

# Особенности болевого синдрома при генитальном эндометриозе и мигрени

Багирова У.А.<sup>1</sup>, Чернуха Е.Г.<sup>2</sup>, Филатова Е.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 107150, Москва, ул. Лосиноостровская, 43; <sup>2</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4

Мигрень часто сочетается с эндометриозом, однако механизмы коморбидности этих состояний недостаточно изучены. Боль рассматривается в качестве наиболее значимого клинического симптома и дезадаптирующего проявления как мигрени, так и эндометриоза. Исследование взаимосвязи клинических проявлений болевого синдрома у пациенток с эндометриозом и мигренью представляется важным, поскольку будет способствовать пониманию механизмов коморбидности данных заболеваний.

**Цель** исследования — анализ особенностей болевого синдрома у пациенток с мигренью и генитальным эндометриозом для уточнения нейрогенных механизмов их коморбидной связи.

**Пациенты и методы.** Всего на наличие мигрени было обследовано 125 пациенток, обратившихся к гинекологу по поводу эндометриоза. В соответствии с критериями включения в дальнейшем исследовании приняли участие 79 пациенток (средний возраст —  $34,68 \pm 7,11$  года) с лапароскопически подтвержденным диагнозом «генитальный эндометриоз». Сформированы две сопоставимые по возрасту группы: основную составили 38 пациенток с эндометриозом и сопутствующей мигренью, группу сравнения — 41 пациентка с эндометриозом без мигрени. Всем пациенткам проводилось клиническое неврологическое исследование, анкетирование, УЗИ органов малого таза, оценка выраженности тазовой боли по индексу тазовой боли и определение уровня центральной сенситизации (ЦС) по опроснику CSI.

**Результаты и обсуждение.** Из 125 пациенток, обратившихся к гинекологу по поводу эндометриоза, 42,4% страдали сопутствующей мигренью, что подтверждает коморбидность данных заболеваний. Хроническая тазовая боль (ХТБ), дисменорея, диспареуния, дисхезия чаще встречались у пациенток с эндометриозом, страдающих мигренью; в группе сравнения было больше пациенток с бессимптомным течением эндометриоза. Пациентки двух групп не различались по представленности различных форм эндометриоза, что свидетельствует в пользу ведущей роли центральных механизмов в патогенезе болевого синдрома при коморбидности данных заболеваний. Кроме того, было показано статистически значимое увеличение представленности ХТБ и дисменореи у пациенток с хронической мигренью по сравнению с больными с эпизодической мигренью и пациентками без мигрени. Обнаружены значимо более высокие уровни ЦС по опроснику CSI и индекс тазовой боли у пациенток с хронической мигренью и эндометриозом, что свидетельствует о ключевой роли ЦС при коморбидности данных заболеваний.

**Заключение.** Феномен ЦС является одним из механизмов коморбидности мигрени и эндометриоза, способствует как усилению различных болевых проявлений эндометриоза, так и учащению приступов мигрени, тем самым вызывая выраженную дезадаптацию пациенток. Роль ЦС в коморбидности мигрени и эндометриоза открывает возможности для разработки комплексного междисциплинарного подхода в лечении данных заболеваний.

**Ключевые слова:** мигрень; эндометриоз; коморбидность; боль; центральная сенситизация; дисменорея; диспареуния; болевой синдром; менархе; тазовая боль.

**Контакты:** Елена Глебовна Филатова; [eg-filatova@mail.ru](mailto:eg-filatova@mail.ru)

**Для ссылки:** Багирова УА, Чернуха ЕГ, Филатова ЕГ. Особенности болевого синдрома при генитальном эндометриозе и мигрени. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):31–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-31-37

## Features of pain syndrome in genital endometriosis and migraine

Bagirova U.A.<sup>1</sup>, Chernukha E.G.<sup>2</sup>, Filatova E.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Academician V.I. Kulakov National Medical

Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia. Moscow

<sup>1</sup>43, Losinoostrovskaya St., Moscow 107150, Russia; <sup>2</sup>4, Academician Oparin St., Moscow 117997, Russia

Migraine is often concurrent with endometriosis; however, the mechanisms of comorbidity of these conditions are inadequately studied. Pain is considered as the most significant clinical symptom and maladaptive manifestation of both migraine and endometriosis. Studying the relationship between the clinical manifestations of pain syndrome in patients with endometriosis and migraine is important, since it will contribute to the understanding of the mechanisms of comorbidity of these diseases.

**Objective:** to analyze the features of pain syndrome in patients with migraine and genital endometriosis to clarify the neurogenic mechanisms of their comorbid relationship.

