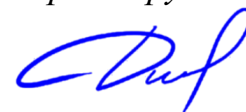


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И. М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Дашдамирова Лейла Расим кызы

**Мигрень при антифосфолипидном синдроме и генетической тромбофилии:
клинические особенности и тактика ведения во время беременности**

3.1.24. Неврология

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Воскресенская Ольга Николаевна

доктор медицинских наук, профессор

Хизроева Джамия Хизриевна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Антифосфолипидный синдром и генетическая тромбофилия	13
1.1.1. Определение, механизмы развития, влияние на течение беременности.....	13
1.1.2. Основные неврологические проявления антифосфолипидного синдрома и генетической тромбофилии.....	18
1.2. Мигрень на фоне антифосфолипидного синдрома и генетической тромбофилии.....	21
1.2.1. Мигрень: общая характеристика	21
1.2.2. Риск сердечно-сосудистых заболеваний при мигрени.....	22
1.2.3. Клинические особенности мигрени, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом и генетической тромбофилией.....	23
1.2.4. Механизмы развития мигрени, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом и генетической тромбофилией	25
1.2.5. Диагностические особенности и вопросы терапии мигрени при антифосфолипидном синдроме и генетической тромбофилии.....	27
1.3. Мигрень и беременность	28
1.3.1. Взаимное влияние мигрени и беременности.....	28
1.3.2. Лечение мигрени во время беременности и в период лактации	31
1.3.2.1. Препараты для купирования приступа мигрени.....	31
1.3.2.2. Препараты для профилактического лечения мигрени	34
1.3.3. Профилактика тромботических осложнений у беременных пациенток с антифосфолипидным синдромом/генетической тромбофилией и мигренью	37
1.4. Заключение	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1. Схема исследования.....	39
2.2. Методы клинического обследования.....	40
2.3. Опросники.....	42

2.4. Методы лабораторного обследования	43
2.5. Статистическая обработка данных	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
3.1. Клинические и анамнестические характеристики пациентов	47
3.2. Тревожно-депрессивные нарушения у обследованных пациентов	53
3.3. Иммунологическое и генетическое обследование пациенток с антифосфолипидным синдромом/генетической тромбофилией.....	57
3.4. Результаты клинического, биохимического анализов крови и коагулограммы	60
3.5. Динамика мигрени во время беременности в зависимости от наличия антифосфолипидного синдрома/генетической тромбофилии.....	67
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	81
ВЫВОДЫ	83
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	85
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	86
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	88
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Шкала MIDAS.....	102
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Опросник реактивной тревожности Спилбергера-Ханина....	103
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Опросник личностной тревожности Спилбергера-Ханина...	104
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Шкала депрессии Бека.....	105

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Головная боль (ГБ) остается одной из наиболее часто встречающихся жалоб в неврологической практике. По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность ГБ среди взрослых людей (с клиническими проявлениями по меньшей мере один раз на протяжении последнего года) составляет 52% [1]. Преобладают первичные ГБ, при этом распространенность мигрени оценивается в 14% [1].

Эпидемиологические и клинические исследования демонстрируют тесную коморбидность мигрени и цереброваскулярных заболеваний. Наличие мигрени с аурой, особенно в сочетании с другими факторами риска, существенно увеличивает риск развития ишемического инсульта [2, 3, 4].

Гиперкоагуляционный синдром является актуальной мультидисциплинарной проблемой последнего десятилетия. Антифосфолипидный синдром (АФС) представляет собой наиболее распространённую в молодом возрасте, особенно у женщин, форму гиперкоагуляции, актуальную для различных областей медицины [5, 6]. Широкий спектр неврологических проявлений – от цереброваскулярных нарушений и мигрени до хорей и эпилепсии – может быть объяснён сочетанием сосудистых, нейровоспалительных и прямых нейрональных эффектов АФА [7, 8, 9, 10]. Особую значимость проблема АФС приобретает в акушерской практике. Установлено, что почти в трети случаев привычного невынашивания беременности причиной является выработка АФА [11, 12], а ГБ, в свою очередь, выступает наиболее частой причиной обращения к неврологу в период гестации [2, 5, 7]. Другим этиологическим фактором гиперкоагуляции и связанной с ней акушерской патологии является генетическая тромбофилия (ГТ), связанная с полиморизмом генов компонентов свертывающей системы крови [13]. Акушерские осложнения вариабельны и включают в себя такие патологические состояния, как

преэклампсия, спонтанные аборт, отслойка плаценты, неразвивающаяся беременность, преждевременные роды, внутриутробная задержка роста плода [11, 12]. При наступлении беременности, организм женщины претерпевает значительную гормональную перестройку, меняется гемодинамика, появляется склонность к гиперкоагуляции.

Степень разработанности темы исследования

Исходя из данных многих эпидемиологических исследований, частота и выраженность мигренозных эпизодов имеет тенденцию к снижению во время беременности, поскольку повышенный уровень эстрогена и эндогенных опиоидов повышает болевой порог, а стабильный уровень гормонов, который больше не колеблется, устраняет основной фактор, провоцирующий приступы [9]. Данных о динамике приступов мигрени в период беременности у пациенток с тромбофилией на сегодняшний день нет. Исследования демонстрируют, что физиологическая гиперкоагуляция при беременности в случае наличия мигрени вообще и, особенно, на фоне АФС и/или ГТ многократно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений [14]. В реальной клинической практике, диагноз тромбофилии устанавливается акушерами-гинекологами, как правило, при обращении женщин по поводу невынашивания беременности. Неврологи, занимающиеся лечением мигрени, на сегодняшний день не обладают возможностями диагностирования гиперкоагуляционных синдромов по характеристикам самой цефалгии [15]. Необходимость дифференциального подхода при диагностике мигрени с настороженностью в отношении форм, ассоциированных с АФС и ГТ, продиктована в первую очередь различной тактикой лечения. В этой связи поиск клинко-диагностических маркеров мигрени, ассоциированной с АФС/ГТ, представляется актуальной и важной задачей для клинической практики. Своевременное распознавание мигрени в рамках АФС и ГТ способствует более

раннему назначению патогенетической терапии тромбофилии и предупреждению возможных осложнений, особенно во время беременности.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Установить клинико-диагностические особенности мигрени при тромбофилии и оценить динамику её течения во время беременности.

Задачи исследования:

1. Изучить анамнестические данные и клинические проявления мигрени, ассоциированной с АФС/ГТ.
2. Оценить эмоциональные нарушения при мигрени, ассоциированной с АФС/ГТ и их взаимосвязь с течением цефалгического синдрома.
3. Выявить особенности в лабораторных параметрах анализов крови при мигрени, ассоциированной с АФС/ГТ.
4. Изучить течение мигрени при наступлении беременности и через год после родов.
5. Определить необходимость коррекции терапевтической тактики ведения пациенток с мигренью, ассоциированной с АФС/ГТ, при наступлении беременности.

Научная новизна

Выявлен клинико-анамнестический профиль мигрени, ассоциированной с АФС/ГТ, включающий: более ранний дебют цефалгии, меньшее влияние фактора физического переутомления как провокатора приступа, отягощенный акушерский анамнез, более частое развитие преэклампсии и эклампсии, а также более благоприятное течение: меньшая частота приступов, менее выраженное влияние на повседневную жизнь, меньшая встречаемость хронических форм, минимальная

представленность тревожно-депрессивной симптоматики. Выявлена более частая циркуляция IgM антител к β 2-гликопротеину у пациентов с мигренью на фоне АФС/ГТ. Среди женщин с мигренью значительно чаще встречались носители полиморфизмов генов системы фибринолиза (t-ра) и тромбоцитарных рецепторов (Gp1a 807C/T). Установлено, что пациенты с АФС/ГТ вне зависимости от наличия мигрени характеризовались снижением показателей концентрации эритроцитов, гематокрита, гемоглобина в эритроцитах, тромбоцитов и повышением уровня лейкоцитов за счет нейтрофилов с закономерным уменьшением процентного содержания других лейкоцитарных фракций, не выходящие за пределы референсных значений, что может выступать в качестве потенциального скринингового маркера тромбофилии. Впервые изучена динамика течения мигрени во время беременности и послеродовом периоде у пациенток с АФС/ГТ. Установлено, что наличие тромбофилии нивелирует традиционное положительное влияние беременности и лактации на течение мигрени, что заключается в отсроченном, только со второго триместра беременности улучшении в виде сокращения частоты и тяжести приступов. Выявлено, что положительная динамика в отношении течения мигрени отмечается на фоне проводимой профилактической антитромботической терапии и, соответственно, в дополнительной коррекции тактики ведения в период беременности данный контингент пациентов не нуждается.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты работы вносят вклад в понимание патофизиологических механизмов ассоциации мигрени и гиперкоагуляционных состояний (АФС/ГТ). Установленный факт более частого носительства среди женщин с мигренью полиморфизмов генов системы фибринолиза (t-ра) и тромбоцитарных рецепторов (Gp1a 807C/T) открывает новые терапевтические возможности, особенно при ведении больных с мигренью, которым противопоказаны некоторые из

противомигренозных препаратов. Полученные данные создают теоретические предпосылки для рассмотрения антитромботической терапии не только как метода профилактики тромбозов, но и как потенциального патогенетического вмешательства, модулирующего течение цефалгического синдрома при мигрени. Установлены дополнительные клинико-диагностические маркеры мигрени, ассоциированной с тромбофилией. Продемонстрирована необходимость оптимизации междисциплинарного ведения беременных с мигренью и АФС/ГТ для улучшения акушерского прогноза и контроля мигрени.

Методология и методы исследования

Исследование имело наблюдательный одномоментный дизайн, имеющий проспективную и ретроспективную части (для оценки динамики ГБ на протяжении беременности и периода лактации). Изучаемой популяцией являлись женщины от 18 до 50 лет, страдающие мигренью, АФС или ГТ, либо имеющие сочетание этих заболеваний. Объектом исследования являлось 105 женщин, разделенных на группы следующим образом: пациенты с АФС/ГТ и мигренью составили группу 1 ($n = 34$), пациенты с мигренью без АФС/ГТ – группу 2 ($n = 31$), пациенты с АФС/ГТ без мигрени – группу 3 ($n = 40$).

Всем исследуемым проводилось комплексное клинико-anamnestическое и лабораторное обследование. Анамнез мигрени оценивался по структурированному опроснику, включавшему возраст дебюта заболевания, характеристику болевого синдрома, частоту мигренозных приступов, характер провоцирующих факторов. У пациенток с беременностью на момент включения в исследование и в анамнезе оценивалась частота ГБ в месяц за год до наступления беременности, в каждом из триместров беременности, на протяжении лактации и через год после родов. Сбор данных акушерско-гинекологического анамнеза производился по стандартизированной форме и включал оценку менструальной функции, репродуктивный анамнез, осложнения беременности и послеродового периода.

Наследственный анамнез осуществлялся путем сбора данных по трехпоколенной родословной с учетом тромботических событий у родственников I-II степени родства. Анкетирование исследуемых осуществлялось с использованием валидированных опросников и шкал (шкалы MIDAS, Бека, опросник реактивной и личностной тревожности Спилбергера-Ханина). У всех участников исследования были взяты образцы венозной крови для проведения общего клинического, биохимического анализов и коагулограммы.

Положения, выносимые на защиту

1. Для мигрени, ассоциированной с АФС/ГТ, характерен более ранний дебют и благоприятный профиль течения, который проявляется меньшей частотой приступов, более редкой встречаемостью хронических форм и незначительной выраженностью тревожно-депрессивной симптоматики. Пациентки с мигренью и АФС/ГТ характеризуются более частой циркуляцией антител к $\beta 2$ -гликопротеину. Среди женщин с мигренью значительно чаще встречались носители полиморфизмов генов системы фибринолиза (t-ра) и тромбоцитарных рецепторов (Gp1a 807C/T).

У пациентов с АФС/ГТ независимо от наличия мигрени отмечается снижение показателей эритроцитарного ростка в сочетании с увеличением уровня нейтрофилов, не выходящие за границы референсных значений, что может служить дополнительным лабораторным критерием.

2. Течение мигрени у пациенток с АФС/ГТ во время беременности не характеризуется традиционным улучшением, начиная с первого триместра. Патогенетическая антиромботическая терапия позволяет нивелировать этот эффект, что сопровождается уменьшением частоты и тяжести приступов мигрени, начиная со второго триместра беременности. Течение беременности у пациенток с мигренью, ассоциированной с АФС/ГТ, сопряжено с увеличением риска развития эклампсии.

Личный вклад автора

Непосредственно автору принадлежит ключевая роль в разработке дизайна и выполнении протокола исследования, постановке цели и задач, обоснования выводов и практических рекомендаций. Автором самостоятельно проведен осмотр, клиническая беседа, анкетирование пациентов и определение их соответствия критериям включения и невключения. Автором проведены статистическая и аналитическая обработка данных. Подготовлены статьи с последующей публикацией в рецензируемых научных изданиях.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется использованием современных методов диагностики; достаточным количеством клинических наблюдений; применением адекватного цели и задачам исследования статистического анализа. Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании кафедры нервных болезней Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского и кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) 08.10.2025 г. Протокол №4. Материалы диссертации были представлены и обсуждены на VII Международном образовательном форуме «Нейросфера» (26 октября 2023 года, г. Саратов) и на Ежегодной международной конференции «Третьяковские чтения» (22 мая 2025 года, г. Саратов).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Представленная диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология согласно пункту 15 паспорта научной специальности (Неврология болевых синдромов) и паспорту научной специальности

3.1.4. Акушерство и гинекология согласно пункту 6 научной специальности (Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 1 иная публикация по результатам исследования; 1 публикация в сборнике материалов международной научной конференции.

Внедрение результатов работы

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации внедрены в учебный процесс кафедры нервных болезней Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского, акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова, при подготовке ординаторов по специальности «Неврология»; «Акушерство и гинекология».

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации внедрены в лечебный процесс Клиники нервных болезней им. А.Я.Кожевникова Университетской клинической больницы № 3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 67 им. Л.А.Ворохобова Департамента здравоохранения города

Москвы», Сеченовского Центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 107 страницах текста, состоит из введения, 4 глав – обзора литературы, материалов и методов исследования, полученных результатов, обсуждения результатов; заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Библиографический указатель содержит 138 источников литературы: 32 отечественных и 106 иностранных источников. В работу вошли 15 таблиц, 6 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Антифосфолипидный синдром и генетическая тромбофилия

1.1.1. Определение, механизмы развития, влияние на течение беременности

АФС – это системное аутоиммунное заболевание с широким спектром клинических проявлений, в числе которых – образование множественных артериальных и венозных тромбозов, а также осложнения, связанные с состоянием гиперкоагуляции во время беременности [5]. Впервые этот синдром был системно описан в 1983 году группой исследователей под руководством Graham R.V. Hughes, которые продемонстрировали связь носительства АФА с тромбозами, невынашиванием беременности и поражением ЦНС у пациентов с системной красной волчанкой и другими аутоиммунными заболеваниями [16]. Современная классификация АФС включает следующие основные формы: первичный, вторичный и катастрофический АФС, который может быть вариантом как первичной, так и вторичной формы [17]. В отличие от первичного, вторичный АФС развивается в рамках другой аутоиммунной патологии, например, системной красной волчанки (СКВ), синдрома Шегрена, ревматоидного артрита или иного системного заболевания. При наиболее тяжелой форме, катастрофическом АФС, у пациентов развивается полиорганная недостаточность, вызванная быстрым развитием тромбозов мелких сосудов [18].

Диагностика АФС осуществляется на основании Сиднейских критериев (Таблица 1), согласно которым заболевание диагностируется при наличии одного клинического и одного лабораторного критерия при исключении иной причины коагулопатии [19].

Таблица 1 – Сиднейские критерии АФС, пересмотр от 2006 г. [20, 21]

Клинические критерии (минимум один)	Лабораторные критерии (минимум один)
<p>1. Один или несколько эпизодов артериального, венозного или тромбоза мелких сосудов в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден КТ/МРТ, доплеровским исследованием или морфологически. При морфологическом исследовании тромбоз не должен сочетаться с воспалительными изменениями стенки сосуда. Тромбоз поверхностных вен не включен в этот критерий.</p> <p>2. Одна или более смерть плода на сроке 10 и более недель гестации, подтвержденная нормальной морфологией плода при ультразвуковом исследовании или морфологически.</p> <p>3. Одни и более преждевременные роды морфологически нормального новорожденного на сроке от 34 недель гестации в результате тяжелой преэклампсии, эклампсии или плацентарной недостаточности.</p> <p>4. Три и более необъяснимых спонтанных аборта на сроке до 10 недель гестации при исключении анатомических, гормональных и генетических причин невынашивания.</p>	<p>1. Волчаночный антикоагулянт, обнаруженный два или более раз, с промежутком между исследованиями не менее 12 недель.</p> <p>2. Антитела к кардиолипину классов IgG и/или IgM в сыворотке или плазме в среднем или высоком титре (более 99-го перцентиля здоровой популяции), повторно обнаруженные через не менее чем 12 недель.</p> <p>3. Антитела к β2-гликопротеину классов IgG и/или IgM в сыворотке или плазме в среднем или высоком титре (или более 99-го перцентиля здоровой популяции).</p>

В 2023 году утверждены Классификационные диагностические критерии АФС Американского колледжа ревматологии/Европейского альянса ассоциации ревматологов (ACR/EULAR), которые основаны на системе взвешенных баллов по клиническим и лабораторным доменам (Таблица 2). Установление диагноза АФС производится при наборе 3 и более баллов в каждом из них. Чувствительность и специфичность новых критериев возросли до 99% по сравнению с 84% и 86% для аналогичных показателей в случае использования Сиднейских критериев [17].

Таблица 2 – Классификационные диагностические критерии АФС ACR/EULAR от 2023 года [22]

Критерии	Баллы
Клинические критерии	
1. Поражение крупных сосудов: венозная тромбоэмболия (ВТЭ)	
Есть высокий риск ВТЭ	1
Нет высокого риска ВТЭ	3
2. Поражение крупных сосудов: артериальный тромбоз	
Артериальный тромбоз при наличии высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)	2
Артериальный тромбоз при отсутствии высокого риска ССЗ	4
3. Микрососудистые поражения	
Предполагаемые признаки (один или более): - livedo racemosa (при объективном исследовании) - ливедоидная васкулопатия (при объективном исследовании) - острая/хроническая АФС-нефропатия (по данным объективного или лабораторного исследования) - легочное кровотечение (симптомы или рентгенологическое исследование)	2
Доказанные признаки (один или более): - ливедоидная васкулопатия (гистология) - острая/хроническая АФС-нефропатия (гистология) - легочное кровотечение (бронхоальвеолярный лаваж или гистология) - поражение миокарда (визуализирующие методы исследования или гистология) - кровоизлияние в надпочечники (визуализирующие методы исследования или гистология)	5
4. Акушерская патология	
Более 3-х последовательных префетальных (до 10 недель) и/или ранних выкидышей/внутриутробных смертей (10 недель 0 дней - 15 недель 6 дней)	1
Гибель плода (16 недель 0 дней – 33 недель 6 дней) при отсутствии тяжелой преэклампсии или тяжелой плацентарной недостаточности	1
Тяжелая преэклампсия (до 34 недель) или тяжелая плацентарная недостаточность (до 34 недель) с гибелью плода или без нее	4
Тяжелая преэклампсия (до 34 недель) и тяжелая плацентарная недостаточность (до 34 недель) с гибелью плода или без нее	4
5. Поражение клапанов сердца	
Утолщение створок	2
Вегетация	4
6. Гематологические проявления	
Тромбоцитопения (20-130x10 ⁹ /л)	2
Лабораторные критерии	
7. Волчаночный антикоагулянт	
Положительный однократно	1
Положительный постоянно	5
8. Антитела к кардиолипину и/или к β2-гликопротеину методом ИФА	
Один из тестов умеренно или высоко положительный (IgM)	1
Один из тестов умеренно положительный (IgG)	4
Один из тестов высоко положительный (IgG)	5
Оба теста высоко положительные (IgG)	7

Локализация тромбозов при АФС вариабельна: патологический процесс может развиваться как в артериальном, так и в венозном русле, однако наиболее часто поражаются глубокие вены нижних конечностей с развитием или без развития тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и внутричерепные артерии [18].

Распространенность АФС составляет по разным оценкам от 20 до 50 случаев на 100 тыс. человек, заболеваемость составляет примерно 5 случаев на 100 тыс. человек в год [23, 24]. АФС чаще развивается у молодых людей, преимущественно у женщин (соотношение 3:1–5:1) [6]. В недавних популяционных исследованиях было установлено, что доля пациентов женского пола составляет от 55 до 67%, а соотношение женщин и мужчин снижается после исключения пациентов с СКВ и акушерским антифосфолипидным синдромом, достигая почти 1:1 [25]. Женщины, соответствующие Сиднейским критериям, у которых ранее не было тромботических осложнений, идентифицируются как пациентки с акушерским АФС.

Патогенез АФС остается не до конца изученным, однако известно, что в его основе лежит выработка АФА, которые запускают активацию В-клеток и системы комплемента, повышают уровень циркулирующих иммунных комплексов, а также взаимодействуют с фосфолипид-связывающими белками, фосфолипидами или их комплексами, что приводит к первичной активации эндотелиальных клеток, тромбоцитов, моноцитов и нейтрофилов, инициируя каскад коагуляции [26]. В физиологических условиях эндотелиоциты играют антитромбогенную роль, поддерживая текучесть крови за счет высвобождения вазодилаторов (простациклин, оксид азота) и экспрессируя антикоагулянтные факторы (тромбомодулин, ингибитор пути тканевого фактора) и активаторы плазминогена для обеспечения фибринолиза [27]. Однако под действием АФА выработка этих защитных молекул подавляется, в то время как повышается образование тканевого фактора и молекул адгезии [27]. Дополнительными звеньями патогенеза являются активация системы комплемента и образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (англ. *Neutrophil extracellular traps*, NET). Активированные моноциты и

нейтрофилы высвобождают провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6), которые дополнительно способствуют активации тромбоцитов, усугубляя тромбоз и воспаление [28]. Итогом этих процессов служит формирование прокоагулянтного состояния, что клинически реализуется в виде тромбозов, воспаления и повреждения органов-мишеней. Показано, что АФА присутствуют примерно у 13 % пациентов с инсультом, в 11 % случаев при инфаркте миокарда, у 9,5 % пациентов с тромбозом глубоких вен и 11–29 % женщин с преэклампсией. АФА определяются у 50 % пациентов с СКВ и в 5–20 % случаев при других заболеваниях соединительной ткани; в то же время только у одной трети этих пациентов развиваются тромбозы [6, 7, 16, 24, 29, 30].

Наследственная тромбофилия – группа генетически обусловленных нарушений в системе гемостаза, которые приводят к повышенной склонности к гиперкоагуляции. Эти состояния связаны с мутациями или полиморфизмами в генах, кодирующих белки, участвующие в процессах свертывания крови, фибринолиза или их регуляции [13]. Наследственные тромбофилии могут быть как моногенными (обусловленными мутацией в одном гене), так и полигенными (обусловленными комбинацией нескольких генетических факторов). Генетически обусловленные нарушения системы гемостаза, приводящие к повышенному тромботическому риску, можно разделить на дефициты естественных антикоагулянтов, таких как антитромбин III, протеины S и C, и генетические полиморфизмы с прокоагулянтным эффектом. К самым распространенным формам наследственных тромбофилий относятся мутация фактор V Лейдена, мутация протромбина G20210A, генетически обусловленный дефицит протеина C и S.

