

ДУ “ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ
АКАДЕМІКА О. М. ЛУК’ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”

МАНОЛЯК ІВАН ПЕТРОВИЧ

УДК 618.173-092-036-08:618.14-002

**УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ ПЕРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМУ
У ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук’янової НАМН України” (м. Київ)

Науковий керівник – доктор медичних наук, старший науковий співробітник
Захаренко Наталія Феофанівна,
ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук’янової НАМН України” (м.Київ), старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України
Венцківський Борис Михайлович,
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України (м.Київ), професор кафедри акушерства і гінекології № 1.

доктор медичних наук, професор
Суханова Ауріка Альбертівна,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (м.Київ), професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології.

Захист дисертації відбудеться “17” грудня 2019 р. о 14.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 у ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук’янової НАМН України” (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук’янової НАМН України” (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

Автореферат розісланий “ 13 ” листопада 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Л. В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність. Вивчення особливостей розвитку та патогенетичних аспектів передменструального синдрому (ПМС) і розробка стратегій його корекції набуває все більшої актуальності в умовах сьогодення. Такий стан речей обумовлений значною поширеністю синдрому, частка якого становить 25-75% осіб молодого та середнього віку [Т.Ф.Татарчук, 2009], а за даними деяких авторів охоплює 95% жінок в репродуктивному періоді [E.Freeman, 1995; J.H.Gold, 1997; M.Oettel, 1999]. Разом із цим, сучасний темп життя ставить перед жінкою все більше завдань, тоді як клінічні прояви ПМС, не зважаючи на доступність симптоматичного лікування, є причиною зниженої соціальної активності, розвитку сімейної та інтимної дезадаптації, а також падіння працездатності упродовж значимого періоду щомісячно [L.Dennerstein, P.Lehert, L.S.Keung et al., 2010].

Існує ряд теорій, покликаних внести ясність у розуміння природи передменструальних розладів [Т.Ф.Татарчук, І.Б.Венцківська, 2005]. Втім, чіткого патофізіологічного та біохімічного обґрунтування розвитку ПМС жодна із існуючих сьогодні гіпотез надати не в змозі.

Згідно чисельних літературних даних спостерігається тісний зв'язок між наявністю ПМС та хронічним стресом у жінок [R.Kollipaka 2013], внаслідок «викривленості» у них психоемоційних реакцій [Y.I.Nillni, D.J.Toufexis, 2011] із запуском каскаду патологічних гормональних порушень [J.Hoyer et al, 2013].

Ще в 1996р. у результаті проведених U. Halbreich досліджень було виявлено найбільш часте поєднання ПМС із різного роду гормональними порушеннями, депресивними розладами, а також ендометріозом [J.Cunningham, K.A.Yonkers 2009]. Наявність спільних етіопатогенетичних ланок, в першу чергу відносної або абсолютної гіперестрогенії та стрес-асоційованість обох патологій, робить поєднання ПМС та ендометріозу закономірним явищем, обумовлює їх взаємопотенціюючий вплив та обґрунтовує доцільність однонаправленого підходу у виборі тактики лікування [H.No et al, 2001; Y.Tanaka et al 2016]. Розроблення патогенетично обґрунтованого алгоритму лікування передменструального синдрому на тлі ендометріозу дозволить досягнути клінічного ефекту у більш короткі терміни.

Зв'язок із науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової НАМН України» згідно плану науково-дослідної роботи відділу ендокринної гінекології в рамках фрагменту теми "Удосконалити сучасні методи діагностики, лікування та реабілітації жінок репродуктивного віку, хворих на генітальний ендометріоз" (№ держреєстрації 01.08U000309) та теми «Вивчити стан репродуктивного здоров'я жінок з метаболічним синдромом» (№ держреєстрації 01.14.U003090).

Мета дослідження. Зменшення частоти та тяжкості перебігу ПМС у жінок з ендометріозом шляхом розробки диференційованих заходів лікування ранніх проявів ПМС у таких жінок на основі вивчення механізмів його розвитку.

Для досягнення поставленої мети було сформульовано наступні завдання:

1. Вивчити частоту та особливості клінічного перебігу ПМС у жінок з ендометріозом.
2. Визначити роль хронічного стресу, соціальних факторів та репродуктивного анамнезу в генезі ПМС на тлі ендометріозу.
3. Вивчити особливості функціонального стану гіпофізарно-яєчникової системи (ФСГ, ЛГ, пролактин та статеві стероїдні гормони), наднирникової системи (кортизол, альдостерон).
4. Визначити спільні ланки патогенезу ПМС і ендометріозу та особливості клінічних проявів ПМС на тлі ендометріозу.
5. Встановити роль магнію в розвитку ПМС шляхом визначення його вмісту в сироватці крові.
6. Розробити та патогенетично обґрунтувати алгоритм диференційованого підходу до лікування ПМС на тлі ендометріозу та провести його клінічну апробацію.
7. Вивчити ефективність запропонованого алгоритму лікування жінок з передменструальним синдромом на тлі ендометріозу на підставі мультифакторної регресійної моделі.

Об'єкт дослідження: ПМС у жінок із генітальним ендометріозом.

Предмет дослідження: клінічні прояви ПМС, фізичний та психічний компонент здоров'я, гормональний гомеостаз, вміст магнію у сироватці крові.

Методи дослідження: клінічні, анкетні, лабораторні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів: вперше визначено клінічні особливості ПМС у жінок із генітальним ендометріозом та встановлено його роль як передумови розвитку ендометріозу. Доповнено наукові дані щодо ролі гіпофізарно-яєчникової системи у патогенезі ПМС із урахуванням його поєднання з ендометріозом. Визначено роль магнію у виявлених порушеннях та його значимість як терапевтичного засобу. На основі отриманих даних вперше запропоновано патогенетично-обґрунтований підхід до лікування ПМС в умовах генітального ендометріозу та підтверджено його клінічну ефективність.

Практичне значення отриманих результатів:

Розроблено рекомендації по вибору тактики лікування жінок з передменструальним синдромом на тлі ендометріозу.

Обґрунтовано доцільність своєчасної корекції проявів передменструального синдрому, як методу профілактики розвитку маніфестних форм ендометріозу на основі виявлених спільних ланок патогенезу.

Виявлена домінуюча психоемоційна складова у структурі клінічних проявів передменструального синдрому у жінок з ендометріозом, що поєднується зі зниженим вмістом магнію у сироватці крові та обумовлює доцільність застосування поєднання препарату дидрогестерону та комбінованого препарату, що містить магнію глютамату гідробромід (безводний) (МГГ), γ -аміномасляну кислоту (ГАМК),

γ-аміно-β-оксимасляну кислоту (ГАБОМ), вітамін В6 (МГГ-ГАМК-ГАБОМ-віт.В6.).

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дисертаційної роботи впроваджено в практику гінекологічних відділень: Київської міської клінічної лікарні № 9, медичного центру «Verum» (м. Київ), Івано-Франківського обласного перинатального центру (м.Івано-Франківськ), хірургічної клініки «Garvis» (м.Дніпро), медичного центру Оксфорд Медікал Вінниця (м.Вінниця).

