

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КОРОТКОВА
Дарья Григорьевна

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

3.1.24. Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Карпова
Мария Ильинична

Челябинск - 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.2.1 Эпидемиология и клинические особенности первичных головных болей во время беременности.....	13
1.2.2 Влияние мигрени на течение исходы беременности.....	19
1.3 Факторы и патофизиологические механизмы, влияющие на течение мигрени в период беременности.....	22
1.3.1. Социально-демографические факторы и особенности заболевания, влияющие на течение мигрени в период беременности.....	22
1.3.2. Взаимосвязь коморбидных расстройств, тревоги, депрессии и течения мигрени во время беременности.....	23
1.3.3. Патофизиологические механизмы мигрени, связанные с ее течением в период беременности.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1 Организация исследования.....	42
2.2. Дизайн исследования и общая характеристика обследованных больных.....	42
2.2.1 Первый раздел исследования.....	43
2.2.2 Второй раздел исследования.....	45
2.3 Методы клинического, неврологического и психологического обследования больных.....	49
2.3.1 Клиническое и неврологическое обследование.....	49
2.3.2 Исследование особенностей приступов мигрени и связанной с ними дезадаптации.....	50
2.3.3 Исследование уровня депрессии, тревоги и психологического стресса.....	51
2.4 Лабораторные методы.....	53
2.5 Методы статистики, используемые в исследовании.....	56

ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ.....	58
ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ, СВЯЗАННЫЕ С СОХРАНЕНИЕМ И УВЕЛИЧЕНИЕМ ЧАСТОТЫ ПРИСТУПОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ.....	70
4.1 Характеристика обследованных пациенток.....	70
4.2 Факторы, влияющие на изменение частоты приступов мигрени во II-III триместрах беременности.....	81
4.3 Биохимические и иммунологические показатели периферической крови у женщин с различным течением мигрени во II-III триместрах беременности..	90
4.4 Прогностические факторы неблагоприятного течения М во II-III триместрах беременности.....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	101
ВЫВОДЫ.....	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	120
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	123
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	152
Приложение 1.....	152
Приложение 2.....	156

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. По данным Глобального исследования бремени болезней (The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study, 2019) головные боли (ГБ) в целом заняли третье место по числу лет, прожитых с нетрудоспособностью (years lived with disability, YLD). По онлайн-оценкам, в 2019 году ГБ была причиной 46,6 миллионов YLD во всем мире, что составляет 5,4% от общего числа YLD, причем 88,2% из них связаны с мигренью (М) и в общем рейтинге причин YLD М занимает второе место после боли в пояснице, но при этом первое место у молодых женщин (T.J. Steiner et al., 2020).

Это свидетельствует о том, что первичные головные боли (ПГБ), особенно М, существенно чаще встречаются у женщин в сравнении с мужчинами, достигая пика распространенности в репродуктивном возрасте. Многие исследования указывают на высокую распространенность ПГБ во время беременности (E.M. Melhado et al., 2007, D.A. Marcus et al., 1999, G. Sances et al., 2003, F. Maggioni et al., 1997), что определяет актуальность данной проблемы.

Известно, что цефалгии могут значительно влиять на качество жизни и социальное функционирование, в том числе на репродуктивные планы. Так, недавний опрос женщин с М показал, что каждая пятая из них избегала беременности из-за М, а основные опасения заключались в том, что течение цефалгии может ухудшиться во время беременности (73% женщин) или негативно повлиять на развитие ребенка (76%) (R. Ishii et al., 2020). В этой связи актуальной важной является задача совершенствования диагностики и лечения ПГБ на прегравидарном этапе, во время беременности и после родов.

Необходимо отметить, что сложность диагностики цефалгий у беременных женщин связана не только с потенциальным увеличением в этот период вероятности развития симптоматических ГБ, но и с возможным изменением клинических проявлений М и головной боли напряжения (ГБН). Большинство исследований продемонстрировало облегчение бремени ПГБ в период гестации в целом, что сопряжено с физиологическим изменением нейроэндокринной

регуляции, обусловленным прежде всего повышением и стабилизацией уровня половых стероидов (N.C. Chai et al., 2013, I.O. Frederick et al., 2014). Как прогестерон, так и эстроген могут влиять на корковую гипервозбудимость через активирующие (глутамат) и ингибирующие нейротрансмиттеры (гамма-аминомасляная кислота, ГАМК) (V. Martin et al., 2006, S. Gupta et al., 2007, G. Allais, et al., 2020), а также состояние тригемино-васкулярной системы (ТВС) (K. Okamoto et al., 2003). Однако более четверти беременных с М сообщают об умеренной или тяжелой дезадаптации, связанной с ГБ, во время беременности, особенно на ранних этапах, и отсутствии улучшения на более поздних сроках беременности (I.O. Frederick et al., 2014). Изучение причин, по которым ПГБ, прежде всего, М не сопровождаются улучшением в период гестации, представляет большой научный и практический интерес.

