

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

ПАХАРЕНКО ЛЮДМИЛА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 618.17:616.092:616-08

**ПЕРЕДМЕНСТРУАЛЬНИЙ СИНДРОМ:
ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ ТА ЛІКУВАННЯ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет” МОЗ України.

Науковий консультант:

член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор **Вдовиченко Юрій Петрович**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Вовк Іраїда Борисівна**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», керівник відділення планування сім’ї

доктор медичних наук, професор **Венцківська Ірина Борисівна**, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології № 1

доктор медичних наук, професор **Ромащенко Оксана Василівна**, ДУ «Інститут урології НАМН України», головний науковий співробітник відділу сексопатології та андрології

Захист відбудеться «_____» _____ 2017 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «_____» _____ 2017 р..

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент

О. А. Галушко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Передменструальний синдром (ПМС) – це функціональний розлад центральної нервової системи (ЦНС) під впливом несприятливих екзо- чи ендогенних факторів на тлі набутої або вродженої лабільності гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної системи (Наказ № 676 МОЗ України, 2004). За даними різних авторів поширення патології становить від 25 % до 90 % серед осіб репродуктивного віку (Кулаков В. И., 2008; Direkvand-Moghadam A. et al., 2014), а з віком жінки кількість хворих ПМС зростає (Татарчук Т. Ф. и соавт., 2003). Дане захворювання має не тільки медичний аспект проблеми, але й соціальний, який проявляється у змінах поведінки особи, що ведуть до зниження якості життя жінок, їх щоденної активності, погіршення стосунків з оточуючими (Булавенко О. В. та співавт., 2014; Кузнецова И. В., Диль В. В., 2014; Ледина А. В., Прилепская В. Н., 2014; Dennerstein L. et al., 2012; Hautamäki H. et al., 2014).

В генезі синдрому надають значення змінам рівня жіночих статевих гормонів, посиленню активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, впливу простагландинів, дисрегуляції діяльності нейромедіаторів, наявності психологічного або психогенного ефекту, недостатності поживних речовин та ін. (Балан В. Е., Ильина Л. М., 2013; Leminen H., Raavonen J., 2013). Класичною гіпотезою розвитку ПМС є теорія гіперестрогенії. Однак, деякі вчені вказують на достовірне зростання як естрадіола, так і прогестерона в лютеїновій фазі менструального циклу (МЦ) (Лекарева Т. М., 2007). Дослідження І. Б. Венцківської свідчать про гіпоестрогенію та гіпопрогестеронемію в другій фазі циклу та активацію адреналової системи, що дозволяє розглядати цю проблему як стрес-індуковану патологію (2005). Роль прогестерону та його метаболітів, зокрема, алопрегнанолону, є одним з визначальних факторів впливу на систему гамма-аміномасляної кислоти ЦНС, що приводить до низки поведінкових проявів та змін настрою при ПМС (Pluchino N. et al., 2013; Bäckström T. et al., 2015; Schiller C. E. et al., 2014; Schüle C. et al., 2014). Одним із ведучих механізмів розвитку патології вважають гіперпролактинемію (Резников А. Г., 2015), однак, дане припущення підтверджують не всі науковці (Лекарева Т. М., 2007). Таким чином, проведені дослідження гормональних механізмів не дозволяють зробити чітких висновків та проаналізувати всі моменти розвитку захворювання.

Активно вивчається значення нейромедіаторів – серотоніна, триптофана, дофаміна, моноамінотрансфераз (Лекарева Т. М., Тарасова М. А., 2010; Gao H. et al., 2012). Все більшу зацікавленість вчених набуває проблема психоемоційних реакцій хворих ПМС, що обумовлено як їх поширеністю, так і недостатнім вивченням впливу психічного здоров'я людини на репродуктивну систему та навпаки (Marsumoto T. et al., 2013; Nillni Y. I. et al., 2011; Wu H. et al., 2014; Ussher J. M., Perz J., 2013).

Існують наукові публікації щодо генетичного характеру розвитку патології. Проте, вони базуються на недостатній кількості досліджень та стосуються вивчення сімейного анамнезу (Jahanfar S. et al., 2011; Balaha M. H. et al., 2010). Повідомлення щодо вагомості функціональних значимих варіантів генів при ПМС є поодинокими як в зарубіжній, так і вітчизняній літературі, і присвячені, переважно, ролі гена транспортера серотоніну в патогенезі даного захворювання (Аганезова Н. В., Чухловин А. Б., 2012; Аганезова Н. В. и соавт., 2011; Gonda X. et al., 2009).

Поліпатогенетичність та мультифакторність захворювання приводить до розробки нових схем лікування (S. O'Brien et al., 2011; A. Imai et al., 2015). Необхідність в удосконаленні підходів до терапії пояснюється значним переліком медичних препаратів (Гависова А. А. и соавт., 2014; Серов В. Н. и соавт., 2011; Biggs W. S. et al., 2011; Panay N., 2012). А враховуючи можливу сукупність зовсім різних маніфестацій у конкретної особи, ризик поліпрагмазії зростає.

Разом з тим, аналізуючи літературні джерела, які присвячені вивченню патогенезу, діагностики та лікування ПМС, можна зробити висновок, що до сьогодні залишається багато до кінця нез'ясованих питань як розвитку патології, так і тих, що стосуються індивідуального підходу до терапії із врахування нейроендокринних, психологічних змін та генетичної схильності.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет" "Цитогенетичні механізми формування здоров'я населення та розробка заходів для його покращення" (№ державної реєстрації 0113U000768). Дисертант є співвиконавцем фрагменту роботи.

Мета дослідження: підвищити ефективність діагностики та лікування передменструального синдрому на основі встановлення нових аспектів патогенезу (створення концепції генетичної схильності) і розробки диференційованого підходу до проведення лікувально-профілактичних заходів при різних формах патології шляхом вивчення особливостей гормональних, психологічних маркерів формування.

Завдання дослідження:

1. Оцінити характер, структуру, частоту, ступінь вираженості симптомів та основні чинники розвитку передменструального синдрому.
2. Визначити делеційний поліморфізм генів рецепторів естрогену (поліморфних варіантів А-351G, Т-397С гена ESR1) та прогестерону (PROGINS), ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE) та глутатіон-S-трансфераз (GSTT1 і GSTM1) та оцінити роль їх асоціації з ризиком виникнення і тяжкістю перебігу передменструального синдрому.
3. Вивчити імуногенетичний статус хворих передменструальним синдромом на основі цитогенетичних характеристик.

4. Дослідити особливості гормональних змін та психосоматичних аспектів у хворих з даною патологією.

5. Встановити взаємозв'язок між клінічним перебігом, гормональним станом, психологічними змінами, генетичною схильністю у жінок із передменструальним синдромом.

6. Розробити і впровадити діагностичний алгоритм, критерії медикаментозної терапії та прогностичні заходи різних форм передменструального синдрому шляхом вивчення особливостей гормональних, психологічних маркерів формування та спадкової схильності на підставі використання медикаментозної терапії залежно від форми патології.

Об'єкт дослідження: передменструальний синдром.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні дані, поліморфізм генів рецепторів естрогену (поліморфні варіанти А-351G та Т-397С гена ESR1) та прогестерону (PROGINS), ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE), глутатіон-S-трансфераз (GSTT1 і GSTM1), гормональні зміни, імуноцитогенетичний статус, психосоматичний стан, диференційована тактика лікування різних форм передменструального синдрому.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, інструментальні, генетичні, імуноферментні, психологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше проведено комплексне вивчення генів рецепторів естрогену (поліморфних варіантів А-351G, Т-397С гена ESR1) та прогестерону (PROGINS), ангіотензин-перетворюючого ферменту (ACE) та глутатіон-S-трансфераз (GSTT1 і GSTM1) та визначено їх роль у виникненні передменструального синдрому. Доведено достовірну перевагу гомозиготного варіанту GG алелю локуса А-351G гена ESR1 та генотипу T1T1 гена PROGINS у генезі набрякової та тяжкої форм синдрому та схильність носіїв патологічного генотипу DD гена ACE та неактивних алелей гена GSTT1 до формування тяжкої форми захворювання. Вперше встановлено взаємозв'язок між рівнем жіночих статевих гормонів (естрогену та прогестерону) та відповідно поліморфізмом генів рецепторів естрогену ESR1 та прогестерону PROGINS у формуванні даної патології.

Вперше визначено, що прогностичним критерієм передменструального синдрому можна вважати частоту асоціацій акроцентричних хромосом, що проявлялось у перевазі асоціації з G та D+G груп хромосом і таких, що складаються з двох хромосом.

Доповнено існуючі дані та більш глибоко вивчено окремі ланки гормональних механізмів патології залежно від її клінічної форми.

Проведено більш ґрунтовну оцінку клінічного перебігу передменструального синдрому та значення соціальних факторів ризику виникнення патології. Уточнені знання про психологічний статус хворих даним нейроендокринним синдромом та якість їх життя.

Доведено значення патогенетично обґрунтованої терапії та проведено оцінку її ефективності залежно від форми передменструального синдрому.

Практичне значення одержаних результатів. Встановлено основні фактори ризику розвитку передменструального синдрому і показано головні особливості клінічного перебігу захворювання залежно від його форми та тяжкості.

Удосконалено та запропоновано раціональне обстеження хворих з даною патологією з обґрунтуванням доцільності розширеного гормонального, генетичного та психологічного обстеження.

Розроблено і впроваджено практичні рекомендації щодо ведення хворих передменструальним синдромом на етапі виявлення факторів ризику і диференційованого підходу до лікувально-профілактичних заходів із врахуванням генетичних маркерів патології у їх взаємозв'язку із клінічними, гормональними, психосоматичними проявами захворювання.

Результати дослідження впроваджено в роботу лікувально-профілактичних закладів: жіночих консультацій Івано-Франківського міського клінічного пологового будинку та обласного перинатального центру м. Івано-Франківська, Державного закладу “Прикарпатський центр репродукції людини” МОЗ України. Матеріали роботи використовуються в навчальному процесі кафедр акушерства та гінекології ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно обрано напрямок дослідження, сформульовано мету та завдання роботи, об'єм і методи, проведено аналіз літератури та інформаційний пошук. Здобувачем самостійно здійснений підбір груп хворих, проведено їх клінічне та психологічне обстеження, забір матеріалу для імуноферментного, молекулярно-генетичного, цитогенетичного та цитологічного досліджень. Дисертантом особисто виконана статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів. Самостійно розроблені диференційовані методи лікування. Автором персонально написані всі розділи дисертаційної роботи, сформульовано висновки та практичні рекомендації, опубліковані наукові праці та забезпечено впровадження результатів дослідження в практику. Молекулярно-генетичний аналіз поліморфізму генів ESR1, PROGINS, ACE, GSTT1, GSTM1 був виконаний співробітниками кафедри медичної та лабораторної генетики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (завідувач кафедри – член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор Н. Г. Горовенко), за що дисертант висловлює щирю подяку.

Апробація результатів роботи. Основні положення дисертаційного дослідження викладені на 3-й Міжнародній школі-семінарі “Перинатальна медицина – безпасное материнство” (Саки АР Крим, 2010), 4-му Міжнародному симпозіумі “Перинатальна медицина – безпасное материнство” (Харків, 2011), регіональній науково-практичній конференції “Гінекологічна ендокринологія: досягнення та перспективи” (Івано-Франківськ, 2012), The Second European

Conference on Biology and Medical Sciences (Відень, Австрія, 2014), Міжнародній науково-практичній конференції “Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії” (Львів, 2015), Міжнародній науково-практичній конференції “Охорона та захист здоров’я людини в умовах сьогодення” (Київ, 2015), Міжнародній науково-практичній конференції “Забезпечення здоров’я нації та здоров’я особистості як пріоритетна функція держави” (Одеса, 2016), Міжнародній конференції “Медична наука та практика XXI століття” (Київ, 2016).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 31 наукова робота, з них 17 статей у спеціалізованих фахових виданнях України, 7 закордонних публікацій, 7 – у матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій, симпозіумі та семінарі.

Структура дисертації. Дисертація викладена на 399 сторінках, з них 268 сторінок основного тексту, проілюстрована 86 таблицями та 41 рисунком. Робота складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріали та методи дослідження, п’яти розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатку. Вказівник літератури включає 372 джерела, з них – 86 кирилицею, 286 – латиною.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Відповідно до поставленої мети і завдань нами було проведено клініко-параклінічне обстеження 200 жінок репродуктивного віку з діагнозом ПМС, які склали основну групу. Контрольну групу становили 50 практично здорових осіб без діагнозу ПМС. Верифікацію діагнозу та його форму (легка та тяжка) визначали згідно з існуючим положенням наказу МОЗ України № 676 від 31.12.2004. Діагноз захворювання виставляли шляхом виявлення циклічності маніфестацій патології в лютеїновій фазі МЦ на основі збору анамнезу та ведення пацієнткою щоденника самопостереження протягом 2-3 менструальних циклів (менструальний дистрес-опитувальник Р. Муса). Клінічну форму синдрому (набрякова, нейропсихічна, цефалгічна, кризова) встановлювали відповідно до класифікації В. П. Сметник.

Критерії включення жінок до групи спостереження: репродуктивний вік (18-44 роки), регулярний менструальний цикл, наявність ПМС, письмова згода пацієнта.