**Patients and methods.** A total of 125 patients who had gone to a gynecologist for endometriosis were examined for the presence of migraine. In accordance with the inclusion criteria, 79 patients (mean age,  $34.68 \pm 7.11$  years) with genital endometriosis confirmed by diagnostic laparoscopy participated in the further study. Two age-matched groups were formed: a study group consisted of 38 patients with endometriosis and concomitant migraine; a comparison group included 41 patients with endometriosis without migraine. All the patients underwent clinical neurological examination, questionnaire survey, pelvic ultrasound, assessment of the severity of pelvic pain according to the pelvic pain index, and determination of the level of central sensitization (CS) using the CS Inventory.

**Results and discussion.** 42% out of the 125 patients who had visited their gynecologist for endometriosis suffered from concomitant migraine, which confirms the comorbidity of these diseases. Chronic pelvic pain (CPP), dysmenorrhea, dyspareunia, and dyschesia were more common in patients with endometriosis and migraine; there were more patients with asymptomatic endometriosis in the comparison group. The patients of the two groups did not differ in the presentation of different forms of endometriosis, which favors the leading role of central mechanisms in the pathogenesis of pain syndrome in comorbidity of these diseases.

In addition, there was a statistically significant increase in the presentation of CPP and dysmenorrhea in patients with chronic migraine compared to those with episodic migraine and to those without migraine. Significantly higher levels of CS according to CSI and pelvic pain index were found in patients with chronic migraine and endometriosis, which suggests that CS plays a key role in the comorbidity of these diseases.

**Conclusion.** The phenomenon of CS is one of the mechanisms of comorbidity of migraine and endometriosis, contributes to both the worsening of various painful manifestations of endometriosis and the increase in migraine attacks, thereby causing obvious maladaptation in patients. The role of CS in the comorbidity of migraine and endometriosis opens up possibilities for the elaboration of a comprehensive interdisciplinary approach to treating these diseases.

**Keywords:** migraine; endometriosis; comorbidity; pain; central sensitization; dysmenorrhea; dyspareunia; pain syndrome; menarche; pelvic pain.

**Contact:** Elena Glebovna Filatova; [eg-filatova@mail.ru](mailto:eg-filatova@mail.ru)

**For reference:** Bagirova UA, Chernukha EG, Filatova EG. Features of pain syndrome in genital endometriosis and migraine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):31–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-31-37

Мигрень и эндометриоз являются хроническими заболеваниями, от которых страдают преимущественно женщины репродуктивного возраста. На сегодняшний день проведен ряд крупных исследований, доказывающих высокую распространенность мигрени среди пациенток с эндометриозом [1–6].

В исследовании случай-контроль, проведенном L. Maitrot-Mantelet и соавт. в 2019 г. [1], на выборке из 314 пациенток, которым была выполнена лапароскопия, установлено, что при эндометриозе частота мигрени была в два раза выше, чем без него (35,2% vs 17,4%;  $p=0,003$ ). При этом мигрень чаще выявлялась при глубоком инфилтративном эндометриозе и эндометриодных кистах яичников, чем при поверхностном перитонеальном эндометриозе.

Однако в исследовании S. Ferrero и соавт. [2] при более высокой распространенности мигрени у женщин с эндометриозом не было обнаружено связи со степенью тяжести эндометриоза. Авторам также не удалось установить различий в представленности эпизодической и хронической мигрени и в степени тяжести менструально-зависимых приступов мигрени у пациенток с эндометриозом по сравнению с пациентками без эндометриоза. Это противоречит результатам, полученным в другом исследовании [3], где частота эндометриоза была выше у женщин, страдающих хронической мигренью, по сравнению с пациентками с мигренью эпизодической.

В исследованиях G.E. Tietjen и соавт. [4, 5] распространенность эндометриоза также была значительно выше у женщин, страдающих мигренью (35% vs 8%;  $p=0,003$ ), они чаще предъявляли жалобы на болезненные, дезадаптирующие менструации, чем пациентки,

страдающие только эндометриозом. Похожие результаты были получены в крупномасштабном исследовании, включавшем 20 220 пациенток с диагностированным эндометриозом и 263 767 здоровых женщин. Распространенность мигрени была в 1,7 раза выше среди пациенток с эндометриозом, при сочетании данных заболеваний женщины чаще предъявляли жалобы на хроническую тазовую боль (ХТБ) [6].

Несмотря на достаточно большое число исследований, установивших коморбидность мигрени и эндометриоза, получены противоречивые данные относительно взаимосвязи различных клинических проявлений этих состояний, а также остаются недостаточно изученными механизмы их взаимосвязи.