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно сформовано завдання дослідження, проведено інформаційно-патентний пошук, відбір тематичних хворих, їх клінічне та інструментальне обстеження. Дисертант самостійно проводив анкетування хворих а також моніторинг пацієток упродовж періоду проспективного спостереження з виконанням ультразвукового дослідження та лапароскопічних діагностично-хірургічних втручань. Автором заплановано клініко-лабораторні та функціональні обстеження, вивчено особливості психопатологічних, вегето-судинних розладів, змін гормонального гомеостазу за умов розвитку ПМС на тлі ендометріозу. На основі зібраних даних дисертантом створено базу даних на персональному комп'ютері, проаналізовано, узагальнено та викладено отримані результати, написано розділи дисертації та сформульовано висновки, обґрунтовано практичні рекомендації,забезпечено їх впровадження в практику лікарів гінекологів. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора.

Апробація матеріалів дисертації. Результати дисертаційної роботи доповідались на міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання охорони материнства та дитинства в Україні» (Київ, 2015 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (Київ, 2018 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових праць (7 у фахових наукометричних журналах, з них – 1 зарубіжна публікація).

Структура дисертації. Матеріали дисертації викладено на 171 сторінці машинописного тексту. Робота складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел з 212 найменувань,що займають 20 сторінок.

Робота ілюстрована 48 таблицями та 19 рисунками,що займають 1 сторінку.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження

Для вирішення поставлених завдань на I-му етапі клінічного дослідження було проведено ретроспективний аналіз даних 731 медичних карт стаціонарного хворого гінекологічного відділення та 465 карт амбулаторного спостереження пацієток із генітальним ендометріозом. В результаті аналізу було відібрано та обстежено 103 жінки із поєднанням ПМС та генітального ендометріозу. Для визначення

особливостей ПМС на тлі ендометріозу виконано порівняння досліджуваних показників із відповідними за віком групами контролю: група контролю 1 – 33 жінки хворих на ПМС без ендометріозу та група контролю 2 – 35 жінок із генітальним ендометріозом без проявів ПМС. Групою співставлення були 30 здорових жінок.

На наступному етапі жінки основної групи дослідження методом рандомізації були розподілені у підгрупи для призначення диференційованої терапії впродовж наступних 6 місяців (Таб.1). До запропонованих медикаментозних заходів включали: лікарський засіб, що містить дидрогестерон 10мг двічі на добу та комбінований лікарський засіб, що містить магнію глютамату гідроброміду (безводного) 75 мг, γ -аміномасляної кислоти 75 мг, γ -аміно- β -оксималяної кислоти 75мг, вітаміну В6 (піридоксину гідрохлориду) 37мг (далі в тексті – МГГ-ГАМК-ГАБОМ-віт.В6) у дозуванні 2 таблетки тричі на добу.

Таблиця 1

Розподіл жінок із поєднанням ПМС та ендометріозу на підгрупи згідно отриманого лікування

Група 1 (n=67) Отримували дидрогестерон		Група 2 (n=36) Не отримували дидрогестерон	
Група 1А (n=31)	Група 1В (n=36)	Група 2А (n=17)	Група 2В (n=19)
Дидрогестерон Немедикаментозні заходи	Дидрогестерон МГГ-ГАМК- ГАБОМ-віт.В6 Немедикаментозні заходи	Немедикаментозні заходи	МГГ-ГАМК- ГАБОМ-віт.В6 Немедикаментозні заходи

Усім пацієнтам проводилась корекція способу життя, а саме нормалізація співвідношення часу праці та відпочинку, збалансоване харчування, уникнення шкідливих звичок, помірні фізичні навантаження.

Пацієнтки групи коморбідності ПМС та ендометріозу були обстежені перед початком лікування та після 6 місяців лікування. Групи співставлення та контролю обстежувались лише на початку дослідження.

Протокол, критерії включення/невключення пацієнтів, планований об'єм обстеження та лікування учасниць дослідження затверджено на засіданні Комісії з питань етики при ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (Протокол №2, від 20.06.2014). Усі пацієнти власноруч підписали інформовану згоду.

Діагностика ПМС виконувалась за даними щоденників самоспостереження учасниць дослідження. Ступінь важкості та компенсованість перебігу ПМС оцінювали згідно класифікації Н.Н. Кузнецової. Поглиблену характеристику передменструальних розладів, а також оцінку їх динаміки на тлі проведеного лікування здійснювали при допомозі менструального дистрес-опитувальник

Р.Д.Муса. Для визначення інтенсивності больового синдрому застосовували метод самооцінювання за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Спектр больових відчуттів та їх якісні параметри визначали за усіма шкалами опитувальника Мак-Гілла. Для об'єктивної оцінки ступеню впливу захворювання на фізичний та психоемоційний стан пацієнок користувались сурогатним показником якості життя, для чого обчислювали інтегральні значення психічного та фізичного компоненту здоров'я за результатами опитувальника "The Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey", (SF-36).

Лабораторне обстеження включало в себе визначення основних гормонів гіпофізарної ланки регуляції менструального циклу (фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону), стероїдних гормонів яєчників (естрадіолу, прогестерону, тестостерону), гормонів «стресу» (пролактину, кортизолу) а також вміст магнію в сироватці крові.

Для оцінки ефективності запропонованих схем лікування нами було використано метод різниць із розрахунком інтегрального показника патології (ІПП) та коефіцієнту динаміки ІПП (К). Критеріями, за якими оцінювали ефективність лікування, було прийнято ступінь компенсованості передменструального синдрому, а також найбільш інвалідизуючу скаргу – біль.

Математичне опрацювання отриманих даних виконували на базі статистичного пакету IBM Statistics 21 за допомогою методів описової статистики із обчисленням середнього арифметичного значення (М) та його похибки (m). Наявність нормального розподілу перевіряли із застосуванням тесту Колмогорова-Смірнова. Відмінності показників вважали достовірними при значенні коефіцієнта достовірності - $P < 0,05$. Розрахунок достовірності відмінностей проводили методом парного двохвибіркового тесту із використанням t-критерію Стьюдента для середніх величин. Для оцінки значимості різниці наслідків в залежності від факторів ризику при аналізі таблиць взаємної спряженості користувались непараметричним методом – визначення критерію χ^2 -Пірсона. Для таблиць із значенням показників від 5 до 9, а також менше 5, розраховували поправку Йейтса та точний критерій Фішера. Наявність та характер взаємозв'язків між величинами визначали методом парного кореляційного аналізу Спірмана. Оцінку міри впливу величини на іншу залежну визначали методом множинного лінійного регресійного аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті проведенного ретроспективного дослідження встановлено, що 53% випадків генітального ендометріозу поєднуються з наявністю передменструальних розладів, в своїй більшості пацієнтки хворі на ПМС, ендометріоз, і особливо у випадку їх поєднання, були мешканками міста, або агломерацій великих міст (відповідно 54,5%, 68,6%, 74,8%. Крім того, нами було виявлено наявність помірної сили високодостовірного зв'язку між працевлаштування у областях інтелектуальної праці та наявністю як ендометріозу так і ПМС. Зокрема, шанс зустріти жінку розумової та змішаної праці у групі ендометріозу та ПМС відповідно у 5 ($\chi^2=11,84$; OR=4,877; CI=95%; 1,906–

12,479) та 2 ($\chi^2=2,724$; OR=2,111; CI=95%; 0,457–5,68) рази переважав такий серед здорових осіб, що зумовлює необхідність враховувати такого роду ризику при обстеженні цієї категорії пацієнтів.