Критерії виключення: вагітність, лактація, розлади менструального циклу, вогнищева патологія молочних залоз, аномальні маткові кровотечі нез’ясованої етіології, гострі запальні процеси органів малого тазу, пухлини матки та яєчників нез’ясованої етіології, гіперпластичні процеси ендометрію, генітальний ендометріоз, тяжка соматична патологія в анамнезі (захворювання серцево-судинної, сечовивідної, травної, дихальної систем, крові), органічна патологія ЦНС, психічні

захворювання, гормональні пухлини, цукровий діабет, захворювання наднирників, щитовидної залози, злоякісні утвори в даний час або в анамнезі, гострі респіраторні вірусні захворювання протягом останнього місяця, передменструальний дисфоричний розлад, жінки, які приймали психотропні препарати або гормональну терапію на протязі останніх трьох місяців, та особи, які відмовились від дослідження та виявили непереносимість запропонованих препаратів.

Всі жінки були обстежені згідно наказу № 676 МОЗ України. Обстеження здійснювали в три етапи. Перший етап проводили при первинному амбулаторному візиті у жіночу консультацію, збирали скарги, анамнестичні дані, проводили гінекологічний огляд. Пацієнткам видавали опитувальник Р. Муса, який вони заповнювали вдома протягом 2-3 місяців. На другому етапі на основі заповненого самостійно хворою даного опитувальника встановлювали діагноз ПМС, його форму та тяжкість, проводили обстеження (гормональні, генетичні, психологічні) та призначали курс лікування. Третій етап здійснювався через три та шість місяців після терапії з метою оцінки її ефективності.

Ультразвукове обстеження органів малого тазу та молочних залоз проводилося за допомогою апарату Voluson 730 Pro із застосуванням конвексного та кавітального датчиків із робочою частотою 3,5 МГц та 7,5 МГц відповідно.

Рівень стероїдних гормонів (естрадіол, прогестерон, фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), лютеїнізуючий гормон (ЛГ), пролактин, тестостерон) визначали в сироватці крові жінок до лікування на 5-7 та 18-22 день МЦ та після шести місяців терапії в лютеїновій фазі методом імуноферментного аналізу на аналізаторі “Stat Fax 303 Plus” (США) за допомогою наборів реагентів “ЭСТРАДИОЛ-ИФА”, “ПРОГЕСТЕРОН-ИФА”, “ФСГ-ИФА”, “ЛГ-ИФА”, “ПРОЛАКТИН-ИФА”, “ТЕСТОСТЕРОН-ИФА” (ООО ХЕМА, Росія) відповідно.

Молекулярно-генетичне дослідження поліморфних варіантів А-351G та Т-397С гена рецептора естрогену ESR1, поліморфного варіанту T1T2 гена рецептора прогестерону PROGINS, поліморфного варіанту ID гена ангіотензинперетворюючого ферменту ACE та частоти генів II фази детоксикації ксенобіотиків GSTT1, GSTM1 проводили у зразках периферійної крові жінок. Виділяли дезоксирибонуклеїнову кислоту за допомогою комерційного набору “ДНК-сорб-В”. Полімеразну ланцюгову реакцію проводили з використанням реагентів фірми Fermentas (Литва) в термоциклері “FlexCycler” (Analytik Jena, Німеччина) за модифікованими протоколами з олігонуклеотидними праймерами. При дослідженні поліморфних варіантів гена ESR1 застосовували аналіз поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів після полімеразної ланцюгової реакції. Продукти ампліфікації фрагментів А-351G, Т-397С гена ESR1 підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеаз рестрикції PvuII та XbaI відповідно. Результати аналізу поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів

враховували, проводячи електрофорез отриманих фрагментів в 2 % агарозному гелі (агароза фірми Fermentas) з додаванням бромистого етидію та подальшою візуалізацією за допомогою комп'ютерної системи Vitran.

Імуноцитогенетичний статус досліджували на основі методичних рекомендацій, затверджених МОЗ України (Зерова-Любимова Т. Є., Горovenko Н. Г., 2003). Вивчали наявність хромосомних аберацій, загальну кількість асоціацій акроцентричних хромосом, кількість хромосом в одній асоціації, середню кількість асоціацій.

Функціональний стан нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові оцінювали за такими показниками як індекс хроматизації, ядерцевий індекс, статевий хроматин, патологічно змінені ядра, частота мікроядер.

Для визначення темпераменту використовували опитувальник Г. Айзенка. Дослідження тривоги та депресії проводили за допомогою шкал самооцінки В. Зунга та Госпітальної шкали тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression scale, HADS). Для оцінки рівня стресу використовували шкалу психологічного стресу Л. Рідера, стресостійкості та соціальної адаптації – методику Т. Холмса та Р. Раге. Вивчення психофункціонального стану проводили за допомогою тесту “Самопочуття, активність, настрої”, якості життя – опитувальника SF-36. Дослідження психологічного стану обстежених проводили в лютеїновій фазі МЦ.

Для статистичного аналізу використовували програми Statistica 6.0 та MedCalc. Частина завдань розраховувалась із використанням ліцензованих пакетів статистичного аналізу Microsoft Excel, зокрема програм описової статистики. При статистичній обробці визначали параметричні та непараметричні методи аналізу. Обчислювали середню арифметичну величину, стандартну похибку середнього, Хі-квадрат (χ^2), відношення шансів (Odds Ratio (OR)), відносний ризик (Relative risk), довірчі інтервали (Confidence Interval (CI)), вірогідність різниць результатів дослідження (p).

Для порівняння двох незалежних груп за однією ознакою застосовували непараметричний критерій Манна-Уїтні, для порівняння двох залежних груп – критерій Вілкоксона. Різницю між величинами, які порівнювались, вважали достовірною при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Серед 200 хворих основної групи у 72 жінок констатовано нейропсихічну форму синдрому, 70 – набрякову, 33 – цефалгічну, 25 – кризову. Легку форму захворювання діагностовано у 119 осіб, тяжку – у 81 жінки. Середній вік між особами контрольної та основної груп статистично не відрізнявся та становив відповідно $28,82 \pm 0,76$ та $30,13 \pm 0,36$ років. Однак, звертає на себе увагу той факт, що цей показник у хворих цефалгічною ($31,09 \pm 0,68$ роки) та особливо кризовою ($34,72 \pm 0,94$ роки) формами був достовірно

більшим відносно здорових жінок, тоді як вік осіб з нейропсихічною та набряковою формами захворювання практично відповідав значенню обстежених без ПМС. В контрольній та основній групах найбільшу частку становили пацієнти в активному репродуктивному віці – 60,00 % та 63,00 % відповідно. Проте, хворих цефалгічною та кризовою формами ПМС віком 18-24 роки було відповідно в 6,60 та 5,00 рази менше, ніж здорових осіб аналогічного віку. А жінок пізнього репродуктивного віку встановлено в 2,80 рази більше серед хворих кризовою формою синдрому, ніж серед обстежених контрольної групи ($\chi^2=8,34$, $p<0,01$; $OR=5,09$; $95\% CI=1,78-14,56$; $p<0,01$).

Характер освіти та зайнятості можна розглядати в якості предиктора ПМС (Белокриницкая Т. Е. и соавт., 2012; Ekprenyong C. E. et al., 2011). Наші дослідження демонструють, що частота осіб з вищою освітою, у яких констатовано ПМС, перевищувала таку серед здорових жінок на 24,00 % (64,00 % та 40,00 % відповідно) ($\chi^2=8,57$, $p<0,01$; $OR=2,67$; $95\% CI=1,41-5,03$; $p<0,01$). Особи з інтелектуальною зайнятістю переважали в групі хворих ПМС та становили 67,00 %, що було в 1,34 рази більше, ніж аналогічних здорових обстежених (50,00 %) ($\chi^2=4,29$, $p<0,05$; $OR=2,03$; $95\% CI=1,08-3,80$; $p<0,05$). Така тенденція була властива всім хворим різних клінічних груп синдрому, а особливо при нейропсихічній формі.

Зв'язок можливого виникнення ПМС з рівнем освіти та характером діяльності можна пояснити також постійним професійним стресовим навантаженням (Namavari V. Jahromi et al., 2011). За даними нашого дослідження біля половини хворих (42,50 %) часто відмічали стресові стани, що було в 2,66 рази більше, ніж аналогічних здорових жінок (16,00 %) ($\chi^2=10,92$, $p<0,001$; $OR=3,88$; $95\% CI=1,73-8,69$; $p\leq 0,001$), особливо при нейропсихічній (48,61 %) та цефалгічній формах (45,46 %). Інтелектуальність та напруженість розумової праці разом з професійними амбіціями, частими стресовими ситуаціями не дозволяла жінкам з ПМС вчасно знайти час для власного відпочинку. Тому, кількість осіб з незбалансованим режимом праці та відпочинку серед них перевищувала показник контрольної групи в 1,27 рази ($\chi^2=4,39$, $p<0,05$; $OR=2,11$; $95\% CI=1,10-4,05$; $p<0,05$).

У переважної більшості хворих ПМС фізична активність була недостатньою (76,50 % проти 42,00 % контролю) ($\chi^2=20,90$, $p<0,001$; $OR=4,49$; $95\% CI=2,45-8,81$; $p<0,001$) незалежно від клінічної форми захворювання. А, як відомо, помірні фізичні вправи нормалізують гормональний фон та поліпшують функції репродуктивної системи (Orio F. et al., 2013) і навіть сприяють зменшенню проявів патології (Naghghi E. S. et al., 2015).

Частота осіб з нерегулярним харчуванням серед хворих ПМС була в 1,81 рази більше, ніж серед здорових жінок ($\chi^2=12,75$, $p<0,001$; $OR=3,30$; $95\% CI=1,73-6,30$; $p<0,001$), що є також і наслідком хибного розподілу часу щодо режиму праці та відпочину. Особливо високий цей показник встановлено при цефалгічній формі

хвороби (90,91 %) – в 2,53 рази вище порівняно з особами контрольної групи ($\chi^2=22,38$, $p<0,001$; $OR=17,78$; $95\% CI=4,75-66,54$; $p<0,001$).

Привертає увагу той факт, що серед пацієнтів основної групи встановлено тенденцію до зростання кількості розлучень, частота яких була в 5,00 рази більшою, ніж в контрольній групі. Статистично достовірні відмінності цього показника були виявлені в групі жінок з нейропсихічною формою синдрому, у яких кількість розводів була в 9,03 рази більшою відносно здорових осіб ($\chi^2=5,99$, $p\leq 0,01$; $OR=10,80$; $95\% CI=1,36-85,47$; $p<0,05$).

Таким чином, отримані дані переконливо вказують на вагомість соціальних факторів та способу життя у формуванні ПМС.

Серед медичних чинників, які сприяють виникненню синдрому, в останні роки активно розглядається значення запальних факторів (Graziottin A., Zanello P. P., 2015; Puder J. J. et al., 2006), що є важливим доповненням до вивчення патогенезу захворювання. Про тісний зв'язок між наявністю запальних процесів жіночих статевих органів різної локалізації та ПМС свідчать наукові праці І. Б. Венцківської (2004). Результати нашого дослідження також це підтверджують. Хронічні запальні процеси придатків матки у жінок з даним нейроендокринним синдромом констатовано в 1,23 рази більшої кількості осіб відносно контролю (83,50 % та 68,00 % відповідно) ($\chi^2=5,15$, $p<0,05$; $OR=2,38$; $95\% CI=1,18-4,80$; $p<0,05$). Крім того, більше половини хворих ПМС (54,50 %) мали в анамнезі запальні процеси нижніх відділів генітального тракту, що було в 1,24 рази більше, ніж аналогічних здорових жінок (44,00 %).

Аналіз екстрагенітальної патології встановив, що у хворих ПМС саме прояви вегето-судинної дистонії були найбільш розповсюдженими (19,50 % в основній групі, 6,00 % – контрольній) ($\chi^2=4,29$, $p<0,05$; $OR=3,80$; $95\% CI=1,12-12,83$; $p<0,05$). Тільки у жінок з набряковою формою не відмічено статистично вагових зв'язків з цією патологією. Це можна пояснити спільними нейровегетативними процесами, що є базовим моментом формування серцево-судинних захворювань та одним з механізмів та фактором виникнення нейропсихічної, цефалгічної та кризової форм. На помірне поширення вегето-судинної дистонії серед хворих ПМС вказує і Н. В. Аганезова – 25,00 % (2011).

Встановлено, що наявність в анамнезі травм головного мозку та нейроінфекцій, можливо, має тенденцію до формування цефалгічної форми захворювання ($\chi^2=3,11$, $p=0,08$; $OR=5,33$; $95\% CI=1,01-28,28$; $p<0,05$).

Нами не підтверджено дані про однаковий паритет у жінок з та без ПМС, але ми згодні з тим, що ускладнені пологи частіше зустрічаються у хворих з даною патологією (Аганезова Н. В., 2011). Так, за результатами нашого дослідження для хворих ПМС характерним була висока частота вагітностей (70,00 %) та пологів (64,50 %) відносно контрольної групи – відповідно в 1,59 (44,00 %) ($\chi^2=10,74$, $p\leq 0,001$; $OR=2,97$; $95\% CI=1,57-5,60$; $p<0,001$) та 1,70 рази (38,00 %) ($\chi^2=10,56$,

$p \leq 0,001$; $OR=2,96$; $95\% CI=1,56-5,62$; $p < 0,001$). Частота ускладнень під час вагітності була встановлена у переважній більшості як жінок з ПМС (89,15 %), так і здорових осіб (73,68 %).