Наиболее важным клиническим симптомом как мигрени, так и эндометриоза является боль. Именно болевой синдром служит ведущей причиной обращения женщин за медицинской помощью, поскольку он оказывает негативное влияние на качество жизни пациенток с мигренью и эндометриозом. Следует отметить, что в патогенезе боли при обоих заболеваниях принимают участие как периферические, так и центральные нейрогенные механизмы. В качестве одного из периферических механизмов рассматривают участие в развитии болевого синдрома малых сенсорных волокон (нейрогенез) в эндометриодных очагах в совокупности с воспалительным процессом [7, 8]. С помощью функциональной магнитно-резонансной томографии получены убедительные данные, подтверждающие значение центральных механизмов в патогенезе тазовой боли (ТБ) при эндометриозе: выявлена большая связь передних отделов островка (одной из ключевых областей обработки боли) с другими областями мозга по сравнению

со здоровыми женщинами и пациентками с бессимптомным эндометриозом [9]. Также в переднем островке пациентов с клинически выраженным эндометриозом обнаружен более высокий, по сравнению со здоровыми пациентками и пациентками с бессимптомным эндометриозом, уровень возбуждающих нейротрансмиттеров, способствующих усилению связи между передним островком и медиальной префронтальной корой — ключевой областью модуляции боли, потенциально играющей роль в развитии гипералгезии [9].

При мигрени с коморбидными болевыми синдромами в области головы и шеи было показано, что боль другой локализации нарушает функционирование центральных отделов систем модуляции боли и усиливает сенситизацию тригеминальных структур; в итоге это приводит к переходу эпизодической мигрени в стабильное и самоподдерживающееся состояние — хроническую мигрень [10]. Исследований по влиянию ассоциированной с эндометриозом боли на течение мигрени до сих пор проведено не было. Таким образом, изучение особенностей болевого синдрома при коморбидности мигрени и эндометриоза может улучшить понимание механизмов их взаимосвязи, что будет способствовать разработке комплексного междисциплинарного подхода в лечении данных заболеваний.

**Целью** нашего исследования был анализ особенностей болевого синдрома у пациенток с мигренью и генитальным эндометриозом для уточнения нейрогенных механизмов их коморбидной связи.

**Пациенты и методы.** В исследовании приняли участие 125 пациенток, обратившихся в отделение гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» по поводу генитального эндометриоза.

Всем пациенткам с целью подтверждения наличия эндометриоза проводили гинекологическое исследование, УЗИ органов малого таза, лапароскопия.

Пациенткам также было проведено клиническое неврологическое исследование. Диагноз мигрени устанавливали в соответствии с диагностическими критериями Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3) 2018 г. [11]. Интенсивность мигренозных приступов и ТБ оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Для анализа клинических проявлений эндометриоза использовалась анкета, включающая анамнестические данные и вопросы о характере течения заболевания (возраст менархе, семейный анамнез по эндометриозу, репродуктивный анамнез, результаты ранее проведенного обследования и лечения), а также клинических симптомах эндометриоза в настоящее время.

Для оценки выраженности ТБ использовали индекс ТБ, а для определения уровня центральной сенситизации (ЦС) — опросник Central Sensitization Inventory (CSI).

Индекс ТБ рассчитывался по формуле — как отношение суммы по-

казателей интенсивности основных типов боли по ВАШ (ХТБ, дисменорея, диспареуния, дисхезия и дизурия) к числу показателей:

$$\text{Индекс ТБ} = \frac{\text{ВАШ (ХТБ} + D_1 + D_2 + D_3 + D_4)}{5},$$

где  $D_1$  — дисменорея,  $D_2$  — диспареуния,  $D_3$  — дисхезия,  $D_4$  — дизурия, 5 — число показателей.

Опросник CSI позволяет оценить тяжесть феномена ЦС. Точка отсечения, определяющая наличие симптомов ЦС, — 40 баллов и более. Шкала CSI обладает высокими чувствительностью (81%) и специфичностью (75%) [10, 12].

Для статистического анализа использовалась программа SPSS Statistics. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Из 125 пациенток с подтвержденным генитальным эндометриозом у 53 (42,4%) имелось сочетание мигрени и эндометриоза, соответственно у 72 (57,6%) пациенток эндометриоз был представлен изолированно.

В дальнейшее исследование не были включены 46 пациенток в возрасте младше 18 лет и старше 45 лет, с неврологическими и психическими заболеваниями, затрудняющими самооценку и заполнение опросников, а также не подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включены 79 пациенток (средний возраст —  $34,68 \pm 7,11$  года) с лапароскопически подтвержденным диагнозом «генитальный эндометриоз». Были сформированы две сопоставимые по возрасту группы: основная — 38 пациенток с эндометриозом и сопутствующей мигренью и группа сравнения — 41 пациентка с эндометриозом без мигрени.

Клинические характеристики пациенток представлены в табл. 1.

Группы не различались по возрасту: средний возраст пациенток в основной группе составил 35,39 года, в группе сравнения — 33,97 года ( $p = 0,297$ ).

