

На правах рукописи

Кириянова Екатерина Андреевна

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

14.01.11 – Нервные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор



Табеева Гюзьяль Рафкатовна

Официальные оппоненты:

Екушева Евгения Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» России, кафедра нервных болезней и нейрореабилитации, заведующий кафедрой

Рачин Андрей Петрович – доктор медицинских наук, профессор, Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе, отдел нейрореабилитации и клинической психологии, заведующий отделом, главный научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита состоится «15» декабря 2021 г. в 10.00 часов на заседании Диссертационного совета ДСУ 208.001.12 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д.11, стр.1 (Клиника нервных болезней имени А.Я. Кожевникова).

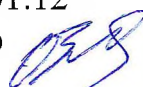
С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.12

доктор медицинских наук, профессор



Зиновьева Ольга Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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. Мигрень оказалась на 1-м месте среди всех причин нетрудоспособности населения в мире среди женщин 15-49 лет (Steiner T.J., 2018).

В России распространённость мигрени составляет 20%, тогда как в мире - 14,7%. Каждый год косвенные расходы из-за первичных головных болей достигают 1,75% внутреннего валового продукта России, поэтому необходимы меры по урегулированию данной ситуации, существенно влияющей на экономическую сферу здравоохранения (Табеева Г.Р., 2018; Айзенберг И., 2014).

У женщин в течение репродуктивного возраста мигрень встречается в 2-3 раза чаще, чем у мужчин, причём 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 AMPP показал, что около 60% женщин отмечают связь приступов мигрени с менструацией (Pavlovic J.M., 2015), 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 (Macgregor E.A., 2010). 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 (Pavlovic J.,2018). В целом, при МАМ чаще отмечается более тяжелое течение заболевания и рефрактерность к проводимой купирующей терапии (Табеева Г.Р., 2008), 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 (Осипова В.В., 2003).

Известно негативное влияние коморбидных заболеваний на течение мигрени. Сопутствующие депрессия и тревога нередко сопутствуют хронической форме мигрени (Irimia P., 2021). Учитывая связь приступов мигрени с менструацией, актуально изучение соматической, в особенности гинекологической, коморбидности при МАМ, НММ. Несмотря на многочисленные исследования мигрени в РФ и за рубежом, на данный момент не определены особенности коморбидной патологии при МАМ и НММ, большой интерес представляет влияние гормональных препаратов на течение МАМ.

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Определить клинические особенности МАМ и НММ.
2. Изучить структуру сопутствующих заболеваний, в частности менструальной функции и гинекологической патологии.
3. Проанализировать эффекты используемой гормональной терапии на

течение мигрени (в основном по анамнестическим данным).

4. Сравнить эффективность проводимой терапии при МАМ и НММ.

Научная новизна

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

Впервые подробно проанализированы менструальная функция и гинекологическая патология при минимальном влиянии гормональных препаратов на данные симптомы (не более 12,7% пациенток с МАМ и 18,9% пациенток с НММ принимали гормональные контрацептивы в сравнении с 60-70% по данным зарубежных авторов), найдены предикторы ассоциации приступов мигрени с менструацией. Выявлена коморбидная гормонально-ассоциированная гинекологическая патология 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.

Представлены результаты лечения, предполагающие более резистентное течение МАМ в сравнении с НММ, в т.ч. на фоне профилактической терапии. Разработан алгоритм преодоления трудностей в лечении пациенток, страдающих МАМ.

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 прогестеронзависимой 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 у таких пациенток наследственной отягощённости МАМ, необходимость более быстрого перехода на терапию моноклональными антителами к рецептору/лиганду кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP mab).

Для практической работы врача выделены клинические маркеры менструальной ассоциации для дифференциального поиска, в том числе скрининг на симптомы менструальной ассоциации, менструальной дисфункции, гинекологической патологии, приёма гормональных препаратов.

Показаны особенности терапии МАМ, заключающиеся 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 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 приёма гормональных контрацептивов, сопутствующей патологии.

Положения, выносимые на защиту

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

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

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 медикаментозно-индуцированная головная боль (МИГБ). В процессе профилактического лечения при МАМ чаще наблюдалась

относительная резистентность к терапии, чем при НММ. Пациентки с МАМ по сравнению с НММ чаще испытывали потребность в переходе на новую терапию - CGRP mab (42,9% против 8,1%).