Найбільш поширеними клінічними маніфестаціями у хворих ПМС були психопатологічні розлади. Серед них розповсюдженими є емоційна лабільність, яку констатовано при тяжкій формі у $67,90 \pm 5,19\%$ хворих, при легкій – у $54,62 \pm 4,56\%$, дратівливість – відповідно у $53,09 \pm 5,54\%$ та $28,57 \pm 4,14\%$, збудження – у $55,56 \pm 5,52\%$ та $24,37 \pm 3,94\%$, відчуття напруження та тривоги – у $41,98 \pm 5,48\%$ та $11,76 \pm 2,95\%$. Серед фізичних проявів переважали масталгія – у $60,49 \pm 5,43\%$ жінок при тяжкій формі патології та у $42,86 \pm 4,54\%$ при легкій, периферичні набряки – відповідно у $56,79 \pm 5,50\%$ та $36,97 \pm 4,43\%$, зміни апетиту, смаку – у $54,32 \pm 5,53\%$ та $20,17 \pm 3,68\%$, вульгарні вугрі, зміни жирності шкіри – у $46,91 \pm 5,54\%$ та $21,01 \pm 3,73\%$, біль у кістках, м'язах, люмбалгія – у $46,91 \pm 5,54\%$ та $12,61 \pm 3,04\%$.

Звертає на себе увагу те, що у осіб з певною формою синдрому переважали ті чи інші психологічні маніфестації. Для пацієнтів з нейропсихічною формою ПМС типовими були симптоми емоційна лабільність ($100,00 \pm 0,00\%$), дратівливість ($69,44 \pm 5,43\%$), збудження ($66,67 \pm 5,56\%$), у третини жінок спостерігались напруження та тривога ($33,33 \pm 5,56\%$), розлади сну ($29,17 \pm 5,36\%$), зниження концентрації та уваги ($27,78 \pm 5,28\%$). Однак, психопатологічні прояви синдрому були характерні не тільки для нейропсихічної форми, але і для інших форм захворювання. На другому місці, за даними нашого дослідження, за поширенням таких маніфестацій є цефалгічна форма, при якій, крім найбільш розповсюджених симптомів емоційна лабільність ($45,45 \pm 8,67\%$), дратівливість ($30,30 \pm 8,00\%$), розлади сну ($33,33 \pm 8,21\%$), збудження ($24,24 \pm 7,46\%$), відмічалась помірна кількість осіб з проявами втомлюваність та недостача енергії ($39,39 \pm 8,51\%$) та гіперчутливість до звуків та запахів ($42,42 \pm 8,60\%$). Для жінок з кризовою формою синдрому більше властиві були відчуття страху та туги ($52,00 \pm 9,99\%$), напруження та тривоги ($48,00 \pm 9,99\%$). Найменше психопатологічних маніфестацій відмічено при набряковій формі.

Застосування шкали Р. Муса дозволяє встановити не тільки факт певного симптому, але визначити його потужність, що є додатковим інструментом для діагностики та оцінки ефективності лікування ПМС. Компонент “негативна афектація”, який включає в себе психопатологічні прояви синдрому, у хворих нейропсихічною формою був найбільшим та відповідав практично “вираженим” маніфестаціям, досягаючи рівня $4,81 \pm 0,09$ бали проти $1,58 \pm 0,10$ балів контролю ($p \leq 0,001$). Однак, на другому місці за інтенсивністю симптомів даного компоненту були жінки з кризовою формою ($4,00 \pm 0,16$ бали, $p \leq 0,001$), у яких встановлено “помірні” прояви. Найменшу оцінку мали хворі набряковою формою – $2,59 \pm 0,16$ бали ($p \leq 0,001$), що відповідало рівню між “ледь помітними” та “слабкими”

маніфестаціями. Компонент “порушення концентрації” теж включає у себе психопатологічні симптоми. І найбільші його значення зафіксовані також у жінок з нейропсихічною формою – “помірні” ($4,11 \pm 0,09$ бали проти $1,40 \pm 0,10$ балів здорових обстежених ($p \leq 0,001$)), у хворих цефалгічною та кризовою формами ПМС вони були оцінені як “слабкі”.

Зміни водно-електролітного балансу були більш типовими для осіб з набряковою формою ПМС, що проявлялось у значної поширеності серед них периферичних набряків ($100,00 \pm 0,00$ %), масталгії ($82,86 \pm 4,50$ %), збільшення ваги тіла ($64,29 \pm 5,73$ %) та здуття живота ($57,14 \pm 5,91$ %). Оцінка компоненту “затримка рідини” за шкалою Р. Муса у них відповідала $4,76 \pm 0,08$ бали проти $1,26 \pm 0,06$ балів контролю ($p < 0,001$), наближаючись до “виражених” проявів. Заслуговує на увагу поширеність масталгії, частота якої у осіб різних клінічних форм синдрому була достатньо розповсюдженою – при нейропсихічній формі вона зустрічалась у $41,67 \pm 5,81$ % жінок, цефалгічній – $24,24 \pm 7,46$ %, кризовій – $16,00 \pm 7,33$ %. Тільки кожна четверта жінка з нейропсихічною формою синдрому вказала на наявність периферичних набряків – $25,00 \pm 5,10$ %. Проте, інтенсивність компоненту “затримка рідини” у хворих з різними клінічними формами, крім набрякової, відповідала “ледь помітним” проявам.

Симптом зміни смаку та апетиту був найбільш поширеним серед осіб з набряковою формою ($41,43 \pm 5,89$ %), а також констатований у кожної третьої жінки з нейропсихічною формою ($34,72 \pm 5,61$ %) та у кожної четвертої з цефалгічною та кризовою формами – відповідно у $24,24 \pm 7,46$ % та $24,00 \pm 8,54$ %. Серед інших гастроінтестинальних маніфестацій звертає на себе увагу розповсюдженість серед хворих цефалгічною формою синдрому нудоти та блювання ($66,67 \pm 8,21$ %). Шкірні прояви найбільш часто зустрічались при нейропсихічній формі ($43,06 \pm 5,84$ %), менше – при набряковій ($30,00 \pm 5,48$ %) та цефалгічній формах ($27,27 \pm 7,75$ %).

Неврологічні симптоми були типовими для хворих цефалгічною та кризовою формами ПМС. У перших вони проявлялись головним болем ($100,00 \pm 0,00$ %), запамороченням ($24,24 \pm 7,46$ %) та, як зазначалось вище, часто супроводжувались нудотою та блюванням. У жінок з кризовою формою синдрому вони були у вигляді аритмії та відчуття серцебиття ($52,00 \pm 9,99$ %), запаморочення ($48,00 \pm 9,99$ %), гіперестезій ($44,00 \pm 9,93$ %), кардіалгії ($40,00 \pm 9,80$ %). За шкалою Р. Муса неврологічні маніфестації вказані у компонентах “вегетативні реакції” та “порушення контролю”. Враховуючи те, що певні неврологічні прояви були властиві окремо цефалгічній та окремо кризовій формам патології, то відповідно отримано і різну оцінку вказаних шкал. Компонент “вегетативні реакції” у хворих цефалгічною формою ПМС відповідав “помірним” симптомам ($4,03 \pm 0,21$ бали проти $1,18 \pm 0,07$ балів здорових обстежених ($p \leq 0,001$)), кризовою формою – “вираженим” ($5,04 \pm 0,14$ бали ($p \leq 0,001$)).

Однак, неврологічні та інші маніфестації, вказані у компоненті “порушення контролю”, були властиві тільки для кризової форми синдрому і оцінені як “виражені” ($4,84 \pm 0,16$ бали проти $1,00 \pm 0,00$ бала контролю ($p \leq 0,001$)), у осіб з іншими клінічними формами даний компонент був практично відсутнім. Неврологічна симптоматика та кістково-м’язові прояви, хоча і не повністю, але відображають компонент “больові прояви” шкали Р. Муса, який був найбільш інтенсивним у хворих цефалгічною ($4,94 \pm 0,12$ бали проти $1,22 \pm 0,08$ балів здорових обстежених ($p \leq 0,001$)) та кризовою формами ($5,00 \pm 0,15$ бали ($p \leq 0,001$)).

Отже, наші результати стосовно вивчення поширення симптомів у хворих ПМС узгоджуються з іншими літературними джерелами, які свідчать, що психологічні прояви патології переважають над фізичними маніфестаціями (O’Brien S. et al., 2011).

Наш вибір щодо дослідження поліморфізму генів рецепторів естрогену (ESR1) та прогестерону (PROGINS) в генезі ПМС пояснюється вагомістю естрогену та прогестерону в розвитку патології, гена ACE – важливістю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у виникненні симптоматики водно-електролітних розладів, а генів GSTT1 та GSTM1 – спробою вивчення ролі ферментів детоксикації ксенобіотиків, зміни функції яких посилюють схильність організму до різного шкідливого впливу, та відповідно можуть приводити до ризику розвитку певних захворювань.

Поширення GG генотипу гена ESR1 серед хворих ПМС становило 22,00 %, здорових осіб – 4,00 % AG – відповідно 40,00 % та 60,00 %, AA – 38,00 % та 36,00 %. Отже, у жінок з GG генотипом ризик розвитку ПМС зростає в 5,50 рази ($\chi^2=2,79$, $p=0,09$; OR=6,77, 95% CI=0,82-55,79; $p=0,07$), тяжкої форми синдрому (частота поширення 32,00 %) – в 8,00 ($\chi^2=4,88$, $p<0,05$; OR=11,29; 95% CI=1,29-98,89; $p<0,05$), набрякової (частота поширення 28,00 %) – в 7,00 рази ($\chi^2=3,72$, $p=0,054$; OR=9,33, 95% CI=1,05-82,78; $p<0,05$). А алель можна визначати як захисний індикатор виникнення синдрому. Його констатовано в 1,23 рази меншій кількості жінок з ПМС, ніж у здорових осіб – відповідно у 78,00 % та 96,00 % ($\chi^2=2,79$, $p=0,09$; OR=0,15; 95% CI=0,02-1,22; $p=0,08$). Найменше носіїв А алеля було серед хворих тяжкою – 68,00 % ($\chi^2=4,88$, $p<0,05$; OR=0,09; 95% CI=0,01-0,78; $p<0,05$) та набряковою формами синдрому – 72,00 % ($\chi^2=3,72$, $p=0,054$; OR=0,11; 95% CI=0,01-0,95; $p<0,05$).

Гомозиготний T1T1 генотип гена PROGINS встановлено у 52,00 % здорових жінок, 72,00 % хворих ПМС, 84,00 % жінок з набряковою формою синдрому, 80,00 % – тяжкою. Отже, наявність T1T1 генотипу підвищує ризик виникнення набрякової форми в 1,62 рази ($\chi^2=4,50$, $p<0,05$; OR=4,85; 95% CI=1,29-18,26; $p<0,05$) та тяжкої – в 1,54 рази ($\chi^2=3,21$, $p=0,07$; OR=3,69; 95% CI=1,05-12,96; $p<0,05$). У 40,00 % осіб контролю та 26,00 % жінок з ПМС виявлено T1T2 генотип, T2T2 –

відповідно у 8,00 % та 2,00 %. Алель T2 можна вважати захисним механізмом появи ПМС, особливо набрякової та тяжкої форм (відповідно $\chi^2=4,50$, $p<0,05$; OR=0,21; 95% CI=0,05-0,78; $p<0,05$ та $\chi^2=3,21$, $p=0,07$; OR=0,27; 95% CI=0,08-0,95; $p<0,05$).

Відмінностей у розподілі генотипів ACE у жінок з та без ПМС науковцями не виявлено (Аганезова Н. В., 2011). Ми також підтверджуємо відсутність статистичної достовірності у розподілі генотипів гена ACE у хворих ПМС. Серед здорових осіб 24,00 % мали DD генотип, 60,00 % – ID генотип, 16,00 % – II генотип. Розподіл жінок за генотипом гена ACE в основній групі становив відповідно 30,00 %, 46,00 % та 24,00 %. Проте, у носіїв DD генотипу гена ACE відмічається тенденція до розвитку тяжкої форми синдрому (частота поширення 52,00 %) ($\chi^2=3,06$, $p=0,08$; OR=3,43; 95% CI=1,02-11,47; $p<0,05$). Відомо, що під впливом ангіотензинперетворюючого ферменту, синтез якого більш інтенсивний при наявності D алеля гена ACE та максимальний при DD генотипі, відбувається більш посилене перетворення ангіотензину I в активний ангіотензиноген II, що запускає процес затримки рідини в організмі. Саме тому пропонується, і ми, враховуючи результати власних досліджень, згодні з такими твердженням, що для лікування хворих ПМС при наявності D алеля та симптоматики, пов'язаною з порушенням водно-електролітного обміну, застосовувати препарати з антиальдостероновим ефектом, зокрема естроген-гестагенні ліки з дроспіреноном (Аганезова Н. В., Чухловин А. Б., 2012).

Нами не доведено ролі генів глутатіон-S-трансферази (GSTT1 та GSTM1) в генезі ПМС. Проте, особи з делеційним поліморфізмом гена GSTT1 мають схильність до розвитку тяжкої форми захворювання (частота поширення 36,00 % проти 12,00 % групи контролю) ($\chi^2=2,74$, $p=0,09$; OR=4,13; 95% CI=0,97-17,70; $p=0,057$).

Ми не встановили достовірного зв'язку між поліморфним варіантом T-397C гена рецептора естрогену ESR1 та ПМС.

Таким чином, отримані дані дозволяють розглядати поліморфний варіант A-351G гена рецептора естрогену ESR1, T1T2 гена PROGINS як маркери розвитку синдрому, а також констатувати значення делеційного поліморфізму гена GSTT1 та гена ACE у формуванні тяжкої форми патології.