Были обнаружены различия по частоте первичного бесплодия, которая была значимо выше у пациенток группы сравнения (8,1% vs 36,4%;  $p = 0,005$ ).

Из сопутствующих гинекологических заболеваний миома значимо чаще выявлялась в основной группе (31,6% vs 12,19%;  $p = 0,05$ ).

Таблица 1.

*Клинические характеристики пациенток с эндометриозом*

Table 1.

*Clinical characteristics of patients with endometriosis*

Показатель	Основная группа (n=38)	Группа сравнения (n=41)	p
Возраст, годы, $M \pm m$	$35,39 \pm 1,16$	$33,97 \pm 1,07$	0,297
Возраст менархе, годы, $M \pm m$	$13,1 \pm 0,223$	$13,69 \pm 0,206$	0,055
Бесплодие первичное, %	8,1	36,4	0,005
Другие гинекологические заболевания, %:			
миома матки	31,6	12,19	0,05
гиперплазия и/или полип	7,9	7,3	0,394
хронический эндометрит	10,5	4,9	0,168

Обращает на себя также внимание тенденция к значимости различий по возрасту менархе, который был меньше в основной группе ( $p=0,055$ ).

В исследовании проводился анализ распространенности разных форм эндометриоза. Все пациентки в зависимости от локализации эндометриоза были разделены на подгруппы: внутренний эндометриоз (аденомиоз), наружный генитальный эндометриоз и сочетанный эндометриоз, объединяющий внутренний и наружный типы. Однако статистически значимых различий по представленности различных форм эндометриоза в сравниваемых группах выявлено не было (рис. 1).

Существует несколько типов боли, формирующих характерную клиническую картину эндометриоза: дисменорея — боль внизу живота, возникающая в дни менструации; диспареуния — боль при половом акте; дисхезия — боль, иррадиирующая во влагалище, прямую кишку, усиливающаяся в положении сидя и при дефекации; дизурия — боль при мочеиспускании, а также ХТБ, усиливающаяся в дни менструации. При эндометриозе, особенно при его распространенных формах, чаще встречается сочетание перечислен-

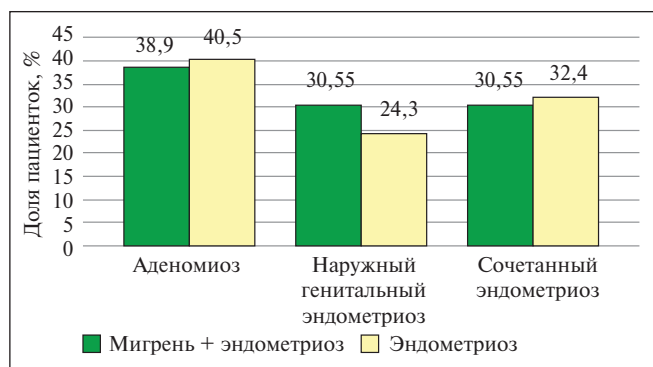


Рис. 1. Частота представленности разных форм эндометриоза. Различия незначимы ( $p=0,496$ )

Fig. 1. Frequency of presentation of different forms of endometriosis. The differences are insignificant ( $p=0,496$ )

Таблица 2. Сравнительный анализ болевого синдрома у пациенток с эндометриозом

Table 2. Comparative analysis of pain syndrome in patients with endometriosis

Признак	Основная группа (n=38)	Группа сравнения (n=41)	p
Дисменорея, %:			
первичная	97,3	65,86	0,001
вторичная	64,9	31,71	0,002
	32,4	34,15	0,31
Диспареуния, %	51,4	29,3	0,056
Дизурия, %	13,9	7,31	0,302
Дисхезия, %	25	2,44	0,005
ХТБ, %	13,88	2,44	0,001
Индекс ТБ, М±m	3,0054±1,19	1,17±1,03	0,03
ЦС, М±m	39,49±2,096	26,21±1,872	0,001

ных болевых симптомов. При проведении сравнительного анализа болевого синдрома у пациенток с эндометриозом и мигренью и у больных с изолированным эндометриозом было выявлено, что ХТБ, дисменорея, диспареуния и дисхезия значимо чаще встречаются у пациенток с эндометриозом, страдающих мигренью (табл. 2). Так, доля пациенток с болью во время менструации (дисменорея) в основной группе составила 97,36%, в группе сравнения — 68,3% ( $p<0,001$ ). Диспареуния различной интенсивности встречались у половины пациенток основной группы и у 29,3% пациенток группы сравнения ( $p=0,056$ ). Дисхезия встречалась относительно редко, но значимо чаще у пациенток с сопутствующей мигренью (25% vs 2,44%;  $p=0,005$ ).

Несмотря на очевидную тенденцию к усилению клинических проявлений эндометриоза (дисменореи, диспареунии, дисхезии) у пациенток с сопутствующей мигренью, отсутствовали значимые различия между группами по числу пациенток с дизурией ( $p=0,302$ ).