Клинические проявления тромбофилий variabelны, но в ядре клинической картины находятся рецидивирующие венозные тромбозы и связанные с ними тромбоэмболические осложнения, включая повторные эпизоды тромбоэмболии легочной артерии. Особую клиническую значимость представляют тромбозы, проявляющиеся инсультами в молодом возрасте без традиционных факторов риска. По результатам систематического обзора Chiasakul T. и соавт. [13] обнаружено, что по сравнению с контрольной группой, у пациентов с

артериальным ишемическим инсультом значительно чаще встречались следующие наследственные тромбофилии: мутация фактора V (ОШ 1,25; 95% ДИ, 1,08-1,44), мутация протромбина G20210A (ОШ 1,48; 95% ДИ, 1,22-1,80), дефицит протеина C (ОШ 2,13; 95% ДИ, 1,16-3,90) и дефицит протеина S (ОШ 2,26; 95% ДИ, 1,34-3,80), что согласуется с эпидемиологическими данными о высокой распространенности развития цереброваскулярных осложнений в данной популяции [7].

В акушерско-гинекологической практике тромбофилии ассоциированы с целым спектром осложнений. Отмечена связь тромбофилии с такими осложнениями беременности, как преэклампсия, спонтанные аборт, отслойка плаценты, неразвивающаяся беременность, преждевременные роды, внутриутробная задержка роста плода [11, 12]. При этом венозные тромботические события встречаются в 5-10 раз чаще, чем артериальные, а риск осложнений существенно возрастает при комбинации нескольких генетических дефектов системы гемостаза.

1.1.2. Основные неврологические проявления антифосфолипидного синдрома и генетической тромбофилии

Клинические проявления АФС включают в себя различные неврологические осложнения, которые развиваются как за счет тромботического, так и за счет иммуноопосредованного механизма. К тромботическим неврологическим осложнениям относятся ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, тромбоз вен головного мозга, синдром Снеддона [8, 31]. В патогенезе таких проявлений АФС, как головная боль, эпилептические приступы, расстройства движения, поперечный миелит и очаговая демиелинизация в головном мозге, церебральный вазоспазм, когнитивные нарушения, нейропсихиатрические симптомы и периферическая нейропатия, ключевую роль играет нетромботический иммунный компонент, ответственный за повреждение нервной

системы в результате взаимодействия АФА с фосфолипидными детерминантами мембран нейронов и глии [7–10]. Ниже рассмотрены основные неврологические осложнения АФС, представляющие наибольшую клиническую значимость. Они могут быть разделены на группу цереброваскулярных заболеваний и группу заболеваний, в основе развития которых не лежит патология мозговых сосудов.

Цереброваскулярные заболевания, ассоциированные с АФС:

Ишемический инсульт (ИИ) и транзиторная ишемическая атака (ТИА) являются наиболее распространенными артериальными осложнениями АФС и могут быть как тромботическими, так и кардиоэмболическими. АФС следует предполагать у пациентов с ИИ или ТИА молодого возраста в отсутствии явных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. По данным К. Panichpisal и соавт., до 20% инсультов у пациентов моложе 45 лет могут быть ассоциированы с АФС, однако авторы отмечают, что эта оценка потенциально завышена из-за систематической ошибки отбора [29]. Наибольший риск наблюдается у молодых женщин, особенно при наличии дополнительных протромботических факторов, таких как курение или приём оральных контрацептивов [29]. В Европейском проекте по изучению АФС (Euro-Phospholipid Project), включившем 1000 пациентов с подтвержденным АФС, было выявлено, что кумулятивная частота ИИ и ТИА с момента постановки диагноза до завершения периода наблюдения составила 19,8% и 11,1% соответственно. При этом дебют заболевания в виде инсульта имел место у 13,1% пациента, в виде ТИА — у 7% пациентов с АФС [32]. При этом даже у пациентов с первичным АФС без клинических неврологических симптомов изменения на МРТ головного мозга выявляются в 55,88% случаев, в первую очередь немых лакунарных инфарктов (45,6%) и гиперинтенсивности белого вещества (29,4%). К независимым факторам риска таких изменений относятся возраст, женский пол, тромбоцитопения и наличие волчаночного антикоагулянта [30].

Синдром Снеддона относится к числу редких невоспалительных тромботических васкулопатий, характеризующихся развитием цереброваскулярной патологии и наличием у пациента распространенного

сетчатого ливедо. Неврологические проявления на ранней стадии данного синдрома включают ГБ, головокружение и вестибулярные нарушения, на развернутой стадии – рецидивирующие ИИ и ТИА, преимущественно в бассейне средней мозговой артерии, реже – инсульты по геморрагическому типу, поздняя стадия характеризуется развитием деменции с ранним началом и психическими нарушениями [33]. Ключевую роль в патогенезе синдрома Снеддона играет невоспалительная окклюзия мелких и средних артерий кожи и мозга, причем сетчатое ливедо предшествует неврологическим симптомам на 10-15 лет [33]. По мнению некоторых авторов, распространенность АФА среди лиц с синдромом Снеддона может достигать 41% [10].

Болезнь Мая-мая – относится к числу редких васкулопатий и характеризуется прогрессирующим стенозированием интракраниального отдела внутренней сонной артерии. Основными клиническими симптомами служат эпилептические приступы, ТИА и развитие ишемического инсульта в молодом и среднем возрасте. Сообщается, что его распространенность выше в группе пациентов с аутоиммунным заболеванием, в частности среди пациентов с системной красной волчанкой и аутоиммунным тиреоидитом [34, 35].

Клиническая характеристика неврологических проявлений АФС не ассоциированных с цереброваскулярным заболеванием:

Эпилептические приступы при АФС могут проявляться как генерализованные тонико-клонические, так и парциальные приступы. Распространённость среди пациентов с АФА составляет от 3 до 10% [36].

Идиопатическая интракраниальная гипертензия (ИИГ) как проявление АФС имеет предположительный механизм в виде неокклюзивного тромбоза сосудов твердой мозговой оболочки, приводящего к нарушению реабсорбции ликвора и последующему повышению внутричерепного давления, что клинически проявляется головной болью. Согласно данным различных исследователей, выявляемость АФА у пациентов с ИИГ оценивается от 8,1% до 43% [37, 38].

Головная боль является наиболее частой причиной обращения к неврологу среди пациентов с АФС [39]. Высокая распространенность связана с тем, что ГБ

может являться самостоятельным заболеванием или выступать в качестве отдельного симптома другого неврологического заболевания.

1.2. Мигрень на фоне антифосфолипидного синдрома и генетической тромбофилии

1.2.1. Мигрень: общая характеристика

Мигрень – одна из форм первичных цефалгий, выделяющаяся наиболее дезадаптирующим влиянием на общественное здоровье популяции в целом. По последним данным, распространенность мигрени составляет 14% [1] и на ее долю приходится 4,9% от общемирового бремени болезней [40, 41]. В общей популяции мигренью страдает более 1 миллиарда человек, а среди женщин до 50 лет она выступает одной из наиболее частых причин нетрудоспособности [42, 43]. В России, по оценке результатов популяционного исследования, проведенного в 35 городах и 9 сельских районах, распространенность данного заболевания составила 20,8%, что несколько превышает показателя большинства стран мира [44]. По данным крупного отечественного исследования, включившего 3124 пациента с ГБ [45], доля мигрени в структуре первичных ГБ составляет 15,9%, варьируя в различных социальных группах (от 7,3% среди лиц рабочих профессий до 28,6% среди студентов высших учебных заведений), причем лечение по данному поводу получает лишь 56,5%. Авторами данной работы также выявлены такие проблемы, как низкая обращаемость к врачам по поводу ГБ, в том числе мигрени, неполноценная диагностика на уровне первичного звена здравоохранения, а также практически полное отсутствие профилактического лечения [45]. К сходным выводам приходят и другие отечественные исследователи этой проблемы, подчеркивая низкий уровень выявления мигрени среди пациентов, обращающихся за консультацией по поводу ГБ, избыточное назначение инструментальных

методов обследования и незначительный процент рекомендованной профилактической терапии [46, 47].

Согласно исследованию Global Burden of Disease (GBD) 2016, мигрень занимает шестое место среди ведущих причин нетрудоспособности в мире, в наибольшей степени затрагивая людей в возрасте 30–39 лет [48, 49]. Основными факторами снижения качества жизни являются не только временная утрата трудоспособности во время приступов, но и межприступный период, сопровождающийся тревогой, приводящей в том числе к злоупотреблению анальгетиками и увеличению риска развития коморбидной абзусной ГБ [49]. Крупное интернет-исследование с участием 5915 пациентов с мигренью, проводившееся в течение года, показало, что пациенты с хронической мигренью (≥ 15 головных болей в месяц) теряли в среднем в 3,63 раза больше дней из-за нетрудоспособности в месяц по сравнению с пациентами с эпизодической мигренью [50].

1.2.2. Риск сердечно-сосудистых заболеваний при мигрени

В настоящее время убедительно доказано, что наличие мигрени ассоциировано с увеличением риска многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По результатам крупного исследования К. Adelborg и соавт., включившего 51032 пациентов с мигренью и контрольную группу размером 510320 человек, наличие мигрени в 1,49 раз увеличивало риск инфаркта миокарда (95% ДИ 1,36-1,64), в 2,26 раза – ишемического (95% ДИ 2,11-2,41), в 1,94 раза – геморрагического инсульта (95% ДИ 1,68-2,23), при этом данная ассоциация была выше среди тех, кто имел более короткий период после установления диагноза мигрени (0 –1 года), по сравнению с длительной историей заболевания (более 19 лет); при наличии ауры риск ССЗ был выше, чем при ее отсутствии, также он был выше у лиц женского пола [51]. В менее крупных исследованиях также продемонстрировано, что мигрень выступает в качестве фактора риска

возникновения инфаркта миокарда, ишемического, геморрагического инсульта и венозных тромбозов [52–57]. Метаанализы, проведенные М. Etminan и соавт. (2005) и М. Schruexs и соавт. (2009) подтверждают связь мигрени с увеличением риска ишемического инсульта, но не инфаркта миокарда [4, 58]. Патогенетические механизмы, лежащие в основе такой ассоциации, остаются до конца неясными. Среди возможных факторов обсуждается дисфункция эндотелия. Описана корреляция повышения фактора фон Виллебранда (англ. *von Willebrand factor*, vWF), С-реактивного белка, клеток-предшественников эндотелия с продолжительностью заболевания [59]. Доказано, что во время приступа мигрени повышается выделение пептида, связанного с геном кальцитонина (англ. *Calcitonin gene-related peptide*, CGRP), активирующего vWF, который в свою очередь стимулирует рецепторы IIb/IIIa тромбоцитов, что приводит к гиперкоагуляции [60, 61].

1.2.3. Клинические особенности мигрени, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом и генетической тромбофилией

Мигрень занимает значимое место в спектре неврологических проявлений АФС у взрослых пациентов. Согласно данным крупного когортного исследования Euro-Phospholipid Project, включавшего 1000 пациентов с АФС, распространённость мигрени в этой популяции достигает 20,2% [5]. Мигрень также может выступать проявлением ГТ: волчаночный антикоагулянт выявляется у 36,3% пациентов с мигренью, антитела к кардиолипину – у 81,7% [5].

Хотя мигрень и другие цефалгии не включены в диагностические критерии АФС, их клиническая значимость подтверждается рядом исследований. Так, ретроспективный анализ продемонстрировал, что мигрень является наиболее частым сопутствующим неврологическим симптомом у пациентов с АФС, встречаясь примерно в 20% случаев [9, 62] во взрослой популяции и в 7% случаев в детской популяции больных АФС [63]. Это согласуется с гипотезой о

тромботической и/или иммуноопосредованной природе цефалгий при АФС, где ключевую роль могут играть микроангиопатии, дисфункция эндотелия и прямое воздействие АФА на церебральные структуры.

На сегодняшний день остаются не до конца изученными клинические особенности мигрени, ассоциированной с АФС или ГТ. Существование специфических характеристик мигрени при АФС/ГТ, отличающих ее от первичных форм мигрени, остается невыясненным вопросом. Согласно имеющимся данным, к основным особенностям мигрени при АФС относится преобладание мигрени без ауры: в исследовании Cavestro et al. (n=284) среди пациентов с мигренью и АФА в 71% случаев (203 из 284) наблюдалась мигрень без ауры, тогда как мигрень с аурой была зарегистрирована лишь у 29% (81 случай) [64]. Кроме того, 7-летнее проспективное исследование Н.Н. Чапаевой и соавт., продемонстрировало, что мигрень часто предшествует манифестации тромботических осложнений АФС, выступая в качестве одного из ранних маркеров заболевания наряду с сетчатым ливедо [65]. Метаанализ Islam et al. (2018) подтвердил значимую ассоциацию между АФА и мигренью ($p < 0.0001$), причем эта связь прослеживалась даже у пациентов без сопутствующих аутоиммунных заболеваний. Интересно, что кортикостероидная терапия демонстрировала высокую эффективность в купировании цефалгий у АФА-позитивных пациентов, что может указывать на иммуноопосредованный патогенез головной боли при АФС [39]. Для мигрени, ассоциированной с АФС, характерны дебют в юношеском возрасте, возобновление или учащение приступов при наступлении беременности [66]. Следует подчеркнуть, что мигрень может выступать единственным клиническим проявлением АФС [67]. Более того, сама по себе она ассоциируется с серьезными неврологическими осложнениями, такими как преходящие нарушения сознания, ТИА и ИИ.

Близнецовые данные свидетельствуют, что наследуемость мигрени лежит в диапазоне 36-48% [68]. Этот факт, наряду с повышенным риском тромботических осложнений, позволяет предположить существование патогенетической связи между мигренозными приступами и цереброваскулярными событиями при АФС

или ГТ. Подтверждением данной гипотезы в отношении ГТ служит выявление мутации фактора V Лейден у 67% пациентов с мигренью с аурой, перенесших ишемический инсульт [69]. Кроме того, имеющиеся данные указывают на возможную роль протромботических состояний в хронификации мигрени [69].

1.2.4. Механизмы развития мигрени, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом и генетической тромбофилией

Механизм развития мигренозной головной боли при АФС складывается из связывания антител с фосфолипидами эндотелиоцитов интракраниальных артерий, что приводит к снижению порога чувствительности рецепторов системы тройничного нерва, и тромбоцитарного компонента в виде высвобождения серотонина в результате связывания АФА с мембранными белками тромбоцитов [31].

Некоторые авторы предлагают рассматривать мигрень при АФС с позиций аутоиммунно-ассоциированного заболевания. Например, по данным Biscetti L. et al., полиморфизмы генов, кодирующих различные классы цитокинов и HLA-комплекс, считаются факторами риска аутоиммунных заболеваний. В то же время показано, что мутации в этих же генах могут играть роль в патогенезе мигрени [70].

У пациентов с мигренью было обнаружено значительное повышение периферических уровней провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-8, как в межприступный период, так и в момент ГБ [71, 72]. Наблюдаемое при мигрени увеличенное содержание вышеуказанных цитокинов и хемокинов, особенно в межприступный период, предполагает развитие хронического нейровоспаления, лежащего в основе мигрени.

Как и при системных аутоиммунных заболеваниях, у пациентов с мигренью наблюдается нарушение иммунного профиля, в частности, дисбаланс субпопуляций лимфоцитов. Зафиксировано увеличение количества CD4⁺ Т-клеток и естественных киллеров (NK), а также снижение уровня CD8⁺ Т-лимфоцитов [73].

Изменения в соотношении лимфоцитов у больных мигренью, снижение уровня CD4/CD8+ было связано с общим снижением уровня регуляторных Т-лимфоцитов CD4+/CD25+, что может указывать на нарушение иммунологической толерантности, сближающее мигрень с аутоиммунными процессами. Однако накопленных данных пока недостаточно для однозначного утверждения о ведущей роли иммунных нарушений в развитии мигрени.

Ряд исследований демонстрирует, что образование АФА приводит к гиперкоагуляции, и, как следствие, микротромбозам в том числе церебральных сосудов, приводя к локальным нарушениям мозгового кровообращения и провоцируя мигренозный приступ [74]. В то же время, наблюдаемая эндотелиальная дисфункция, возникающая в ответ на его повреждение, приводит к нарушению сосудистого тонуса и поддержания местного гомеостаза, и возникающий транзиторный спазм сосудов может в конечном итоге провоцировать развитие мигренозной атаки [75]. Современная концепция патогенеза мигрени, наряду с тригемино-вазкулярной теорией, подразумевающей повышенную восприимчивость нейронов к распространяющейся волне депрессии Лео, включает также образование локального воспаления, изменения проницаемости ионных каналов и просвета церебральных сосудов [76]. В последние годы наметилась тенденция к рассмотрению мигрени как состояния в контексте других заболеваний. В патогенезе эндотелиальной дисфункции ключевая роль отводится воспалительным процессам – хроническое сосудистое воспаление приводит к активации тригемино-вазкулярной системы, запуская мигренозный каскад [75]. При моногенных формах мигрени, в том числе при семейной гемиплегической мигрени и мигрени с аурой, связанной с наследственными заболеваниями мелких сосудов, выявлены гены кодирующие белки, которые экспрессируются в нейронах, астроцитах или сосудах и повышают восприимчивость к кортикальной распространяющейся депрессии [77].

Патогенез мигрени и ее распространенность при различных вариантах ГТ изучены менее полно. Имеющиеся на сегодняшний день эмпирические данные представлены в основном результатами одномоментных исследований, согласно

которым у пациентов с мигренью чаще встречается мутация в гене протромбина, мутация фактора V Лейден, мутация фактора VII свертывания. Не было получено доказательств в пользу повышенной распространенности дефицита протеинов C, S и антитромбина III у пациентов с мигренью на фоне ГТ [78].

1.2.5. Диагностические особенности и вопросы терапии мигрени при антифосфолипидном синдроме и генетической тромбофилии

Дифференциальная диагностика пациентов с сочетанием мигрени и АФС/ГТ сопряжена с рядом клинических сложностей по нескольким причинам. Во-первых, характерная для этих состояний гиперкоагуляция может провоцировать развитие острых цереброваскулярных осложнений, клинически напоминающих мигренозный приступ, но требующих экстренного медицинского вмешательства. Во-вторых, нейровизуализационные изменения при АФС часто демонстрируют неспецифическую картину, которая может имитировать рассеянный склероз, нейросаркоидоз, системные заболевания соединительной ткани, синдрома Шегрена [79]. Аналогичные изменения могут встретиться и у пациентов с мигренью без АФС и ГТ. Наиболее типичными МР-паттернами при АФС выступают стойкие небольшие фокальные или диффузные субкортикальные участки поражения белого вещества, гиперинтенсивные в T2-режиме [80]. Интенсификация приступов сопровождается повышением фибриногена и индуцированной агрегационной активностью тромбоцитов. У всех пациенток с мигренью обнаружен повышенный уровень D-димера, что вместе с гиперфибриногенемией повышает риск возможных тромботических осложнений. Допплерографическая картина церебрального кровотока характеризуется снижением периферического сопротивления в средней и передней мозговой артериях [66].

Как и при идиопатической мигрени, терапевтический подход включает два основных направления: купирование острых приступов и профилактическую

терапию. Хотя применяемые фармакологические средства относятся к стандартным группам препаратов для лечения мигрени, существуют важные клинические особенности. В частности, при развитии острого мигренозного приступа необходимо избегать назначения лекарственных средств, потенциально повышающих риск тромботических осложнений, таких как эрготамин и его производные.

Для профилактики мигрени у пациенток с АФС/ГТ применяются стандартные группы препаратов: бета-блокаторы, антиконвульсанты, антидепрессанты, а также немедикаментозные методы терапии. Однако при их назначении необходимо учитывать потенциальные лекарственные взаимодействия, способные усиливать тромботический риск. Особое внимание следует уделять сбору фармакологического анамнеза, включая данные о приеме оральных контрацептивов, что может иметь важное прогностическое значение.

Таким образом, несмотря на относительно немногочисленные клинико-диагностические особенности мигрени при АФС и ГТ, их выявление требует четкого диагностического алгоритма. Тщательный сбор анамнеза, с акцентом на признаки системных аутоиммунных заболеваний и наследственные нарушения гемостаза, выявление групп пациентов высокого риска может способствовать как можно более своевременной диагностике мигрени, сочетанной с АФС/ГТ.

1.3. Мигрень и беременность

1.3.1. Взаимное влияние мигрени и беременности

Наиболее частым поводом обращения к неврологу во время беременности является ГБ [2, 7]. Физиологическая перестройка гормонального фона, в частности динамика уровней эстрадиола и прогестерона, сопровождается значительной иммуномодуляцией [81]. Для гестационного периода характерна переориентация иммунного ответа с преобладанием провоспалительного профиля, что проявляется

изменением соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов и повышением концентрации провоспалительных цитокинов [58, 81].

Согласно данным многочисленных эпидемиологических исследований, беременность ассоциируется со снижением частоты и интенсивности мигренозных атак [51, 81, 82, 83]. Данный феномен может быть объяснён сочетанным действием нескольких факторов: стабилизацией гормонального фона (устранением одного из ключевых триггеров приступов), повышенным уровнем эстрогенов и усилением продукции эндогенных опиоидных пептидов, приводящим к повышению болевого порога. Клинические наблюдения подтверждают, что у большинства пациенток отмечается спонтанная редукция мигренозной симптоматики на протяжении гестационного периода. В послеродовом периоде регистрируется увеличение частоты рецидивов мигрени, достигающее максимума в течение первого месяца. При этом лактация демонстрирует протективный эффект в отношении возобновления приступов за счет подавления менструального цикла; однако при его возобновлении, даже в случае продолжения лактации, частота ГБ возвращается к уровню, наблюдавшемуся до беременности [81, 83].

Исследования выявляют значимую ассоциацию между мигренью у беременных и развитием артериальной гипертензии (АГ), включая преэклампсию (ПЭ), а также повышенный риск ишемических осложнений в гестационном периоде [84] и рождения детей с низкой массой тела [85]. Особого внимания заслуживает тот факт, что мигренозные атаки, сохраняющиеся в течение первого триместра беременности и требующие медикаментозного купирования, ассоциируются с наиболее высоким риском развития гипертензивных расстройств [86]. Более того, у женщин с усилением мигренозной симптоматики во время беременности риск гипертонических осложнений возрастает в 13 раз по сравнению с пациентками, у которых отмечалась редукция частоты приступов [65].

Патогенетическая связь между мигренью и преэклампсией, вероятно, обусловлена общими механизмами эндотелиальной дисфункции, сопровождающейся цитокин-опосредованным воспалением и нарушением вазореактивности. Когортные исследования показывают, что наличие мигрени

увеличивает риск развития ПЭ по разным данным в 1,53-2,85 раза, причем данный показатель существенно возрастает при сопутствующем избыточном весе [87, 88]. Коморбидные психические расстройства (тревожные и депрессивные состояния), особенно при мигрени с аурой, могут потенцировать риск гипертензивных осложнений [78]. Кроме того, беременные с мигренью в анамнезе чаще предъявляют жалобы на различные нарушения сна [89].

Инсульт представляет собой относительно редкое, но клинически значимое осложнение гестационного периода. Согласно эпидемиологическим данным, у беременных с мигренью риск ишемического инсульта возрастает в 15 раз, а геморрагического - в 9,1 раз по сравнению с общей популяцией [90]. При анализе комбинированного влияния мигрени и АГ на отдаленный кардиоваскулярный риск установлено, что оба состояния независимо друг от друга ассоциированы с повышенной вероятностью преждевременной смертности. Примечательно, что сочетанное наличие мигрени и АГ не приводило к дополнительному увеличению риска по сравнению с изолированной АГ [91].

Патогенетическую основу повышенной сердечно-сосудистой уязвимости составляют физиологические изменения гемодинамики при беременности и состояние гиперкоагуляции, характерное для гестационного периода. При этом на фоновую физиологически обусловленную гиперкоагуляцию накладываются дополнительные прокоагулянтные сдвиги, ассоциированные с мигренью, что потенцирует общий кардиоваскулярный и акушерский риск. В исследованиях показано, что сам факт наличия мигрени в анамнезе (вне зависимости от её фенотипических особенностей) является значимым предиктором акушерских рисков [91]. В связи с этим при дородовом обследовании особое внимание следует уделять выявлению первичных головных болей в анамнезе, а неврологам при диагностике мигрени рекомендуется тщательно оценивать акушерский анамнез пациентки [92].

