландинов вызывает помимо болезненных менструаций ряд других симптомов, в частности, головные боли, нарушение моторики желудочно–кишечного тракта. Патогенетически тяжесть дисменореи коррелирует с продолжительностью и обильностью менструаций. Основа этой взаимосвязи лежит в особенностях действия простагландинов на регуляцию менструальной кровопотери. Механизмы взаимосвязи менструации, продукции простагландинов и тазовой боли до конца не ясны. Очевидно, что синтез простагландинов зависит от содержания в эндометрии эстрадиола и прогестерона, а также от их соотношения. В эксперименте показано, что максимальный уровень секреции ПГF2a наблюдается в присутствии эстрадиола в количестве 0, 3 нг/мл и прогестерона – 10 нг/мл. Увеличение содержания гормонов или изменение их соотношения, равно как и моновоздействие каждого стероида, не позволяют достичь максимального уровня секреции ПГ. Установлено также, что снижение синтеза прогестерона желтым телом приводит к разрушению лизосом эндометриальных клеток и высвобождению фосфолипазы А2 [12, 13]. Этот фермент конвертирует жирные кислоты в арахидоновую кислоту, которая одновременно является предшественницей простагландинов (синтез опосредован циклооксигеназой) и лейкотриенов (синтез опосредован 5–липоксигеназой). Таким образом, очевидно, что высокая концентрация прогестерона в нормальном менструальном цикле является одним из факторов, препятствующих гиперпродукции простагландинов и формированию дисменореи.

Важную этиологическую роль в гиперактивности миометрия играет гормон задней доли гипофиза – вазопрессин. Ряд исследований свидетельствует об увеличении уровня вазопрессина в перименструальный период у женщин с дисменореей. Нарушение соотношения окситоцин/вазопрессин может привести к дисритмии маточных сокращений. Единичные работы описывают благоприятный эффект короткодействующих антагонистов вазопрессина на выраженность болевого синдрома при дисменорее. Наконец, в последнее время появляются публикации, в которых дисменорея рассматривается как проявление дисморфизма соединительной ткани, часто связанного с врожденным или приобретенным дефицитом внутриклеточного магния [14, 15].

Помимо местного фактора высокой сократительной активности миометрия, в генезе боли при дисменорее, как и при любом болевом синдроме, важное значение имеет дисфункция спинальных нейронов и снижение порога болевой чувствительности в результате ослабления тормозных влияний антиноцептивной системы. Повышенная болевая чувствительность может быть обусловлена наследственно, но и длительное существование боли часто само приводит к вторичной декомпенсации антиноцецептивной системы.

У больных с дисменореей наблюдаются нарушения эндокринных и психовегетативных функций, реализующихся структурами лимбико–ретикулярного комплекса. В их основе лежат реакции, связанные с активацией адренергической системы либо с изменением метаболизма серотонина. В свою очередь причиной аномального функционирования адренергических или серотонинергических структур принято считать недостаточность синтеза или рецепции эндорфинов.

Адренергические реакции проявляются в виде головной боли по типу мигрени, тошноты, повышения температуры тела с ознобом, чувства жара, потливости, появления красных пятен на коже груди и шеи, боли в области сердца, тахиаритмии, слабости, головокружения, нарушения работы кишечника, учащенного мочеиспускания. Характерны бледность кожных покровов, акроцианоз, расширение зрачков. Встречаются типичные симпато–адреналовые кризы. Изменения настроения выражаются в повышенной тревожности, навязчивых страхах. Возможно развитие депрессии [16].

Нарушение метаболизма серотонина приводит к усилению нисходящих парасимпатических влияний и иному типу реакции на боль. Приступы болей сопровождаются рвотой, повышением слюноотделения, брадикардией, зябкостью, бледностью кожных покровов, чувством нехватки воздуха. Возможны судороги и обмороки, особенно в душных помещениях. Отмечаются понижение температуры тела и артериального давления, снижение работоспособности, сонливость, сужение зрачков, появление пассивно–оборонительных поведенческих реакций. Нейровегетативные реакции могут иметь смешанные черты, в этих случаях они протекают особенно тяжело.

