

Боль при первичной дисменорее: особенности клиники, патогенез, терапевтические подходы

Ю.А. Ермакова

Международный центр финансово-экономического развития «Консилиум», ООО «МЦФЭР»

Резюме

Настоящий обзор включает актуальную информацию о первичной дисменорее, её частоте, патогенезе, характерных клинических проявлениях и факторах риска. В статье представлены результаты экспериментальных клинических исследований по изучению болевой чувствительности в различные фазы цикла, сопутствующих коморбидных болевых синдромах и значения нейрогенных процессов в их формировании. Адекватное лечение первичной дисменореи у девушек-подростков и молодых женщин может способствовать предотвращению развитию синдрома хронической тазовой боли и серьезных висцеральных осложнений.

Ключевые слова: первичная дисменорея, хроническая тазовая боль, центральная сенситизация.

Для цитирования: Ермакова Ю.А. Боль при первичной дисменорее: особенности клиники, патогенез, терапевтические подходы. Российский журнал боли. 2019; 17 (3): 34–38. <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.03.30>

Информация об авторах:

Ермакова Ю.А. – <https://orcid.org/0000-0001-7460-2344>

Автор, ответственный за переписку: Ермакова Ю.А. – e-mail: ermakova-mail@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7460-2344>

The Clinical Significance of Early Diagnosis and Treatment of Primary Dysmenorrhea

Yul.A. Ermakova

The International Centre for Financial and Economic Development (ICFED), Moscow, Russia

Abstract

The objective of the review is to present the actual data on primary dysmenorrhea and its role as a predictor of chronic pelvic pain pathogenesis mediated through a mechanism of central sensitization. Experimental research results include a description of patient pain sensitivity and tolerance, comorbidities of dysmenorrhea and evidence of pain central processes. Achieved results support advisability of early primary dysmenorrhea treatment in young women and teenage girls aimed at prevention of chronic pain development.

Keywords: primary dysmenorrhea, chronic pelvic pain, central sensitization.

For citation: Ermakova Yul.A. The Clinical Significance of Early Diagnosis and Treatment of Primary Dysmenorrhea. Russian journal of pain. 2019; 17 (3): 34–38. <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.03.30>

Information about the authors:

Ермакова Ю.А. – <https://orcid.org/0000-0001-7460-2344>

Correspondence author: Ермакова Юл.А. – e-mail: ermakova-mail@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7460-2344>

Первичная дисменорея (ПД)[1] – рецидивирующая боль спастического характера в проекции малого таза у женщин, ассоциированная с хронологией менструального цикла. Диагноз ПД правомочен при исключении органических заболеваний данной области, таких как эндометриоз, аденомиоз, миома матки, острые и хронические воспалительные процессы в области малого таза.

ПД различной степени страдают до 70% женщин репродуктивного возраста [4]. Её реальная распространённость может недооцениваться, поскольку многие женщины считают болезненное течение менструального цикла вариантом нормы и избегают визита к врачу даже при выраженном дискомфорте [2]. По результатам исследования C.L. Wong (2018), большинство девушек с ПД (93,2%) не обращаются за медицинской помощью [6]. При этом показатели их физической активности, общего состояния здоровья и социальной активности значительно ниже по сравнению с теми, у кого менструации протекают безболезненно. 58,2% учащихся в возрасте от 16 лет до 21 года пропускают по данной причине от одного и более учебных дней в году (n=783, p=0,005) [16].

ПД существенно снижает работоспособность и социальную активность женщин, определяет значительные финансовые затраты на лечение и диагностические мероприятия. По данным японских учёных, общие расходы здравоохранения на лечение таких пациенток в 2,2 раза превышают затраты на лечение женщин без дисменореи [17].

Авторы современных исследований акцентируют внимание на вероятном вкладе ПД в развитие синдрома хронической тазовой боли (ХТБ), серьезной патологии, существенно влияющей на качество жизни и требующей длительной сложной терапии [7–10]. У женщин с ПД регистрируют физиологические и метаболические особенности в структуре и работе ЦНС, высокую чувствительность к экспериментальной боли, признаки висцеро-висцеральной сенситивизации. Это может свидетельствовать о важной роли нейрогенных процессов в патогенезе ПД. Поэтому углублённое изучение механизмов формирования ПД позволяет повысить эффективность ее лечения и профилактики.