На генетичну складову генезу ПМС вказують і порушення цитогенетичного статусу. У таких хворих відмічались зміни у асоціативній здатності акроцентричних хромосом. Встановлено, що частота асоціацій на одну жінку основної групи була більшою в 3,12 рази відносно показника контрольної групи ($p<0,001$). Відмічалась достовірна перевага асоціацій з G ($p<0,01$) та D+G груп хромосом ($p<0,05$), а також асоціацій, що складались з двох хромосом ($p<0,001$).

Зміни у функціональному стані геному при окремих формах синдрому проявлялись у тенденціях до зниження статевого хроматину при цефалгічній та кризовій формах, підвищення ядерцевого індексу при набряковій та цефалгічній

формах, збільшення частоти нейтрофілів з патологічно зміненими ядрами при цефалгічній формі та їх зниженні – при кризовій, в також у схильності до збільшення частоти ядер нейтрофілів, які містять ядерця, при всіх клінічних формах синдрому.

Отже, отримані результати довели вагоме значення генетичного фактору в генезі ПМС, а це підтверджує думку науковців А. М. Feskov, S. В. Arbuzova, V. V. Grabar про роль генетичних чинників у формуванні та функціонуванні репродуктивної системи жінки (2009). Такі дослідження є істотним внеском до формування захворювання як мультифакторної патології.

Гормональні зміни, які виявлені у осіб з синдромом, безумовно, є підґрунтям розвитку захворювання та, можливо, базою для формування інших патогенетичних механізмів. Результати наших досліджень вказують на тенденцію до гіпоестрогенії в лютеїновій фазі МЦ у хворих ПМС, у яких рівень естрогену був на 11,43 % меншим відносно здорових жінок. Слід відзначити, що найбільше зниження вмісту даного гормону в цій фазі відносно контролю констатовано при цефалгічній та кризовій формах синдрому – відповідно на 25,71 % та 22,86 %. У хворих ПМС носіїв G алеля (GG та AG генотипи гена ESR1) концентрація естрадіолу була вищою на 29,03 %, ніж у носіїв тільки A алеля, при тяжкій та набряковій формах ця різниця була достовірною та становила відповідно 50,00 % ($p < 0,05$) та 28,57 % ($p < 0,05$). При чому найбільші значення гормону встановлено у осіб з нейропсихічною формою, які мали G алель. Тоді як у здорових жінок рівень естрадіолу не відрізнявся залежно від алеля.

Відомо, що особи з GG генотипом та підвищеним рівнем естрадіолу мають посилені прояви певних психологічних маніфестацій (емоційна лабільність, часті перепади настрою, схильність до проявів бурних емоцій та ін.) (Аганезова Н. В. и соавт., 2011). За даними нашого дослідження саме хворі нейропсихічною та тяжкою формами синдрому, у яких психопатологічні симптоми є значно поширеними та найбільш інтенсивними, мали такий генотип та підвищений рівень естрадіолу. Тому науковці рекомендують для лікування хворих ПМС при наявності GG генотипу та відповідної емоційно-афективної симптоматики у випадку використання естроген-гестагенних препаратів застосовувати комбіновані монофазні середники з найменшою дозою етинілестрадіолу (ЕЕ) (Аганезова Н. В., Чухловин А. Б., 2012).

Також ми отримали дані, що свідчать про наявність гіпопрогестеронемії в другій фазі МЦ у осіб з ПМС (73,64 % рівня здорових жінок, $p < 0,01$), яка була особливо типова для хворих набряковою формою (54,58 % рівня контрольної групи, $p < 0,001$). У пацієнтів з нейропсихічною та кризовою формами цей показник становив відповідно 80,55 % ($p < 0,05$) та 73,46 % ($p < 0,05$) відносно значення здорових обстежених. А у осіб з цефалгічною формою вміст прогестерону відповідав показнику контролю. Отже, гіпопрогестеронемія, яка була найбільш

характерна для хворих набряковою формою ПМС, ще раз підкреслює значну роль прогестерону у розладах процесів водно-електролітного балансу, що приводить до затримки рідини в організмі.

Аналізуючи результати рівня прогестерону в лютеїновій фазі МЦ встановлено, що T1T1 генотип гена PROGINS у хворих ПМС пов'язаний зі значно низькою концентрацією даного гормону в 1,94 рази ($p < 0,001$) порівняно з його вмістом у здорових осіб з цим генотипом, при набряковій формі – в 2,24 рази ($p < 0,001$). Проте, між жінками різних форм синдрому, які мали T1T2 генотип, та обстеженими без ПМС з даним генотипом достовірно значимих відмінностей вмісту прогестерону не було.

Ми встановили, що рівень ФСГ був збільшеним у пацієнтів з ПМС порівняно зі здоровими жінками в обидві фази МЦ відповідно в 1,38 рази ($p < 0,05$) та 1,74 рази ($p < 0,001$). Однак, в фолікулярній фазі при набряковій формі синдрому встановлено тільки тенденцію до підвищення даного гормону. В нормі лютеїнова фаза характеризується зниженням вмісту ФСГ в 1,52 рази ($p < 0,05$) порівняно з фолікулярною, при ПМС – в 1,21 рази ($p < 0,001$). Також жінки з ПМС характеризувались зниженням концентрації ЛГ сироватки крові в першій фазі МЦ відносно здорових жінок на 12,80 % і його підвищенням в другій фазі МЦ на 29,99 % від показника контролю ($p < 0,05$). Отже, результати наших досліджень співпадають з даними літератури, що свідчать про наявність у хворих ПМС в другій фазі МЦ гіпопрогестеронемії, підвищення ЛГ та ФСГ та тенденції до гіпоестрогенемії (Венцківська І. Б., 2005).

Значення пролактину в генезі ПМС залишається дискутабельним. Наші результати не підтверджують його ролі у виникненні різних клінічних форм хвороби. Збільшений вміст даного гормону в лютеїновій фазі МЦ ми відмічали переважно у хворих цефалгічною формою. У них концентрація пролактину перевищувала показники здорових жінок в першій фазі МЦ в 1,36 рази, в другій фазі – в 1,69 рази ($p < 0,001$). Наші дослідження не підтверджують ролі тестостерону в розвитку ПМС, що узгоджується з дослідженнями F. Brambilla et al. (2010).

Таким чином, вивчення гормональних процесів залежно від клінічної форми синдрому окреслює більш комплексний аналіз патогенезу захворювання та можливість диференційованого підходу до терапії.

Суттєвим доповненням до вище описаних ланок патогенезу є вивчення психофункціонального стану хворих. Серед жінок з ПМС переважають меланхоліки (34,00 %) ($\chi^2=10,01$, $p < 0,01$) та холерики (36,50 %) ($\chi^2=4,19$, $p < 0,05$), яким притаманні такі риси як занепокоєність, збудливість, імпульсивність, активність, часті зміни настрою, тривожність та ін. Тоді як серед здорових осіб більше половини були сангвініками (56,00 %), а це в 3,20 рази більше порівняно з часткою хворих ПМС (17,50 %) ($\chi^2=29,44$, $p < 0,001$). Сангвінікам властиві веселість,

дружелюбність, безтурботність, товариськість та ін. Згідно даних наших обстежень у хворих ПМС рівень нейротизму є підвищеним на 17,03 % ($p < 0,01$), що узгоджується з результатами праць U. B. Ekholm et al. (2014). У хворих нейропсихічною та кризовою формами цей параметр є найвищим та становить відповідно на 20,67 % ($p < 0,01$) та 19,85 % ($p < 0,01$) більше контрольного значення.

Підвищене відчуття тривожності досить часто супроводжує жінок з даним синдромом. Встановлено, що значення тривоги, оцінене за опитувальником В. Зунга в лютеїновій фазі МЦ, хоча і відповідало “нормі”, було на 13,28 % вище показника здорових осіб ($p < 0,001$) та збільшувалось із тяжкістю патології. Характерним є те, що не тільки у жінок з тяжким перебігом нейропсихічної форми синдрому, у яких провідними є психопатологічні маніфестації, значення рівня тривоги було вище показника контролю на 18,76 % ($p < 0,001$), але і у осіб з цефалгічною (на 19,20 % ($p \leq 0,001$)) та кризовою формами (на 22,50 % ($p < 0,001$)). Натомість величини жінок з набряковою формою та нейропсихічною формою, які мали легкий перебіг захворювання, не відрізнялись достовірними змінами у рівні тривоги порівняно зі здоровими обстеженими. Аналогічну тенденцію відмічено щодо рівня депресії, який у хворих ПМС була на 13,53 % вище показника контролю ($p < 0,001$).

Ці дані узгоджуються з аналізом результатів рівня тривоги, отриманих за допомогою шкали HADS. Хоча середній бал величини тривоги у жінок основної групи відповідав “нормі”, він перевищував в 1,56 рази ($p < 0,001$) показник контролю та зростав із тяжкістю синдрому.

При аналізі середнього балу психоемоційного стресу встановлено, що у жінок з ПМС він був на 10,81 % меншим ($p < 0,05$) порівняно із здоровими особами та понижувався з тяжкістю синдрому, що свідчить про підвищений рівень стресу. У хворих кризовою формою даний показник був найнижчим – 84,56 % значення контрольної групи ($p < 0,05$). Набрякова форма ПМС характеризувалась незначними змінами рівня стресу відносно здорових осіб ($p > 0,05$). Серед пацієнтів з ПМС було в 2,06 рази більше осіб з високим рівнем стресу (33,00 %) відносно здорових жінок (16,00 %) ($\chi^2 = 4,76$, $p < 0,05$), особливо при нейропсихічній формі – в 2,26 рази (36,11 %) ($\chi^2 = 4,98$, $p < 0,05$).

Підвищення психоемоційного стресу у хворих ПМС спостерігаються на фоні пониженого рівня стресостійкості та соціальної адаптації. Хоча для половини жінок основної групи властивим був високий рівень даного параметру (51,00 %), таких осіб було в 1,41 рази менше відносно групи контролю (72,00 %) ($\chi^2 = 6,31$, $p < 0,05$). Найбільш достовірні відмінності кількості обстежених з високим рівнем стресостійкості та соціальної адаптації порівняно з контролем встановлено при нейропсихічній формі синдрому – 44,44 % ($\chi^2 = 7,99$, $p < 0,01$). Хворі набряковою формою характеризувались незначним збільшення даного показника відносно здорових жінок ($p > 0,05$).

Наші дослідження, проведені за допомогою опитувальника “Самопочуття, активність, настрої”, свідчать, що психофункціональні розлади у хворих ПМС є поширеним явищем. При цьому їх вираженість залежить від клінічної форми та тяжкості захворювання. Особливо виражені зміни властиві для хворих з тяжким перебігом, кризовою, нейропсихічною та цефалгічною формами патології.

Аналіз параметрів якості життя показав, що показники психологічного компоненту здоров'я у жінок з ПМС були нижчими, ніж фізичного компоненту. У осіб з цефалгічною та кризовою формами констатовано найменші величини шкал фізичного компоненту здоров'я, серед яких найнижчі значення відносились до “загального здоров'я” (відповідно 79,24 % ($p < 0,001$) та 76,55 % ($p < 0,001$) показника контролю) та “рольового функціонування, обумовленого фізичним станом” (відповідно 73,08 % ($p < 0,01$) та 82,27 % значення здорових осіб). Найінтенсивніше зниження рівня шкал психологічного компоненту здоров'я констатовано у хворих кризовою, цефалгічною та нейропсихічною формами синдрому. Особливо виражене зменшення показників у хворих ПМС було відмічено стосовно шкал “соціальне функціонування” (74,45 % рівня здорових осіб ($p < 0,001$)) та “життєва активність” (76,59 % значення контрольної групи ($p < 0,001$)).

При аналізі шкали менструального дистрес-опитувальника Р. Муса встановлено, що такі компоненти як “зміни поведінки” та “порушення дієдатності”, які теж включають у себе параметри, що характеризують якість життя, були найбільші у хворих кризовою (відповідно в 3,31 та 3,96 рази ($p < 0,001$)) та цефалгічною формами ПМС (відповідно в 3,31 та 3,90 рази ($p < 0,001$)) відносно рівня здорових жінок і відповідали оцінці “виражені-помірні” прояви. Особи з набряковою формою синдрому мали найменші значення цих компонентів. У них вони оцінювались як “ледь помітні прояви”. Таким чином, наші дані узгоджуються з повідомленнями про зниження якості життя у хворих ПМС (Czajkowska M. et al., 2015; Goker A. et al., 2015), а також з дослідженнями Н. Farrokh-Eslamlou et al., які вказують, що особливе зниження якості життя відносилось до психологічного та соціального компонентів (2015).

Враховуючи отримані результати дослідження, які вказують на мультифакторність ПМС та його генетичні передумови, нами був розроблений диференційований підхід лікування даної патології.

Всім хворим ПМС була запропонована немедикаментозна та медикаментозна корекція порушень згідно наказу № 676 МОЗ України. Першочергово проводились заходи щодо модифікації способу життя: рекомендації стосовно дотримання режиму праці та відпочинку, помірною фізичною навантаження, сну тривалістю до 8 год на добу, дробового режиму та певного раціону харчування.