На формирование дисменореи, безусловно, влияют внешние факторы. Так, курение неблагоприятно отражается на тяжести заболевания даже при минимальном количестве выкуриваемых сигарет. Нездоровый образ жизни, пренебрежение физическими упражнениями повышают риск выраженной дисменореи. Часто появлению болезненных менструаций предшествуют повторные стрессовые ситуации, физическое и психическое перенапряжение, что, вероятно, приводит к срыву адаптационных механизмов на уровне центральной нервной системы и снижению порога болевой чувствительности. Провоцировать появление дисменореи могут оперативные вмешательства, особенно в правой паховой области, вследствие формирования аппендикулярно–генитального синдрома. При психологическом тестировании обнаружено, что девушки с тяжелой дисменореей показывают высокие уровни депрессии и тревожности. Немаловажное значение имеет негативная оценка менструации, особенно если эта оценка высказывается в семье: девочка, знающая о болезненных менструациях живущей рядом взрослой женщины, с большой степенью вероятности будет страдать дисменореей вне зависимости от того, являются ли они кровными родственниками [16, 17].

Таким образом, патогенез боли при первичной дисменорее в своей основе имеет гиперпродукцию простагландинов с возможным нарушением их соотношения. Увеличению секреции простагландинов способствует недостаточность концентрации прогестерона в лютеиновую фазу менструального цикла. Формирование болевого синдрома завершается при участии вегетативной нервной системы, вносящей свой вклад в разнообразие симптоматики сопутствующих жалоб. Дополнительные факторы развития дисменореи в настоящее время активно изучаются.

Как бы ни объясняли различные теории развития дисменореи, всегда необходимо учитывать то, что боль – это интегративная функция, состоящая из таких компонентов, как ощущение, сознание, память, эмоции, вегетативные, поведенческие и другие реакции, в реализации которых участвуют сложные системы женского организма, кора головного мозга, ретикулярная формация, лимбическая система и многие другие. Ввиду этого само восприятие боли у различных женщин может быть различным.

Вторичная дисменорея – результат органической патологии органов малого таза – имеет, тем не менее, много общих патогенетических черт с дисменореей первичной. Прежде всего, следует подчеркнуть, что генез боли и формирование болевого синдрома проходят одинаковый патофизиологический путь вне зависимости от наличия или отсутствия органического субстрата. Наиболее распространенными причинами вторичной дисменореи в хронической тазовой боли являются генитальный эндометриоз и воспалительные заболевания внутренних половых органов. Боль при эндометриозе может носить как циклический, так и ациклический характер, усиливаясь накануне и во время месячных. Характерно повышение интенсивности болей с течением времени. В зависимости от степени вовлечения в патологический процесс соседних органов (прямая кишка, мочевой пузырь, мочеточник) могут наблюдаться запоры, дизурия, диспареуния и другие симптомы. Боли могут иррадиировать в область спины, в крестец, копчик, прямую кишку, промежность. В большинстве исследований не удалось установить взаимосвязь между интенсивностью боли и степенью тяжести эндометриоза. Среди возможных механизмов возникновения болей у пациенток с эндометриозом различной локализации необходимо отметить следующие: местное воспаление, высвобождение химических медиаторов боли, глубокое проникновение имплантатов в ткани с повреждением последних, формирование спаек, фиброзирование, скопление крови в эндометриоидных имплантатах, результатом чего является болезненное натяжение при смещении тканей. Гиперпродукция простагландинов является одним из спутников эндометриоза, что отчасти объясняет циклический характер болей и позволяет провести параллели между этим органическим заболеванием и первичной дисменореей [18].

Хроническое воспаление внутренних половых органов приводит к развитию болевого синдрома, связь с менструациями возможна в случаях рецидивирования воспалительного процесса. В подобных ситуациях боль возникает ближе к концу или вскоре после менструации и сопровождается другими признаками воспаления, в том числе лихорадкой. Не исключено также возникновение предменструальных болей, интенсивность которых снижается с началом менструации. Хронический воспалительный процесс органов малого таза может ассоциироваться с вторичными эндокринными нарушениями, приводящими к гиполютеинизму, повышенной выработкой простагландинов и снижением порога болевой чувствительности в связи с длительным существованием боли. У больных с воспалительным процессом важно оценить происхождение болей с точки зрения «септического» воспаления, имеющего в своей основе инфекционный агент, или «асептического», связанного с нарушением продукции медиаторов воспаления.

