

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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Воскресенская Ольга Николаевна

доктор медицинских наук, профессор

Хизроева Джамиля Хизриевна

Официальные оппоненты:

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

Зайнулина Марина Сабировна – доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом №6 имени профессора В.Ф. Снегирева», главный врач

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Российский университет медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «28» января 2026 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

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

Автореферат разослан « » _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.24
доктор медицинских наук, доцент



Толмачева Виолетта Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Головная боль (ГБ) остается одной из наиболее часто встречающихся жалоб в неврологической практике (*Осипова В.В., 2015*). По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность ГБ среди взрослых людей (с клиническими проявлениями по меньшей мере один раз на протяжении последнего года) составляет 52%. Преобладают первичные ГБ, при этом распространенность мигрени оценивается в 14% (*Stovner L.J. et al., 2022*). 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 (*Табеева Г.Р., 2014, Etminan M. et al., 2005*).

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 (*Cervera R. et al, 2002, Merashli M. et al., 2015*). Широкий спектр неврологических проявлений – от цереброваскулярных нарушений и мигрени до хореи и эпилепсии – может быть объяснён сочетанием сосудистых, нейровоспалительных и прямых нейрональных эффектов антифосфолипидных антител (АФА) (*Калашникова Л.А., 2003, Asif S. et al., 2022, Fleetwood T. et al., 2018, Воскресенская О.Н. и соавт., 2021, Man Y.L., Sanna G., 2022*). Особую значимость проблема АФС приобретает в акушерской практике. Установлено, что почти в трети случаев привычного невынашивания беременности причиной является выработка АФА (*Хамани Н.М. и соавт., 2019, Liatsikos S.A. et al., 2016*), а ГБ, в свою очередь, выступает наиболее частой причиной обращения к неврологу в период гестации (*Табеева Г.Р., 2014, Cervera R. et al, 2002, Asif S. et al., 2022*). Другим этиологическим фактором гиперкоагуляции и ассоциированной с ней акушерской патологией является генетическая тромбофилия (ГТ), связанная с полиморфизмом генов компонентов свертывающей системы крови (*Chiasakul T. et al., 2019*).

Акушерские осложнения variabelны и включают в себя такие патологические состояния, как преэклампсия, спонтанные аборты, отслойка плаценты, неразвивающаяся беременность, преждевременные роды, внутриутробная задержка роста плода (*Хамани Н.М. и соавт., 2019, Liatsikos S.A. et al., 2016*). 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 (Sances G. и соавт., 2003). 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 (Purdue-Smithe A.C. et al., 2023). 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 (Schofield J.R., Hassell K.L., 2023). 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 клинико-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-anamnestический 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 пациенток 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 пациентки 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 пациенток 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. 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-анамнестическое 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 Спилберга-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 антитромботическая 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) 08.10.2025г. 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы 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.

Критериями включения в исследование:

- женский пол;
- возраст от 18 до 50 лет;
- диагноз «Мигрень без ауры» или «Мигрень с аурой», установленный на основании текущих диагностических критериев Международной классификации головной боли (3-е издание, 2018 г.) и/или один из двух диагнозов: «Антифосфолипидный синдром», установленный на основании Сиднейских критериев АФС от 2006 г., лабораторно верифицированный диагноз «Генетическая тромбофилия»;
- понимание пациентом процедур протокола;
- подписанная форма информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- сахарный диабет (любой тип);
- нарушение функции печени (известный цирроз или уровень АСТ, АЛТ выше верхней границы нормы);
- заболевания системы крови (кроме АФС и тромбофилии);
- системные заболевания соединительной ткани, дизиммунные заболевания;
- ВИЧ-инфекция;

- имеющиеся или подозреваемые злокачественные новообразования;
- объемное образование головного мозга;
- алкогольная или наркотическая зависимость;

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 (Таблица 1).

Таблица 1- 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)
Примечания: Ме (Q1, Q2) – медиана (квартиль 1, квартиль 2)			

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол №01-21 от 22.01.2021 года).

Для всех включенных в исследование пациенток проводилось комплексное клиничко-анамнестическое обследование, включающее оценку антропометрических показателей, физикального обследования, оценку мигренозного анамнеза (возраст дебюта заболевания, характеристика болевого синдрома, наличие и характер ауры, частота мигренозных приступов, провоцирующие факторы, эффективность терапии и контроля заболевания) и акушерско-гинекологического анамнеза (менструальная функция, количество беременностей с указанием исходов, самопроизвольные выкидыши – ранние (до 12 недель гестации) и поздние (после 12 недели гестации), медикаментозное и инструментальное прерывание беременности, преждевременные роды с указанием срока и причины, срочные роды, осложнения беременности и послеродовые осложнения).