Как следует из определения, в клинической картине ПД превалирует интенсивная схваткообразная боль внизу живота, максимально выраженная в течение первых 8–72 час менструации. Нередко болевому синдрому сопутствует так называемая «вегетативная буря». К её характерным проявлениям относят мигрень, тошноту, рвоту, диарею, расстройство сна, слабость и общее недомогание.

ПД дебютирует во время или вскоре после наступления менархе (6–24 мес). Факторами риска этого состояния принято считать [15]:

- ранний возраст менархе (до 12 лет);
- меноррагия (длительные, более 7 дней, менструации);
- семейный анамнез;

- курение, алкоголь;
- индекс массы тела (ИМТ) до 20 (анорексия) и от 30 и более (ожирение);
- сексуальное насилие в анамнезе;
- воспалительные заболевания органов малого таза.

Выделяют три степени тяжести ПД [14]:

- слабая (повседневная деятельность не нарушена, обезболивание не требуется);
- умеренная (повседневная деятельность нарушена, боль эффективно купируется неопиоидными анальгетиками);
- интенсивная (повседневная деятельность невозможна, выраженные вегетососудистые симптомы, парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) малоэффективны).

Согласно статистическим данным, 56–80% женщин описывают свою менструальную боль как умеренную или сильную [4, 5]. Тяжёлую форму ПД, требующую медикаментозного лечения и существенно снижающую качество жизни пациенток, регистрируют в 25% случаев [3].

В патогенезе ПД ведущую роль играет гиперпродукция простагландинов (ПГ). В секреторную фазу менструального цикла в эндометрии происходит превращение арахидоновой кислоты в ПГ $F_{2\alpha}$, E_2 и лейкотриены. Усиление синтеза ПГ вследствие массивного спада клеток эндометрия вызывает гиперконтрактивность миометрия. Это приводит к ишемии, гипоксии маточной мышцы и соответственно к боли. ПГ $F_{2\alpha}$ и E_2 могут влиять на состояние других внутренних органов, вызывая бронхоспазм, тошноту, рвоту, диарею, артериальную гипертензию [15].

Повышение уровня ПГ в лютенизированной фазе менструального цикла присутствует у всех женщин. Однако при ПД регистрируют более высокие уровни ПГ $F_{2\alpha}$ и E_2 в крови, особенно в течение первых 48 час менструации, что соответствует «пику» клинических проявлений. Выраженность менструальной боли и связанных с ней симптомов прямо пропорциональны количеству высвобождаемых ПГ [1].

В то время как менструальная боль явно связана с фазой менструации, есть доказательства различий эндокринного и гормонального профиля у женщин с дисменореей и без неё на протяжении всего цикла. У пациенток с ПД (по сравнению со здоровой группой контроля) в моноцитах периферической крови отмечается повышенная экспрессия генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов и ряда факторов роста, в частности, трансформирующего фактора роста (TGF- β) [18]. Даже в период отсутствия боли пациентки с ПД могут иметь измененный гормональный профиль и повышенный уровень интерлейкина 1, 6 и фактора некроза опухоли в плазме крови.

По данным функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), при ПД отмечается уменьшение объёма серого вещества в областях головного мозга, кон-

тролирующих передачу боли, и повышенный уровень сенсорной обработки, а также увеличение объема серого вещества в областях мозга, задействованных в процессах модуляции боли и эндокринной функциональной регуляции [25, 26].

Данные фМРТ показывают, что ПД сопровождается усилением активности в таламической, орбитофронтальной и префронтальной областях и снижением активности в боковых соматических сенсомоторных областях головного мозга [26]. Авторы исследования предполагают, что «растормаживание» таламической и префронтальной сетей у женщин с ПД может способствовать развитию гипералгезии, связанной с феноменом центральной сенситизации (ЦС).

ЦС – процесс нейропластических изменений, который приводит к значительному снижению порога возбудимости (повышению чувствительности) нейронов ноцицептивной системы, локализованных в задних рогах спинного мозга и вышележащих отделах ЦНС. С этим феноменом связывают такие заболевания, как фибромиалгия, мигрень, синдром раздраженного кишечника (СРК), а также хроническую тазовую боль и другие состояния. Подтверждением наличия ЦС у женщин с ПД является более высокая чувствительность к экспериментальной боли, которая сохраняется даже в безболезненных фазах менструального цикла, при этом гипералгезия отмечается не только в тазовой области, но и других отделах тела, не связанных анатомически с органами репродуктивной системы [1].