Результати визначення характеру та тривалості емоційної напруги в умовах повсякдення жінок досліджуваних груп продемонстрували переважання хронічного негативного психо-емоційного фону у групах з ПМС (42,4%), ендометріозом (57,2%) та, особливо, при їх поєднанні (66,0%). Оцінка можливих взаємозалежностей між стресовим чинником та наявністю досліджуваної патології підтвердила гіпотезу не випадковості їх поєднання. Так, згідно аналізу таблиць сполучення, ймовірність присутності тривалого та інтенсивного стресового впливу у жінок із ПМС ($\chi^2=5,186$; OR=2,759; CI=95%; 1,133–6,716 в групі контролю 1) та пацієток хворих на ендометріоз ($\chi^2=9,111$; OR=2,858; CI=95%; 1,560–9,538 в групі контролю 2) достовірно перевищувала таку приблизно в 2,8 рази в обох випадках при порівнянні з здоровими особами.

Проведена оцінка наявності та гармонійності статевого життя учасниць дослідження дозволила встановити, що жінки із поєднанням генітального ендометріозу та ПМС лише у 9,7% випадків відмічали присутність регулярних статевих відносин, порушення яких може бути як наслідком переважання асоційованої диспареунії (77,7% в основній групі проти 24,2%, 57,1% та 6,7% відповідно в групах контролю 1, 2 та групі здорових жінок), так і додатковим чинником хронічних стресових розладів. Крім того, результати аналізу віддалених анамнестичних даних дозволили встановити більш ранній вік менархе у хворих на ПМС та ендометріоз.

Оцінка наявності в анамнезі гінекологічної патології дозволила встановити відносно незначну поширеність патології запального характеру та уражень шийки матки. Проте, обстежувані хворі характеризувались вищою частотою порушень менструального циклу. Отримані результати також дозволяють опосередковано судити про роль ПМС, як можливої передумови розвитку ендометріозу, подальшої їх асоціації та обтяження його клінічного перебігу, про що судили з переважанням тривалої анамнестичної історії ПМС (93% випадків), тоді як в обох контрольних групах цей показник був рівнозначно зниженим (72,2% та 71,4% у групах контролю 1 та 2 відповідно).

Проведена оцінка тяжкості ПМС дозволила встановити переважання важкої (69,9%) та декомпенсованої (23%) форми передменструальних розладів серед пацієток групи коморбідності, тоді як ізольований ПМС мав значно легший перебіг (33,3% важка форма, 6% декомпенсований перебіг).

Застосування менструального дистрес-опитувальника Р.Д.Муса дозволило встановити істотно вищі значення у балах за всіма його шкалами саме у пацієток основної групи. Так, було виявлено підвищення інтенсивності та тривалості больового синдрому при ПМС на тлі ендометріозу ($8,08 \pm 0,51$ бала в групі коморбідності проти $4,49 \pm 0,28$ бала в групі контролю 1, $5,22 \pm 0,31$ бала в групі

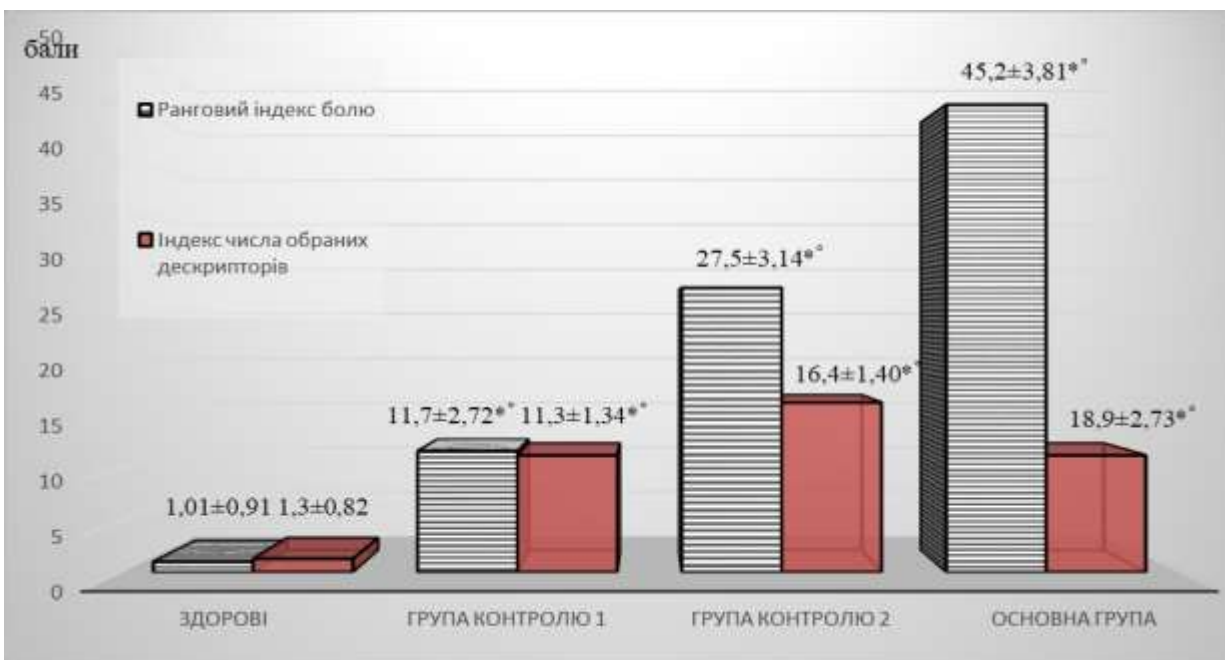
контролю 2 та $1,28 \pm 0,06$ бала в групі здорових, $p < 0,001$), що свідчить про сумачію та потенціювання проявів обох патологій. Варто відзначити значне посилення негативної афектації та психопатологічного компоненту ПМС при його асоціації із ендометріозом ($8,64 \pm 0,72$ бала в групі коморбідності проти $5,47 \pm 0,30$ бала у групі контролю 1, $6,81 \pm 0,52$ бала у групі контролю 2 та $1,61 \pm 0,12$ бала в групі здорових, $p < 0,001$). Серед таких жінок превалювали тривожність, плаксивість, дратівливість та напруженість, тоді як за умови ізольованих передменструальних розладів подібні скарги мали переміжний характер і були зовсім малохарактерними для осіб в групі здорових.

Підсумовуючи опитування обстежуваних пацієток за усіма шкалами дистрес-опитувальника Р.Муса було виявлено значне перевищення інтегрального оцінкового показника у жінок групи коморбідного поєднання ПМС та ендометріозу при порівнянні з обома контрольними групами ($51,63 \pm 5,12$ бала в основній групі при порівнянні із $32,07 \pm 3,80$ та $34,63 \pm 4,51$ бала в групах контролю ПМС та групі ендометріозу відповідно, $p < 0,001$ та $p < 0,05$ відповідно), що, за таких умов характеризувало перебіг ПМС як важкий.

Згідно результатів кількісної оцінки больового синдрому за ВАШ інтенсивність його проявів у пацієток групи коморбідності була більш вираженою порівняно із групами контролю 1 та 2 (на 44% та на 27%) відповідно, ($p < 0,05$).