1.3.2. Лечение мигрени во время беременности и в период лактации

Беременным пациенткам с мигренью в первую очередь рекомендуется соблюдение немедикаментозных профилактических мер, включающих поддержание полноценного сна, регулярного режима питания, умеренной физической активности и адекватного водно-электролитного баланса. Учитывая, что большинство рекомендаций основаны на консенсусе экспертов (уровень доказательности C), фармакологическая терапия должна применяться с особой осторожностью. Решение о назначении лекарственных препаратов требует тщательного анализа соотношения потенциального риска для плода и ожидаемой пользы для матери, с обязательным учетом триместра беременности и тяжести мигренозных приступов [41, 92, 93, 94].

Как и в общей практике лечения мигрени, фармакотерапия мигренозных состояний у беременных подразделяется на симптоматическое лечение (купирование возникшего приступа) и профилактическую терапию.

1.3.2.1. Препараты для купирования приступа мигрени

Ацетаминофен

Ацетаминофен признан препаратом первой линии для купирования приступов мигрени в период гестации и лактации ввиду наиболее благоприятного профиля безопасности [94]. Однако современные данные указывают на возможную ассоциацию между пренатальным воздействием ацетаминофена и повышенным риском развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности у ребенка [94, 95].

Ацетилсалициловая кислота

В III триместре беременности следует избегать назначения ацетилсалициловой кислоты с целью купирования ГБ, особенно в дозах, превышающих 100 мг/сут, в связи с потенциальным риском преждевременного

закрытия артериального протока и развития маловодия. Кроме того, антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты может способствовать повышению риска неонатальных геморрагических осложнений. В период лактации применение АСК также не рекомендуется из-за возможного токсического воздействия на организм новорожденного [94].

Нестероидные противовоспалительные препараты

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ибупрофен, напроксен и диклофенак, могут рассматриваться как относительно безопасные варианты терапии в течение I и II триместров беременности [92, 93, 94]. Однако их применение в III триместре сопряжено с потенциальными рисками, такими как развитие кардиальных пороков, возникновение детского церебрального паралича, нарушение почечной функции, вентрикулярные кровоизлияния у новорожденных [94]. Отдельные исследования указывают на возможную ассоциацию между приемом НПВП в I триместре и врожденными аномалиями развития, хотя эти данные остаются противоречивыми и не получили однозначного подтверждения в популяционных исследованиях [94]. В связи с этим рекомендуется по возможности избегать назначения НПВП на ранних сроках гестации. Селективные ингибиторы циклооксигеназы противопоказаны при беременности [94]. В период лактации допустимо использование напроксена, индометацина и ибупрофена, при этом ибупрофен является более предпочтительным ввиду короткого периода полувыведения и низкой экскреции с грудным молоком [94].

Кофеин

Согласно современным данным, умеренное потребление кофеина демонстрирует приемлемый профиль безопасности при беременности. Однако следует избегать применения комбинированных анальгетических препаратов, содержащих кофеин в сочетании с парацетамолом и ацетилсалициловой кислотой, ввиду потенциального синергического негативного воздействия. В период лактации потребление кофеина в низких дозах не ассоциируется с клинически значимыми эффектами у младенца и может считаться безопасным [94].

Метоклопрамид

Метоклопрамид применяется в качестве симптоматического средства для купирования тошноты и рвоты, сопровождающих мигренозные приступы [94]. Кроме того, показано, что метоклопрамид обладает самостоятельным антиноцицептивным действием при мигрени, потенцируя анальгетический эффект [96]. Безопасность метоклопрамида во время беременности подтверждена крупным регистрационным исследованием в Дании, включавшим более 28000 женщин, принимавших метоклопрамид на протяжении беременности, которое не выявило увеличения риска врожденных пороков, спонтанных аборт, мертворождений или других серьезных осложнений беременности [97].

Препараты эрготамина

Препараты эрготамина противопоказаны из-за повышенного риска прерывания беременности и потенциальных тератогенных эффектов [98, 99]. В период лактации применение эрготамина не рекомендовано в связи с возможностью подавления секреции пролактина [94, 100].

Триптаны

Безопасность применения триптанов, особенно суматриптана, наиболее тщательно изучена в группах беременных, при этом не была установлена взаимосвязь между приемом препарата и риском развития серьезных врожденных аномалий плода [94]. Триптаны могут быть рассмотрены для купирования приступа мигрени в I и II триместрах беременности, при этом ряд авторов указывает на возможность возникновения самопроизвольного аборта [94, 101, 102]. При употреблении триптанов на поздних сроках беременности могут развиваться атония матки и послеродовые кровотечения [94].

Кортикостероиды

Показаниями для применения кортикостероидов являются частые, тяжело протекающие приступы мигрени и мигренозный статус. В I триместре беременности от их использования лучше воздержаться, а если такой возможности нет, допустимо использование минимальных эффективных доз [92, 94]. Длительное применение ассоциируется с повышенным риском врожденных

аномалий развития и угнетением функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у плода/новорожденного [92, 94]. Преднизолон является препаратом выбора благодаря инаktivации плацентарными ферментами [92, 94, 103]. В период лактации возможно использование преднизолона в низких дозах ввиду его минимального проникновения в грудное молоко (1-2%). Более высокие дозы способны подавлять лактацию.

1.3.2.2. Препараты для профилактического лечения мигрени

Бета-блокаторы

Бета-блокаторы остаются препаратами выбора для профилактики мигрени у беременных, особенно при сопутствующей АГ, однако их применение требует соблюдения особых мер предосторожности. В третьем триместре рекомендуется снижение дозировки или полная отмена препаратов за несколько дней до предполагаемых родов для минимизации риска развития брадикардии плода и гипотонии матки. К потенциальным нежелательным явлениям, ассоциированным с терапией бета-блокаторами, относятся задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды и неонатальная дыхательная недостаточность [92, 94, 103]. При необходимости продолжения терапии в период лактации предпочтение следует отдавать метопрололу, который характеризуется минимальной экскрецией в грудное молоко и, как следствие, низкими плазменными концентрациями у младенца [94]. В то же время необходимо наблюдение за состоянием ребенка в связи с возможным развитием таких побочных эффектов, как сонливость, гипогликемия, артериальная гипотензия и брадикардия [94].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II

Лизиноприл и кандесартан противопоказаны на любом сроке беременности в связи со значительными рисками для плода. Кандесартан совместим с грудным

вскармливанием, эмпирических данных по применению лизиноприла в период лактации нет [94].

Блокаторы кальциевых каналов

Блокаторы кальциевых каналов (верапамил) относительно безопасны к применению на ранних сроках беременности. В связи с возможностью понижения тонуса матки следует избегать их использования на поздних сроках. В период лактации препараты данной группы противопоказаны [92, 93, 94, 103].

Антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты в низких дозах считаются безопасными для применения во время беременности. Применение высоких дозировок сопровождается повышением риска пороков развития. Целесообразно придерживаться самой низкой терапевтически эффективной дозы, которую рекомендовано снизить за 4 недели до планируемых родов [92, 93, 94, 103]. Использование amitriptилина, возможно, приводит к развитию гестационного сахарного диабета [93]. Применение венлафаксина, особенно на поздних сроках беременности, связано с синдромом отмены у новорожденных [104]. Нет четких указаний на возможный тератогенный или abortивный эффект дулоксетина [93].

Противоэпилептические средства

Препараты вальпроевой кислоты и топирамат приводят к повышению риска пороков развития плода, в связи с чем они не рекомендованы к применению [92, 93, 94, 103]. Данные о внутриутробном воздействии габапентина ограничены. Есть указание на возможную связь с деформациями скелета у новорождённых, в связи с чем рекомендовано воздерживаться от его назначения [94]. Данные о негативном влиянии габапентина на новорождённого при грудном вскармливании отсутствуют. Ламотриджин, как правило, хорошо переносится, обладает лучшим профилем безопасности по сравнению с другими противоэпилептическими препаратами и является предпочтительным среди всех антиконвульсантов для женщин детородного возраста. Недавний метаанализ показал, что частота выкидышей, мертворождений, преждевременных родов не увеличивается при применении ламотриджина по сравнению с общей популяцией [94]. Аналогичным

образом внутриутробное воздействие ламотриджина, по-видимому, не связано с повышением частоты врожденных дефектов и долговременных нарушений развития нервной системы. Отсутствуют данные о серьезных побочных эффектах, изменениях когнитивных функций и нарушений физического развития ребенка при применении ламотриджина в период грудного вскармливания [105].

Препараты из группы моноклональных антител к кальцитонин-ген родственному пептиду

В настоящее время беременность является противопоказанием к назначению этого класса препаратов ввиду недостатка накопленных данных о безопасности применения среди беременных. Следует прекратить применение моноклональных антител к кальцитонин-ген родственному пептиду – антагонистов CGRP-рецепторов не менее чем за 5 месяцев до планируемой беременности [103].

Ботулинический токсин типа А

Ботулинический токсин типа А (онаботулотоксин А) разрешен к применению во время беременности, но проведенных исследований, особенно с долгосрочным катамнезом, недостаточно, чтобы сделать окончательные выводы о безопасности препарата, в связи с чем его использование является скорее исключением, нежели общепринятой практикой [94]. Сообщается о 45 пациентках, получавших онаботулотоксин А в течение 3 месяцев до даты зачатия. За исключением одного выкидыша в группе лечения, у всех пациенток родились доношенные здоровые дети с нормальной массой тела без пороков развития [106]. Из-за высокой молекулярной массы экскреция ботулинического токсина типа А в грудное молоко маловероятна, но контролируемых исследований по этому поводу не проводилось. Учитывая приведенные выше данные, можно констатировать, что данный препарат следует применять только для пациентов с тяжелым течением хронической мигрени, резистентной к остальным видам терапии [94].

Пищевые добавки

Коэнзим Q10 и магний возможно использовать при беременности [94]. При применении магния в высоких дозах (более 350 мг в сутки) возможно развитие транзиторной неврологической симптоматики у новорожденных [94]. Сообщений

о негативных последствиях применения Коэнзим Q10 не выявлено [94]. Недостаточно доказательств, чтобы делать выводы о пользе или вреде нефармакологических методов лечения, используемых во время беременности, включая иглоукалывание, биологическую обратную связь, релаксационную терапию, физиотерапию и транскраниальную магнитную стимуляцию, хотя результаты некоторых исследований демонстрируют безопасность и эффективность отдельных из вышеуказанных методов [94].

1.3.3. Профилактика тромботических осложнений у беременных пациенток с антифосфолипидным синдромом/генетической тромбофилией и мигренью

Пациенток с мигренью и подтвержденным АФС/ГТ следует относить к группе высокого риска тромботических осложнений ввиду синергического патологического воздействия эндотелиального воспаления и гиперкоагуляции, особенно выраженных в период гестации. Данная категория беременных требует обязательного назначения адекватной профилактической терапии для минимизации риска неблагоприятных исходов как для матери, так и для плода. Оценка возможных факторов риска должна осуществляться строго индивидуально. «Золотым стандартом» терапии АФС во время беременности является назначение АСК в низких дозах (75–100 мг/сут) и/или препаратов из группы низкомолекулярных гепаринов или нефракционированного гепарина [107, 108].

Группа под руководством Hughes G. обнаружила, что головные боли часто прекращались, когда пациентам инициировалась антикоагулянтная терапия по поводу других проявлений АФС [109]. Исследование, в котором пациентам с рефрактерной мигренью давали 2–4-недельный курс аспирина, клопидогрела или антикоагулянтов, показало, что у 47%, 83% и 94% пациентов соответственно наблюдался клинический ответ на проводимое лечение. Более того, в группе, принимавшей антикоагулянты, у 85% пациентов наблюдался более выраженный клинический ответ, определяемый как снижение выраженности симптомов более

чем в 2 раза, либо полное избавление от симптомов мигрени в течение проводимого курса терапии. Ретроспективное наблюдение за 75 пациентами с рефрактерной мигренью и АФС, принимавшими АСК/клопидогрел или апиксабан, показало, что наиболее выраженный регресс цефалгии был получен в группе, использовавшей антикоагулянт. Авторы указывают на необходимость проведения 2–4-недельного курса антитромботической терапии, обычно начинающегося с антитромбоцитарных препаратов, у позитивных по АФА пациентов с рефрактерной мигренью, особенно если другие варианты лечения были исчерпаны [110]. Рефрактерная ГБ может быть проявлением иммуноопосредованного гиперкоагуляционного расстройства, и необходимо понимать, что потенциальный риск отказа от решения этой проблемы может быть высоким [111]. Мигрень настолько часто ассоциируется с рассматриваемыми гиперкоагуляционными синдромами, что поднимается вопрос о включении данного вида цефалгии в будущие критерии АФС [112].

1.4. Заключение

Антифосфолипидный синдром и наследственная тромбофилия представляют собой серьезные состояния, существенно осложняющие течение беременности за счет повышенного риска тромботических осложнений и акушерской патологии, при этом мигрень может выступать как одно из клинических проявлений данных заболеваний. Несмотря на значительный объем накопленных данных о патогенетических взаимосвязях между этими состояниями, многие аспекты остаются недостаточно изученными, что диктует необходимость дальнейших исследований, особенно в части разработки стандартизированных клинических рекомендаций по диагностике и лечению беременных с мигренью на фоне АФС и тромбофилии, поскольку отсутствие четких алгоритмов ведения таких пациенток может приводить к неадекватному контролю симптоматики и повышению риска развития осложнений как со стороны матери, так и плода.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Схема исследования

Настоящая работа была выполнена на трех клинических базах: Клиника нервных болезней имени А. Я. Кожевникова Университетской клинической больницы №3 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Сеченовский центр материнства и детства, государственное бюджетное учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы». Включение пациентов в исследование осуществлялось в период с 2020 по 2023 год. Перед включением в исследование участникам в доступной форме была предоставлена информация о предстоящем обследовании и подписывалось информированное согласие.

Исследование имело наблюдательный проспективный дизайн, включающий элементы ретроспективного. Изучаемой популяцией являлись женщины, страдающие мигренью, АФС или ГТ, либо имеющие сочетание этих заболеваний.

Критерии включения в исследование:

- 1) Женский пол;
- 2) Возраст от 18 до 50 лет;
- 3) Диагноз «Мигрень без ауры» или «Мигрень с аурой», установленный на основании текущих диагностических критериев Международной классификации головной боли (3-е издание, 2018 г.) [113]

и/или

диагноз «Антифосфолипидный синдром», установленный на основании Сиднейских критериев АФС от 2006 г. [114]

или

лабораторно верифицированный диагноз «Генетическая тромбофилия»;

4) Понимание пациентом процедур протокола;

5) Подписанная форма информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

1) Сахарный диабет (любой тип);

2) Нарушение функции печени (известный цирроз или уровень АСТ, АЛТ выше верхней границы нормы;

3) Заболевания системы крови (кроме АФС и тромбофилии);

4) Системные заболевания соединительной ткани, дизиммунные заболевания;

5) ВИЧ-инфекция;

6) Имеющиеся или подозреваемые злокачественные новообразования;

7) Объемное образование головного мозга;

8) Алкогольная или наркотическая зависимость;

9) Другие заболевания и состояния, которые могут сказаться на результатах исследования.

Включенные пациенты на основании имеющихся диагнозов были разделены на 3 группы: пациенты с АФС/ГТ и мигренью (группа 1), пациенты с мигренью без АФС/ГТ (группа 2), пациенты с АФС/ГТ без мигрени (группа 3). В соответствии с критериями включения и невключения в исследование было отобрано 105 женщин, из которых в группе 1 состояло 34 человека, в группе 2 – 31 человек, в группе 3 – 40 человек. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (протокол №01-21 от 22.01.2021 года).

2.2. Методы клинического обследования

Для всех включенных в исследование пациенток проводилось комплексное клиничко-anamnestическое обследование. Оцениваемые демографические и

антропометрические показатели включали возраст, рост, вес, расчет индекса массы тела (ИМТ) по стандартной формуле. Физикальное обследование включало измерение артериального давления и оценки неврологического статуса.

Оценка мигренозного анамнеза проводилась по структурированному опроснику, включавшему возраст дебюта заболевания (год появления первых симптомов), характеристику болевого синдрома – локализации (лобная/височная/параглазничная/теменная/затылочная/лицевая), количества вовлеченных зон, наличия и характера ауры, характера боли (пульсирующая/давящая/другая), среднюю продолжительность приступов, интенсивность по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0-10 баллов); частоту мигренозных приступов, наличие зрительных, речевых нарушений, провоцирующих факторов (гормональные триггеры, пищевые факторы, стрессовые воздействия), эффективность терапии и контроль заболевания (отдельно для препаратов, купирующих приступы, и для профилактической терапии).

Сбор данных акушерско-гинекологического анамнеза производился по стандартизированной форме и включал оценку менструальной функции (возраст менархе, регулярность цикла, продолжительность и обильность менструаций), репродуктивный анамнез (количество беременностей с указанием исходов, самопроизвольные выкидыши – ранние (до 10 недель гестации) и поздние (после 10 недели гестации), медикаментозное и инструментальное прерывание беременности, преждевременные роды с указанием срока и причины, срочные роды), осложнения беременности (преэклампсия/эклампсия, HELLP-синдром, плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода, антенатальная гибель плода, тромботические осложнения) и послеродовые осложнения (кровотечения, тромбоэмболические события, инфекционные осложнения, послеродовая кардиомиопатия).

Исследование динамики ГБ во время беременности сочетало ретроспективный и проспективный дизайн. Ретроспективная часть исследования была проведена среди женщин с беременностью в анамнезе ($n = 51$, из них: с

идиопатической мигренью – 28, с мигренью, ассоциированной с АФС/ГТ – 23). Цефалгический анамнез (частота, характер, интенсивность и длительность приступов мигрени) уточнялся путем проведения структурированного интервью пациенток. Проспективная когорта ($n = 14$, из них с идиопатической мигренью – 3, с мигренью, ассоциированной с АФС/ГТ – 11) была представлена беременными женщинами, которые были включены в исследование при постановке на учет и наблюдались динамически в течение всего периода гестации, а также в послеродовом периоде до завершения лактации. Для них сбор цефалгического анамнеза также проводился по стандартизированной форме на протяжении беременности, периода лактации и периода после ее завершения с ретроспективным уточнением частоты и характера ГБ до беременности. Течение беременности ретроспективно оценено у 40 женщин с АФС/ГТ без мигрени.

Наследственный анамнез осуществлялся путем сбора данных по трехпоколенной родословной. Учитывались тромботические события у родственников I-II степени родства (венозные, артериальные тромбозы с указанием возраста манифестации, острые сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, ОНМК), развившиеся в возрасте до 50 лет, акушерские осложнения у родственниц (привычное невынашивание беременности, мертворождения, тяжелые гестозы).

Все данные вносились в стандартизированную электронную карту наблюдения. Документальная верификация данных производилась путем анализа медицинской документации.

2.3. Опросники

Для комплексной оценки влияния мигрени на качество жизни пациенток и выявления сопутствующих психоэмоциональных нарушений в исследовании применялся стандартизированный анкетный метод с использованием валидизированных опросников. Все участницы заполняли шкалы самостоятельно в спокойной обстановке после подробного инструктажа исследователя.

Интерпретация результатов проводилась в соответствии с официальными рекомендациями разработчиков каждой методики.

Шкала MIDAS (англ. *Migraine Disability Assessment Scale*, Приложение А) [115] применялась для количественной оценки степени ограничений, вызванных мигренозными приступами.

Аффективная сфера оценивалась с помощью опросника реактивной и личностной тревожности Спилбергера-Ханина (State-Trait Anxiety Inventory, STAI, Приложения Б и В) [116] и шкалы депрессии Бека (Приложение Г) [117]. Шкала депрессии Бека позволяет количественно оценить выраженность депрессивной симптоматики. Все применяемые опросники прошли процедуру культурной адаптации и валидации для русскоязычной популяции. Для минимизации субъективных искажений заполнение проводилось до начала терапевтических вмешательств. Полученные результаты учитывались при разработке индивидуальных программ ведения пациенток.

2.4. Методы лабораторного обследования

Для диагностики тромбофилических нарушений проводилось определение врожденных и приобретенных форм тромбофилии. К тромбофилии высокого риска относятся следующие дефекты системы гемостаза:

- АФС;
- гомозиготная мутация гена фактора V (мутация Лейден F5 G1691A);
- гомозиготная мутация гена фактора II (протромбина) F2 G20210A;
- сочетание гетерозиготных мутаций факторов V (Лейден) и II (протромбина);
- дефицит АТ;
- дефицит протеина С;
- дефицит протеина S.

От всех участников исследования были получены образцы крови с целью дальнейшего проведения клинического, биохимического анализа крови, оценки коагулограммы, носительства антифосфолипидных антител (изотипы IgM, IgG антител к бета-2-гликопротеину, кардиолипину, аннексину V, протромбину и фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу), циркуляции волчаночного антикоагулянта и проведения ПЦР-тестирования на наличие генетических полиморфизмов (F5, F2, дефицит антитромбина, протеина C, протеина S), определяющих наличие ГТ, по стандартным методикам. Забор крови осуществляли утром натощак в пробирки с ЭДТА (для клинического анализа крови и ПЦР-диагностики полиморфизмов), с активатором свертывания (для биохимического исследования), с 3,2% цитратом натрия (для коагулограммы), с разделительным гелем (для определения АФА). Исследование выполняли в соответствии с рекомендациями Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) [118, 119, 120].

Помимо генетических мутаций в гене F5 и F2 пациентам с клиническими признаками ГТ проводился молекулярно-генетический анализ и других наиболее значимых полиморфизмов, ассоциированных с развитием ГТ. Исследовали следующие генетические маркеры: гены системы фолатного цикла: С677Т гена MTHFR, А2756G гена MTR, гены фибринолиза: 4G/5G гена PAI-1 (SERPINE1), С807Т гена ITGA2 (GpIa), а также полиморфизм в гене фибриногена G455A гена FGB. Анализ проводили методом ПЦР в реальном времени [121].

2.5. Статистическая обработка данных

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием программного обеспечения R (версия 4.4.1) [122] в оболочке RStudio (version 2024.09.1+394, RStudio PBC) с применением функций из пакетов «tidyverse» («dplyr», «tidyr» для обработки данных, «gtsummary» для вычисления

описательных статистик, «rstatix» для непараметрических тестов, «lavaan» для анализа медиации, «lmerTest» для регрессионного анализа и оценки качества моделирования, «ggplot2» для визуализации).

Количественные переменные с непараметрическим распределением представлены как медиана [25-й; 75-й процентиль], категориальные переменные – как абсолютное количество наблюдений и доля в группе. Нормальность распределения проверялась тестами Шапиро-Уилка и визуально (Q-Q plots).

Сравнение количественных переменных в группах исследования осуществлялась с помощью непараметрического W-критерия Краскела-Уоллиса, дальнейшее попарное сравнение групп – с помощью U-критерия Манна-Уитни с поправкой на множественные сравнения (false discovery rate correction – FDR). Для внутригрупповых сравнений использовался критерий Уилкоксона для связанных выборок. Конструирование доверительных интервалов для средних значений с целью интервальной оценки принадлежности установленному референсу осуществлялась на основании квантилей z-распределения. Оценка распределения номинативных переменных в группах производилась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой на непрерывность либо с помощью точного критерия Фишера при ожидаемой частоте наблюдений менее 5. Для оценки лабораторных показателей в качестве предикторов АФС при мигрени проводился регрессионный анализ (однофакторная логистическая регрессия для каждого параметра).