Комплексна терапія хворих ПМС надавалась згідно із матеріалами наказу та тривала не менше шести місяців. Жінки основної групи залежно від виду терапії були розподілені на дві групи – I та II. I група хворих (100 жінок) отримувала

запропоновану терапію, яка носила диференційований підхід залежно від провідних клінічних маніфестацій та тяжкості патології. Відповідно до проведеного лікування пацієнти були рандомізовані на такі підгрупи:

- ІА₁ підгрупа (20 осіб) – жінки з нейропсихічною формою ПМС легкого ступеня, яким призначали рослинний препарат на основі екстракту плодів прутняку звичайного (*Vitex agnus castus*) в дозі 40 крапель на добу;

- ІА₂ підгрупа (15 хворих) – жінки з нейропсихічною формою синдрому тяжкого ступеня, які приймали комбінований естроген-гестагенний препарат, що містить 20 мкг ЕЕ та 3 мг дроспіренона, в режимі 24+4;

- ІБ підгрупа – особи з набряковою формою ПМС, які отримували естроген-гестагенний препарат, до складу якого входять 30 мкг ЕЕ та 3 мг дроспіренона, в режимі 21+7, з них 20 пацієнтів з легким ступенем захворювання (ІБ₁ підгрупа) та 14 – з тяжким ступенем (ІБ₂ підгрупа);

- ІВ підгрупа (18 жінок) – хворі цефалгічною формою, яким призначали селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну флуоксетин 20 мг на добу два дні з моменту настання овуляції та ще через сім днів після першого прийому препарату два дні.

- ІГ підгрупа (13 хворих) – пацієнти з кризовою формою ПМС, які також приймали флуоксетин 20 мг на добу два дні з моменту настання овуляції та ще через сім днів після першого прийому препарату два дні.

При високому рівні пролактину пацієнти додатково отримували препарат з дофамінергічною, серотонінергічною дією, який нормалізує рівень даного гормону, – агоніст дофамінових рецепторів (каберголін). Його застосовували індивідуально починаючи з дози 0,25 мг двічі на тиждень під контролем вмісту гормону до нормалізації його рівня.

Пацієнти ІІ групи (100 хворих) отримували традиційну терапію за загальноприйнятою схемою: в другій фазі МЦ – вітамін Е 200 мг 1 раз на добу, комплексний препарат, який містить вітаміни групи В (1 таблетка 1 раз на добу), спіронолактон 25 мг 2 рази на добу, свічки індометацин 0,05 г ректально 1 раз на добу. З метою порівняння ефективності традиційного та запропонованого диференційованого лікування жінки ІІ групи були поділені на такі підгрупи:

- ІІА₁ підгрупа (22 осіб) та ІІА₂ підгрупа (15 осіб) – хворі нейропсихічною формою ПМС відповідно з легким та тяжким перебігом синдрому;

- ІІБ₁ підгрупа (22 жінок) та ІІБ₂ підгрупа (14 жінок) – особи з набряковою формою захворювання відповідно легкого та тяжкого ступенів;

- ІІВ підгрупа (15 жінок) – хворі цефалгічною формою ПМС;

- ІІГ підгрупа (12 жінок) – хворі кризовою формою.

Ефективність лікування в кожній групі оцінювали за динамікою передменструальних симптомів, їх інтенсивністю (через три та шість місяців), змін

психологічних характеристик та рівнів гормонів (через шість місяців).

Всі особи з легким перебігом нейропсихічної форми, які приймали препарат прутняку звичайного, вже через три місяці відмітили покращення свого стану – послаблення та/або зменшення кількості симптомів ($65,00 \pm 10,67$ %) або навіть їх зникнення ($35,00 \pm 10,67$ %), а через шість місяців – відповідно $35,00 \pm 10,67$ % та $65,00 \pm 10,67$ %. Тоді як в групі аналогічних хворих, які отримували традиційне лікування протягом трьох місяців, осіб із зникненням симптомів ПМС було в 1,93 рази менше ($18,18 \pm 8,22$ %) порівняно з ІА₁ підгрупою ($p < 0,01$), а кожна п'ята жінка ($22,73 \pm 8,93$ %) не вказала позитивного ефекту від терапії. Тільки через шість місяців всі жінки ІА₁ підгрупи зазначали позитивний результат проведеної терапії (у $45,45 \pm 10,62$ % пацієнтів симптоми пройшли, у $54,55 \pm 10,62$ % відмічено зменшення їх вираженості).

Корекція психопатологічних проявів була більш успішною у хворих ІА₁ підгрупи. Такий висновок обґрунтований тим, що ключові прояви у цих осіб такі як емоційна лабільність, дратівливість та збудження вже через три місяці лікування зменшились за своєю інтенсивністю або зникли, тоді як подібний ефект в підгрупі з традиційною терапією відмічено тільки через шість місяців терапії та навіть кількість жінок, які констатували зникнення симптому емоційна лабільність у ІА₁ підгрупі була на $19,55$ % меншою, дратівливість – на $11,54$ % порівняно з ІА₁ підгрупою.

Слід відмітити, що прояв напруження та тривога погано піддавався корекції за допомогою традиційної терапії, адже жодної хворої не вказало на його зникнення, а тільки на зниження інтенсивності. Недостатньо ефективно порівняно з запропонованим лікуванням відбувалось нівелювання маніфестацій апатія та зниження інтересу, порушення сну, зниження концентрації, уваги у осіб, які отримували традиційну терапію.

Зникнення шкірних симптомів через шість місяців терапії в ІА₁ підгрупі констатувала в 3,00 рази більша кількість жінок, ніж в ІА₁ підгрупі. При порівнянні динаміки проявів водно-електролітного балансу та гастроінтестинальних маніфестацій обидва види лікування були ідентичними щодо їхньої корекції.

Зниження показників компонентів шкали Р. Муса свідчить, що традиційна терапія є недостатньо успішною стосовно нормалізації компонентів “порушення концентрації”, “зміни поведінки”, “негативна афектація” порівняно із запропонованим лікуванням. У хворих ІА₁ підгрупи значення даних компонентів на фоні терапії були оцінені як “слабкі” прояви, тоді як в ІА₁ підгрупі – “ледь помітні”.

Більшість жіночих статевих гормонів, що вивчались, мали тенденцію до нормалізації свого рівня через шість місяців лікування в ІА₁ та ІА₁ підгрупах. Проте, вираженіша динаміка показників естрадіолу, ФСГ та ЛГ констатована на фоні запропонованої терапії. Суттєву відмінність після лікування між обома

підгрупами становив рівень прогестерону, який у хворих, що отримували екстракт прутняку звичайного збільшився на 28,26 % ($p < 0,05$), а у жінок з традиційною терапією – лише на 9,17 %.

Оцінка результатів рівнів тривоги та депресії демонструє їх більше зниження на фоні запропонованого лікування. Хоча обидва види терапії привели до достовірного підвищення показників “самопочуття”, “активність”, “настрій”, більша динаміка їх зростання відмічена при застосуванні запропонованого лікування.

Підвищення значень шкал фізичного компоненту здоров'я за опитувальником SF-36 відмічено практично на однаковому рівні у жінок обох підгруп. Проте, на фоні запропонованої терапії встановлено більшу тенденцію до зростання рівня шкал психологічного компоненту здоров'я (“рольового функціонування, обумовленого емоційним станом” – на 21,89 % ($p < 0,05$), “соціального функціонування” – на 31,35 % ($p < 0,05$) та “життєвої активності” – на 23,28 % ($p < 0,05$)) порівняно з традиційною (відповідно на 13,98 % ($p < 0,05$), 26,31 % ($p < 0,05$) та 11,87 % ($p < 0,05$)).

При лікуванні тяжкого перебігу нейропсихічної форми синдрому звертає на себе увагу факт, що на фоні запропонованої терапії повне зникнення маніфестацій ПМС після трьох місяців відмітила кожна п'ята жінка ($20,00 \pm 10,33$ %), послаблення та/або зменшення їх кількості – $46,67 \pm 12,88$ %, відсутність динаміки проявів – $33,33 \pm 12,17$ %, після шести місяців – відповідно $26,67 \pm 11,42$ % та $73,33 \pm 11,42$ %, пацієнтів з відсутністю ефективності лікування в ІА₂ підгрупі не було. В ІА₂ підгрупі не було хворих, які би відмітили повне зникнення проявів синдрому навіть після півроку лікування. Після шести місяців традиційної терапії відсутність позитивної динаміки симптомів відзначила третина осіб ($33,33 \pm 12,17$ %), а зменшення їх кількості та/або послаблення – $66,67 \pm 12,17$ %.

Психопатологічні прояви недостатньо результативно змінювались на фоні традиційного лікування. Після шести місяців терапії зникнення маніфестацій емоційна лабільність, дратівливість, збудження в ІА₂ підгрупі відмітили більше половини хворих (відповідно $66,67 \pm 12,17$ %, $46,15 \pm 13,83$ %, $60,00 \pm 12,65$ %) проти меншої кількості пацієнтів в ІА₂ підгрупі (відповідно $40,00 \pm 12,65$ %, $33,33 \pm 13,61$ %, $30,77 \pm 12,80$ %). Крім того, навіть після шести місяців лікування більше, ніж третина осіб, які отримували традиційну терапію, не відмітила їх позитивної динаміки (емоційна лабільність – $33,33 \pm 12,17$ %, дратівливість – $41,67 \pm 14,23$ %, збудження – $38,46 \pm 13,49$ %), а половина пацієнтів – симптомів напруження та тривога ($50,00 \pm 15,81$ %), гіперчутливість до звуків, запахів ($50,00 \pm 35,36$ %) та зниження концентрації та уваги ($40,00 \pm 15,49$ %). В ІА₂ підгрупі не було пацієнтів з відсутністю позитивних змін даних проявів ($p < 0,05$ відносно ІА₂ підгрупи).

На фоні шести місяців терапії половина хворих ІА₂ підгрупи не зазначили змін стану шкіри ($55,56 \pm 16,56$ %), на відсутність шкірних проявів вказали тільки $33,33 \pm 15,71$ % проти $42,86 \pm 18,70$ % в ІА₂ підгрупі, покращення її стану – відповідно

11,11±10,48 % проти 57,14±18,70 % ($p<0,05$). Традиційне лікування досить ефективно впливало на прояви водно-електролітного балансу та кістково-м'язові симптоми. Однак, на фоні такої терапії масталгію констатовано лише у 12,50±11,69 %, у 37,50±17,12 % – зменшення її інтенсивності, а у половини хворих (50,00±17,68 %) цей симптом пройшов, тоді як в ІА₂ підгрупі тільки біля третини хворих (28,57±17,07 %) відмітили зникнення даної маніфестації, 71,43±17,07 % – її послаблення.

Динаміка показників компонентів шкали Р. Муса свідчить про недостатню ефективність традиційної терапії щодо корекції “зміни поведінки”, “порушення дієздатності”, “порушення концентрації” та “негативна афектація”. З “помірних” проявів перші два компоненти знизились в ІА₂ підгрупі до “слабких”, параметр “порушення концентрації” мало змінився, а в ІА₂ підгрупі величини даних трьох компонентів визначались на фоні лікування як “ледь помітні” симптоми. Компонент “негативна афектація” з “виражених” проявів зменшився на фоні традиційного лікування до “помірних”, на фоні запропонованої – до рівня “ледь помітних”–“слабких”.

Після призначення традиційної терапії в лютеїновій фазі МЦ практично не відбулась нормалізації рівнів естрадіолу, прогестерону, ФСГ, констатовано тенденцію до зниження вмісту ЛГ. У хворих, які приймали запропоноване лікування, встановлено достовірне зростання вмісту прогестерону з 43,79±9,56 нг/мл до 61,03±7,00 нг/мл ($p<0,05$), концентрації естрадіолу та ЛГ мали більшу схильність до нормалізації, ніж в ІА₂ підгрупі.

Зниження рівнів тривоги та депресії наближались до показників контролю в обох підгрупах. Хоча значення психофункціонального стану жінок, які отримували традиційне лікування, зросли, їх величини були меншими порівняно з тими, що отримані на фоні запропонованої терапії.

Особливо це стосується шкал “самопочуття” та “настрій”, показники яких після лікування в ІА₂ підгрупі не досягали результатів здорових жінок на відміну від величин пацієнтів ІА₂ підгрупи.

При аналізі даних опитувальника SF-36 встановлено, що традиційна терапія також мала менший вплив на якість життя обстежених, ніж запропонована. Якщо показники фізичного компоненту здоров'я “інтенсивність болю” та “загальне здоров'я” підвищувались однаково на фоні обох видів лікування, то величини “фізичного функціонування”, “рольового функціонування, обумовленого фізичним станом”, а також значення психологічного компоненту опитувальника зазнали більшої динаміки росту на фоні запропонованої терапії порівняно з традиційною. Це також може свідчити про недостатню корекцію традиційного лікування щодо психоемоційного стану хворих з тяжким перебігом нейропсихічної форми ПМС.

При порівняльній оцінці впливу традиційної та запропонованої терапії на динаміку маніфестацій набрякової форми ПМС встановлено, що трьохмісячний курс

традиційного лікування легкого перебігу набрякової форми привів до зникнення проявів у $18,18 \pm 8,22$ % хворих, запропонованого – у $25,00 \pm 9,68$ %, шестимісячний – відповідно у $50,00 \pm 10,66$ % та $75,00 \pm 9,68$ %, у решта пацієнтів встановлено послаблення та/або зменшення їх кількості. При тяжкому перебігу на фоні трьох місяців лікування у $42,86 \pm 13,23$ % хворих в ІБ₂ підгрупі стан не покращився, в ІБ₂ – у $28,57 \pm 12,07$ %. На фоні шести місяців всі хворі в обох підгрупах відмітили позитивний ефект лікування, однак, частка пацієнтів із зникненням симптомів була більшою в ІБ₂ підгрупі – $21,43 \pm 10,97$ % проти $7,14 \pm 6,88$ % в ІБ₂, решта осіб відмічали послаблення інтенсивності або кількості маніфестацій.

