

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

<sup>3</sup> Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

<sup>4</sup> ООО «Чайка Кунцево», Москва

# Современный взгляд на этиологию и патогенез первичной дисменореи

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.<sup>1,2,3</sup>, М.А. Филатова<sup>4</sup>, К.С. Рашоян<sup>1,4</sup>

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, elsibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Филатова М.А., Рашоян К.С. Современный взгляд на этиологию и патогенез первичной дисменореи. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (37): 54–57.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-37-54-57

*В статье рассмотрены причины возникновения дисменореи, проанализированы факторы риска и их влияние на патогенез заболевания.*

**Ключевые слова:** дисменорея, патогенез, простагландины, лейкотриены, вазопрессин, брадикинин, окситоцин

Дисменорея – это синдром, основным клиническим признаком которого является боль внизу живота накануне и во время менструации [1]. Кроме боли внизу живота симптомокомплекс дисменореи может включать:

- психоэмоциональные симптомы (раздражительность, депрессия, тревожность, анорексия или булимия, непереносимость запахов, извращение вкуса, сонливость, нарушение глубины и ритма сна);
- вегетативные симптомы (головная боль, тошнота и рвота, диарея или запор, тенезмы, вздутие живота, боль в области поясницы, учащенное мочеиспускание, повышение температуры тела, ощущение жара, потливость, головокружение и синкопальные состояния);
- обменно-эндокринные симптомы (кожный зуд, артралгии, отеки, полиурия, рвота).

В редких случаях отмечается атипичное течение дисменореи, когда ведущей жалобой становится не боль, а иные, менее специфичные симптомы, беспокоящие пациентку в большей степени. Болевой синдром при этом может быть слабо выраженным или отсутствовать.

Дисменорея считается наиболее распространенной гинекологической проблемой у женщин всех возрастов и рас и одной из наиболее частых причин тазовой боли [2]. Распространенность дисменореи существенно варьируется – от 12 до 90% [3]. Симптомы обычно проявляются в подростковом возрасте и могут привести к пропуску занятий в школе и отсутствию на работе, а также к ограничениям в социальной, академической и спортивной деятельности, что говорит не только о медицинской, но и о социально-экономической актуальности проблемы [4].

По данным зарубежных авторов, количество пропусков занятий в школах достигает 10–20% и более [5, 6]. Интернет-опрос свыше 32 000 голландских женщин в возрасте 15–45 лет показал, что в среднем количество нетрудоспособных дней – 1,3 в год при среднем снижении производительности на 23,2 дня в год [7].

## Факторы риска и их влияние на патогенез

По разным данным, среди женского населения в возрасте 10–20 лет первичная дисменорея встречается с частотой 43–90%. С увеличением гинекологического возраста этот показатель возрастает и достигает пика на пятом году после менархе [8].

Дисменорея обычно не возникает до установления овуляторных менструальных циклов. Этот процесс занимает от нескольких месяцев до нескольких лет после менархе в зависимости от индивидуальной скорости созревания гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Примерно от 18 до 45% подростков имеют овуляторные циклы через два года после менархе, от 45 до 70% – через 2–4 года, 80% – через четыре-пять лет [9].

Одни исследователи опровергают гипотезу о связи первичной дисменореи с овуляцией [10], другие находят повышенную частоту овуляторных циклов среди пациенток с дисменореей, хотя дисменорея также может сопровождать и ановуляторные циклы, особенно на фоне обильных кровотечений с крупными фрагментами эндометрия [11]. С учетом противоречивого характера данных особенно патогенеза дисменореи у подростков требуют дальнейшего изучения.

Факторы риска, связанные с тяжелой дисменореей, также включают курение, стресс, употребление кофеин-содержащих напитков, раннее ме-

нархе, меноррагии [12–14]. Распространенность первичной дисменореи снижается с возрастом. Вторичная дисменорея развивается в более позднем возрасте.

Не исключена семейная предрасположенность к первичной дисменорее [12, 14]. Снижение риска связано с более ранним возрастом первых родов, более высоким паритетом и использованием гормональных контрацептивов [12].

Распространенность дисменореи среди молодых женщин неизменно высока и не обусловлена экономической ситуацией в стране [15]. Увеличение индекса массы тела ассоциируется с увеличением тяжести дисменореи [16].

Изменение качественного состава пищи, в частности употребление яиц, может способствовать повышению уровня полиненасыщенных жирных кислот в организме, а следовательно, профилактике развития дисменореи [17].