Тестирование гипотез о возможной опосредованности аффективных нарушений тяжестью течения мигрени осуществлялась с помощью медиаторного анализа, в которой независимой переменной выступала групповая принадлежность, медиатором – показатели тяжести мигрени (частота приступов, баллы по шкале MIDAS), зависимой переменной – тревожно-депрессивная симптоматика (шкалы Бека, Спилбергера-Ханина). Перед построением медиаторных моделей для оценки выполнимости предпосылок был выполнен корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена между показателями тяжести мигрени и результатами шкал Бека и Спилбергера-Ханина.

Оценка влияния на частоту ГБ периода наблюдения, группы исследования и модифицирующего влияния группы исследования на эффект периода наблюдения производилась с помощью построения регрессионной модели со смешанными эффектами, в которой к фиксированным эффектам относились группа и период наблюдения, к случайным – участник исследования. Обнаруженные взаимосвязи и различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$, значения p репортировались с точностью до трех знаков после запятой, значение p менее 0,001 репортировалось как « $p < 0,001$ ». Все анализы выполнялись с учетом предположений соответствующих статистических методов и включали проверку на наличие выбросов.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клинические и анамнестические характеристики пациентов

Состав групп исследования и возрастное распределение в них приведены в разделе Таблице 3. В исследование было включено 105 женщин, из них с мигренью и АФС/ГТ – 34 человек (группа 1), мигренью без АФС/ГТ – 31 человек (группа 2), с АФС/ГТ без мигрени – 40 человек (группа 3). Группы были сопоставимы по возрасту ($p=0,054$).

Таблица 3 – Характеристика исследуемых групп

Параметр	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Нозологическая характеристика	Мигрень + АФС/ГТ	Мигрень	АФС/ГТ
N	34	31	40
Возраст, Ме (Q1, Q2)	34 (30, 38)	40 (31,5, 45,5)	35 (31, 37)
Примечание: Ме (Q1, Q2) – медиана (квартиль 1, квартиль 2).			

При сравнительном анализе пациентов с мигренью в зависимости от наличия АФС/ГТ (Таблица 4, Рисунок 1) обнаружен ряд черт, позволяющих охарактеризовать мигрень на фоне АФС/ГТ как протекающую более легко по сравнению с идиопатической формой мигрени: пациенты из группы 1 имели более низкую частоту эпизодов головной боли (медианная частота 2 эп./мес. против 6 эп./мес., $p<0,001$) и менее выраженное влияние мигрени на повседневную активность (медианный показатель шкалы MIDAS 9,5 против 54, $p<0,001$). При этом выраженность болевого синдрома по ВАШ была сопоставимой (в среднем 9 баллов в обеих группах, $p=0,98$). Помимо этого, мигрень, ассоциированная с АФС/ГТ, дебютировала в более раннем возрасте (16,5 лет) по сравнению с идиопатической формой (21 год). Хронические формы мигрени в 1 группе

встречались значительно реже (8,8% против 32%, $p=0,04$). Данных за различия частот локализации боли и роли большинства провоцирующих факторов нами обнаружено не было, за исключением фактора физического переутомления, который при идиопатической мигрени, вероятно, имеет большее значение как провокатор приступа по сравнению с мигренью, ассоциированной с АФС/ГТ ($p=0,029$).

Таблица 4 – Клинико-anamнестическая характеристика мигрени в группах исследования

Характеристика	Группа 1 (Мигрень + АФС/ГТ), n = 34	Группа 2 (Мигрень), n = 31	Значение p
Возраст, лет, Me (Q1, Q2)	34 (30, 38)	40 (31,5, 45,5)	0,054
Возраст дебюта мигрени, лет, Me (Q1, Q2)	16,5 (11, 21)	21 (15, 34)	0,011*
Наличие ауры, n (%)	7 (22%)	9 (29%)	0,72
Продолжительность приступа ГБ, ч, Me (Q1, Q2)	24 (12, 72)	24 (24, 72)	0,25
Тип мигрени, n (%)	Эпизодическая – 31 (91,2%) Хроническая – 3 (8,8%)	Эпизодическая – 21 (68%) Хроническая – 10 (32%)	0,04*
Интенсивность ГБ по ВАШ, Me (Q1, Q2)	9 (8, 10)	9 (8, 10)	0,98
Локализация болевого синдрома, n (%)			
<i>Лобная</i>	21 (66%)	11 (35%)	0,1
<i>Височная</i>	18 (56%)	22 (71%)	0,34
<i>Параглазничная</i>	12 (38%)	11 (35%)	>0,99
<i>Теменная</i>	6 (19%)	8 (26%)	0,71
<i>Затылочная</i>	6 (19%)	6 (19%)	0,51
<i>Лицевая</i>	2 (6,3%)	1 (3,2%)	>0,99
Наличие ауры, n	7 (22%)	9 (29%)	0,72
Частота приступов, эпизодов в месяц, Me (Q1, Q2)	2 (2, 3,5)	6 (4, 16)	<0,001*

Продолжение Таблицы 4

MIDAS, балл, Me (Q1, Q2)	9,5 (0, 18)	54 (20, 116)	<0,001*
Изменение артериального давления во время приступа, n (%)	Не меняется – 22 (76%) Повышается – 6 (21%) Повышается/ понижается – 0 (0%) Снижается – 1 (3,4%)	Не меняется – 15 (50%) Повышается – 10 (33%) Повышается/ понижается – 1 (3,3%) Снижается – 4 (13%)	0,16
Провокаторы болевого синдрома, n (%)			
<i>Менструация</i>	14 (44%)		0,50
<i>Овуляция</i>	3 (9,4%)	2 (6,5%)	>0,99
<i>Прием комбинированных оральных контрацептивов</i>	5 (16%)	3 (9,7%)	0,74
<i>Прием алкоголя</i>	13 (41%)	9 (29%)	0,48
<i>Употребление тирамин-содержащей пищи</i>	2 (6,3%)	2 (6,7%)	>0,99
<i>Изменение погодных условий</i>	19 (59%)	23 (74%)	0,33
<i>Запахи</i>	10 (31%)	12 (39%)	0,72
<i>Яркий свет</i>	6 (19%)	11 (35%)	0,23
<i>Флуоресцентный свет</i>	3 (9,4%)	7 (23%)	0,28
<i>Стресс</i>	19 (59%)	26 (84%)	0,061
<i>Послестрессовый период</i>	11 (34%)	16 (52%)	0,26
<i>Изменение настроения</i>	5 (16%)	5 (16%)	>0,99
<i>Дефицит сна</i>	18 (56%)	23 (74%)	0,22
<i>Избыток сна</i>	14 (44%)	13 (42%)	>0,99
<i>Физическое переутомление</i>	7 (22%)	16 (52%)	0,029*
Примечания: Me (Q1, Q2) – медиана (квартиль 1, квартал 2); n (%) – абсолютное число наблюдений (процент в группе, отражает долю от пациентов, в отношении которых доступна информация). Процентное значение 10% и более округлено до целых, менее 10% - до одного знака после запятой; * p<0,05, что соответствует выбранному порогу статистической значимости.			

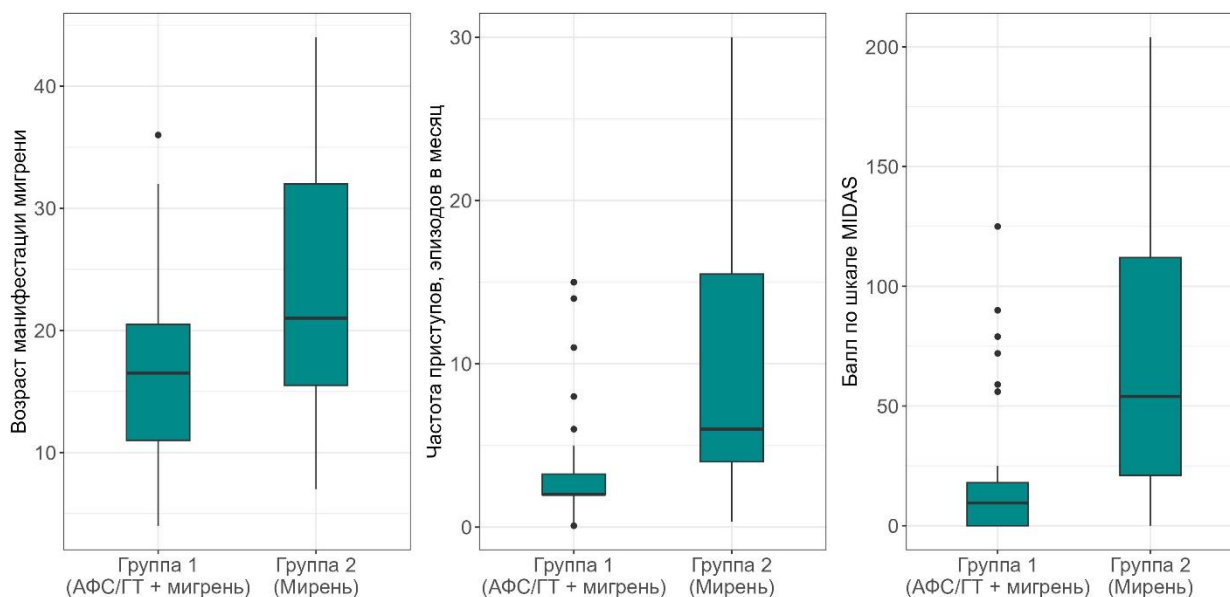


Рисунок 1 – Клинико-анамнестические различия пациентов 1 и 2 групп исследования

Сравнительный анализ данных акушерско-гинекологического анамнеза в группах исследования приведен в Таблице 5, значимые характеристики пациенток с мигренью в зависимости от наличия АФС/ГТ проиллюстрированы Рисунком 2. Выявлено, что пациенты с мигренью на фоне АФС/ГТ достоверно чаще имеют в анамнезе самопроизвольные аборт (35,3% против 3,2%, $p=0,004$), в том числе прерывание беременности на сроке до 10 недель гестации на уровне статистической тенденции (20,6% против 3,2%, $p=0,08$), потерю двух и более беременностей (44% против 0%, $p<0,001$), антенатальную гибель плода (20,6% против 0%, $p=0,023$). В группе женщин с мигренью и АФА/ГТ преэклампсия встречалась достоверно чаще, чем у беременных с мигренью (44,1% против 7,4%, $p=0,002$) и беременных с тромбофилией (44,1% против 17,5%, $p=0,046$). При сопоставлении потерь плода после 10 недель, задержки роста плода нам не удалось установить статистически значимых различий ($p=0,093$, $p=0,28$, соответственно).

Таблица 5 – Данные акушерско-гинекологического анамнеза исследованной выборки. Номинативные переменные представлены в виде количества пациентов, имеющих данную анамнестическую особенность, и их доли в группе

Анамнестические данные	Группа 1 (Мигрень + АФС/ГТ), n = 34	Группа 2 (Мигрень), n = 31	Группа 3 (АФС/ГТ), n = 40	Значение p ¹
Менархе, лет, Me (Q1, Q2)	13 (12, 14)	13 (12, 14)	12,5 (12, 13)	0,88
Нарушение менструального цикла, n (%)	5 (16%)	4 (13%)	4 (10%)	0,82
Возраст начала половой жизни, Me (Q1, Q2)	18 (17, 18)	19 (17, 20)	18 (17, 20)	0,12
Самопроизвольные аборты, n (%)	12 (35,3%)	1 (3,2%)	15 (37,5%)	0,002* 1~2: 0,004* 2~3: 0,002*
Потеря плода на сроке до 10 недель, n (%)	7 (20,6%)	1 (3,2%)	10 (25%)	0,043* 2~3: 0,029*
Потеря плода на сроке после 10 недель, n (%)	5 (14,7%)	0 (0%)	5 (12,5%)	0,093
Аntenатальная гибель плода, n (%)	7 (20,6%)	0 (0%)	5 (12,5%)	0,032* 1~2: 0,023* 2~3: 0,002*
Задержка роста плода, n (%)	5 (14,7%)	1 (3,2%)	5 (12,5%)	0,28
Неонатальная смертность, n (%)	1 (3,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0,35

Продолжение Таблицы 5

Медицинские аборт, n (%)	7 (22%)	10 (32%)	8 (20%)	0,42
Прием комбинированных оральных контрацептивов, n (%)	19 (59%)	9 (30%)	14 (35%)	0,062
Потеря двух и более беременностей, n (%)	14 (44%)	0 (0%)	15 (37,5%)	<0,001* 1~2: <0,001* 2~3: <0,001*
Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, тяжелая плацентарная недостаточность, n (%)	14 (44,1%)	2 (7,4%)	7 (17,5%)	0,002* 1~2: 0,003* 1~3: 0,046*
Осложнения послеродового периода: плевропневмония, кардиомиопатия, тромбозы, n (%)	1 (3,1%)	0 (0%)	1 (2,5%)	0,64
<p>Примечания: Me (Q1, Q2) – медиана (квартиль 1, квартиль 2); n (%) – абсолютное число наблюдений (процент в группе, отражает долю от пациентов, в отношении которых доступна информация). Процентное значение 10% и более округлено до целых, менее 10% - до одного знака после запятой; ¹Представлено значение p для сравнения трех групп с помощью критерия Краскела-Уоллиса (для количественных переменных) или Хи-квадрат Пирсона (для номинативных). При выявлении значимых различий проведен пост-хок анализ (U-критерий Манна-Уитни с поправкой Бенджамини–Хохберга для количественных переменных, Хи-квадрат Пирсона для номинативных), значимые попарные различия приведены в той же ячейке; * p<0,05, что соответствует выбранному порогу статистической значимости.</p>				

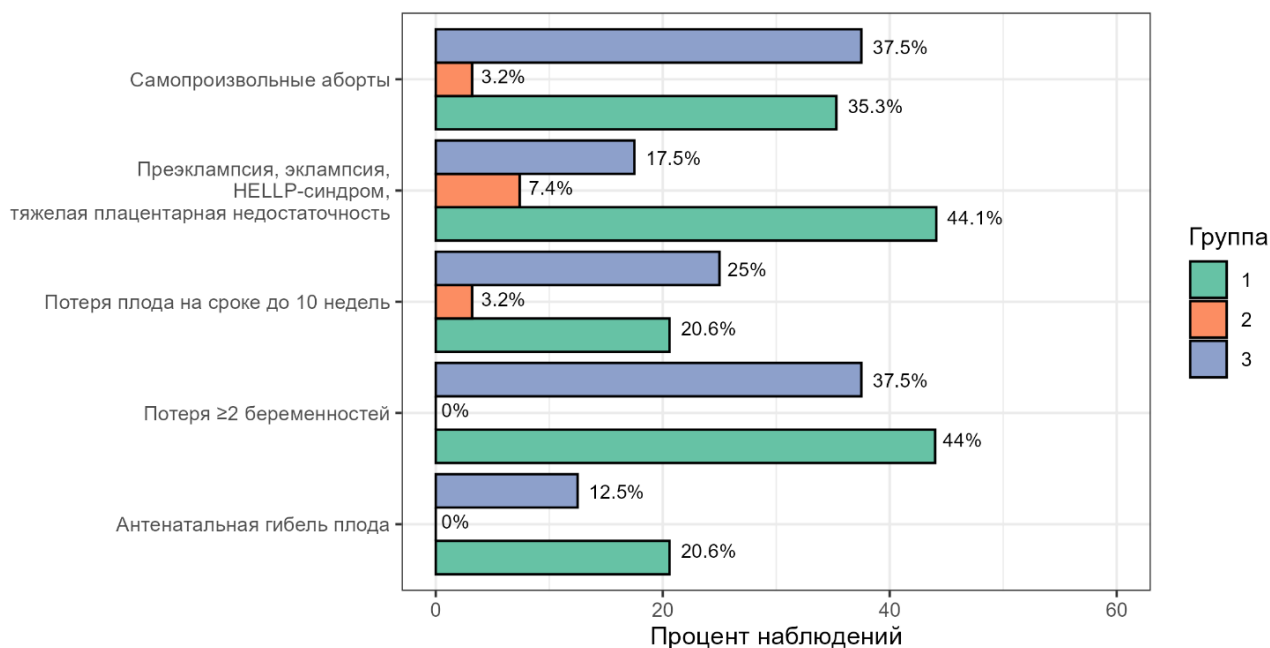


Рисунок 2 – Сравнительный анализ данных акушерско-гинекологического анамнеза в группах исследования

Различий в частоте встречаемости пренатальных ($p=0,15$) и постнатальных ($p>0,99$) осложнений выявлено не было.

3.2. Тревожно-депрессивные нарушения у обследованных пациентов

Оценка тревожно-депрессивных нарушений производилась в группах 1 и 2. Пациенты с мигренью на фоне АФС/ГТ имели в среднем более низкие показатели депрессивной симптоматики, оцененной по шкале Бека и показатели реактивной и личностной тревожности в сравнении с пациентами, имеющими идиопатическую мигрень (Таблица 6, Рисунок 3).

Таблица 6 – Показатели оценки аффективной сферы в группах исследования

Показатель	Группа 1 (Мигрень + АФС/ГТ), n = 34	Группа 2 (Мигрень), n = 31	Значение p
Шкала Бека, балл, Ме (Q1, Q2)	10 (4, 12)	13 (9, 17)	0,003*
Шкала тревоги Спилбергера-Ханина, субшкала реактивной тревожности, балл, Ме (Q1, Q2)	36 (29, 44)	49,5 (38, 54)	0,009*
Шкала тревоги Спилбергера-Ханина, субшкала личностной тревожности, балл, Ме (Q1, Q2)	45 (37, 51)	47 (45, 59.50)	0,014*

Примечания: Ме (Q1, Q2) – медиана (квартиль 1, квартиль 2); * p<0,05, что соответствует выбранному порогу статистической значимости.

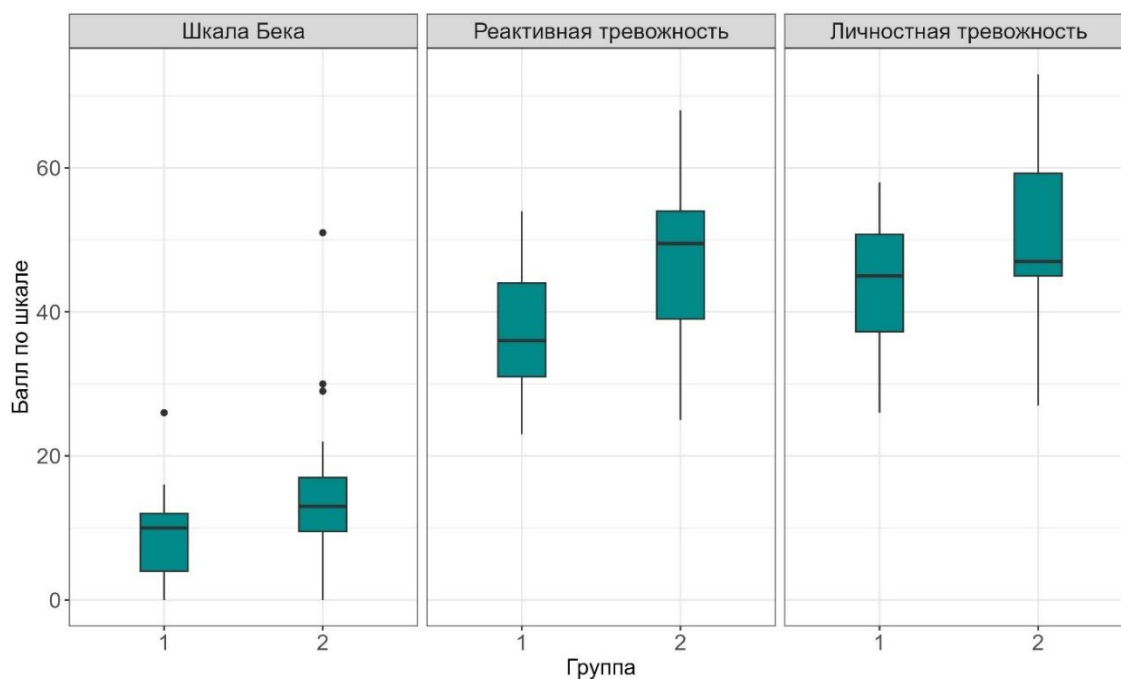


Рисунок 3 – Распределение оценок по шкалам Бека и Спилбергера-Ханина в группах пациентов с мигренью

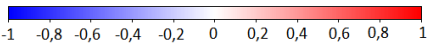
Поскольку показатели оценки аффективной сферы могут быть тесно связаны с течением самой мигрени и уровнем ее влияния на качество жизни пациента, а тяжесть мигрени, в свою очередь, различна в группах исследования, как было показано в части 3.1 настоящей работы, необходимо уточнить возможные

опосредующие факторы (медиаторы) выявленных различий по шкалам Бека и Спилбергера-Ханина. Согласно корреляционному анализу, результаты которого отображены в Таблице 7, результат по шкале Бека и реактивная тревожность имеют умеренную положительную связь с частотой приступов мигрени, интенсивностью болевого синдрома и показателем по шкале MIDAS, личностная тревожность – только с частотой приступов и результатом по MIDAS. Иными словами, чем выше показатели тяжести мигрени у пациента (интенсивность и частота приступов, оценка по MIDAS), тем у него более высокие показатели шкал Бека и Спилбергера-Ханина.

Таблица 7 – Корреляционная матрица показателей шкал, оценивающих аффективную сферу, и показателей тяжести мигрени. В ячейках представлены значения коэффициента корреляции Спирмена

	Интенсивность ГБ по ВАШ	Частота приступов в месяц	MIDAS	Шкала Бека	Личностная тревожность	Реактивная тревожность
Интенсивность ГБ по ВАШ	1	0,05	0,13	0,32*	0,29	0,44*
Частота приступов в месяц	0,05	1	0,72**	0,5*	0,49**	0,32*
MIDAS	0,13	0,72**	1	0,49*	0,41*	0,28*
Шкала Бека	0,32*	0,5*	0,49*	1	0,83**	0,5*
Личностная тревожность	0,29	0,49**	0,41*	0,83**	1	0,55**
Реактивная тревожность	0,44*	0,32*	0,28*	0,5*	0,55**	1

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$; Цветовая маркировка силы связи:



Таким образом, наличие различий между группами как по шкалам Бека и каждой из субшкал Спилбергера-Ханина, так и по показателям частоты приступов

в месяц и шкалы MIDAS, а также наличие обсужденных выше корреляционных связей позволяет провести медиаторный анализ. В рамках данного анализа, выполненного по-отдельности для каждой шкалы и потенциальных медиаторов (MIDAS, частота ГБ), проверялась гипотеза о том, что различия групп по шкалам Бека и Спилбергера-Ханина опосредованы тяжестью мигрени.

Для показателя по шкале Бека пропадала статистическая связь с группой при введении поправки на результат по MIDAS ($p = 0,081$), при этом медиаторная роль этого показателя не подтверждалась ($p = 0,21$). При оценке связи балла по шкале Бека с группой с учетом частоты ГБ связь оставалась значимой ($p = 0,026$), и полная или частичная медиация этой связи частотой ГБ также не была выявлена ($p = 0,67$).

Опосредующая роль тяжести мигрени, оцененной по MIDAS, также не была выявлена для субшкалы личностной ($p=0,19$) и реактивной ($p=0,38$) тревожности, при этом реактивная тревожность сохраняла значимую связь ($p = 0,032$) с группой при учете MIDAS, в отличие от личностной ($p=0,08$). Для частоты головной боли наблюдается схожая картина: не удалось выявить достоверной опосредующей роли ни для личностной ($p=0,054$), ни для реактивной ($p=0,59$) тревожности, при этом введение ее в качестве поправки устраняло связи группы с личностной ($p = 0,13$), но не реактивной ($p=0,017$) тревожности.