5. Гинекологическая коморбидность может являться следствием нейроэндокринной дисфункции, связанной с эстрадиолом, прогестероном или его метаболитами, наблюдаемой у пациенток с МАМ. Особенности функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, сопровождающиеся признаками системной/локальной гиперэстрогении, снижением уровня прогестерона/его метаболитов, являются предпосылкой к формированию МАМ. Обнаружен потенцирующий эффект сочетанного влияния таких заболеваний, как эндометриоз, миома матки и ПМС на длительность менструальной ассоциации приступов. Случаи относительной резистентности перименструальных приступов мигрени на фоне новой терапии (CGRP mab) свидетельствуют 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 Минздрава России (Сеченовский Университет) – 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 имени А. Я. Кожевникова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в учебный процесс аспирантов на кафедре неврологии и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) - протокол №1 от 01.09.2021.

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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение исследования одобрила экспертиза локального этического комитета ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №05-19 от 10.04.2019. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включены 93 пациентки репродуктивного возраста с сохранным менструальным циклом, имеющие диагноз «мигрень». В группе МАМ (n=54) средний возраст составил $36,07 \pm 7,37$ лет. В группе НММ (n=37) средний возраст составил $30,46 \pm 8,81$ лет (выборка 1). Среди пациенток до 40 лет в группе МАМ (n=40) средний возраст составил $33,07 \pm 5,92$ лет, в группе НММ (n=32) - $31,38 \pm 8,06$ лет (выборка 2). Диагноз

устанавливался в соответствии с критериями Международной классификации головной боли – 3, 2018. Всем пациенткам проводились стандартные лабораторные и инструментальные исследования, в т.ч. нейровизуализация (МРТ/КТ головного мозга).

Обследование: сбор жалоб и анамнеза, клинический осмотр, полуструктурированное интервьюирование: оценка демографических показателей, социального статуса, здорового образа жизни, индекса массы тела (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-, фоно-, осмофобия, тошнота и рвота, при наличии – характеристики ауры, провоцирующие факторы), степень влияния головной боли на общее состояние пациенток (Headache Impact Test-6, HIT-6).

Оценка менструальной функции проводилась на основе опросника «Исследование симптомов женского здоровья» («Women`s health symptoms survey»), интерпретация вопросов которого соответствует международным критериям аномальных маточных кровотечений (АМК). Учитывалась длительность менструальной ассоциации приступов, длительность использования гормональных контрацептивов в анамнезе и в настоящее время, их влияние на течение мигрени.

Оценка сопутствующей патологии: учёт заболеваний сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, пищеварительной системы, эндокринной системы, опорно-двигательного аппарата, мочевыделительной системы, гинекологической патологии (эндометриоз/аденомиоз, миома матки, полип эндометрия, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), дисфункция яичников, предменструальный синдром (ПМС), бесплодие), дерматологических заболеваний, диагностированных ранее или во время дообследования.

Течение мигрени оценивалось по данным заполняемого дневника головной боли и менструации в течение 3-х и 6-и месяцев.

Статистическая обработка 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. Также использовались методы многофакторного анализа (ANOVA) для поиска взаимодействия факторов. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения достоверных отличий по количеству дней с мигренью в месяц между группами не выявлено (таблица 1), среди пациенток до 40 лет в среднем регистрировалось достоверно больше дней с мигренью в месяц при МАМ $12,80 \pm 8,65$, чем при НММ - $8,47 \pm 8,14$, $p = 0,03$ (таблица 2).

Таблица 1 - 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	$11,38 \pm 8,46$	$9,57 \pm 8,81$	$p=0,32$

Таблица 2 - 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

Основные характеристики мигрени и сопутствующие симптомы

Показано преобладание симптома осмофобии 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 (рисунок 1).