Исследование динамики ГБ во время беременности сочетало ретроспективный и проспективный дизайн. Ретроспективная часть исследования была проведена среди женщин с беременностью в анамнезе. Цефалгический анамнез во время беременности, лактации и после

ее завершения уточнялся путем проведения структурированного интервью пациенток. Проспективная когорта была представлена беременными женщинами, которые были включены в исследование при постановке на учет и наблюдались в течение всего периода гестации, а также в послеродовом периоде до завершения лактации.

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).

Оценка влияния мигрени на качество жизни и выявление сопутствующих психоэмоциональных нарушений осуществлялось с применением валидированных шкал и опросников: шкала MIDAS, опросник реактивной и личностной тревожности Спилбергера-Ханина, шкала депрессии Бека. От всех участников исследования были получены образцы крови с целью дальнейшего проведения клинического, биохимического анализа крови, диагностики тромбофилических нарушений (изотипы IgM, IgG антител к бета-2-гликопротеину, кардиолипину, аннексину V, протромбину и фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу, гомозиготная мутация гена фактора V F5 G1691A, гомозиготная мутация гена фактора II F2 G20210A, дефицит антитромбина, протеина C, протеина S). 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: C677T гена MTHFR, A2756G гена MTR, гены фибринолиза: 4G/5G гена PAI-1 (SERPINE1), C807T гена ITGA2 (GpIa), а также полиморфизм в гене фибриногена G455A гена FGB. Анализ проводили методом ПЦР в реальном времени.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи параметрических и непараметрических методов анализа в зависимости от типа распределения с использованием программного обеспечения R, версия 4.4.1. 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 (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. 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. 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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические и анамнестические характеристики пациентов

В исследование было включено 105 человек, из них с мигренью и АФС/ГТ – 34 человека (группа 1), мигренью без АФС/ГТ – 31 человек (группа 2), с АФС/ГТ без мигрени – 40 человек (группа 3). Группы были сопоставимы по возрасту (медианный возраст 34 (30, 38), 40 (31,5, 45,5) и 35 (31, 37) лет, соответственно, $p=0,054$). При сравнительном анализе пациентов с мигренью в зависимости от наличия АФС/ГТ 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, $p=0,011$). Данных за различия в локализации боли и роли большинства провоцирующих факторов нами обнаружено не было, за исключением фактора физического переутомления, который при идиопатической мигрени имел большее значение как провокатор приступа по сравнению с мигренью, ассоциированной с АФС/ГТ ($p=0,029$).

Сравнительный анализ данных акушерско-гинекологического анамнеза в группах исследования иллюстрирует рисунок 1. Выявлено, что пациенты с мигренью на фоне АФС/ГТ достоверно чаще имеют в анамнезе самопроизвольные аборты (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 АФС/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).