Миома матки является причиной вторичной дисменореи в тех случаях, когда она располагается субмукозно или имеет тенденцию к центрипитальному росту. Аналогичный механизм возникновения болей встречается при эндометриальных или эндоцервикальных полипах. Изменения сократительной активности миометрия становятся результатом нарушения его архитектоники и наличия внутри полости дополнительного образования. При этих заболеваниях большой объем менструальной крови как бы рождается, преодолевая сопротивление относительно ригидных стенок шейки матки. Аналогичным образом можно представить генез дисменореи при атрезии канала шейки матки, гиперанте– и ретрофлексии матки.

Одной из редких причин тяжелой дисменореи являются аномалии развития половых органов, при которых нарушается отток менструальной крови. Выраженные боли с первых менструаций возникают при наличии добавочного функционирующего замкнутого рога матки. Диагностические трудности появляются при небольших размерах добавочного рога. Сложным для диагностики считается вариант порока развития, связанный с удвоением матки и влагалища при полной или частичной аплазии одного из влагалищ. Дисменорея в подобных ситуациях нарастает по интенсивности с каждой последующей менструацией, а при дальнейшем прогрессировании заболевания боли сохраняются и в межменструальный период.

Дисменорея может быть обусловлена врожденной недостаточностью сосудистой системы органов малого таза (варикоз тазовых вен). К редким причинам дисменореи относят дефект заднего листка широкой связки матки (синдром Аллена–Мастерса). В генезе боли при дисменорее может лежать появление эндометриоидных или функциональных кист яичника, имеющих циклический характер течения. Таким образом, успех в ведении больных с дисменореей – прежде всего точная диагностика ее причин. В лечении вторичной дисменореи наиболее важным фактором является устранение ее причины.

Методы обследования: клинико–анамнестическое обследование, гинекологическое исследование, анализ крови, мочи, биохимия крови, обследование по тестам функциональной диагностики, консультации смежных специалистов, УЗИ гениталий, органов брюшной полости, гистероскопия (по показаниям), лапароскопия (по показаниям), электроэнцефалография (ЭЭГ), обследование на туберкулез.

Основные принципы лечения дисменореи – это фармакотерапия, направленная на нормализацию менструального цикла и снижение уровня простагландинов. При этом лечение должно быть строго индивидуализировано в зависимости от выявленных особенностей женского организма (характер боли, необходимость контрацепции, характер экстрагенитальных заболеваний) и эффективности предшествующей терапии.

Для уточнения диагноза рекомендуется проводить пробу с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). С целью проведения пробы чаще всего используется диклофенак в дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней. Быстрое снижение выраженности боли после приема препарата с сохранением положительного эффекта в последующие дни наблюдается у больных с первичной дисменореей. Сохранение болей, несмотря на продолжающийся прием препарата, с ослаблением их интенсивности к 5–му дню пробы характерно для пациенток с эндометриозом. Если после приема первой таблетки выраженность болей уменьшается, но при дальнейшем выполнении пробы сохраняется на том же уровне, можно предположить воспалительный процесс гениталий. Отсутствие динамики болевых ощущений на протяжении всей пробы встречается при пороках гениталий, а также при хронических психосоматических нарушениях.

НПВП считаются патогенетически оправданным вариантом терапии больных с первичной дисменореей. Блокируя синтез простагландинов, препараты действуют на основной механизм возникновения боли. Эффективность НПВП составляет 77–80%. В качестве вспомогательного метода лечения НПВП могут применяться при воспалительных заболеваниях органов малого таза. В последнее время рекомендуется использование нимесулида – селективного блокатора циклооксегеназы–2, позволяющего избежать большинства побочных эффектов неселективных НПВП. Дозировки и кратность приема зависят от выбора препарата. НПВП назначаются за 2–3 дня до появления болезненных симптомов (профилактическая схема) либо при появлении болей (симптоматическая схема). Длительность приема препарата с целью лечения дисменореи обычно не превышает 7 дней.

Для лечения первичной дисменореи чаще всего используют спазмолитики (Но–шпа), блокаторы кальциевых каналов, неспецифические анальгетики, аналоги гонадотропин–рилизинг–гормонов и препараты магния (Магне В6 и Магне В6 форте).