Таким образом, результаты медиаторного анализа показали, что выявленные различия в уровнях тревожно-депрессивной симптоматики между группами пациентов с мигренью на фоне АФС/ГТ и идиопатической мигренью не могут быть полностью объяснены опосредующим влиянием тяжести мигрени (частоты приступов или показателей по шкале MIDAS). Несмотря на наличие умеренных корреляций между аффективными нарушениями и параметрами мигрени, статистически значимой медиации обнаружено не было. Это позволяет предположить, что различия в тревожно-депрессивных расстройствах могут быть связаны с другими, неучтенными в данном анализе факторами, такими как особенности патогенеза мигрени при АФС/ГТ, нейробиологические механизмы или влияние дополнительных клинических и психосоциальных переменных.

3.3. Иммунологическое и генетическое обследование пациенток с антифосфолипидным синдромом/генетической тромбофилией

Серологическое исследование титра антител, ассоциированных с АФС, проводилось у части пациентов в группах 1 и 3. Структура тромбофилии высокого риска в группе женщин с мигренью и АФС/ГТ представлена в Таблице 8.

Таблица 8 – Анализ тромбофилии высокого риска в группе женщин с мигренью и АФС/ГТ

Показатели	Пациенты с мигренью и тромбофилией высокого риска (АФС/ГТ) (1 группа)			Всего, n=34	
	Мигрень + АФС, n=20 (%)	Мигрень +АФС/ГТ, n=9 (%)	Мигрень + ГТ, n=5 (%)	Абс.	%
F2 G20210A, гетерозигота	0	0	1 (20)	1	2,9
F2 G20210A, гомозигота	0	0	0	0	0
F5 (1691 G>A), гетерозигота	0	3 (33,3)	3 (60)	6	17,6
F5 (1691 G>A), гомозигота	0	0	0	0	0
ВА	3 (15)	7 (77,8)	0	10	29,4
Ат к b2Gp1, IgG	6 (30)	7 (77,8)	0	13	38,2
Ат к b2Gp1, IgM	7 (35)	2 (22,2)	0	9	26,4
Ат к кл, IgG	2 (10)	3 (33,3)	0	5	14,7
Ат к кл, IgM	7 (35)	0	0	7	20,6
Дефицит АТ	0	0	0	0	0
Дефицит РС	0	1 (11,1)	0	1	2,9
Дефицит PS	0	3 (33,3)	1 (20)	4	11,8

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

В группе беременных с мигренью и АФА и/или генетической тромбофилией высокого тромбогенного риска преобладала циркуляция ВА (29,4%), антител к b2-гликопротеину 1 (изотип IgG) (38,2%), к кардиолипину IgM (20,6%) и IgG (14,7), а также гетерозиготная форма мутации в гене F5 Лейден (17,6%).

Был проведен сравнительный анализ тромбофилии высокого риска у женщин с АФС/ГТ с мигренью и без, результаты представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Анализ тромбофилии высокого риска у беременных женщин с тромбофилией (АФС и ГТ)

Показатели	Категории	Группа		Значение p
		1 (Мигрень + АФС/ГТ), n=34	3 (АФС/ГТ без мигрени), n=40	
F2 G20210A	F2 G20210A гетерозигота	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
	F2 G20210A гомозигота	1 (2,9)	0 (0,0)	
F5 (1691 G-> A)	F5 гетерозигота	6 (17,6)	8 (20,0)	0,428
	F5 гомозигота	0 (0,0)	1 (2,5)	
ВА	циркуляция ВА	10 (29,4)	9 (22,5)	0,673
Ат к b2Gp1, IgG	циркуляция анти-b2Gp1, IgG	5 (35,7)	17 (42,5)	1,000
Ат к b2Gp1, IgM	циркуляция анти-b2Gp1, IgM	5 (35,7)	4 (10,0)	0,034*
Ат к кл, IgG	есть Ат к кл, IgG	2 (14,3)	16 (40,0)	0,192
Ат к кл, IgM	есть Ат к кл, IgM	3 (21,4)	6 (15,0)	0,615
Дефицит Ат	нет дефицита Ат	14 (100,0)	10 (100,0)	–
Дефицит РС	есть дефицит протеина С	1 (2,9)	1 (2,5)	1,000
Дефицит PS	есть дефицит PS	4 (28,6)	2 (20,0)	1,000

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

При сопоставлении частоты мутаций в генах F2 G20210A, F5 (1691 G>A), циркуляции ВА, антител к b2Gp1 IgG и IgM, антител к кардиолипину IgG, и IgM, дефицита протеина С и S в группах женщин с тромбофилией, нам удалось установить статистически значимые различия между антителами к b2-гликопротеину 1 IgM ($p=0,034$) в группах 1 и 3.

Помимо тромбофилии высокого риска все пациенты с мигренью были обследованы на наличие других тромбофилических дефектов, которые не принято определять в рутинной практике. К ним относятся полиморфизмы генов системы гемостаза, генов фибринолиза, тромбоцитарных рецепторов и фолатного цикла (F2 Thr165Met, FGB 455 G/A, PAI-1 5G(675)4G, GpIa 807 C/T, MTHFR C677T, t-ра), а также циркуляцию некритериальных антифосфолипидных антител (изотипы IgG, IgM антител к аннексину V и фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу) (Таблица 10). Большинство данных полиморфизмов относят к тромбофилии среднего и низкого тромбогенного риска, либо их значение не определено [121].

Таблица 10 – Спектр наследственных полиморфизмов генов системы гемостаза и некритериальных антифосфолипидных антител у беременных женщин

Показатель	Категории	1 группа (мигрень + АФС/ГТ), n=34	2 группа (мигрень), n=31	3 группа (АФС/ГТ), n=40	Значение p
F2 Thr165Met	нет	29 (85,3)	21 (67,7)	40 (100)	0,177
	гетерозигота	0 (0,0)	5 (16,1)	0 (0,0)	
	гомозигота	5 (14,7)	5 (16,1)	0 (0,0)	
FGB 455GA	нет	19 (55,9)	19 (61,2)	28 (70)	0,951
	гетерозигота	7 (20,6)	6 (19,4)	8 (20)	
	гомозигота	8 (23,5)	6 (19,4)	4 (10)	
PAI-1 5G (675)4G	нет	10 (29,4)	11 (35,5)	24 (60)	0,576
	гетерозигота	14 (41,2)	10 (32,2)	8 (20)	
	гомозигота	10 (29,4)	10 (32,2)	8 (20)	
MTHFR C677T	нет	27 (79,4)	21 (67,7)	24 (60)	0,776
	гетерозигота	7 (20,6)	7 (22,6)	16 (30)	
	гомозигота	0 (0,0)	4 (12,9)	4 (10)	

Продолжение Таблицы 10

GpIa 807 C/T	нет	24 (70,6)	2 (6,5)	32 (80)	0,004*
	гетерозигота	5 (14,7)	19 (61,3)	8 (20)	p2 ГРУППА – 1 ГРУППА = 0,009
	гомозигота	5 (14,7)	10 (32,2)	0 (0)	p2 ГРУППА – 3 ГРУППА = 0,007
Тканевой активатор плазминогена t-ра	нет	31 (91,3)	13 (41,9)	32 (80)	0,028*
	гетерозигота	0 (0)	8 (25,8)	8 (20)	p2 ГРУППА – 1 ГРУППА = 0,048
	гомозигота	2 (5,9)	10 (32,2)	0 (0)	
Антитела к аннексину-5, IgG	наличие	11 (35,3)	3 (9,7)	4 (10)	0,144
Антитела к аннексину-5, IgM	наличие	3 (8,8)	2 (6,5)	6 (15)	0,572
Антитела к PS-PT, IgG	наличие	7 (20,6)	3 (9,7)	8 (20)	0,429
Антитела к PS-PT, IgM	наличие	4 (11,8)	3 (9,7)	14 (35)	0,279
Примечания: FGB – фибриноген; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа; GpIa – гликопротеин Ia; MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза; PS-PT – фосфатидилсерин-протромбин.					

Среди женщин с мигренью значительно чаще встречались носители полиморфизмов генов системы фибринолиза (t-ра) и тромбоцитарных рецепторов (GpIa 807C/T).

3.4. Результаты клинического, биохимического анализов крови и коагулограммы

При оценке показателей клинического, биохимического анализов крови и коагулограммы в группах исследования были выявлены различия преимущественно для показателей клинического анализа крови (Таблица 11). Для уточнения, какие именно группы исследования различаются, был выполнен post-hoc анализ, результаты которого представлены в Таблице 12.

Таблица 11 – Сравнение лабораторных показателей (общий, биохимический анализ крови, коагулограмма) в группах исследования. Данные представлены в виде медиан и межквартильных размахов (Me (Q1, Q3))

Лабораторный показатель	Группа 1 (Мигрень + АФС/ГТ), n = 34	Группа 2 (Мигрень), n = 31	Группа 3 (АФС/ГТ), n = 40	Значение p
Концентрация эритроцитов, млн/мкл	4,1 (3,9, 4,5)	4,6 (4,3, 5)	4,2 (4, 4,7)	0,001*
Уровень гемоглобина, г/л	125 (120, 139)	134 (119, 135)	138 (128, 143)	0,407
Показатель гематокрита, %	35,7 (32, 38,9)	41,2 (39,2, 42,5)	37,1 (35,8, 39)	< 0,001*
Средний объем эритроцитов, MCV, фл	86 (79,4, 91,5)	88,4 (83,8, 90,6)	86,6 (84,2, 89,6)	0,676
Среднее содержание гемоглобина в одном эритроците, MCH, пг	30,2 (29, 31)	29,1 (27,6, 29,5)	29,6 (28,4, 31,6)	0,05
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, MCHC, г/л	338,5 (328,2, 344,8)	321 (316, 329,5)	328 (34, 342)	0,017*
Ширина распределения эритроцитов, RDW, %	13 (12,1, 14,7)	13,4 (12,9, 14,2)	13,1 (12,9, 13,9)	0,461
Концентрация тромбоцитов, тыс/мкл	234,5 (193,5, 275)	293 (263, 315,2)	248,5 (220, 307,5)	0,012*
Средний объем тромбоцита, MPV, фл	9,2 (8,1, 9,8)	9,6 (8,6, 11,3)	8,1 (8, 8,2)	0,203
Ширина распределения тромбоцитов по объему, PDW, %	12,1 (11,5, 13,1)	18,4 (16,3, 20,4)	16,7 (15,5, 17,3)	0,012*
Концентрация лейкоцитов, тыс/мкл	8,3 (6,4, 9,8)	6,6 (5,7, 7,2)	6,6 (5,7, 9,4)	0,044*
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	5,6 (4,2, 7,1)	3,2 (2,4, 3,9)	4,2 (2,9, 6,8)	0,001*
Нейтрофилы, %	65,7 (61,1, 69,8)	53,5 (45,2, 59,2)	50 (46, 66,9)	<0,001*
Палочкоядерные, %	1 (1, 2)	1 (1, 1,2)	1 (1, 1)	0,364

Продолжение Таблицы 11

Сегментоядерные, %	61 (57,2, 68)	43 (26, 52)	66,5 (62,5, 70,5)	0,107
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	1,9 (1,5, 2,5)	2,4 (1,7, 2,9)	1,9 (1,7, 2,2)	0,1
Лимфоциты, %	23,2 (19,9, 33,3)	37,2 (30,4, 42,7)	26,5 (19, 40,7)	0,002*
Эозинофилы, *10 ⁹ /л	0,1 (0,1, 0,2)	0,1 (0,1, 0,3)	0,1 (0,1, 0,3)	0,326
Эозинофилы, %	1,4 (0,9, 2,6)	2,1 (1,6, 3,8)	2 (1, 2,8)	0,039*
Базофилы, *10 ⁹ /л	0 (0, 0,1)	0 (0, 0,1)	0 (0, 0,1)	0,749
Базофилы, %	0,6 (0,3, 1)	0,7 (0,6, 0,9)	0,4 (0,3, 0,8)	0,353
Моноциты, *10 ⁹ /л	0,5 (0,4, 0,7)	0,5 (0,3, 0,6)	0,7 (0,4, 1,1)	0,105
Моноциты, %	6,5 (5,4, 8,2)	6,6 (5,8, 8,1)	7 (5,9, 9,1)	0,715
Цветовой показатель	0,9 (0,9, 0,9)	0,9 (0,8, 0,9)	0,9 (0,9, 1)	0,009*
СОЭ	17 (10,5, 25,5)	9 (6, 17)	11,5 (7, 19,2)	0,037*
С-реактивный белок, мг/л	4 (1,9, 4,4)	1,4 (0,5, 3)	3,1 (3,1, 3,1)	0,102
Сывороточное железо, мкмоль/л	19,3 (15,5, 20,6)	19,3 (11, 21,5)	19,6 (10,2, 30)	0,919
Белок общий, г/л	67,8 (65, 72)	71,6 (68,8, 73,8)	67,9 (66,4, 69,8)	0,068
Креатинин, мкмоль/л	61 (57, 69)	79 (74,2, 81)	70,5 (64, 72,5)	<0,001*
Билирубин общий, мкмоль/л	10 (8, 12,4)	11 (7,6, 15,3)	7,7 (7, 10,1)	0,408
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,3 (1,3, 4)	2,5 (2,3, 3,5)	1,4 (1,3, 1,9)	0,248
Глюкоза, ммоль/л	4,5 (4,2, 4,8)	4,7 (4,4, 5)	4,5 (4,3, 4,6)	0,174
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 (3,9, 5,4)	5,2 (4,6, 6,1)	5,8 (4,4, 6,7)	0,431
АСТ, Ед/л	17,6 (15, 21)	19 (17, 20,6)	20,1 (18,2, 25)	0,35
АЛТ, Ед/л	17,6 (11,9, 28,2)	17 (13,5, 21,5)	32,5 (31,5, 35,8)	0,045*

Продолжение Таблицы 11

Фибриноген, г/л	3,4 (2,8, 4,3)	3,5 (2,8, 3,5)	2,7 (2,3, 4,1)	0,552
Протромбин по Квику, %	95 (87,4, 105,2)	93,6 (91,8, 106,8)	98 (93,6, 109)	0,713
Протромбиновое время, сек	12 (11,2, 12,8)	10,4 (10,4, 10,4)	11,9 (11,6, 13,6)	0,299
МНО	1 (1, 1,1)	1 (0,9, 1)	1 (1, 1)	0,498
Тромбиновое время, сек	14,2 (13, 18,5)	12 (12, 12)	14,9 (13,1, 16,6)	0,411
АЧТВ, сек	31 (27,6, 32,8)	1 (1, 1)	32 (28,8, 35,4)	0,05
Уровень гомоцистеина, мкмоль/л	5,8 (5, 7,2)	6,1 (5,3, 7,7)	7,3 (6,6, 13,9)	0,231
Примечание: * $p < 0,05$, что соответствует выбранному порогу статистической значимости. В таблице приведены описательные статистики и р-значения критерия Краскела–Уоллиса, отражающие наличие различий между хотя бы двумя группами. Конкретные пары различающихся групп указаны в Таблице 12 (post-hoc анализ с поправкой Бенджамини–Хохберга).				

Таблица 12 – Результаты попарного сравнения между группами [120]

Лабораторный показатель	Значение р для сравниваемых групп		
	1 ~ 2	2 ~ 3	1 ~ 3
Концентрация эритроцитов, млн/мкл	0,026*	0,001*	0,459
Показатель гематокрита, %	0,009*	<0,001*	0,179
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, МСНС, г/л	0,805	0,01*	0,181
Концентрация тромбоцитов, тыс/мкл	0,308	0,007*	0,308
Ширина распределения тромбоцитов по объему, PDW, %	0,8	0,076	0,062
Концентрация лейкоцитов, тыс/мкл	0,842	0,041*	0,215
Нейтрофилы, $\cdot 10^9$ /л	0,021*	<0,001*	0,216

Продолжение Таблицы 12

Нейтрофилы, %	0,44	<0,001*	0,053
Лимфоциты, %	0,15	0,001*	0,656
Эозинофилы, %	0,229	0,039*	0,418
Цветовой показатель	0,03*	0,03*	0,272
СОЭ	0,711	0,059	0,101
Креатинин, мкмоль/л	0,061	0,001*	0,206
АЛТ, Ед/л	0,017*	0,82	0,116
Примечание: * скорректированное $p < 0,05$, что соответствует выбранному порогу статистической значимости (применена поправка на множественные сравнения Бенджамини-Хохберга).			

Согласно полученным результатам, различия между исследуемыми группами затрагивают все три ростка кроветворения. Пациенты с АФС/ГТ вне зависимости от наличия мигрени характеризовались тенденцией к снижению показателей концентрации эритроцитов, гематокрита, концентрации гемоглобина в эритроцитах, концентрации тромбоцитов. Уровень лейкоцитов при АФС/ГТ, напротив, был несколько повышен за счет нейтрофилов с закономерным уменьшением процентного содержания других лейкоцитарных фракций. Среди показателей биохимического анализа крови наблюдаются различия уровня креатинина и АЛТ. Показатели коагулограммы были сопоставимы в группах исследования.

При проведении попарного сравнительного анализа выявлено, что в основном различия обусловлены значимо отличающейся величиной показателей у групп АФС/ГТ и у пациентов с мигренью. В ряде случаев (для концентрации эритроцитов, гематокрита, цветового показателя) также наблюдается различие между группами изолированной мигрени и АФС/ГТ + мигрень, что говорит о том, что данные показатели демонстрируют наиболее высокую специфику в отношении

АФС/ГТ и могут быть рассмотрены как лабораторные маркеры этой патологии, Наиболее значимые находки сравнительного анализа проиллюстрированы Рисунком 4.

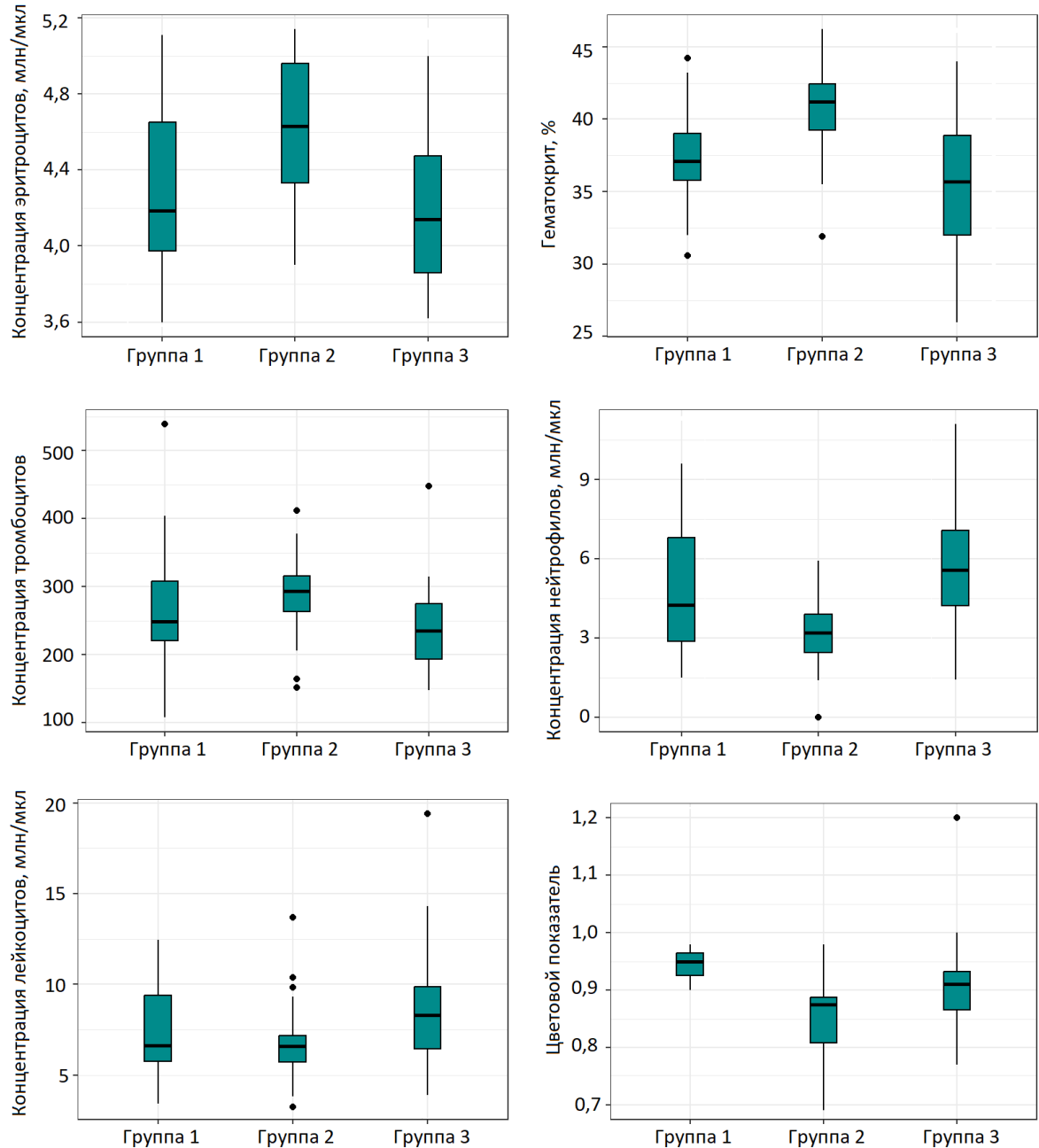


Рисунок 4 – Различия в показателях клинического анализа крови в группах исследования

Для основных показателей общего анализа крови, представляющих клинический интерес, вычислялся 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего

значения в каждой группе, который в дальнейшем сопоставлялся с референсным диапазоном для каждого показателя (Рисунок 5), и таким образом для каждой группы оценивалась принадлежность исследуемого признака интервалу нормальных значений.

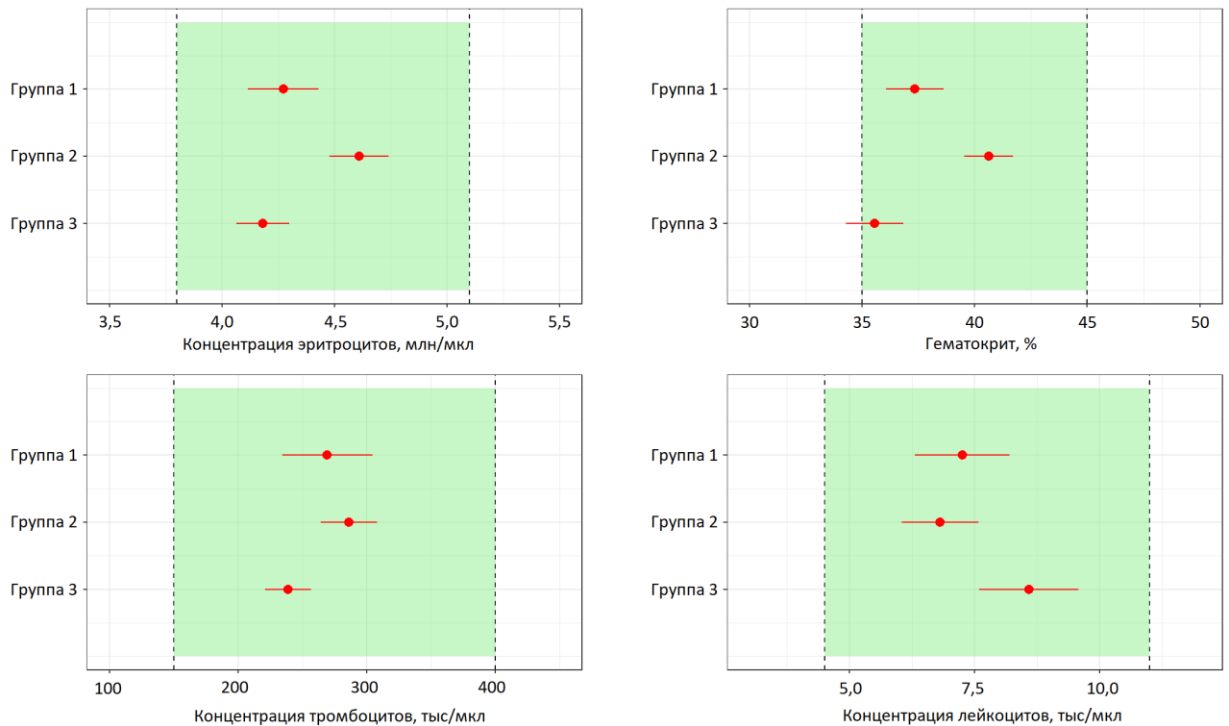


Рисунок 5 – Соответствие оценок основных показателей клинического анализа крови референсным интервалам. Заштрихованная зеленым цветом область отражает принятый диапазон норм (референс), точка и отрезок – среднее значение показателя и его 95% ДИ

Несмотря на различия между группами, только 95% ДИ для показателя гематокрита пересекает нижнюю границу референсного интервала в группе АФС/ГТ. Для остальных показателей во всех группах 95% ДИ полностью находился в пределах референсных значений, что позволяет говорить об отсутствии отклонений данных показателей при АФС/ГТ от нормы.