Так, экспериментальные исследования демонстрируют значительное снижение болевого порога у женщин с ПД в местах типичной локализации (проекция шейки и полости матки, брюшная полость, поясница) не только в период менструации, но и в остальные фазы цикла [7–9]. Одновременно у них можно наблюдать гипералгезию и аллодинию в других областях тела (предплечье, запястье, нижние конечности, верхняя часть спины, ротовая полость и др.) в течение всего менструального цикла [7–12].

Результаты недавнего экспериментального исследования L.A. Payne и соавт. (2019) продемонстрировали повышенную болевую чувствительность у молодых женщин с ПД (n=32) при тепловом воздействии. По сравнению с группой контроля (n=34) различие составило в среднем 1,4 градуса по Цельсию ($p=0,01$) в течение всего менструального цикла [13]. По мнению авторов, эти данные могут свидетельствовать в пользу формирования ЦС у женщин с ПД. Это определяет необходимость как можно более раннего начала лечения ПД у девочек-подростков и молодых женщин с целью предотвращения хронизации болевого синдрома.

Различия в болевой чувствительности у женщин с ПД широко распространены и сохраняются длительно, подтверждая гипотезу, что такие пациентки в целом более чувствительны к боли, в т.ч., возникающей на уровне глубоко лежащих мышц области малого таза [11].

Известно, что высокая болевая чувствительность в одной анатомической области может способствовать повышению восприимчивости к другим хроническим болевым состояниям в долгосрочной перспективе [1, 19]. Длительно сохраняющаяся восходящая ноцицептивная

активность, исходящая от органов желудочно-кишечного или мочеполового тракта, за счет «перекрёстной» модуляции в нейронах задних рогов спинного мозга и ЦНС приводит к висцеро-висцеральной гипералгезии и формированию множественных болевых симптомов в области малого таза. Так, женщины с ПД демонстрируют высокую частоту СРК ($>45,0\%$) и болезненного мочевого пузыря ($>20,0\%$) [20]. Кроме того, при сочетании ПД с СРК или синдромом болезненного мочевого пузыря женщины более привержены к развитию гипералгезии мышц живота и брюшной полости [21]. Значение висцеро-висцеральной гипералгезии как универсального механизма развития хронической боли в области малого таза подтверждается тем фактом, что эффективное лечение каждого болевого синдрома существенно уменьшает признаки других синдромов, ассоциированных с ЦС [21].

Как было отмечено выше, ПД способствует снижению болевого порога тазовых мышц, что способствует их рефлекторному сокращению и спазму. Это обуславливает появление у женщин с ПД скелетно-мышечных болей (более 60%), которые нередко описываются как «колющие». Наличие «колющей» боли в области таза коррелирует с тяжестью ПД и её длительностью [20].

В исследовании A. Yosef и соавт. было показано, что женщины с ПД чаще сообщают о головной боли непосредственно в период менструации (80,9%) и в течение 15 и более дней в месяц (21,1%). Авторы предполагают, что именно центральные механизмы опосредуют развитие головной боли напряжения, расстройств сна и фибромиалгии у женщин с дисменореей [20].

Тяжелое течение ПД может ассоциироваться с риском развития серьезных органических нарушений. Гиперпродукция ПГ, которая отмечается при этом состоянии, повышает уровень активности матки во время менструации. В отличие от здоровых женщин, у пациенток с ПД маточный тонус в состоянии покоя составляет более 10 мм рт. ст., а внутриматочное давление – выше 120 мм рт. ст., в момент сокращения оно может повышаться до 300 мм рт. ст. [22]. G. Leyendecker и соавт. высказали мнение, что высокое внутриматочное давление, перистальтика и сокращения миометрия (так называемый «перистальтический насос»), приводят к механическому напряжению и повреждению матки и, опосредуя инвагинацию эндометриальной ткани, могут стимулировать развитие эндометриоза [22]. Высокотехнологичные методы лабораторной диагностики с использованием трансмиссионной электронной микроскопии, иммуногистохимического анализа и иммунофлюоресценции, в свою очередь, говорят о том, что микротравма в области зоны эндомиометриального перехода (junctional zone) служит одним из ключевых звеньев патогенеза аденомиоза [23]. Аденомиоз и эндометриоз – серьезная органическая патология, угрожающая репродуктивному здоровью женщин и приводящая к хронической тазовой боли. Риск развития этих заболеваний является еще одним веским доводом в пользу необходимости ранней и активной терапии ПД [24].

