

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Кириянова Екатерина Андреевна

**Особенности течения и коморбидность менструально-ассоциированной  
мигрени**

14.01.11 – Нервные болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Табеева Гюзьяль Рафкатовна

Москва – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>13</b>
1.1 Особенности женской репродуктивной сферы и клиническая неврология.....	13
1.2 Мигрень у женщин репродуктивного возраста и роль половых гормонов.....	14
1.2.1 Мигрень у женщин репродуктивного возраста.....	14
1.2.2 Физиологические флюктуации половых гормонов.....	16
1.2.3 Особенности функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у пациенток с мигренью.....	19
1.3 Менструальная мигрень.....	22
1.4 Гинекологическая патология у женщин с мигренью.....	30
1.4.1 Характеристики менструального кровотечения у пациенток с мигренью.....	30
1.4.2 Гинекологическая патология при мигрени.....	33
1.5 Использование гормональных препаратов при мигрени.....	35
1.6 Лечение менструально-ассоциированной мигрени.....	40
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>44</b>
2.1 Материал исследования.....	44
2.2 Методы исследования.....	48
2.3 Методы статистической обработки данных.....	50
<b>ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕНСТРУАЛЬНО-АССОЦИИРОВАННОЙ МИГРЕНИ.....</b>	<b>51</b>
3.1 Социо-демографические и клинические характеристики менструально-ассоциированной мигрени.....	51
3.2 Формирование менструальной ассоциации приступов мигрени.....	63

3.3 Особенности сопутствующей патологии при менструально-ассоциированной мигрени.....	65
<b>ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ МЕНСТРУАЛЬНО-АССОЦИИРОВАННОЙ МИГРЕНИ.....</b>	<b>68</b>
4.1 Характеристика менструальной функции при менструально-ассоциированной мигрени.....	68
4.2 Характеристика гинекологической патологии при менструально-ассоциированной мигрени.....	72
<b>ГЛАВА 5. ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОК С МИГРЕНЬЮ.....</b>	<b>79</b>
5.1 Назначения гормональных препаратов при менструальной мигрени.....	79
5.2 Клинические примеры.....	82
<b>ГЛАВА 6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ МИГРЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕНСТРУАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ ПРИСТУПОВ.....</b>	<b>89</b>
6.1 Клинические характеристики мигрени и эффективность проводимой терапии.....	89
<b>ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ.....</b>	<b>92</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>100</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>101</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>102</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>104</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ А.....</b>	<b>128</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность проблемы и степень её разработанности**

В 2000 году международная ассоциация, изучающая оценку бремени заболеваний (Global Burden of Disease), включила мигрень в реестр болезней, имеющих глобальное значение для человечества. По мере накопления новых данных мигрень оказалась на 6 месте среди всех причин нетрудоспособности населения во всём мире, причём у женщин в возрастной группе 15-49 лет она занимает 1 место [166].

Оценка качества жизни у пациентов с мигренью на основе данных исследования Eurolight показала, что 17.7% мужчин и 28% женщин на протяжении трёх месяцев теряли около 10 дней активной жизни из-за головной боли [168]. Согласно другому крупному популяционному исследованию, оценивающему распространённость мигрени и эффективность профилактической терапии (American Migraine Prevalence and Prevention, AMPP), пациенты с хронической мигренью в течение трёх месяцев теряют более 50% рабочего времени, что увеличивает общие персональные экономические расходы (прямые и косвенные) в 4,4 раза [126]. Как известно, в России распространённость мигрени в популяции превышает мировые показатели: 20% против 14,7% [42]. Учитывая, что ежегодные косвенные расходы по причине первичных головных болей составляют 22.8 млрд долларов США (1,75% внутреннего валового продукта России), то необходимы меры по урегулированию данной ситуации, которая существенно влияет на экономическую сферу здравоохранения [27, 42].

У женщин в течение репродуктивного возраста мигрень встречается в 2-3 раза чаще, чем у мужчин, причём данное гендерное преобладание во многом обусловлено циклическими флюктуациями половых гормонов.

Широко известны феномены связи дебюта мигрени с менархе, изменения течения заболевания во время беременности, лактации, менопаузы, на фоне приёма гормональных препаратов. Анализ данных исследования AMPРР показал, что около 60% женщин отмечают связь приступов мигрени с менструацией [135], причём на долю истинной менструальной мигрени (ИММ) приходится 5,5% случаев, а менструально-ассоциированной мигрени (МАМ) - 53,8%. В сравнении с неменструальной мигренью (НММ), менструальные приступы отличаются большей продолжительностью и склонностью к рецидиву в течение 24 часов [113]. Согласно результатам исследования, изучающего сопутствующие симптомы мигрени и проводимое лечение, (Migraine in America Symptoms and Treatment, MUST), именно в группе МАМ имеется более высокий уровень дезадаптации пациентов, значительное преобладание психологических симптомов во время клинического осмотра и наибольшее количество дней, соответствующих приступам мигрени, в месяц: ИММ - 2,8 дней, МАМ - 4,7 дней, НММ - 3,5 дней [138]. В целом, при МАМ чаще отмечается более тяжелое течение заболевания и рефрактерность к проводимой купирующей терапии [25, 113, 138], в связи с чем особенно важным является улучшение качества жизни данных пациентов. Для достижения этой цели необходим контроль как над частотой и интенсивностью мигренозных приступов, так и над коморбидной патологией [7, 16, 19].

Известно негативное влияние коморбидных заболеваний на течение мигрени. Депрессия, тревога, миофасциальный синдром, нередко сопутствуют хронической мигрени [7, 16, 19, 94]. В последнее время возрастает интерес к сравнению коморбидности в зависимости от менструальной ассоциации приступов, но на данный момент спектр коморбидности МАМ не определён. Учитывая связь приступов мигрени при МАМ с менструацией, актуально изучение соматической, в особенности гинекологической, коморбидности при МАМ, НММ.

Впервые в РФ и в мире проведено исследование, оценивающее особенности течения, менструальной функции и гинекологической патологии при МАМ в зависимости от влияния преимущественно эндогенного гормонального фактора, длительности ассоциации приступов мигрени с менструацией. Представлен план обследования и лечения пациенток с МАМ.

### **Цель исследования**

Целью данного исследования является выявление особенностей течения и спектра коморбидности менструально-ассоциированной мигрени.

### **Задачи исследования**

1. Определить клинические отличия между МАМ и НММ.
2. Изучить структуру сопутствующих заболеваний, в частности менструальной функции и гинекологической патологии.
3. Проанализировать эффекты используемой в анамнезе гормональной терапии на течение мигрени.
4. Сравнить эффективность проводимой терапии при МАМ и НММ.

### **Научная новизна**

В работе представлены данные клинических характеристик МАМ, впервые проведён подробный анализ триггеров мигрени, сопутствующих симптомов в зависимости от менструальной ассоциации приступов.

Впервые подробно проанализированы менструальная функция и гинекологическая патология, найдены предикторы ассоциации приступов мигрени с менструацией. Выявлено наличие коморбидной гормонально-

ассоциированной гинекологической патологии при МАМ, её ассоциация с длительностью менструальной ассоциации приступов мигрени.

Показан спектр назначаемых гормональных препаратов (комбинированные оральные контрацептивы (КОК), эстрогены, гестагены, их аналоги) пациенткам с мигренью и их благоприятное влияние на течение заболевания при длительном приёме, более редкое ухудшение при использовании КОК, содержащих менее 30 мкг этинилэстрадиола.

Впервые представлены результаты лечения, предполагающие более резистентное течение МАМ в сравнении с НММ на фоне профилактической терапии.

### **Теоретическая, практическая значимость**

Выявлены клинические особенности МАМ в виде увеличения интенсивности и длительности менструальных приступов, относительной резистентности к лечению МАМ, частого сопутствующего симптома в виде осмофобии.

На примере особенностей менструальной функции и гинекологической патологии подтверждено влияние на МАМ гормональных факторов (эстроген- и прогестерон-зависимой гинекологической патологии).

Разработан метод ретроспективной и проспективной оценки менструальной ассоциации приступов мигрени (в том числе на фоне профилактической терапии при частых атаках) с помощью дневника головной боли и менструации на протяжении 6 месяцев. Кроме того, показаны особенности резистентных случаев МАМ, наличие в данном случае наследственной отягощённости МАМ, необходимость более быстрого перехода на терапию моноклональными антителами к рецептору/лиганду кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP).

Для практической работы врача выделены клинические маркеры

менструальной ассоциации для быстрого дифференциального поиска, в том числе скрининг на симптомы менструальной ассоциации, менструальной дисфункции, гинекологической патологии, приёма гормональных препаратов.

Показаны особенности терапии при МАМ, заключающиеся часто в относительной резистентности ко многим видам стандартного профилактического лечения, высокой вероятности ухудшения на фоне стандартных назначений гормональной терапии.

Полученные данные свидетельствуют в пользу необходимости организации актуального направления в неврологии – нейроэндокринологии, распространение современных данных о возможностях терапии МАМ.

### **Методология и методы исследования**

Объект изучения в данном исследовании – пациентки, страдающие мигренью, верифицированной с помощью диагностических критериев Международной классификации головной боли – 3, 2018 г. Для определения МАМ и НММ проспективно использовались дневники головной боли и менструации в течение 6 месяцев. Обследование включало в себя подробный клинический осмотр, оценку влияния головной боли на жизнь, исследование симптомов женского здоровья (интерпретация которых соответствует международным критериям аномальных маточных кровотечений), учёт сопутствующей патологии, нейропсихологическое тестирование.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Пациентки с МАМ и НММ различаются по длительности, интенсивности приступов мигрени, количеству триггеров мигрени, сопутствующим симптомам.

2. Длительность менструального цикла менее 28 дней, более обильные menses, длительность менструального кровотечения более 6 дней у пациенток с МАМ являются характерными особенностями менструальной функции. Кластер гормонально-ассоциированных заболеваний, связанный с эстрогеном и прогестероном, является характерным коморбидным спектром гинекологической патологии при МАМ.

3. У пациенток с МАМ в анамнезе наблюдается тенденция к ухудшению течения мигрени при стандартных назначениях гормональной терапии (53,8% против 25% при НММ). Отмечено более частое ухудшение течения мигрени при использовании КОК, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола. Тем не менее, длительный приём гормональных препаратов ассоциирован с уменьшением количества дней с мигренью в месяц.

4. У пациенток с МАМ чаще по сравнению с пациентками НММ выявляется МИГБ (медикаментозно-индуцированная головная боль). В процессе профилактического лечения (амитриптилин, венлафаксин, топирамат, метопролол) при МАМ чаще наблюдалась относительная резистентность к терапии, чем при НММ. Пациентки с МАМ по сравнению с НММ чаще предпочитали переход на терапию моноклональными антителами к рецептору/лиганду CGRP (42,9% против 8,1%).

5. Гинекологическая коморбидность может являться следствием нейроэндокринной дисфункции, связанной с эстрадиолом и прогестероном или его метаболитами, наблюдаемой у пациенток с МАМ. Особенности функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, сопровождающиеся признаками системной/локальной гиперэстрогении, нарушением метаболизма/снижением уровня прогестерона, являются предпосылкой к формированию МАМ. Обнаружен потенцирующий эффект сочетанного влияния таких заболеваний, как эндометриоз, миома матки и ПМС на длительность менструальной ассоциации приступов. Относительная

резистентность перименструальных приступов мигрени на фоне терапии моноклональными антителами к рецепторам CGRP/CGRP свидетельствует в пользу CGRP-независимых механизмов реализации МАМ.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Объем материалов исследований, представленных в диссертации, репрезентативен и достаточен. Дизайн исследования соответствует цели и задачам исследования. Статистическая обработка данных проведена с применением компьютерного обеспечения и актуальных статистических методов, что обеспечивает достоверность полученных данных, выводов и рекомендаций.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовского Университета) – Протокол №1 от 01.09.2021.

Основные положения представлены на конференциях: Медицинский форум III неделя образования в Елизаветинской больнице, г. Санкт-Петербург, 11-12 ноября 2019; Конкурс молодых учёных, X Междисциплинарный международный конгресс Manage Pain («Управляй болью»), г. Москва, 14-16 ноября 2019; Лечение головной боли: теория и практика, г. Москва, 5-7 сентября 2020; IV Всероссийская научная конференция молодых учёных «Будущее неврологии», г. Казань, 10-11 февраля 2020; 14th European Headache Federation Congress Head over Ache: Silver Lining Novel Treatments, Berlin, 29 June – 02 July 2020; X конференция молодых учёных-неврологов «Третьяковские чтения», г. Саратов, 22 мая 2021.

## **Внедрение результатов диссертационного исследования**

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебный процесс Клиники нервных болезней им. А. Я. Кожевникова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, в учебный процесс на кафедре неврологии и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (протокол №1 от 01.09.2021 года).

## **Публикации**

По результатам исследования автором опубликовано 10 работ, в том числе 5 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, публикации в сборниках материалов международных и российских научных конференций (из них 3 - зарубежных конференций).

## **Личное участие автора**

Разработка методологии и дизайна исследования осуществлялась совместно с научным руководителем. Кирьянова Екатерина Андреевна проводила клинические осмотры, сбор анамнестических данных, тестирование и анкетирование пациенток, регистрацию данных индивидуальных карт, создавала компьютерную базу данных, анализировала результаты. На основе полученных данных сформулированы объективные выводы, практические рекомендации. Личный вклад автора в диссертационном исследовании составил не менее 90%.

## **Структура и объём диссертации**

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста. Структура диссертации: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственного исследования, обсуждение, выводы и практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложение. В работе представлено 14 рисунков и 26 таблиц. Библиографический указатель содержит 30 отечественных и 167 зарубежных источников литературы, в том числе 5 работ, опубликованных в журналах ВАК по теме исследования.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Особенности женской репродуктивной сферы и клиническая неврология

Как известно, длительное время из исследований исключались женщины репродуктивного возраста, часто ввиду исключения возможных эффектов терапии на плод [56, 66, 98, 121]. Кроме того, экспериментальные исследования также проводились в основном на животных моделях и клеточных культурах мужского пола [57]. Таким образом, длительное время научные сообщения учитывали в основном особенности мужской физиологии, приравнивая её к женской [56]. В 1993 году Национальный Институт Здоровья США (National Institutes of Health, NIH) рекомендовал включать в клинические исследования женщин, но даже после этого многие исследователи не анализировали полученные данные в зависимости от половых различий [66, 121]. В итоге в 2001 году Счётная палата правительства США (Government Accountability Office) опубликовала доклад о том, что 8 из 10 медицинских препаратов выведены с рынка между 1997 и 2000 гг. вследствие более высоких рисков для здоровья женщин, нежели для мужчин [181]. В последующем рекомендации по включению женщин в клинические исследования и анализу гендерных различий последовали в других странах [57, 84, 157]. До настоящего времени изучение гендерных особенностей в медицине чаще рассматривается в качестве узкой специализации, отдельной области интереса исследователей, нежели обязательного критерия анализа полученных данных.

В клинической неврологии известно влияние женских половых гормонов на течение и распространённость многих заболеваний. Так, в настоящее время известно о большей распространённости рассеянного склероза,

преобладании артериальной гипертензии и фибрилляции предсердий среди женщин в сравнении с мужчинами. Также у мужчин и женщин чаще наблюдаются различные формы эпилепсии, доказано влияние менструального цикла на частоту эпилептических приступов. У мужчин чаще регистрируется нарушение когнитивных функций при болезни Паркинсона, в то время как женщины чаще страдают от болевых синдромов и тремора при данной патологии. Кроме того, имеются сведения о гендерных различиях в терапии заболеваний. Считается, что у женщин терапия леводопой более эффективна в сравнении с мужчинами, но также у женщин и чаще развиваются побочные эффекты. Появились данные о более эффективной терапии рассеянного склероза с помощью интерферонов у женщин в сравнении с мужчинами [129].

Наиболее распространённой патологией, характеризующейся выраженным влиянием женских половых гормонов на течение заболевания, является мигрень.

## **1.2 Мигрень у женщин репродуктивного возраста и роль половых гормонов**

### **1.2.1 Мигрень у женщин репродуктивного возраста**

Мигрень – распространенное хроническое заболевание, наиболее часто встречающееся у женщин репродуктивного возраста, которое относится к первичным цефалгиям, имеет наследственную предрасположенность и часто проявляется в виде длительных эпизодов (от 4 до 72 ч.) односторонней интенсивной головной боли, сопровождающейся симптомами фото-, фоно- и осмофобии, тошнотой и/или рвотой. Иногда головной боли предшествует аура в виде различных неврологических симптомов [10, 26, 27, 30].

Среди женщин и мужчин репродуктивного возраста (до 50-и лет)

мигрень по показателю нетрудоспособности среди хронических неинфекционных заболеваний занимает 1-е место, что указывает на значительное снижение качества жизни у пациентов молодого возраста [167]. Кроме того, установлено существенное влияние мигрени на межличностные отношения, формирование семьи, решение женщин не иметь детей или отложить беременность из-за болезни [49]. Кроме того, по результатам Глобального исследования бремени заболеваний 2016 г., мигрень в 2–3 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин, причем максимум гендерных различий приходится на возраст от 30-и до 45-и лет [105]. Причём, согласно данным крупных эпидемиологических исследований, среди мальчиков и девочек до пубертата распространённость мигрени практически одинаковая. Но она постепенно увеличивается среди девушек после появления у них первой менструации (менархе), достигая максимума к 30–39 годам, и постепенно снижается на фоне отсутствия менструальной функции в период менопаузы [105].

Интересным примером, подтверждающим вышеописанные сведения, является распространённость мигрени среди трансгендерных женщин, которые принимают антиандрогены для подавления мужских гормонов и эстрогены: в данном случае распространённость мигрени после операции и на фоне гормональной терапии значительно увеличивается и практически соответствует ее представленности, характерной для женской популяции [186], что свидетельствует о ключевой роли гормонального фактора в эпидемиологических различиях.

Несмотря на то, что во многих исследованиях не идентифицированы половые различия таких характеристик мигрени, как интенсивность и частота приступов, недавно опубликованные результаты популяционного исследования CaMEO (The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes Study; n=16 789) показывают, что у женщин регистрируется больше дней с мигренью в месяц по сравнению с мужчинами, а также у женщин отмечается

более ранний дебют заболевания (в среднем в 22,3 и 24,1 года, соответственно), они чаще страдают от аллодинии и коморбидной патологии [156]. В репродуктивном возрасте у женщин также наблюдается наибольшая распространенность хронической мигрени (ХМ): считается, что ХМ в 4,7 раза чаще встречается у женщин до 30 лет в сравнении с мужчинами [50, 97]. В пожилом возрасте у женщин увеличивается вероятность ремиссии [155], что даёт основание для предположения о связи гормонального фактора и более тяжелого течения заболевания у женщин в репродуктивном периоде.

Чтобы более точно представить этиологию половых различий, следует проанализировать взаимосвязь между флюктуацией гормонов женщины и течением мигрени, особенности гормонального статуса у женщин и мужчин с мигренью.

### **1.2.2 Физиологические флюктуации половых гормонов**

Первая менструация обычно начинается в возрасте 12-13 лет и свидетельствует о финальной стадии пубертата. Менструация является гормонально-обусловленным событием, основным триггером которого является снижение концентрации прогестерона. Тем не менее, также происходят значительные колебания других гормонов, таких как фолликулостимулирующий, лютеинизирующий гормоны (ФСГ, ЛГ), эстрадиола. Уровень эстрадиола со времени пубертата и до появления овуляторных циклов нарастает с 10 до 156 пг/мл [189]. В дальнейшем в течение 2-3 лет менструальный цикл становится регулярным [91]. Предрасположенность к более раннему пубертату у девочек, раннее менархе, по-видимому, являются немодифицируемыми нейроэндокринными факторами риска мигрени, связанными с реактивацией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [33].

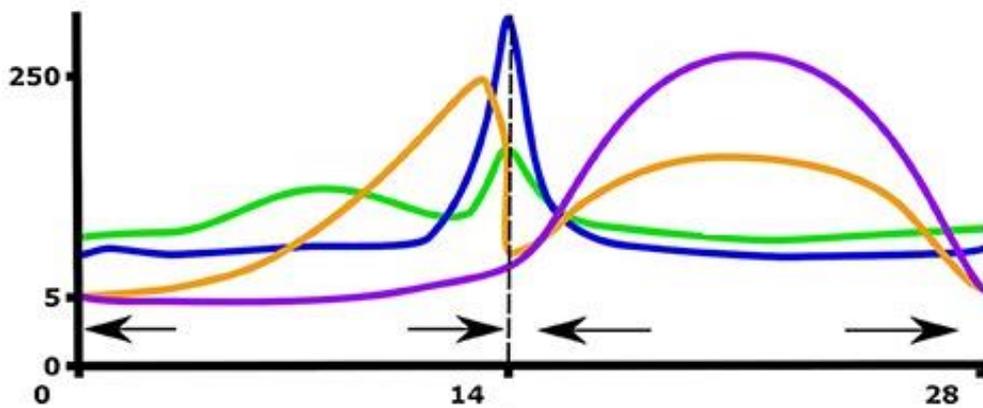
Во время менструального цикла отмечается 10-100-кратное повышение

эстрадиола. В раннюю фолликулярную фазу уровень  $17\beta$ -эстрадиола поднимается от 5 пг/мл до 200-500 пг/мл. После быстрого его снижения происходит овуляция. Затем отмечается повышение уровня эстрадиола и прогестерона в лютеиновую фазу и формируется второй более широкий пик концентрации.

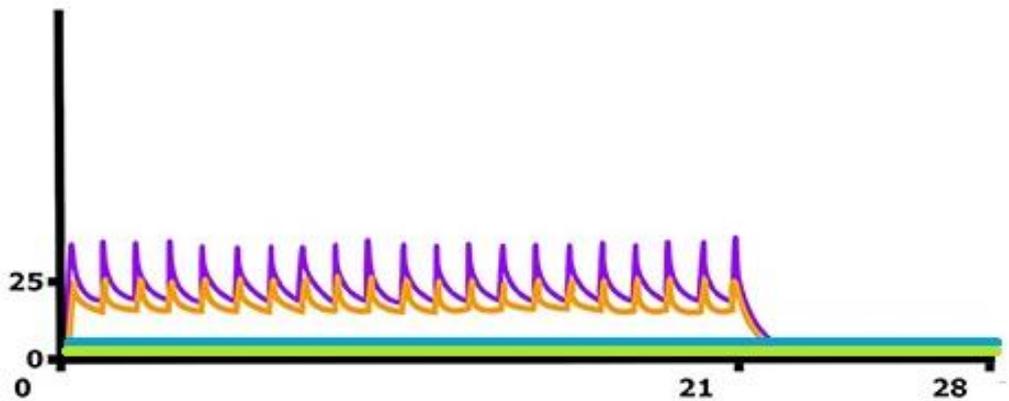
Приём оральных контрацептивов обеспечивает ежедневный низкий уровень данных гормонов. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) обычно поддерживают уровень эстрадиола около 25 пг/мл и предотвращают его подъём перед овуляцией. Ежедневный приём эстрогена и/или прогестерона также предотвращает циклические подъёмы уровней ЛГ и ФСГ [125]. Например, использование женщинами ГК в режиме длительного монофазного дозирования, которое практически полностью способно элиминировать колебания уровня половых гормонов, связанных с овуляцией и менструацией, обуславливает терапевтическое воздействие на менструальные приступы мигрени [151].

В возрасте между 35 и 40 годами в 2 раза уменьшается фолликулярный резерв, уже могут появляться симптомы гипоталамической дисфункции в виде приливов, нарушения сна, изменяется паттерн секреции ГнРГ [193]. В конце репродуктивного периода менструации снова становятся нерегулярными, что свидетельствует о приближении менопаузы [91]. До наступления менопаузы требуется от 4 до 5-и лет для стабилизации уровня женских половых гормонов, хотя имеются сведения о том, что относительно нормальные менструальные циклы, соответствующие гормональному паттерну пика фертильности, хоть и редко, но встречаются у женщин в самом конце репродуктивного периода [153]. Отсутствие менструаций в течение 12 месяцев является критерием наступления менопаузы. В среднем возраст наступления менопаузы соответствует времени между 51 и 52 гг., но в общем варьирует от 40 и до 60 лет [161]. В менопаузу уровни ЛГ и ФСГ поднимаются, и концентрации эстрогена и прогестерона остаются постоянно

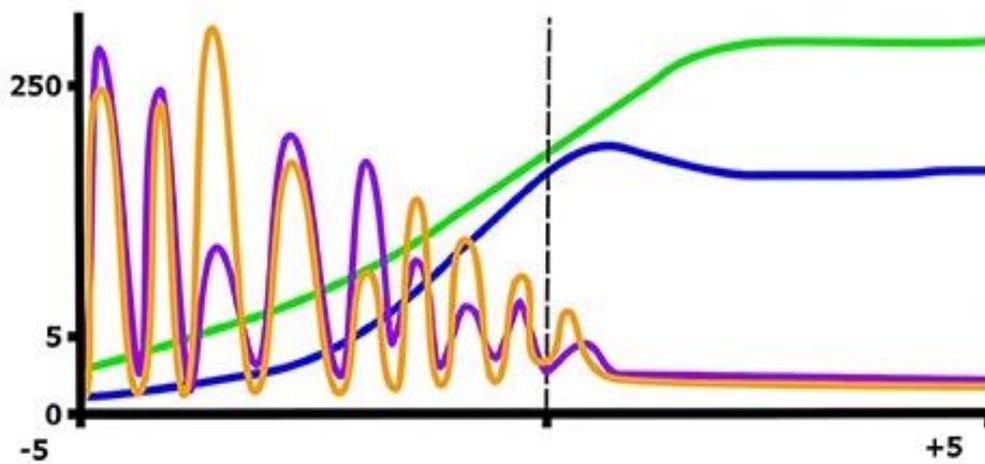
на низком уровне [107].



**Рисунок 1** - Колебание уровня плазменной концентрации половых гормонов во время менструального цикла (по шкале x – дни менструального цикла, по шкале y – плазменная концентрация стероидов, пг/мл; желтый цвет – эстрадиол, фиолетовый – прогестерон, синий – ЛГ, зелёный – ФСГ; пунктирной линией показана овуляция)



**Рисунок 2** - Колебание уровня плазменной концентрации половых гормонов во время приёма гормональных препаратов (КОК)



**Рисунок 3** - Флюктуации уровня плазменной концентрации стероидов в период пременопаузы, менопаузы и постменопаузы (по оси X – годы, пунктирной линией обозначено начало менопаузы)

Перименопаузальный период часто сопровождается увеличением распространённости заболевания и частоты приступов мигрени [93, 119]. Тогда как период менопаузы ассоциирован с урежением приступов, увеличением вероятности ремиссии и уменьшением интенсивности атак [107, 191]. Причём у пациенток после хирургической менопаузы, сопровождающейся циклическими колебаниями половых гормонов, согласно исследованиям, распространённость мигрени выше, особенно при сопутствующем ПМС [41, 107, 133]. Есть вероятность, что нейроэндокринная дисфункция, которая проявилась в гинекологическом заболевании и необходимости проведении гистерэктомии, и являлась причиной более высокой распространённости головной боли у данной группы пациенток.

### **1.2.3 Особенности функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у пациенток с мигренью**

На примере результатов исследований, связанных с поиском и изучением элементов дисфункции гипоталамо-гипофизарно-гонадной

системы у пациентов с мигренью, более очевидно влияние изменённого гормонального фона женщины и мужчины на предрасположенность к мигрени.

На основе базы данных популяционного исследования женского здоровья (Study of Women's Health Across the Nation) показано, что у пациенток с мигренью ( $n=114$ ) по сравнению со здоровыми женщинами наблюдается более быстрое снижение содержания в моче конъюгированного эстрогена в позднюю лютеиновую фазу [136].

Li W. и соавт. анализировали уровни гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у 119 пациентов с мигренью и их взаимосвязь с клиническими характеристиками. У женщин в фолликулярную фазу отмечался более низкий уровень тестостерона, чем в группе контроля ( $p<0,01$ ); в лютеиновую фазу – более низкий уровень эстрогена и тестостерона ( $p<0,05$ ). Более низкий уровень тестостерона у пациенток с мигренью по сравнению со здоровыми женщинами согласуется с известным протективным влиянием тестостерона на приступы мигрени, так как он способен уменьшать количество атак мигрени вследствие уменьшения частоты корковой распространяющейся депрессии [102].