Препараты, относящиеся к группе спазмолитиков, являются одними из самых востребованных и назначаемых врачами различных специальностей. Дисфункция гладкомышечных клеток внутренних органов лежит в основе как хронического, так и острого болевого синдрома, различных заболеваний органов пищеварения, мочевыводящей системы, органов малого таза [1, 2]. Наиболее частой причиной развития боли при патологии внутренних органов, имеющих слой гладкомышечных клеток, является их избыточное сокращение. Симптомы спастической дисфункции органов пищеварения встречаются в 30% случаев при отсутствии органического поражения желудка или кишечника, что обусловливает частое самостоятельное (без врачебного назначения) применение спазмолитических препаратов. Широкое применение препаратов этой группы диктует необходимость постоянно напоминать об их клинической фармакологии, особенно о свойствах и переносимости во избежание как недооценки, так и переоценки лечебных возможностей.

Важно, что, ликвидируя или предотвращая спазмы гладкой мускулатуры, спазмолитики хотя и оказывают выраженное анальгетическое действие, нормализуя функционирование органа, но при этом не вмешиваются в механизмы боли. В отличие от ненаркотических и опиоидных анальгетиков они не представляют существенной угрозы «стирания» симптоматики при тяжелом органическом поражении (маскирование картины и затруднение в верификации диагноза).

Процесс сокращения мышечной клетки определяется концентрацией ионов кальция в ее цитоплазме, попадающих из внеклеточного пространства через кальциевые (медленные) каналы клеточных мембран. Другой источник кальция – внутриклеточные депо, в большей степени представленные в гладкой мускулатуре толстой кишки и значительно меньше – в тонкой кишке, в том числе 12–перстной. Высвобождение этой фракции ионов кальция приводит к фазовому сокращению мышечной клетки [3]. Одним из наиболее распространенных медиаторов, влияющих на процесс мышечного сокращения, является ацетилхолин. При его взаимодействии с мускариновыми холинорецепторами (М–холинорецепторами) происходит открытие натриевых каналов, вход ионов натрия в клетку и, как следствие, деполяризация мембраны. Деполяризация, в свою очередь, приводит к открытию кальциевых каналов и поступлению кальция внутрь клетки, повышению его внутриклеточной концентрации и мышечному сокращению. Активация ацетилхолином М–холинорецепторов приводит к повышению тонуса, сокращению гладкомышечной клетки, а блокада – к снижению тонуса и расслаблению гладкомышечной клетки, что лежит в основе назначения в качестве спазмолитиков М–холиноблокаторов [4, 5].

Описанные выше механизмы регуляции концентрации кальция внутри мышечной клетки, которые нарушаются при патологических условиях и приводят к спазму гладкомышечных клеток внутренних органов, подразумевают наличие нескольких мишеней фармакологического воздействия [7–9]: блокада нейротропного воздействия, то есть блокирование эффекта ацетилхолина на М–холинорецептор (атропин, гиосцина бутилбромид); торможение активности ФДЭ IV (дротаверин (Но–шпа)); блокада входа ионов кальция (блокаторы кальциевых каналов); блокада выхода кальция из внутриклеточных депо (мебеверин).

Ингибиторы фосфодиэстеразы (иФДЭ). На подавлении активности ФДЭ IV основан эффект традиционных широко применяемых спазмолитиков, таких как дротаверин (Но–шпа). Таким образом, одним из необходимых условий сокращения мышечного волокна является высокая активность ФДЭ, а для расслабления – наоборот, нужна ее низкая активность. По данным экспериментальных исследований установлено около 7 различных семейств ФДЭ. Гидролиз цАМФ в клетках гладких мышц внутренних органов (матки, желудочно–кишечного тракта – ЖКТ, желчевыводящих путей, мочеточников, сосудов), а также клетках других тканей (секреторные клетки, центральная нервная система и т.д.) происходит главным образом при помощи фермента ФДЭ IV типа.