Для лечения ПД используют фармакологические и нефармакологические методы. К медикаментозным средствам «первой линии» относят НПВП, которые быстро и полностью купируют менструальную боль у большинства пациенток [27–29]. Это подтверждают данные

крупного Кокрановского обзора, охватывающего результаты 80 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (n=5820). У женщин с ПД НПВП более эффективны для облегчения боли по сравнению с плацебо (ОШ=4,37, 95% ДИ от 3,76 до 5,09; 35 РКИ) и парацетамолом (ОШ=1,89, 95% ДИ от 1,05 до 3,43; 3 РКИ) [29]. Действие НПВП следует рассматривать как патогенетическое, поскольку они снижают концентрацию ПГФ_{2 α} и ПГЕ₂ в менструальной жидкости [27].

Однако НПВП оказывают лечебное действие не во всех случаях. В настоящее время выделяют вариант НПВП-резистентной дисменореи (до 18%), что требует проведения у таких пациенток расширенной дифференциальной диагностики для исключения заболеваний органов малого таза и соответствующей коррекции лечения. Дополнительными лекарственными средствами в этой ситуации будут спазмолитики и комбинированные оральные контрацептивы [32]. Наличие явных признаков ЦС и других синдромов, связанных с этим феноменом (фибромиалгия, СРК, мигрень), может потребовать назначения антиконвульсантов или антидепрессантов.

К нефармакологическим методам относят различные варианты физиотерапевтического воздействия, иглоукалывание, массаж, лечебную физкультуру, занятие йогой

и др. [34]. Есть данные о том, что аэробные физические упражнения оказывают благоприятное влияние на течение ПД, способствуя уменьшению боли и повышая качество жизни пациенток [30, 35].

Заключение

ПД – распространённая патология, возникающая у молодых женщин и существенно влияющая на их качество жизни и социальную активность. Важную роль в развитии ПД, особенно тяжёлых, рефрактерных к стандартной терапии форм, может играть феномен ЦС. Его наличие приводит к нередкому сочетанию ПД и других дисфункциональных расстройств, а также вносит существенный вклад в формирование ХТБ [31]. Длительное течение ПД, как показывают клинические наблюдения, повышает риск эндометриоза иadenомиоза. В связи с этим особую значимость приобретает раннее выявление предикторов хронизации боли у женщин, в частности, ПД, что требует серьёзного внимания и дифференцированного подхода к терапии [33].

Конфликт интересов и источники финансирования отсутствуют.