В недавнем исследовании van Oosterhout W.P.J. и соавт. у мужчин с мигренью, не страдающих ожирением, отмечен более высокий уровень эстрадиола, чаще выявлялись клинические признаки относительного андрогенного дефицита [182].

Сниженный в лютеиновую фазу уровень прогестерона, обладающего при нормальном уровне протективными свойствами, в свою очередь, может провоцировать приступ мигрени. И наоборот, женщины, использующие в качестве контрацептива гестагены, в основном имеют более высокий болевой порог и более редкие приступы [123].

При исследовании уровня гормонов у женщин после 40 лет, страдающих мигренью, оказалось, что более низкий уровень эстрадиола ( $<50$

пг/мл) и более высокий уровень ФСГ ( $>30$  мМЕ/мл) ассоциированы с меньшей распространённостью мигрени даже в периодах пре- и перименопаузы [191].

В исследовании М. А. Таһа и соавт. более высокие уровни прогестерона в лютеиновой и фолликулярных фазах менструального цикла, эстрадиола в лютеиновой фазе зарегистрированы у пациенток с мигренью без ауры в сравнении с пациентками, страдающими мигренью с аурой [171].

Исследование гормонального статуса при МАМ. Изучение данного направления существенно сформировалось за последние годы – актуальность обусловлена появлением всё большего количества публикаций об успешном лечении МАМ гормональными препаратами.

В 2020 году С. Rustichelli и соавт. впервые обозначили особенности гормонального статуса у пациенток с МАМ, связанные с нейростероидами: выявлен более низкий уровень аллопрегнанолона ( $p < 0.001$ ) и отсутствие различий по уровню прогестерона и тестостерона у пациенток с МАМ в сравнении со здоровыми женщинами, ввиду аналогичных результатов у женщин в постменопаузе научная группа предположила, что выявленные особенности являются предиктором персистирования приступов после менопаузы [150].

В 2021 году С. Rustichelli и соавт. представили данные экспериментального исследования уровней нейростероидов и их метаболитов у пациенток с МАМ: выявлено значительное уменьшение уровней прегненолона сульфата и прегнанолона среди женщин с МАМ в сравнении с группой контроля (прегненолона сульфат:  $p = 0.0328$ ; прегнанолон:  $p = 0.0271$ ), в то время как уровни эстрадиола не различались. Кроме того, в группе МАМ уровень прегнанолона негативно коррелировал с анамнезом мигрени ( $p = 0.0482$ ) и возрастом ( $P = 0.0025$ ), когда уровень прегненолона сульфата не зависел от возраста в группе здоровых женщин ( $P = 0.4337$ ) [149].

Кроме того, V. В. Albay и соавт. показана более низкая концентрация уровня тироксина в крови пациенток с ММ ( $p=0,03$ ) в сравнении с женщинами, не страдающими мигренью, при отсутствии достоверных различий по уровням ТТГ и трийодтиронина [35].

По-видимому, нейроэндокринный механизм является первичным в формировании менструального подтипа мигрени. Ассоциация изменения клинического течения приступов мигрени с флюктуациями репродуктивных стероидов на протяжении гормонально-зависимых событий в жизни женщины, возможно, является провоцирующим фактором для катамениальных форм заболевания.

### 1.3 Менструальная мигрень

Катамениальные заболевания. В настоящее время имеются данные о менструальной экзацербации таких заболеваний, как астма, диабет, воспалительные заболевания ЖКТ, дерматозы, синдром раздражённого кишечника, ревматоидный артрит, мигрень, болезнь Меньера, эпилепсия, рассеянный склероз, ишемическая болезнь сердца, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, порфирия, глаукома. Причём этиология камениальных обострений до сих пор обсуждается. Предполагается, что она может иметь различный генез, не исключается наличие определённой «гиперчувствительности» к изменениям уровня прогестерона/эстрадиола или их метаболитам. Успешный подход к терапии в данных случаях часто не имеет высокого уровня доказательной базы и основывается на описаниях отдельных клинических случаев и исследований [55, 70, 77, 86, 144, 196]. Например, недавно опубликовано сообщение об эффективном лечении стенокардии Принцметала с помощью длительного режима дозирования КОК у молодой пациентки, резистентной ко всем другим видам лечения. Выбор терапии был сделан после того, как врачи отметили связь приступов

стенокардии с менструальным циклом [175]. В данной главе мы рассмотрим особенности катамениальной (менструальной) мигрени.

Особенности диагностики МАМ. Менструальными называются приступы как ИММ, которые отмечаются только за 2 дня до или в течение 3 дней после начала менструации, так и менструально-ассоциированной мигрени (МАМ), при которой приступы возникают в перименструальном окне у пациенток, испытывающих атаки и в другое время менструального цикла. Для определения подтипа ММ необходим проспективный анализ приступов в течение 3 месяцев при наличии критериев, подтверждающих диагноз, как минимум в 2 из 3 циклов.

Важно подчеркнуть, что в приложении к Международной классификации головной боли (МКГБ) 3-го пересмотра 2018 г. диагностические критерии истинной ММ (ИММ) и МАМ указаны как для мигрени без ауры, по аналогии с МКГБ-3 бета 2013 г., так и для мигрени с аурой [89]. Таким образом, на данный момент диагноз мигрени с аурой не противоречит возможной ассоциации приступов мигрени с менструацией.

В последнее время разрабатываются математические алгоритмы диагностики менструальной мигрени, причём нацеленные на более высокую чувствительность и специфичность, нежели стандартные критерии МКГБ-3. Например, алгоритм на основе цепей Маркова и точного критерия Фишера, анализируя симулятор дневников мигрени, показал более высокую эффективность диагностики МАМ даже в трёх менструальных циклах в сравнении с диагностикой по критериям МКГБ-3, но в настоящее время они являются лишь экспериментальными моделями [43].

Учитывая трудности выявления менструальной ассоциации у пациенток с высокой частотой приступов головной боли или в случае ХМ, рекомендуется использовать дневник головной боли после начала профилактической терапии [108]. Хотя в МКГБ-3 на данный момент отсутствует критерий заполнения дневников головной боли и менструации

для постановки диагноза МАМ в отличие от МКГБ-2.

Распространённость МАМ. Истинную распространённость менструальной мигрени достаточно трудно определить в силу отсутствия единых диагностических критериев до МКГБ-2, вариаций дизайна исследований с использованием для её диагностики различных дневников, опросников, интервьюирования. Например, многие исследования проведены ещё до внедрения критериев диагностики, используя подобные вопросы: «Отмечаете ли Вы связь приступов мигрени с менструацией?», «Отмечаете ли Вы приступы мигрени перед менструацией?». Имеются существенные отличия по данным популяционных и клинических исследований, особенно в структуре специализированных центров для лечения головной боли [61, 63, 76, 87, 96, 120, 148, 173, 187].

Например, по данным популяционных исследований распространённость менструальной мигрени достигает 60% среди всех женщин с мигренью, но в этом случае при диагностике подтипа мигрени перименструальное окно не ограничено 5-ю днями [76, 96]. При использовании более жёстких критериев диагностики распространённость в общей популяции менструальной мигрени без ауры составила 18-25% среди всех женщин с мигренью, тогда как менструальной мигрени с аурой – 1,7 – 8,1% [61, 120, 148, 187]. В специализированных клиниках и центрах головной боли распространённость менструальной мигрени без ауры составляет от 22 до 70% [63, 87, 173]. Кроме того, существенно затрудняет оценку менструальной ассоциации приступов более высокая частота атак мигрени у пациенток специализированных центров, причём на сегодняшний день не существует ограничений применения критериев диагностики ММ к хронической мигрени.

Патогенез МАМ. В 2021 году с помощью цифровой платформы N1-Headache, ежедневно фиксирующей характеристики и частоту мигрени, проанализированы менструальные и неменструальные приступы у 203

женщин (средний возраст –  $35,6 \pm 8,7$  лет). Всего оценивалось 53302 дня, из которых 18520 – с мигренью. Согласно полученным результатам, во время 5-дневного перименструального окна вероятность появления мигрени увеличивалась на 34% по сравнению с другими днями (ОШ = 1.34, 95% ДИ: 1.23–1.45,  $p < 0,0001$ ). Важным аспектом оказалась вариабельность менструальной ассоциации как индивидуальной (между менструальными циклами), так и между женщинами ( $p=0,002$  и  $p<0,0001$ , соответственно). Причём индивидуальная вариабельность оказалась более выраженной и отличалась более, чем в 4 раза. Особенно интересно уточнение авторов, что среди всех пациенток не отмечено истинной менструальной мигрени. Кроме того, у некоторых женщин перименструальное окно обеспечивает протективный эффект в отношении приступов мигрени [122].

На сегодняшний день считается, что в патогенезе менструальной мигрени существенную роль играет перименструальное снижение уровня эстрогена и высвобождение простагландинов, ассоциированное с менструацией [111]. Но предполагается существование механизма, который ещё не идентифицирован. Учитывая последние данные о более низком уровне нейростероидов у женщин с МАМ, возможно, они указывают на «недостающий» фрагмент механизма заболевания.

В исследованиях показано появление менструальной мигрени во время перименструального снижения эстрогена [109]. Внутримышечное введение эстрадиола не влияет на время появления менструации, в то время как приступы мигрени отмечаются позже. И наоборот, внутримышечное введение прогестерона отдалает время начала менструации, когда появление приступов мигрени совпадает со снижением уровня эстрадиола в крови [109]. Данный эксперимент является основанием для теории «отмены» эстрогена, которая заключается в появлении менструальных приступов мигрени у чувствительных к перименструальному снижению эстрогена женщин. Тем не менее, у женщин с МАМ не выявлена явная корреляция с

уровнем концентрации перименструального эстрогена и временем появлением приступа головной боли [111]. Перед овуляцией также наблюдается снижение эстрогена, но достоверного повышения количества приступов мигрени у женщин в этот период не выявлено. Хотя у женщин на КОК во время безгормонального интервала на фоне снижения эстрогена часто отмечается мигрень и у женщин в постменопаузе, использующих депо-инъекции эстрадиола [103, 114]. Поэтому, предполагается, в патогенез дополнительно вовлечены эффекты экспозиции высокого уровня эстрогена и/или сочетанные эффекты гормонального влияния и эффекты перименструального увеличения плазменной концентрации простагландинов.

За последнее время получены результаты различий гормонального статуса у пациенток с МАМ в сравнении с женщинами без мигрени: снижение уровня аллопрегнанола (без корреляции с анамнезом МАМ), прегненолона сульфата, прегнанола и Т4 в сыворотке крови. Что указывает на присутствие сочетанных нейроэндокринных механизмов в формировании ММ.

Нейростероиды способны модулировать активность нейротрансмиттерных систем, вовлечённых в болевую перцепцию и патогенез мигрени [9]. Причём их эффекты могут быть различны и не всегда коррелируют с уровнем гормона в крови за счёт более длительного эффекта, опосредуемого ядерными рецепторами. Например, в поздней лютеиновой фазе низкие уровни эстрогена и прогестерона приводят к снижению активности  $\mu$ -опиоидной системы, что приводит к снижению болевого порога [164]. Известно влияние эстрадиола на серотонинергическую систему, что дополнительно усиливает влияние на восприятие боли во время поздней лютеиновой фазы и, возможно, является триггером мигрени [134]. Эстрадиол также усиливает активность возбуждающей нейротрансмиссии глутамата и подавляет ГАВАергическую активность, что считается ведущим механизмом

в появлении ауры при мигрени [78]. Прогестерон и аллопрегнанолаон, наоборот, способны уменьшать возбуждающий эффект эстрогена, модулируя активность GABA – рецепторов [85]. Исследование на животных показало, что аллопрегнанолаон уменьшает активность в ядре тройничного нерва, предположительно воздействуя на активность GABA – рецепторов и реализуя антиноцицептивный эффект [64]. С другой стороны, во время увеличения концентрации эстрогена в крови мышей отмечается экспрессия антиноцицептивных нейропептидов (галанин, нейропептид Y, грелин), что может оказаться полезным при объяснении улучшения течения мигрени вследствие драматического увеличения концентрации эстрогена во время беременности во II и III триместрах [145].

В последнее время появляется всё больше публикаций, рассматривающих влияние эстрогена на CGRP (кальцитонин-ген-родственный пептид), обладающий сосудорасширяющим эффектом и являющийся ключевой молекулой в инициации приступа мигрени [99, 190]. Указывается на корреляцию уровня эстрадиола и CGRP в плазме крови, но не в структурах головного мозга, что затрудняет на данный момент формирование единого вывода и требует дальнейших исследований [190].

Роль простагландинов в патогенезе менструальной мигрени основывается на воспроизведении приступа мигрени без ауры при введении простагландина и исследования, в котором указывается на связь мигрени с дисменореей [40, 116].

Генетика МАМ. При сравнении паттернов геномной экспрессии у пациенток с МАМ и НММ оказалось, что для пациенток с МАМ идентифицировано 77 уникальных генов. 61 ген экспрессировался у пациенток как с МАМ, так и с НММ. Многие исследованные паттерны экспрессии генов при МАМ оказались связаны с группами генов, функционально отвечающих за иммуномодуляцию/воспаление, функционирование митохондрий и гомеостаз ДНК [90]. Данные результаты

указывают на особый молекулярный путь патогенеза МАМ, который может быть идентифицирован. В отличие от мета-анализа 2010 года, в котором обсуждается роль полиморфизмов гена ESR1 в увеличении риска как МА, так и МБА, результаты мета-анализа 2015 года не показывают значимую ассоциацию МБА с полиморфизмами ESR1 325C>G и ESR1 594G>A [101]. В недавно проведенном в Китае исследовании выявлена ассоциация МБА с полиморфизмом ESR1 rs2234693, возможно, вследствие смещения количества выборки в сторону МБА и превалирования женщин в исследовании. Тем не менее, оказалось, что наличие полиморфизма ESR1 rs2234693 значительно увеличивает риск именно МАМ [39]. По данным исследования турецкой популяции GG генотип rs726281 ассоциирован с МАМ [60], а в американском исследовании, проведенном в клинике Мэйо, показана роль полиморфизмов гена дофамина в развитии менструальных приступов мигрени [170], что объясняется влиянием дофамина на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему на различных её уровнях. На сегодняшний день нет точных представлений о генетическом механизме МАМ.

Клиническое течение и особенности приступов менструальной мигрени. У 11% женщин, страдающих мигренью, головная боль дебютирует во время менархе, и считается, что у пациенток этой подгруппы впоследствии часто возникает ММ [48]. За последующее время появились описания циклического паттерна мигрени с возраста 9 лет, при котором с появлением менструации данные приступы становятся менструальными [62]. Кроме того, сейчас имеются основания полагать, что ММ встречается часто во время перименопаузального периода [61, 191].

Как указано ранее, у женщин менструальные приступы, вызванные снижением уровня эстрогена, преимущественно не сопровождаются аурой [108]. Результаты эпидемиологического исследования 1992 года показали более высокую интенсивность приступов мигрени без ауры при сравнении с

приступами мигрени с аурой, несколько позже опубликовано предположение об ассоциации данных приступов с менструацией [146,148].

В одном из основополагающих исследований Vetvik K. G. проведён проспективный анализ приступов при МАМ и НММ, в котором показано увеличение длительности менструальных приступов МАМ (в среднем 10.65 часов, 99% ДИ 3.17-18.12), частое сочетание с выраженной тошнотой (ОШ 2.14, 99% ДИ 1.20-3.84), отсутствие достоверного различия интенсивности приступов МАМ и НММ, отсутствие достоверных различий между неменструальными и менструальными приступами НММ [184]. Также Vetvik K. G. показано, что перименструальные приступы более продолжительны и устойчивы к терапии по сравнению с неменструальными [186].

В крупном исследовании AMPP (American Migraine Prevalence and Prevention study) при сравнении женщин с МАМ, ИММ и НММ показано, что, несмотря на меньшее количество атак, в группе ИММ приступы тяжелее, чем в остальных двух группах. Общее бремя заболевания оказалось тяжелее в группе МАМ вследствие увеличения общего количества приступов на протяжении всего менструального цикла [135]. Несколько исследований, использующих диагностику с помощью дневников головной боли и менструации, отметили более интенсивные приступы мигрени у пациенток с МАМ в сравнении с НММ [113, 143].

В недавнем исследовании В. Е. Petrovski и соавт. [142] (n=280) установлено, что женщины с ИММ отмечали более высокую интенсивность приступов в начале беременности и послеродовом периоде по сравнению с женщинами с НММ, но в обеих подгруппах наступило улучшение во второй половине беременности и сразу после родов. Вместе с тем W.A.D. Serva и соавт. [159] показано урежение приступов соответственно в I, II и III триместрах при мигрени без ауры (35,4; 76,8 и 79,3%) и мигрени с аурой (20,7; 58,6 и 65,5%), но наличие МАМ до беременности являлось фактором, ассоциированным с персистированием приступов во время беременности.

Интересно, что более высокая интенсивность приступов характерна не для всех пациентов. Из 3259 подростков, наблюдающихся на амбулаторном приёме в центре головной боли, 33,5% отмечали МАМ, 47,7% отрицали менструальную ассоциацию приступов и 18,7% сомневались насчёт паттерна мигрени. При сравнении интенсивности, длительности мигренозных атак и общего балла RedMIDAS между пациентами с МАМ и НММ не найдено достоверных различий. Таким образом, предполагается более поздний переход к паттерну мигрени, характерному для взрослых пациентов [88]. Имеются исследования, которые отрицают отличия между приступами МАМ и НММ даже во взрослом возрасте [88].

## **1.4 Гинекологическая патология у женщин с мигренью**

### **1.4.1 Характеристики менструального кровотечения у пациенток с мигренью**

Для анализа менструальной функции у пациенток с мигренью в настоящее время используются критерии Международной федерации акушерства и гинекологии, которая в 2011 году предложила новую классификацию аномального маточного кровотечения (АМК). АМК характеризуется изменением регулярности и частоты менструаций, длительности кровотечения или количества теряемой крови. При этом нормальное менструальное кровотечение происходит каждые 24-38 дней и длится до 8 дней включительно [31, 82, 117, 127].

Рассмотрим длительность и обильность менструации при мигрени. Меноррагия – ранее использовавшийся термин (в настоящее время предпочтительнее термин АМК), характеризующий потерю крови во время регулярных менструаций в количестве более 80 мл или длительностью менструации более 8 дней. В исследованиях часто критерии меноррагии

варьируют, так как имеются очевидные трудности при измерении количества потерянной крови [31, 82, 127].

Распространённость меноррагии составляет до 19% в женской популяции, причём около 30-40% женщин расценивают её как физиологическую и не обращаются к врачу [5]. Меноррагия, определяемая как 3 последовательные тяжёлые менструации, чаще определялась в группе пациенток с мигренью, чем у женщин без мигрени (63% vs. 37%,  $P = .009$ ) с достоверно большим влиянием на ежедневную активность [177]. В дальнейшем были попытки проанализировать частоту наличия симптома меноррагии у пациенток с эпизодической и хронической мигренью.

Меноррагия, определяемая как по меньшей мере 5 полных прокладок/тампонов в обильный день менструации, в исследовании E. L. Spierings диагностирована у 51,1% женщин с эпизодической мигренью, у 64,7% - с хронической ( $p=0,22$ ). В том же исследовании у 61,3% женщин с меноррагией приступы мигрени ухудшались/появлялись во время менструации (расценены как МАМ) и у 43,8% пациенток с меноррагией данных приступов не отмечалось. При субъективной оценке обильности менструаций пациентки с МАМ в 75% случаев имели более обильные менструации, в то время как при НММ – в 56,3% случаев ( $p=0,22$ ) [166]. Таким образом, при использовании метода скрининга в виде опросника, который обычно сопряжён с гипердиагностикой МАМ, при количестве 16 пациенток в группе НММ, игнорируя приём гормональных контрацептивов пациентками (36,5%), при отсутствии характерных клинических особенностей приступов в группе МАМ, выявлено визуальное преобладание симптомов меноррагии при МАМ при отсутствии достоверного уровня значимости. При анализе обильности менструации должно учитываться применение ОК, особенно в данном случае, так как они способны уменьшать менструальную кровопотерю и оказывать влияние на течение мигрени.

Нарушение регулярности менструального цикла при мигрени.

Регулярные менструации могут отличаться на 9 и менее дней от начала одного цикла и до начала следующего, но у женщин в возрасте от 26 лет до 41 года вариация данного диапазона ограничена 7-ю днями. Частые менструации отмечаются при появлении следующей менструации менее, чем через 24 дня, а редкие – более 38 дней [82, 117].

При исследовании нарушений регулярности менструальной функции у пациенток с мигренью (n=175; критерии МКГБ) в сравнении с женщинами без мигрени оказалось, что 25.6% пациенток имели менструальный цикл длительностью менее 24 дней, тогда как женщины без головной боли - в 10.1% случаев; 12.8% женщин с мигренью имели длительность менструального цикла более 38 дней; продолжительность менструации менее 4-х дней составила 17.4% и 6.7%, соответственно; продолжительность менструации более 8 дней - 12.8% среди пациенток с мигренью и 6.7% в группе контроля (для всех различий  $p < 0,05$ ). Таким образом, показано увеличение распространённости мигрени среди женщин с изменённой длительностью менструального цикла, олигоменорреей, полименорреей [80].

В исследованиях часто используют субъективное восприятие регулярности менструального цикла: в исследовании Petrovski et al. с помощью опросника ретроспективно оценивалась регулярность менструального цикла до беременности у пациенток с мигренью, где отмечено, что нерегулярный цикл в анамнезе был ассоциирован с более интенсивной мигренозной головной болью ( $p=0,022$ ), которая обычно характерна для МАМ [142].

В настоящий момент ведутся попытки объективизации данных нарушения менструальной функции у пациенток с мигренью в рамках новой терминологии.

Дисменорея и мигрень. Дисменорея – выраженная болезненность внизу живота во время менструации. 45-95% женщин по данным литературы отмечают болезненные менструации, причём в 10-25% боль интенсивная

и/или значительно ухудшающая ежедневную активность [29, 179]. В исследовании Spierings E. L. 40.6% женщин испытывали интенсивную боль во время менструации, определяемую как дисменорея: 28.9% из них отмечали эпизодическую мигрень, 51.0% - хроническую ( $p = 0.04$ ); из них 43,8% женщин отмечали ухудшение/появление приступов мигрени во время менструации, тогда как у 25% данные приступы отсутствовали [166]. Впервые высказано предположение о коморбидности дисменореи и ММ в работе L. Mannix [116]. В испанском кросс-секционном исследовании с помощью опросника участники ( $n=299$ ) самостоятельно диагностировали МАМ и НММ, а также сопутствующие симптомы: 52.6% женщин с самодиагностированной МАМ отмечали сопутствующую дисменорею, причём при сравнении с группой НММ выявлено достоверное увеличение её распространённости среди пациенток с МАМ ( $p < 0,001$ ). При анализе интенсивности дисменореи с помощью ВАШ в двух группах оказалось, что при МАМ результат выше ( $6.80 \pm 2.05$  vs  $5.67 \pm 2.30$ ,  $p < 0,001$ ). Таким образом, по-видимому, более интенсивная тазовая боль во время менструации может быть ассоциирована с наличием МАМ [32].

#### **1.4.2 Гинекологическая патология при мигрени**

Согласно классификации PALM-COEIN к основным структурным причинам АМК относится полип эндометрия, аденомиоз, эндометриоз, лейомиома, онкология/ предонкологические состояния [127]. Большое внимание в исследованиях уделяется распространённости эндометриоза и ПМС среди пациенток с мигренью, в меньшей степени – остальной гинекологической патологии.

Эндометриоз - распространённое гинекологическое заболевание, характеризующееся наличием эктопии железистого эпителия эндометрия и стромы вне матки в рамках парадигмы доброкачественного

метастазирования и сопровождающееся резистентностью к прогестерону и локальным увеличением синтеза эстрадиола [73]. Среди женщин репродуктивного возраста распространённость эндометриоза составляет около 10%. За последние 10 лет заболеваемость в РФ эндометриозом увеличилась на 73%, хотя мировые показатели не указывают на данную тенденцию [1, 197].

Общими факторами риска для эндометриоза и мигрени являются раннее менархе, меноррагия, дисменорея. Увеличение продукции простагландинов, дизрегуляция синтеза оксида азота и дегрануляция тучных клеток, связанные с наличием эндометриоза, вовлечены и в патогенез мигрени. Существует общий молекулярный механизм, который, как предполагается, является важным в патогенезе мигрени и эндометриоза: полиморфизм гена IFN- $\gamma$  может влиять на предрасположенность к мигрени и тазовой боли у женщин с эндометриозом посредством повышения количества CGRP через сигнальные пути, содержащие митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK) [12, 81, 95, 195].

В исследовании S. Ferrero показано увеличение мигрени с аурой ( $p < 0,001$ ) и мигрени без ауры при гистологически верифицированном эндометриозе ( $p = 0,016$ ), учитывая, что в данном исследовании  $\frac{1}{4}$  пациентов находилась на гормональной терапии [81]. Даже при полном исключении влияния таких факторов, как возраст и гормональная терапия, данная ассоциация сохраняется [195]. Согласно данным недавнего мета-анализа, эндометриоз ассоциирован с увеличением риска появления мигрени на 49% [95]. В исследовании G. E. Tietjen показано, что мигрень у женщин с эндометриозом чаще сопровождается хронической головной болью, чаще выявляются болевые синдромы (дисменорея), меноррагия и бесплодие в сравнении с женщинами с мигренью, но не страдающими эндометриозом [176]. Интересно, что у женщин с мигренью выше риск эндометриомы яичника и глубокого инфильтрирующего эндометриоза (ОШ = 2.78 и

ОШ = 2.51, соответственно) [115].

Предменструальный синдром (ПМС). Распространенность ПМС у женщин репродуктивного возраста составляет в США 20–40% [185], в Российской Федерации – у 62,6% [17]. ПМС сопровождается широким спектром физических и психических симптомов, появляющихся в лютеиновую фазу менструального цикла, которые исчезают во время менструации. В диагностике основным критерием является существенное влияние на качество жизни пациентки. Также должен определяться бессимптомный интервал после menses до овуляции по крайней мере в двух менструальных циклах. Существуют данные о влиянии на патогенез ПМС полиморфизмов генов транспортера серотонина и дофамина, эстрогена и прогестерона [17], поэтому в лечении используются антидепрессанты и гормональные препараты. Недавние исследования показали наличие изменённой чувствительности у женщин с ПМДР к внутривенному введению аллопрегнанолона по сравнению со здоровыми женщинами во время лютеиновой фазы менструального цикла [178]. К настоящему времени получены результаты эффективного лечения данного состояния с помощью антагониста - изоаллопрегнанолона [46].

В шведском популяционном исследовании (n=728) выявлено значительное повышение риска развития мигрени у женщин с ПМС, но различия в распространенности ПМС у женщин с менструальными и неменструальными приступами оказались незначительны (16% против 10%; p=0,55) [120]. В тайваньском популяционном исследовании (n=1436) показано, что более высокая самодиагностика ММ отмечается у женщин с ПМС по сравнению с женщинами без ПМС (57,7% против 38,9%; p<0,01) [191]. В исследовании K.G. Vetvik и соавт. [185] проанализировано 78 случаев ММ и 48 случаев НММ. Симптомы ПМС в равной степени наблюдались у пациенток как с ММ, так и с НММ (5,4 против 5,9; p=0,84). К. Yamada [194] (n=83) отмечает, что женщины с предменструальным

дисфорическим расстройством (крайняя степень тяжести симптомов ПМС) в 68,7% случаев страдают мигренью, причем более 90% случаев мигрени без ауры расценивались как ММ. В исследовании С.А. Громовой и Г.Р. Табеевой [4] впервые выдвинуто предположение о более высокой распространенности гинекологической патологии у пациенток с МАМ.

### **1.5 Использование гормональных препаратов при мигрени**

Изменение клинических характеристик мигрени при использовании ГК. Назначение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) может иметь различный эффект у женщин с мигренью: аггравация симптомов наблюдается в 18-50% случаев, улучшение - в 3-35%, отсутствуют изменения - в 39-65%. Анализ назначения КОК при мигрени с аурой (МА) продемонстрировал ухудшение симптомов в большей степени (56,4%), нежели при мигрени без ауры (МБА; 25,3%). Более того, женщины могли отмечать появление ауры во время инициации терапии КОК [8].