Логистический регрессионный анализ, проведённый среди пациентов с мигренью, выявил статистически значимые предикторы АФС/ГТ. К ним относились гематокрит (ОШ=0,34, 95% ДИ 0,15-0,78, $p=0,012$), концентрация эритроцитов (ОШ=0,42, 95% ДИ 0,2-0,88, $p=0,021$) и нейтрофилов (ОШ=2,2, 95%

ДИ 1,1-4,7, $p=0,049$). Для показателей концентрации тромбоцитов и лейкоцитов коэффициенты регрессионной модели были незначимы ($p=0,51$ и $p=0,56$, соответственно). Таким образом, более низкие показатели эритроцитов и гематокрита вместе с более высоким уровнем нейтрофилов могут рассматриваться как биомаркеры мигрени, ассоциированной с АФС/ГТ.

3.5. Динамика мигрени во время беременности в зависимости от наличия антифосфолипидного синдрома/генетической тромбофилии

Все пациентки с АФС/ГТ на протяжении беременности находились под динамическим наблюдением мультидисциплинарной команды, включающей акушера-гинеколога, ревматолога и невролога. В качестве базовой терапии АФС проводилась антитромботическая терапия низкомолекулярными гепаринами в профилактических дозах: эноксапарин натрия 4000 анти-Ха/0,4 мл или 6000 анти-Ха/0,6 мл либо надропарин кальция 2750 анти-Ха/0,3 мл или 3800 анти-Ха/0,4 мл подкожно 1 раз в сутки и аспирин в низких дозах (до 150 мг/сут) до 36 недели беременности. У пациенток обеих групп купирование приступов мигрени осуществлялось исключительно с использованием разрешенных к применению во время беременности средств: парацетамола, кофеина, во втором триместре также допускался прием НПВП (аспирин, ибупрофен, напроксен).

Длительность лактации у всех составляла менее 1 года, таким образом, оценка через год после родоразрешения производилась в отсутствии грудного вскармливания. Частота эпизодов ГБ в группах исследования приведена в Таблице 13 и проиллюстрирована Рисунком 6.

Таблица 13 – Динамика частоты эпизодов головной боли в группах исследования до, во время беременности и в послеродовом периоде. Данные представлены в виде медиан и межквартильных размахов (Me (Q1, Q2)). Значение p приведено для межгруппового сравнения частоты ГБ в каждом из рассматриваемых периодов оценки

Период оценки	Группа 1 (Мигрень + АФС/ГТ), n = 34	Группа 2 (Мигрень), n = 31	Значение p
До беременности, эп./мес,	2 (2, 5)	5 (4, 10,5)	<0,001*
I триместр беременности, эп./мес	2 (0, 5,5)	0 (0, 1,5)	0,025*
II триместр беременности, эп./мес	0 (0, 0,3)	0 (0, 0)	0,15
III триместр беременности, эп./мес	0 (0, 0,15)	0 (0, 0)	0,46
Период лактации, эп./мес	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0,89
1 год после родоразрешения, эп./мес	2 (0,15, 4)	5 (4, 8)	0,002*
Примечание: * p <0,05, что соответствует выбранному порогу статистической значимости.			

Согласно проведенному сравнительному анализу, пациенты с мигренью на фоне АФС/ГТ, имели меньшую частоту приступов ГБ до беременности. Наступление беременности характеризовалось снижением частоты приступов в первом триместре у пациенток без АФС/ГТ. Частота ГБ у пациенток с АФС/ГТ в первом триместре не отличалась от аналогичного показателя до беременности (p=0,56). Во 2 и 3 триместрах беременности, а также во время лактации у большинства пациенток обеих групп приступы отсутствовали. Спустя один год после родоразрешения оцениваемые показатели вернулись к исходным значениям до беременности как в группе 1 (p=0,29 при сравнении частоты ГБ до беременности и через 1 год после родов), так и в группе 2 (p=0,99).

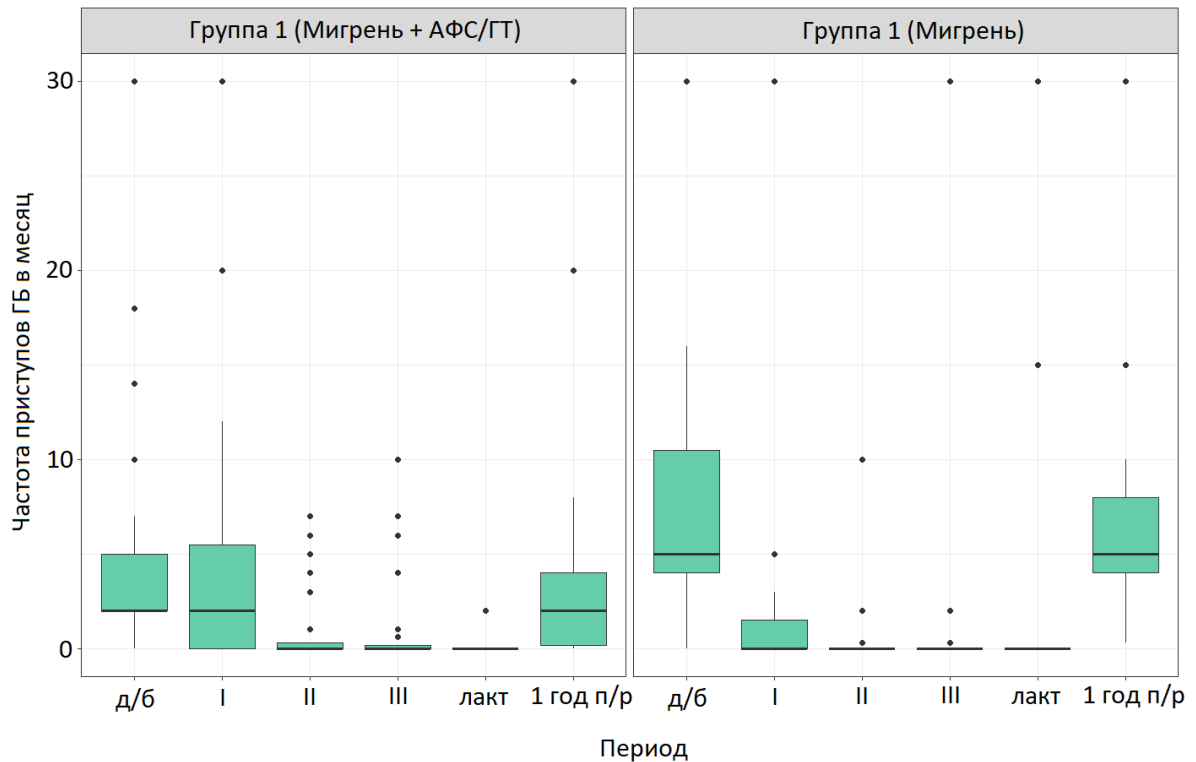


Рисунок 6 – Динамика частоты ГБ на протяжении беременности и послеродового периода в группах исследования; д/б – до беременности, I, II, III – 1-й, 2-й, 3-й триместры беременности, лакт – период лактации, п/р – после родоразрешения

Для оценки связи частоты ГБ с периодом наблюдения (до беременности, каждый из триместров беременности, период лактации и 1 год после родов) и с группой исследования, а также влияния наличия АФС/ГТ на характер динамики оцениваемого показателя, была построена модель линейной регрессии со смешанными эффектами (фиксированные – период наблюдения, группа исследования, случайный – участник исследования). Конечной точкой (зависимой переменной) было количество эпизодов ГБ в месяц. В качестве референсной величины частоты ГБ принималась частота до наступления беременности, референсной группой выступала группа изолированной мигрени. Параметры модели приведены в Таблице 14. Внутрикласовый коэффициент корреляции (ИСС) был равен 0,396, что указывало на то, что менее 40% общей вариации частоты ГБ объясняются различиями между пациентами (межиндивидуальная вариабельность). Таким образом, большая часть вариации (60,4%) исследуемого

показателя связана с внутрииндивидуальной динамикой (вариабельность частоты ГБ у одной пациентки в разные периоды времени).

Таблица 14 – Параметры регрессионной модели со смешанными эффектами с зависимой переменной в виде количества эпизодов головной боли в месяц

Переменная	Коэффициент в модели	SE (стандартная ошибка)	Количество степеней свободы	Значение t статистики	Значение p
Intercept	9,72	1,2	162,9	8,1	<0,001**
Наличие АФС/ГТ	-5,1	1,7	162,9	-3	0,003**
Триместр I	-4,9	1,5	242,2	-3,3	0,001**
Триместр II	-8,7	1,5	242,2	-5,8	<0,001**
Триместр III	-7,8	1,5	242,2	-5,3	<0,001**
Период лактации	-7,3	1,5	242,1	-4,8	<0,001**
1 год после родоразрешения	-1,7	1,5	242	-1,1	0,26
Наличие АФС/ГТ* Триместр I	5,1	2	233,9	2,5	0,012**
Наличие АФС/ГТ* Триместр II	5,2	2	233,9	2,6	0,011**
Наличие АФС/ГТ* Триместр III	4,6	2	234,4	2,3	0,024**
Наличие АФС/ГТ* Период лактации	4,5	2,7	236,3	1,7	0,096
Наличие АФС/ГТ*1 год после родоразрешения	1,2	2,1	234,9	0,57	0,57

Примечания: * взаимодействие предикторов в модели (модулирующее действие одной переменной в отношении эффекта другой); ** $p < 0,05$, что соответствует выбранному порогу статистической значимости.

Полученные результаты говорят о том, что мигрень в рамках АФС/ГТ в условиях отсутствия беременности характеризуется статистически значимо меньшим количеством эпизодов ГБ в месяц по сравнению с пациентками без АФС/ГТ ($p=0,003$). Каждый из триместров беременности и период лактации связан со статистически значимым снижением частоты ГБ по сравнению с базовым уровнем (не беременная женщина, не в послеродовом периоде). В частности, снижение в первом триместре составляет 4,9 эпизода ($p=0,001$), во втором – 8,7 эпизода ($p<0,001$), в третьем – 7,8 эпизода ($p<0,001$), в период лактации – 7,3 эпизода ($p<0,001$) по сравнению с аналогичным показателем до беременности. Показатель через 1 год после родоразрешения не отличался от базовой частоты ГБ до беременности ($p=0,26$).

Взаимодействие между наличием АФС/ГТ и периодами беременности (переменные в регрессии «Наличие АФС/ГТ*Триместр I», «Наличие АФС/ГТ*Триместр II», «Наличие АФС/ГТ*Триместр III») показывает, что для женщин с АФС/ГТ снижение частоты ГБ во время беременности происходит не так существенно, как у женщин без АФС/ГТ. То есть несмотря на то, что в целом беременность снижает частоту ГБ, у женщин с АФС/ГТ эта динамика менее выражена. В первом триместре у женщин с АФС/ГТ частота ГБ не уменьшается по сравнению с пациентками 2 группы. Если у последних изменение составляет -4,9 эпизода в месяц, то у женщин с АФС/ГТ – 0,2 эпизода в месяц ($-4,9 + 5,1 = 0,2$, где 5,1 – коэффициент в регрессии для переменной «Наличие АФС/ГТ*Триместр I», $p=0,012$). Во втором триместре улучшение для женщин с АФС/ГТ составило -3,5 эпизодов в месяц, а не -8,7, как во 2 группе ($-8,7 + 5,2 = -3,5$, где 5,2 – коэффициент в регрессии для переменной «Наличие АФС/ГТ*Триместр II», $p=0,011$). В третьем триместре снижение тоже было меньше, составив -3,2 эпизода, вместо -7,8 у женщин без АФС/ГТ ($-7,8 + 4,6 = -3,2$, где 4,6 – коэффициент в регрессии для переменной «Наличие АФС/ГТ*Триместр III», $p = 0,024$). Таким образом, наличие АФС/ГТ частично нивелирует положительный эффект беременности на частоту мигренозной ГБ. Влияние АФС/ГТ на частоту мигрени в период лактации имеет аналогичную динамику (ослабление положительного эффекта лактации на течение

мигрени на 4,5 эпизодов в месяц, $p = 0,096$), но это взаимодействие не достигает статистической значимости. Иными словами, наличие АФС/ГТ нивелирует урежающее влияние первого триместра и ослабляет аналогичное влияние второго и третьего триместров на частоту ГБ. Через год после родов влияние АФС/ГТ на частоту ГБ не отличается от базового уровня ($p=0,57$), то есть отмечается уменьшение количества эпизодов ГБ, характерное для женщин без беременности.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящая диссертационная работа представляет собой комплексное исследование, направленное на выявление клинико-лабораторных особенностей мигрени, ассоциированной с АФС/ГТ, и оценку динамики цефалгического синдрома во время беременности и послеродовом периоде. Полученные результаты вносят вклад в понимание природы данной ассоциации, открывая возможности для совершенствования ее диагностики (в том числе ранней) и патогенетической терапии. Практическая значимость работы заключается в разработке ориентиров для междисциплинарного ведения данной категории пациенток неврологами и акушерами-гинекологами.

Основные клинико-анамнестические черты мигрени, ассоциированной с АФС/ГТ, включают отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, более ранний дебют заболевания, а также в целом более благоприятный профиль течения цефалгического синдрома, характеризующийся меньшей частотой приступов, менее выраженным влиянием на повседневную жизнь и более редкой встречаемостью хронических форм, что сопровождается невыраженной тревожно-депрессивной симптоматикой. Отягощенный акушерский анамнез, характерный для пациенток с АФС/ГТ, у пациенток исследуемой группы был представлен высокой частотой самопроизвольных выкидышей, повторных потерь беременности и антенатальной гибели плода [123]. Данные находки являются прямым отражением патогенеза АФС/ГТ, кроме того, акушерская патология выступает одним из диагностических критериев заболевания [124]. Взаимосвязь между мигренью и преэклампсией, возможно, обусловлена общими патофизиологическими механизмами, такими как нарушение функции сосудов, активация тромбоцитов и повышенная свёртываемость крови. У женщин с мигренью могут быть ослаблены сосудистые компенсаторные механизмы, реагирующие на стрессовые ситуации, такие как беременность, что приводит к более высокой частоте сосудистых осложнений. Полученные данные

подчеркивают необходимость тщательного сбора акушерско-гинекологического анамнеза у женщин с мигренью как важнейшего скринингового инструмента для выявления пациенток группы риска АФС/ГТ.

Важной и дискуссионной находкой работы стало выявление более благоприятного профиля течения мигрени в группе АФС/ГТ [125]. Он характеризовался более редкими приступами, менее выраженным влиянием мигрени на повседневную активность и меньшей выраженностью тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов с мигренью, ассоциированной с АФС/ГТ. Кроме того, пациенты этой группы также характеризовались более ранним возрастом дебюта мигрени с типичным развитием первого приступа ГБ в детском или подростковом возрасте, что соответствует данным, полученным в других исследованиях [64]. Существуют дискуссии по поводу отношения к мигрени, ассоциированной с АФС/ГТ, как к вторичной, а не к первичной головной боли [126]. Полученные нами данные о благоприятном течении мигрени при АФС и во время беременности на фоне профилактической терапии доказывают правомерность отношения к мигрени, как ко вторичной ГБ. Вместе с тем, исключить вероятность того, что у некоторых пациенток наблюдалась первичная форма мигрени мы не можем.

Более легкое течение мигрени у пациентов с АФС/ГТ может быть обусловлено влиянием патогенетической антитромботической терапии, которую получали все пациенты с АФС/ГТ, и которая обладает собственным положительным эффектом в отношении цефалгического синдрома, ассоциированного с гиперкоагуляцией [127]. По этой причине нельзя установить, действительно ли пациенты с АФС/ГТ характеризуются более благоприятным течением мигрени или такая ситуация наблюдается по причине медикаментозной коррекции гиперкоагуляционного синдрома.

Выявление более высокого уровня тревожных и депрессивных расстройств в группе изолированной мигрени по сравнению с мигренью на фоне АФС/ГТ потенциально может быть интерпретировано двояко. С одной стороны, пациенты с изолированной мигренью имели более частые приступы ГБ и более выраженное

влияние мигрени на повседневную активность, что отражалось в высоких показателях по шкале MIDAS. Очевидно, что наличие более тяжело протекающего цефалгического синдрома выступает предрасполагающим фактором развития тревожно-депрессивных расстройств, и в других исследованиях установлено, что при хронической и частой эпизодической мигрени данные расстройства встречаются чаще, чем при редкой эпизодической мигрени [128, 129, 130]. Однако результаты проведенного анализа медиации опровергли гипотезу о том, что различия в тревожно-депрессивной симптоматике между группами опосредованы тяжестью мигрени. Отсутствие значимого эффекта медиации, несмотря на наличие корреляций, свидетельствует о том, что более благоприятный аффективный статус у пациенток с АФС/ГТ является в значительной степени независимым от частоты и влияния приступов мигрени на повседневную жизнь. Данное наблюдение заставляет искать объяснение в фундаментальных различиях в патогенезе двух форм мигрени. Вероятно, ключевую роль играют биологические механизмы, специфичные для АФС/ГТ (например, связанные с хронической гиперкоагуляцией и иммунными нарушениями), которые могут модулировать работу мозговых систем, ответственных за аффективную регуляцию, иным образом, нежели при идиопатической мигрени.

Оценка лабораторных параметров, ассоциированных с мигренью на фоне АФС/ГТ, в существующей литературе преимущественно сосредоточена на определении уровня специфических серологических маркеров самого антифосфолипидного синдрома, таких как антифосфолипидные антитела, антитела к кардиолипину, к β 2-гликопротеину I и волчаночный антикоагулянт (ВА) [131]. Вместе с тем, комплексный анализ рутинных лабораторных показателей, доступных в широкой клинической практике, у данной категории пациенток практически не представлен. Как показал мета-анализ М. А. Islam и соавт. [39], мигрень ассоциирована с достоверно повышенным риском наличия антител к кардиолипину (ОШ 3,55; 95% ДИ 1,59-7,95) и к β 2-гликопротеину I (ОШ 2,02; 95% ДИ 1,2-3,42), но не с волчаночным антикоагулянтом (ОШ 2,04; 95% ДИ 0,5-8,37).

Однако важно подчеркнуть, что подобные работы проводят сравнение между пациентами с мигренью и общей популяцией, констатируя лишь более высокую распространенность лабораторных маркеров АФС среди страдающих мигренью. На этом фоне проведенное нами исследование обладает научной новизной, поскольку впервые предпринята попытка целенаправленного клинико-лабораторного сопоставления пациенток с мигренью в зависимости от наличия или отсутствия у них коморбидного АФС/ГТ. Такой дизайн исследования позволяет вычленить специфические черты, присущие именно сочетанной патологии, и идентифицировать маркеры АФС/ГТ в подгруппе пациенток с мигренью. Ключевой находкой в данном контексте стало выявление характерного гематологического паттерна, сочетающего повышенное абсолютное число нейтрофилов со сниженными показателями красного ростка кроветворения (количество эритроцитов, уровень гемоглобина, цветовой показатель) и тенденцией к тромбоцитопении. Важно подчеркнуть, что выявленные отклонения не выходили за границы референсных значений, то есть не отсылают к патологическим значениям этих показателей, а отражают некоторую тенденцию в картине клинического анализа крови, по которой можно заподозрить у пациента с мигренью наличие коморбидного АФС/ГТ. Учитывая, что клинический анализ крови является высокодоступным, рутинным и экономичным исследованием, обнаружение в нем даже минимальных, но статистически значимых отклонений представляется крайне ценной находкой для формирования группы риска и определения показаний к углубленному тромбофилическому скринингу у пациенток с мигренью.

Помимо этого, было выявлено, что у женщин с мигренью и АФС/ГТ преобладала циркуляция изотипов IgM антител к b2-гликопротеину 1 по сравнению с пациентками с АФС/ГТ, но без мигрени, что свидетельствует о роли антифосфолипидных антител в патогенезе мигрени. Среди женщин с мигренью значительно чаще встречались носители полиморфизмов генов системы фибринолиза (t-ра) и тромбоцитарных рецепторов (GpIa 807C/T), что открывает новые терапевтические возможности, особенно при ведении беременных с

мигренью, которым противопоказаны некоторые из противомигренозных препаратов.

В отличие от показателей общего анализа крови, параметры стандартной коагулограммы и биохимического анализа крови не продемонстрировали статистически значимых и однонаправленных различий между группами, что в целом согласуется с немногочисленными данными литературы, затрагивающей этот вопрос. Так, в работе Д.Д. Гайнетдиновой и соавт. [66] было зафиксировано изолированное повышение уровня D-димера на фоне отсутствия изменений других параметров коагулограммы у пациентов с мигренью. Обнаруженные в нашем исследовании изолированные отклонения (более высокий уровень АЛТ и варьирующий уровень креатинина в группе мигрени, ассоциированной с АФС/ГТ) при отсутствии изменений других маркеров печеночной функции или почечной недостаточности не поддаются однозначной патогенетической интерпретации, и, вероятно, носят случайный характер.

Влияние коморбидного АФС/ГТ на динамику мигрени в гестационный и послеродовой периоды представляет особый научный и клинический интерес, поскольку отражает сложное взаимодействие гормональных, гемостазиологических и иммунных факторов. Наше исследование выявило, что физиологическое для беременности улучшение течения мигрени способно модифицироваться наличием АФС/ГТ [132]. Так, если у пациенток с изолированной мигренью наблюдалось ожидаемое резкое урежение частоты приступов, сохранявшееся на протяжении всей гестации и лактации [133, 134], то в группе с мигренью на фоне АФС/ГТ положительная динамика носила иной характер. Несмотря на общее улучшение по сравнению с периодом до беременности, в первом триместре частота цефалгий статистически не отличалась от исходной, что согласуется с патофизиологической гипотезой о потенцирующем влиянии физиологической гиперкоагуляции беременности на прокоагулянтный фон АФС/ГТ [135]. Однако в последующих триместрах течение мигрени значительно улучшалось, что вступало в видимое противоречие с теоретическим ожиданием ухудшения.

Возможным объясняющим фактором, по-видимому, явилась обязательная профилактическая антитромботическая терапия, получаемая всеми пациентками с АФС/ГТ на протяжении беременности. Существуют отдельные исследования или описания клинических случаев, демонстрирующие положительные эффекты препаратов с антикоагулянтной активностью в отношении тяжести мигрени, причем как ассоциированных с АФС/ГТ форм [136], так и идиопатических вариантов [137, 138]. Таким образом, мы предполагаем, что в нашем исследовании наблюдался модифицирующий эффект терапии: патогенетическое лечение низкомолекулярными гепаринами и антиагрегантами не только профилактировало акушерские тромботические осложнения, но и нивелировало потенциально негативное влияние беременности на мигрень, обеспечивая в итоге положительную динамику. Это предположение, однако, не может быть прямо верифицировано в контролируемом исследовании по этическим соображениям, так как лишение пациенток с АФС/ГТ стандартной терапии недопустимо. Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать антитромботическую терапию не только как метод профилактики акушерских осложнений, но и как потенциальный модулятор течения мигрени у беременных с АФС/ГТ.