Обращает на себя внимание в два раза большая частота первичной дисменореи в основной группе (64,9% vs 31,71%;  $p<0,002$ ), что косвенно может свидетельствовать в пользу более выраженной чувствительности к боли у пациенток с коморбидностью мигрени и эндометриоза. Число пациенток с вторичной дисменореей в основной группе и группе сравнения было почти одинаковым (32,4% vs 34,15%;  $p=0,31$ ).

Обнаружены статистически значимые различия по уровню ЦС и индексу ТБ в данных группах. Средний индекс ТБ в основной группе составил 3,005, в группе сравнения — 1,17 ( $p=0,03$ ). Уровень ЦС по опроснику CSI у пациенток, страдающих коморбидной мигренью, был значимо выше, чем в группе сравнения ( $39,49\pm2,096$  vs  $26,21\pm1,872$ ;  $p<0,001$ ).

Проведенный анализ показал, что болевой синдром у пациенток с эндометриозом и мигренью был значительно более выражен, чем у пациенток, страдающих только эндометриозом.

В дальнейшем пациентки были разделены на три подгруппы: в первую были включены пациентки с эндометриозом без мигрени, во вторую — пациентки, страдающие эндометриозом и эпизодической мигренью, и в третью — пациентки с эндометриозом и хронической мигренью. Было обнаружено, что с нарастанием частоты мигрени у пациенток с эндометриозом увеличивается представленность ХТБ и дисменореи (рис. 2), а также выше индекс ТБ и уровень ЦС (рис. 3).

**Обсуждение.** В настоящем исследовании было показано, что чуть менее половины (42,4%) пациенток, обратившихся к гинекологу по поводу эндометриоза, страдали сопутствующей мигренью, что подтверждает данные предыдущих исследований о коморбидности этих заболеваний [1–6]. В литературе обсуждается несколько возможных механизмов коморбидности.



Мигрень и эндометриоз относятся к гормонально-зависимым заболеваниям, пик их распространенности приходится на репродуктивный возраст. Эстрогены участвуют в модуляции боли: воздействуя на периферические и центральные сигнальные пути посредством нейромедиаторов, они изменяют восприятие боли и, таким образом, играют роль в коморбидности этих заболеваний [13].

Мигрень и эндометриоз являются генетически детерминированными заболеваниями, что подтверждено крупными полногеномными ассоциативными исследованиями [14–16]. Также предполагается, что важную роль в коморбидности мигрени и эндометриоза играет ген рецептора эстрогена 1 (ESR1), который отвечает за восприимчивость к мигрени и эндометриозу [17, 18].

Коморбидность мигрени и эндометриоза может быть обусловлена общими медиаторами воспаления, участвующими в генезе данных заболеваний. Простагландины участвуют в передаче боли при мигрени за счет сенситизации ноцицепторов и развития нейрогенного воспаления. Было обнаружено увеличение уровня простагландина  $E_2$  в плазме крови и слюне женщин в болевую фазу менструальной мигрени [19]. Также известно, что при эндометриозе происходит увеличение синтеза простагландинов [20].

Интерферон  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ) играет роль в восприимчивости к мигрени и ТБ у женщин с эндометриозом посредством увеличения количества кальцитонин-ген родственный пептида (CGRP) через сигнальные пути митоген-активированной протеинкиназы (МАРК). ИФН $\gamma$  активирует МАРК, которая регулирует синтез и высвобождение CGRP, играющего ключевую роль в патогенезе как мигрени, так и ТБ, ассоциированной с эндометриозом [21].

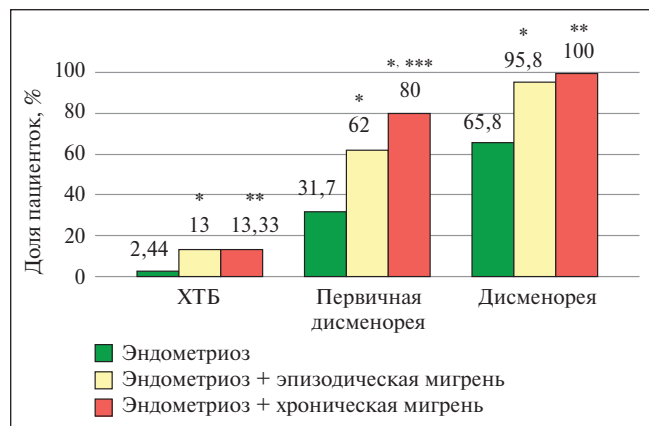
В результате проведенного нами сравнительного анализа характера болевого синдрома у пациенток с эндометриозом и мигренью и больных с изолированным эндометриозом было показано, что ХТБ и такие клинические проявления эндометриоза, как дисменорея, диспареуния, дисхезия, чаще встречаются у пациенток с эндометриозом и сопутствующей мигренью.