Механизм выраженного спазмолитического действия препарата реализуется за счет селективного ингибирования фосфодиэстеразы IV. Но–шпа, наряду со спазмолитическим действием на гладкую мускулатуру матки, обладает и сосудорасширяющим эффектом, улучшает кровоснабжение тканей, устраняет ишемию, что в целом способствует купированию боли при дисменорее. Важно и то, что избирательность действия ингибиторов ФДЭ отражается в реализации системных эффектов, в частности со стороны сердечно–сосудистой системы. В кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов представлена преимущественно ФДЭ III типа. Ингибирование этого изофермента повышает уровень цАМФ и внутриклеточной концентрации Са2+ в миокардиоцитах, что вызывает ряд элетрофизиологических эффектов, включая положительный инотропный эффект, и может быть причиной развития аритмий. В отличие от других ингибиторов ФДЭ (папаверина), селективность препарата Но–шпа в отношении ФДЭ IV минимизирует кардиоваскулярный эффект. Серьезных побочных эффектов, связанных с применением препарата, в проведенных исследованиях не выявлено. Общая частота побочных эффектов, в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения, не превышает 0, 9%. По сравнению с НПВП препарат имеет меньше противопоказаний и лекарственных взаимодействий, а выраженность его спазмолитического эффекта на гладкую мускулатуру матки превосходит другие спазмолитические препараты [19]. Поскольку ФДЭ IV представлена в гладкомышечных клетках по всей длине кишечника, желче– и мочевыводящих путей, то ее блокада дротаверином (Но–шпа) оказывает универсальное спазмолитическое действие, независимо от степени контракции или причины, ее вызвавшей. Дротаверин, в отличие от гиосцина бутилбромида и других миотропных спазмолитиков, обладает противоотечным и антивоспалительным эффектами (ФДЭ IV типа активно участвует в процессе развития воспаления). Терапевтическая концентрация дротаверина в плазме при приеме внутрь наблюдается в течение 45 мин. После однократного перорального приема 80 мг максимальная концентрация в плазме достигается через 2 ч, а биодоступность при приеме внутрь составляет 60%. Препарат хорошо проникает в различные ткани, метаболизируется (окисляется) почти полностью до монофенольных соединений, метаболиты быстро конъюгируются с глюкуроновой кислотой. Период полувыведения составляет 16 часов. Около 60% дротаверина при пероральном приеме выделяется через ЖКТ и до 25% с мочой. Наличие лекарственной формы как для энтерального, так и парентерального введения делает возможным широкое использование препарата при различной степени выраженности боли.

В связи с этим ряд исследований проводился с целью изучения эффективности и безопасности дротаверина (Но–шпа) в лечении дисменореи. В 4–летнем проспективном исследовании оценивалась эффективность использования дротаверина у 1400 пациенток с гинекологическими заболеваниями (нарушениями менструаций, воспалением органов гениталий, овуляционной болью и т.д), в том числе у 175 женщин с дисменореей. Препарат Но–шпа применялся в виде инъекций или перорально в дозе 120 мг/сут. Эффективность препарата Но–шпа у больных дисменореей была отмечена в 57, 1% наблюдений [10, 16]. Суммарная эффективность Но–шпы при различных гинекологических заболеваниях составила 81%. Следует отметить, что суточная доза препарата может составлять 240 мг.

В ретроспективном исследовании изучалась эффективность спазмолитического действия препарата Но–шпа у 358 женщин с заболеваниями репродуктивной системы (главным образом, дисменореей) [12, 17]. Препарат вводили внутримышечно или внутривенно в дозах 40 мг (65%) и 80 мг (29%). У 85% больных отмечено полное купирование боли, у 10% – частичное; у 85% пациенток эффект отмечался в течение 30 мин.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании в двух параллельных группах (протокол DOROTA) проведено сравнение эффективности и переносимости 80 мг препарата Но–шпа и 400 мг ибупрофена у 345 женщин с дисменореей, сопровождающейся сильными и умеренными болями [18]. Оба препарата показали свою эффективность. Суммарное снижение выраженности боли за 6–часовой период составило: –1, 2±1, 18 на приеме Но–Шпы, –1, 7±0, 99 на приеме ибупрофена.