Если головная боль появляется или ухудшается после инициации гормональной контрацепции, то обычно она быстро регрессирует. В рандомизированном контролируемом исследовании побочных эффектов приёма КОК показано, что при появлении головной боли или мигрени в первом цикле их приёма только в 1/3 случаев присутствует риск возникновения головной боли во втором цикле, в 1/10 – в третьем цикле. Согласно рекомендациям необходимо переоценить метод гормональной контрацепции и прервать приём КОК у женщин с увеличением интенсивности/частоты приступов головной боли, после дебюта МА или при наличии немигренозной головной боли, которая персистирует более 3-х месяцев на фоне использования КОК [108]. Головная боль, связанная с отменой эстрогенов, появляется в первые 5 дней после отмены ежедневного использования экзогенного эстрадиола в течение 3-х недель и более.

В целом, появилось много исследований, свидетельствующих в пользу возможного влияния на течение мигрени приёма гормональных контрацептивов (ГК) [151]. Например, на базе крупнейшей клиники головной боли в Германии проведено ретроспективное когортное исследование оценки характеристик мигрени при использовании оральных контрацептивов женщинами репродуктивного возраста. В сравнении с пациентками, не использующими оральные контрацептивы ( $n=410$ ), пациентки, принимающие их ( $n=493$ ), были моложе ( $27.4 \pm 7.0$  против  $32.8 \pm 7.9$ ,  $p < 0.001$ ), чаще отмечали менструально-ассоциированное ухудшение приступов мигрени ( $52.3$  против  $42.4\%$ ,  $p = 0.012$ ), имели меньшее количество дней с головной болью в месяц ( $11.1 \pm 7.5$  против  $12.3 \pm 8.8$ ,  $p = 0.03$ ) и реже отмечали осмофобию ( $47.3$  против  $54.4\%$ ,  $p = 0.033$ ). Значимых различий по другим характеристикам головной боли между двумя группами не выявлено [139].

Особого внимания заслуживает исследование К. Dalton с соавт. ( $n=886$ ), в котором участвовали женщины и подростки от 15 до 45 лет, распределённые на 3 группы в зависимости от приёма КОК (приём КОК в настоящее время, в анамнезе и отсутствие приёма препарата), в течение 3-х месяцев они вели дневник головной боли и заполняли опросники. Согласно результатам исследования, приступы мигрени обычно учащались/ухудшались на фоне приёма оральных ГК в 34% случаев (при оценке пациенток, использующих на момент исследования терапию ГК), а при ретроспективной оценке – в 60% случаев, причём при отмене ГК отмечалось значительное улучшение в 39% случаев. 35% приступов мигрени отмечались во время первых четырёх дней менструации у женщин, принимающих ГК; 32% приступов мигрени во время первых четырёх дней менструации отмечались у женщин, принимавших ГК ранее; и 27% - у женщин, вовсе не использующих ГК. Значительное учащение приступов отмечено в середине цикла на 13-14 дни у пациенток, принимающих КОК, причём выявлена ассоциация с ухудшением течения мигрени на фоне данных

препаратов и ассоциация с наличием более интенсивных приступов. Интересная особенность заключалась в том, что из 122 пациенток, в прошлом использующих КОК и в течение всех 3-х месяцев заполнивших дневники головной боли, 60% пациенток, которые не отмечали ухудшения на КОК, имели длительность менструального цикла 27-30 дней, в то время как только 44% пациенток, отмечавших ухудшение на КОК, имели аналогичную длительность менструального цикла. Ухудшение мигрени при использовании ГК было ассоциировано с возрастом (особенно после 30-и лет), количеством родов, длиной менструального цикла, наличием менструальных атак, улучшением мигрени в поздний период беременности и дебютом во время беременности [65].

Ограничения применения гормональной терапии. Главным камнем преткновения для широкого использования гормональной терапии у пациенток с мигренью является значительное увеличение сердечно-сосудистого риска [21, 23, 24]. Опубликованные наблюдательные исследования показывают, что риск ишемического инсульта среди людей, страдающих мигренью, практически в 2 раза выше, чем у людей без мигрени. Многие результаты исследований случай-контроль обнаружили значимую ассоциацию между наличием мигрени, использованием ГК и ишемическим инсультом [54, 59, 104, 106, 124, 132, 158, 180]. В американском популяционном исследовании случай-контроль на основе базы данных отобрано 25 887 случаев ишемического инсульта среди женщин в возрасте 15-49 лет за период 2006-2012 гг. При сравнении с женщинами, не страдающими мигренью и пользующимися комбинированными гормональными контрацептивами, ОШ для ишемического инсульта среди женщин с мигренью без ауры, использующих комбинированные гормональные контрацептивы (КГК), оказалось 1,8 (95% CI 1.1–2.9). При сравнении с женщинами, не страдающими мигренью и не пользующимися КГК, ОШ для женщин с мигренью без ауры, не использующих КГК, - 2,2

(OR 2.2; 95% CI 1.9–2.7). Для женщин, страдающих мигренью с аурой, ОШ для ишемического инсульта без использования КГК - 2,7 (95% CI 1.9–3.7) в сравнении с референсными данными, с использованием КГК - 6,1 (95% CI 3.1–12.1) в сравнении с женщинами без мигрени, принимающими КГК (таблица 1) [54].

**Таблица 1** - Увеличение риска ишемического инсульта в зависимости от мигрени, присутствия мигренозной ауры, использования КГК

	ОШ (95% ДИ)
Отсутствие мигрени, нет приёма КГК	референс
Отсутствие мигрени, КГК	1.4 (1.2-1.7)
Мигрень без ауры без приёма КГК	2.2 (1.9-2.7)
Мигрень без ауры, КГК	1.8 (1.1-2.9)
Мигрень с аурой без приёма КГК	2.7 (1.9-3.7)
Мигрень с аурой, КГК	6.1 (3.1-12.1)

Этинилэстрадиол индуцирует синтез факторов коагуляции, что приводит к дозозависимому увеличению риска венозной тромбоэмболии. Кроме того, оказалось, что прогестагены хоть и не влияют на увеличение риска тромбообразования, но могут потенцировать действие этинилэстрадиола: например, в 6 раз повышается риск тромбоэмболии при сочетании этинилэстрадиола с дезогестрелом, дроспиреноном или ципротерона ацетатом [83]. Многие результаты исследований, сопряжённые со значительным увеличением сердечно-сосудистого риска, оценивают влияние КОК, содержащих 50 мкг этинилэстрадиола и более [59, 180]. В настоящее же время используются препараты с более низким дозированием (10-20-30 мкг) этинилэстрадиола, но даже при использовании 10 мкг отмечен прокоагулянтный эффект [83]. В 2009 году на мировом рынке появился КОК, содержащий эстродиола валерат вместо этинилэстрадиола, и в настоящее

время существует предположение, что у данного препарата прокоагулянтная активность несколько ниже [72]. Тем не менее, учитывая исходно увеличенный сердечно-сосудистый риск при мигрени с аурой, рекомендуется не использовать в данных случаях любые КГК, содержащие этинилэстрадиол и эстроген, в частности КОК [151, 152].

### **1.6 Лечение менструально-ассоциированной мигрени**

Купирующая терапия приступов МАМ существенно не отличается от терапии НММ [6, 71, 28, 38, 118, 154, 160, 162, 165]. Тем не менее, фроватриптан, агонист рецепторов 5-НТ1В и 5-НТ1D, ввиду длительного периода полувыведения в течение 26 ч., имеет преимущества в лечении МАМ. При сравнении фроватриптана 2,5 мг с алмотриптаном 12,5 мг, ризатриптаном 10 мг или золмитриптаном 2,5 мг в качестве лечения перименструальных приступов, результаты показали эквивалентную эффективность в течение 2-х часов после приёма препарата, стойкое отсутствие боли через 48 ч, но при этом частота рецидивов (2 часа без боли и возвращение болевого паттерна любой интенсивности в течение 24 часов) оказалась значительно ниже после приёма фроватриптана по сравнению с другими препаратами [36, 44, 154]. При сопутствующей дисменорее наиболее эффективна комбинация триптана и препарата НПВС [36, 51].

Профилактическая терапия обычно назначается при частых приступах МАМ и НММ в стандартном режиме, в т.ч. новая терапия CGRP mab [2,3]. При профилактическом приёме топирамата у пациенток с МАМ в дозе 50-200 мг ежедневно выявлено урежение менструальных приступов, но отсутствовал значимый эффект на уменьшение их тяжести и интенсивности [37]. Получены первые положительные результаты исследования, оценивающего эффективность эренумаба – моноклональных антител к рецептору CGRP при ММ, хотя перед началом терапии не использованы

критерии ММ [137]. В случае отсутствия адекватного ответа на терапию, возможна краткосрочная профилактика в течение 5 дней с помощью НПВС, триптанов, эстрадиола за день до ожидаемой менструации off-label. К сожалению, существуют ограничения для её проведения. При оценке 492 менструальных циклов женщин, использующих перименструальную профилактику, длина менструального цикла варьировала в пределах  $9,9 \pm 7,5$  дней, причём день начала проведения профилактической терапии точно предсказан только в 27% случаев – в 63 из 232 менструальных циклов [110]. Поэтому возможно применение терапии у пациенток с регулярным менструальным циклом. При частых приступах риск МИГБ очень высок, поэтому пациенткам с МАМ, обращающимся в специализированные центры, редко назначается данный вариант терапии. Тем не менее, самыми эффективными для краткосрочной профилактики являются фроватриптан 2,5 мг 2 раза в сутки и золмитриптан 2,5 мг 3 раза в сутки [92].

Методы гормональной терапии при МАМ. В 2017 году междисциплинарные рекомендации Европейской федерации головной боли и Европейского общества контрацепции и репродуктивного здоровья впервые указали на возможность терапевтического эффекта гормональной терапии на мигрень [151, 152]. В исследованиях, на которых базируются рекомендации, пациентки преимущественно использовали данный вид терапии с лечебной целью или для контрацепции, в редких случаях – для лечения мигрени. Например, аменорея, индуцированная длительным дозированием КОК без таблеток-плацебо в нескольких циклах, в значительной степени снижает бремя менструальной мигрени [188]. Также показано благоприятное влияние индивидуального дозирования КОК с укороченным безгормональным интервалом, комбинированным назначением препаратов или формуляров КОК, воспроизводящих плавное снижение уровня эстрогенов [58, 151].  
Использованные в исследованиях наиболее эффективные варианты терапии:

1. Пролонгированный режим дозирования КОК в течение 168 дней

(этинилэстрадиол 30 мг/сут в комбинации с левоноргестрелом 150 мг/сут). Средний балл интенсивности головной боли (ВАШ) на фоне данной терапии снизился в сравнении с характеристиками приступов до исследования ( $1.29 \pm 0.10$  против  $1.10 \pm 0.14$ ;  $p = 0.03$ ) [58].

2. КОК с укороченным безгормональным интервалом. Использование этинилэстрадиола 20 мкг + дроспиренона 3 мг в режиме 24/4 по сравнению с режимом 21/7 в течение 3-х месяцев оказалось эффективнее по сравнению с исходными характеристиками головной боли при ИММ [67]. При лечении МАМ эстрадиолом валератом и диеногестом 26/2 отмечено значительное улучшение после 3-х месяцев терапии [128].

3. Комбинация КОК и эстрогена во время приёма таблеток-плацебо на данный момент не подтвердила высокую эффективность, ожидаются результаты данной терапии на более крупной выборке пациенток [112].

4. Трансдермальные КОК. Применение пластыря, содержащего этинилэстрадиол 20  $\mu\text{g}$  и норэргестромин 150  $\mu\text{g}/24$  ч в режиме 21/7, оказалось эффективным для урежения частоты головной боли при отсутствии синдрома «отмены» [100].

5. Трансдермальный эстроген в виде геля. Использование геля с эстрадиолом 1,5 мг в течение 7 дней. Данная терапия часто сопровождается уменьшением интенсивности менструальных приступов и уменьшением использования средств купирующей терапии, но возможно учащение атак после отмены геля [68, 69].

6. Контрацептивы в виде вагинального кольца. Этинилэстрадиол 15  $\mu\text{g}$  и этоногестрел 0,120 мг у 28 женщин, страдающих МАМ. За 7,8 месяцев элиминация МАМ наблюдалась у 91,3% пациенток [52].

7. Гестагены и прогестагены. Имеются сведения о положительном влиянии на течение мигрени применения дезогестрела [151].

Учитывая возможные побочные эффекты терапии, следует оценивать возможные риски перед предложением пациентке данного варианта терапии.

При МАМ, как правило, пациенток беспокоят приступы мигрени без ауры, поэтому возможен приём даже эстроген-содержащих ГК. Тем не менее, учитывая возможность наличия приступов с аурой вне перименструального окна, обязательным является подробный анализ всех имеющихся приступов мигрени у пациентки. Согласно зарубежным рекомендациям, при рассмотрении благоприятного эффекта гормональной терапии с помощью КОК на течение мигрени без ауры и сопутствующей гинекологической патологии/в целях контрацепции необходимо оценивать сердечно-сосудистый риск (курение, артериальная гипертензия, ожирение, диабет, дислипидемия, тромбофилия, наследственность), особенно у тех, чей возраст старше 35 лет [18, 20, 22, 152].

При выявлении вышеуказанных факторов или при наличии мигренозной ауры следует отдать предпочтение негормональной контрацепции или контрацептивным препаратам, содержащим только прогестаген, который не потенцирует риск сердечно-сосудистых событий и аналогичным образом способен снижать количество мигренозных атак [15]. Абсолютный риск, ассоциированный с приёмом ГК, довольно низкий в группе женщин молодого возраста без дополнительных факторов риска (в т.ч. при мигрени без ауры), зависит от дозирования эстрогена [72, 152, 132].

Перспективы лечения МАМ. В марте 2021 года завершена 2-я фаза международного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, изучающего эффект на ММ препарата Serpanolone, который прежде оказал значительный положительный эффект на симптомы ПМДР (крайняя степень ПМС) [169]. Учитывая данные о снижении уровня прегнанолона и аллопрегнанолона в крови у пациенток с ММ, возможной коморбидности с ПМДР, результаты ожидаются с большим волнением.

В целом, за последнее время появились новые данные о патогенезе МАМ, сформировались дополнительные возможности успешного её лечения. Показаны благоприятные эффекты междисциплинарного ведения пациенток.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Материал исследования

В исследовании приняли участие и прошли обследование 93 пациентки репродуктивного возраста с сохранным менструальным циклом, имеющие диагноз «мигрень» и проходившие лечение в 1, 2, 3 неврологических отделениях Клиники нервных болезней им. А. Я. Кожевникова УКБ №3, а также обратившихся на кафедру нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 24 декабря 2018 г. по 30 июня 2020 г., соответствующие критериям включения и подписавшие добровольное информированное согласие. Диагноз устанавливался в соответствии с диагностическими критериями Международной классификации головной боли – 3, 2018 г. Помимо клинического обследования, исследования неврологического статуса, заполнения индивидуальной карты и опросников всем пациенткам проводились стандартные лабораторные и инструментальные исследования в виде нейровизуализации (МРТ/КТ головного мозга).

Критерии включения пациенток в исследование:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
2. Возраст 18-45 лет, включительно;
3. Женский пол;
4. Сохранный менструальный цикл;
5. Верифицированный диагноз мигрени согласно критериям Международной классификации головной боли – 3, 2018 г.;
6. Ведение дневника головной боли и менструации.

Критерии невключения пациенток в исследование:

1. Отсутствие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
2. Возраст до 18 или старше 45 лет;
3. Мужской пол;
4. Отсутствие менструального цикла (беременность, аменорея, ранняя менопауза);
5. Отсутствие верифицированного диагноза мигрени согласно критериям Международной классификации головной боли – 3, 2018 г.

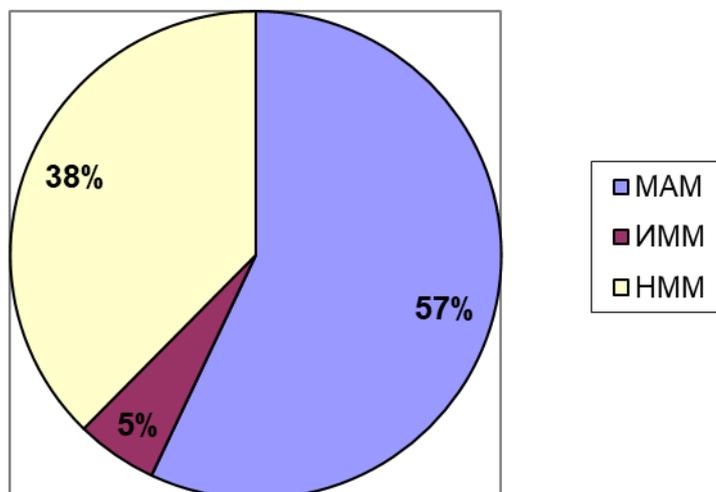
Критерии исключения пациенток из исследования:

1. Отказ пациентки от дальнейшего участия в исследовании;
2. Изменение диагноза в ходе дообследования;
3. Отсутствие менструального цикла после включения в исследование.

Таким образом, очное обследование проводилось всем пациенткам, при первичном осмотре выставлялся диагноз эпизодической, хронической мигрени с аурой или без неё. Далее пациентки получали стандартную терапию для лечения мигрени (при необходимости – рекомендации по дообследованию) и заполняли дневник головной боли и менструации на протяжении 3-х последующих месяцев, после чего определялся подтип мигрени: МАМ или НММ. Данные заполненных дневников и анкет консультированы через 3 и 6 месяцев, при отсутствии положительной динамики на фоне лечения проводились повторные обследования и коррекция схемы терапии.

Характеристика пациенток. Средний возраст пациенток составил 33,8 лет, среднее стандартное отклонение -  $\pm 8,4$  лет. Основную группу по результатам наблюдений составили 58 пациенток с установленным диагнозом ММ - 53 пациентки с МАМ и 5 пациенток с ИММ. Ввиду отсутствия достоверных отличий ИММ от МАМ по возрасту, длительности анамнеза мигрени, малого количества пациенток группы ИММ и появления у них неменструальных приступов в катамнезе, 2 группы объединены (ИММ и

МММ) в основную группу МММ. Группа сравнения включала в себя 35 пациенток с НММ (рисунок 4).



**Рисунок 4** - Распределение пациенток по группам в зависимости от менструальной ассоциации приступов мигрени

В пределах репродуктивного возраста выявлено достоверное отличие по возрасту между двумя группами (сиг по Пирсону = 0,31), указывающей на более старший возраст пациенток при МММ (таблица 2).

**Таблица 2** - Характеристики пациенток в общей группе (выборка 1)

Возраст	МММ (n=55)	НММ (n=37)
% после 25 лет	50 (90,91%)	22 (59,46%)*
% после 30 лет	44 (80%)	18 (48,65%)**
% после 40 лет	19 (34,55%)	8 (21,62%)

\*p=0,0006; ОШ =6,66; \*\*p=0,003; ОШ = 4,15.

Для более детального анализа результатов представлена выборка пациенток моложе 40 лет (выборка 2) для исключения возможного влияния ранней менопаузы и увеличения распространённости аномальных маточных кровотечений: 41 пациентка с МММ, 32 пациентки с НММ (при отсутствии различий по возрасту: p = 0,30; сиг по Пирсону – 0,12; таблица 3).

**Таблица 3** - Характеристики пациенток молодого возраста (выборка 2)

Возраст	МАМ (n=41)	НММ (n=32)
После 25 лет	36 (87,81%)*	21 (65,63%)*
После 30 лет	30 (73,17%)	17 (53,13%)
После 35 лет	14 (34,15%)	12 (37,5%)

\*p&lt;0,05

Тем не менее, даже при отсутствии достоверных различий по возрасту (выборка 2) можно заметить некоторое преобладание пациенток старше 25 лет в группе МАМ.

Сформирована выборка пациенток для изучения формирования менструальной ассоциации приступов мигрени (выборка 3): 31 пациентка с длительным анамнезом МАМ (более полугода) и 60 пациенток без длительной ассоциации приступов с менструальным циклом.

Дополнительно представлено сравнение групп пациенток, положительно рассмотревших вариант новой терапии в виде моноклональных антител к рецептору CGRP (CGRP+) и отказавшихся от неё (CGRP-), таблица 4.

**Таблица 4** - Характеристики пациенток, положительно рассмотревших новую терапию в сравнении с пациентками, отказавшимися от данного варианта лечения

	CGRP+	CGRP-
Возраст	34,41±7,27	33,57±8,87
Частота приступов	8,6±3,67	3,9±2,87*
Длительность анамнеза мигрени	16±10,60	14,29±9,80

\*p&lt;0,05

## 2.2 Методы исследования

Обследование (после подписания информированного согласия и ознакомления с информацией для пациента) включало в себя: сбор жалоб и анамнеза, подробный клинический осмотр, полуструктурированное интервьюирование: оценка демографических показателей, социального статуса, здорового образа жизни, ИМТ, длительности анамнеза мигрени, количества дней с мигренью в месяц, количества дней с головной болью в месяц, наследственного анамнеза мигрени, характеристик головной боли (длительность приступа мигрени, локализация и интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), пульсирующий компонент боли, усиление на фоне физической нагрузки, фото-, фонофобия, тошнота и рвота, при наличии – характеристики ауры, провоцирующие факторы), анализ женского здоровья (менструальной функции), сопутствующих симптомов, заболеваний и коморбидности.

В анкету женского здоровья входили вопросы о длительности ассоциации приступов мигрени с менструальным циклом, возрасте менархе, изменении клинических характеристик мигрени во время менархе, использования гормональных контрацептивов, беременности, в послеродовом периоде, во время перименструального окна, а также вопросы о характеристиках менструального кровотечения и менструального цикла: длительность и обильность менструации, тазовая боль во время менструации, регулярность менструального цикла, количество дней между циклами, эпизоды аменореи (отсутствие менструации в течение 3-х месяцев не по причине беременности), бесплодие (отсутствие запланированной беременности в течение года в анамнезе). Вопросы, касающиеся менструальной функции, отобраны из опросника «Исследование симптомов

женского здоровья» («Women`s health symptoms survey»), который использовался в одноимённом крупном международном многоцентровом исследовании для выявления симптомов гинекологической патологии среди женщин репродуктивного возраста, их интерпретация соответствует международным критериям аномальных маточных кровотечений (АМК).

При сборе информации о сопутствующей патологии и коморбидности учитывались в настоящее время и в анамнезе заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, открытое овальное окно, анемия), дыхательной системы (хронический бронхит, тонзиллит, фарингит, астма), пищеварительной системы (хронический гастрит, язва желудка, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, целиакия, синдром раздражённого кишечника), эндокринной системы (заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся гипер-, гипотиреозом, сахарный диабет), опорно-двигательного аппарата (остеоартрит, ревматоидный артрит), мочевыделительной системы (пиелонефрит, цистит, гиперактивный мочевой пузырь), гинекологическая патология (эндометриоз/аденомиоз, миома матки, синдром поликистозных яичников, дисфункция яичников, предменструальный синдром), дерматологические заболевания (дерматит, экзема, псориаз, кожные проявления системной красной волчанки), диагностированные ранее или во время дообследования.

Острое нарушение мозгового кровообращения и сахарный диабет 1 и 2 типа не зарегистрированы среди данных пациенток. 1 пациентка исключена из исследования вследствие диагностирования системной красной волчанки и хорошим ответом приступов мигрени на иммуносупрессирующую терапию. У 1 пациентки во взрослом возрасте диагностирован рассеянный склероз, но наблюдалась наследственная отягощённость мигрени, дебют головной боли в детском возрасте и отсутствие динамики на фоне терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза. Ещё у 1 – радиологический изолированный синдром (без динамики), также

наблюдалась наследственная отягощённость по мигрени и редкие приступы головной боли с детства. Ввиду возможной коморбидности данных заболеваний, пациентки не были исключены из исследования.

Определялась степень влияния головной боли на жизнь (Headache Impact Test-6, HIT-6), оценивался уровень психоэмоциональных расстройств - депрессии по шкале депрессии Бека, уровень ситуативной и личностной тревожности по шкале Ч. Д. Спилберга и Ю. Л. Ханина, проводилось нейropsychологическое исследование: тест Г. Мюнстерберга, тест последовательного соединения цифр и букв – часть В (Trail making test, TMT-B), тест вербальных ассоциаций (категориальных и литеральных).

### **2.3 Методы статистической обработки данных**

Статистический анализ проведён с помощью программы R, использовались проверки распределения выборочной совокупности тестом Шапиро-Уилка, гомогенности – критерием Барлетта, в зависимости от которых использовался критерий Стьюдента или тест Вилкоксона для анализа количественных переменных. Анализ номинативных данных осуществлён с помощью точного критерия Фишера для малых выборок. Также использовались методы многофакторного анализа (ANOVA) для поиска взаимодействия факторов. Применены методы описательной статистики (среднее значение и стандартное отклонение для переменных с нормальным распределением; медиана – для переменных с распределением, отличным от нормального); число, доля и распределение для качественных переменных. Результаты считались значимыми при  $p < 0,05$ . Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при Сеченовском Университете и выполнялось в соответствии с этическими стандартами Хельсинской декларации. Всеми пациентами подписано информированное согласие.

### ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕНСТРУАЛЬНО-АССОЦИИРОВАННОЙ МИГРЕНИ

#### 3.1 Социо-демографические и клинические характеристики менструально-ассоциированной мигрени

Социо-демографические особенности МАМ. В группе МАМ средний возраст составил  $36,07 \pm 7,37$  лет. В группе НММ средний возраст составил  $30,46 \pm 8,81$  лет (табл. 1). Возраст пациенток с МАМ по данным выборки 1 чаще был старше 30 лет: 80% пациенток в группе МАМ и 48,6% в группе НММ ( $p=0,003$ ).

**Таблица 5** - Социодемографические показатели в зависимости от менструальной ассоциации приступов мигрени (выборка 1)

	МАМ (n=54)	НММ (n=37)
Возраст	$36,07 \pm 7,37$	$30,46 \pm 8,81$
Семейный статус		
В браке	36 (69,23%)	18 (48,65%)
Разведена	8 (15,38%)	1 (2,7%)
Не замужем	16 (29,63%)	18 (48,65%)
Образование		
Среднее	2 (3,7%)	5 (13,51%)
Среднее специальное	12 (22,2%)	4 (10,81%)
Высшее	40 (74,07%)	28 (75,68%)
Трудовая занятость		
Полная	34 (64,15%)	23 (62,16%)
Частичная	4 (7,55%)	8 (21,62%)
Не работает	15 (28,3%)	6 (16,22%)

Учитывая, что провоцирующим МАМ событием может являться менархе, беременность, перименопауза, при анализе пациенток репродуктивного периода менструальная ассоциация приступов чаще отмечается у пациенток более старшего возраста. Дополнительно отмечена тенденция к более частым разводам в группе МАМ ( $p = 0,075$ ).

При исследовании социо-демографических показателей в группе пациенток молодого возраста выявлена тенденция к более частым разводам в группе МАМ по сравнению с группой НММ ( $p=0,07$ ). Кроме того, в группе МАМ на уровне тенденции отмечено больше неработающих пациенток ( $p=0,056$ ) (таблица 6).

**Таблица 6** - Социодемографические показатели в зависимости от менструальной ассоциации приступов мигрени (выборка 2)

	МАМ (n=40)	НММ (n=32)
Возраст	33,07 ± 5,92	31,38 ± 8,06
Семейный статус		
В браке	25 (62,5%)	18 (56,3%)
Разведена	7 (17,5%)	1 (3,1%)
Не замужем	14 (35%)	13 (40,6%)
Образование		
Среднее	2 (5%)	3 (9,4%)
Среднее специальное	6 (15%)	4 (12,5%)
Высшее	32 (80%)	25 (78,1%)
Трудовая занятость		
Полная	23 (57,5%)	22 (68,75%)
Частичная	3 (7,5%)	6 (18,75%)
Не работает	13 (32,5%)	4 (12,5%)

Таким образом, из приведённых таблиц следует, что пациентки в группе МАМ старше пациенток с НММ (выборка 1), также в группе МАМ имеется тенденция к более частым конфликтам в семейной жизни и тенденция к меньшей самоактуализации в профессиональной сфере (выборка 1 и 2).

Репродуктивные показатели. Учитывая возможное влияние на дебют МАМ гормонально-зависимых событий в репродуктивном возрасте, сформирована задача сопоставления наличия беременности, родов и прерывания беременности в анамнезе в группах МАМ и НММ (таблица 7, 8).