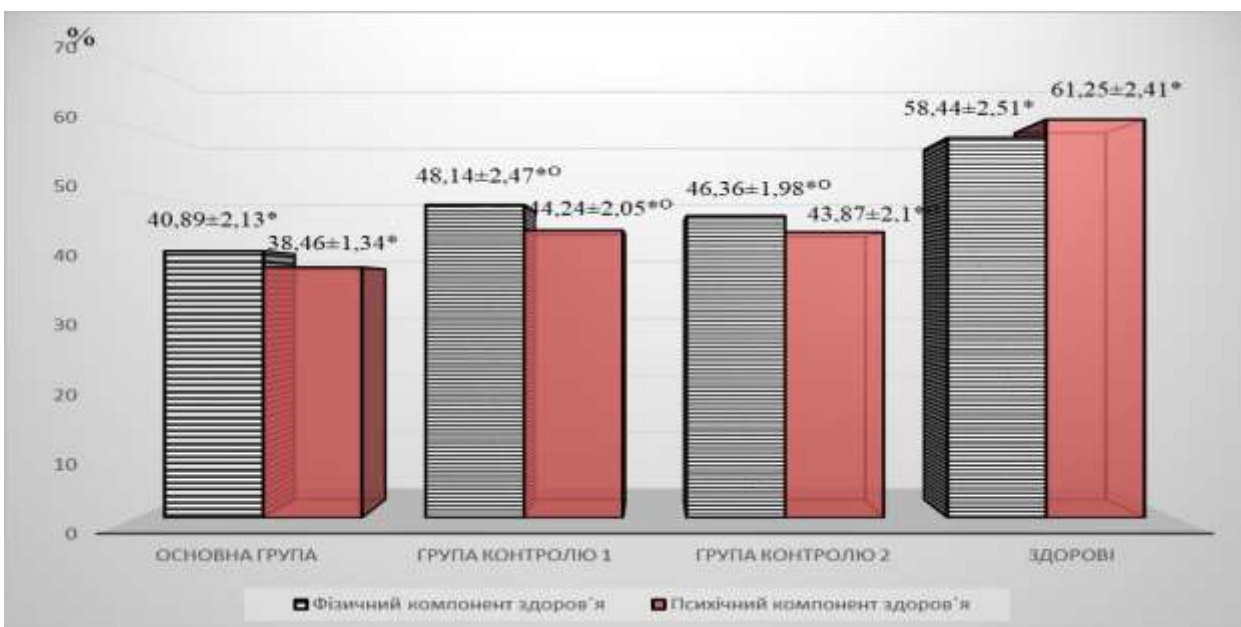
Результати анкетування за трьома шкалами опитувальника Мак-Гілла дозволила якісно характеризувати больові відчуття та встановити, що жінки групи коморбідності із більшою частотою характеризували свій біль як «нестерпний» та «виснажливий» та мали афективну реакцію на симптоматику, що знаходило відображення у достовірно вищих середніх значеннях інтегрального показника рангового індексу болю та числа обраних дескрипторів при порівнянні із іншими досліджуваними групами (Рис.1).

Отримані результати оцінки якості життя жінок досліджуваних груп за допомогою опитувальника " SF-36" виявило значиме зниження фізичного компоненту здоров'я у жінок з коморбідною патологією на 22% та 27% порівняно з групою контролю 1 та 2 відповідно ($p < 0,05$). При визначенні психічних аспектів якості життя пацієтками групи коморбідності відмічено зниження відчуття власної сили та енергії, наявність підвищеної втомлюваності та зниженої соціальної активності. У пацієток з ізольованими проявами ПМС та ендометріозу також відмічалось зниження визначуваних показників, проте в достовірно меншій мірі порівняно із основною групою (Рис.2).



Примітки: * - $p < 0,001$ при порівнянні із групою здорових осіб; ° - $p < 0,001$ при порівнянні із основною групою

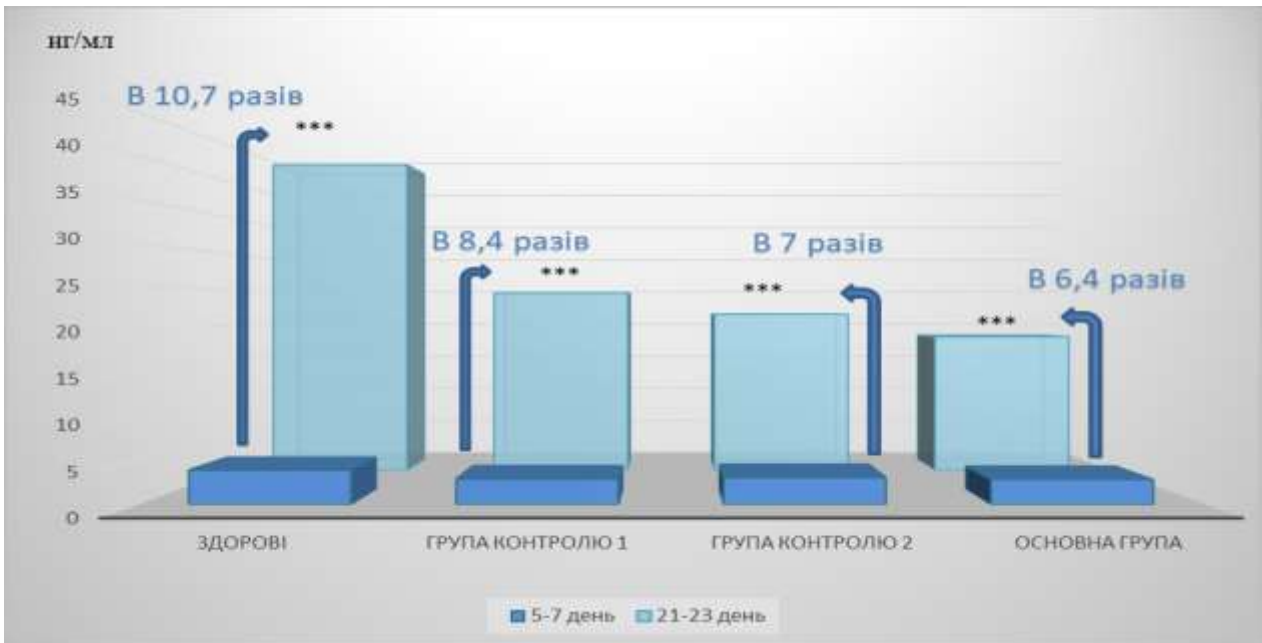
Рисунок 1. Порівняльна оцінка больового синдрому у жінок досліджуваних груп згідно результатів анкетування за опитувальником Мак-Гілла.



Примітки: * - $p < 0,001$ при порівнянні із групою здорових осіб; ° - $p < 0,05$ при порівнянні із основною групою.

Рисунок 2. Порівняльна оцінка фізичного та психічного компонентів якості життя згідно опитувальника SF-36 серед жінок досліджуваних груп.

В результаті вивчення особливостей гормонального гомеостазу у жінок досліджуваних груп встановлено, що у пацієток з коморбідністю ПМС та ендометріозу при відсутності порушень гіпофізарної ланки регуляції, референтних рівнях естрадіолу в сироватці крові, визначалось недостатнє зростання вмісту прогестерону у II фазу менструального циклу. Лютеїнова недостатність була виявлена також і в контрольних групах, проте мала достовірно менш виражений характер, тоді як серед здорових осіб рівень прогестерону у другу фазу менструального циклу був істотно вищим (Рис.3).