### Патогенез первичной дисменореи: роль простагландинов

Ключевая роль в развитии первичной дисменореи отводится простагландинам E2 и F2-альфа. Физиологическая роль данных веществ состоит в обеспечении менструальной реакции за счет следующих эффектов [18]:

- сокращение спиральных артериол, приводящее к ишемии и отторжению эндометрия;
- сокращение мышц тела матки;
- расслабление мышц шейки матки.

На образование, высвобождение и утилизацию простагландинов влияют многочисленные факторы: стимуляция нервов, гипоксия, механическое растяжение органа, уровень половых гормонов, экология [19]. Воздействие указанных факторов в случае дисменореи может привести к росту уровня простагландинов, неадекватному для физиологического течения менструации, и соответственно к более тяжелому течению дисменореи.

Порочный круг патогенеза первичной дисменореи включает в себя:

- регресс желтого тела перед менструацией;
- снижение секреции половых гормонов (прогестерона и эстрадиола);
- активацию ферментов фосфолипазы A2 и циклооксигеназы (ЦОГ) 2-го типа в ответ на снижение уровня половых гормонов и связанное с ним уменьшение интенсивности кровоснабжения эндометрия;
- увеличение продукции арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточных мембран и далее простагландинов (преимущественно F2-альфа) из арахидоновой кислоты в эндометрии.

Кроме того, простагландины вызывают сокращение спиральных артериол функционального слоя эндометрия, формируется ишемия эндометрия. Ишемия эндометрия увеличивает образование

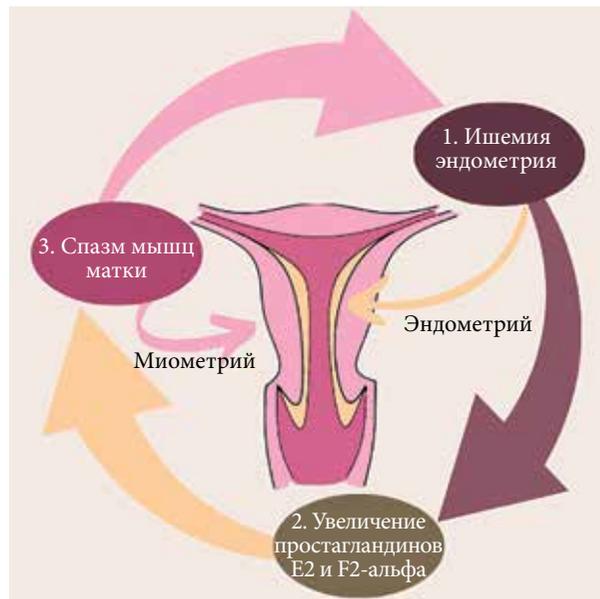


Схема патогенеза первичной дисменореи

фосфолипазы A2. При первичной дисменорее в эндометрии возрастает активность фосфолипазы A2, что приводит к увеличению выработки арахидоновой кислоты. Возрастает продукция простагландинов из арахидоновой кислоты за счет фермента ЦОГ-2. Из-за чрезмерного для обеспечения нормальной менструальной реакции количества образовавшихся простагландинов начинаются дискоординированные сокращения миометрия. Эти сокращения неритмичные, возникают с высокой частотой (более четырех-пяти в течение десяти минут), нередко начинаются с повышенного базального тонуса (свыше 10 мм рт. ст.) и приводят к повышению внутриматочного давления (свыше 150–180 мм рт. ст., иногда более 400 мм рт. ст.) [20]. Когда маточное давление превышает артериальное, развивается ишемия мышечного слоя матки, накапливаются анаэробные метаболиты, стимулирующие болевые нейроны типа C, что приводит к дисменорее. Активация рецепторов растяжения, вероятно, также играет роль в восприятии боли. Ишемия миометрия и эндометрия приводит к еще большему усилению образования простагландинов.

В упрощенном виде схема патогенеза первичной дисменореи представлена на рисунке.

Эта гипотеза подтверждается доказательствами:

- эндометриальные концентрации простагландинов E2 и F2-альфа в менструальной жидкости и ткани эндометрия повышены у пациенток с первичной дисменореей и коррелируют с выраженностью боли [21–23];
- доплеровские исследования показывают, что женщины с первичной дисменореей имеют повышенные индексы сопротивления маточных артерий во время менструации по сравнению с женщинами без дисменореи [24, 25];

- женщины с первичной дисменореей, получающие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), отмечают улучшение симптомов с течением времени одновременно со снижением внутриматочного давления/сократимости и уровня простагландинов в менструальной жидкости [26, 27].