**Таблица 7** - Сравнение групп по репродуктивным характеристикам - выборка 1 (беременность, роды, прерывание беременности)

	МАМ (n=55)	НММ (n=37)
Беременность	35 (max9; 63,64%)	20 (max8; 54,05%)
Роды	34 (max4; 61,82%)	17 (max5; 45,95%)
Прерывание беременности	19 (max12; 34,55%)	15 (max3; 40,54%)

**Таблица 8** - Сравнение групп по репродуктивным характеристикам - выборка 2 (беременность, роды, прерывание беременности)

	МАМ (n=41)	НММ (n=32)
Беременность	25 (max9; 60,98%)	19 (max8; 59,38%)
Роды	24 (max4; 58,54%)	16 (max5; 50%)
Прерывание беременности	10 (max12; 24,39%)	14 (max3; 43,75%)*

Таким образом, группы НММ и МАМ достоверно не отличались по основным репродуктивным характеристикам (наличие в анамнезе

беременности, родов), наблюдалась тенденция к более редкому прерыванию беременности в группе МАМ (\* $p=0,075$ ).

Индекс массы тела. Дефицит массы тела определялся как менее 18,50 кг/м<sup>2</sup>, избыточный вес – от 25-и до 29,99 кг/м<sup>2</sup>, ожирение – от 30-и и выше кг/м<sup>2</sup> в соответствии с международными критериями (таблицы 9,10).

**Таблица 9 - Характеристики ИМТ (выборка 1)**

	МАМ (n=54)	НММ (n=37)
ИМТ	23,59±4,42	23,50±5,32
Дефицит массы тела	6 (11,1%)	3 (8,11%)
Ожирение	5 (9,26%)	3 (8,11%)

**Таблица 10 - Характеристики ИМТ (выборка 2)**

	МАМ (n=40)	НММ (n=31)
ИМТ	22,83±4,53	24,13±5,45
Дефицит массы тела	6 (15%)	1 (3,23%)
Ожирение	3 (7,5%)	3 (9,68%)

Таким образом, в подавляющем большинстве случаев индекс массы тела (ИМТ) соответствовал нормальным значениям как в группе МАМ, так и в группе НММ. В том числе при использовании критериев Всемирной организации здравоохранения 2004 г. не отмечено достоверных различий между исследуемыми группами.

Курение. Курящие женщины представляли меньшинство (11,3% в группе МАМ и 16,22% в группе НММ – выборка 1; 15% в группе МАМ и 15,63% в группе НММ – выборка 2), значительная часть пациенток была заинтересована в ведении здорового образа жизни.

Клинические характеристики мигрени в группах МАМ и НММ. На момент первичного осмотра формирование диагноза МАМ затруднительно ввиду отсутствия у пациенток дневников головной боли и менструации, вследствие наличия частых приступов, при которых увеличивается вероятность их появления во время перименструального окна. Несмотря на то, что учитывалась ретроспективная оценка менструальной ассоциации приступов, диагноз выставлен на основании рекомендаций МКГБ-3 и ведущих цефалгологов после 3-х месяцев наблюдения, терапии и учёта перименструальных приступов в каждом месяце. Поэтому данные клинических характеристик проанализированы до начала лечения – ретроспективно по отношению к разделению пациенток на группы МАМ и НММ (таблица 11,12).

**Таблица 11** - Распределение пациенток в зависимости от частоты приступов мигрени в группах МАМ и НММ - выборка 1

	МАМ (n=56)	НММ (n=37)	p-value
Редкая эпизодическая мигрень	26 (46,43%)	21 (56,8)	p=0,4
Частая эпизодическая мигрень	13 (23,21%)	5 (13,5%)	p=0,29
Хроническая мигрень	17 (30,36%)	11 (29,7%)	p=1
Среднее количество дней с мигренью в месяц до начала лечения	11,38±8,46	9,57±8,81	p=0,32
Среднее количество дней с мигренью в месяц после лечения	6,5±3,9	2,1±2,08	p<0,05

**Таблица 12** - Распределение пациенток в зависимости от частоты приступов мигрени в группах МАМ и НММ - выборка 2

	МАМ (n=41)	НММ (n=32)	p-value
Редкая эпизодическая мигрень	15 (36,59%)	20 (62,5%)	p=0,035
Частая эпизодическая мигрень	10 (24,39%)	5 (15,63%)	p=0,398

Хроническая мигрень	16 (39,02%)	7 (21,88%)	p=0,136
Среднее количество дней с мигренью в месяц до начала лечения	12,80±8,65	8,47±8,14	p=0,033
Среднее количество дней с мигренью в месяц после лечения	7,07±4,11	2,25±2,41	p<0,01
Длительность анамнеза мигрени	14,90±9,81	12,43±8,56	p=0,27

В целом, у пациенток при первичном обследовании чаще выявлялась редкая эпизодическая мигрень (менее 8 приступов мигрени в месяц), частая эпизодическая мигрень визуально превалировала в группе МАМ, но не достигала достоверного различия по частоте встречаемости в группах (выборка 1). Представленность хронической мигрени при первичном осмотре оказалась равнозначна – около 30% в каждой группе. До начала лечения достоверных отличий по количеству дней с головной болью не выявлено (выборка 1), тогда как среди пациенток до 40 лет при отсутствии различий по возрасту имелось достоверно большее количество пациенток с редкой эпизодической мигренью в группе НММ, достоверно меньшее количество дней с мигренью в группе МАМ (выборка 2).

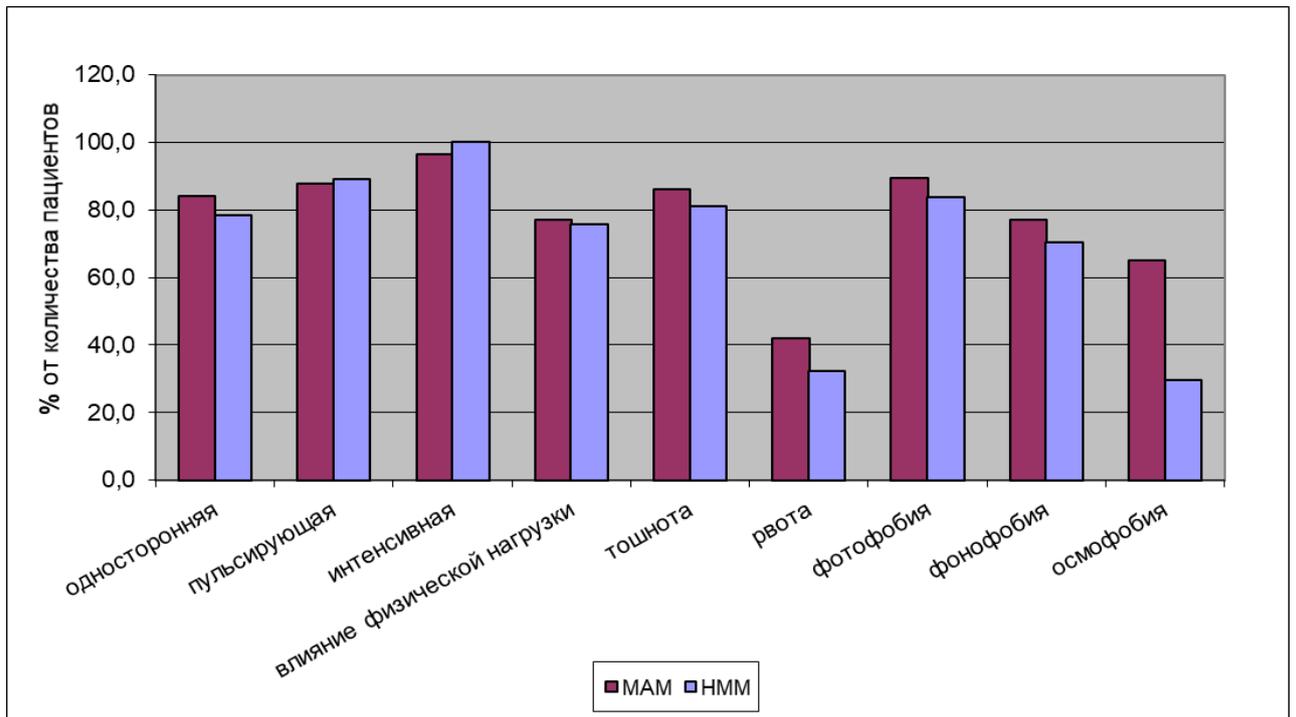
Таким образом, у пациенток до 40 лет в группе МАМ количество дней с мигренью достоверно больше. Несмотря на возможность трансформации НММ в хроническую форму, видимо, она легче поддается терапии в сравнении с МАМ.

Основные характеристики мигрени и сопутствующих симптомов. Все нижепредставленные характеристики головной боли внедрены в критерии диагностики мигрени МКГБ-3 (односторонняя, пульсирующая, интенсивная, усиление боли на фоне физической нагрузки, тошнота, рвота, фотофобия, фонофобия), кроме одного анализируемого симптома – осмофобии, несмотря на его частое присутствие именно при мигренозной боли.

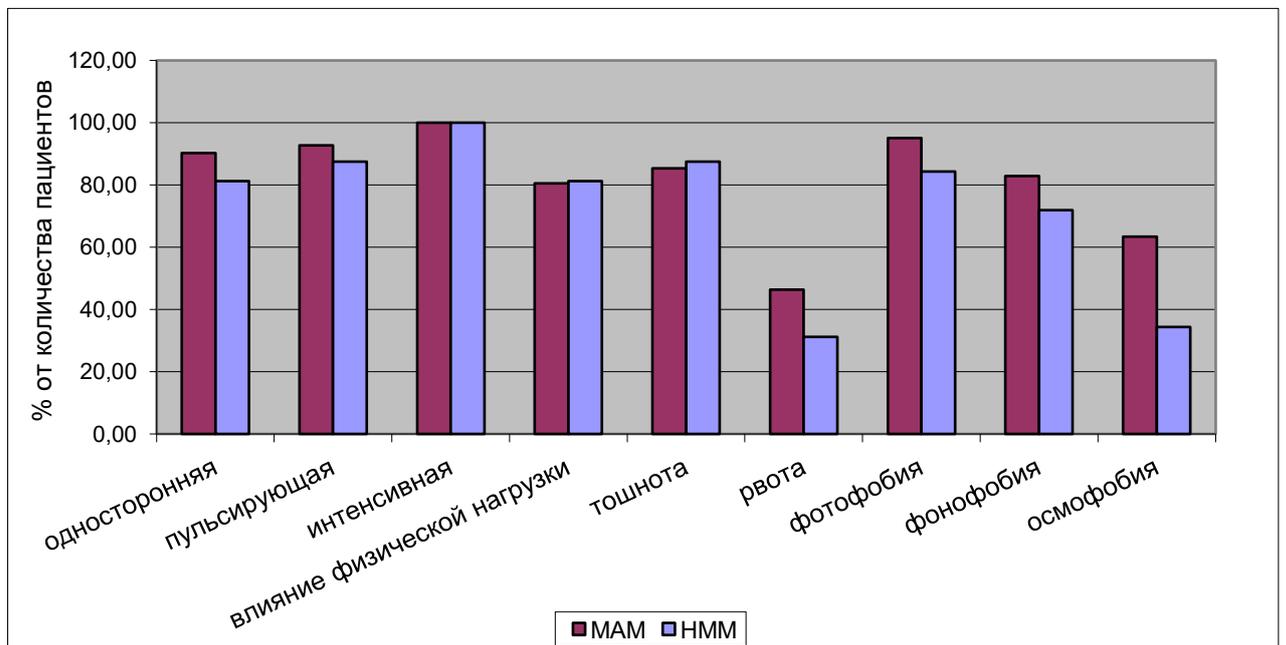
Ниже представлены основные характеристики мигрени при МАМ и

НММ (рисунок 5).

А



Б



**Рисунок 5** - Общая характеристика приступов мигрени при МАМ и НММ (выборка 1 – А, выборка 2 - Б)

Хотя имелось впечатление о более частом присутствии рвоты во время

приступа головной боли при МАМ (выборка 1: 42,6% по сравнению с 32,4% при НММ, ОШ – 1,7; выборка 2: 46,3% по сравнению с 31,3% при НММ, ОШ = 1,9), фотофобии и фонофобии (выборка 1: 92,7%, 80% по сравнению с 83,8% и 70,7% при НММ, соответственно; выборка 2: 95,1%, 82,9% по сравнению с 84,4% и 71,9% при НММ; ОШ – 3,6; ОШ – 1,9, соответственно) достоверных различий по данным симптомам между группами не выявлено.

При исследовании дополнительного симптома – осмофобии, показано его преобладание в группе МАМ: симптом наблюдался в 71,2%, 63,4% при МАМ, в 30,6% и 34,4% при НММ,  $p < 0,01$ ; ОШ - 5,5; ОШ – 3,9, выборка 1 и 2, соответственно).

При рассмотрении основных клинических особенностей МАМ также проанализированы следующие показатели: средняя длительность приступов мигрени у пациенток с МАМ и НММ, интенсивность и продолжительность головной боли во время перименструального окна, количество триггеров головной боли (таблица 13).

**Таблица 13** - Клинические особенности МАМ в сравнении с НММ – выборка 1

	МАМ (n=56)	НММ (n=37)	p-value
Длительность приступов мигрени (в среднем)	38,56±23,96	26,27±21,28	p=0,01
Более продолжительные приступы мигрени в перименструальном окне	31 (55,36%)	5 (13,51%)	p<0,01
Более высокая интенсивность приступов мигрени в перименструальном окне	36 (64,29%)	0 (0%)	p<0,01
Общее количество триггеров мигрени	6 (1;10)	4 (1;10)	p<0,01

**Таблица 14** - Клинические особенности МАМ в сравнении с НММ - выборка 2

	МАМ (n=41)	НММ (n=32)	p-value
Длительность приступов мигрени (в среднем)	40,66±24,55	25,94±20,64	p=0,008
Более продолжительные приступы мигрени в перименструальном окне	23 (56,10%)	3 (9,38%)	p<0,01
Более высокая интенсивность приступов мигрени в перименструальном окне	26 (63,41%)	0 (0%)	p<0,01
Общее количество триггеров мигрени	6 (1;10)	4 (1;10)	p<0,01

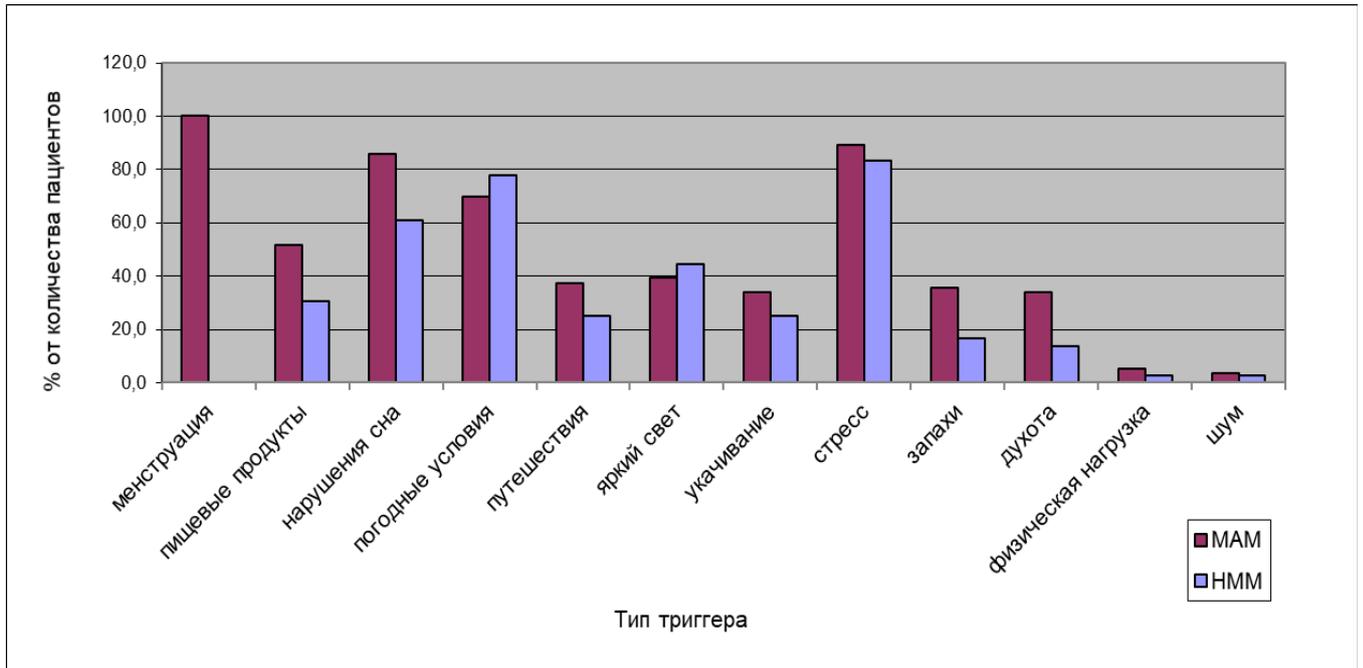
Таким образом, отличительными характеристиками менструальных приступов являются их более высокая интенсивность и длительность, часто пациенты с МАМ оценивают приступы как более длительные в среднем по сравнению с НММ, отмечено увеличение общего количества триггеров при МАМ.

Учитывая полученные различия по количеству провоцирующих мигрень факторов при МАМ и НММ, проводился подсчёт и анализ каждого триггера в отдельности (рисунок 6).

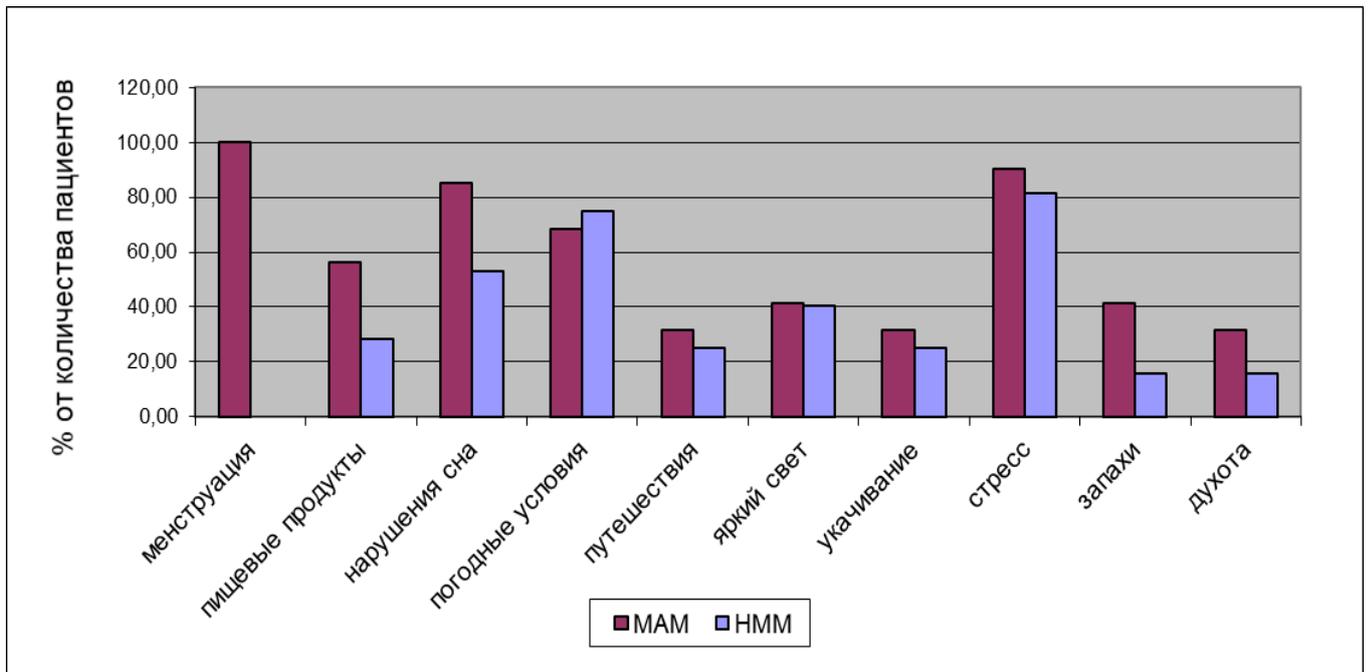
Нарушения сна (как недостаток, так и избыточный сон) чаще сопутствовали МАМ (выборка 1: p=0,01; ОШ = 3,76; выборка 2: p=0,007, ОШ = 4,69) в сравнении с НММ. Тенденция более высокой частоты триггера в виде запаха обнаружена при МАМ в сравнении с НММ (аромат духов, бензин, специфические запахи пищевых продуктов, елового леса, т.д.) и пищевым факторам (сыр, шоколад, колбасы, цитрусовые, клубника, зелёный чай, в том числе провокация приступа алкоголем), p = 0,06, ОШ – 2,8 и

$p=0,05$ , ОШ – 2,4, соответственно (выборка 1).

А



Б



**Рисунок 6** - Распределение провоцирующих факторов при МАМ и НММ (выборка 1- А, выборка 2 – Б)

Среди пациенток молодого возраста статистически достоверными оказались триггеры в виде запаха ( $p=0,03$ ; ОШ = 3,62) и пищевых факторов

( $p=0,03$ ; ОШ = 3,07). Также пациентки с МАМ чаще указывали на такой провоцирующий фактор мигрени как духота (выборка 1:  $p=0,03$ , ОШ – 3,2; выборка 2:  $p=0,17$ , ОШ =2,39).

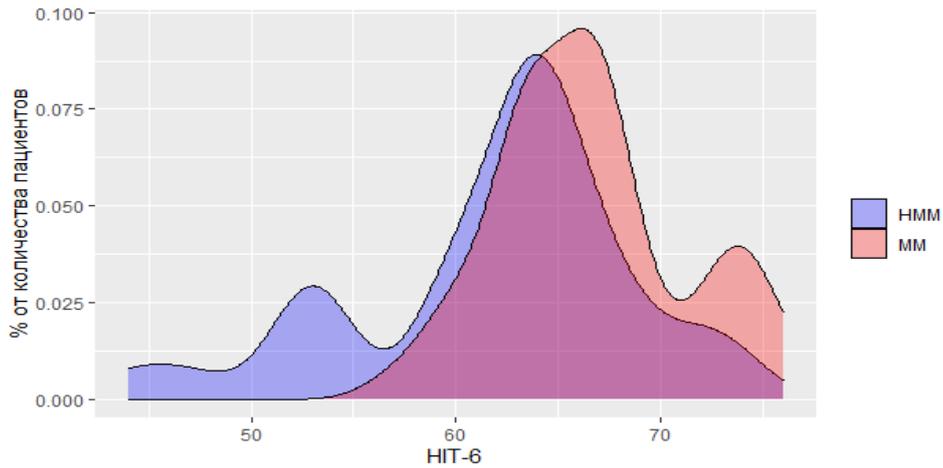
Особенности сочетания и корреляционный анализ провоцирующих факторов при МАМ с характеристиками мигрени и длительностью гормональной терапии. Присутствие симптома осмофобии ассоциировано со рвотой во время мигрени ( $p=0,0043$ ; ОШ – 3,9), с увеличением общего количества триггеров ( $p<0,001$ ;  $\text{cor} = 0,46$ ), с пищевым провоцирующим фактором ( $p=0,018$ ; ОШ – 2,97), триггером атак в виде «духоты» (возможно, пациентками подразумевался специфический или нераспознанный запах;  $p=0,0056$ ; ОШ – 5,2). Вместе с тем определена тенденция к увеличению частоты симптома осмофобии при увеличении длительности анамнеза мигрени ( $p=0,09$ ;  $\text{cor} = 0,18$ ). Аналогично выявлена тенденция к нарастанию частоты осмофобии при увеличении длительности мигренозных атак ( $p=0,08$ ;  $\text{cor} = 0,19$ ). В то время как при более длительной гормональной терапии в анамнезе частота присутствия осмофобии на уровне тенденции была меньше ( $p=0,075$ ;  $\text{cor} = -0,19$ ). Интересной находкой оказалось, что у женщин, которым выставлен диагноз бесплодие, осмофобия встречалась чаще ( $p=0,0245$ ; ОШ – 4,6), хотя ассоциации с отдельно взятой гинекологической патологией не выявлено. Группа же гормонально-обусловленных гинекологических заболеваний (эндометриоз, миома, СПКЯ, дисфункция яичников, кисты яичников, ПМС) имела достоверную связь с симптомом ( $p=0,02$ ; ОШ – 3,04).

**Таблица 15** - Частота присутствия провоцирующих факторов при наличии осмофобии при МАМ

Триггер	Осмофобия+ (n=48)	Осмофобия- (n=39)	p-value	ОШ
Запах	24	2	<0,001	17,92

Алиментарный фактор	26	11	0,018	2,97
Духота	18	4	0,0056	5,15
Менструация	39	16	0,0001	6,08
Нарушение сна	42	25	0,01	3,86
Путешествия	21	7	0,01	3,50
Укачивание	18	7	0,058	2,71
Изменение погодных условий	34	29	0,81	0,84
Яркий свет	21	16	0,83	1,12
Стресс	42	33	0,76	1,27

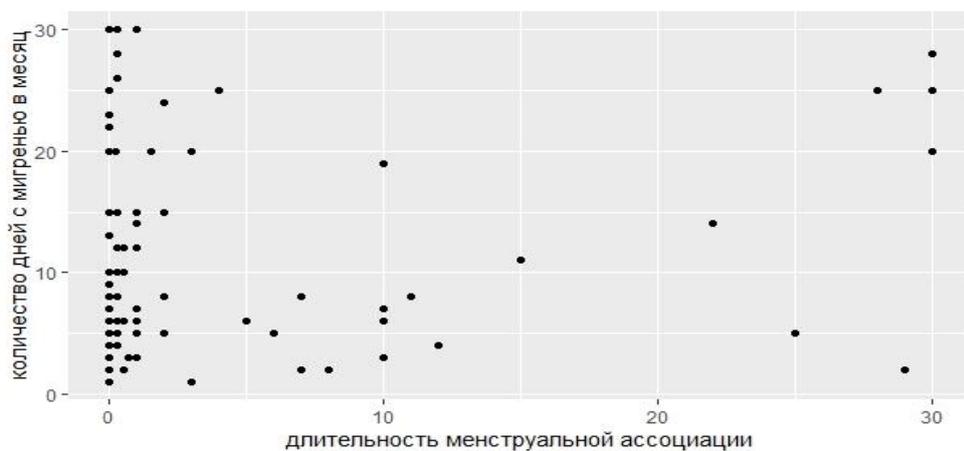
При исследовании влияния приступов мигрени на пациента с помощью опросника НІТ-6 подтвердилось наличие более выраженной дезадаптации в группе МАМ ( $p < 0,001$ ,  $\text{cor} = 0,378$ ). В целом, на общий балл опросника НІТ-6 оказывали значительное влияние такие факторы, как общая частота приступов ( $p < 0,001$ ,  $\text{cor} = 0,505$ ), общее количество провоцирующих факторов мигрени ( $p < 0,01$ ,  $\text{cor} = 0,304$ ), увеличение интенсивности перименструальных приступов ( $p = 0,02$ ,  $\text{cor} = 0,255$ ). Средняя продолжительность приступов мигрени не оказывала значительного влияния на результаты опросника и находилась на уровне тенденции ( $p = 0,08$ ,  $\text{cor} = 0,195$ ). Кроме того, влияние на результат опросника оказывал отягощённый соматический анамнез в виде общего количества сопутствующей патологии ( $p = 0,038$ ,  $\text{cor} = 0,226$ ).