Примітки: *** - $p < 0,001$ при порівнянні із 5-7 днем менструального циклу

Рис.3. Динаміка зростання вмісту прогестерону впродовж менструального циклу у жінок досліджуваних груп.

У пацієток основної групи також був виявлений підвищений вміст пролактину в сироватці крові ($28,98 \pm 3,01$ нг/мл проти $16,56 \pm 3,09$ нг/мл в групі контролю 1, і $21,42 \pm 2,20$ нг/мл в групі контролю 2 та $13,12 \pm 2,17$ нг/мл у здорових жінок, $p < 0,05$), що, можливо, слід вважати проявом адаптативної реакції в умовах хронічного психо-емоційного навантаження.

Також супутнім проявом стресового фону та гормональних порушень серед жінок групи коморбідності було зниження вмісту магнію у сироватці крові ($0,55 \pm 0,04$ ммоль/л проти $0,77 \pm 0,07$ ммоль/л та $0,68 \pm 0,05$ ммоль/л в групі контролю 1 та 2 відповідно, $p < 0,05$).

Проведений нами кореляційний аналіз наявності та сили взаємозалежностей між показниками гормонального фону та вираженістю наявної симптоматики вніс важливі доповнення, а також дозволив логічно «замкнути коло» патогенетичних

процесів та клінічних проявів. Зокрема, було встановлено наявність сильних достовірних зв'язків між рівнем прогестерону у другу фазу менструального циклу та значенням інтегрального показника дистрес-опитувальника Р.Д.Муса ($r=-0,65$; $p<0,05$), інтенсивністю больового синдрому за ВАШ ($r=-0,54$; $p<0,05$) і значенням психічного компоненту здоров'я за анкетною SF-36 ($r=0,73$; $p<0,01$), що свідчило про важливу роль лютетінової недостатності у розвитку наявних больових проявів та зумовлених ними психо-емоційних реакцій. Разом із цим, було підтверджено наявність взаємозалежностей між рівнем пролактину у сироватці крові, інтенсивністю болю за ВАШ ($r=0,63$; $p<0,01$) та ранговим індексом болю за шкалою Мак-Гілла ($r=0,52$; $p<0,001$). Була встановлена зворотня асоційованість між вмістом сироваткової магнію та інтегральним показником за опитувальником Р.Д. Муса ($r=-0,6$; $p<0,05$), а також сильних високодостовірних прямих зв'язків із психічним ($r=0,82$; $p<0,001$) та фізичним компонентами здоров'я ($r=0,70$; $p<0,01$) за опитувальником SF-36.

Виходячи з особливостей перебігу ПМС у пацієток з ендометріозом, було розроблено та апробовано алгоритм диференційованого лікування передменструальних проявів у таких пацієток.

Результати, отримані у процесі лікування жінок групи коморбідності, свідчили про найвищу ефективність комплексного підходу, що ми пов'язували із охопленням більшої кількості ланок патогенетичного механізму (Таб.2).

Так, результати комплексного застосування дидрогестерону, комбінованого препарату МГГ-ГАМК-ГАБОМ-віт.В6 та немедикаментозних заходів дозволили досягнути найбільшого зниження інтенсивності больового синдрому, про що судили за зниженням середнього показника за ВАШ на 74%, інтегрального рангового індексу болю на 92% та інтегрального числа обраних дескрипторів за усіма шкалами опитувальника МакГілла на 91%. Разом із зниженням вираженості тазового болю серед досліджуваних жінок у підгрупі комплексного лікування відзначалось істотне, статистично значиме та достовірно відмінне від такого в групах монолікування, зростання за всіма шкалами опитувальника Р.Д. Муса. Так, жінки цієї групи значно рідше та в меншій мірі скаржились на прояви вегетативних реакцій, тривожність, плаксивість, дратівливість та напруженість, що дозволило констатувати покращення психо-емоційного стану та відновлення контролю.

Покращення клінічного стану пацієток на тлі комбінованого лікування закономірно супроводжувалось істотним зростанням якості життя за психічним (на 48%) та фізичним компонентом здоров'я (на 36%), про що судили за розширенням фізичної активності, зниженням обмежуючого впливу хвороби на повсякдення та працездатність, а також вдоволеності сьогоденням. Варто відзначити, що в групах застосування дидрогестерону, або МГГ-ГАМК-ГАБОМ-віт.В6 в якості єдиного медикаментозного засобу також спостерігалось істотне покращення та зростання якості життя, яке, втім, було достовірно нижчим порівняно із групою комбінованого лікування.

Таблиця 2.

Порівняльна характеристика показників клінічного стану та якості життя досліджуваних жінок до та після проведеного лікування.

	Відносно лікування	1А	1В	2А	2В
Інтегральний показник опитувальника Р.Д. Муса, (бали)	До	52,86±5,77	51,43±5,81	50,28±6,10	51,87±5,14
	Після	30,27±3,09 p<0,001	19,21±2,10 p<0,001 p ₁ <0,001	53,48±5,71 p>0,05	37,66±2,94 p<0,001 p ₂ <0,05
Ранговий індекс болю Опитувальника Мак-Гілла, (бали)	До	46,47±4,72	48,84±5,11	47,29±4,98	48,15±4,36
	Після	15,25±1,24 p<0,001	4,03±0,37 p<0,001 p ₁ <0,001	52,77±4,95 p>0,05	28,74±2,74 p<0,001 p ₂ <0,001
Число обраних дескрипторів опитувальника Мак-Гілла, (бали)	До	19,02±1,67	17,53±1,43	17,61±1,25	19,58±1,51
	Після	5,3±0,47 p<0,001	1,56±0,09 p<0,001 p ₁ <0,001	20,15±1,83 p>0,05	12,64±1,07 p<0,001 p ₂ <0,01
Фізичний компонент здоров'я за опитувальником SF-36, (бали)	До	39,79±2,23	41,09±2,84	38,21±2,75	38,70±2,81
	Після	49,84±3,05 p<0,001	55,76±3,69 p<0,001 p ₁ <0,01	38,37±2,34 p>0,05	44,91±3,79 p>0,05 p ₂ >0,05
Психічний компонент здоров'я за опитувальником SF-36, (бали)	До	39,40±2,44	40,63±2,78	41,62±3,31	40,85±3,27
	Після	51,26±3,32 p<0,01	60,12±3,41 p<0,001 p ₁ <0,05	37,02±3,04 p>0,05	46,48±3,71 p>0,05 p ₂ <0,05

Примітки: p – при порівнянні із початком лікування; p₁ – при порівнянні із групою 1А; p₂ – при порівнянні із групою 2А

Проведене лікування в усіх досліджуваних групах не асоціювалось із значимою динамікою показників гіпофізарної ланки гормональної регуляції, естрадіолу, тестостерону та кортизолу. Суттєвого зростання в процесі проведеної терапії зазнав рівень прогестерону у лютеїнову фазу менструального циклу у групах застосування дидрогестерону в самостійному (від 18,27±2,31 до 33,45±3,31нг/мл на початку та в кінці лікування, p<0,001) та комплексному режимі (від 19,07±2,47 на початку лікування до 37,76±3,64нг/мл в завершенні), (p<0,001). І хоча достовірної різниці між значеннями рівню гормону в групах 1А та 1В виявлено не було, в останній групі спостерігався на 25% (p<0,05) більший його приріст в межах одного менструального циклу. В той же час, практично в усіх досліджуваних категоріях, за винятком групи, де застосовувались немедикаментозні заходи, спостерігалось зменшення вираженості гіперпролактинемії, достовірність якого, втім, була підтвердженою лише в групі комбінованого лікування (від 30,46±4,03 нг/мл до 18,72±2,45 нг/мл,

$p < 0,05$). Зниження вмісту пролактину у крові впродовж застосованого лікування було розцінено, як наслідок синергічної оптимізуючої дії магнію, вітаміну В6, ГАМК-агоніста та дидрогестерону на психологічний стан пацієнок, а також підвищення адаптованості до стресу.