Эндометриоз является наиболее частой причиной ХТБ. По данным Всемирной организации здравоохранения, ХТБ наблюдается примерно у 15% женщин репродуктивного возраста, а у 70% женщин, страдающих ХТБ, обнаруживается эндометриоз [22]. S. As-Sanie и соавт. [23] обнаружили уменьшение объема серого вещества в областях мозга, участвующих в восприятии боли у пациенток с бессимптомным эндометриозом не было снижения объема серого вещества и определялся увеличенный объем околоводопроводного серого вещества, участвующего в нисходящем контроле боли, который коррелировал с порогом давления, необходимым для индуцирования боли [23]. Эти данные позволили авторам обсуждать роль центральных механизмов в генезе болевого синдрома при эндометриозе.

Полученные нами результаты позволили выдвинуть гипотезу о ведущей роли ЦС в развитии коморбидности мигрени и эндометриоза. ЦС — патологический процесс, вследствие которого происходит снижение порога чувствительности к болевым и неболевым стимулам и распространение болевых ощущений за границы тканевого поврежде-

ния. ЦС является важным условием хронизации мигрени и развития синдрома ХТБ, при которых восприятие боли теряет прямую связь с периферической ноцицептивной импульсацией и в большей степени зависит от психосоциальных и когнитивных факторов.

Биологические основы феномена ЦС достаточно хорошо изучены и включают в себя нарушение регуляции вос-

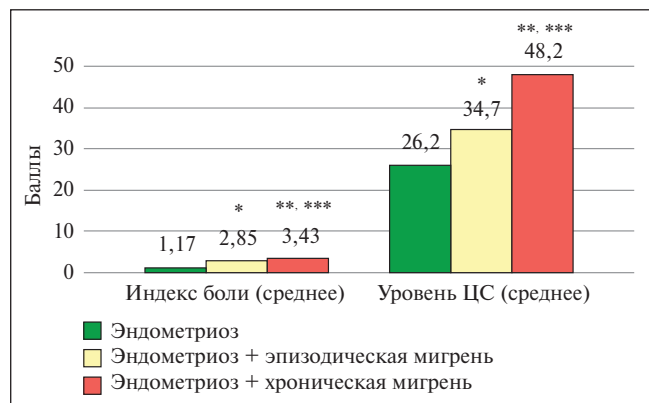


**Рис. 2.** Показатели болевого синдрома у пациенток с эндометриозом при разных формах мигрени.

Здесь и на рис. 3: \* — значимые различия между группой сравнения («Эндометриоз») и подгруппой «Эндометриоз + эпизодическая мигрень»,  $p < 0,05$ ; \*\* — значимые различия между группой сравнения («Эндометриоз») и подгруппой «Эндометриоз + хроническая мигрень» ( $p < 0,05$ ); \*\*\* — значимые различия между подгруппами «Эндометриоз + эпизодическая мигрень» и «Эндометриоз + хроническая мигрень» ( $p < 0,05$ )

**Fig. 2.** Indicators of pain syndrome in patients with endometriosis in different forms of migraine.

Here and in Fig. 3: \* — significant differences between the endometriosis comparison group and the Endometriosis + episodic migraine subgroup of ( $p < 0.05$ ); \*\* — significant differences between the endometriosis comparison group and the endometriosis + chronic migraine subgroup ( $p < 0.05$ ); \*\*\* — significant differences between the endometriosis + episodic migraine and endometriosis + chronic migraine subgroups ( $p < 0.05$ )



**Рис. 3.** Значения индекса боли и шкалы CSI у пациенток с эндометриозом при разных формах мигрени

**Fig. 3.** Pain index values and CSI scores in patients with endometriosis in different forms of migraine

ходящих и нисходящих путей в центральной нервной системе; гиперактивацию глиальных клеток с выделением провоспалительных медиаторов, включая CGRP; дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы; снижение синтеза противоболевых медиаторов и повышение продукции ноцицептивных веществ [10, 24].

Доказательством роли ЦС в коморбидности мигрени и эндометриоза может служить выявленный нами факт, что пациентки двух групп не различались по представленности различных форм эндометриоза, т. е. степень и локализация поражения периферических тканей не оказывают существенного влияния на выраженность болевого синдрома. Полученные нами данные о том, что дисменорея, диспареуния, дисхезия и ХТБ чаще встречаются у пациенток с эндометриозом и сопутствующей мигренью, чем при изолированном эндометриозе, также могут свидетельствовать в пользу феномена ЦС. Более высокий уровень ЦС и индекс ТБ у пациенток с мигренью и эндометриозом также могут отражать ключевую роль центральных механизмов в патогенезе болевого синдрома при коморбидности данных заболеваний. Так, медиана среднего балла в группе пациенток с эндометриозом и мигренью по шкале CSI составила 40 баллов, что свидетельствует о наличии у них симптомов ЦС; у пациенток с изолированным эндометриозом этот показатель составил лишь 26 баллов, что доказывает отсутствие ЦС.