Традиційна терапія не значно поступалась у корекції водно-електролітних порушень у хворих набряковою формою синдрому порівняно із запропонованою. При легкому перебігу даної форми після трьох місяців лікування у кожній четвертій жінки відмічено зникнення периферичних набряків як в ІБ₁ ($25,00 \pm 9,68$ %), так і в ІБ₁ підгрупах ($27,27 \pm 9,50$ %), після шести місяців – у трьох з чотирьох (відповідно у $75,00 \pm 9,68$ % та $72,73 \pm 9,50$ %). Дещо більша частка жінок, яка отримувала запропоновану терапію протягом шести місяців, відмічала зникнення збільшення маси тіла – $53,85 \pm 13,83$ % проти $41,67 \pm 14,23$ % осіб, які отримували традиційне лікування, масталгію – відповідно $57,14 \pm 13,23$ % та $43,75 \pm 12,40$ %, здуття живота – $75,00 \pm 12,50$ % та $40,00 \pm 15,49$ %.

В обох підгрупах на фоні шести місяців терапії у $64,29 \pm 12,81$ % пацієток з тяжким перебігом набрякової форми ПМС відмічено зникнення периферичних набряків, у $60,00 \pm 15,49$ % – відсутність збільшення маси тіла. При застосуванні традиційного лікування жінок, у яких зникли симптоми масталгія ($50,00 \pm 13,36$ %) та здуття живота ($66,67 \pm 15,71$ %), було навіть більше в ІБ₂ підгрупі, ніж в ІБ₂ ($35,71 \pm 12,81$ % і $55,56 \pm 16,56$ % відповідно). Однак, традиційна терапія усувала шкірні та психопатологічні прояви недостатньо ефективно. Тільки кожна п'ята хвора на фоні шести місяців лікування відмітила відсутність маніфестацій емоційна лабільність ($20,00 \pm 17,89$ %), дратівливість ($16,67 \pm 15,21$ %), збудження ($20,00 \pm 17,89$ %). В ІБ₂ підгрупі більше половини хворих після трьох місяців лікування зазначили зникнення даних симптомів, після шести місяців – відповідно $66,67 \pm 15,71$ %, $75,00 \pm 21,65$ % та $75,00 \pm 21,65$ %. Також мало дієвим був вплив традиційного лікування на прояви напруження та тривога, зниження концентрації, уваги порівняно із запропонованим.

Аналізуючи результати показників компонентів шкали Р. Муса встановлено, що традиційна терапія незначно поступається у ефективності порівняно із запропонованою щодо компонентів “затримка рідини” та “больові прояви”. Однак, при тяжкому перебігу набрякової форми ПМС запропоноване лікування привело до більш вираженого зниження компонентів “зміни поведінки”, “негативна афектація” та “порушення дієдатності”, ніж традиційне.

Гормональний статус жінок практично не зазнав істотних змін у хворих як в ІБ₁, так і в ІБ₂ підгрупах. При тяжкому перебігу набрякової форми ПМС можна констатувати відсутність тенденції до нормалізації естрадіолу, ФСГ, ЛГ. Незначне підвищення прогестерону на фоні традиційного лікування значно програє його зростанню, яке зафіксовано після запропонованого. Так, в ІБ₁ підгрупі вміст прогестерону збільшився з 33,63±6,66 нг/мл до 60,17±6,07 нг/мл ($p<0,05$), в ІБ₂ – з 27,88±3,69 нг/мл до 54,97±7,91 нг/мл ($p<0,05$) та досягав в обох підгрупах рівня здорових жінок (60,37±6,18 нг/мл). На фоні традиційної терапії в ІБ₁ підгрупі рівень даного гормону недостовірно підвищився з 39,98±5,93 нг/мл до 44,61±7,51 нг/мл, в ІБ₂ підгрупі – з 30,15±4,88 нг/мл до 38,46±6,56 нг/мл.

Якщо при застосуванні обох видів лікування рівні тривоги та депресії при легкому перебігу набрякової форми синдрому показали практично однакову позитивну динаміку, то при оцінці результатів при тяжкому перебігу даної форми патології ці показники зазнали більш вираженої корекції у хворих, які отримували запропоновану терапію. Так, за шкалою В. Зунга, у пацієнтів ІБ₂ підгрупи значення тривоги знизилось на 12,70 % ($p<0,01$), ІБ₂ – констатовано тенденцію до його зменшення на 7,36 %. На фоні терапії у всіх жінок ІБ₂ підгрупи встановлено “нормальний” рівень тривоги та “стан без депресії”, у хворих ІБ₂ підгрупи – дві особи мали “легкий тривожний розлад або середнього ступеня” та одна хвора – “легку депресію ситуативного або невротичного характеру”.

Найбільші відмінності у порівнянні динаміки психоемоційного статусу між пацієнтами з тяжким перебігом набрякової форми ПМС, які отримували традиційну та запропоновану терапію, встановлено при оцінці параметра “активність”. Запропоноване лікування привело до його зростання на 30,10 % ($p<0,001$), традиційне – на 17,19 % ($p<0,05$).

Значення фізичного і психологічного компонентів якості життя на фоні обох видів терапії у хворих набряковою формою ПМС підвищувались, проте більші ці показники зростали на фоні запропонованого лікування.

Традиційна терапія менше впливала на психологічні компоненти шкали SF-36, ніж запропонована. Наприклад, величина параметру “соціального функціонування” у жінок ІБ₁ та ІБ₂ підгруп підвищилась відповідно на 30,97 % ($p<0,01$) та 33,76 % ($p<0,01$), у осіб ІБ₁ та ІБ₂ підгруп – на 22,32 % ($p<0,01$) та 17,75 % ($p<0,05$). Рівень “життєвої активності” в ІБ₂ підгрупі зріс на 22,94 % ($p<0,01$), в ІБ₂ – на 15,73 % ($p<0,01$).

Запропонована терапія цефалгічної форми ПМС вже через три місяці привела до зникнення симптомів у 11,11±7,41 %, зниження їх кількості/інтенсивності – у 55,56±11,71 %, традиційна – відповідно у 6,67±6,44 % та 40,00±12,65 %. На фоні шести місяців терапії всі пацієнти ІВ підгрупи відмітили покращення свого стану, майже у половини з них маніфестації ПМС пройшли (44,44±11,71 %). Тоді як

40,00±12,65 % обстежених ІВ підгрупи не зазнали ефекту від лікування, зменшення кількості та/або інтенсивності симптомів відмітили 46,67±12,88 % і тільки 13,33±8,78 % хворих зазначили відсутність проявів ПМС на фоні традиційної терапії.

Після трьох місяців запропонованого лікування у 11,11±7,41 % пацієнтів головний біль пройшов, традиційного – у 6,67±6,44 %. На фоні шестимісячного курсу терапії в ІВ підгрупі 50,00±11,79 % осіб відмічала зникнення даного симптому, така ж частка – зниження його інтенсивності. В ІВ підгрупі 40,00±12,65 % хворих не відзначили ефект від лікування щодо цього прояву і тільки у 13,33±8,78 % жінок дана маніфестація зникла ($p < 0,05$ відносно ІВ підгрупи), решта пацієнтів констатували його послаблення. 66,67±27,22 % обстежених ІВ підгрупи не помітили ефекту щодо запаморочення, тоді як в ІА підгрупі всі особи вказали на зникнення симптому. Прояв нудота та блювання також недостатньо корегувався на фоні традиційної терапії. Тільки третина хворих (30,00±14,49 %) відмітила його зникнення на фоні шести місяців лікування, а третина – не зазнала його позитивної динаміки. Тоді як на фоні запропонованої терапії у більшості жінок (75,00±12,50 %) даний симптом пройшов ($p < 0,05$ відносно ІВ підгрупи), решта осіб (25,00±12,50 %) констатували зниження його інтенсивності.

Зміни психопатологічних та шкірних маніфестацій також не були успішними у більшості жінок з цефалгічною формою ПМС, які отримували традиційне лікування, порівняно з тими, які приймали запропоноване. Так, навіть шестимісячний курс терапії не привів до зникнення у більшості пацієнтів ІВ підгрупи таких проявів як емоційна лабільність (57,14±18,70 %), збудження (66,67±27,22 %), втомлюваність, недостатність енергії (66,67±19,25 %), гіперчутливість до звуків, запахів (57,14±18,70 %), дратівливість (66,67±19,25 %) ($p < 0,05$ щодо всіх вказаних проявів відносно ІВ підгрупи). В ІВ підгрупі у переважної більшості хворих на фоні запропонованого лікування дані симптоми пройшли (відповідно у 87,50±11,69 %, 80,00±17,89 %, 71,43±17,07 %, 57,14±18,70 % ($p < 0,05$ щодо всіх вказаних проявів відносно ІВ підгрупи) та 100,00±0,00 %). Проте, кістково-м'язові маніфестації досить успішно корегувались на фоні традиційної терапії.

При оцінці показників менструального дистрес-опитувальника Р. Муса встановлено, що зниження значень всіх компонентів було значно слабшим на фоні традиційного лікування, ніж запропонованого.

Зміни гормонального статусу на фоні традиційної терапії відмічались недостатньою тенденцією до нормалізації естрадіолу, ФСГ, ЛГ та незначним зниженням пролактину. Запропоноване лікування мало більший вплив на гормональний фон хворих. Так, у жінок ІВ підгрупи підвищення вмісту естрадіолу було 25,00 % ($p < 0,01$), зниження рівня ФСГ – 35,85 % ($p < 0,05$). Тоді як на фоні традиційної терапії динаміка нормалізації даних гормонів становила відповідно 16,00 % та

9,53 %. Особливо слід наголосити на зменшенні концентрації пролактину сироватки крові у осіб ІВ підгрупи, яка на фоні лікування досягла показника здорових жінок, знизившись в 2,12 рази відносно значень до терапії ($p < 0,01$). У пацієнтів ІВ підгрупи змін рівня гормону практично не відмічено – його зниження становило лише 10,89 % ($p < 0,05$). Концентрація пролактину після традиційного лікування перевищувала показник контролю на 47,12 % ($p \leq 0,01$) та достовірно відрізнялась від рівня хворих ІВ підгрупи ($p < 0,01$).

Підвищення параметрів психоемоційного стану в ІВ підгрупі було меншим, ніж в ІВ підгрупі. На фоні запропонованої терапії параметр “самопочуття” збільшився на 22,88 % ($p < 0,01$), традиційної – на 8,56 %, “активність” – відповідно на 19,66 % ($p < 0,001$) та 8,13 % ($p < 0,05$), “настрій” – на 14,35 % ($p < 0,001$) та 7,60 %.

Рівні тривоги та депресії, оцінені за шкалою В. Зунга, знижувались в обох підгрупах. Проте, в ІВ підгрупі динаміка корекції показників була більш вираженою. Так, зниження рівня тривоги у хворих ІВ підгрупи становило 9,97 % ($p < 0,001$), ІВ – 6,35 % ($p < 0,01$). Після запропонованого лікування всі жінки мали “нормальний” рівень тривоги, на фоні традиційного – у чотирьох осіб встановлено “легкий тривожний розлад або середнього ступеня”. “Стан без депресії” констатований на фоні обох видів терапії.

Всі показники як фізичного, так і психологічного компоненту здоров'я опитувальника SF-36 незначно змінювались після традиційного лікування порівняно із запропонованим. А значення “психічного здоров'я” та “соціальної активності” взагалі не зазнали достовірного зростання на фоні традиційної терапії.

Традиційне лікування пацієнтів кризовою формою ПМС не зазнало істотного успіху. Такий висновок обґрунтований тим, що після трьох місяців лікування тільки четверта частина осіб ($25,00 \pm 12,50$ %) відмітила зменшення кількості маніфестацій та/або зменшення їх інтенсивності, а переважна кількість хворих ($75,00 \pm 12,50$ %) не відзначила ніяких позитивних змін, на фоні шести місяців лікування такі показники становили по $50,00 \pm 14,43$ %. Запропонована терапія протягом трьох місяців привела до позитивної динаміки клінічної картини у переважній більшості пацієток, тільки $38,46 \pm 13,49$ % жінок не відмітили покращення свого стану, на фоні шести місяців – у всіх осіб констатовано результативні зміни: $38,46 \pm 13,49$ % хворих навіть вказали на зникнення маніфестацій ПМС ($p < 0,05$ відносно ІІГ підгрупи), у $66,54 \pm 13,49$ % – послаблення та/або зменшення симптомів.

Неврологічні прояви кризової форми синдрому незначно піддавались корекції традиційною терапією. Після запропонованого лікування протягом півроку більше, ніж половина жінок не відмічала запаморочення ($66,67 \pm 19,25$ %), дискоординацію рухів ($66,67 \pm 27,22$ %), кардіалгію ($66,67 \pm 19,25$ %), аритмію та відчуття серцебиття ($71,43 \pm 17,07$ %), а на фоні традиційного – хворих з відсутністю таких проявів не було, а лише із зниженням вираженості симптоматики. Слабше порівняно із

запропонованою терапією відбувалась корекція і психопатологічних маніфестацій – емоційна лабільність, відчуття страху, туги, напруження, тривога. В ІГ підгрупі у половини та більше хворих їх інтенсивність не змінилась, тоді як в ІІГ підгрупі у переважної частини пацієнтів вони зникли.