Разом із тим, було встановлено стале підвищення концентрації магнію у сироватці крові, яке мало місце у пацієнок на тлі прийому препарату МГГ-ГАМК-ГАБОМ-віт.В6 та було більш вираженим при додатковому прийомі дидрогестерону (в групі 2В від $0,57 \pm 0,06$ ммоль/л до $0,87 \pm 0,07$ ммоль/л на початку та в кінці дослідження відповідно та в групі 1В від $0,59 \pm 0,06$ ммоль/л до $0,94 \pm 0,06$ ммоль/л, $p < 0,001$). Варто відзначити, що прийом дидрогестерону у самотійному режимі також асоціювався із тенденцією до зростання концентрації мікроелементу (від $0,56 \pm 0,05$ ммоль/л до $0,68 \pm 0,06$ ммоль/л на початку та у кінці дослідження відповідно, $p > 0,05$), що, на нашу думку, опосередковувалось наявністю седативного ефекту метаболітів прогестерону.

Результатом покращення стану пацієнок групи комбінованого лікування було п'ятикратне зменшення кількості осіб із важким перебігом ПМС, що істотно перевищувало відповідні дані у групах самотійного застосування дидрогестерону, або препарату МГГ-ГАМК-ГАБОМ-віт.В6. Зростання кількості учасниць дослідження в групах медикаментозного лікування із легким перебігом передменструального синдрому закономірно поєднувалось із значним збільшенням частки його компенсованої форми, яке, знову ж таки, було максимальним в групі комбінованого лікування (від 25% до 86% осіб в групі 1В), значимо вираженим в групах застосування монопрепаратів (від 26% до 74% осіб в групі 1А та від 26% до 35% осіб в групі 2В) та, практично, відсутнім у групі немедикаментозних заходів (від 24% до 29% осіб в групі 2А).

Оцінка ефективності лікування із визначенням інтегрального показника патології дозволила кількісно оцінити ефективність лікування у кожній із досліджуваних груп. Так, максимальною ефективністю в корекції проявів ПМС характеризувалось одночасне лікування дидрогестероном, комбінованим препаратом МГГ-ГАМК-ГАБОМ-віт.В6 та застосуванням немедикаментозних заходів (від ІПП до лікування 169,0 до ІПП 53,25 після завершення). Згідно динаміки ІПП, таке лікування було в 10,7 разів ефективнішим у порівнянні з застосуванням лише немедикаментозних заходів, а також на 61% та на 20% більш результативним, при порівнянні із застосуванням препарату МГГ-ГАМК-ГАБОМ-віт.В6 та дидрогестерону в якості моноагентів відповідно.

Згідно результатів лінійної регресії було встановлено, що ІПП, а значить і ефективність лікування, незалежно асоціювався із тривалістю захворювання ($\beta = 0,159$; $P = 0,032$), рівнем прогестерону в крові на 21-23 день менструального циклу ($\beta = -3,07$; $P = 0,007$), вмістом пролактину ($\beta = 1,46$; $P = 0,011$), а також концентрацією магнію в сироватці крові ($\beta = -2,17$; $P = 0,046$), що підтверджує важливість різнонаправленого підходу при виборі терапевтичної тактики.

ВИСНОВКИ

1. Частота передменструального синдрому за даними різних авторів коливається від 25 до 75 % і представляє багатогранний симптомокомплекс, що проявляється вегето-судинними, обмінно-ендокринними і нервово-психічними порушеннями, які знижують якість життя жінки. На сьогодні немає достатньо чітких свідчень про особливості перебігу передменструального синдрому на тлі ендометріозу та взаємний коморбідний вплив цих патологій, що диктує необхідність розробки чітких сформульованих рекомендацій щодо корекції даної поєднаної патології.

2. В результаті проведеного дослідження встановлена роль передменструального синдрому як передумови розвитку ендометріозу, що підтверджує його наявність у 81% жінок з ендометріозом у період становлення менструальної функції, зокрема первинної дисменореї, а частота поєднання цих патологій складає 53%.

3. Встановлена значна роль хронічного стресу в генезі передменструального синдрому та ендометріозу, що доведено взаємним потенціуючим впливом цих коморбідних станів, та взаємний зв'язок між інтенсивним стресовим навантаженням в анамнезі та наявністю досліджуваної поєднаної патології (OR =2,858; CI =95%;1,56-9,538 для ендометріозу та (OR =2,759; CI =95%;1,133-6,716) для ПМС).

4. Передменструальний синдром та ендометріоз характеризуються спільними ланками патогенезу і клінічними проявами, що призводить до важчого перебігу передменструального синдрому на тлі ендометріозу: у жінок з поєднанням передменструального синдрому та ендометріозу переважали важкі форми та декомпенсований перебіг передменструальних розладів (перевищення в 3.9 та 1.7 разів рангового індексу болю у порівнянні з наявністю тільки передменструального синдрому та тільки ендометріозу відповідно і зниження середнього рівня якості життя майже вдвічі в порівнянні зі здоровими жінками).

5. Встановлено, що у жінок з передменструальним синдромом мало місце порушення гормонального гомеостазу, вираженість якого була найбільшою у групі з коморбідним станом, про що свідчив знижений вміст прогестерону в лютеїнову фазу менструального циклу (на 42,9%) на тлі підвищеного рівня пролактину (на 26,1%), що корелювало з гіпомагніємією.

6. В результаті парного кореляційного аналізу було встановлено ряд сильних взаємозалежностей між рівнем прогестерону в сироватці крові та інтегральним показником передменструальних розладів ($r=-0,65$), ранговим індексом болю ($r=-0,76$) та психічним компонентом здоров'я ($r=0,73$). Спостерігалась зворотня асоціація між вмістом магнію в сироватці крові і інтегральним показником передменструальних розладів ($r=0,63$) та сильні високодостовірні прямі зв'язки із психічним ($r=0,82$) та фізичним компонентом здоров'я ($r=0,70$).

7. В результаті оцінки ефективності запропонованих терапевтичних підходів було встановлено зниження вираженості передменструальних розладів в 3.2 раза після курсу поєднаного лікування дидрогестероном та комбінованим препаратом МГГ-ГАМК-ГАБОМ-віт.В6, що було більш результативним при порівнянні із

застосуванням кожного препарату окремо (на 61% та 20% відповідно). Вираженість передменструальних розладів та ефективність лікування незалежно асоціювались з тривалістю передменструального синдрому ($\beta=0,159$), рівнем пролактину ($\beta=0,146$), вмістом прогестерону на 21-23 день менструального циклу ($\beta=-3,07$) та концентрацією магнію в сироватці крові ($\beta=-2,17$).