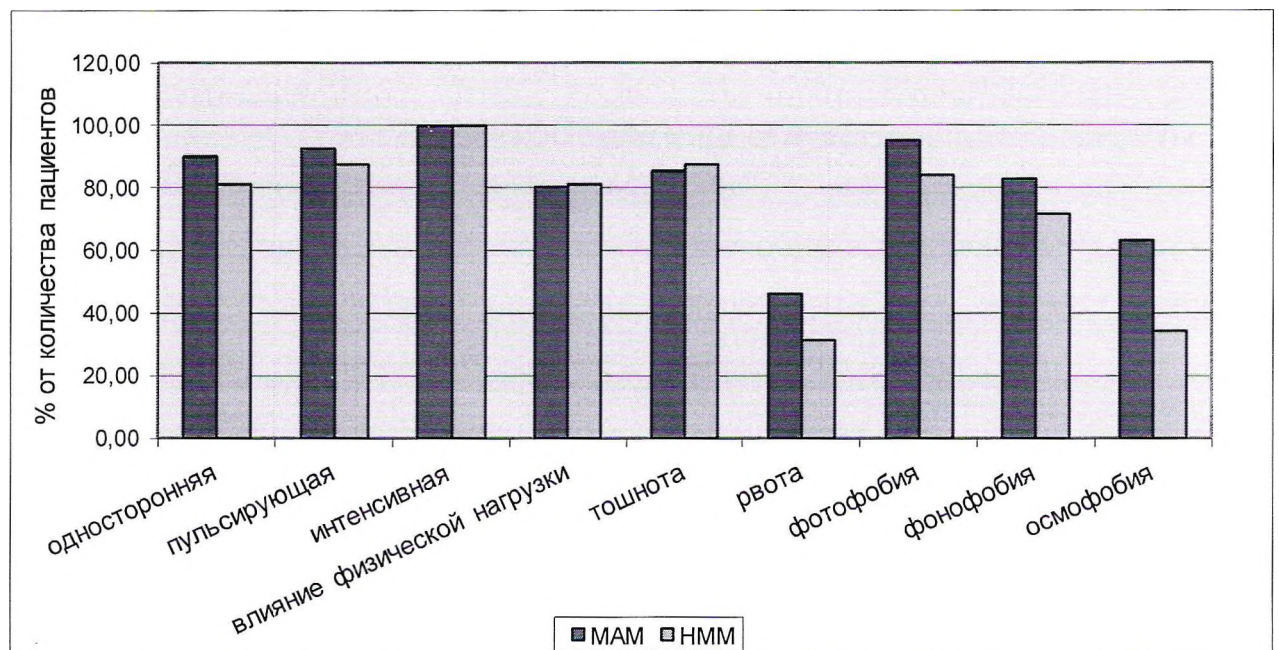


Рисунок 1 - Общая характеристика приступов мигрени при МАМ и НММ, выборка 2

Отличительными характеристиками менструальных приступов являются их более высокая интенсивность и длительность, также отмечено увеличение общего количества триггеров при МАМ (в среднем на 2 показателя, $p < 0,01$).

Анализ провоцирующих мигрень факторов. Нарушения сна чаще сопутствовали МАМ (выборка 1: $p = 0,01$; ОШ = 3,76; выборка 2: $p = 0,007$, ОШ = 4,69) в сравнении с НММ. 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 ($p = 0,0056$; ОШ – 5,2). Определена тенденция к увеличению частоты симптома осмофобии при увеличении длительности анамнеза мигрени ($p = 0,09$; $\text{cor} = 0,18$). Выявлена тенденция к нарастанию частоты осмофобии при увеличении длительности мигренозных атак ($p = 0,08$; $\text{cor} = 0,19$). 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 гормонально-обусловленных гинекологических заболеваний (эндометриоз, миома, СПКЯ, дисфункция яичников, кисты яичников, ПМС) имела достоверную связь с

симптомом ($p=0,02$; ОШ – 3,04).

Влияние мигрени на качество жизни. При исследовании влияния приступов мигрени на пациента с помощью опросника НГТ-6 подтвердилось наличие более выраженной дезадаптации в группе МАМ ($p<0,001$, $\text{cor} = 0,378$). В целом, на общий балл опросника НГТ-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 ($p=0,02$, $\text{cor} = 0,255$). Влияние на результат опросника оказывал отягощённый соматический анамнез в виде общего количества сопутствующей патологии ($p=0,038$, $\text{cor} = 0,226$).

Формирование менструальной ассоциации приступов мигрени

Минимальная длительность менструальной ассоциации приступов мигрени составила 3 месяца, максимальная – 30 лет, в среднем - 3,91 года. 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).

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 ($p=0,0496$).

Обнаружено более частое присутствие гинекологической патологии

среди пациенток с МАМ - 55,6% в сравнении с пациентками, страдающими НММ - 27,03% ($p=0,01$; ДИ 1,26-9,23; ОШ – 3,3).

При проведении многофакторного анализа выявлено взаимодействие таких факторов, как эндометриоз, миома матки и ПМС ($p=0,00045$), их влияние на длительность менструальной ассоциации приступов мигрени. При рассмотрении двух факторов: эндометриоз и миома матки - $p=0,04$; при сочетании миомы матки и ПМС - $p=0,01$; эндометриоза и ПМС - $p=0,0077$. Наличие сразу двух или трёх вышеуказанных заболеваний ассоциировано с более длительной менструальной ассоциацией приступов мигрени.

Характеристики менструальной функции при менструально-ассоциированной мигрени

Ниже представлены выявленные отличия характеристик менструальной функции у пациенток с МАМ в сравнении с НММ (выборка 1), (таблица 3).