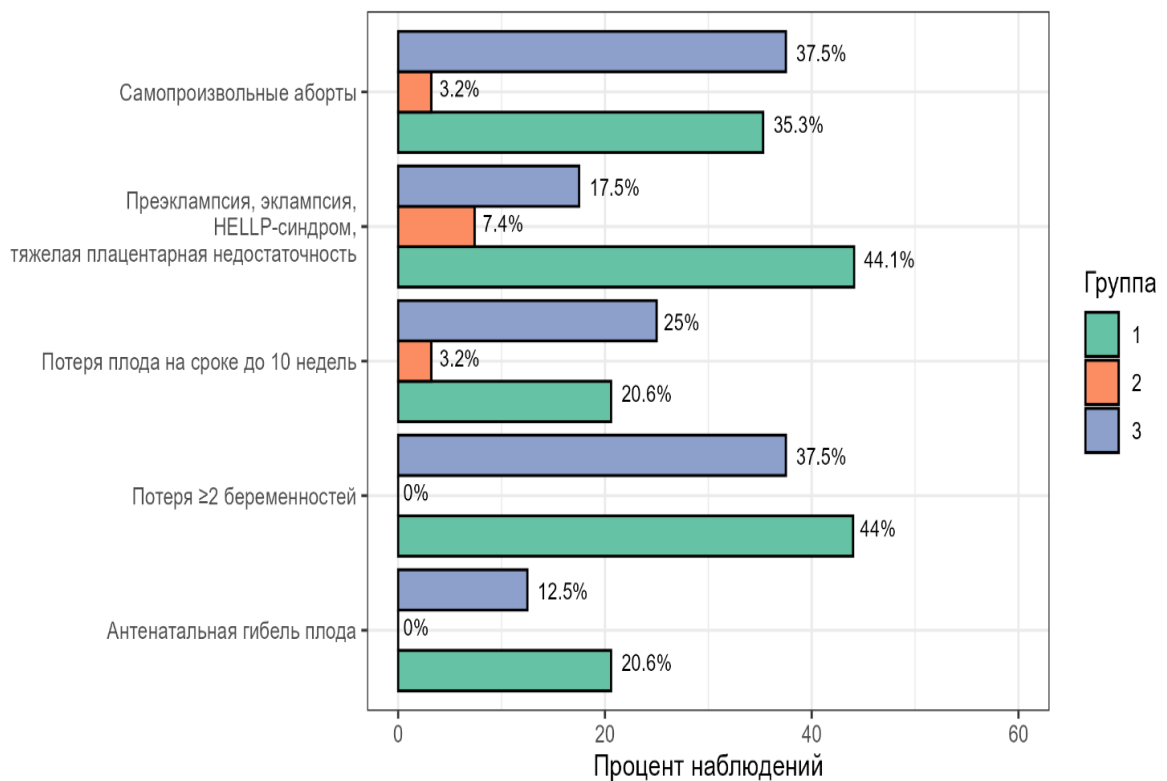


Рисунок 1 – Сравнительный анализ данных акушерско-гинекологического анамнеза в группах исследования

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 (10 (4, 12) балла против 13 (9, 17) баллов по шкале Бека, $p=0,003$), и показатели реактивной (36 (29, 44) против 49,5 (38, 54) баллов, $p=0,009$) и личностной тревожности (45 (37, 51) против 47 (45, 59.50) баллов, $p=0,014$), оцененных по шкале Спилбергера-Ханина в сравнении с пациентами, имеющими идиопатическую мигрень (Рисунок 2). Результат по шкале

Бека и реактивная тревожность имеют умеренную положительную связь с частотой приступов мигрени ($\rho=0,5$ и $\rho=0,32$, соответственно, $p<0,05$), интенсивностью болевого синдрома ($\rho=0,32$ и $\rho=0,44$, соответственно, $p<0,05$) и показателем по шкале MIDAS ($\rho=0,49$ и $\rho=0,28$, соответственно, $p<0,05$). Личностная тревожность была ассоциирована только с частотой приступов ($\rho=0,49$, $p<0,001$) и результатом по шкале MIDAS ($\rho=0,41$, $p<0,05$).