8. Розроблено алгоритм диференційного підходу та доведена ефективність лікування дидрогестероном та комбінованим препаратом МГГ-ГАМК-ГАБОМ-віт.В6 жінок з передменструальним синдромом на тлі ендометріозу, про що свідчило зменшення кількості пацієток із важкою формою та декомпенсованим перебігом передменструального синдрому, зниженням вираженості передменструальних розладів на 63% та зменшенням в 12.1 раза рангового індексу болю, значимим покращенням фізичного та психічного компонентів здоров'я.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для визначення ризику поєднання ПМС та генітального ендометріозу у пацієток рекомендовано проводити розширений збір анамнезу із оцінкою місцевості проживання, сфери працевлаштування та наявності стресових факторів в минулому.

2. Пацієткам з тривалими проявами ПМС, наявністю дисменореї – доцільно проводити обстеження з метою діагностики ендометріозу (УЗД органів малого тазу, гістероскопія, у важких випадках діагностична лапароскопія).

3. У хворих із коморбідним поєднанням ПМС та генітального ендометріозу рекомендовано виконувати розширене обстеження із оцінкою больового синдрому, фізичного та психічного компонентів здоров'я за опитувальником якості життя SF-36, як при первинному обстеженні так і для оцінки ефективності лікування в динаміці.

4. Пацієткам із ПМС на тлі генітального ендометріозу рекомендовано призначення комплексного лікування дидрогестероном та препаратом МГГ-ГАМК-ГАБОМ-віт.В6 для досягнення максимальної корекції проявів ПМС, зниження інтенсивності больового синдрому та оптимізації якості життя.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Татарчук Т Ф, Захаренко Н Ф, Маноляк И П, Коваленко Н В, Ковбасий В П. Особенности проявления климактерического синдрома у женщин с эндометриозом и возможные пути его коррекции. Наук. журн. МОЗ України. 2014;2(6):71-8. *(Особистий внесок здобувача: відбір пацієнтів, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

2. Захаренко Н Ф, Ковбасий В.П, Маноляк И П. Особенности терапии предменструального синдрома у женщин с эндометриозом. Репродуктивна ендокринологія. 2014;3(17):80–86. *(Особистий внесок здобувача: літературний*

огляд, підбір тематичних пацієнтів, аналіз отриманих результатів та їх статистична обробка, підготовка до друку).

3. Татарчук Т Ф, Захаренко Н Ф, Маноляк І П, Ковбасій В П. Удосконалення лікувальної тактики ведення жінок з ендометріозом. Репродуктивна ендокринологія. 2014;4(18):24–27. *(Особистий внесок здобувача: літературний огляд, підбір тематичних пацієнтів, аналіз отриманих результатів та їх статистична обробка, підготовка до друку).*

4. Захаренко Н Ф, Коваленко Н В, Маноляк І П. Клинические особенности течения эндометриоза у женщин в перименопаузе. Georgian medical news. 2018;10(283):26–29. *(Особистий внесок здобувача: підбір пацієнтів, аналіз отриманих результатів, їх статистична обробка, підготовка до друку).*

5. Татарчук Т Ф, Захаренко Н Ф, Маноляк І П. Передменструальний синдром. Патогенетичні аспекти лікування. Репродуктивна ендокринологія. 2018;5(43):50–54. *(Особистий внесок здобувача: літературний огляд, підбір тематичних пацієнтів, аналіз отриманих результатів та їх статистична обробка, підготовка до друку).*

6. Захаренко Н Ф, Коваленко Н В, Маноляк І П. Порухення системи детоксикації в генезі ендометріозу. Можливі шляхи корекції. Одес. мед. журн. 2018;2(166):55-9. *(Особистий внесок здобувача: підбір пацієнтів, аналіз отриманих результатів, їх статистична обробка, підготовка до друку).*

7. Татарчук Т Ф, Захаренко Н Ф, Маноляк І П. Особенности предменструального синдрома у женщин с эндометриозом: варианты терапевтических подходов. Здоров'я України. 2018;3(31):14–15. *(Особистий внесок здобувача: відбір пацієнтів, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

АНОТАЦІЯ

Маноляк І.П. Удосконалення лікування передменструального синдрому у жінок з ендометріозом. –Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія». – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Київ 2019.

Метою дисертаційної роботи було зменшення частоти та важкості перебігу передменструального синдрому (ПМС) у жінок з ендометріозом шляхом розробки диференційованих заходів лікування проявів ПМС на основі вивчення механізмів його розвитку.

Частоту поєднання ПМС та ендометріозу визначали шляхом ретроспективного аналізу 1196 джерел медичної документації. Для проспективного обстеження було відібрано 103 жінки із поєднанням ПМС та ендометріозу. Визначення клініко-соціальних особливостей ПМС на тлі ендометріозу проводили за допомогою порівняння показників в співставних за віком групах контролю 1 (33 жінки хворих на ПМС) та 2 (35 жінок із ендометріозом). В подальшому жінок групи коморбідності

було розподілено на 4 підгрупи згідно призначуваного лікування: група пацієнок які отримували дидрогестерон з немедикаментозними заходами -(1А), група пацієнок які отримували дидрогестерон та препарат, що містить магнію глутамату гідроброміду, γ -аміномасляної кислоти, γ -аміно- β -оксимасляної кислоти, вітаміну В6 (МГГ-ГАМК-ГАБОМ-віт.В6) з немедикаментозними заходами-(1В), група пацієнок, які отримували препарат МГГ-ГАМК-ГАБОМ-віт.В6 з немедикаментозними заходами -(2В), група пацієнок в якій застосовувались тільки немедикаментозні заходи -(2А). Оцінка ефективності лікування проводилась через 6 місяців.

Згідно отриманих даних, поєднання ПМС та ендометріозу визначалось у 53% випадків діагностованого ендометріозу. Жінки цієї категорії характеризувались вищим освітнім рівнем, проживанням в міській місцевості, працею в інтелектуальній сфері та наявністю тривалого стресового чинника в анамнезі. Разом із цим, для групи коморбідності характерним було переважання важкої форми, декомпенсованого перебігу ПМС, високоінтенсивного больового синдрому та зниженої якості життя при порівнянні із показниками контрольних груп. Перебіг ПМС на тлі ендометріозу в більшій мірі асоціювався із гормональним дисбалансом у вигляді більш вираженої лютеїнової недостатності, гіперпролактинемії у поєднанні із гіпомагніемією.

В динаміці дослідження було встановлено достатню ефективність застосування дидрогестерону для лікування проявів ПМС. Застосування препарату МГГ-ГАМК-ГАБОМ-віт.В6 в якості моноагента не знижувало в повній мірі вираженість усієї клінічної симптоматики, проте, супроводжувалось пригніченням проявів психопатологічних реакцій. Лікування пацієнок в умовах одночасного застосування обох препаратів відзначалось сумацією та взаємопотенціюванням їх дії, що мало результатом повну нормалізацію порушень, або виражену клінічну ефективність, яка незалежно асоціювалася із тривалістю ПМС ($\beta=0,159$), вмістом прогестерону в лютеїнову фазу менструального циклу ($\beta=-3,07$), рівнем пролактину ($\beta=1,46$) та магнію в сироватці крові ($\beta=-2,17$).