**Рисунок 7** - Результаты опросника HIT-6 (в баллах) у пациенток с МАМ и НММ

### 3.2 Формирование менструальной ассоциации приступов мигрени

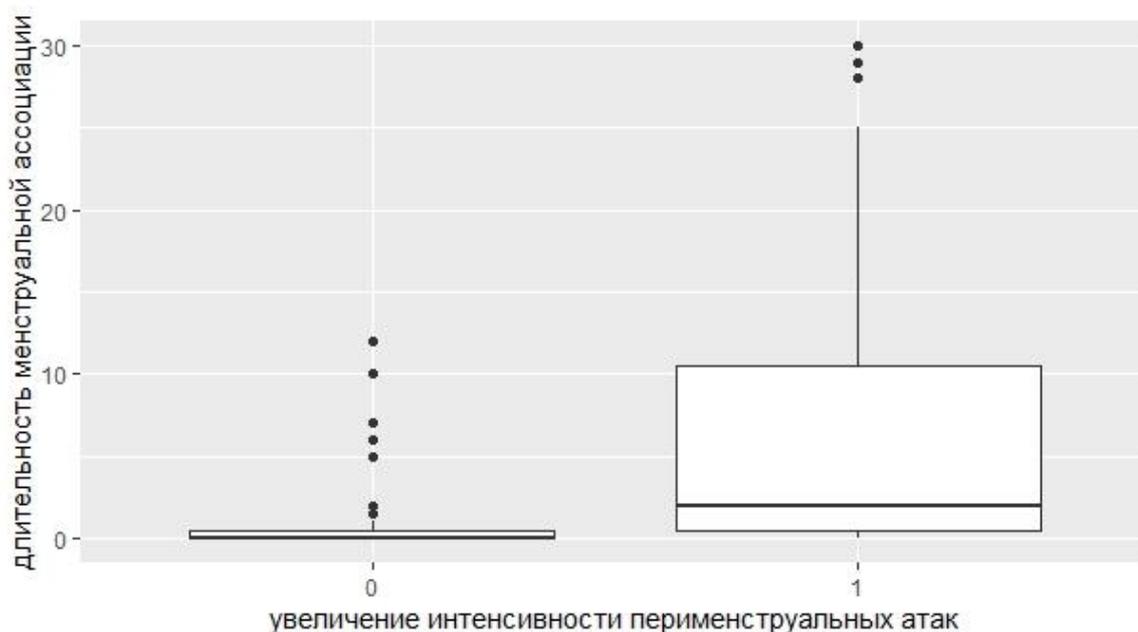
Ретроспективно минимальная длительность менструальной ассоциации приступов мигрени составила 3 месяца, максимальная – 30 лет. Средняя длительность менструальной ассоциации приступов мигрени составила 3,91 г. При увеличении длительности менструальной ассоциации приступов количество дней с мигренью в месяц, длительность приступа мигрени достоверно не увеличиваются ( $p=0,13$ ;  $p=0,1$ ; соответственно, рисунок 8).



**Рисунок 8** - Отсутствие связи между длительностью анамнеза МАМ и количеством дней с мигренью в месяц

Тогда как более высокая интенсивность перименструальной мигрени

ассоциирована с увеличением длительности менструальной ассоциации приступов,  $p < 0,001$  (рисунок 9).



**Рисунок 9** - Положительная ассоциация между длительностью менструальной ассоциации приступов и более интенсивными перименструальными приступами

Согласно полученным результатам, более длительная менструальная ассоциация приступов ассоциирована с наличием бесплодия ( $p=0,006$ ; ДИ 0,08 – 0,46;  $\text{cor} = 0,28$ ), прерыванием беременности (0,004; ДИ 0,096 – 0,47;  $\text{cor} = 0,295$ ), количеством беременностей ( $p=0,018$ ;  $\text{cor} = 0,25$ ), но не родами ( $p=0,21$ ).

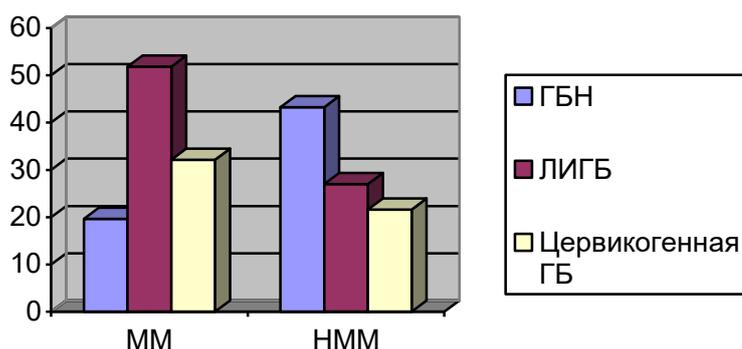
Длительность менструального цикла, менструации, обильность menses не влияли на длительность менструальной ассоциации приступов мигрени ( $p = 0,85$ ;  $p=0,49$ ;  $p=0,89$ , соответственно). Наблюдалась тенденция к увеличению длительности менструальной ассоциации приступов при нерегулярном менструальном цикле ( $p=0,0496$ ). Длительность менструальной ассоциации была больше при наличии эндометриоза ( $p=0,016$ ), полипов эндометрия ( $p=0,04$ ), ПМС ( $p < 0,001$ ), на уровне тенденции – миомы матки ( $p=0,058$ ). Наличие у пациентки СПКЯ не оказывало влияния на данный фактор ( $p=0,42$ ;  $p=0,34$ ; соответственно), ввиду малого количества пациенток

требуются дальнейшие исследования для подтверждения результатов.

При проведении многофакторного анализа обнаружилось взаимодействие таких факторов, как эндометриоз, миома матки и ПМС, их влияние на длительность менструальной ассоциации приступов мигрени ( $p=0,00045$ ). При рассмотрении двух факторов (эндометриоз и миома матки):  $p=0,04$ . В то время как при сочетании с ПМС: миома и ПМС ( $p=0,01$ ); эндометриоз и ПМС ( $p=0,0077$ ). Таким образом, наличие двух или трёх из вышеуказанных заболеваний у одной пациентки ассоциировано с более длительной менструальной ассоциацией приступов мигрени.

### 3.3 Особенности сопутствующей патологии при менструально-ассоциированной мигрени

При первичном обследовании среди пациенток с МАМ чаще регистрировалась МИГБ в сравнении с группой НММ ( $p=0,02$ ; ДИ 1,095-7,962; ОШ – 2,87). Сопутствующая ГБН наблюдалась несколько чаще в группе НММ по сравнению с МАМ ( $p=0,02$ ; ОШ - 0,33). Сопутствующая цервикогенная ГБ распределена равномерно ( $p=0,35$ ; ОШ – 1,7; рисунок 10).



**Рисунок 10** - Распределение сопутствующих цефалгий среди пациенток с МАМ и НММ (в % от общего количества пациентов в каждой группе)

При изучении сопутствующей патологии и коморбидности учитывались заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная

гипертензия), дыхательной системы (хронический бронхит, тонзиллит, фарингит, астма), пищеварительной системы (хронический гастрит, язва желудка, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, целиакия, синдром раздражённого кишечника), эндокринной системы (заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся гипер-, гипотиреозом, сахарный диабет), опорно-двигательного аппарата (остеоартрит, ревматоидный артрит), мочевыделительной системы (пиелонефрит, цистит, гиперактивный мочевой пузырь), гинекологическая патология (эндометриоз, миома, синдром поликистозных яичников, дисфункция яичников), дерматологические заболевания (дерматит, экзема, псориаз, проявления системной красной волчанки), диагностированные ранее или во время дообследования (таблица 16). Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе и сахарный диабет 1 и 2 типа не зарегистрированы среди пациенток.

**Таблица 16** - Распределение сопутствующих заболеваний среди пациенток с МАМ и НММ (количество пациенток: 54 - МАМ, 37 - НММ)

Патология	МАМ	НММ	p
Сердечно-сосудистая	8 (14,8%)	3 (8,1%)	p=0,52
Дыхательная	29 (53,7%)	12 (32,43%)	p=0,06
ЖКТ	29 (53,7%)	18 (48,65%)	p=0,67
Эндокринная	8 (14,8%)	4 (10,81%)	p=0,76
Артропатии	14 (25,93%)	8 (21,62%)	p=0,80
Мочевыделительная	17 (31,48%)	7 (18,92%)	p=0,23
Гинекологическая	30 (55,6%)	10 (27,03%)	p=0,01
Дерматологическая	11 (20,37%)	9 (24,32%)	p=0,80

Таким образом, обнаружено более частое присутствие гинекологической патологии среди пациенток с МАМ в сравнении с

пациентками, страдающими НММ (ДИ 1,26-9,23; ОШ – 3,3).

По общему количеству сопутствующей патологии  $\text{cor}$  (коэффициент корреляции по Пирсону) = 0,165 при  $p=0,1$ , что не указывает на её существенное увеличение при МАМ. Аналогичный результат получен при анализе количества систем органов, связанных с имеющимся заболеванием/заболеваниями:  $\text{cor} = 0,14$  при  $p=0,17$ .

Учитывая вышеизложенное, в целом при МАМ пациентки не имеют более отягощённый соматический статус в сравнении с пациентками, страдающими НММ, тем не менее, в группе МАМ присутствует достоверное увеличение распространённости гормонально-ассоциированной гинекологической патологии.

## ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ МЕНСТРУАЛЬНО- АССОЦИИРОВАННОЙ МИГРЕНИ

### 4.1 Характеристики менструальной функции при менструально-ассоциированной мигрени

Более высокая распространённость гинекологической патологии среди пациенток, страдающих МАМ, предполагает тщательный анализ симптомов менструальной функции и каждой нозологической единицы, выявление факторов, влияющих на формирование менструальной ассоциации приступов мигрени. Ниже представлены выявленные отличия характеристик менструальной функции у пациенток с МАМ в сравнении с НММ (выборка 1, таблица 17).

**Таблица 17** - Характеристики менструальной функции у пациенток с МАМ и НММ

	МАМ (n=55)	НММ (n=37)	p
Длительность менструального цикла менее 28 дней	24 (43,6%)	6(16,22%)	p=0,007
Длительность менструального кровотечения более 6 дней	21(38,18%)	4(10,81%)	p=0,004
Меноррагия	25 (45,45%)	5 (13,51%)	p=0,001
Регулярность менструального цикла	16 (29,09%)	4 (16,22%)	p=0,04
Аномальные менструальные кровотечения	31(56,36%)	8(21,62%)	p=0,001
Бесплодие	14 (25,45%)	3(8,11%)	p=0,05

Представленные данные указывают на ряд особенностей, связанных с увеличением длительности и обильности менструации, нарушением регулярности и длительности менструального цикла. Тенденция к диагностированию бесплодия в анамнезе или в настоящее время, скорее всего, ассоциирована с дисфункцией нейроэндокринной системы на фоне гинекологической патологии (преимущественно эндометриоза).

Учитывая ретроспективные данные о наличии преимущественно ежемесячной ассоциации приступов мигрени с менструацией, данные дневников головной боли и менструации, сформирована группа пациенток с длительным анамнезом ММ (более 6 мес). Проведён анализ менструальной функции пациенток с длительной ассоциацией приступов мигрени с менструацией в сравнении с группой без длительной ассоциации, который показал, что при длительном анамнезе МАМ зарегистрированы более обильные менструации и нарушение регулярности менструального цикла.

**Таблица 18** - Характеристики менструальной функции у пациенток в зависимости от длительной ассоциации с менструацией (60 пациенток без длительной ассоциации приступов с менструальным циклом – НММ', 31 пациентка с длительным анамнезом МАМ – МАМ')

	МАМ'(n=31)	НММ'(n=60)	p
Длительность менструального цикла менее 28 дней	12 (38,71%)	18 (30%)	p=0,48
Длительность менструального кровотечения более 6 дней	13 (41,94%)	12 (20%)	p=0,046
Меноррагия	17 (54,84%)	13 (21,67%)	p=0,002
Регулярность	12 (38,71%)	8 (13,33%)	p=0,008

менструального цикла			
Аномальные менструальные кровотечения	18 (58,06%)	21 (35%)	p=0,045
Бесплодие	10 (32,26%)	7 (11,67%)	p=0,02

Так как максимальная длительность менструальной ассоциации приступов мигрени регистрируется у пациенток более старшего возраста, для многих из которых характерно изменение паттерна менструации и появление нерегулярных и более длительных менструальных циклов, для наглядности и устранения возможных влияний эффекта перименопаузы и увеличения АМК с возрастом сформирована группа пациентов с МАМ и НММ не старше 40 лет. В данном случае уменьшается количество пациенток с нерегулярным циклом и более длительными менструальными циклами, что делает явными характерные особенности менструальной дисфункции при МАМ у молодых пациенток (таблица 19).

**Таблица 19** - Характеристики менструальной функции у пациенток с МАМ и НММ среди пациенток не старше 40 лет (p=0,3)

	МАМ (n=41)	НММ (n=32)	p-value
Длительность менструального цикла менее 28 дней	18 (43,9%)	4 (12,5%)	p=0,005
Длительность менструального кровотечения более 6 дней	15 (36,59%)	4 (12,5%)	p=0,03
Меноррагия	18 (43,9%)	5 (15,63%)	p=0,01
Регулярность менструального цикла	10 (24,39%)	4 (12,5%)	p=0,24
Аномальные менструальные	21 (51,22%)	7 (21,88%)	p=0,01

кровотечения			
Бесплодие	10 (24,39%)	2 (6,25%)	p=0,06

Как видно из представленной таблицы, характерными особенностями менструальной функции для пациенток молодого возраста являются следующие факторы: длительность менструального цикла менее 28 дней, склонность к более обильным менструациям, чаще регистрировалась длительность менструального кровотечения более 6 дней. Регулярность менструального цикла и бесплодие достоверно не преобладали в группе МАМ.

Таким образом, при сравнении менструальной функции пациенток с МАМ и НММ по данным общей выборки пациенток у женщин с МАМ чаще регистрируется длительность менструального цикла менее 28 дней, нерегулярный менструальный цикл, длительность менструального кровотечения более 6 дней, более обильные менструальные кровотечения, что влияет на увеличение распространённости аномальных маточных кровотечений, причём для пациенток молодого возраста нерегулярный цикл теряет свою значимость при МАМ. Дополнительной выявленной особенностью репродуктивного статуса пациенток с длительной ассоциацией приступов мигрени с менструацией явилось достоверное преобладание в анамнезе диагноза «бесплодие», преобладание нерегулярного менструального цикла и более обильных менструаций.

Учитывая выявленные отличия по возрасту между основными группами пациенток (выборка 1), следует предположить, что при нерегулярном менструальном цикле, особенно в период перименопаузы, чаще регистрируется МАМ, чем НММ.

## 4.2 Характеристика гинекологической патологии при менструально-ассоциированной мигрени

При анализе отдельных нозологий и синдромов на примере общей выборки пациенток выявлено достоверное преобладание эндометриоза в группе МАМ в сравнении с группой НММ (таблица 20). Следует отметить, что диагностическую гистероскопию проходили только 8 (30,8%) пациенток, наблюдающихся у гинеколога с диагнозом эндометриоз, чаще диагноз выставлялся на основании клинических симптомов и результатов УЗИ органов малого таза.

**Таблица 20** - Гинекологическая патология у пациенток с МАМ и НММ

	МАМ (n=54)	НММ (n=37)	p-value
Дисменорея	22 (40,74%)	8 (21,8%)	p=0,05
Эндометриоз	21 (38,89%)	5 (13,51%)	p=0,01
Миома	9 (16,67%)	2 (5,41%)	p=0,19
Полип эндометрия	8 (14,81%)	2 (5,41%)	p=0,3
Синдром поликистозных/ мультифолликулярных яичников	1 (1,85%)	3 (8,11%)	p=0,3
Предменструальный синдром	25 (46,3%)	11 (29,73%)	p=0,13

Как видно из представленной таблицы, частота присутствия, например, СПКЯ не достаточна для формирования представления о распространённости патологии среди МАМ и НММ, для данной оценки следует проводить дальнейшие исследования с учётом междисциплинарного взаимодействия неврологов и гинекологов.

При рассмотрении распределения гинекологической патологии среди

женщин с длительной ассоциацией приступов мигрени с менструацией (более 6 мес) в сравнении с пациентками без длительного анамнеза МАМ оказалось, что эндометриоз и полипы эндометрия встречались чаще при МАМ, чем при НММ (таблица 21).

**Таблица 21** - Гинекологическая патология у пациенток в зависимости от длительной ассоциации с менструацией (60 пациенток без длительной ассоциации приступов с менструальным циклом – НММ, 31 пациентка с длительным анамнезом МАМ – МАМ)

	МАМ (n=31)	НММ (n=60)	p-value
Эндометриоз	14 (45,16%)	11 (18,33%)	p=0,006
Миома	5 (16,13%)	6 (10%)	p=0,5
Полип эндометрия	8 (25,81%)	2 (3,33%)	p=0,002
Синдром поликистозных/ мультифолликулярных яичников	0 (0%)	4 (6,67%)	p=0,3
Предменструальный синдром	16 (51,61%)	20 (33,3%)	p=0,11

Согласно вышеуказанным данным, можно сделать вывод о более частом присутствии у пациенток с длительной менструальной ассоциацией мигрени с менструацией таких эстроген-ассоциированных заболеваний, как эндометриоз и полипы эндометрия в сравнении с пациентками без длительного анамнеза МАМ. Учитывая патогенез СПКЯ и отсутствие данной нозологии в группе МАМ, можно предположить протективный эффект повышения уровня тестостерона на возникновение менструальных приступов.

При анализе гинекологической патологии на примере пациенток молодого возраста (до 40 лет) отмечается отсутствие явного преобладания заболеваний в одной из групп (таблица 22). Тем не менее, даже на примере

данной подвыборки оказалось, что длительная ассоциация приступов с менструацией (более 6 мес) ассоциирована с наличием эндометриоза ( $p=0,0295$ ).

**Таблица 22** - Гинекологическая патология у пациенток с МАМ и НММ, возраст не старше 40 лет ( $p=0,3$ )

	МАМ (n=41)	НММ (n=32)	p-value
Эндометриоз	13 (31,71%)	5 (15,63%)	$p=0,17$
Миома	7 (17,07%)	2 (6,25%)	$p=0,28$
Полип эндометрия	5 (12,2%)	1 (3,13%)	$p=0,22$
СПКЯ	1 (2,44%)	3 (9,38%)	$p=0,3$
Предменструальный синдром	21 (51,22%)	10 (31,25%)	$p=0,1$

Учитывая отсутствие достоверных различий по гинекологической патологии в подвыборке молодых пациенток (не старше 40 лет), наличие ассоциации эндометриоза, увеличения длительности и обильности менструального кровотечения с длительным анамнезом МАМ в группе молодых пациенток, ассоциацию приступов с гормональным фактором, решено дополнительно выделить и сравнить распространённость различных кластеров гормонально-зависимых заболеваний среди МАМ и НММ.

Кластеры гормонально-ассоциированных заболеваний и МАМ. При проведении анализа в общей группе пациенток при МАМ достоверно чаще регистрировалась эстроген-ассоциированная патология, частота её обнаружения при добавлении к данным заболеваниям ПМС практически не изменялась (таблица 23).

**Таблица 23** - Распределение гормонально-зависимых гинекологических заболеваний на примере общей выборки пациенток с МАМ и НММ

Кластер гормонально-зависимых заболеваний	МАМ (n=54)	НММ (n=37)	p-value	ОШ
Эндометриоз-миома	25	7	0,008	3,6
Эндометриоз-полип эндометрия – миома	29	8	0,0025	4,1
Эндометриоз-полип эндометрия – миома – дисфункция яичников	30	8	0,0022	4,5
Эндометриоз-полип эндометрия – миома – дисфункция яичников – предменструальный синдром	40	14	0,00098	4,6

В то время как при добавлении ПМС в группу эстроген-ассоциированной патологии значительно возрастает вероятность наличия данного кластера заболеваний среди пациенток с длительной менструально-ассоциированной мигренью (таблица 24).

**Таблица 24** - Распределение гормонально-зависимых гинекологических заболеваний на примере общей выборки пациенток в зависимости от длительной менструальной ассоциации приступов мигрени (более 6 месяцев)

Кластер гормонально-зависимых заболеваний	МАМ (n=30)	НММ (n=60)	p-value	ОШ
Эндометриоз-миома	16	15	0,01	3,4

Эндометриоз-полип эндометрия – миома	20	16	0,0005	5,4
Эндометриоз-полип эндометрия – миома – дисфункция яичников	21	16	0,0001	6,3
Эндометриоз-полип эндометрия – миома – дисфункция яичников – предменструальный синдром	27	26	1,37e-05	11,5

Как указано выше, гормонально-зависимые заболевания встречаются достоверно чаще в группе МАМ, особенно при длительной ассоциации с циклом. После добавления ПМС в группу гормонально-зависимой гинекологической патологии при длительном анамнезе МАМ ОШ наличия спектра данной патологии увеличивается до 11,5 раз, что значительно отличается от предыдущих результатов.

Рассмотрим по аналогии распределение гинекологической патологии на примере пациенток молодого возраста (таблица 25).

**Таблица 25** - Распределение гормонально-зависимых гинекологических заболеваний на примере выборки пациенток не старше 40 лет в зависимости от менструальной ассоциации приступов мигрени

Кластер гормонально-зависимых заболеваний	МАМ (n=41)	НММ (n=32)	p-value	ОШ
Эндометриоз-миома	16	7	0,136	2,3
Эндометриоз-полип эндометрия – миома	18	7	0,08	2,7
Эндометриоз-полип	19	7	0,048	3,0

эндометрия – миома – дисфункция яичников				
Эндометриоз-полип эндометрия – миома – дисфункция яичников – предменструальный синдром	29	12	0,008	3,9

Таким образом, у молодых пациенток достоверным становится преобладание эстроген-ассоциированной патологии только при её учёте в сочетании с ПМС. Наиболее высокая вероятность присутствия данной группы заболеваний отмечается в группе пациенток с длительным анамнезом МАМ в сравнении с пациентками, не отмечавшими длительную ассоциацию приступов мигрени с менструацией.

В данной главе проводился анализ менструальной функции и гинекологической патологии при мигрени в зависимости от менструальной ассоциации приступов. Впервые выдвинуто предположение о возможных проявлениях гормональной дисфункции в виде эстроген-ассоциированной патологии у пациенток с МАМ. Впервые проанализированы характеристики менструального цикла и сопутствующей патологии у группы пациенток с МАМ при отсутствии достоверного влияния гормональной терапии, у пациенток с длительной ассоциацией приступов мигрени в анамнезе.

На примере пациенток с длительной ассоциацией приступов мигрени с менструацией отмечено более частое присутствие более обильных менструаций, отсутствие регулярного менструального цикла, что может быть связано с более старшим возрастом данных пациенток и изменением паттерна менструации, так как у пациенток молодого возраста нерегулярный цикл не является достоверно преобладающим в группе МАМ. Тем не менее, согласно общей выборке пациенток, можно предположить, что у женщин с

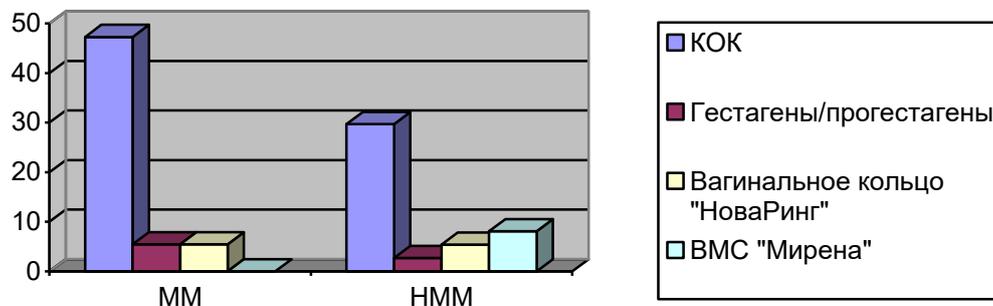
МАМ в период перименопаузы при появлении нерегулярного менструального цикла чаще наблюдаются приступы мигрени в отличие от пациенток с НММ. Кроме того, длительность менструального цикла с возрастом увеличивается, поэтому достоверное уменьшение его длительности у пациенток молодого возраста не характерно для пациенток с длительной ассоциацией приступов мигрени с менструацией. Укорочение менструального цикла у молодых пациенток, следует предположить, способно оказывать влияние на особенности перименструального снижения уровня эстрогена, что могло бы объяснять механизм появления у них МАМ. Более длительный менструальный цикл, по-видимому, имеет протективный эффект при условии его регулярности.

Такие характеристики выявленной менструальной дисфункции как увеличение обильности менструации, длительности менструации более 6 дней часто представляют собой следствие относительной гиперэстрогении. По данным общей выборки наблюдается явное преобладание эстроген-зависимой гинекологической патологии в группе МАМ. Хотя в группе пациенток молодого возраста данная особенность не столь выражена, она приобретает существенное значение при сравнении групп, отличающихся по длительности менструальной ассоциации приступов мигрени. Отмечено преобладание эстроген-ассоциированной патологии (эндометриоз, миома матки, полип эндометрия, дисфункция яичников, ПМС) во всех исследуемых группах (при МАМ в общей выборке, при длительном анамнезе МАМ, при МАМ у молодых пациенток). Можно предположить, что наличие МАМ является маркёром гормональной дисфункции, которая способна проявиться в виде гормонально-ассоциированной гинекологической патологии.

## ГЛАВА 5. ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОК С МИГРЕНЬЮ

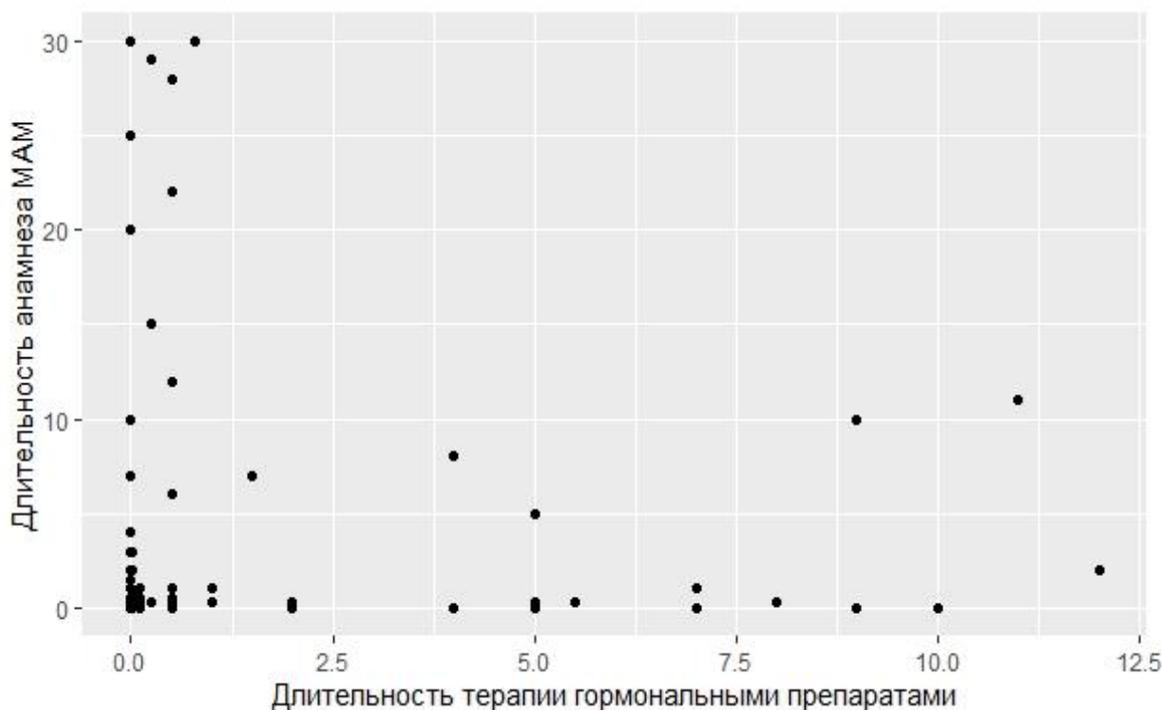
### 5.1 Назначения гормональных препаратов при менструальной мигрени

У пациенток с МАМ отмечалась тенденция к более частому назначению гормональных препаратов (КОК, гестаген, прогестаген, ВМС, интравагинальное кольцо): в 67,9% случаев были назначены те или иные гормональные препараты [ $p=0,08$ ; ДИ: 0,87-5,71; ОШ – 2,21]. В основном женщины применяли данное лечение в связи с наличием гинекологической патологии ( $p=0,017$ ; ОШ – 3,08). Максимальная продолжительность использования гормональных препаратов составила 12 лет, минимальная – 1 месяц, медиана – 6 месяцев.



**Рисунок 11** - Назначения гормональных препаратов пациенткам с МАМ и НММ (данные представлены в % от общего количества пациенток в каждой группе)

При МАМ при назначении ГК ухудшение отмечалось в 46,7% случаев, при НММ – в 31,25% случаев ( $p=0,36$ ; ОШ – 1,9). Следует заметить, что длительность анамнеза МАМ не коррелировала с длительностью использования ГК в анамнезе ( $p=0,61$ ;  $\text{cor} = -0,05$ , рисунок 12).