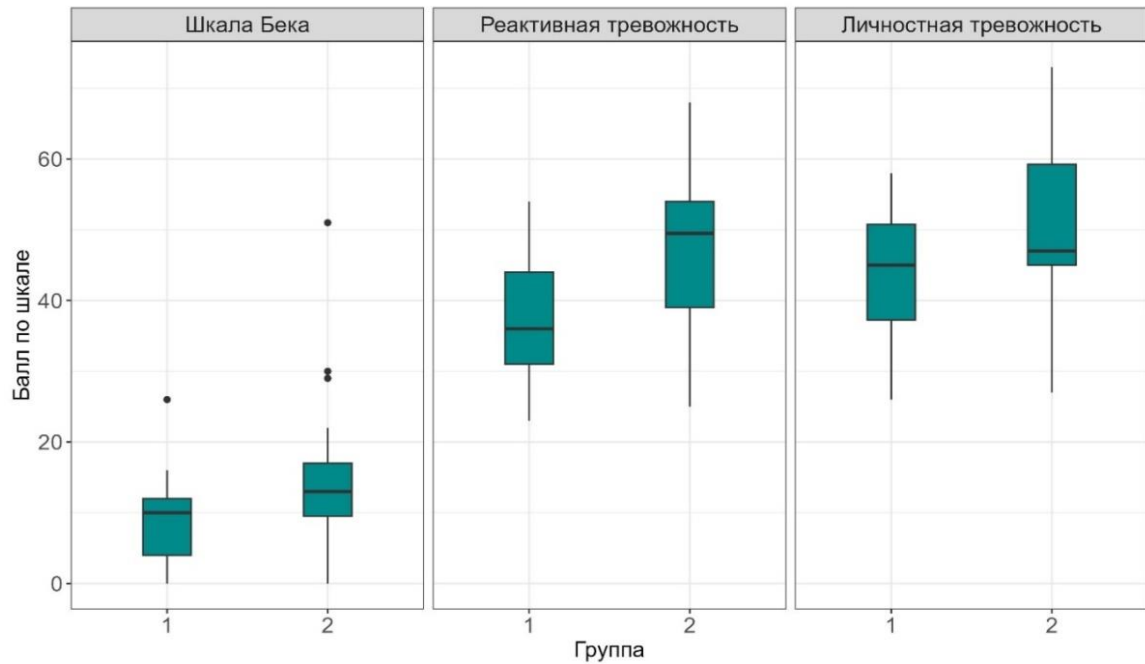


Рисунок 2 – Распределение оценок по шкалам Бека и Спилбергера-Ханина в группах пациентов с мигренью

Для проверки гипотезы о том, что более высокие показатели шкал Бека и Спилбергера-Ханина при идиопатической мигрени опосредованы более тяжелым ее течением был проведен анализ медиации, по результатам которого не подтверждалась медиаторная роль показателя по MIDAS для шкалы Бека ($p=0,21$) и субшкал личностной ($p=0,19$) и реактивной ($p=0,38$) тревожности. Медиаторная роль частоты ГБ также не подтверждалась для каждой из этих шкал ($p=0,67$, $p=0,054$, $p=0,59$ для шкалы Бека, субшкал личностной и реактивной тревожности, соответственно). Таким образом, 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.

Иммунологическое и генетическое обследование пациенток с АФС/ГТ

Серологическое исследование титра антител, ассоциированных с АФС, проводилось у пациентов в группах 1 и 3. Сравнительный анализ тромбофилии высокого риска у женщин с АФС/ГТ с мигренью и без представлен в таблице 2.

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%).

Таблица 2 – 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 2 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, Gp1a 807 C/T, MTHFR C677T, t-ра), а также циркуляцию некритериальных антифосфолипидных антител (изоотипы IgG, IgM антител к аннексину V и фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу). Статистически достоверные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – 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
Gp1a 807 C/T	нет	24 (70,6)	2 (6,5)	32 (80)	0,004* P2 ГРУППА – 1 ГРУППА = 0,009 P2 ГРУППА – 3 ГРУППА = 0,007
	гетерозигота	5 (14,7)	19 (61,3)	8 (20)	
	гомозигота	5 (14,7)	10 (32,2)	0 (0)	
Тканевой активатор плазминогена t-ра	нет	31 (91,3)	13 (41,9)	32 (80)	0,028* P2 ГРУППА – 1 ГРУППА = 0,048
	Гетерозигота	0 (0)	8 (25,8)	8 (20)	
	Гомозигота	2 (5,9)	10 (32,2)	0 (0)	

Среди женщин с мигренью значительно чаще встречались носители полиморфизмов тканевого активатора плазминогена и тромбоцитарных рецепторов Gp1a 807C/T.

Результаты клинического, биохимического анализов крови и коагулограммы

При оценке показателей клинического, биохимического анализов крови и коагулограммы в группах исследования были выявлены различия только для показателей клинического анализа крови (рисунок 3).