### Дополнительные факторы

#### Роль вазопрессина

В исследованиях показано, что у женщин с дисменореей концентрация вазопрессина в плазме крови во время менструации повышена [28]. Введение вазопрессина усиливает сократительную активность матки, снижает маточный кровоток и способствует развитию дисменореи. Инфузия вазопрессина приводит к повышению концентрации простагландина F<sub>2</sub>-альфа в плазме крови. Действие вазопрессина не блокируется препаратами антипростагландинового ряда. Возможно, именно это объясняет в ряде случаев неэффективность лечения дисменореи. Однако доказано, что комбинированные оральные контрацептивы способствуют снижению содержания данного вещества, что подтверждает правомочность одновременного лечения пероральными контрацептивами и антипростагландиновыми препаратами.

#### Роль брадикинина и окситоцина

Брадикинин и окситоцин модулируют выброс простагландинов за счет изменения подачи субстрата окисления (свободных жирных кислот), видимо, через кальциевый ток. Отмечается положительная обратная связь между содержанием простагландинов и действием окситоцина [29].

### Литература

1. Геворгян А.П., Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Арсланян К.Н. Первичная дисменорея девочек-подростков как предиктор развития недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Проблемы репродукции*. 2017; 23 (3): 77–85.
2. Vlachou E., Owens D.A., Lavdaniti M., et al. Prevalence, wellbeing, and symptoms of dysmenorrhea among university nursing students in Greece. *Diseases*. 2019; 7 (1): 5.
3. Исенова С.Ш., Сапаралиева А.М., Абдыкалыкова Б.И. Современный взгляд на эпидемиологию, медико-социальную значимость, причины и механизм развития дисменореи (обзор литературы). *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2020; 2: 18–23.
4. Ferries-Rowe E., Corey E., Archer J.S. Primary dysmenorrhea: diagnosis and therapy. *Obstet. Gynecol.* 2020; 136 (5): 1047–1058.
5. Arafa A., Saleh L., Shawky S. Association between menstrual disorders and school absenteeism among schoolgirls in South Egypt. *Int. J. Adolesc. Med. Health*. 2019; 34 (1).
6. Acheampong K., Baffour-Awuah D., Ganu D., et al. Prevalence and predictors of dysmenorrhea, its effect, and coping mechanisms among adolescents in Shai Osudoku District, Ghana. *Obstet. Gynecol. Int.* 2019; 2019: 5834159.
7. Schoep M.E., Adang E.M.M., Maas J.W.M., et al. Productivity loss due to menstruation-related symptoms: a nationwide cross-sectional survey among 32 748 women. *BMJ Open*. 2019; 9 (6): e026186.
8. Лебедев В.А., Пашков В.М., Игнатко И.В., Кузьмина Т.Е. Выбор метода терапии первичной дисменореи. *Трудный пациент*. 2020; 1–2.
9. Bitzer J., Genazzani A.R., Brincat M. Dysmenorrhea, premenstrual syndrome, and premenstrual dysphoric disorder 3, *frontiers in gynecological endocrinology, ISGE Series*, Springer International Publishing Switzerland, 2014.

### Лейкотриены

Экспериментальные данные позволяют предположить, что лейкотриены наряду с простагландинами тоже играют самостоятельную роль в патогенезе дисменореи, и объяснять некоторые виды дисменореи, устойчивые к лечению НПВП. Кроме того, лейкотриеновой теорией можно объяснить случаи дисменореи у женщин без повышенного уровня простагландинов в менструальной крови.

Лейкотриеновые рецепторы широко распространены в эндометрии и гладкой мускулатуре матки. В ряде исследований у пациенток с менструальной болью отмечались высокие уровни лейкотриенов в эндометрии и гладких мышцах матки [30].

Чем обусловлена резистентность к НПВП у данной группы пациенток? Фермент ЦОГ, который ингибируется под действием НПВП, катализирует реакцию превращения арахидоновой кислоты в циклический эндопероксид простагландин E<sub>2</sub>. В результате синтез простагландинов резко уменьшается, и начинают преобладать лейкотриены. Высокая концентрация нейтрофилов обуславливает повышенный синтез лейкотриенов, особенно при аномально высоком уровне полиморфных нейтрофилов в менструальной жидкости.