В период с 1964 по 1998 г. было проведено 37 клинических исследований при участии 12 111 пациентов, пролеченных Но–шпой с частотой встречаемости нежелательных явлений в соответствии с классификацией ВОЗ лишь 0, 9% [12]. Серьезных побочных эффектов, связанных с применением Но–шпы, не было выявлено. Соотношение польза/риск при лечении препаратом Но–шпа является благоприятным. Анализ данных клинических исследований показал, что Но–шпа может быть рекомендована как эффективный и безопасный препарат для комплексной терапии первичной дисменореи, особенно при сочетании данного заболевания с патологией ЖКТ (колит) и желчевыводящих путей, распространенность которых среди пациенток с дисменореей составляет около 40% [20]. Рекомендуется назначение препарата по следующей схеме: по 120–240 мг в сутки (3 таблетки препарата Но–шпа форте по 80 мг), разделенных на 2–3 приема.

Патогенетически оправданным вариантом лечения дисменореи также является гормонотерапия. С целью лечения дисменореи гормонотерапия применяется в двух видах: комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и прогестагены. Преимущества КОК очевидны, если женщина преследует цель предохранения от беременности. Если такая цель не стоит, то препаратами выбора становятся производные прогестерона. Механизм действия комбинированных оральных контрацептивов и гестагенов при дисменорее заключается в том, что они снижают концентрацию эстрогенов, уменьшают митотическую активность клеток и их количество, препятствуют пролиферации эндометрия, вызывают секреторную трансформацию эндометрия, снижают локальный уровень простагландинов в эндометрии и сократительную активность миометрия. Под влиянием прогестерона снижается выработка простагландинов не только в эндометрии, но и в структурах центральной нервной системы и других тканях. Тормозящее действие прогестерона на сократительную активность миометрия обусловливает уменьшение или исчезновение болезненных маточных сокращений. Дополнительным фактором является нормализующее действие прогестерона на тонус вегетативной нервной системы. Обсуждается также влияние прогестерона на содержание в крови вазопрессина: снижение уровня вазопрессина при введении препаратов прогестерона может рассматриваться как один из механизмов положительного действия прогестагенов. В настоящее время существуют две большие группы гестагенов, используемых в гинекологии: производные прогестерона и 19–нортестостерона [21]. Натуральный прогестерон малоэффективен при пероральном приеме, так как быстро разрушается при прохождении через желудочно–кишечный тракт. Аналог прогестерона – дидрогестерон – является структурным ретроизомером натурального прогестерона; препарат применяется перорально. Производные 19–нортестостерона являются сильными гестагенами, но при этом обладают в разной степени выраженной андрогенной, эстрогенной, анаболической активностью. Однако не следует забывать, что все гормональные препараты обладают целым рядом побочных эффектов и противопоказаний. Учитывая то, что при проведении плацебо–контролируемых исследований некоторые больные чувствовали улучшение на фоне плацебо, что указывает на участие корковой регуляции в данном процессе, по–видимому, имеет смысл назначать многокомпонентное лечение. В частности, витамин B6, который нормализует корково–гипоталамические взаимоотношения. Витамин B6 назначают по 50–100 мг перорально в течение 3–4 мес. ежедневно, во время менструации дозу увеличивают до 200 мг [21].

Эффективна и психотерапия, воздействующая на реактивный компонент боли. Использование психо– и нейротропных препаратов, транквилизаторов и наркотических средств рекомендуется только после консультации психоневролога и психиатра, чтобы не осложнить течение заболевания. Поскольку дисменорею можно рассматривать как эмоционально–болевой стресс, патогенетически оправданно в целях уменьшения боли применять антиоксиданты, в частности, витамин Е по 150–200 мг в сутки перорально, за 3–4 дня до менструации.

Весьма важным в лечении дисменореи является использование природных и физических факторов. При генитальном эндометриозе используются сочетанный электрофорез йода и магния (предпочтительнее диадинамическими и синусоидальными модулированными токами) и радонотерапия. При тазовом перитонеальном процессе могут быть назначены ультразвуковая физиотерапия, грязелечение. При первичной дисменорее, появившейся вскоре после менархе, рекомендуются диадинамотерапия, гальванизация зоны «воротника» по Щербаку, эндоназальная гальванизация и ароматические ванны. Все вышеуказанные методы назначаются курсами по 2–3 цикла, начиная с первого дня менструации на протяжении 5–7 дней.