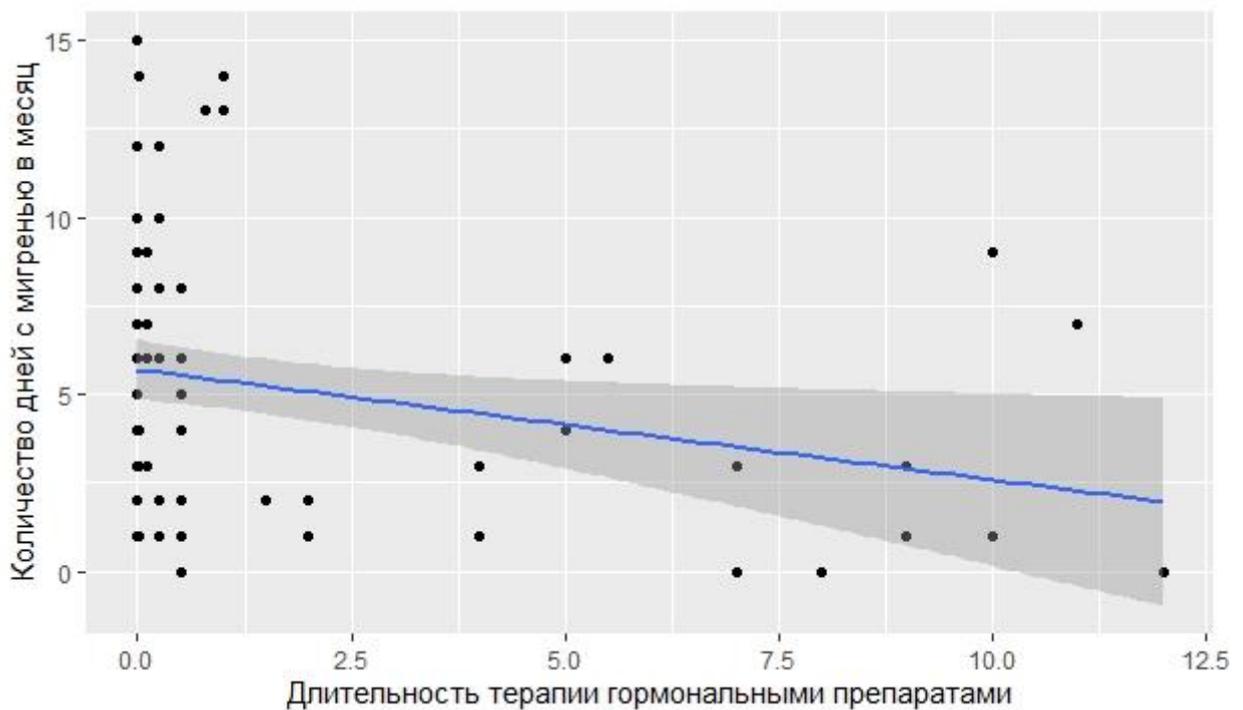
**Рисунок 12** - Отсутствие корреляции между длительностью гормональной терапии и длительностью анамнеза МАМ

Пациентки, у которых отмечено увеличение интенсивности перименструальных приступов, в анамнезе не были склонны к ухудшению течения мигрени на фоне назначения гормональных препаратов ( $p=0,55$ ; ОШ – 1,57;). У пациенток, отмечавших когда-либо эпизоды менструальной ассоциации приступов мигрени (min 3 месяца), имелась тенденция к отрицательной динамике течения мигрени на фоне назначения гормональной терапии ( $p=0,07$ ; ОШ – 3,4).

Кроме того, визуально чаще отмечалось ухудшение течения мигрени при использовании препаратов, содержащих эстроген ( $p=0,16$ ; ОШ – 2,46). Но отрицательная динамика течения заболевания достоверно чаще наблюдалась на фоне приёма КОК с содержанием этинилэстрадиола 30 мкг ( $p=0,003$ ; ДИ: 1,58-25,9; ОШ – 6,02), тогда как на фоне использования вагинального кольца, содержащего 2,7 мг этинилэстрадиола и 11,7 мг этногестрела, с постепенным снижением концентрации этинилэстрадиола в

плазме крови к перименструальному окну ухудшения течения мигрени не выявлено (5 пациенток). Следует заметить, что среди препаратов, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола, режим дозирования использован стандартный - 21 день с активными таблетками и 7 дней без использования препарата или приём таблеток-плацебо, тогда как при назначении препаратов, содержащих 20 мкг этинилэстрадиола, часто использован режим сокращённого безгормонального интервала – 24 дня с активными таблетками и 4 дня с таблетками-плацебо, который обеспечивает более стабильный уровень гормонов.

Тем не менее, более выраженная положительная динамика на фоне лечения в течение 6 месяцев отмечалась у тех пациенток, кто более длительное время находился на гормональной терапии ( $p=0,008$ ;  $\text{cor} = - 0,28$ ).



**Рисунок 13** - Корреляция между динамикой частоты приступов мигрени после лечения и длительностью приёма ГК

На уровне тенденции частота приступов мигрени через 6 месяцев после лечения у пациенток, принимающих по настоящее время гормональные

препараты оказалась ниже в сравнении с пациентками, не использующими данное лечение ( $p=0,075$ ;  $\text{cor} = - 0,187$ ). На момент исследования гормональные препараты принимали 7 (12,7%) пациенток в группе МАМ и 7 (18,9%) пациенток в группе НММ.

## 5.2 Клинические примеры

Пример №1. Пациентка К., 43 года. В 13 лет появилась первая менструация (менархе) и стали беспокоить приступы мигрени без ауры. При МРТ головного мозга выявлены мелкие единичные очаги сосудистого генеза. Несмотря на улучшение во время беременности, после родов отметила значительное ухудшение в виде нарастания частоты, интенсивности и длительности приступов головной боли. Отмечает связь приступов с менструацией в течение 15 лет, а также увеличение интенсивности и длительности перименструальных атак. У матери МАМ.

Из методов купирующей терапии пациентка отмечает хороший эффект при использовании 1 табл. Элетриптана по сравнению с Суматриптаном, иногда применяет Кетопрофен 1 табл. Проводилась профилактическая терапия Amitriptилином с титрацией до 100 мг в сутки более 10 лет, Топираматом 100 мг в сутки в течение года, курс ботулинотерапии (ботулинический токсин А 300 ЕД), Метопролол 150 мг в сутки 1,5 года с некоторым положительным эффектом (редукция до 25-30% атак). Во время госпитализаций по поводу ежедневной головной боли неоднократно проводилась терапия МИГБ дексаметазоном.

На момент осмотра: неврологический статус интактен, 15 дней с мигренью в месяц в течение последних 3-х месяцев, 8-9 дней с приёмом триптана (высокий риск МИГБ) в месяц, цефалгия 9 баллов по ВАШ, длительность приступа 3-4 дня, триггеры мигрени: голод, овуляция, менструация, длительный сон, изменение погоды, стресс. Балл НIT-6 – 57.

Диагностически значимых признаков депрессии и тревоги не выявлено.

Из гинекологического анамнеза: менструальный цикл варьирует в пределах 24-40 дней (чаще до 28), эпизод задержки менструации на 10 дней, в связи с чем принимала дидрогестерон и затем КОК, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, последний препарат самостоятельно отменила из-за учащения приступов. Длительность менструации 4 дня, обильность умеренная, тазовую боль перед и во время менструации никогда не отмечала, но длительное время беспокоят выраженные симптомы ПМС накануне menses. 2 беременности, 1 роды.

Соматическая патология: железодефицитная анемия, фиброаденома молочной железы, инсомния, склонность к запорам, хронический фарингит, пролапс митрального клапана.

Пациентке назначен препарат моноклональных антител к рецептору CGRP (монотерапия). Динамика в течение 1-ого месяца: 6 дней с мигренью, из них 5 – интенсивность 3 балла по ВАШ, 1 – 9 баллов по ВАШ (менструальный, 1й день menses). 5 дней с купирующей терапией за месяц: Элетриптан – 4 дня (в т.ч. 2 менструальных приступа), Парацетамол – 1, Нимесулид – 1. Длительность менструации 5 дней. 2-й месяц: 10 дней с мигренью, 3 балла по ВАШ, кроме интенсивности 7 баллов ВАШ на menses, 5 – на овуляцию. Элетриптан – 3 дня, Суматриптан – 3, Кетопрофен – 2, Нимесулид – 2, Парацетамол - 2. Длительность менструации в данном цикле составила 7 дней, цикла – 29 дней. 3-й месяц: 11 дней с мигренью: 3-4 балла, кроме 7 баллов на 17-й день, 8 баллов на овуляцию и menses. Элетриптан – 6, Суматриптан – 1, Кетопрофен – 4. Длительность менструации 4 дня, цикла – 30 дней. Приступы в перименструальном окне наблюдались во всех 3-х циклах, а также на последний день менструации, на 13-15 дни менструального цикла в 2-х циклах из 3-х (с использованием триптана и неполного ответа на терапию).

После 3-й инъекции появился побочный эффект терапии в виде

тяжелого запора и отсутствия произвольной дефекации вследствие эффекта препарата на рецепторы к CGRP в ЖКТ. Пациентка выполнила колоноскопию, ФГДС – без патологии. Положительный эффект оказал только Макрогол.

Учитывая наличие МАМ, увеличение длительности менструации, пациентке предложено при сохранении побочного эффекта прервать терапию и начать приём гормональных препаратов (по назначению гинеколога), даны разъяснения о патогенезе менструальных приступов и их лечении. Но эффект терапии, несмотря на сохранение приступов мигрени и развития побочного эффекта, полностью устраивал пациентку. «За всё время лечения могу сказать, что это первый препарат, который сразу работает!» Но в итоге вследствие выраженного побочного эффекта терапию пришлось остановить. Пациентка консультирована гинекологом, назначен препарат, содержащий эстрадиол валерат и диеногест.

Данный случай указывает на наследственную предрасположенность к МАМ, связь с гормонально-обусловленными событиями в виде дебюта во время менархе, ухудшения на фоне драматического снижения эстрогена после родов (по субъективной оценке появление МАМ). Обращает на себя внимание ассоциация приступов с овуляцией, что, видимо, связано с повышением чувствительности к изменению уровня эстрадиола. Интересно, что у данной пациентки нет явных признаков АМК или какой-либо гинекологической патологии, кроме ПМС, но отмечается неустойчивая продолжительность менструации, дефицит железа (скорее всего на фоне обильной или длительной менструации). Присутствие ПМС свидетельствует в пользу изменённого соотношения прогестерон/эстрадиол, изменению чувствительности к аллопрегнанолону, что также важно для патогенеза МАМ. Стандартные методы профилактической терапии не оказывали должного эффекта в виде 50% снижения частоты приступов, даже при их комбинации. Резистентность менструальных приступов и приступов на

овуляцию наблюдалась даже на фоне самого эффективного препарата, который сегодня используется в лечении мигрени (даже при введении препарата незадолго перед менструацией), хотя характеристики остальных приступов значительно улучшились. Возможно, при длительном его применении пациентка бы отметила положительную динамику и по отношению к данным приступам. Но в данном случае, учитывая изменения длительности менструации, дефицит железа и выраженные симптомы ПМС, целесообразно начать приём гормональных препаратов для терапии мигрени и коморбидной патологии.

Пример №2: Пациентка С., 20 лет. Последние 4 года отмечала редкие эпизоды мигрени без ауры до 2-х раз в месяц. Принимала Ибупрофен с хорошим эффектом. Также в течение последних лет использовала гормональную терапию с целью уменьшить длительность и болезненность менструаций. Принимала КОК, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, КОК, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена, на этом фоне отметила умеренную обильность менструаций, длительность уменьшилась до 6 дней, несколько уменьшились симптомы дисменореи. При переходе на КОК, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела, 10 месяцев назад отметила появление вспышек и мерцаний перед глазами по 20-30 мин 2 раза в месяц, более частые приступы мигрени, не купирующиеся Ибупрофеном, принимает комбинированные анальгетики. Направлена к офтальмологу, ds – миопия, астигматизм, другой патологии не выявлено. Наследственность не отягощена. Периодически отмечает боль в шейном отделе позвоночника на фоне статической нагрузки.

При осмотре: неврологический статус интактен, 4-5 дней с головной болью в месяц, из них 2 – с аурой. 4 дня с приёмом комбинированных анальгетиков. Дневник головной боли не вела. Связь приступов с менструацией отрицает. НГТ-6 – 44 балла. Выявлено лёгкое повышение личностной тревожности и признаки депрессии лёгкой степени.

Сопутствующая патология: дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника, цервикалгия, эрозия шейки матки, миопия, астигматизм, пролапс митрального клапана.

Ds: эстроген-ассоциированная мигрень с аурой, эпизодическая.

Рекомендована отмена КОК и назначение прогестагенсодержащих препаратов/ использование бальерных методов контрацепции; терапия приступов мигрени с использованием триптанов.

Пациентка консультирована гинекологом, назначен ГК, содержащий 0,075 мг дезогестрела. На этом фоне зрительная аура прекратилась, уменьшилась частота головной боли до 2-х раз в мес. По дневникам мигрень не ассоциирована с менструацией: перименструальная головная боль наблюдалась только в 1 цикле из 3-х (сразу после замены препарата). Редкая головная боль хорошо купируется Ибупрофеном.

Пример №3. Пациентка К., 33 года. С 17 лет страдает мигренью. За последние 10 лет отмечает учащение головной боли до 14-15 дней в месяц, появление рвоты во время приступа. Триггеры: голод, сыр с плесенью, квас, нарушение сна, изменение погоды, яркий свет, укачивание, шум, запахи духов, масла вербены и пихты, дегтярного мыла. Купирует приступы препаратами НПВС и комбинированными анальгетиками 14 дней в месяц. Наследственный анамнез по мигрени отягощен. При МРТ головного мозга очаговой патологии не выявлено. Неврологический статус интактен. НТ-6 – 64 балла. Диагностически значимой депрессии и тревоги не выявлено.

Из гинекологического анамнеза: 2 беременности, 2 родов, после родов и кесарева сечения увеличилась длительность менструации с 5 до 8 дней, уменьшилась продолжительность менструального цикла с 28 до 25 дней. Ежемесячно беспокоит умеренная боль внизу живота во время menses. Диагностирован аденомиоз, миома матки. На фоне назначения КОК, содержащего 30 мкг этинилэстрадиола и 0,05 мг левоноргестрела, отмечала значительное учащение и увеличение интенсивности головной боли, в связи

с чем отменила его.

Соматический анамнез: аллергия на дротаверин, пыль, манго, клубнику, орехи в виде крапивницы, поллиноз, открытое овальное окно, пролапс митрального клапана, келоидные рубцы, хронический гастрит, бульбит, дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника, хронический тонзиллит, остеоартрит.

Пациентке в стационаре проведена терапия МИГБ, назначен amitriptylin, триптаны как средство купирующей терапии, рекомендовано исключить триггеры мигрени, консультация генетика в виду выявления стигм патологии соединительной ткани, консультация гинеколога для подбора либо низкодозируемого КОК с укороченным безгормональным интервалом, либо прогестагенсодержащих препаратов.

Гинекологом назначен КОК, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, с укороченным безгормональным интервалом. По данным наблюдения отмечена положительная динамика в виде уменьшения частоты головной боли до 3 приступов в месяц, её интенсивности, отсутствия рвоты во время приступа. По дневниковым записям в каждом менструальном цикле наблюдается перименструальная головная боль, диагностирована МАМ. Также пациентка отмечала усиление боли во время менструации и во время овуляции, но комбинация триптана и НПВС даёт хороший эффект. Также консультирована генетиком, ds – синдром Элерса-Данлоса. В целом, пациентка впервые отмечала значительное улучшение самочувствия на фоне проводимой терапии. Причём через 6 мес она отменила amitriptylin и КОК, уже на протяжении 7 мес частота головной боли остаётся редкой, сохраняется паттерн МАМ.

Пример №4. Пациентка Л., 21 год. С 15 лет страдает редкими приступами мигрени без ауры. За последние полгода-год отметила учащение головной боли - 6 дней с головной болью в месяц. Триггеры – нарушение сна, стресс. Хорошо купирует боль Ибупрофен 400 мг. Неврологический статус

интеллекта. НТТ-6 – 66 баллов. Выявлены признаки повышенной ситуативной и личностной тревожности. Значимые для диагностирования симптомы депрессии отсутствуют. Дневник головной боли не вела.

Из гинекологического анамнеза: менархе в 14 лет, 1 менструация в 3 месяца, цикл установился к 18 годам, длительность цикла составляла 30-35 дней, менструации – 5 дней. Ввиду боли внизу живота (с менархе) и ПМС последние несколько месяцев принимает КОК, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена, со слабым положительным эффектом.

Из соматического анамнеза: дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника, цервикалгия, гиперактивный мочевой пузырь.

Пациентка консультирована гинекологом, по его назначению перешла на КОК, содержащий 0,075 мг дезогестрела. При анализе дневника головной боли и менструации в течение 3-х месяцев определена МАМ, длительность менструации max до 7 дней. Учитывая хороший эффект от НПВС, пациентка отказалась от профилактической терапии мигрени, использования триптанов. Через 10 месяцев на фоне КОК появился побочный эффект в виде аменореи, и пациентка заметила значительное урежение головной боли. Дана рекомендация консультации гинеколога, но данный побочный эффект полностью устраивает пациентку, и она не намерена менять терапию.

## ГЛАВА 6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ МИГРЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕНСТРУАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ ПРИСТУПОВ

### 6.1 Клинические характеристики мигрени и эффективность проводимой терапии

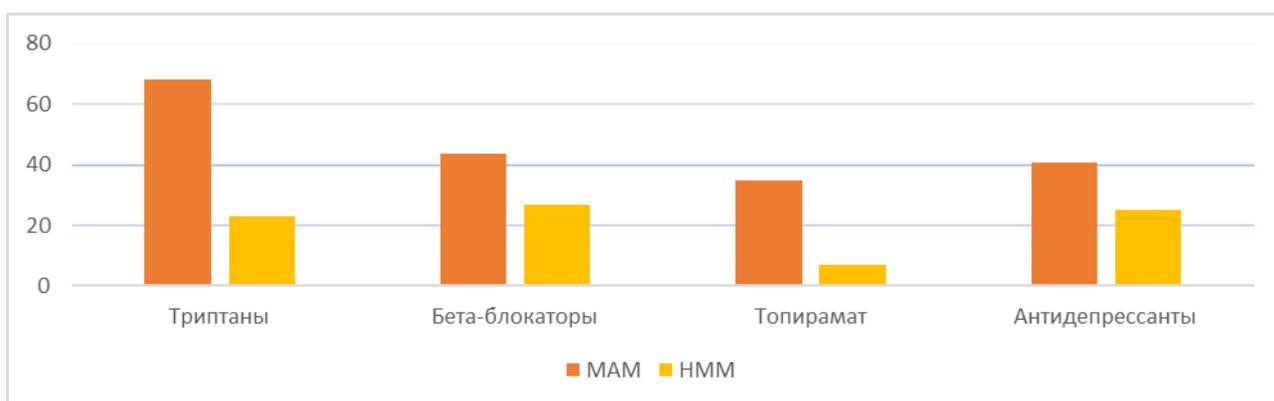
При рассмотрении динамики клинического течения мигрени в исследуемых группах выявлен более выраженный ответ на терапию в группе НММ в виде уменьшения дней с мигренью в месяц по сравнению с пациентами, страдающими МАМ (таблица 26).

**Таблица 26** - Динамика течения мигрени у пациенток с МАМ и НММ на фоне лечения

	МАМ (n=56)	НММ (n=37)	p-value
Среднее количество дней с мигренью в месяц до начала лечения	11,38±8,46	9,57±8,81	p=0,32
Среднее количество дней с мигренью в месяц через 3 мес после лечения	7,12±3,99	3,85±2,95	p<0,05
Среднее количество дней с мигренью в месяц через 6 мес после лечения	6,56±3,91	3,35±2,61	p<0,05

При анализе купирующей и профилактической терапии, проводимой в анамнезе, выявлены следующие особенности (по данным общей выборки пациенток): более частое использование триптанов в группе МАМ и тенденция к более частому использованию профилактического лечения в виде антидепрессантов ( $p < 0,01$ ;  $p = 0,079$  соответственно). По данным 2-й

выборки в группе МАМ у пациенток чаще имелся опыт использования триптанов по сравнению с НММ – 58,8% и 21,9% соответственно ( $p < 0,01$ ; ДИ 1,7–16,35; ОШ – 5,0), также имелась тенденция к более частому назначению профилактической терапии с помощью топирамата в группе МАМ ( $p = 0,061$ ) в сравнении с НММ (рисунок 14). В целом, количество препаратов, используемых для профилактики головной боли, на уровне тенденции было больше при лечении пациенток с МАМ ( $p=0,059$ ;  $\text{cor} = 0,207$ ). Во время лечения у пациенток с МАМ чаще применялась детоксикационная терапия с применением глюкокортикостероидов вследствие сопутствующей МИГБ ( $p = 0,048$ ).



**Рисунок 14** - Частота использования препаратов в лечении пациенток с МАМ и НММ (%)

После проведения стандартного лечения в течение 6 месяцев количество дней с мигренью в группе МАМ оставалось больше, чем в группе НММ: 8 и более дней в месяц отмечалось у 36,4%, в то время как среди пациенток с НММ – 10,8% ( $p < 0,01$ ; ДИ 1,36–20,65; ОШ – 4,64).

Все пациентки информированы о появлении новой терапии мигрени – моноклональных антител к лиганду/рецептору CGRP. Положительно рассмотрели переход на новую терапию CGRP mab 42,9% пациенток с МАМ и 8,1% пациенток с НММ ( $p < 0,01$ ; ОШ – 8,3). В реальных условиях смогли воспользоваться препаратом 13 пациенток. Отмечено, что из них у 52,85% пациенток имеется отягченный наследственный анамнез в виде МАМ у

матери (n=13). При проведении инъекции препарата моноклональных антител к рецептору CGRP 1 раз в месяц в дозировке 70 мг значительное улучшение (50% и более) после 3-го месяца лечения отмечали 84,62% пациенток. Две пациентки не отметили изменений течения мигрени на данной терапии. В одном случае для достижения желаемого результата потребовалось проведение подкожной инъекции препарата в дозировке 140 мг в месяц. За время активного наблюдения в течение 3-х месяцев терапии моноклональными антителами к рецептору CGRP у пациенток с МАМ отмечено более значительное изменение характеристик длительности и интенсивности головной боли вне перименструального окна, тогда как менструальные приступы часто оставались более резистентными. Тем не менее, учитывая сохранение менструальных приступов, пациентки отмечают значительное улучшение в виде снижения частоты приступов, их интенсивности и длительности.

## ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ социо-демографических и клинических характеристик МАМ выявляет целый ряд особенностей в сравнении с НММ. Так, при МАМ чаще регистрировались расторжения брачных отношений в сравнении с группой НММ, что, возможно, косвенным образом свидетельствует о выраженном негативном влиянии заболевания на качество жизни пациенток. Кроме того, в группе молодых пациенток при МАМ имелась тенденция к увеличению количества неработающих женщин. Также выявлено более выраженное влияние головной боли на качество жизни с помощью опросника НТ-6 в группе МАМ в сравнении с группой НММ.

Среди клинических особенностей определены достоверные отличия в длительности приступов мигрени, более высокой интенсивности и длительности перименструальных атак, увеличении общего количества триггеров, относительной резистентности не только к методам купирующей терапии, но и стандартной профилактической терапии при МАМ в сравнении с НММ, что даёт основание обсуждать наличие принципиально иного фактора в патогенезе данного подтипа ГБ (гормонального), циклически связанного с течением заболевания и значительно его ухудшающим.

Особенности провоцирующих факторов при МАМ. Осмофобия – гиперчувствительность к запахам во время приступа мигрени. Уже в течение длительного времени замечено, что осмофобия часто сопровождает приступы мигрени без ауры. По данным недавнего проспективного исследования А. Terrin et al 45,7% приступов мигрени без ауры у пациентов ассоциированы с осмофобией, авторы спрогнозировали увеличение диагностической чувствительности критериев мигрени МКГБ-3 на 9% при включении в них симптома осмофобии. Несмотря на актуальность данного вопроса, уже длительное время он остаётся нерешённым [174]. Например, в

исследовании Y. Wang и соавт. осмофобия при мигрени встречалась в 62,2%, при ГБН - 14,5% (n = 2883), даже при этом включение осмофобии в критерии мигрени при их валидизации способно увеличить чувствительность критериев в азиатской популяции, где реже встречается фотофобия [192]. В исследовании M. A. Chalmer и соавт. (n=1934) указывается, что при трудностях дифференциального диагноза между мигренью без ауры и ГБН допустимо полагаться на симптом осмофобии [53].

При изучении головной боли, триггером которой являются запахи (253 – пациенты с мигренью, 47 – ГБН), оказалось, что для данных случаев характерны следующие особенности: более высокая интенсивность, (OR: 3.47; 95% CI: 1.64, 7.35; P = .001) и длительность головной боли (OR: 3.28; 95% CI: 1.37, 7.86; P = .001), рвота (OR: 2.37; 95% CI: 1.19, 4.74; P = .014), и фонофобия (OR: 2.40; 95% CI: 1.08, 5.32; P = .031) [34]. Результаты популяционного исследования в Турции показывают, что предикторами персистирования мигрени являются осмофобия, пульсирующая и интенсивная головная боль и тошнота [130].

Таким образом, наличие осмофобии связано с более тяжелыми приступами мигрени, которые при МАМ довольно часто отмечаются во время перименструального окна. Причём длительная ассоциация с менструацией достоверно связана с осмофобией по нашим данным, скорее всего, вследствие длительного анамнеза персистирования более тяжелых приступов мигрени. Повышенная чувствительность к сенсорным стимулам в данном случае, возможно, связана с особенностями функционирования гипоталамуса и, соответственно, гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, что отличает пациенток с МАМ от пациенток с НММ.

При рассмотрении эмбриогенеза происхождения ГнРГ – нейронов связано с назальной плакодой, откуда данные клетки мигрируют через решетчатую пластину в головной мозг, используя аксоны обонятельных нейронов [147]. В исследованиях на животных показано влияние инъекций

половых гормонов на восприятие запахов (гиперэстрогения чаще усиливает функцию, а прогестерон – ослабляет). В связи с чем возможно предположить, что дизрегуляция ГнРГ-нейронов при МАМ, скорее всего, ассоциирована с изменением порога перцепции ольфакторных нейронов.

Кроме того, по данным исследования Бельгийского общества, изучающего мигрень, отмечено, что у пациенток с субъективной МАМ чаще триггерами являются еда и напитки [45] в сравнении с НММ. При наличии осмофобии довольно вероятно, что запах, продукты питания со специфическим запахом или воздух в непроветриваемом помещении могут чаще являться провоцирующими факторами при мигрени.

Связь ольфакторной системы с нарушениями сна изучена достаточно хорошо, описано влияние определённых запахов на длительность сна, влияние депривации сна на пищевое поведение, связь изменения обоняния и определённых заболеваний [140], а также связь центральной сенситизации с нарушениями сна [141]. Учитывая наличие более выраженной гипоталамической дисфункции при МАМ и тесную регуляторную связь между влиянием гормонов репродуктивной системы на синтез мелатонина [74], функционирование ольфакторной системы, представляется возможным характерное сочетание данных триггеров в виде нарушения сна, путешествий (имеется в виду пересечения во время поездки часовых поясов) и запахов.

Интересно, что препараты, используемые для лечения мигрени, практически не имеют значимого эффекта на осмофобию. Замечен положительный эффект противосудорожного препарата фенитоин на симптомы осмофобии, гиперосмии и синдрома укачивания. Особенно примечателен клинический случай с успешным применением фенитоина (100 мг в день) в качестве профилактической терапии мигрени при выраженной осмофобии [163].

Проанализированы различия между группами МАМ и НММ по сопутствующим и коморбидным заболеваниям, выявлены особенности их

распределения среди данных групп в виде увеличения распространённости МИГБ и гормонально-ассоциированной гинекологической патологии в группе МАМ по сравнению с НММ, но при этом общая соматическая коморбидность в группах достоверно не отличалась. В исследовании д.м.н., профессора Г. Р. Табеевой при изучении эпизодической МАМ впервые предположено увеличение распространённости эндометриоза и миомы матки в сравнении с НММ.

Проведён анализ особенностей менструальной функции и гинекологической патологии при МАМ в сравнении с НММ. При МАМ чаще менструальный цикл менее 28 дней, нарушена его регулярность, более длительное (более 6 дней) и обильное менструальное кровотечение в сравнении с НММ. Эстроген-ассоциированная патология (эндометриоз/аденомиоз, миома матки, полип эндометрия) чаще присутствовала среди пациенток с МАМ в сравнении с НММ. Кластер таких гормонально-зависимых заболеваний, как эндометриоз/аденомиоз, миома, полип эндометрия, дисфункция яичников, ПМС имел наиболее высокую частоту встречаемости в группе пациенток с МАМ среди других комбинаций гинекологической патологии. Причём при исключении пациенток старше 40 лет сохраняется ассоциация с менструальным циклом менее 28 дней, более длительными и обильными менструальными кровотечениями, с данным кластером гинекологических заболеваний при МАМ, в то время как рассмотрение отдельных нозологических единиц гинекологической патологии не выявляет достоверную связь с МАМ. Тем не менее, длительная менструальная ассоциация приступов мигрени (более полугода) имеет связь с наличием гинекологической патологии, а также имеет самую высокую степень увеличения распространённости кластера гормонально-зависимой гинекологической патологии (эндометриоз/аденомиоз, миома, полип эндометрия, дисфункция яичников, ПМС) [13].