Список литературы / References

- Iacovides S., Avidon I., Baker F.C. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum. Reprod. Update.* 2015; Vol. 21, №6. P. 762–778. doi: 10.1093/humupd/dmv039 [PMID: 26346058].
- De Sanctis V., Soliman A.T., Elsedfy H. et al. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: a review in different country // *Acta. Biomed.* 2017; 87(3): 233–246 [PMID: 28112688].
- Payne L.A., Rapkin A.J., Seidman L.C. Experimental and procedural pain responses in primary dysmenorrhea: a systematic review. *J. Pain Res.* 2017; 10: 2233–2246. doi: 10.2147/JPR.S143512 [PMID: 29066929].
- Abu H.H.A., Mitaeb A.A., Al-Hamshri S., Sweiheh W.M. Prevalence of dysmenorrhea and predictors of its pain intensity among Palestinian female university students. *BMC Womens Health.* 2018; 18 (1): 18. doi:10.1186/s12905-018-0516-1 [PMID: 29334974].
- Ameade E.P.K., Amalba A., Mohammed B.S. Prevalence of dysmenorrhea among University students in Northern Ghana: its impact and management strategies. *BMC Womens Health.* 2018; 18(1): 39. doi:10.1186/s12905-018-0532-1 [PMID: 29433488].
- Wong C.L. Health-related quality of life among Chinese adolescent girls with Dysmenorrhoea. *Reprod Health.* 2018; 15(1): 80. [PMID: 29769069].
- Wei S.Y., Chen L.F., Lin M.W., et al. The OPRM1 A118G polymorphism modulates the descending pain modulatory system for individual pain experience in young women with primary dysmenorrheal. *Sci. Rep.* 2017. №7. P. 39906 [PMID: 28057931].
- Payne L.A., Rapkin A.J., Lung K.C. et al. Pain catastrophizing predicts menstrual pain ratings in adolescent girls with chronic pain. *Pain Med.* 2016; 17(1): 16–24. [PMID: 26218344].
- Slater H., Paaninen M., Smith A.J., et al. Heightened cold pain and pressure pain sensitivity in young female adults with moderate-to-severe menstrual pain. *Pain.* 2015; 156(12): 2468–2478. [PMID: 26262827].
- Lee L.C., Tu C.H., Chen L.F. et al. Association of brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism with primary dysmenorrheal. *PLoS One.* 2014; 9(11): e112766 [PMID: 25383981].
- Iacovides S., Avidon I., Baker F.C.. Women with dysmenorrhoea are hypersensitive to experimentally induced forearm ischaemia during painful menstruation and during the pain-free follicular phase. *Eur. J. Pain.* 2015; 19(6): 797–804. [PMID: 25316627].
- Arendt-Nielsen L., Madsen H., Jarrell J et al. Pain evoked by distension of the uterine cervix in women with dysmenorrhea: evidence for central sensitization. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2014; 93(8): 741–748. doi: 10.1111/aogs.12403 [PMID: 24773180].
- Payne L.A., Seidman L.C., Sim M.S. et al. Experimental evaluation of central pain processes in young women with primary dysmenorrheal. *Pain.* 2019; 160(6): 1421–1430. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001516 [PMID: 30720583].
- Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Справочник гинеколога-эндокринолога, 4-е изд., М.: Практическая медицина, 2017; 208 с.
- Tumilovich L.G., Gevorkyan M.A. Spravochnik ginekologa-endokrinologa [The handbook of gynecologist-endocrinologist]. M.: Prakticheskaya meditsina, 2017: 208 p. (in Russ.).
- фон Вольф М., Штуте П. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина. Пер. с нем. Под общ. ред. д.м.н. Е.Н. Андreeвой. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2018: 512 с.
- fon Volff M., Shtute P. Ginekologicheskaya endokrinologiya i reproduktivnaya meditsina [Gynecological endocrinology and reproductive medicine] / transl. from German, ed. E.N. Andreeva, Ph.D. Moscow: MEDpress-inform, 2018: 512 p. (in Russ.).
- Al-Matouq S., Al-Mutairi H., Al-Mutairi O. Dysmenorrhea among high-school students and its associated factors in Kuwait. *BMC Pediatr.* 2019; 19(1): 80. doi: 10.1186/s12887-019-1442-6 [PMID: 30885151].
- Akiyama S., Tanaka E., Cristea O. et al. Evaluation of the treatment patterns and economic burden of dysmenorrhea in Japanese women, using a claims database. *Clinico Economics Outcomes Res.* 2017; 9: 295–306. doi: 10.2147/CEOR.S127760 [PMID:28579813].
- Ma H., Hong M., Duan J. et al. Altered cytokine gene expression in peripheral blood monocytes across the menstrual cycle in primary dysmenorrhea: a case-control study. *PLoS One.* 2013; 8: e55200. doi: 10.1371/journal.pone.0055200 [PMID: 23390521].
- Oladosu F.A., Hellman K.M., Ham P.J. et al. Persistent autonomic dysfunction and bladder sensitivity in primary dysmenorrheal. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 2194. doi: 10.1038/s41598-019-38545-3 [PMID: 30778114].
- Yosef A., Allaire C., Williams C. et al. Multifactorial contributors to the severity of chronic pelvic pain in women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016, 215(6): 760.e1–760.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.023 [PMID: 27443813].
- Giamberardino M.A., Costantini R., Affaitati G. et al. Viscero-visceral hyperalgesia: characterization in different clinical models. *Pain.* 2010; 151: 307–322. doi: 10.1016/j.pain.2010.06.023 [PMID: 20638177].
- Leyendecker G., Bilgicildirim A., Inacker M. et al. Adenomyosis and endometriosis. re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation an MRI study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015; 291: 917–932. doi: 10,1007/s00404-014-3437-8 [PMID: 25241270].
- Ibrahim M.G., Chiantera V., Frangini S. et al. Ultramicro-trauma in the endometrial-myometrial junctional zone and pale cell migration in adenomyosis. *Fertil. Steril.* 2015; 104(6): 1475–83.e1-3.

24. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Никонец А.Д. и др. Дисменорея, эндометриоз, adenомиоз: клинико-патогенетические взаимоотношения. Гинекология. 2018; 20 (1): 9–15. doi: 10.26442/2079-5696_20.1.9-15
- Unanian A.L., Sidorova I.S., Nikonets A.D. et al. Dysmenorrhea, endometriosis, adenomyosis: clinical and pathogenetic relationships. Gynecology. 2018. Vol. 20. №1. P. 9–15 (In Russ.). doi: 10.26442/2079-5696_20.1.9-15.
- Unanian A.L., Sidorova I.S., Nikonets A.D. et al. Dismenoreya, endometrioz, adenomioz: kliniko-patogeneticheskie vzaimootnosheniya [Dysmenorrhea, endometriosis, adenomyosis: clinical and pathogenetic relationships] Gynecology. 2018; 20(1): 9–15 doi: 10.26442/2079-5696_20.1.9-15 (In Russ.).
25. Tu C.H., Niddam D.M., Chao H.T. et al. Brain morphological changes associated with cyclic menstrual pain. Pain. 2010; 150: 462–8. doi: 10.1016/j.pain.2010.05.026 [PMID: 20705214].
26. Tu C.H., Niddam D.M., Chao H.T. et al. Abnormal cerebral metabolism during menstrual pain in primary dysmenorrheal. Neuroimage. 2009; 47: 28–35. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.03.080 [PMID: 19362153].
27. Camlibel M., Erdur B., Yilmaz A. et al. Comparison of the Effects of Piroxicam and Diclofenac Sodium as Treatments for Primary Dysmenorrhea. Med. Sci. Monit. 2019; 6(25): 157–164. doi: 10.12659/MSM.911711 [PMID: 30612134].
28. Burnett M., Lemyre M. No. 345-Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2017; 39(7): 585–595. doi: 10.1016/j.jogc.2016.12.023 [PMID: 28625286].
29. Marjoribanks J., Ayeleke R.O., Farquhar C., Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrheal. Cochrane Database Syst. Rev. 2015; 7: CD001751 [PMID: 26224322].
30. Oladosu F.A., Tu F.F., Hellman K.M. Nonsteroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 218(4): 390–400. doi: 10.1016/j.ajog.2017.08.108 [PMID: 28888592].
31. Wozniak S. Chronic pelvic pain. Ann. Agric. Environ. Med. 2016; 23(2): 223–6. doi: 10.5604/12321966.1203880 [PMID: 27294622].
32. Momoeda M., Kondo M., Elliesen J. et al. Efficacy and safety of a flexible extended regimen of ethinylestradiol/dospirenone for the treatment of dysmenorrhea: a multicenter, randomized, open-label, active-controlled study. Int. J. Womens. Health. 2017; 9: 295–305. doi: 10.2147/IJWH.S134576 [PMID: 28496369].
33. Bajalan Z., Moafi F., MoradiBaglooei M., Alimoradi Z. Mental health and primary dysmenorrhea: a systematic review. J. Psychosom. Obstet. Gynaecol. 2019; 40(3): 185–194. doi: 10.1080/0167482X.2018.1470619 [PMID: 29745745].
34. Zhai F., Wang D., Hua Z. et al. A comparison of the efficacy and safety of complementary and alternative therapies for the primary dysmenorrhea: A network meta-analysis protocol. Medicine (Baltimore). 2019; 98(19): e15586. doi: 10.1097/MD.00000000000015586 [PMID: 31083242].
35. Kannan P., Chapple C.M., Miller D. et al. Effectiveness of a treadmill-based aerobic exercise intervention on pain, daily functioning, and quality of life in women with primary dysmenorrhea: A randomized controlled trial. Contemp. Clin. Trials. 2019; 81: 80–86. doi: 10.1016/j.cct.2019.05.004 [PMID: 31071464].

Поступила: 14.06.19
Принята в печать: 08.09.19

Received: 14.06.19
Accepted: 08.09.19