Ключові слова: передменструальний синдром, ендометріоз, дисменорея, лютеїнова недостатність, пролактин, стрес, магній

АННОТАЦІЯ

Маноляк І.П. Совершенствование лечения предменструального синдрома у женщин с эндометриозом. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 «Акушерство и гинекология». - ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». Киев 2019.

Целью диссертационной работы было уменьшение частоты и тяжести течения предменструального синдрома (ПМС) у женщин с эндометриозом путем разработки

дифференцированных мер лечения проявлений ПМС на основе изучения механизмов его развития.

Частоту сочетание ПМС и эндометриоза определяли путем ретроспективного анализа 1196 источников медицинской документации. Для проспективного обследования были отобраны 103 женщины с сочетанием ПМС и эндометриоза. Определение клиничко-социальных особенностей ПМС на фоне эндометриоза проводили посредством сравнения показателей в сопоставимых по возрасту группах контроля 1 (33 женщины больных ПМС) и 2 (35 женщин с эндометриозом). В дальнейшем, женщины основной группы были разделены на 4 с учетом выбранной терапевтической тактики: группа пациенток получавших дидрогестерон с немедикаментозными мероприятиями - (1А), группа пациенток получавших дидрогестерон и препарат, содержащий магния глютамата гидробромид, γ -аминомасляной кислоты, γ -амино- β -оксимасляной кислоты, витамина В6 (МХГ-ГАМК-ГАБОМ-вит.В6) с немедикаментозными мероприятиями - (1В), группа пациенток, получавших препарат МХГ-ГАМК-ГАБОМ-вит.В6 с немедикаментозными мероприятиями - (2В), группа пациенток в которой применялись только немедикаментозные мероприятия - (2А). Оценка эффективности лечения производилась через 6 месяцев.

Согласно полученным данным, сочетание ПМС и эндометриоза определялось в 53% случаев диагностированного эндометриоза. Женщины этой категории характеризовались высоким уровнем образования, проживанием в городской местности, занятостью в интеллектуальной сфере и наличием длительного стрессового фактора в анамнезе. Вместе с тем, для группы коморбидности характерно преобладание тяжелой формы, декомпенсированного течения ПМС, высокоинтенсивного болевого синдрома и сниженного качества жизни в сравнении с показателями контрольных групп. Течение ПМС на фоне эндометриоза в большей степени ассоциировался с гормональным дисбалансом в виде более выраженной лютеиновой недостаточности, гиперпролактинемии в сочетании с гипомагнемией.

В динамике исследования было установлено достаточную эффективность применения дидрогестерона для лечения проявлений ПМС. Применение препарата МХГ-ГАМК-ГАБОМ-вит.В6 в качестве моноагента, не снижало в полной мере выраженность всей клинической симптоматики, однако, сопровождалось угнетением проявлений психо-патологических реакций. Лечение пациенток в условиях одновременного применения обоих препаратов характеризовалось суммацией и взаимопотенцированием их действия, имело результатом полную нормализацию нарушений, или выраженную клиническую эффективность, которая независимо ассоциировалась с продолжительностью ПМС ($\beta = 0,159$), содержанием прогестерона в лютеиновую фазу менструального цикла ($\beta = - 3,07$), уровнем пролактина ($\beta = 1,46$) и магния в сыворотке крови ($\beta = -2,17$).

Ключевые слова: предменструальный синдром, эндометриоз, дисменорея, лютеиновая недостаточность, пролактин, стресс, магний

SUMMARY

Manolyak I.P. Treatment improvement of premenstrual syndrome in women with endometriosis. – Manuscript.

Thesis for a Candidate of Medical Sciences degree in specialty 14.01.01 “Obstetrics and Gynecology”. - State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O M Lukyanova of National Academy of Medical Sciences of Ukraine. Kyiv 2019.

The dissertation was aimed at reducing the frequency and severity of premenstrual syndrome (PMS) in women with endometriosis by developing differentiated measures of PMS treatment on the basis of studying the mechanisms of its development.

The frequency of PMS and endometriosis comorbidity was determined by retrospective analysis of 1,196 medical records. For the prospective examination, 103 women with a combination of PMS and endometriosis were selected. Determination of clinical and social features of PMS in conditions of endometriosis was performed by comparing dataes with age-matched control groups 1 (33 women with PMS) and 2 (35 women with endometriosis). Subsequently, women of the comorbidity group were divided into 4 subgroups according to the prescribed treatment: a group of patients receiving dydrogesterone with non-pharmacological measures (1A), a group of patients receiving dydrogesterone and a preparation containing magnesium glutamate hydrobromide, γ -aminobutyric acid, γ -amino- β - hydroxybutyric acid, vitamin B6 (MGG-GABA-GABOM-vit.B6) with non-drug measures - (1B), a group of patients who received the drug MGG-GABA-GABOM-vit.B6 with non-drug measures - (2B), a group of patients in which n imenyalis only non-drug measures - (2A). Assessment of the effectiveness of treatment was performed after 6 months.

According to the data obtained, the combination of PMS and endometriosis was determined in 53% of diagnosed endometriosis cases. Women in this category were characterized by higher educational attainment, urban living, intellectual work, and a long history of stress. At the same time, the comorbidity group was characterized by the predominance of severe form, decompensated PMS, high-intensity pain syndrome and reduced quality of life when compared with controls. The course of PMS in endometriosis conditions was more frequently associated with hormonal imbalance as more pronounced luteal insufficiency, hyperprolactinemia in combination with hypomagnesemia.

In the dynamics of the study was found sufficient effectiveness of the use of dydrogesterone for the treatment of manifestations of PMS. The use of the drug MGG-GABA-GABOM-vit.V6 as a monoagent did not reduce the severity of all clinical symptoms, however, was accompanied by suppression of manifestations of psychopathological reactions.

Treatment of patients under conditions of simultaneous use of both drugs was marked by summation and mutual potentiation of their action, which resulted in complete normalization of the disorders, or pronounced clinical efficacy, which was independently associated with the duration of PMS ($\beta = 0.159$), progesterone content in the luteal phase

of the menstrual cycle $\beta = \text{cycle } 3.07$), prolactin level ($\beta = 1.46$) and serum magnesium ($\beta = -2.17$).

Keywords: premenstrual syndrome, endometriosis, dysmenorrhea, luteal insufficiency, prolactin, stress, magnesium.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ.

ВАН	візуальна аналогова шкала
Е	естрадіол
ІІІ	інтегральний показник патології
К	коефіцієнт ефективності
ЛГ	лютеїнізуючий гормон
МГГ-ГАМК-ГАБОМ-віт.В6.	лікарський засіб комбінований, що містить магнію глутамату гідроброміду (безводного), γ -аміномасляної кислоти, γ -аміно- β -оксимасляної кислоти, вітаміну В6 (піридоксину гідрохлориду)
МЦ	менструальний цикл
ПЛР	пролактин
ПМС	передменструальний синдром
ФСГ	фолікулостимулюючий гормон
СІ	інтервал довіри
МДQ	менструальний дистрес-опитувальник
МРQ	опитувальник болю Мак-Гілла
МН	психічне здоров'я
OR	відношення шансів
РН	фізичне здоров'я
SF-36	опитувальник якості життя «SF-36 Health Status Survey»