Роль ЦС также была показана в работе А.С. Зенкевич и соавт. [25], в которой изучалась патогенетическая связь мигрени и коморбидных болевых синдромов. Авторы пришли к выводу, что с нарастанием частоты приступов мигрени увеличивается число коморбидных болевых синдромов (вероятность возникновения как минимум двух болевых синдромов при хронической мигрени более чем десятикратно превышает такую вероятность при эпизодической мигрени).

Результаты проведенного исследования также свидетельствуют о том, что с нарастанием частоты мигрени увеличивается представленность ТБ, чаще присутствует дисменорея, выше индекс ТБ и уровень ЦС. Вероятно, это связано с влиянием частоты мигренозных приступов на дисфункциональные изменения в болевой системе и изменением активности антиноцицептивной системы.

Кроме того, была выявлена тенденция к более раннему возрасту менархе и болезненным менструациям в подростковом возрасте (первичная дисменорея) у пациенток с эндометриозом и сопутствующей мигренью, что подтверждает результаты зарубежных исследований, в которых у пациенток с эндометриозом ранний возраст менархе был обратно пропорционален вероятности возникновения мигрени [26]. Это, вероятно, связано с тем, что ранний возраст менархе ассоциирован с увеличением уровня эстрогена и/или чувствительности к нему, что также может служить возможной причиной коморбидности мигрени и эндометриоза.

Проведенный нами сравнительный анализ показал, что клинические проявления эндометриоза в виде дисменореи, ХТБ, диспареунии, дисхезии значимо чаще встречаются у пациенток с эндометриозом и сопутствующей мигренью. При том что пациентки с эндометриозом и сопутствующей мигренью имели более распространенный болевой синдром и более высокий индекс ТБ, они не отличались по разновидности эндометриоза от пациенток с изолированным эндометриозом, что свидетельствует о важной роли центральных нейрогенных механизмов в патогенезе боли при коморбидности заболеваний.

Было также установлено, что увеличение частоты приступов мигрени ассоциировано с усилением болевых синдромов в области таза: увеличивается представленность ХТБ, чаще встречается дисменорея, выше индекс ТБ. Кроме того, уровень ЦС (по опроснику CSI) выше у пациенток с мигренью и эндометриозом, что подтверждает ведущую роль феномена ЦС в патогенезе болевого синдрома и коморбидности этих заболеваний.

**Заключение.** На основании полученных нами данных можно сделать вывод, что выраженная ТБ у пациенток с эндометриозом свидетельствует о необходимости проведения скрининга мигрени и, наоборот, что жалобы на частые головные боли в свою очередь являются причиной для настоятельной по поводу эндометриоза во избежание лечебных ошибок и запоздалой диагностики, которые представляют собой основные проблемы при данных заболеваниях.

Понимание роли ЦС в коморбидности мигрени и эндометриоза открывает возможности в разработке комплексного междисциплинарного подхода в лечении данных заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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 May;40(6):606-13. doi: 10.1177/0333102419893965. Epub 2019 Dec 6.
2. Ferrero S, Pretta S, Bertoldi S, et al. Increased frequency of migraine among women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2004 Dec;19(12):2927-32. doi: 10.1093/humrep/deh537. Epub 2004 Oct 28.
3. Spierings EL, Padamsee A. Menstrual-Cycle and Menstruation Disorders in Episodic vs Chronic Migraine: An Exploratory Study. *Pain Med*. 2015 Jul;16(7):1426-32. doi: 10.1111/pme.12788. Epub 2015 Apr 30.
4. Tietjen GE, Conway A, Utley C, et al. Migraine is associated with menorrhagia and endometriosis. *Headache*. 2006 Mar;46(3):422-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00290.x
5. Tietjen GE, Bushnell CD, Herial NA, et al. Endometriosis is associated with prevalence of comorbid conditions in migraine. *Headache*. Jul-Aug 2007;47(7):1069-78. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00784.x
6. Yang MH, Wang PH, Wang SJ, et al. Women with endometriosis are more likely to suffer from migraines: a population-based study. *PLoS One*. 2012;7(3):e33941. doi: 10.1371/journal.pone.0033941. Epub 2012 Mar 19.
7. Mechsner S, Kaiser A, Kopf A, et al. A pilot study to evaluate the clinical relevance of endometriosis-associated nerve fibers in peritoneal endometriotic lesions. *Fertil Steril*. 2009;92(6):1856-61. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.006
8. Kajitani T, Maruyama T, Asada H, et al. Possible involvement of nerve growth factor in dysmenorrhea and dyspareunia associated with endometriosis. *Endocr J*. 2013;60(10):1155-64. doi: 10.1507/endocrj.ej13-0027. Epub 2013 Jul 24.