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

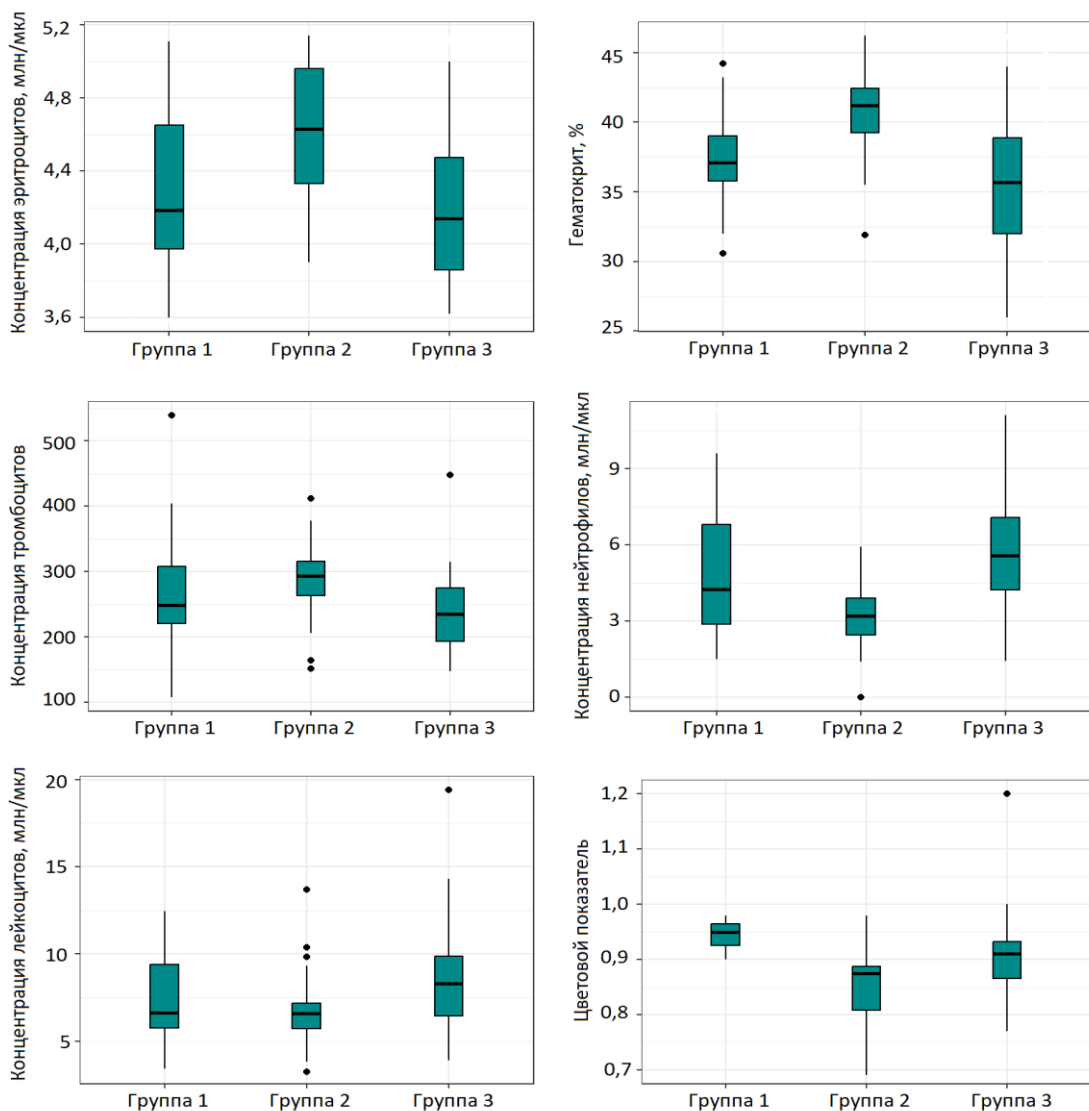


Рисунок 3 – Различия в показателях клинического анализа крови в группах исследования

Динамика мигрени во время беременности в зависимости от наличия АФС/ГТ

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 антикоагулянтная 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. 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 4.

Таблица 4 – Динамика частоты эпизодов головной боли в группах исследования до, во время беременности и в послеродовом периоде. Данные представлены в виде медиан и межквартильных размахов (Ме (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*

* 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 ($p=0,99$).

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 5.

Таблица 5 – 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**

Продолжение Таблицы 5

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 ($p=0,012$). Во втором триместре улучшение для женщин с АФС/ГТ составило -3,5 эпизодов в месяц, а не -8,7, как во 2 группе ($p=0,011$). В третьем триместре снижение тоже было меньше, составив -3,2 эпизода, вместо -7,8 у женщин без АФС/ГТ ($p = 0,024$). Таким образом, наличие АФС/ГТ частично нивелирует положительный

эффект беременности на частоту мигренозной ГБ. Через год после родов влияние АФС/ГТ на частоту ГБ не отличается от базового уровня ($p=0,57$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток с мигренью важно оценивать наличие отягощенного акушерского анамнеза, а также возраст появления ГБ. При наличии повторных самопроизвольных аборт, 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 начала 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 (Gp1a 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **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. [**Scopus**]

2. **Дашдамирова, Л.Р.** 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. [**Scopus, ВАК**]

3. **Дашдамирова, Л.Р.** 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. [**Scopus, ВАК**]

4. **Дашдамирова, Л.Р.** 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. [Scopus, ВАК]

5. **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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АФА – антифосфолипидные антитела

АФС – антифосфолипидный синдром

ГБ – головная боль

ГТ – генетическая тромбофилия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

FDR – false discovery rate correction, контроль частоты ложных открытий