Для понимания причин выявленных особенностей коморбидности и

менструальной функции при МАМ необходимо проанализировать гормонально-ассоциированную гинекологическую патологию, которая регистрировалась дополнительно.

Аденомиоз характеризуется наличием эктопии железистого эпителия и стромы в миометрии («внутренний» эндометриоз). В общей популяции 20,9% пациенток имеют УЗИ-признаки аденомиоза, в то время как по данным гистологического исследования после гистерэктомии распространённость аденомиоза варьирует от 10 до 35%. Обычно женщины с аденомиозом отмечают АМК, дисменорею, диспареунию или бесплодие, но треть из них асимптомны [183]. У некоторых пациенток с аденомиозом часто выявляется сопутствующий эндометриоз и миома матки. При эндометриозе, например, до 80% увеличивается распространённость сопутствующего аденомиоза ввиду общих механизмов патогенеза. Результаты исследования, включающего женщин с показаниями к гистерэктомии, показали, что при коморбидности миомы и аденомиоза пациентки чаще испытывают дисменорею, диспареунию и тазовую боль [79, 172].

Диагноз «миома матки» имеют до 44% женщин репродуктивного возраста, и у 77% из них заболевание протекает бессимптомно. Миома - наиболее распространенная опухоль матки (особенно среди женщин 20-40 лет), которая начинает свой рост с моноклональной пролиферации одной гладкомышечной клетки. Точные механизмы данной трансформации пока неизвестны, но показано участие стероидных гормонов, генетических и эпигенетических, ростовых факторов и цитокинов. Существенными в патогенезе являются влияния aberrантных механизмов функционирования эстрогеновых рецепторов и их сигнальных путей на рост миомы при локальном увеличении эстрогена и эстрогеновых альфа-рецепторов в матке. В последнее время подтверждаются данные об участии в патогенезе механизмов, связанных с влиянием прогестерона. Симптомы при увеличении роста миомы включают синдром тазовой боли, дисменорею, меноррагию,

бесплодие, невынашивание беременности [47, 131].

Полипы эндометрия представляют собой локальное разрастание железистого эпителия и стромы. Распространённость полипов эндометрия точно неизвестна, но Dreisler и соавт. отмечают, что 82% женщин с гистологически верифицированным полипом эндометрия асимптомны. На данный момент предполагается, что ведущая роль в патогенезе также принадлежит эстроген-зависимым механизмам: показано увеличение концентрации эстрогеновых рецепторов (в основном альфа-ER) в ткани полипа по сравнению с нормальным эндометрием; также отмечается сопутствующее увеличение экспрессии прогестероновых рецепторов А и В [75].

Таким образом, можно сделать вывод о частом присутствии при МАМ гинекологической патологии, связанной как с эстрогеном, так и с прогестероном. Особенно сочетание данных заболеваний соответствует более длительному анамнезу МАМ. Учитывая современные представления о патогенезе МАМ, касающиеся гормональной дисфункции, связанной с эстрогеном и метаболитами прогестерона, данное исследование впервые обнаруживает проявления гормональной дисфункции в виде особенностей коморбидности МАМ.

По-видимому, особую роль играет длительность менструальной ассоциации приступов, наследственная отягощённость по ММ, особенности менструальной функции и гинекологической патологии при сборе анамнеза и прогнозе эффективности стандартных методов терапии.

Назначение гормональной терапии. Показан спектр назначаемых гормональных препаратов пациенткам с мигренью (с лечебным эффектом на гинекологическое заболевание или с целью контрацепции), их влияние на течение мигрени. В целом, чаще отмечалось ухудшение течения мигрени при использовании КОК, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола. Особенностью МАМ в данном случае являлось ухудшение течения мигрени в анамнезе при

назначении стандартной гормональной терапии, редкое назначение гормональных препаратов в режимах, учитывающих патогенез МАМ [11].

Таким образом, «за» использование гормональной терапии у пациентов с менструальной мигренью могут считаться следующие факторы: 1) исследования подтверждают главную роль снижения уровня эстрогена в провоцировании менструальных приступов мигрени; 2) при наличии менструальной экзацербации приступов стандартная терапия бывает недостаточно эффективной; 3) менструальная мигрень в основном является мигренью без ауры, при которой ниже сердечно-сосудистый риск по сравнению с пациентками, страдающими мигренью с аурой; 4) современное использование гормональных препаратов обеспечивает менее значительное увеличение сердечно-сосудистого риска во время их приёма, а также возможно использование препаратов, значительно не увеличивающих сердечно-сосудистый риск; 5) накопленный опыт применения гормональных контрацептивов свидетельствует в пользу уменьшения количества мигренозных атак при использовании индивидуального режима их дозирования.

«Против» использования гормональной терапии КОК при менструальной мигрени является повышение индивидуального сердечно-сосудистого риска. Поэтому у женщин, имеющих приступы МА или МБА (с сопутствующими курением, артериальной гипертензией, ожирением, диабетом, дислипидемией, тромбофилией (коагулограмма, протеин S, С, антитромбин 3, фактор Лейдена, антитела к кардиолипину), отягощённой наследственностью) существуют противопоказания для использования КОК, поэтому в данном случае при необходимости подбора ГК предпочтение отдают препаратам, содержащим только прогестаген. Кроме того, возможно учащение приступов во время приёма ГК при стандартных назначениях, и даже учащение атак во время инициации терапии (первые 3 месяца) при индивидуальном режиме дозирования ГК.

При оценке профилактического лечения в течение 6 месяцев установлен более выраженный положительный эффект терапии при НММ в отличие от группы пациенток с МАМ. На фоне профилактического лечения отчётливее проявляется связь приступов мигрени с менструацией. В группе МАМ чаще использовалась терапия, сопряжённая с лечением медикаментозно-ассоциированной головной боли. Установлено, что пациентки с МАМ после проведения курса профилактической терапии чаще соглашались на терапию новыми препаратами моноклональных антител к CGRP ввиду недостаточной эффективности предыдущих методов.

Эффективность новой терапии моноклональными антителами к рецептору CGRP/ к молекуле CGRP. При исследовании группы относительно резистентных к стандартным видам терапии пациенток с частыми приступами мигрени (по критериям соответствующей МАМ) оказалось, что многие из них имеют длительный анамнез менструальной ассоциации приступов мигрени и наследственную отягощённость по МАМ по материнской линии. Отчётливый положительный эффект в данном случае после 1-й и 2-й инъекции в большей степени соответствует подавлению неменструальных приступов. Более наглядны на фоне новой терапии становятся такие характеристики менструальных приступов, как более высокая интенсивность, тогда как длительность и резистентность данных атак выражены значительно слабее. Кроме того, относительная резистентность менструальных приступов мигрени имеет тенденцию к персистированию даже на фоне данных препаратов, в то время как в другое время менструального цикла приступы при МАМ чаще поддаются терапевтическому воздействию. В целом, желание продолжить терапию высказали практически все пациентки, но в реальных условиях продолжить терапию смогли только 58,3% пациенток [14].

## ВЫВОДЫ

1. Приступы МАМ более продолжительные, интенсивные, имеют большее количество провоцирующих факторов, частый сопутствующий симптом в виде осмофобии в сравнении с НММ.

2. Выявлены особенности менструального цикла в виде его длительности менее 28 дней, длительности менструации более 6 дней, более обильных менструаций, также показано преобладание эстроген- и прогестерон-ассоциированной патологии (эндометриоз, миома матки, полип эндометрия, дисфункция яичников, ПМС) во всех исследуемых группах (при МАМ в общей выборке, при длительном анамнезе МАМ, при МАМ у молодых пациенток). Отмечен потенцирующий эффект на длительность менструальной ассоциации приступов нескольких гормонально-ассоциированных заболеваний у одного пациента (эндометриоз, миома матки, ПМС). Следует предположить, что наличие МАМ является маркёром гормональной дисфункции, которая способна проявиться в виде особенностей менструального цикла и/или гормонально-ассоциированной гинекологической патологии.

3. Несмотря на тенденцию к ухудшению течения МАМ в сравнении с НММ на фоне гормональных контрацептивов (чаще на фоне КОК, содержащих 30 и более мкг этинилэстрадиола), отмечается благоприятный эффект данной терапии при длительном её использовании.

4. Наблюдается более резистентное к стандартной терапии течение мигрени при менструальной ассоциации приступов в сравнении с НММ.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано во время осмотра ориентироваться на наследственный анамнез МАМ, анамнез ассоциации приступов с менструацией, её длительность, наличие осмофобии во время приступа мигрени, проведённые курсы профилактической терапии и их эффективность, результаты дневников головной боли и менструации (2-3 месяца при редких приступах; 6 месяцев – при частых приступах, используя методы профилактической терапии).

2. При наличии гинекологической патологии или особенностей менструальной функции (особенно сочетании ПМС, эндометриоза/аденомиоза, миомы матки), резистентности к проводимой терапии, требуется консультация гинеколога с рассмотрением возможности назначения гормональных препаратов, используемых при ведении пациенток с МАМ. Необходимо внедрение дополнительных рекомендаций в существующие стандарты лечения (например, использование КОК с содержанием этинилэстрадиола менее 30 мкг, режим укороченного безгормонального интервала, методы терапии, направленные на плавное снижение перименструального уровня эстрогена или длительного монофазного режима дозирования, использование ГК без эстрогена при наличии сердечно-сосудистого риска).

3. Рекомендуется оценить эффект стандартной профилактической терапии через 3-4 месяца и перевести пациенток с частыми резистентными приступами на новую терапию моноклональными антителами к рецептору CGRP/ к молекуле CGRP.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- AMPP (American Migraine Prevalence and Prevention study) – Американское исследование распространённости и профилактики мигрени
- CaMEO (The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes Study) – исследование эпидемиологии и течения хронической мигрени
- CGRP – calcitonin gene related peptide – кальцитонин-ген-родственный пептид
- ESR1 – рецептор к эстрогену 1 типа
- HART – headache and assessment of response to treatment - шкала ответа на лечение головной боли
- НИТ-6 – headache impact test – тест для оценки влияния головной боли на жизнь
- IFN- $\gamma$  - интерферон-гамма
- IHS – International Headache Society – Международное общество по изучению головной боли
- Sepranolone - 3 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-one – торговое название нейростероида – изоаллопрегнанолона.
- АМК – аномальное маточное кровотечение
- ВАШ – визуальная аналоговая шкала
- ГБН – головная боль напряжения
- ГК – гормональные контрацептивы
- ГнРГ – гонадотропин-релизинг- гормон
- ИММ – истинная менструальная мигрень
- КГК – комбинированные гормональные контрацептивы
- Классификация PALM-COEIN – международная классификация причин аномального маточного кровотечения
- КОК – комбинированные оральные контрацептивы
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- МИГБ – медикаментозно-индуцированная головная боль
- ЛТ – личностная тревожность

МА – мигрень с аурой

МАМ – менструально-ассоциированная мигрень

МБА – мигрень без ауры

МКГБ – международная классификация головных болей

ММ – менструальная мигрень

МРТ – магнитно-резонансная томография

НММ – неменструальная мигрень

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОК – оральные контрацептивы

ПМДР – предменструальное дисфорическое расстройство

ПМС – предменструальный синдром

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

СТ – ситуативная тревожность

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХМ – хроническая мигрень

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алехина, А. Г. Генитальный эндометриоз и репродуктивное здоровье женщины / А.Г. Алехина, Ю.А. Петров, А.Е. Блесманович // Главврач Юга России. – 2019. – Т. 4, № 68. – С. 18-21.
2. Амелин, А. В. Пятилетний опыт применения нового класса препаратов для таргетной профилактической терапии мигрени / А.В. Амелин, А.Ю. Соколов, Ю.С. Ваганова // Российский неврологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 4-14.
3. Артеменко, А. Р. Препарат моноклональных антител эренумаб в профилактике мигрени: обзор новых данных / А.Р. Артеменко, А.М. Плиева, Д.А. Шмидт // Российский неврологический журнал. – 2021. – Т. 26, №. 2. – С. 11-16.
4. Громова, С.А., Табеева Г.Р. Менструальная мигрень: эпидемиология, патогенез, диагностика, клинические особенности / С.А. Громова, Г.Р. Табеева // Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика. - 2010. - Т. 2, № 2. – С. 11-19.
5. Димитрова, В.И. Коррекция железodefицитных состояний у гинекологических больных / В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова, Д.А. Димитрова // РМЖ Мать и дитя. – 2011. – Т. 19, № 20. – С. 1282-1284.
6. Екушева, Е.В. Мигрень в клинической практике невролога: тернистый путь к рациональной терапии пациентов / Е.В. Екушева, Е.Г. Филатова // Consilium medicum. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 128-135.
7. Екушева, Е.В. Влияние коморбидных заболеваний на течение мигрени и подходы к терапии / Е.В. Екушева, Е.Г. Филатова, А.Ю. Алексеева // РМЖ. – 2017. – Т. 25, №. 24. – С. 1790-1795.
8. Екушева, Е. В. Гормональные контрацептивы и риск ишемического инсульта у женщин с мигренью: новый международный консенсус / Е.В. Екушева, М.И. Карпова, В. В. Осипова // Неврология, нейропсихиатрия,

психосоматика. – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 11-15.

9. Ильясов, Р.Р. Роль половых гормонов в восприятии боли / Р.Р. Ильясов, С.Ю. Калиниченко, А.Б. Данилов // Украинский журнал боли. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 17-20.
10. Карпова, М.И. Мигрень у женщин: клинические и терапевтические аспекты / М.И. Карпова, А.А. Заряда, В.Ф. Долгушина // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 3. – С. 98-107.
11. Кирьянова, Е.А. Результаты лечения мигрени в зависимости от менструальной ассоциации / Е.А. Кирьянова, Н.А. Ковальчук, Г.Р. Табеева // Медицинский совет. - 2021. – № 12. – С. 426–432.
12. Кирьянова, Е.А., Табеева, Г.Р. Особенности коморбидности менструально-ассоциированной мигрени / Е.А. Кирьянова, Г.Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. - Т. 12, № 1. – С. 76–80.
13. Кирьянова, Е.А. Особенности менструального цикла и гинекологической патологии при менструальноассоциированной мигрени / Е.А. Кирьянова, Г.Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 12–17.
14. Ковальчук, Н.А. Приверженность терапии пациентов с мигренью (по данным интернет-опроса) / Н.А. Ковальчук, Е.А. Кирьянова, Г.Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 4. - С. 81–87.
15. Кузнецова, И. В. Место прогестагенных оральных контрацептивов в гинекологической практике / И.В. Кузнецова // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1, №. 1. – С. 19-26.
16. Латышева, Н.В. Коморбидные заболевания у пациентов с хронической мигренью: дис. д-ра мед. наук: 14.01.11 / Латышева Нина Владимировна. – М., 2020 – 260 с.
17. Ледина, А.В. Предменструальный синдром: распространенность и

- основные проявления (результаты эпидемиологического исследования) / А.В. Ледина, В.Н. Прилепская, В.Г. Акимкин // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2014. – Т. 75, № 2. – С. 66-71.
18. Олина, А. А. Головная боль как критерий выбора гормональной контрацепции / А.А. Олина, Т.А. Метелева, Т.П. Шевлюкова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 34-40.
19. Осипова, В.В. Мигрень: клинико-психологический анализ, качество жизни, коморбидность, терапевтические подходы: дис. д-ра мед. наук: 14.00.13 / Осипова Вера Валентиновна. – М., 2003. – 252 с.
20. Пустотина, О.А. Эстроген-ассоциированная мигрень и гормональная контрацепция / О.А. Пустотина // Акушерство и гинекология: Новости Мнения Обучения. – 2017. – Т. 3, № 17. – С. 144-150.
21. Рачин, А.П. Инсульт и мигрень: две стороны одной медали / А.П. Рачин, Б.С. Селиванов, М.В. Мартынова // Актуальные вопросы медицинской деятельности. – 2019. – С. 7-11.
22. Романенкова, Ю.С. Влияние комбинированных оральных контрацептивов на женщин с мигренью / Ю.С. Романенкова, Т.И. Кузьминова, М.И. Кызымко // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 86-92.
23. Садоха, К.А. Мигрень: некоторые возрастные, гендерные и патогенетические аспекты, проблема коморбидности (обзор литературы и клиническое наблюдение) / К.А. Садоха, О.В. Кистень, В.В. Евстигнеев // Международный неврологический журнал. – 2017. – Т. 89, № 3. – С. 118-123.
24. Табеева, Г.Р. Цереброваскулярные расстройства, ассоциированные с мигренью / Г.Р. Табеева // Медицинский совет. – 2017. – № 10. – С. 32-35.
25. Табеева, Г.Р. Менструальная мигрень / Г.Р. Табеева // Российский медицинский журнал. - 2008. - Т. 16, № 4. – С. 195-199.
26. Табеева, Г.Р. Современная концепция патофизиологии и новые мишени терапии мигрени / Г.Р. Табеева, З. Кацарава // Неврология, нейропсихиатрия,

- психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 143-152.
27. Табеева, Г. Р., Амелин, А. В., Ахмадеева, Л. Р. и др. Пути оптимизации ведения пациентов с мигренью в России (резолуция совета экспертов) // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 6. – С. 124-128.
28. Табеева, Г.Р., Кирьянова, Е.А. Практический подход к диагностике рецидивирующих головных болей и возможности применения нестероидных противовоспалительных препаратов // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23. - № 2. – С. 148–153.
29. Унанян, А.Л. Дисменорея, эндометриоз, аденомиоз: клинико-патогенетические взаимоотношения / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, А.Д. Никонец // Гинекология. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 9–15.
30. Филатова, Е.Г. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов / Е.Г. Филатова, В.В. Осипова, Г.Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 4-14.
31. Чернуха, Г.Е. Аномальные маточные кровотечения: ставим диагноз и выбираем лечение / Г.Е. Чернуха, Л.М. Ильина, И.А. Иванов // Гинекология. - 2018. - №4. – С. 4-8.
32. Abreu-Sánchez, A., Parra-Fernández, M. L., Onieva-Zafra, M. D. et al. Type of dysmenorrhea, menstrual characteristics and symptoms in nursing students in southern Spain // In Healthcare. – 2020. – Vol. 8, N 3. – P. 302.
33. Aegidius, K.L., Zwart, J.-A., Hagen, K. et al. Increased headache prevalence in female adolescents and adult women with early menarche (The Head-HUNT Studies) // European journal of neurology. – 2011. -Vol. 18, N 2. – P. 321-328.
34. Albanês Oliveira Bernardo, A., Lys Medeiros, F., Sampaio Rocha-Filho, P. A. Osmophobia and Odor-Triggered Headaches in Children and Adolescents: Prevalence, Associated Factors, and Importance in the Diagnosis of Migraine // Headache: The Journal of Head and Face Pain. – 2020. – Vol. 60, N 5. – P. 954-966

35. Albay, V.B., Tütüncü M. Evaluation of the Relationship Between Thyroid Dysfunction and Menstrual Migraine in Adult Females // *Medical Bulletin of Haseki*. – 2020. – Vol. 58, N 1. – P. 1.
36. Allais, G., Bussone, G., Tullo, V. et al. Frovatriptan 2·5 mg plus dexketoprofen (25 mg or 37·5 mg) in menstrually related migraine. Subanalysis from a double-blind, randomized trial // *Cephalalgia*. – 2015. – Vol. 35, N 1. – P. 45–50.
37. Allais, G., Sanchez del Rio, M., Diener, H.C. et al. Perimenstrual migraines and their response to preventive therapy with topiramate // *Cephalalgia*. – 2011. – Vol. 31, N 2. – P. 152–160.
38. Allais, G., Tullo, V., Benedetto, C. et al. Efficacy of frovatriptan in the acute treatment of menstrually related migraine: analysis of a double-blind, randomized, multicenter, Italian, comparative study versus zolmitriptan // *Neurol Sci*. – 2011. – Vol. 32. – P. S99–104.
39. An, X., Fang, J., Lin, Q. et al. New evidence for involvement of ESR1 gene in susceptibility to Chinese migraine *Journal of neurology*. – 2017. – Vol. 264, N 1. – P. 81-87.
40. Antonova, M., Wienecke, T., Olesen J. et al. Prostaglandin E(2) induces immediate migraine-like attack in migraine patients without aura // *Cephalalgia*. – 2012. – Vol. 32, N 11. – P. 822–833.
41. Arumugam, M., Parthasarathy, V. Increased incidence of migraine in women correlates with obstetrics and gynaecological surgical procedures // *International Journal of Surgery*. – 2015. – Vol. 22. – P. 105-109.
42. Ayzenberg, I., Katsarava, Z., Sborowski, A. J. et al. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured healthcare for headache is urgently needed // *European journal of neurology*. – 2014. – Vol. 21, N 5. – P. 758-765.

43. Barra, M., Dahl, F.A., MacGregor E.A. et al. Identifying menstrual migraine—improving the diagnostic criteria using a statistical method // *The journal of headache and pain.* – 2019. – Vol. 20, N 1. – P. 1-12.
44. Bartolini, M., Giamberardino, M.A., Lisotto, C. et al. Frovatriptan versus almotriptan for acute treatment of menstrual migraine: analysis of a double-blind, randomized, cross-over, multicenter, Italian, comparative study // *J Headache Pain.* – 2012. – Vol. 13, N 5. – P. 401–406.
45. Bergh, V. V. D., Amery, W. K., Waelkens, J. Trigger factors in migraine: a study conducted by the Belgian Migraine Society // *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* – 1987. – Vol. 27, N 4. – P. 191-196.
46. Bixo, M., Ekberg, K., Poromaa, I.S. et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with the GABAA receptor modulating steroid antagonist Sepranolone (UC1010)-A randomized controlled trial // *Psychoneuroendocrinology.* – 2017. – Vol. 80. – P. 46-55.
47. Borahay, M.A., Asoglu, M.R., Mas, A. et al. Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications // *Reprod Sci.* – 2017. – Vol. 24, N 9. – P. 1235-1244.
48. Brandes, J. L. Migraine in women // *Continuum: Lifelong Learn Neurol.* – 2012. – Vol. 18. – P. 835–852.
49. Buse, D.C., Fanning, K.M., Reed, M.L. et al. Life With Migraine, Effect on Relationships, Career and Finances, and Overall Health and Well-Being: Results of the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study (S59. 002) // *Headache.* – 2019. – Vol. 59, N 8. – P. 1286-1299.
50. Buse, D.C., Manack, A.N., Fanning, K.M et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study // *Headache.* – 2012. – Vol. 52, N 10. – P. 1456–1470.

51. Cady, R.K., Diamond, M.L., Diamond, M.P. et al. Sumatriptan-naproxen sodium for menstrual migraine and dysmenorrhea: satisfaction, productivity, and functional disability outcomes // *Headache*. – 2011. – Vol. 51, N 5. – P. 664–673.
52. Calhoun, A., Ford, S., Pruitt, A. The impact of extended-cycle vaginal ring contraception on migraine aura: a retrospective case series // *Headache*. – 2012. – Vol. 52, N 8. – P. 1246–1253.
53. Chalmer, M. A., Hansen, T. F., Olesen, J. Nosographic analysis of osmophobia and field testing of diagnostic criteria including osmophobia // *Cephalalgia*. – 2019. – Vol. 39, N 1. – P. 38-43.
54. Champaloux, S.W., Tepper, N.K., Monsour, M. et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke // *Am J Obstet Gynecol*. – 2017. – Vol. 216. - P. 489.e1–489.e7.
55. Chowdhury, R., Kane, S. V. Inflammatory Bowel Disease: Fertility, Menses, and Contraception. *Gastrointestinal and Liver Disorders in Women's Health*. - Springer, Cham. - 2019. – P. 187-203.
56. Clayton, J.A. Studying both sexes: a guiding principle for biomedicine // *FASEB Journal*. – 2016. – N 30. – P. 519–524.
57. Clayton, J.A., Collins, F.S. Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies // *Nature*. – 2014. – Vol. 509, N 7500. – P. 282–283.
58. Coffee, A.L., Sulak, P.J., Hill, A.J. et al. Extended cycle combined oral contraceptives and prophylactic frovatriptan during the hormone-free interval in women with menstrual-related migraines // *J Women's Health (Larchmt)*. – 2014. – Vol. 23, N 4. – P. 310–317.
59. Collaborative group for the study of stroke in young women. Oral contraceptives and stroke in young women. Associated risk factors / *JAMA*. – 1975. – Vol. 231, N 7. – P. 718–722.

60. Coşkun, S., Yücel, Y., Çim, A. et al. Contribution of polymorphisms in ESR1, ESR2, FSHR, CYP19A1, SHBG and NRIP1 genes to migraine susceptibility in Turkish population // *Journal of genetics*. – 2016. – Vol. 95, N 1. – P. 131-140.
61. Couturier, E.G., Bomhof, M.A., Neven, A.K. et al. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment // *Cephalalgia*. – 2003. – Vol. 23. – P. 302–308.
62. Crawford, M.J., Lehman, L., Slater, S. et al. Menstrual migraine in adolescents // *Headache*. – 2009. - Vol. 49. – P. 341–347.
63. Cupini, L.M., Matteis, M., Troisi, E. et al. Sex-hormone-related events in migrainous females A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura // *Cephalalgia*. - 1995. – Vol. 15. – P. 140–144.
64. Cutrer, F.M., Moskowitz, M.A. The actions of valproate and neurosteroids in a model of trigeminal pain // *Headache*. – 1996. – Vol. 36, N 10. – P. 579–585.
65. Dalton, K. Migraine and oral contraceptives / *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. -1976. – Vol. 15, N 4. – P. 247-251.
66. Danska, J.S. Sex matters for mechanism // *Science Translational Medicine*. – 2014. - Vol. 6, N 258. – P. 258fs40.
67. De Leo, V., Scolaro, V., Musacchio, M.C. et al. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura // *Fertil Steril*. – 2011. – Vol. 96, N 4. - P. 917–920.
68. DeLignieres, B., Vincens, M., Mauvais-Jarvis, P. et al. Prevention of menstrual migraine by percutaneous estradiol // *Br Med J*. – 1986. – Vol. 293. – P. 1540.

69. Dennerstein, L., Morse, C., Burrows, G. et al. Menstrual migraine: a double blind trial of percutaneous estradiol // *Gynecol Endocrinol.* – 1988. – Vol. 2. – P. 113–120.
70. Desai, M. K., Brinton, R.D. Autoimmune disease in women: endocrine transition and risk across the lifespan // *Frontiers in endocrinology.* – 2019. – Vol. 10, N 265. – P. 1-19.
71. Diamond, M.L., Cady, R.K., Mao, L. et al. Characteristics of migraine attacks and responses to almotriptan treatment: a comparison of menstrually related and nonmenstrually related migraines // *Headache.* – 2008. – Vol. 48. – P. 248–258.
72. Dinger, J., Do Minh, T., Heinemann, K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives // *Contraception.* – 2016. – Vol. 94, N 4. – P. 328–339.
73. Donnez, J., Dolmans, M. M. Endometriosis and Medical Therapy: From Progestogens to Progesterone Resistance to GnRH Antagonists: A Review // *Journal of Clinical Medicine.* – 2021. – Vol. 10, N 5. – P. 1085.
74. Doty, R. L., Cameron, E. L. Sex differences and reproductive hormone influences on human odor perception // *Physiology & behavior.* – 2009. – Vol. 97, N 2. – P. 213-228.
75. Dreisler, E., Stampe Sorensen, S., Ibsen, P.H. et al. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 33, N 1. – P. 102-108.
76. Dzoljic, E., Sipetic, S., Vlajinac H. et al. Prevalence of menstrually related migraine and nonmigraine primary headache in female students of Belgrade University // *Headache.* – 2002. – Vol. 42, N 3. – P. 185–193.
77. Eid, R.C., Palumbo, M.L., Cahill, K.N. Perimenstrual Asthma in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* – 2020. – Vol. 8. – N 2. – P. 573-578.