Таблица 3 - Характеристики менструальной функции у пациенток с МАМ и НММ

	МАМ (n=55)	НММ (n=37)	p-value
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%)	$p=0,04$
Бесплодие	14 (25,45%)	3(8,11%)	$p=0,05$

Для устранения возможного эффекта перименопаузы и увеличения

АМК с возрастом сформирована группа пациентов с МАМ и НММ до 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 4).

Таблица 4 - Характеристики менструальной функции у пациенток с МАМ и НММ у пациенток не старше 40 лет

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

Характерными особенностями менструальной функции для пациенток молодого возраста являются следующие факторы: длительность менструального цикла менее 28 дней, склонность к более обильным менструациям, длительность менструального кровотечения более 6 дней. Нарушение регулярности менструального цикла и бесплодие достоверно не преобладали в группе МАМ.

Характеристика гинекологической патологии при менструально-ассоциированной мигрени

При рассмотрении распределения гинекологической патологии среди

женщин с длительной ассоциацией приступов мигрени с менструацией (более 6 месяцев) в сравнении с пациентками без длительного анамнеза МАМ оказалось, что эндометриоз и полипы эндометрия встречались чаще при МАМ, чем при НММ ($p=0,006$, $p=0,002$, соответственно).

При анализе гинекологической патологии на примере пациенток молодого возраста (до 40 лет) отмечается отсутствие явного преобладания заболеваний в группах МАМ и НММ. Тем не менее, длительная ассоциация приступов с менструацией (более 6 месяцев) у молодых пациенток ассоциирована с наличием эндометриоза ($p=0,0295$).

Наиболее высокая вероятность присутствия гормонально-зависимой гинекологической патологии отмечается в группе пациенток с длительным анамнезом МАМ в сравнении с пациентками, не отмечавшими длительную ассоциацию приступов мигрени с менструацией (таблица 5).

Таблица 5 - Распределение гормонально-зависимых гинекологических заболеваний в зависимости от длительной менструальной ассоциации приступов мигрени (более 6 месяцев, выборка 1)

Кластер гормонально-зависимых заболеваний	МАМ (n=30)	НММ (n=60)	p-value	ОШ
Эндометриоз-миома матки	16	15	0,01	3,4
Эндометриоз-полип эндометрия – миома матки	20	16	0,0005	5,4
Эндометриоз-полип эндометрия – миома матки – дисфункция яичников	21	16	0,0001	6,3
Эндометриоз-полип эндометрия – миома матки – дисфункция яичников – ПМС	27	26	1,37e-05	11,5

У молодых пациенток преобладает эстроген-ассоциированная

патология только в сочетании с ПМС (таблица 6).

Таблица 6 - Распределение гормонально-зависимых гинекологических заболеваний у пациенток не старше 40 лет

Кластер гормонально-зависимых заболеваний	МAM (n=41)	НММ (n=32)	p-value	ОШ
Эндометриоз-миома матки	16	7	0,136	2,3
Эндометриоз-полип эндометрия – миома матки	18	7	0,08	2,7
Эндометриоз-полип эндометрия – миома матки – дисфункция яичников	19	7	0,048	3,0
Эндометриоз-полип эндометрия – миома матки – дисфункция яичников – ПМС	29	12	0,008	3,9

Назначения гормональных препаратов при менструальной мигрени

На момент исследования гормональные препараты принимали 7 (12,7%) пациенток в группе МAM и 7 (18,9%) пациенток в группе НММ. У пациенток с МAM отмечалась тенденция к более частому назначению гормональных препаратов (КОК, гестаген, прогестаген, внутриматочная спираль, интравагинальное кольцо) – в 67,9% случаев [$p=0,08$; 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).

У пациенток, отмечавших в анамнезе менструальную ассоциацию приступов мигрени (min 3 месяца), имелась тенденция к отрицательной динамике течения мигрени на фоне назначения гормональной терапии

($p=0,07$; ОШ – 3,4). Ухудшение течения заболевания достоверно чаще наблюдалось на фоне приёма КОК с содержанием этинилэстрадиола 30 мкг ($p=0,003$; ДИ: 1,58-25,9; ОШ – 6,02). Тем не менее, более выраженное улучшение на фоне лечения отмечалось у тех пациенток, кто длительное время принимал гормональную терапию ($p=0,008$; $cor = - 0,28$).

Клинические характеристики мигрени и эффективность стандартной проводимой терапии

При рассмотрении динамики течения мигрени в исследуемых группах выявлен более быстрый ответ на терапию в группе НММ (таблица 7).