9. As-Sanie S, Kim J, Schmidt-Wilcke T, et al. Functional Connectivity Is Associated with Altered Brain Chemistry in Women with Endometriosis-Associated Chronic Pelvic Pain. *J Pain*. 2016 Jan;17(1):1-13. doi: 10.1016/j.jpain.2015.09.008. Epub 2015 Oct 9.
10. Латышева НВ. Коморбидные заболевания у пациентов с хронической мигренью: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2020. 31 с. [Latysheva NV. *Komorbidnyye zabolevaniya u patsiyentov s khroniche-skoy migren'yu: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk* [Comorbid diseases in patients with chronic migraine: Abstract of the thesis. diss. ... Dr. med. sci.]. Moscow; 2020. 31 p. (In Russ.)].
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> ed. *Cephalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
12. Neblett R, Hartzell M, Mayer T, et al. Establishing clinically relevant severity levels for the central sensitization inventory. *Pain Pract*. 2017 Feb;17(2):166-75. doi: 10.1111/papr.12440. Epub 2016 Mar 15.
13. Hassan S, Muere A, Einstein G. Ovarian hormones and chronic pain: A comprehensive review. *Pain*. 2014 Dec;155(12):2448-60. doi: 10.1016/j.pain.2014.08.027. Epub 2014 Aug 27.
14. Adewuyi E, Sapkota Y, Auta A, et al. Shared Molecular Genetic Mechanisms Underlie Endometriosis and Migraine Comorbidity. *Genes*. 2020;11(3):268. doi: 10.3390/genes11030268
15. Sapkota Y, Steinhorsdottir V, Morris P, et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nat Commun*. 2017 May 24;8:15539. doi: 10.1038/ncomms15539
16. Gormley P, Anttila V, Winsvold S, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet*. 2016 Aug;48(8):856-66. doi: 10.1038/ng.3598. Epub 2016 Jun 20.
17. Oterino A, Pascual J, Ruiz de Alegria C, et al. Association of migraine and ESR1 G325C polymorphism. *Neuroreport*. 2006 Jan 23;17(1):61-4. doi: 10.1097/01.wnr.0000192735.85287.f4
18. Georgiou I, Syrou M, Boubia I, et al. Association of estrogen receptor gene polymorphisms with endometriosis. *Fertil Steril*. 1999 Jul;72(1):164-6. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00198-3
19. Nattero G, Allais G, De Lorenzo C, et al. Relevance of prostaglandins in true menstrual migraine. *Headache*. 1989 Apr;29(4):233-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.1989.hed22904233.x
20. De Leon FD, Vijayakumar R, Rao CV, et al. Prostaglandin F2 alpha and E2 release by peritoneum with and without endometriosis. *Int J Fertil*. Jan-Feb 1988;33(1):48-51.
21. Mormile R, Vittori G. Endometriosis and migraine: what is there behind the scenes? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014 Mar;27(3-4):389-90. doi: 10.1515/jpem-2013-0384
22. Latthe P, Latthe M, Say L, et al. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. *BMC Public Health*. 2006 Jul 6;6:177. doi: 10.1186/1471-2458-6-177
23. As-Sanie S, Harris RE, Napadow V, et al. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: a voxel-based morphometry study. *Pain*. 2012 May;153(5):1006-14. doi: 10.1016/j.pain.2012.01.032. Epub 2012 Mar 2.
24. Tamburro S, Canis M, Albuissou E, et al. Expression of transforming growth factor beta1 in nerve fibers is related to dysmenorrhea and laparoscopic appearance of endometriotic implants. *Fertil Steril*. 2003 Nov;80(5):1131-6. doi: 10.1016/s0015-0282(03)01182-8
25. Зенкевич АС, Филатова ЕГ, Латышева НВ. Мигрень и боль в шее: механизмы коморбидности. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(1):29-34. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-29-34 [Zenkevich AS, Filatova EG, Latysheva NV. Migraine and neck pain: Mechanisms of comorbidity. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(1):29-34. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-29-34 (In Russ.)].
26. Miller JA, Missmer SA, Vitonis AF, et al. Prevalence of migraines in adolescents with endometriosis. *Fertil Steril*. 2018 Apr;109(4):685-90. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.12.016. Epub 2018 Mar 28.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.11.2020/21.12.2020/29.12.2020

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Багирова У.А. <https://orcid.org/0000-0003-1027-1499>

Чернуха Г.Е. <https://orcid.org/0000-0002-9065-5689>

Филатова Е.Г. <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>