Сохраняющееся уменьшение частоты ГБ в период лактации у пациенток с АФС/ГТ нельзя объяснить медикаментозными факторами, поскольку терапия антитромботическими препаратами прекращалась через 1 месяц после родоразрешения. В то же время механизмы положительного влияния лактации на тяжесть мигрени, заключающиеся в гормональном фоне, исключающем колебания концентрации эстрадиола, а также в антиноцицептивном эффекте окситоцина, являются общими для всех пациенток с мигренью, а благодаря низкому уровню эстрадиола и возвращению уровня тромбоцитов к нормальным значениям уменьшается влияние тех процессов, которые могли бы способствовать утяжелению течения мигрени во время беременности при АФС/ГТ.

Характеризуя проведенное исследование в целом, следует отметить, что сильными его сторонами являются комплексный дизайн, позволивший впервые провести сравнительный анализ клинико-лабораторных особенностей мигрени в

контексте АФС/ГТ, а также акцент на релевантных для клинической практики параметрах, таких как рутинная лабораторная диагностика и анамнестические данные, уточнение которых возможно даже в рамках ограниченного времени приема. Это открывает возможности для быстрого скрининга пациенток с мигренью на предмет вероятной коморбидности с АФС/ГТ, что в конечном итоге способствует ранней диагностике и улучшению прогноза у данной категории больных. Выявленные диагностические маркеры мигрени, ассоциированной с АФС/ГТ, резюмированы в Таблице 15. Кроме того, работа вносит вклад в понимание динамики цефалгического синдрома на фоне беременности у данной категории пациенток, что ранее не было предметом целенаправленного изучения.

Таблица 15 – Панель диагностически значимых маркеров мигрени при АФС/ГТ

Группа маркеров	Маркер	Характер изменений при АФС/ГТ
Анамнез заболевания (мигрень)	Возраст дебюта мигрени	Более ранний дебют
	Частота приступов, эпизодов в месяц	Более низкая частота
	Балл по MIDAS	Более низкий балл
	Хронические формы мигрени	Более редко встречающиеся
Акушерско-гинекологический анамнез	Самопроизвольные аборты	Более высокая частота событий
	Аntenатальная гибель плода	
	Преэклампсия	
	Потеря двух и более беременностей	
Аффективные нарушения	Шкала Бека	Более низкие показатели шкалы
	Шкала тревоги Спилбергера-Ханина, субшкала реактивной тревожности	
	Шкала тревоги Спилбергера-Ханина, субшкала личностной тревожности	

Продолжение Таблицы 15

Лабораторные маркеры	Концентрация эритроцитов	Более низкие показатели
	Показатель гематокрита	
	Цветовой показатель	
	Концентрация нейтрофилов	Более высокие показатели
	Циркуляция изотипов IgM антител к β 2-гликопротеину	Большая частота встречаемости

Вместе с тем, исследование имеет ряд ограничений, основными из которых являются частично его ретроспективный характер и относительно небольшой объем выборки, что могло повлиять на мощность статистического анализа и не позволило выявить часть потенциально значимых различий. Кроме того, исследуемая группа пациенток с АФС/ГТ была гетерогенна по характеру лежащих в ее основе молекулярно-генетических нарушений. Данный дизайн не позволил провести стратифицированный анализ течения мигрени в зависимости от конкретного типа тромбофилии. Перспективы дальнейшей работы видятся в проведении проспективных исследований с включением большего числа пациенток и стратификацией по генетическим вариантам ГТ, что необходимо для оценки их индивидуального вклада в фенотип мигрени, ответ на антитромботическую терапию и риск акушерских осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток с мигренью важно оценивать наличие отягощенного акушерского анамнеза, а также возраст появления ГБ. При наличии повторных самопроизвольных абортов, антенатальной гибели плода, преэклампсии и эклампсии в анамнезе и отсутствии явных причин, объясняющих данные события, следует предположить патологию системы гемостаза и провести лабораторную диагностику, направленную на исключение АФС/ГТ. Ранний возраст начал мигрени и редкие приступы ГБ служат подтверждающими это предположение факторами.

Мигрень у беременных с тромбофилией ассоциируется с повышенным риском преэклампсии, что подчеркивает важность рассмотрения мигрени как клинического маркера повышенного акушерского риска и свидетельствует о том, что женщинам с тромбофилией высокого риска и мигренью необходим более тщательный мониторинг во время беременности с целью профилактики развития преэклампсии.

Пациенты с мигренью на фоне АФС/ГТ характеризуются более благоприятным аффективным статусом, который, вероятно, имеет независимый характер по отношению к тяжести течения мигрени. У пациенток с мигренью и АФС/ГТ выявлен специфический субклинический гематологический профиль (повышение концентрации нейтрофилов в сочетании со снижением уровня гемоглобина, концентрации эритроцитов и цветового показателя), который может служить доступным маркером для отбора пациенток на углубленный тромбофилический скрининг. Периоды беременности и грудного вскармливания оказывают положительное влияние на течение мигрени как у пациенток с АФС/ГТ, так и без него. Однако наличие АФС/ГТ частично нивелирует этот эффект, что, вероятно, связано с особенностями патофизиологических механизмов, характерных для данного состояния. Уменьшение частоты ГБ в группе пациенток с АФС/ГТ, вероятно, обусловлено влиянием антитромботической терапии,

которая, судя по имеющимся данным, оказывает дополнительное положительное воздействие на течение мигрени. Дальнейшие исследования необходимы для более точного понимания взаимосвязи между гиперкоагуляцией, гормональными факторами и патогенезом мигрени при АФС/ГТ, однако существующие этические ограничения требуют поиска альтернативных подходов к получению достоверных данных.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-анамнестическими особенностями мигрени, ассоциированной с АФС/ГТ, являются: более ранний возраст дебюта, меньшее влияние фактора физического переутомления как провокатора приступа, благоприятное течение с меньшей частотой, тяжестью приступов головной боли и влиянием на повседневную активность, более редкой встречаемостью хронических форм, отягощенный акушерский анамнез в виде повторных самопроизвольных аборт, антенатальной гибели плода, преэклампсии и эклампсии.

2. Пациенты с мигренью на фоне АФС/ГТ характеризуются менее выраженными эмоциональными нарушениями. Показатели депрессии и реактивной тревожности имели умеренную положительную корреляционную связь с частотой приступов мигрени, интенсивностью болевого синдрома и показателем по шкале MIDAS, личностной тревожности – только с частотой приступов и результатом по шкале MIDAS.

3. У женщин с мигренью, ассоциированной с АФС/ГТ, преобладает циркуляция изотипов IgM антител к β 2-гликопротеину. Среди женщин с мигренью значительно чаще встречались носители полиморфизмов генов системы фибринолиза (t-ра) и тромбоцитарных рецепторов (Gpla 807C/T). Пациенты с АФС/ГТ вне зависимости от наличия мигрени характеризовались снижением показателей концентрации эритроцитов, гематокрита, гемоглобина в эритроцитах, тромбоцитов и повышением уровня лейкоцитов за счет нейтрофилов, не выходящих за пределы референсного диапазона.

4. У пациенток с АФС/ГТ в первом триместре беременности не происходило снижения частоты приступов головной боли. Только со второго триместра отмечалось уменьшение частоты и тяжести приступов мигрени. У пациенток без АФС/ГТ наступление беременности характеризовалось снижением частоты приступов уже в первом триместре и их отсутствием во втором и третьем

триместрах. Спустя один год после родоразрешения оцениваемые показатели вернулись к исходным значениям до беременности во всех группах.

5. Использование патогенетической профилактической антитромботической терапии на всем протяжении беременности у пациенток с АФС/ГТ сопровождается уменьшением частоты и тяжести приступов головной боли, начиная со второго триместра беременности. Дополнительной коррекции терапевтической тактики в этот период не требуется.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Сбор анамнеза у пациенток с мигренью должен включать акушерско-гинекологическую составляющую, а именно наличие самопроизвольных аборт, антенатальной гибели плода, преэклампсии и эклампсии. Наличие этих факторов служит предиктором мигрени, ассоциированной с АФС/ГТ, и является показанием для углубленного диагностического поиска в данном направлении.

2. Пациентки с мигренью, ассоциированной с АФС/ГТ, должны подвергаться более тщательному мониторингу во время беременности с целью профилактики развития преэклампсии.

3. Пациенток с мигренью, имеющих ранний дебют заболевания, благоприятный профиль течения, а также изменения в общем анализе крови в виде сочетания повышенного абсолютного числа нейтрофилов со сниженными показателями красного ростка кроветворения (количество эритроцитов, уровень гемоглобина, цветовой показатель) и тромбоцитопении следует рассматривать как подозрительных в отношении мигрени, ассоциированной с АФС/ГТ. Таким пациенткам показано дальнейшее обследование, включающее оценку уровня АФА и коагулограмму.

4. При дородовом обследовании женщин необходимо акцентировать внимание на наличие у них в анамнезе первичной ГБ, т.к. факт существования мигрени (даже в большей степени, чем фенотип мигрени) является важным моментом при оценке акушерского риска при ведении беременности.

5. Терапевтическая стратегия снижения акушерских рисков, заключающаяся в назначении антитромботической терапии на протяжении всей беременности, сопровождается уменьшением частоты головной боли у пациенток с мигренью, ассоциированной с АФС/ГТ. Дополнительных лечебных мероприятий по поводу цефалгического синдрома не требуется.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АФА – антифосфолипидные антитела
АФС – антифосфолипидный синдром
ВТЭ – венозная тромбоэмболия
ГБ – головная боль
ГБН – головная боль напряжения
ГТ – генетическая тромбофилия
ДИ – доверительный интервал
ИИ – ишемический инсульт
ИИГ – идиопатическая интракраниальная гипертензия
ИЛ-1 β – интерлейкин 1 β
ИЛ-6 – интерлейкин 6
ИФА – иммуноферментный анализ
МРТ – магнитно-резонансная томография
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ – отношение шансов
ПЭ – преэклампсия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СКВ – системная красная волчанка
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФНО- α – фактор некроза опухоли α

ЦНС – центральная нервная система

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

CGRP – Calcitonin gene-related peptide, пептид, связанный с геном кальцитонина

GBD – Global Burden of Disease, Глобальное бремя болезней

FDR – false discovery rate

MIDAS – Migraine Disability Assessment Scale, оценка влияния мигрени на повседневную активность пациента

NET – Neutrophil extracellular traps, нейтрофильные внеклеточные ловушки

vWF – von Willebrand factor, фактор фон Виллебранда

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates / L.J. Stovner, K. Hagen, M. Linde [et al.] // *J Headache Pain*. – 2022. – Vol. 23. – № 1. – P. 34.
2. Табеева, Г.Р. Мигрень и цереброваскулярная патология / Г.Р. Табеева // *Справочник Поликлинического Врача*. – 2014. – № 3. – С. 45.
3. Табеева, Г.Р. Цереброваскулярные расстройства, ассоциированные с мигренью / Г.Р. Табеева // *Медицинский Совет*. – 2017. – № 10. – С. 32-35.
4. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies / M. Etminan, B. Takkouche, F.C. Isorna [et al.] // *BMJ*. – 2005. – Vol. 330. – № 7482. – P. 63.
5. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients / R. Cervera, J.C. Piette, J. Font [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2002. – Vol. 46. – № 4. – P. 1019-1027.
6. Antiphospholipid syndrome: an update / M. Merashli, M.H. Noureldine, I. Uthman [et al.] // *Eur J Clin Invest*. – 2015. – Vol. 45. – № 6. – P. 653-662.
7. Neurological and Neuropsychiatric Manifestations of Antiphospholipid-Antibody Syndrome (APS) / S. Asif, A. Bali, A.K. Dang [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14. – № 6. – P. e26022.
8. Fleetwood, T. Antiphospholipid Syndrome and the Neurologist: From Pathogenesis to Therapy / T. Fleetwood, R. Cantello, C. Comi // *Front Neurol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1001.
9. Особенности поражения нервной системы при антифосфолипидном синдроме / О.Н. Воскресенская, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2021. – Т. 15. – № 4. – С. 404-414.
10. Man, Y.L. Neuropsychiatric Manifestations of Antiphospholipid Syndrome-A Narrative Review / Y.L. Man, G. Sanna // *Brain Sci*. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 91.

11. Беременность и роды у женщины с гомозиготной мутацией фактора Лейдена и тромбозом на фоне приема гормональных контрацептивов в анамнезе / Н.М. Хамани, В.О. Бицадзе, О.Ю. Каплина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 2. – С. 175-179.
12. Inherited thrombophilia and reproductive disorders / S.A. Liatsikos, P. Tsikouras, B. Manav [et al.] // *J Turk Ger Gynecol Assoc*. – 2016. – Vol. 17. – № 1. P. 45-50.
13. Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Chiasakul, E. De Jesus, J. Tong [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2019. – Vol. 8. – № 19. – P. e012877.
14. Prepregnancy Migraine, Migraine Phenotype, and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes / A.C. Purdue-Smithe, J.J. Stuart, L.V. Farland [et al.] // *Neurology*. – 2023. – Vol. 100. – № 14. – P. e1464-e1473.
15. Schofield, J.R. What you need to know about migraine in Hughes syndrome patients / J.R. Schofield, K.L. Hassell // *Lupus*. – 2023. – Vol. 32. – № 3. – P. 319-324.
16. Hughes, G.R. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant / G.R. Hughes // *Br Med J (Clin Res Ed)*. – 1983. – Vol. 287. – № 6399. – P. 1088-1089.
17. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria / M. Barbhaiya, S. Zuily, R.Naden [et al.] // *Arthritis Rheumatol*. – 2023. – Vol. 75. – № 10. – P. 1687-1702.
18. Cervera, R. Antiphospholipid syndrome / R. Cervera // *Thromb Res*. – 2017. – Vol. 151/ – Suppl 1. – P. S43-S47.
19. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis, M.D. Lockshin, T. Atsumi [et al.] // *J Thromb Haemost*. – 2006. – Vol. 4. – № 2. – P. 295-306.
20. Куликова, С.Л. Клинико-эпидемиологическая и иммунологическая характеристика миастении, ассоциированной с сопутствующей аутоиммунной патологией : специальность 14.01.11 Нервные болезни : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук // Куликова Светлана Леонидовна; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Государственное

учреждение "Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии". – Минск, 2013. – 164 с.

21. Алтухов, И. А. Антифосфолипидный синдром в практике хирурга / И. А. Алтухов, М. С. Любарский, В. В. Нимаев // Медицина в Кузбассе. – 2014. – Т. 13. – № 1. – С. 3-8. – URL: https://e.lanbook.com/journal/issue.php?p_f_journal=2625&p_f_year=2014&p_f_issue=1.

22. Лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний. Центр молекулярной медицины Минздрава России : официальный сайт. Классификационные диагностические критерии антифосфолипидного синдрома ACR/EULAR 2023. – URL: <https://autoimmun.ru/guide/antifosfolipidnyy-sindrom-i-trombofilii/klassifikatsionnye-kriterii-antifosfolipidnogo-sindroma-acr-eular-2023>.

23. Antiphospholipid syndrome / K. Schreiber, S. Sciascia, P.G. de Groot [et al.] // Nat Rev Dis Primers. – 2018. – Vol. 4. – P. 18005.

24. Макаренко, Е. В. Антифосфолипидный синдром / Е. В. Макаренко // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – № 4(54). – С. 4-11.

25. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population / J.Y. Dabit, M.O. Valenzuela-Almada, S. Vallejo-Ramos [et al.] // Curr Rheumatol Rep. – 2022. – Vol. 23. – № 12. – P. 85.

26. Novel advances on pathophysiological mechanisms, clinical manifestations, and treatment of antiphospholipid syndrome / Q.-N. Zhu, X.B. Qi, S.W. Ren [et al.] // Front Immunol. – 2025. – Vol. 16. – P. 1639065.

27. Neubauer, K. Endothelial cells and coagulation / K. Neubauer, B. Zieger // Cell Tissue Res. – 2022. – Vol. 387. – № 3. – P. 391-398.

28. Differential regulation of proinflammatory mediators following LPS- and ATP-induced activation of monocytes from patients with antiphospholipid syndrome / A. Martirosyan, M. Petrek, Z. Navratilova [et al.] // Biomed Res Int. – 2015. – Vol. 2015. – P. 292851.

29. Panichpisal, K. The management of stroke in antiphospholipid syndrome / K. Panichpisal, E. Rozner, S.R. Levine // Curr Rheumatol Rep. – 2012. – Vol. 14. – № 1. – P. 99-106.

30. The high prevalence of abnormal magnetic resonance imaging findings in non-neuropsychiatric patients with persistently positive anti-phospholipid antibodies / L. Wan, T. Liu, T. Chen [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2022. – Vol. 61. – № SI. – P. SI30-SI38.
31. Калашникова, Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома / Л.А. Калашникова // *Медицина*. – 2003. – 296 с.
32. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe / R. Cervera, M.C. Boffa, M.A. Khamashta [et al.] // *Lupus*. – 2009. – Vol. 18. – № 10. – P. 889-893.
33. Samanta, D. Sneddon Syndrome: A Comprehensive Overview / D. Samanta, S. Cobb, K. Arya // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2019. – Vol. 28. – № 8. – P. 2098-2108.
34. Moyamoya syndrome occurred in a girl with an inactive systemic lupus erythematosus / Y.-J. Lee, G.M. Yeon, S.O. Nam [et al.] // *Korean J Pediatr*. – 2013. – Vol. 56. – № 12. – P. 545-549.
35. Moyamoya Disease Associated with Graves' Disease and Down Syndrome: A Case Report and Literature Review / H. Nakamura, K. Sato, S. Yoshimura [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2021. – Vol. 30. – № 1. – P. 105414.
36. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients / R. Cervera, M.A. Khamashta, Y. Shoenfeld [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2009. – Vol. 68. – № 9. – P. 1428-1432.
37. Idiopathic intracranial hypertension and anticardiolipin antibodies / A. Kesler, M.H. Ellis, T. Reshef [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2000. – Vol. 68. – № 3. – P. 379-380.
38. Leker, R.R. Anticardiolipin antibodies are frequently present in patients with idiopathic intracranial hypertension / R.R. Leker, I. Steiner // *Arch Neurol*. – 1998. – Vol. 55. – № 6. – P. 817-820.
39. Islam, M.A. Comorbid association of antiphospholipid antibodies and migraine: A systematic review and meta-analysis / M.A. Islam, F. Alam, K.K. Wong // *Autoimmun Rev*. – 2017. – Vol. 16. – № 5. – P. 512-522.

40. Steiner, T.J. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy / T.J. Steiner, L.J. Stovner // *Nat Rev Neurol.* – 2023. – Vol. 19. – № 2. – P. 109-117.
41. Клинические рекомендации «Мигрень» / Ю.Э. Азимова, А.В. Амелин, В.В. Алферова [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2022. – Т. 122. – № 1-3. – С. 4-36.
42. Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов Российского общества по изучению головной боли / А.В. Сергеев, Г.Р. Табеева, Е.Г. Филатова [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2022. – Т. 14. – № 5. – С. 109-116.
43. Осипова, В.В. Мигрень: эффективная диагностика и лечение приступов / В. В. Осипова // *Медицинский Совет.* – 2015. – № 5. – С. 19-23.
44. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey / I. Auzenberg, Z. Katsarava, A. Sborowski [et al.] // *Cephalalgia.* – 2012. – Vol. 32. – № 5. – P. 373-381.
45. Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли в разных социальных группах Уральского региона / Е.Р. Лебедева, Н. Р. Кобзева, Д. В. Гилев [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2015. – Т. 7. – № 1. – С. 19-26.
46. Пожидаев, К.А. Магнитно-резонансная томография у пациентов с мигренью: результаты необоснованного назначения / К.А. Пожидаев, В.А. Парфенов // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2020. – Т. 14. – № 3. – С. 31-35.
47. Мигрень в реальной клинической практике: результаты наблюдательного исследования паттернов диагностики и лечения среди городского населения Российской Федерации / Г.Р. Табеева, З. Кацарава, Г.В. Дмитриев [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2021. – Т. 121. – № 12. – С. 40-50.
48. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the

- Global Burden of Disease Study 2016 / GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – № 10100. – P. 1211-1259.
49. Agosti, R. Migraine Burden of Disease: From the Patient's Experience to a Socio-Economic View / R. Agosti // *Headache*. – 2018. – Vol. 58. – Suppl 1. – P. 17-32.
50. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results / A.M. Adams, D. Serrano, D.C. Buse [et al.] // *Cephalalgia*. – 2015. – Vol. 35. – № 7. – P. 563-578.
51. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study / K. Adelborg, S.K. Szépligeti, L. Holland-Bill [et al.] // *BMJ*. – 2018. – Vol. 360. – P. k96.
52. Migraine and subsequent risk of stroke in the Physicians' Health Study / J.E. Buring, S.K. Szépligeti, L. Holland-Bill [et al.] // *Arch Neurol*. – 1995. – Vol. 52. – № 2. – P. 129-134.
53. Migraine and coronary heart disease in women and men / N.R. Cook, I.M. Benseñor, P.A. Lotufo [et al.] // *Headache*. – 2002. – Vol. 42. – № 8. – P. 715-727.
54. Lidegaard, O. Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism: the influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease / O. Lidegaard // *Br J Obstet Gynaecol*. – 1995. – Vol. 102. – № 2. – P. 153-159.
55. Association of Migraine and Vasomotor Symptoms / S.S. Faubion, T. Smith, J. Thielen [et al.] // *Mayo Clin Proc*. – 2023. – Vol. 98. – № 5. – P. 701-712.
56. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States / K.R. Merikangas, B.T. Fenton, S.H. Cheng [et al.] // *Arch Neurol*. – 1997. – Vol. 54. – № 4. – P. 362-368.
57. Prevalence and vascular associations with migraine in older Australians / P. Mitchell, J.J. Wang, J. Currie [et al.] // *Aust N Z J Med*. – 1998. – Vol. 28. – № 5. – P. 627-632.
58. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis / M. Schürks, P.M. Rist, M.E. Bigal [et al.] // *BMJ*. – 2009. – Vol. 339. – P. b3914.
59. Tietjen, G.E. Hypercoagulability and Migraine / G.E. Tietjen, S.A. Collins // *Headache*. – 2018. – Vol. 58. – № 1. – P. 173-183.

60. Silberstein, S.D. Migraine / S.D. Silberstein // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363. – № 9406. – P. 381-391.
61. Migraine / M.D. Ferrari, P.J. Goadsby, R. Burstein [et al.] // *Nat Rev Dis Primers*. – 2022. – Vol. 8. – № 1. – P. 2.
62. Hughes, G.R.V. Migraine, memory loss, and "multiple sclerosis ". Neurological features of the antiphospholipid (Hughes') syndrome / G.R.V. Hughes // *Postgrad Med J*. – 2003. – Vol. 79. – № 928. – P. 81-83.
63. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry / T. Avcin, R. Cimaz, E.D. Silverman [et al.] // *Pediatrics*. – 2008. – Vol. 122. – № 5. – P. e1100-1107.
64. Migraineurs show a high prevalence of antiphospholipid antibodies / C. Cavestro, G. Micca, F. Molinari [et al.] // *J Thromb Haemost*. – 2011. – Vol. 9. – № 7. – P. 1350-1354.
65. Эволюция форм и клинических проявлений антифосфолипидного синдрома у женщин / Н.Н. Чапаева, И.О. Маринкин, С.В. Айдагулова [и др.] // *Journal of Siberian Medical Sciences*. – 2013. – № 1. – С. 20.
66. Гайнетдинова, Д.Д. Клиническое и доплерографическое обследование женщин с цефалгией и антифосфолипидным синдромом / Д.Д. Гайнетдинова, С.И. Тухфатуллина // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2019. – Т. 119. – № 7. – С. 48-53.
67. Skogberg, K. Migraine as a first sign of antiphospholipid syndrome / K. Skogberg, J. Saarenheimo, T. Pettersson // *Duodecim*. – 1996. – Vol. 112. – № 17. – P. 1578-1581.
68. Olofsson, I.A. Migraine heritability and beyond: A scoping review of twin studies / I.A. Olofsson // *Headache*. – 2024. – Vol. 64. – № 8. – P. 1049-1058.
69. Табеева, Г.Р. Мигрень, ассоциированная с полиморфизмом генов свертывающей системы крови / Г.Р. Табеева, С.А. Васильев, Ю.Э. Азимова // *Неврологический журнал*. – 2007. – Т. 12. – № 6. – С. 25-29.
70. Headache and immunological/autoimmune disorders: a comprehensive review of available epidemiological evidence with insights on potential underlying mechanisms / L. Biscetti, G. De Vanna, E. Cresta [et al.] // *J Neuroinflammation*. – 2021. – Vol. 18. – № 1. – P. 259.