Таблица 7 - Динамика течения мигрени при 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 месяца после лечения	7,12±3,99	3,85±2,95	$p<0,05$
Среднее количество дней с мигренью в месяц через 6 месяцев после лечения	6,56±3,91	3,35±2,61	$p<0,05$

В группе МАМ при включении в исследование у пациенток чаще имелся опыт использования триптанов нежели в группе НММ – 58,8% и 21,9%, соответственно ($p<0,01$; ДИ 1,7-16,35; ОШ – 4,9975 = 5,0). Также определена тенденция к более частому назначению профилактической терапии с помощью антидепрессантов в группе МАМ ($p=0,0787$; ОШ – 2,8) в сравнении с НММ.

У большинства пациенток (72,7% МАМ и 75% НММ) проводился курс профилактической терапии мигрени, при общем подсчёте курсов

профилактической терапии - без достоверных различий между группами ($p=0,44$). 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). Терапия с применением глюкокортикостероидов при лечении МИГБ чаще применялась у пациенток с МАМ в сравнении с НММ ($p=0,048$).

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

Согласились в необходимости использовать новую терапию в виде моноклональных антител к лиганду/рецептору кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP mab) 42,9% пациенток с МАМ и 8,1% пациенток с НММ ($p < 0,01$; ОШ – 8,3).

В реальных условиях только 13 пациенток воспользовались данным методом лечения, из них 52,85% женщин отмечали МАМ у матери (11 – МАМ, 2 - НММ). При проведении инъекции mab к рецептору CGRP 1 раз в месяц в дозировке 70 мг значительное улучшение (урежение приступов на 50% и более) после 3-го месяца лечения отмечали 84,62% пациенток. Две пациентки не отметили изменений течения мигрени на данной терапии. У одной пациентки для достижения желаемого результата потребовалось проведение подкожной инъекции в дозировке 140 мг в месяц. В течение 3-х месяцев терапии mab 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, на фоне сохранения перименструальных приступов пациентки отмечали значительное (50% и более) улучшение в виде снижения частоты приступов, их интенсивности и длительности.

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 (эндометриоз, миома матки, ПМС). Следует предположить, что наличие МАМ является маркером 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 применении.

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, количество проведённых курсов 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).

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Кирьянова, Е.А.,** Табеева, Г.Р. Особенности коморбидности менструально-ассоциированной мигрени // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2020. - Т.12. - №1. – С. 76–80.

2. Ковальчук, Н.А., **Кирьянова, Е.А.,** Табеева, Г.Р. Приверженность терапии пациентов с мигренью (по данным интернет-опроса) // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2021. – Т. 13. - №4. - С. 81–87.

3. **Кирьянова, Е.А.,** Табеева, Г.Р. Особенности менструального цикла и гинекологической патологии при менструальноассоциированной мигрени //

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т.13. - №4. – С.12–17.

4. **Кирьянова, Е.А.,** Ковальчук, Н.А., Табеева, Г.Р. Результаты лечения мигрени в зависимости от менструальной ассоциации// **Медицинский совет.** -2021. – № 12. – С. 426–432.

5. 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.

6. **Кирьянова, Е.А.,** Табеева, Г.Р. Актуальность междисциплинарного подхода к ведению пациенток с менструально-ассоциированной мигренью // Сборник тезисов, Медицинский форум «III неделя образования в Елизаветинской больнице», Санкт-Петербург, 11 ноября 2019. - 2019. – С. 18.

7. **Кирьянова, Е.А.** Зависимость дебюта мигрени у женщин от возраста менархе // Медицинский алфавит. Тезисы молодых ученых, X Междисциплинарный международный конгресс Manage Pain («Управляй болью»), Москва, 14-16 ноября 2019 г. - 2019. – Т. 4 - № 39 –С. 44.

8. **Kiryanova, E.,** Tabeeva, G. Features of menstrual association of migraine // Abstractbook, 14th European Headache Federation Congress Head over Ache: Silver Lining Novel Treatments, Berlin, June 29 – July 02, 2020. – 2020. – P. 140.

9. **Kiryanova, E.,** Tabeeva G. Age of menarche and clinical features of migraine // Abstractbook, 14th European Headache Federation Congress Head over Ache: Silver Lining Novel Treatments, Berlin, June 29 – July 02, 2020. – 2020. – P. 48.

10. **Kiryanova, E.,** Tabeeva, G. Typical aura without headache with atypical differential diagnosis // Abstractbook, 14th European Headache Federation Congress Head over Ache: Silver Lining Novel Treatments, Berlin, June 29 – July 02, 2020. – 2020. – P. 139.