78. Eikermann-Haerter, K., Kudo, C., Moskowitz M.A. Cortical spreading depression and estrogen // *Headache*. - 2007. – Vol. 47. - P. S79–85.
79. Eisenberg, V.H., Arbib, N., Schiff, E. et al. Sonographic Signs of Adenomyosis Are Prevalent in Women Undergoing Surgery for Endometriosis and May Suggest a Higher Risk of Infertility // *Biomed Res Int*. – 2017. – Vol. 2017, N 8967803. – P. 1-9.
80. Fakhraee, S., Hesami, O., Soroureddin, Z. Menstrual Disorders and its Association with Migraine // *Journal of Clinical & Diagnostic Research*. – 2020. – Vol. 14, N 2. – P. 10-14.
81. Ferrero, S., Pretta, S., Bertoldi, S., Anserini, P. et al. Increased frequency of migraine among women with endometriosis // *Human reproduction*. – 2004. – Vol. 19, N 12. – P. 2927-2932.
82. Fraser, I.S., Critchley, H.O., Broder, M. et al. The FIGO recommendations on terminologies and denitions for normal and abnormal uterine bleeding // *Semin Reprod Med*. – 2011. – Vol. 29, N 5. – P. 383–390.
83. Fruzzetti, F., Cagnacci, A. Venous thrombosis and hormonal contraception: what’s new with estradiol-based hormonal contraceptives // *Open access journal of contraception*. – 2018. – Vol. 9. – P. 75-79.
84. Geller, S.E., Koch, A.R., Roesch, P. The more things change, the more they stay the same: a study to evaluate compliance with inclusion and assessment of women and minorities in randomized controlled trials // *Academic Medicine*. – 2018. – Vol. 93, N 4. – P. 630–635.
85. Gonzalez, S.L., Meyer, L., Raggio M.C. et al. Allopregnanolone and progesterone in experimental neuropathic pain: former and new insights with a translational perspective // *Cell Mol Neurobiol*. – 2019. – Vol. 39. – P. 523–537.

86. Goodman, W. A., Erkkila, I. P., Pizarro, T.T. Sex matters: impact on pathogenesis, presentation and treatment of inflammatory bowel disease // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2020. – Vol.17, N 12. – P. 740-754.
87. Granella, F., Sances, G., Pucci E. et al. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study // *Cephalalgia*. – 2000. – Vol. 20, N 8. – P. 701–07.
88. Hagler, S., O'Brien, H., Kabbouche, M. et al. Menstrual-Related Migraine in Adolescents: What's the Difference? // *Headache*. - 2016. – Vol. 56, N s1. – P.15. 004.
89. Headache Classification Committee of the International Headache Society. HIS The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. – 2018. – Vol. 38. – P. 1-110.
90. Hershey, A., Horn, P., Kabbouche, M. et al. Genomic expression patterns in menstrual-related migraine in adolescents *Headache // The Journal of Head and Face Pain*. – 2012. – Vol. 52, N 1. – P. 68-79.
91. Hoyt, L. T., Falconi, A.M. Puberty and perimenopause: reproductive transitions and their implications for women's health // *Social science & medicine*. – 2015. – Vol. 132. – P. 103-112.
92. Hu, Y., Guan, X., Fan, L. et al. Triptans in prevention of menstrual migraine: a systematic review with meta-analysis // *J Headache Pain*. – 2013. – Vol. 14, N 7. – P. 1-9.
93. Ibrahimi, K., Couturier, E.G., MaassenVanDenBrink, A. Migraine and perimenopause // *Maturitas*. – 2014. – Vol. 78, N 4. – P. 277-280.
94. Irimia, P., Garrido-Cumbrera, M., Santos-Lasaosa, S. et al. Impact of monthly headache days on anxiety, depression and disability in migraine patients: results from the Spanish Atlas // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, N 1. – P. 1-9.

95. Jenabi, E., Khazaei, S. Endometriosis and migraine headache risk: a meta-analysis // *Women & health*. -2020. – Vol. 60, N 8. – P. 939-945.
96. Karli, N., Baykan, B., Ertas M. et al. Impact of sex hormonal changes on tension-type headache and migraine: a cross-sectional populationbased survey in 2600 women // *J Headache Pain*. – 2012. –Vol. 13, N 7. - P. 557–565.
97. Katsarava, Z., Dzadnidze, A., Kukava M. et al. Primary headache disorders in the Republic of Georgia: prevalence and risk factors // *Neurology*. – 2009. – Vol. 73, N 21. – P. 1796-1803.
98. Klein, S.L., Schiebinger, L., Stefanick, M.L. et al. Opinion: sex inclusion in basic research drives discovery // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2015. - N 112. – P. 5257–5258.
99. Labastida-Ramirez, A., Rubio-Beltran, E., Villalon C.M. et al. Gender aspects of CGRP in migraine // *Cephalalgia*. – 2019. – Vol. 39, N 3. – P. 435–444.
100. LaGuardia, K.D., Fisher, A.C., Bainbridge, J.D. et al. Suppression of estrogen-withdrawal headache with extended transdermal contraception // *Fertil Steril*. – 2005. – Vol. 83. – P. 1875–1877.
101. Li, L., Liu, R., Dong, Z. et al. Impact of ESR1 Gene Polymorphisms on Migraine Susceptibility: A Meta-Analysis // *Medicine*. – 2015. – Vol. 94, N 35. – P. 976.
102. Li, W., Diao, X., Chen, C. et al. Changes in hormones of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in migraine patients // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2018. – Vol. 50. – P. 165-171.
103. Lichten, E.M., Lichten, J.B., Whitty A. et al. The confirmation of a biochemical marker for women’s hormonal migraine: the depo-estradiol challenge test // *Headache*. – 1996. Vol. 36, N 6. – P. 367–371.

104. Lidegaard, Ø. Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism: the influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease // *Br J Obstet Gynaecol.* – 1995. – Vol. 102, N 2. – P. 153–159.
105. Maassen van den Brink, A. *Gender and Migraine* / A. Maassen van den Brink, E.A. MacGregor (eds.). – 1st ed. - Switzerland: Springer, 2019. – 204 p.
106. MacClellan, L.R., Giles, W., Cole, J. et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study // *Stroke.* – 2007. – Vol. 38. – P. 2438–2445.
107. MacGregor, E. A. Migraine and the menopause // *British Menopause Society Journal.* – 2006. – Vol. 12, N 3. - P. 104-108.
108. MacGregor, E.A. Migraine management during menstruation and menopause // *Continuum: Lifelong Learning in Neurology.* – 2015. – Vol. 21, N 4. – P. 990-1003.
109. MacGregor, E.A. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura // *Lancet Neurol.* – 2004. – Vol. 3, N 6. – P. 354–361.
110. MacGregor, E.A. Perimenstrual headaches: unmet needs // *Curr Pain Headache Rep.* – 2008. – Vol. 12, N 6. – P. 468–474.
111. MacGregor, E.A., Frith, A., Ellis J. et al. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen // *Neurology.* – 2006. – Vol. 67, N 12. – P. 2154–2158.
112. MacGregor, E.A., Hackshaw, A. Prevention of migraine in the pill-free interval of combined oral contraceptives: a double-blind, placebo-controlled pilot study using natural oestrogen supplements // *J Fam Plann Reprod Health Care.* – 2002. – Vol. 28, N 1. – P. 27–31.
113. MacGregor, E.A., Victor, T. W., Hu X. et al. Characteristics of menstrual vs nonmenstrual migraine: A post hoc, within-woman analysis of the usual-care phase

- of a nonrandomized menstrual migraine clinical trial // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2010. – Vol. 50, N 4. – P. 528-538.
114. MacGregor, E.A., Victor, T.W., Hu, X. et al. Characteristics of menstrual vs nonmenstrual migraine: a post hoc, within-woman analysis of the usual-care phase of a nonrandomized menstrual migraine clinical trial // *Headache*. – 2010. – Vol. 50, N 4. – P. 528–538.
115. Machado, R., Pereira, A., Coelho G. et al. Epidemiological and clinical aspects of migraine in users of combined oral contraceptives // *Contraception*. – 2010. – Vol. 81, N 3. – P. 202–208.
116. Maitrot-Mantelet, L., Hugon-Rodin, J., Vatel, M. et al. Migraine in relation with endometriosis phenotypes: Results from a French case-control study // *Cephalalgia*. – 2020. – Vol. 40, N 6. – P. 606-613.
117. Mannix, L. K. Menstrual-related pain conditions: dysmenorrhea and migraine // *J Womens Health*. – 2008. – Vol. 17, N 5. – P. 879–891.
118. Marnach, M. L., Laughlin-Tommaso, S. K. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding. In *Mayo Clinic Proceedings* // Elsevier. – 2019. - Vol. 94, N 2. – P. 326-335.
119. Martin, V., Cady, R., Mauskop, A. et al. Efficacy of rizatriptan for menstrual migraine in an early intervention model: a prospective subgroup analysis of the rizatriptan TAME studies // *Headache*. – 2008. – Vol. 48. – P. 226–235.
120. Martin, V.T., Pavlovic, J., Fanning, K.M. et al. Perimenopause and menopause are associated with high frequency headache in women with migraine: results of the American migraine prevalence and prevention study // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2016. – Vol. 56, N 2. – P. 292-305.
121. Mattsson, P. Hormonal factors in migraine: a population-based study of women aged 40 to 74 years // *Headache*. – 2003. – Vol. 43, N 1. – P. 27–35.

122. Mauvais-Jarvis, F., Arnold, A.P., Reue, K.A. Guide for the design of pre-clinical studies on sex differences in metabolism // *Cell Metabolism*. – 2017. – Vol. 25, N 6. – P. 1216–1230.
123. McGinley, J.S., Wirth, R.J., Pavlovic, J.M. et al. Between and within-woman differences in the association between menstruation and migraine days // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2021. – Vol. 61, N 3. – P. 430-437.
124. Merki-Feld, G. S., Imthurn, B., Langner R. et al. Positive effects of the progestin desogestrel 75 mg on migraine frequency and use of acute medication are sustained over a treatment period of 180 days // *J Headache Pain*. – 2015. – Vol. 16. – P. 522.
125. Milhaud, D., Bogousslavsky, J., van Melle, G. et al. Ischemic stroke and active migraine // *Neurology*. -2001. – Vol. 57. – P. 1805–1811.
126. Mishell, D.R., Thorneycroft, I. H., Nakamura, R. M. et al. Serum estradiol in women ingesting combination oral contraceptive steroids // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1972. -Vol. 114, N 7. – P. 923–928.
127. Munakata, J., Hazard, E., Serrano D. et al. Economic burden of transformed migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2009. – Vol. 49, N 4. – P. 498-508.
128. Munro, M. G., Critchley, H. O., Fraser, I. S. et al. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2018. – Vol. 143, N 3. – C. 393-408.
129. Nappi, R.E., Terreno, E., Sances, G. et al. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with

- menstrually-related migraine (MRM) // *Contraception*. - 2013. – Vol. 88, N 3. – P. 369–375.
130. Nolte C.H. Sex and Gender Differences in Neurology / C.H. Nolte, P.U. Heuschmann, M. Endres (eds.). – London: Springer, 2012. – P. 169-182.
131. Oguz Akarsu, E., Baykan, B. et al. The persistence versus interchangeability of migraine and tension-type headaches in a 5-year population-based validated survey // *Cephalalgia*. – 2020. – Vol. 40, N 1. – P. 39-48.
132. Omar, M., Laknaur, A., Al-Hendy, A. et al. Myometrial progesterone hyper-responsiveness associated with increased risk of human uterine fibroids // *BMC Women's Health*. – 2019. – Vol. 19. – P. 92.
133. Ornello, R., Canonico, M., Merki-Feld, G. S. et al. Migraine, low-dose combined hormonal contraceptives, and ischemic stroke in young women: a systematic review and suggestions for future research // *Expert review of neurotherapeutics*. – 2020. – Vol. 20, N 4. – C. 313-317.
134. Ornello, R., Caponnetto, V., Frattale I. et al. Patterns of Migraine in Postmenopausal Women: A Systematic Review // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2021. – Vol. 17. – P. 859.
135. Paredes, S., Cantillo, S., Candido K.D. et al. An association of serotonin with pain disorders and its modulation by estrogens // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, N 22. – P. 5729-5750.
136. Pavlović, J. M., Stewart, W. F., Bruce, C. A. et al. Burden of migraine related to menses: results from the AMPP study // *The journal of headache and pain*. – 2015. – Vol. 16, N 24. – P. 1-11.
137. Pavlović, J.M., Allshouse, A.A., Santoro N. F. et al. Sex hormones in women with and without migraine: Evidence of migraine-specific hormone profiles // *Neurology*. – 2016. – Vol. 87, N 1. – P. 49-56.

138. Pavlovic, J.M., Paemeleire, K., Gobel, H. et al. Efficacy and safety of erenumab in women with a history of menstrual migraine // *J Headache Pain.* – 2020. – Vol. 21, N 95. – P. 1-9.
139. Pavlović, J.M., Reed, M., Fanning, K. et al. Untangling the burden of menstrual migraine from headache day frequency: results from the 2017 migraine in America symptoms and treatment (mast) study // *Neurology.* – 2018. – Vol. 90. – P. S20.003.
140. Pavlović, J.M., Stewart, W. F., Bruce, C. A. et al. Burden of migraine related to menses: results from the AMPP study / J. M. Pavlović, // *The journal of headache and pain.* – 2015. Vol. 16, N 1. – P. 1-11.
141. Peng, K. P., May, A. Oral contraceptive use and its association with symptomatology in migraine patients // *Cephalalgia Reports.* – 2019. – Vol. 2. – P. 1-6.
142. Perl, O., Arzi, A., Hairston, I. S., Sobel, N. Olfaction and sleep. In *Springer Handbook of Odor.* Springer, Cham. – 2017. – P. 111-112.
143. Peruzzo, S., Lovati, C., Pecis, M. et al. Sleep, sleep apneas, and headache in general population // *Neurological Sciences.* – 2020. – Vol. 41, N 2. – P. 455-456.
144. Petrovski, B. É., Vetvik, K. G., Lundqvist, C. et al. Characteristics of menstrual versus non-menstrual migraine during pregnancy: a longitudinal population-based study // *The journal of headache and pain.* – 2018. – Vol. 19, N 1. – P. 27.
145. Petrovski, B. É., Vetvik, K. G., Lundqvist, C., Eberhard-Gran, M. Characteristics of menstrual versus non-menstrual migraine during pregnancy: a longitudinal population-based study // *The journal of headache and pain.* – 2018. – Vol. 19, N 1. – P. 27.

146. Pinkerman, B., Holroyd, K. Menstrual and nonmenstrual migraines differ in women with menstrually-related migraine // *Cephalalgia*. – 2010. – Vol. 30, N 10. – P. 1187–1194.
147. Pinkerton, J.A., Guico-Pabia, C.J., Taylor, H.S. Menstrual cycle-related exacerbation of disease // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2010. – Vol. 202, N 3. – P. 221-231.
148. Puri, V., Cui, L., Liverman C.S. et al. Ovarian steroids regulate neuropeptides in the trigeminal ganglion // *Neuropeptides*. – 2005. – Vol. 39, N 4. – P. 409–417.
149. Rasmussen, B.K., Olesen, J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study // *Cephalalgia*. – 1992. – Vol. 12. – P. 221–228.
150. Roa, J., Tena-Sempere, M. Unique features of a unique cell: the wonder world of GnRH neurons // *Endocrinology*. – 2018. – Vol. 159, N 12. – P. 3895-3896.
151. Russell, M.B., Rasmussen, B.K., Fenger K. et al. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population // *Cephalalgia*. – 1996. – Vol. 16, N 4. - P. 239–245.
152. Rustichelli, C., Bellei, E., Bergamini S. et al. Comparison of pregnenolone sulfate, pregnanolone and estradiol levels between patients with menstrually-related migraine and controls: an exploratory study // *The journal of headache and pain*. – 2021. – Vol. 22, N 1. – P. 1-6.
153. Rustichelli, C., Bellei, E., Bergamini S. et al. Serum levels of allopregnanolone, progesterone and testosterone in menstrually-related and postmenopausal migraine: A cross-sectional study // *Cephalalgia*. – 2020. -Vol. 40, N 12. – P. 1355-1362.

154. Sacco S., Merki-Feld, G.S., Ægidius, K.L. et al. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH) // *The journal of headache and pain*. – 2018. – Vol. 19, N 1. – P. 1-21.
155. Sacco, S., Merki-Feld, G. S., Ægidius, K. L. et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC) // *The journal of headache and pain*. – 2017. – Vol. 18, N 1. – P. 1-20.
156. Santoro, N., Crawford, S.L., El Khoudary, S.R. et al. Menstrual cycle hormone changes in women traversing menopause: study of women's health across the nation // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2017. -Vol. 102, N 7. – P. 2218-2229.
157. Savi, L., Omboni, S., Lisotto, C. et al. Efficacy of frovatriptan in the acute treatment of menstrually related migraine: analysis of a double-blind, randomized, cross-over, multicenter, Italian, comparative study versus rizatriptan // *J Headache Pain*. – 2011. – Vol. 12, N 6. - P. 609–615.
158. Scher, A.I., Stewart, W.F., Ricci, J.A. et al. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study // *Pain*. – 2003. – Vol.106, N 1. – P. 81–89.
159. Scher, A.I., Wang, S.J., Katsarava, Z. et al. Epidemiology of migraine in men: Results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study // *Cephalalgia*. – 2019. – Vol. 39, N 2. – P. 296-305.
160. Schiebinger, L., Leopold, S.S., Miller, V.M. Editorial policies for sex and gender analysis // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388, N 10062. – P. 2841–2842.

161. Schwartz, S.M., Petitti, D.B., Siscovick, D.S. et al. Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women: a pooled analysis of two US studies // *Stroke*. – 1998. – Vol. 29, N 11. – P. 2277–2284.
162. Serva, W. A. D., Serva, V. M. S. B. D., Caminha, M. D. F. C. et al. Course of migraine during pregnancy among migraine sufferers before pregnancy // *Arquivos de neuro-psiquiatria*. – 2011. – Vol. 69, N 4. – P. 613-619.
163. Silberstein, S.D., Armellino, J.J., Hoffman, H.D. et al. Treatment of menstruation-associated migraine with the nonprescription combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine: results from three randomized, placebo-controlled studies // *Clin Ther*. – 1999. – Vol. 21, N 3. – P. 475–491.
164. Silberstein, S.D., De Lignières B. Migraine, menopause and hormonal replacement therapy // *Cephalalgia*. – 2000. – Vol. 20, N 3. – P. 214-221.
165. Silberstein, S.D., Massiou, H., Le Jeune, C. et al. Rizatriptan in the treatment of menstrual migraine // *Obstet Gynecol*. – 2000. – Vol. 96, N 2. – P. 237–242.
166. Silva-Néto, R. P. Phenytoin in the Treatment of Osmophobia in Migraine Patient: A Case Report // *J Clin Case Rep*. – 2016. - Vol. 6, N 3. – P. 749 – 752.
167. Smith, Y.R., Stohler, C.S., Nichols, T.E. et al. Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women // *J Neurosci*. – 2006. – Vol. 26, N 21. – P. 5777–5785.
168. Solbach, M.P., Waymer, R.S. Treatment of menstruation-associated migraine headache with subcutaneous sumatriptan // *Obstet Gynecol*. – 1993. – Vol. 82, N 5. – P. 769–772.
169. Spierings, E. L., Padamsee, A. Menstrual-cycle and menstruation disorders in episodic vs chronic migraine: an exploratory study // *Pain Medicine*. – 2015. – Vol. 16, N 7. – P. 1426-1432.

170. Steiner, T. J., Stovner, L. J., Vos T. et al. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice // *Journal Headache Pain*. - 2018. – Vol. 19, N 17. – P.1-4.
171. Steiner, T.J., Stovner, L. J., Katsarava, Z. [et al.] The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project // *The journal of headache and pain*. – 2014. – Vol. 15, N 31. – P.1-11.
172. Study investigating the efficacy and safety of sepranolone in women with menstrual migraine (APH204). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04102995>.
173. Sullivan, A. K., Atkinson, E. J., Cutrer, F. M. Hormonally modulated migraine is associated with single-nucleotide polymorphisms within genes involved in dopamine metabolism // *Open Journal of Genetics*. – 2013. – Vol. 3, N 2. – P. 38.
174. Taha, M. A. Assessment of hormonal changes in female patients with migraine // *Mohammed Indian J Public Health Res Dev*. - 2019. – Vol. 10. - P. 568-573.
175. Taran, F.A., Weaver, A.L., Coddington, C.C. et al. Characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a case-control study // *Hum Reprod*. – 2010. – Vol. 25, N 5. – P. 1177–1182.
176. Tepper, S.J., Zatochill, M., Szeto, M. et al. Development of a simple menstrual migraine screening tool for obstetric and gynecology clinics: the menstrual migraine assessment tool // *Headache*. – 2008. – Vol. 48, N 10. – P. 1419–1425.
177. Terrin, A., Mainardi, F., Lisotto, C. et al. A prospective study on osmophobia in migraine versus tension-type headache in a large series of attacks // *Cephalalgia*. – 2020. – Vol. 40, N 4. – P. 337-346.

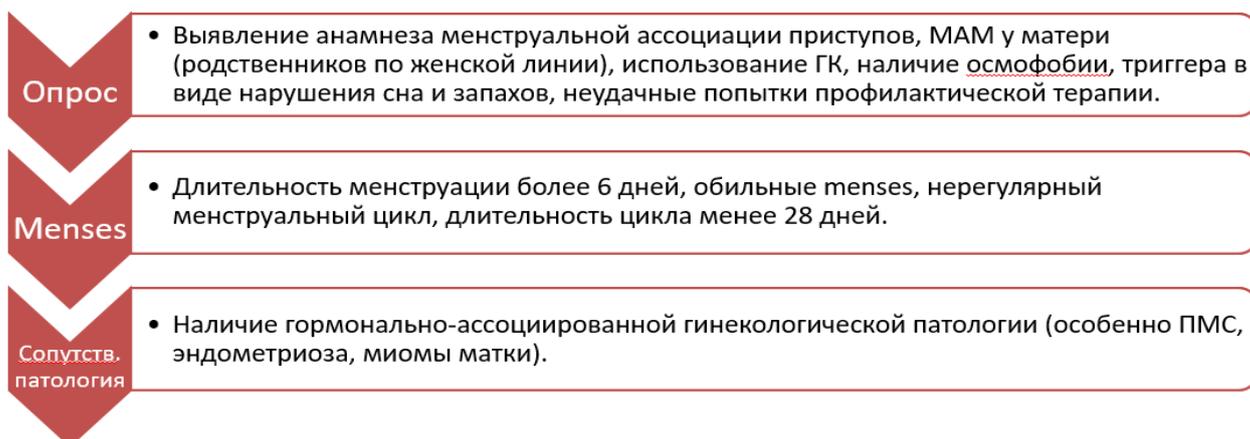
178. Tezuka, A., Shiina, K., Fujita, Y. et al. Efficacy of combined estrogen–progestin hormone contraception therapy for refractory coronary spastic angina in very young women // *Journal of Cardiology Cases*. - 2020. – Vol. 21, N 5. – P. 200–203.
179. Tietjen, G. E., Bushnell, C. D., Herial, N. A. et al. Endometriosis is associated with prevalence of comorbid conditions in migraine: CME // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2007. – Vol. 47, N 7. – P. 1069-1078.
180. Tietjen, G. E., Conway, A., Utley, C. et al. Migraine is associated with menorrhagia and endometriosis // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2006. – Vol. 46, N 3. – P. 422-428.
181. Timby, E., Bäckström, T., Nyberg, S. et al. Women with premenstrual dysphoric disorder have altered sensitivity to allopregnanolone over the menstrual cycle compared to controls—a pilot study // *Psychopharmacology*. – 2016. – Vol. 233, N 11. – P. 2109-2117.
182. Tu, F., Hellman, K. Primary Dysmenorrhea: Diagnosis and Therapy // *Obstet Gynecol*. – 2021. – Vol.137, N 4. – P. 752.
183. Tzourio, C., Tehindrazanarivelo, A., Iglésias, S. et al. Case–control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women / *BMJ*. – 1995. – Vol. 310. – P. 830–833.
184. United States General Accounting Office. Government Accountability Office. Most drugs withdrawn in recent years had greater health risks for women. – Washington, 2001. – 8 p. <https://www.gao.gov/products/GAO-01-286R>.
185. van Oosterhout, W.P.J., Schoonman, G. G., van Zwet E. W. et al. Female sex hormones in men with migraine // *Neurology*. – 2018. – Vol. 91, N 4. – P. 374-381.
186. Vannuccini, S., Petraglia, F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis // *F1000Research*. – 2019. – Vol. 8, N 283. – P. 1-10.

187. Vetvik, K. G., Benth, J. Š., MacGregor, E. A. et al. Menstrual versus non-menstrual attacks of migraine without aura in women with and without menstrual migraine // *Cephalalgia*. – 2015. – Vol. 35, N 14. – P. 1261-1268.
188. Vetvik, K. G., MacGregor, E. A., Lundqvist, C. et al. Symptoms of premenstrual syndrome in female migraineurs with and without menstrual migraine // *The journal of headache and pain*. – 2018. - Vol. 19, N 1. – P. 97.
189. Vetvik, K. G., MacGregor, E.A. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine // *Lancet Neurol*. – 2017. – Vol. 16, N 1. – P. 76-87.
190. Vetvik, K. G., MacGregor, E. A. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine // *Lancet Neurol*. – 2017. – Vol. 16. – P. 76-87.
191. Vetvik, K.G., MacGregor, E.A., Lundqvist C. et al. Prevalence of menstrual migraine: a population-based study // *Cephalalgia*. – 2014. – Vol. 34, N 4. – P. 280–288.
192. Vetvik, K.G., MacGregor, E.A., Lundqvist, C. et al. Contraceptive-induced amenorrhea leads to reduced migraine frequency in women with menstrual migraine without aura // *The journal of headache and pain*. – 2014. – Vol. 15, N 1. – P. 30-37.
193. Vincent, M.T., Behbehani, M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis—part 2 // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2006. – Vol. 46, N 3. – P. 365-386.
194. Wang, D., Zhao, J., Wang J. et al. Deficiency of female sex hormones augments PGE2 and CGRP levels within midbrain periaqueductal gray // *J Neurol Sci*. - 2014. – Vol. 346, N 1. – P. 107–111.

195. Wang, S.J., Fuh, J.L., Lu, S.R. et al. Migraine prevalence during menopausal transition // *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* – 2003. – Vol. 43, N 5. – P. 470-478.
196. Wang, Y. F., Fuh, J. L., Chen, S. P. et al. Clinical correlates and diagnostic utility of osmophobia in migraine // *Cephalalgia.* – 2012. – Vol. 32, N 16. – P. 1180-1188.
197. Wise P.M., Krajnak, K.M., Kashon, M.L. et al. Menopause: the aging of multiple pacemakers // *Science.* – 1996. – Vol. 273. – P. 66-70.
198. Yamada, K. High prevalence of menstrual migraine comorbidity in patients with premenstrual dysphoric disorder: retrospective survey // *Cephalalgia.* – 2016. – Vol. 36, N 3. – P. 294–295.
199. Yang, M-H, Wang, P-H, Wang, S-J. et al. Women with Endometriosis Are More Likely to Suffer from Migraines: A Population-Based Study // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7, N 3. – P. e33941.
200. Zachary, C., Fackler, N., Juhasz M. et al. Catamenial dermatoses associated with autoimmune, inflammatory, and systemic diseases: A systematic review // *International journal of women's dermatology.* – 2019. – Vol. 5, N 5. – P. 361-367.
201. Zhang, S., Gong, T. T., Wang, H. Y. et al. Global, regional, and national endometriosis trends from 1990 to 2017 // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2021. – Vol. 1484, N 1. – P. 90-101.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

## Алгоритм диагностики МАМ



При выявлении данных признаков и симптомов рекомендуется оценка сердечно-сосудистого риска, консультация гинеколога для подбора ГК без подтверждения по данным дневника головной боли и менструации в течение 3-х месяцев (мигрень с аурой – противопоказание для эстрогенсодержащих КОК).

В остальных случаях рекомендовано проспективное подтверждение МАМ заполнением дневников головной боли и менструации в течение 3-х месяцев (при редкой эпизодической) и 6-и месяцев (при более частых приступах) на фоне профилактической терапии мигрени. При сохранении менструального паттерна рекомендована новая терапия с помощью моноклональных антител к CGRP и консультация гинеколога для подбора ГК.