Таким образом, подбирая лечение отдельно взятой пациентке с дисменореей, врач должен руководствоваться индивидуальными особенностями протекания менструального цикла у данной больной, выраженностью и продолжительностью болей, фактами наличия или отсутствия сопутствующих гинекологических заболеваний, психоэмоционального состояния пациентки. Лечение должно быть направлено на патогенез заболевания и улучшение качества жизни пациенток.

**Список литературы**

1. Прилепская В.Н. Дисменорея // Гинекология.– 2000.– Т.1.–С. 34–39.

2. Уварова Е.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в комплексе лечебных и профилактических воздействий у больных с первичной и вторичной дисменореей // РМЖ.– 2005.–Т. 17 (13).– С. 1146–1150.

3. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков: Руководство для врачей.– Фолиант, 2000.– С. 250–260.

4. Сасунова Р.А., Межевитинова Е.А. Современный взгляд на терапию первичной дисменореи // Гинекология.– 2009–Т. 11.–С. 60–62.

5. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Нурофен в лечение первичной дисменореи // РМЖ.– 2002. – Т. 7 (10).–С. 34–37.

6. King A.E., Critchley H.O., Kelly R.W. The NF–kappa B pathway in human endometrium and first trimester deciduas // Mol. Hum. Reprod –2001. – Vol. 7.–P. 175–183.

7. Epifanova O.I. Effects of hormones on the cell cycle. The cell cycle and cancer. Baserga R., ed. – New York: M. Dekker, 1971.– P.145 .

8. Srivastava K.C. Pr staglandins and platelet function // S .Afr. J .Sci –1978.–Vol. 74.–P. 290.

9. Tabibzadeh S. Human endometrium: an active site of cytocine production and action // Endocr. Rev.– 1991.– Vol. 12.– P. 272–290.

10. Sugino N., Karube–Harala A., Taketani T. et al. Withdrawal of ovarian steroids stimulates prostaglandine F2α production through nuclear factor kappa B activation via oxygen radicals in human endometrium stromal cells: potential relevance to menstruation // J. Reprod. Dev.– 2000.– Vol. 50.– P. 215–225.

11. Kelly R.W., King A.E., Critchley H.O. Cytokine control in human endometrium // Reproduction.– 2001.–Vol. 21 (1).– P. 3–19.

12. Возовик А.В., Бажукова Н.Н. Дисменорея у подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков.– 2008.– Т. 5.– С. 40–42.

13. Chan W.Y., Dawood M.Y., Fuchs F. Relief of dysmenorrheal with the prostaglandin synthetase inhibitor ibuprofen: effect of prostaglandin levels in menstrual fluid // Am. J. Obstet. Gynecol.– 1979.– Vol. 135.– P. 102.

14. Уварова Е.В., Гайнова И.Г. Применение линдинета в комплексе лечения девочек–подростков с дисменореей // Гинекология. – 2005. –Т. 4.– С. 206–209.

15. Nelson A.L. Contraceptive technology.– USA, 1998.–С. 95–141.

16. Czinkan T., Szabo S. Evaluation of no–spa in the treatment of obstetric and gynecological cases // Med. Univ. –1971.–Vol. 22 (Suppl 4).– P. 189–192.

17. Maklari L., Tury P. No–spa in the oxyological practice for the treatment of abdominal spastic conditions and acute cardiovascular cases // Ther. Hung. –1989.– Special iss.– P. 3–20.

18. Debski R., Niemiec T., Mazurec M., Debska M. Comparative efficacy and tolerability of drotaverine 80 mg and ibuprofen 400 mg in patients with primary dysmenorrhea protocol DOROTA // Ginec. Pol.– 2007.– Vol. 78.– P. 933–938.

19. Елизаветина Г.А. Рациональный подход к выбору спазмолитиков для купирования абдоминальной боли // Эффективная фармакотерапия.– 2011.– Т.1.– С. 67.

20. Уварова Е.В., Таточенко Н.М., Гайнова И.Г., Кудрякова Т.А. Лечение дисменореи у девушек препаратом Логест // Гинекология.– 2001.–Т. 3 (3).– С. 99–101.

21. Леонова М.В. Клиническая фармакология Но–шпа. Методическое пособие. – М., 2011.