Показники всіх компонентів опитувальника Р. Муса, за винятком “затримка рідини”, не зазнали істотного зниження на фоні традиційного лікування. З “виражених” та “помірних” проявів зменшення їх рівня відбулось переважно до значень “помірні” та “слабкі”, а запропоноване лікування привело до оцінки “слабкі” та “ледь помітні”.

Істотного впливу на гормональний фон хворих обидва види лікування не привели. Хоча це можна пояснити і тим, що виражений гормональний дисбаланс, за результатами нашого дослідження, не є специфікою кризової форми ПМС. Проте, на фоні запропонованої терапії відбувалась більша тенденція до нормалізації гормонів. Так, в ІГ підгрупі рівень естрадіолу сироватки крові підвищився на 23,08 % ($p < 0,01$) відносно значень до лікування, а в ІІГ групі – лише на 3,45 %, прогестерону – відповідно на 25,30 % ($p \leq 0,01$) та 5,70 %.

Параметри психоемоційного стану у жінок з кризовою формою також менше нормалізувались на фоні традиційної терапії, особливо параметри “активність” та “настрій”, які в ІІГ підгрупі підвищились на 8,89 % ($p < 0,01$) та 6,08 %, а в ІГ – відповідно на 18,01 % ($p < 0,01$) та 13,94 % ($p < 0,01$). Після традиційного лікування значно слабше відбувалась корекція тривоги та депресії. Згідно результатів опитувальника В. Зунга динаміка цих показників у осіб ІГ підгрупи становила відповідно 13,21 % ($p < 0,01$) та 9,86 % ($p < 0,01$), в ІІГ – 6,76 % ($p < 0,01$) та 4,44 %.

В ІІГ підгрупі ми відмічали тільки тенденцію до покращення якості життя. Встановлено недостовірне підвищення показників як фізичного, так і психологічного компоненту здоров’я. Це відноситься до шкал “інтенсивність болю” (на 7,55 %), “рольове функціонування, обумовлене фізичним станом” (на 7,15 %), “фізичне функціонування” (на 5,39 %), “психічне здоров’я” (на 3,84 %) та “рольове функціонування, обумовлене емоційним станом” (на 4,33 %). Тоді як після запропонованого лікування констатовано достовірне зростання величин всіх шкал опитувальника SF-36, яке становило відповідно 20,08 % ($p < 0,01$), 20,00 % ($p < 0,05$), 14,36 % ($p < 0,01$), 13,45 % ($p < 0,01$) та 20,96 % ($p < 0,05$).

Таким чином, отримано результати комплексного підходу вивчення ризиків виникнення ПМС, встановлено генетичні аспекти генезу захворювання, гормональні механізми, психологічні особливості залежно від форми патології. Отже, виконана робота на основі комплексного вивчення вище вказаних факторів засвідчила обґрунтованість та ефективність диференційованого підходу лікування хворих ПМС, що обумовило підвищення якості їх життя.

ВИСНОВКИ

В дисертації представлено дані та новий напрямок у вирішенні наукової проблеми сучасної ендокринної гінекології – підвищення ефективності діагностики та лікування передменструального синдрому на основі встановлення нових аспектів патогенезу (створення концепції генетичної схильності) і розробки диференційованого підходу до проведення лікувальних заходів при різних формах патології шляхом вивчення особливостей гормональних, психологічних маркерів формування.

1. Передменструальний синдром є важливою гінекологічною проблемою, яка зустрічається у 25-90 % жінок репродуктивного віку, що обґрунтовує її медико-соціальну значимість. Існуючі теорії патогенезу розвитку патології (гормональна, психосоматична, порушення водно-електролітного балансу, активності нейромедіаторів, простагландинів, вплив соціальних факторів, вегетативні зміни та ін.) висвітлюють окремі ланки патогенезу механізмів виникнення захворювання без врахування генетичних детермінант та розробки персоналізованої тактики лікування. Тому, вирішення цієї проблеми потребує розробки комплексних діагностичних критеріїв даної патології та нових підходів до тактики лікування.

2. Результатами наукової роботи визначено основні соціальні та медичні чинники розвитку патології (вища освіта (OR=2,67; 95% CI=1,41-5,03; $p<0,05$), інтелектуальна зайнятість (OR=2,03; 95% CI=1,08-3,80; $p<0,05$), недостатня фізична активність (OR=4,49; 95% CI=2,45-8,81; $p\leq 0,01$), нераціональність режиму праці та відпочинку (OR=2,11; 95% CI=1,10-4,05; $p<0,05$), постійні систематичні стресові стани (OR=3,88; 95% CI=1,73-8,69; $p\leq 0,001$), нерегулярний режим харчування (OR=3,30; 95% CI=1,73-6,30; $p<0,001$), хронічні запальні процеси придатків матки (OR=2,38; 95% CI=1,18-4,80; $p<0,05$), вегето-судинна дистонія (OR=3,80; 95% CI=1,12-12,83; $p<0,05$)).

3. В структурі клінічних симптомів передменструального синдрому, частота яких зростає із його тяжкістю та залежить від клінічної форми патології, переважають психоемоційні маніфестації. Особливо розповсюдженими з них є емоційна лабільність, яку констатовано при тяжкій формі у 67,9 % хворих, при легкій – у 54,6 %, дратівливість – відповідно у 53,1 % та 28,6 %, збудження – у 55,6 % та 24,4 %, відчуття напруження та тривоги – у 41,9 % та 11,8 %. Серед фізичних проявів найбільш поширеними є масталгія – у 60,5 % жінок при тяжкій формі патології та у 42,9 % – при легкій, периферичні набряки – відповідно у 56,8 % та 36,9 %, зміни апетиту, смаку – у 54,3 % та 20,2 %, вульгарні вугрі, зміни жирності шкіри – у 46,9 % та 21,0 %, біль у кістках, м'язах, люмбалгія – у 46,9 % та 12,6 %.

4. Встановлено взаємозв'язок між A-351G поліморфізмом гена рецептора естрогену ESR1 та T1T2 поліморфізмом гена рецептора прогестерону PROGIN5 та ступенем тяжкості проявів передменструального синдрому. Високий ступінь ризику

розвитку тяжкої форми (OR=11,29; 95% CI=1,29-98,89; $p<0,05$) встановлено при наявності патологічного варіанту GG генотипу A-351G гена ESR1 (частота поширення 32,0 %), а при наявності T1T1 генотипу гена PROGINS (зустрічається у 80,0 %) відмічається тенденція до її виникнення (OR=3,69; 95% CI=1,05-12,96; $p<0,05$). Особи з DD генотипом гена ACE та делеційним поліморфізмом гена GSTT1 також мають схильність до розвитку тяжкої форми патології (частота поширення 52,0 % (OR=3,43; 95% CI=1,02-11,47; $p<0,05$) та 36,0% (OR=4,13; 95% CI=0,97-17,70; $p=0,057$) відповідно). Чіткий зв'язок між поліморфізмом вказаних генів та клінічною формою синдрому констатовано тільки при набряковій формі, при якій T1T1 генотип гена PROGINS асоціюється з її розвитком (констатований у 84,0 %) (OR=4,85; 95% CI=1,29-18,26; $p<0,05$), а особи з патологічним варіантом GG генотипу гена ESR1 мають схильність до її формування (частота поширення 28,0 %) (OR=9,33; 95% CI=1,05-82,78; $p<0,05$).

5. Частота асоціацій акроцентричних хромосом у хворих даним синдромом збільшується в 3,1 рази ($p<0,001$). При цьому переважають асоціації з G та D+G ($p<0,05$) груп хромосом і такі, що складаються з двох хромосом ($p<0,001$), що свідчить про недостатність імунної системи.

6. Особливостями гормональних розладів передменструального синдрому є наявність гіпопрогестеронемії в лютеїновій фазі менструального циклу (73,6 % рівня контролю, $p<0,05$), яка чітко асоціюється з набряковою (54,6 %, $p<0,001$), а також кризовою (73,5 %, $p<0,05$) та нейропсихічними формами (80,6 %, $p<0,05$) та відсутня при цефалгічній формі. Даний синдром характеризується підвищеним рівнем фолікулостимулюючого гормону в обидві фази менструального циклу відповідно в 1,4 ($p\leq 0,01$) та 1,7 рази ($p<0,001$). Тенденція до зниження ЛГ в фолікулярній фазі циклу наявна за рахунок хворих набряковою формою синдрому, а його підвищення в лютеїновій фазі ($p<0,05$) є помірним при всіх формах захворювання. Гіпепролактинемія є типовою рисою цефалгічної форми особливо в лютеїновій фазі менструального циклу ($p<0,001$).

7. За результатами досліджень психологічного статусу хворих передменструальним синдромом встановлено високу частоту меланхоліків (34,0 %) ($\chi^2=10,0$, $p<0,01$) та холериків (36,5%) ($\chi^2=4,2$, $p<0,05$) та низьку – сангвініків (в 3,20 рази менше порівняно з контрольною групою – 17,5 % ($\chi^2=29,4$, $p<0,001$)), що супроводжуються підвищеними рівнями нейротизму ($p<0,05$), тривоги та депресії ($p<0,05$), психоемоційного стресу ($\chi^2=4,8$, $p<0,05$) на фоні пониженого рівня стресостійкості та соціальної адаптації ($\chi^2=6,3$, $p\leq 0,01$), які посилюються із тяжкістю синдрому та залежать від клінічної форми. У хворих нейропсихічною та кризовою формами рівень нейротизму є найвищим та становить відповідно на 20,7 % ($p<0,01$) та 19,9 % ($p<0,01$) більше контрольного значення. Такі порушення психосоматичного стану приводять до погіршення якості життя хворих, особливо його психологічного компоненту.

8. Встановлено поєднану оцінку генетичної схильності та частоти гомозиготних варіантів у зв'язку з гормональним дисбалансом, достовірними змінами психологічної складової хворих та значним погіршенням психологічного компоненту якості життя, яка суттєво впливає на клінічний перебіг передменструального синдрому та вимагає диференційованого індивідуального підходу до лікування.

9. Патогенетично диференційований підхід до лікування різних форм передменструального синдрому, який базується на оцінці гормонального, генетичного, психологічного фону захворювання, дозволяє усунути та зменшити клінічні прояви патології у всіх хворих і покращити якість їх життя. Тоді як традиційна терапія приводить до усунення та зниження інтенсивності симптоматики тільки у жінок з набряковою формою синдрому та з легким перебігом нейропсихічної форми та у більшості хворих (50,0 % – 66,7 %) із тяжким перебігом нейропсихічної форми, цефалгічною та кризовою формами.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою встановлення груп підвищеного ризику передменструального синдрому слід враховувати характер освіти, професії, фізичної активності, режиму праці та відпочинку, стресового навантаження, а також наявність хронічних запальних процесів придатків матки та вегето-судинної дистонії.

2. З метою ефективної діагностики та подальшого лікування хворим передменструальним синдромом рекомендується визначення рівнів естрадіолу, прогестерону, фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону та пролактину в сироватці крові в обох фазах менструального циклу.

3. У хворих з тяжким перебігом передменструального синдрому та неефективністю попереднього лікування рекомендується проводити молекулярно-генетичне дослідження поліморфних варіантів A-351G гена рецептора естрогену ESR1, T1T2 гена рецептора прогестерону PROGINS, ID гена ангіотензинперетворюючого ферменту ACE та делеційного поліморфізму гена детоксикації ксенобіотиків GSTT1 “–”.

4. При встановленні GG генотипу гена ESR1 оптимальним та ефективним є застосування препаратів з мінімальною дозою естрогену, DD генотипу гена ACE – препаратів з дроспіреноном, T1T1 генотипу гена PROGINS – з прогестероном.

5. Лікувальні заходи у жінок з передменструальним синдромом залежать від форми синдрому та включають наступні моменти:

- корекцію способу життя (фізична активність, режим праці та відпочинку, дієта);
- для лікування легкого перебігу нейропсихічної форми передменструального синдрому рекомендується призначення препарату прутняку звичайного (40

крапель на добу протягом шести місяців);

- при тяжкому перебігу нейропсихічної форми – застосування естроген-гестагенного препарату, який містить 20 мкг етинілестрадіола та 3 мг дроспіренона, в режимі 24+4 на протязі шести місяців;

- для корекції набрякової форми – застосування естроген-гестагенного препарату, який містить 30 мкг етинілестрадіола та 3 мг дроспіренона в режимі 21+7 протягом шести місяців;

- при цефалгічній та кризовій формах передменструального синдрому – селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну флуоксетин 20 мг на добу два дні з моменту настання овуляції та ще через сім днів після першого прийому препарату два дні. При наявності гіперпролактинемії – препарати агоністи допамінових рецепторів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пахаренко Л. В. Особливості патології репродуктивної системи у жінок з передменструальним синдромом / Л. В. Пахаренко // Галицький лікарський вісник. – 2014. – № 3. – С. 50–53.

2. Пахаренко Л. В. Поліморфізм гену рецептора прогестерону PROGINS в розвитку передменструального синдрому / Л. В. Пахаренко // Здоровье женщины. – 2014. – № 9 (95). – С. 154–157.

3. Пахаренко Л. В. Гормональні аспекти передменструального синдрому / Л. В. Пахаренко // Здоровье женщины. – 2014. – № 10 (96). – С. 141–146.