71. Increased interictal serum levels of CXCL8/IL-8 and CCL3/MIP-1 α in migraine / H. Duarte, A.L. Teixeira, N.P. Rocha [et al.] // *Neurol Sci.* – 2015. – Vol. 36. – № 2. – P. 203-208.
72. Cytokine polymorphism in patients with migraine: some suggestive clues of migraine and inflammation / I.A. Yilmaz, A. Ozge, M.E. Erdal [et al.] // *Pain Med.* – 2010. – Vol. 11. – № 4. – P. 492-497.
73. Unbalanced plasma TNF- α and IL-12/IL-10 profile in women with migraine is associated with psychological and physiological outcomes / A.B. Oliveira, A.L.L. Bachi, R.T. Ribeiro [et al.] // *J Neuroimmunol.* – 2017. – Vol. 313. – P. 138-144.
74. Antiphospholipid antibodies and migraine: a retrospective study of 428 patients with inflammatory connective tissue diseases / R. Tănăsescu, A. Nicolau, S. Caraiola [et al.] // *Rom J Intern Med.* – 2007. – Vol. 45. – № 4. – P. 355-363.
75. Migraine in SLE: role of antiphospholipid antibodies and Raynaud's phenomenon / V. Annese, P. Tomietto, P. Venturini [et al.] // *Reumatismo.* – 2006. – Vol. 58. – № 1. – P. 50-58.
76. Advances in understanding migraine pathophysiology: a bench to bedside review of research insights and therapeutics / K. Frimpong-Manson, Y.T. Ortiz, L.R. McMahon [et al.] // *Front Mol Neurosci.* – 2024. – Vol. 17. – P. 1355281.
77. Ducros, A. Genetics of migraine / A. Ducros // *Rev Neurol (Paris).* – 2021. – Vol. 177. – № 7. – P. 801-808.
78. Дашдамирова, Л.Р. Клинические особенности мигрени при антифосфолипидном синдроме и генетической тромбофилии / Л.Р. Дашдамирова, О.Н. Воскресенская, Д.Х. Хизроева // *Азербайджанский медицинский журнал.* – 2023. – № 4. – С. 28-34.
79. Antiphospholipid syndrome and central nervous system / M. Mayer, M. Cerovec, M. Rados [et al.] // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2010. – Vol. 112. – № 7. – P. 602-608.
80. Rodrigues, C.E.M. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome / C.E.M. Rodrigues, J.F. Carvalho, Y. Shoenfeld // *Eur J Clin Invest.* – 2010. – Vol. 40. – № 4. – P. 350-359.

81. Nappi, R.E. Migraine and reproductive life / R.E. Nappi, S.L. Berga // *Handb Clin Neurol.* – 2010. – Vol. 97. – P. 303-322.
82. Kurth, T. Migraine and risk of cardiovascular disease / T. Kurth, J.L. Rohmann, R.E. Shapiro // *BMJ.* – 2018. – Vol. 360. – P. k275.
83. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study / G. Sances, F. Granella, R.E. Nappi [et al.] // *Cephalalgia.* – 2003. – Vol. 23. – № 3. – P. 197-205.
84. Migraine and cardiovascular disease in women / K.M. Linstra, K. Ibrahimi, G.M. Terwindt [et al.] // *Maturitas.* – 2017. – Vol. 97. – P. 28-31.
85. Cavestro, C. Migraine in Systemic Autoimmune Diseases / C. Cavestro, M. Ferrero // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* – 2018. – Vol. 18. – № 2. – P. 124-134.
86. Migraine and Stroke: In Search of Shared Pathways, Mechanisms, and Risk Factors / M. Hassan, R. Belavadi, S.V.R. Gudigopuram [et al.] // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13. – № 12. – P. e20202.
87. Adeney, K.L. Migraine headaches and preeclampsia: an epidemiologic review / K.L. Adeney, M.A. Williams // *Headache.* – 2006. – Vol. 46. – № 5. – P. 794-803.
88. Phillips, K. Migraine and Pregnancy / K. Phillips, P. Koonalintip, B.R. Wakerley // *Life (Basel).* – 2024. – Vol. 14. – № 10. – P. 1224.
89. Sleep disturbances among pregnant women with history of migraines: A cross-sectional study / C. Qiu, I.O. Frederick, T. Sorensen [et al.] // *Cephalalgia.* – 2015. – Vol. 35. – № 12. – P. 1092-1102.
90. Wabnitz, A. Migraine, cardiovascular disease, and stroke during pregnancy: systematic review of the literature / A. Wabnitz, C. Bushnell // *Cephalalgia.* – 2015. – Vol. 35. – № 2. – P. 132-139.
91. Combined Impact of Migraine and Pregnancy-Induced Hypertension on Long-term Risk of Premature Myocardial Infarction and Stroke / C.H. Fuglsang, L. Pedersen, M. Schmidt [et al.] // *Neurology.* – 2024. – Vol. 102. – № 1. – P. e207813.
92. Андреева, К.В. Мигрень у беременных / К.В. Андреева, С.М. Гасраталиева, У.Г. Рустамова // *Аллея науки.* – 2023. – Т. 1. – № 7. – С. 146-156.

93. Мигрень у женщин: клинические и терапевтические аспекты / М.И. Карпова, А.А. Заряда, В.Ф. Долгушина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – № 3. – С. 98-107.
94. Headache and pregnancy: a systematic review / A. Negro, Z. Delaruelle, T.A. Ivanova [et al.] // J Headache Pain. – 2017. – Vol. 18. – № 1. – P. 106.
95. Depressive symptoms and migraine comorbidity among pregnant Peruvian women / S.M. Cripe, S. Sanchez, N. Lam [et al.] // J Affect Disord. – 2010. – Vol. 122. – № 1-2. – P. 149-153.
96. The efficacy and safety of metoclopramide in relieving acute migraine attacks compared with other anti-migraine drugs: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials / H. Abdelmonem, H.M. Abdelhay, G.T. Abdelwadoud [et al.] // BMC Neurol. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – P. 221.
97. Metoclopramide in pregnancy and risk of major congenital malformations and fetal death / B. Pasternak, H. Svanström, D. Mølgaard-Nielsen [et al.] // JAMA. – 2013. – Vol. 310. – № 15. – P. 1601-1611.
98. Raymond, G.V. Teratogen update: ergot and ergotamine / G.V. Raymond // Teratology. – 1995. – Vol. 51. – № 5. – P. 344-347.
99. Ergotamine treatment during pregnancy and a higher rate of low birthweight and preterm birth / F. Bánhidý, N. Acs, E. Puhó [et al.] // Br J Clin Pharmacol. – 2007. – Vol. 64. – № 4. – P. 510-516.
100. Browning, R. Endocrine and respiratory responses to ergotamine in Brahman and Hereford steers / R. Browning, F.N. Thompson // Vet Hum Toxicol. – 2002. – Vol. 44. – № 3. – P. 149-154.
101. Soldin, O.P. Triptans in pregnancy / O.P. Soldin, J. Dahlin, D.M. O'Mara // Ther Drug Monit. – 2008. – Vol. 30. – № 1. – P. 5-9.
102. Lucas, S. Medication use in the treatment of migraine during pregnancy and lactation / S. Lucas // Curr Pain Headache Rep. – 2009. – Vol. 13. – № 5. – P. 392-398.
103. Яхно, Н.Н. Боль. Практическое руководство / Н.Н. Яхно, Г.Р. Абузарова, В.В. Алексеев. – МЕДпресс-информ, 2022. – 416 с.

104. Prepregnancy Migraine, Migraine Phenotype, and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes / A.C. Purdue-Smithe, J.J. Stuart, L.V. Farland [et al.] // *Neurology*. – 2023. – Vol. 100. – № 14. – P. e1464-e1473.
105. Kaplan, Y.C. Use of Phenytoin, Phenobarbital Carbamazepine, Levetiracetam Lamotrigine and Valproate in Pregnancy and Breastfeeding: Risk of Major Malformations, Dose-dependency, Monotherapy vs Polytherapy, Pharmacokinetics and Clinical Implications / Y.C. Kaplan, O. Demir // *Curr Neuropharmacol*. – 2021. – Vol. 19. – № 11. – P. 1805-1824.
106. Wong, H.-T. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine during pregnancy: a real world experience on 45 patients / H.-T. Wong, M. Khalil, F. Ahmed // *J Headache Pain*. – 2020. – Vol. 21. – № 1. – P. 129.
107. A thromboembolic predisposition and the effect of anticoagulants on migraine / E.A. Wammes-van der Heijden, C.C. Tijssen, A.R. van't Hoff [et al.] // *Headache*. – 2004. – Vol. 44. – № 5. – P. 399-402.
108. Dramatic response of severe headaches to anticoagulation in a patient with antiphospholipid syndrome / R.A. Asherson, D. Giampaulo, S. Singh [et al.] // *J Clin Rheumatol*. – 2007. – Vol. 13. – № 3. – P. 173-174.
109. Headache and memory loss: rapid response to heparin in the antiphospholipid syndrome / G.R. Hughes, M.J. Cuadrado, M.A. Khamashta [et al.] // *Lupus*. – 2001. – Vol. 10. – № 11. – P. 778.
110. A trial of antithrombotic therapy in patients with refractory migraine and antiphospholipid antibodies: A retrospective study of 75 patients / J.R. Schofield, H.N. Hughes, M. Birlea [et al.] // *Lupus*. – 2021. – Vol. 30. – № 4. – P. 568-577.
111. Schofield, J.R. What you need to know about migraine in Hughes syndrome patients / J.R. Schofield, K.L. Hassell // *Lupus*. – 2023. – Vol. 32. – № 3. – P. 319-324.
112. Antiphospholipid syndrome (APS) revisited: Would migraine headaches be included in future classification criteria? / M.H.A. Noureldine, A.A. Haydar, A. Berjawi [et al.] // *Immunol Res*. – 2017. – Vol. 65. – № 1. – P. 230-241.

113. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition // Cephalalgia. – 2018. – Vol. 38. – № 1. – P. 1-211.
114. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis, M.D. Lockshin, T. Atsumi [et al.] // J Thromb Haemost. – 2006. – Vol. 4. – № 2. – P. 295-306.
115. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability / W.F. Stewart, R.B. Lipton, A.J. Dowson [et al.] // Neurology. – 2001. – Vol. 56. – № 6. – Suppl 1. – P. S20-28.
116. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory / C.D. Spielberger, R. Gorsuch, R. E Lushene [et al.] // Consulting Psychologists Press, 1983. – 36 p. – ASIN : B0006YSHB4.
117. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients / A.T. Beck, R.A. Steer, R. Ball [et al.] // J Pers Assess. – 1996. – Vol. 67. – № 3. – P. 588-597.
118. Laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome / K. Devreese [et al.] // International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2024.
119. Арсланбекова, М. О. Сравнительная оценка эффективности различных режимов терапии у женщин с антифосфолипидным синдромом и отягощенным акушерским анамнезом : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Арсланбекова Мадина Османовна; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2021. – 158 с.
120. Тромбоз, гемостаз и реология.: научно-практический журнал : научно-практический журнал – Текст: электронный // Е. В. Ройтман. – 2016. – № 3 (67).
121. Бабаева, Н. Н. К. Дородовое консультирование беременных с тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.4. / Бабаева Нигяр Наби Кызы; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства

здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 151 с.

122. R: The R Project for Statistical Computing. – [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.r-project.org/> (дата обращения: 28.11.2024).

123. Мигрень на фоне антифосфолипидного синдрома и наследственной тромбофилии: клинико-диагностические особенности и вопросы терапии в период беременности / О.Н. Воскресенская, Л.Р. Дашдамирова, Д.Х. Хизроева, А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2024. – Т. 18. – №5. – С. 667-678.

124. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis, M.D. Lockshin, T. Atsumi [et al.] // *J Thromb Haemost*. – 2006. – Vol. 4. – № 2. – P. 295-306.

125. Дашдамирова, Л.Р. Клинические особенности мигрени при антифосфолипидном синдроме и генетической тромбофилии / Л.Р. Дашдамирова, О.Н. Воскресенская, Д.Х. Хизроева // *Сборник научных трудов Ежегодной Международной конференции; научно-практического форума; I Международной научно-практической конференции*. – Саратов, 2024.

126. Cavestro, C. Thrombophilic Disorders in Migraine / C. Cavestro, S. Mandrino // *Front. Neurol*. – 2014. – Vol. 5. – P. 120.

127. Fleetwood, T. Antiphospholipid Syndrome and the Neurologist: From Pathogenesis to Therapy / T. Fleetwood, R. Cantello, C. Comi // *Front Neurol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1001.

128. Клинико-психологические характеристики пациентов с мигренью / В.А. Головачева, А.А. Головачева, Е.А. Володарская [и др.] // *Медицинский Совет*. – 2022. – Т. 16. – № 21. – С. 78-87.

129. Головачева, В.А. Терапия при хронической мигрени: междисциплинарный подход. Клиническое наблюдение / В.А. Головачева, А.А. Головачева, В.А. Парфенов // *Терапевтический Архив*. – 2021. – Т. 93. – № 12. – С. 1528-1532.

130. Влияние значимых стрессовых событий на течение первичных цефалгий / Ю.Э. Азимова, К. В. Скоробогатых, В. В. Осипова [и др.] // Российский журнал боли. – 2023. – Т. 21. – № 1. – С. 26-32.
131. Клинико-лабораторные характеристики мигрени на фоне антифосфолипидного синдрома и генетической тромбофилии / Л.Р. Дашдамирова, О.Н. Воскресенская, Д.Х. Хизроева, Е.Д. Спектор // Российский журнал боли. – 2025. – Т. 23. – №3. – С. 52-57.
132. Мигрень и антифосфолипидный синдром: динамика головной боли во время беременности и в послеродовом периоде / Л.Р. Дашдамирова, О.Н. Воскресенская, Д.Х. Хизроева, Е.Д. Спектор // Consilium Medicum. – 2025. – Т. 27. – №2. – С. 70-74.
133. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study / G. Sances, F. Granella, R.E. Nappi [et al.] // Cephalalgia. – 2003. – Vol. 23. – № 3. – P. 197-205.
134. Nappi, R.E. Migraine and reproductive life / R.E. Nappi, S.L. Berga // Handb Clin Neurol. – 2010. – Vol. 97. – P. 303-322.
135. Tietjen, G.E. Hypercoagulability and Migraine / G.E. Tietjen, S.A. Collins // Headache. – 2018. – Vol. 58. – № 1. – P. 173-183.
136. Antiphospholipid syndrome (APS) revisited: Would migraine headaches be included in future classification criteria? / M.H.A. Noureldine, A.A. Haydar, A. Berjawi [et al.] // Immunol Res. – 2017. – Vol. 65. – № 1. – P. 230-241.
137. Migraine responsive to warfarin: An update on anticoagulant possible role in migraine prophylaxis | Request PDF // ResearchGate, 2024.
138. Potential Antimigraine Effects of Warfarin: An Exploration of Biological Mechanism with Survey of Patients / B. Nilsson, V. Back, R. Wei [et al.] // TH Open. – 2019. – Vol. 3. – № 2. – P. e180-e189.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Шкала MIDAS

Ответьте на следующие вопросы о головных болях, которые Вы испытывали за последние 3 месяца. Запишите ответ после каждого вопроса. Если в течение последних 3-х месяцев Вы не занимались данным видом деятельности, пишите «0».

1. Сколько дней за последние 3 месяца вы пропустили работу или школу из-за головной боли?

2. Сколько дней за последние 3 месяца ваша производительность на работе или в школе снизилась вдвое или более из-за вашей головной боли?

Не включайте дни, которые вы посчитали в вопросе 1, когда вы пропустили работу или учебу.

3. Сколько дней за последние 3 месяца вы не выполняли работу по дому (такую как работа по дому, ремонт и обслуживание дома, покупки, уход за детьми и родственниками) из-за ваших головных болей?

4. Сколько дней за последние 3 месяца ваша производительность домашнего труда сократилась вдвое из-за ваших головных болей? Не включайте дни, которые вы посчитали в вопросе 3, когда вы не выполняли работу по дому.

5. Сколько дней за последние 3 месяца вы пропустили из-за головной боли семейные или общественные события или досуг?

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Опросник реактивной тревожности Спилбергера-Ханина

Утверждения	Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
Я спокоен	4	3	2	1
Мне ничто не угрожает	4	3	2	1
Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4
Я испытываю сожаление	1	2	3	4
Я чувствую себя свободно	4	3	2	1
Я расстроен	1	2	3	4
Меня волнуют возможные неудачи	1	2	3	4
Я чувствую себя отдохнувшим	4	3	2	1
Я встревожен	1	2	3	4
Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	4	3	2	1
Я уверен в себе	4	3	2	1
Я нервничаю	1	2	3	4
Я не нахожу себе места	1	2	3	4
Я взвинчен	1	2	3	4
Я не чувствую скованности, напряженности	4	3	2	1
Я доволен	4	3	2	1
Я озабочен	1	2	3	4
Я слишком возбужден и мне не по себе	1	2	3	4
Мне радостно	4	3	2	1
Мне приятно	4	3	2	1

ПРИЛОЖЕНИЕ В. Опросник личностной тревожности Спилбергера-Ханина

Утверждения	Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
Я испытываю удовольствие	4	3	2	1
Я очень легко устаю	1	2	3	4
Я легко могу заплакать	1	2	3	4
Я хотел бы быть таким же счастливым, как другие люди	1	2	3	4
Нередко я проигрываю из-за того, что недостаточно быстро принимаю решения	1	2	3	4
Обычно я чувствую себя бодрым	4	3	2	1
Я спокоен, хладнокровен и собран	4	3	2	1
Ожидаемые трудности обычно очень беспокоят меня	1	2	3	4
Я слишком переживаю из-за пустяков	1	2	3	4
Я вполне счастлив	4	3	2	1
Я принимаю все близко к сердцу	1	2	3	4
Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
Обычно я чувствую себя в безопасности	1	2	3	4
Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	1	2	3	4
У меня бывает хандра	1	2	3	4
Я доволен	4	3	2	1
Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2	3	4
Я так сильно переживаю свои разочарования, что потом долго не могу забыть о них	1	2	3	4
Я уравновешенный человек	4	3	2	1
Меня охватывает сильное беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	1	2	3	4

ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Шкала депрессии Бека

1	Я не чувствую себя расстроенным, печальным	0
	Я расстроен	1
	Я все время расстроен и не могу от этого отключиться	2
	Я настолько расстроен и несчастлив, что не могу это выдержать	3
2	Я не тревожусь о своем будущем	0
	Я чувствую, что озадачен будущим	1
	Я чувствую, что меня ничего не ждет в будущем	2
	Мое будущее безнадежно, и ничто не может измениться к лучшему	3
3	Я не чувствую себя неудачником	0
	Я чувствую, что терпел больше неудач, чем другие люди	1
	Когда я оглядываюсь на свою жизнь, я вижу в ней много неудач	2
	Я чувствую, что как личность я – полный неудачник	3
4	Я получаю так же много удовольствия от того, чем я всегда наслаждался	0
	Я не получаю такого же удовольствия, как раньше	1
	Я получаю совсем немного удовольствия от тех вещей, которыми привык наслаждаться	2
	Я не получаю никакого удовольствия от того, чем обычно наслаждался	3
5	Я не чувствую себя в чем-нибудь виноватым	0
	Я чувствую себя виноватым за многое, что я сделал или должен был бы сделать	1
	Большую часть времени я чувствую себя виноватым	2
	Я постоянно испытываю чувство вины	3
6	Я не чувствую, что могу быть наказанным за что-либо	0
	Я чувствую, что могу быть наказан	1
	Я ожидаю, что могу быть наказан	2
	Я чувствую себя уже наказанным	3
7	Мое отношение к себе не изменилось	0
	Я потерял уверенность в себе	1
	Я разочарован в себе	2
	Я не люблю себя	3
8	Я критикую или обвиняю себя не больше, чем обычно	0
	Я более критичен к себе, чем раньше	1
	Я критикую себя за все свои ошибки	2
	Я виню себя во всем плохом, что происходит	3

9	Я никогда не думал покончить с собой	0
	Ко мне приходят мысли покончить с собой, но я не буду их осуществлять	1
	Я хотел бы покончить с собой	2
	Я бы убил себя, если бы представился случай	3
10	Я плачу не больше, чем обычно	0
	Сейчас я плачу чаще, чем раньше	1
	Я плачу по любому незначительному поводу	2
	Раньше я мог плакать, а сейчас не могу, даже если мне хочется	3
11	Я не более беспокоен или взволнован, чем обычно	0
	Я чувствую себя более беспокойно или взволнованно, чем обычно	1
	Я так взволнован и обеспокоен, что мне трудно оставаться на месте	2
	Я так взволнован и взвинчен, что мне нужно двигаться или делать хоть что-нибудь	3
12	Я не утратил интереса к другим людям и делам	0
	Я меньше интересуюсь другими людьми и делами, чем раньше	1
	Я почти потерял интерес к другим людям и делам	2
	Мне тяжело заинтересоваться чем-либо	3
13	Я принимаю решения так же, как всегда	0
	Принятие решений дается мне труднее, чем обычно	1
	Мне гораздо труднее, чем раньше, дается принятие решений	2
	У меня есть проблемы с принятием любых решений	3
14	Я не чувствую себя бесполезным	0
	Я не чувствую себя таким же стоящим и полезным, как раньше	1
	Я чувствую себя менее полезным по сравнению с другими людьми	2
	Я чувствую себя совершенно никчемным	3
15	Я энергичен так же, как всегда	0
	У меня меньше энергии, чем обычно	1
	Мне не хватает сил на очень многое	2
	У меня ни на что не хватает сил	3
16	Я сплю так же хорошо, как и раньше	0
	Я сплю так же хорошо, как и раньше	1
	Я просыпаюсь на 1–2 часа раньше, и мне трудно заснуть опять	2
	Я просыпаюсь на несколько часов раньше обычного и больше не могу заснуть	3

17	Я не более раздражителен, чем обычно	0
	Я более раздражителен, чем обычно	1
	Я гораздо более раздражителен, чем обычно	2
	Я всегда раздражен	3
18	Мой аппетит не хуже, чем обычно	0
	Мой аппетит стал хуже, чем раньше	1
	Мой аппетит теперь значительно хуже	2
	У меня вообще нет аппетита	3
19	Я могу сосредоточиваться так же хорошо, как всегда	0
	Я не могу сконцентрироваться так же хорошо, как обычно	1
	Мне трудно сосредоточиться на чем-то надолго	2
	Я считаю, что не могу сконцентрироваться ни на чем	3
20	Я не более уставший или утомленный, чем обычно	0
	Я устаю или утомляюсь легче, чем обычно	1
	Я слишком устал и утомлен, чтобы делать многое из привычных для себя вещей	2
	Я слишком устал и утомлен, чтобы делать большинство привычных дел	3
21	Я не заметил никаких изменений в своем интересе к сексу	0
	Секс интересует меня меньше, чем раньше	1
	Сейчас секс интересует меня гораздо меньше	2
	Я полностью утратил сексуальный интерес	3