### Заключение

Несмотря на большое количество мировых данных о патогенезе дисменореи, эта тема требует дальнейшего изучения. Расширение знаний о патогенезе поможет в создании новых более эффективных и безопасных средств борьбы с ней, что в перспективе приведет к значительному экономическому эффекту за счет уменьшения количества нетрудоспособных рабочих и учебных дней, а также повышению качества жизни женщин. ❁



10. Akman A.O., Bozdog G., Pehlivan-türk-Kizilkan M., et al. Menstrual cycle pain is independent of ovulation in adolescents with primary dysmenorrhea. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2021; 34 (5): 635–642.
11. Seidman L.C., Brennan K.M., Rapkin A.J., Payne L.A. Rates of anovulation in adolescents and young adults with moderate to severe primary dysmenorrhea and those without primary dysmenorrhea. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2018; 31 (2): 94–101.
12. Ju H., Jones M., Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol. Rev.* 2014; 36: 104–113.
13. Wang L., Wang X., Wang W., et al. Stress and dysmenorrhoea: a population based prospective study. *Occup. Environ. Med.* 2004; 61 (12): 1021–1026.
14. Duman N.B., Yildirim F., Vural G. Risk factors for primary dysmenorrhea and the effect of complementary and alternative treatment methods: sample from Corum, Turkey. *Int. J. Health Sci. (Qassim).* 2022; 16 (3): 35–43.
15. Armour M., Parry K., Manohar N., et al. The prevalence and academic impact of dysmenorrhea in 21,573 young women: a systematic review and meta-analysis. *J. Womens Health (Larchmt).* 2019; 28 (8): 1161–1171.
16. Takata K., Kotani K., Umino H. The relationship between body mass index and dysmenorrhea in the general female population. *J. Clin. Med. Res.* 2023; 15 (4): 239–242.
17. Трутко О.Д., Янковец М.В., Бик-Мухаметова Я.И. Значение особенностей менструальной функции и образа жизни в развитии дисменореи / Проблемы и перспективы развития современной медицины. Сборник научных статей XIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых. Гомель, 2021; 75–77.
18. Jensen D.V., Andersen K.B., Wagner G. Prostaglandins in the menstrual cycle of women. A review. *Dan. Med. Bull.* 1987; 34 (3): 178–182.
19. Lin S.Y., Yang Y.C., Lin C.C., et al. Increased incidence of dysmenorrhea in women exposed to higher concentrations of NO, NO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>, CO, and PM<sub>2.5</sub>: a nationwide population-based study. *Front. Public Health.* 2021; 9: 682341.
20. Dawood M.Y. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet. Gynecol.* 2006; 108 (2): 428–441.
21. Chan W.Y., Dawood M.Y., Fuchs F. Relief of dysmenorrhea with the prostaglandin synthetase inhibitor ibuprofen: effect on prostaglandin levels in menstrual fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1979; 135 (1): 102–108.
22. Chan W.Y. Prostaglandins and nonsteroidal antiinflammatory drugs in dysmenorrhea. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1983; 23: 131–149.
23. Lundström V., Gréen K. Endogenous levels of prostaglandin F<sub>2α</sub> and its main metabolites in plasma and endometrium of normal and dysmenorrhoeic women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1978; 130 (6): 640–646.
24. Sen E., Ozdemir O., Ozdemir S., Atalay C.R. The relationship between serum ischemia-modified albumin levels and uterine artery Doppler parameters in patients with primary dysmenorrhea. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2020; 42 (10): 630–633.
25. Altunyurt S., Göl M., Altunyurt S., et al. Primary dysmenorrhea and uterine blood flow: a color Doppler study. *J. Reprod. Med.* 2005; 50 (4): 251–255.
26. Feng X., Wang X. Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: a network meta-analysis. *Mol. Pain.* 2018; 14: 1744806918770320.
27. Milsom I., Andersch B. Effect of ibuprofen, naproxen sodium and paracetamol on intrauterine pressure and menstrual pain in dysmenorrhoea. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1984; 91 (11): 1129–1135.
28. Буралкина Н.А., Батырова З.К., Кумыкова З.Х. Возможности терапии первичной дисменореи у молодых женщин. Клинический случай. *Гинекология.* 2021; 23 (3): 267–269.
29. Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н. Простагландины и антипростагландины в патогенезе возникновения и лечении первичной дисменореи. *Гинекология.* 2017; 19 (4): 4–10.
30. Naaz M., Sabuwala J., Naaz A., et al. Role of monteleukast in dysmenorrhoea world. *J. Pharmac. Med. Res.* 2020; 6 (11): 66–72.

### Modern View on the Etiology and Pathogenesis of Primary Dysmenorrhea

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.<sup>1,2,3</sup>, M.A. Filatova<sup>4</sup>, K.S. Rashoyan<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>3</sup> Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>4</sup> LLC 'Chaika Clinics', Moscow

Contact person: Yelena V. Sibirskaya, elsibirskaya@yandex.ru

*The article discusses the causes of dysmenorrhea, analyzes risk factors and their impact on the pathogenesis of the disease.*

**Keywords:** *dysmenorrhea, pathogenesis, prostaglandins, leukotrienes, vasopressin, bradykinin, oxytocin*