4. Пахаренко Л. В. Особливості темпераменту жінок з передменструальним синдромом / Л. В. Пахаренко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2014. – Випуск 23, книга 6, частина 1. – С. 68–72.

5. Пахаренко Л. В. Соціальні передумови розвитку передменструального синдрому / Л. В. Пахаренко // Буковинський медичний вісник. – 2014. – № 4. – С. 95–98.

6. Pakharenko L. V. Pregnancy and Labor In Women With Premenstrual Syndrome / L. V. Pakharenko // The Pharma Innovation Journal. – 2014. – Vol. 3, N 6. – P. 37–40.

7. Pakharenko L. V. Effect of Estrogen Receptor Gene ESR1 Polymorphism On Development Of Premenstrual Syndrome / L. Pakharenko // Georgian Medical News. – 2014. – N 10 (235). – С. 37–41.

8. Пахаренко Л. В. Роль пролактина в патогенезе предменструального синдрому / Л. В. Пахаренко // Журнал Гродненского Государственного медицинского университета. – 2014. – № 4. – С. 78–81.

9. Пахаренко Л. В. Значення екстрагенітальної патології в генезі передменструального синдрому / Л. В. Пахаренко // Збірник наукових праць

співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2015. – Випуск 24, книга 6, частина 1. – С. 145–149.

10. Пахаренко Л. В. Оцінка інтенсивності клінічного перебігу передменструального синдрому / Л. В. Пахаренко // Галицький лікарський вісник. – 2015. – № 4, частина 1. – С. 66–69.

11. Пахаренко Л. В. Особливості способу життя жінок з передменструальним синдромом / Л. В. Пахаренко // Архів клінічної медицини. – 2015. – № 2. – С. 97–100.

12. Пахаренко Л. В. Психологічна дезадаптація жінок з передменструальним синдромом / Л. В. Пахаренко // Буковинський медичний вісник. – 2015. – № 1. – С. 120–123.

13. Пахаренко Л. В. Оцінка якості життя у жінок з передменструальним синдромом / Л. В. Пахаренко // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Випуск 3, Том 2 (123). – С. 195–198.

14. Пахаренко Л. В. Стресовий фактор як складова життя жінок з передменструальним синдромом / Л. В. Пахаренко // Збірник наук. праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2015. – Випуск 24, книга 6, частина 3. – С. 203–209.

15. Пахаренко Л. В. Досвід диференційованого підходу до лікування різних форм передменструального синдрому / Пахаренко Л. В. // Галицький лікарський вісник. – 2015. – № 4, частина 2. – С. 45–48.

16. Пахаренко Л. В. Корекція психофункціональних порушень у жінок з передменструальним синдромом / Л. В. Пахаренко // Буковинський медичний вісник. – 2015. – № 4 (76). – С. 137–140.

17. Пахаренко Л. В. Вплив диференційованого лікування на психоемоційний стан хворих передменструальним синдромом / Л. В. Пахаренко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2015. – Том 15, випуск 3 (52), частина 1. – С. 133–136.

18. Pakharenko L. V. Evaluation of Progesterone Receptor Gene PROGRS1 Polymorphism In The Development Of Some Forms Of Premenstrual Syndrome / L. V. Pakharenko // The Armenian Medical Journal. – 2015. – Vol. 9, N 2. – P. 52–59.

19. Pakharenko L. V. Glutathione S-transferases Genes GSTT1 And GSTM1 And Risk For Premenstrual Syndrome / L. V. Pakharenko // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 6 (42). – С. 28–32.

20. Пахаренко Л. В. Роль цитогенетики в генезе предменструального синдрома / Л. В. Пахаренко // Охрана материнства и детства. – 2015. – № 2 (26). – С. 59–61.

21. Пахаренко Л. В. Психофункциональное состояние женщин с предменструальным синдромом / Л. В. Пахаренко // Охрана материнства и детства. – 2015. – №1 (25). – С. 29–31.

22. Pakharenko L. V. Features of Reproductive Function in Women With Premenstrual Syndrome / L. V. Pakharenko // *Здоровье женщины*. – 2016. – № 5 (111). – С. 109–112.

23. Pakharenko L. V. Premenstrual Syndrome: pathogenesis, prevention and treatment / L. V. Pakharenko // *Здоровье женщины*. – 2016. – № 4 (110). – С. 52–55.

24. Вдовиченко Ю. П. Передменструальный синдром / Ю. П. Вдовиченко, Л. В. Пахаренко // *Здоровье женщины*. – 2010. – № 7 (53). – С. 231–235. (Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз літературних джерел, підготовка публікації до друку).

25. Пахаренко Л. В. Современные особенности предменструального синдрома: тезисы докладов 3-й международной школы-семинара “Перинатальная медицина – безопасное материнство” 14-16 мая 2010 года г. Саки АР Крым / Л. В. Пахаренко // *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика* – 2010. – Випуск 19, книга 4. – С. 182.

26. Пахаренко Л. В. Клинико-эндокринологические аспекты предменструального синдрома: тезисы докладов 4-го международного симпозиума “Перинатальная медицина – безопасное материнство” 2-3 июня 2011 года г. Харьков / Л. В. Пахаренко // *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. – 2011. – Випуск 20, книга 4, частина 1. – С. 183.

27. Pakharenko L. V. Progesterone level in patients with premenstrual syndrome / L. V. Pakharenko // *The Second European Conference on Biology and Medical Sciences, August 15, 2014. – Vienna, 2014. – P. 100–103.*

28. Пахаренко Л. В. Оцінка стрессового навантаження у хворих передменструальним синдромом / Л. В. Пахаренко // *Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії: зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф., 23-24 жовтня 2015 р. – Львів, 2015. – С. 54–56.*

29. Пахаренко Л. В. Психоемоційний стан хворих передменструальним синдромом / Л. В. Пахаренко // *Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення: наукові дискусії: зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф., 6-7 листопада 2015 р. – Київ, 2015. – С. 62–65.*

30. Пахаренко Л. В. Клінічна оцінка перебігу різних форм передменструального синдрому / Л. В. Пахаренко // *Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави: наукові дискусії: зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф., 22-23 січня 2016 р. – Одеса, 2016. – С. 51–55.*

31. Пахаренко Л. В. Способи лікування набрякової форми передменструального синдрому / Л. В. Пахаренко // *Медична наука та практика ХХІ століття: наукові дискусії: зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф., 5-6 лютого 2016 р. – Київ, 2016. – С. 69–71.*

АНОТАЦІЯ

Пахаренко Л. В. Передменструальний синдром: етіологія, патогенез та лікування. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01. – акушерство та гінекологія. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2017.

Дисертація присвячена дослідженню особливостей патогенетичних аспектів передменструального синдрому шляхом вивчення характеристик генетичних, гормональних, психологічних маркерів формування патології та розробки диференційованого підходу до проведення лікувально-профілактичних заходів при різних формах синдрому з метою підвищення ефективності його діагностики та лікування.

Визначено основні фактори ризику захворювання, його структура. Запропоновано концепцію генетичної схильності розвитку синдрому на основі комплексного вивчення поліморфізму гена рецептора естрогену (ESR1) та прогестерону (PROGINS) та їх взаємозв'язку з рівнем жіночих статевих гормонів, а також гена ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE) та глутатіон-S-трансфераз (GSTT1 і GSTM1). На основі проведених досліджень доповнено існуючі дані щодо гормональних, психологічних ланок розвитку патології.

Таким чином, на основі отриманих результатів комплексного підходу вивчення ризиків виникнення ПМС, генетичних аспектів генезу захворювання, гормональних механізмів, психологічних особливостей залежно від форми патології розроблений диференційований підхід до лікування синдрому залежно від його клінічної форми та тяжкості.

Ключові слова: передменструальний синдром, етіологія, патогенез, діагностика, лікування.

АННОТАЦИЯ

Пахаренко Л. В. Предменструальный синдром: этиология, патогенез и лечение. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2017.

Диссертация посвящена исследованию особенностей патогенетических аспектов предменструального синдрома (ПМС) на основе изучения характеристик генетических, гормональных, психологических маркеров формирования патологии и разработки дифференцированного подхода к проведению лечебно-профилакти-

тических мероприятий при различных формах синдрома с целью повышения эффективности его диагностики и лечения.

Установлены основные социальные (высшее образование, интеллектуальная занятость, недостаточная физическая активность, нерациональность режима труда и отдыха, постоянные стрессовые ситуации, нерегулярный режим питания) и медицинские факторы развития патологии (хронические воспалительные заболевания придатков матки, вегето-сосудистая дистония).

Показано, что в структуре симптомов патологии преобладают психологические манифестации над физическими.

Представлена концепция генетической предрасположенности к развитию ПМС на основе изучения полиморфизма генов. Высокая степень риска развития тяжелой формы выявлена при наличии патологического варианта GG генотипа гена ESR1, а при наличии T1T1 генотипа гена PROGINS отмечается тенденция к ее возникновению. Лица с DD генотипом гена ACE и делеционным полиморфизмом гена GSTT1 также имеют склонность к развитию тяжелой формы патологии. Четкая связь между полиморфизмом указанных генов и клинической формой синдрома констатирована только при отечной форме, при которой T1T1 генотип гена PROGINS ассоциируется с ее развитием, а лица с патологическим вариантом GG генотипа гена ESR1 имеют склонность к ее формированию. При этом, частота ассоциаций акроцентричных хромосом с ПМС увеличивается в 3,1 раза ($p < 0,001$), достоверно преобладают ассоциации с G и D+G групп хромосом и состоящие из двух хромосом, что свидетельствует о недостаточности иммунной системы.

Дополнены научные данные о гормональных нарушениях при ПМС в зависимости от его клинической формы. Выявлено, что при данной патологии особенностью является наличие гипопрогестеронемии в лютеиновой фазе менструального цикла, которая четко ассоциируется с отечной, кризовой и нейропсихической формами и отсутствует при цефалгической форме. Данный синдром характеризуется повышенным уровнем фолликулостимулирующего гормона в обе фазы менструального цикла. Тенденция к снижению лютеинизирующего гормона в фолликулярной фазе цикла отмечается за счет больных отечной формой синдрома, а его повышение в лютеиновой фазе является умеренным при всех формах заболевания. Гипепролактинемия является типичной чертой цефалгической формы синдрома.

Проведенное исследование позволило выявить, что среди женщин с ПМС установлено высокую частоту меланхоликов и холериков и низкую – сангвиников по сравнению с контрольной группой. Для таких больных характерным является наличие высокого уровня нейротизма, тревоги и депрессии, психоэмоционального стресса на фоне пониженных стрессоустойчивости и социальной адаптации, которые усиливаются с тяжестью синдрома и зависят от клинической формы. Установлено, что ухудшение психофункционального состояния в лютеиновой фазе

менструального цикла стало типичным для таких больных. Все это явно нарушает качество их жизни, особенно психологического компонента здоровья.

Таким образом, патогенетически дифференцированный подход к лечению различных форм предменструального синдрома, основанный на оценке гормонального, генетического, психологического фона заболевания, позволяет устранить и уменьшить клинические проявления патологии у всех больных и улучшить качество их жизни. Тогда как традиционная терапия приводит к устранению и снижению интенсивности симптоматики только у женщин с отечной формой синдрома и с легким течением нейропсихической формы и у большинства больных (50,0 % – 66,7 %) с тяжелым течением нейропсихической формы, цефалгического и кризисной формами.

Ключевые слова: предменструальный синдром, этиология, патогенез, диагностика, лечение.

ANNOTATION

Pakharenko L. V. Premenstrual Syndrome: Etiology, Pathogenesis and Treatment. – Manuscript.

The thesis for obtain of scientific degree of doctor of medical sciences in specialty 14.01.01. – obstetrics and gynecology. – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2017.

The dissertation is dedicated to research of pathogenic aspects of premenstrual syndrome by studying characteristics of genetic, hormonal, psychological pathology formation markers and development the differentiated approach for preventive and treatment measures in various forms of the syndrome in order to improve its diagnosis and treatment.

The main risk factors for the disease and its structure were determined. The concept of genetic predisposition syndrome based on a complex study of polymorphisms of estrogen receptor gene (ESR1) and progesterone receptor gene (PROGINS), their relationship with levels of female sex hormones, as well as of genes of angiotensin-converting enzyme (ACE) and glutathione-S-transferase (GSTT1 and GSTM1) was developed. Existing data of hormonal, psychological moments development of pathology based on results of research were complemented.

Thus, based on the results complex approach of the study of premenstrual syndrome which includes risk factors, genetic aspects of the disease, hormonal mechanisms, psychological characteristics depending on form of the pathology the differentiated approach to the treatment depending on the clinical form and severity of the syndrome was developed.

Key words: premenstrual syndrome, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

| | | |
|-------|---|---|
| ЕЕ | – | етинілестрадіол |
| ЛГ | – | лютеїнізуючий гормон |
| МЦ | – | менструальний цикл |
| ПМС | – | передменструальний синдром |
| ФСГ | – | фолікулостимулюючий гормон |
| ЦНС | – | центральна нервова система |
| АСЕ | – | ангіотензинперетворюючий фермент (angiotensin-converting enzyme) |
| CI | – | довірчий інтервал (confidence interval) |
| HADS | – | Госпітальна шкала тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression scale) |
| GSTM1 | – | глутатіон-S-трансфераза M1 (glutathion-S-transferase M1) |
| GSTT1 | – | глутатіон-S-трансфераза T1 (glutathion-S-transferase T1) |
| OR | – | співвідношення шансів (odd ratio) |