Исследования двух последних десятилетий позволили существенно расширить понимание естественной истории М с колебанием частоты приступов на протяжении жизни (R. Lipton et al., 2001, E.M. Melhado et al., 2007, G. Sances et al., 2003, G. Allais et al., 2020, R. Burch, et al., 2021, Ю. Э. Азимова, 2017). Установлено, что ряд особенностей заболевания, образа жизни, коморбидных состояний и лекарственной терапии способствуют учащению приступов. К ним относятся, в частности, злоупотребление кофеином, персистирующая-частая тошнота, кожная аллодиния, депрессия, ожирение, астма, злоупотребление симптоматическими средствами для купирования приступов (C. Altamura et al., 2021, S. Ashina, et al., 2012, M.E. Bigal et al., 2007, M.E. Bigal et al., 2008, C. Lampl et al., 2016 О.В. Сероусова и соавт., 2017, Н. Л. Старикова и соавт., 2021, Л. Р. Ахмадеева и соавт., 2018, D.C. Buse et al., 2019, М. В. Наприенко и соавт., 2020, Г. Р. Табеева, В. В. Осипова, Е. Г. Филатова и соавт., 2022). Однако роль этих факторов в период беременности изучена мало и требует уточнения.

Степень разработанности темы исследования. Большое количество публикаций посвящено распространенности ПГБ в период беременности (E.M. Melhado et al., 2007, D.A. Marcus et al., 1999, G. Sances et al., 2003, F. Maggioni et al., 1997). При этом данные неоднородны и отличаются в различных публикациях

в широких пределах, так ПГБ во время беременности были диагностированы у 29,3%-62% женщин (F. Maggioni et al.,1997, G. Allais et al.,2008, C. Lupi et al., 2021, I. Neri et al., 2021). А распространенность М и ГБН ввиду различного дизайна исследований, используемых диагностических критериев ПГБ, типа оцениваемой ГБ, отличаются в еще более значительной степени. При этом исследования, оценивающие распространенность и М, и ГБН большей частью проведены до публикации Международной классификации расстройств, сопровождающихся головной и лицевой болью, III (МКГБ-3).

В ряде публикаций было показано, что в I триместре беременности может наблюдаться обострение симптомов ГБ, а улучшение часто наблюдается во II триместре (G Sances et al., 2003, S. K. Afridi et al., 2018). По другим данным улучшение определяется во II и III триместрах с частотой рецидивов до 90% после родов. Дебют М редко возникает во время беременности; если это и происходит, то чаще всего в I триместре (I.O. Frederick et al.,2014). В то же время некоторые женщины не отмечают улучшения по мере развития беременности, а у других наблюдается аггравация симптомов (I.O. Frederick et al.,2014), что может ухудшить качество жизни, и, вероятно, повлиять на течение беременности, а также увеличить использование ресурсов здравоохранения (Well R.E. et al., 2016). Важно отметить, что в настоящее время накопилось немало сведений о влиянии беременности на течение М, в то время как данные, касающиеся ГБН, немногочисленны и противоречивы (Saldanha I.J. et al.,2020). Кроме того, эти случаи часто представляют серьезную проблему для пациенток и их врачей из-за сложности выбора эффективной лекарственной терапии ввиду ограниченных данных о ее безопасности во время беременности (S. K. Afridi et al., 2018). Так, было показано, что 67% беременных женщин с ГБ обращались за медицинской помощью по поводу цефалгии (W. Peng et al., 2018). При этом в ряде исследований были оценены особенности применения препаратов для купирования приступов ПГБ во время беременности. Более половины женщин (52%-73,3%) сообщили об использовании лекарств для лечения ГБ во время

беременности, среди них наиболее часто применялись парацетамол, триптаны и НПВП (S.Amundsen et al., 2019, C. Lupi et al., 2021).

По настоящее время продолжается поиск факторов, связанных с отсутствием клинического улучшения М во время беременности. Так было предположено, что на течение М может влиять паритет женщины, и показано, что примерно 50% многорожавших пациенток отмечали усиление ГБ в течение последующих беременностей (F. Maggioni et al., 1997), однако более поздние исследования опровергли это предположение (D. Marcus et al., 1999, E. Kvisvik et al., 2011, K. Aegidius et al., 2009).

Среди коморбидных заболеваний факторами неблагоприятного течения М во время беременности были отмечены наличие в анамнезе хронической боли, курения до беременности и длительной боли после предыдущих родов (D. Turner et al., 2012).

Помимо этого, ожирение, по-видимому, является фактором риска прогрессирования М и увеличения частоты ГБ (I.O. Frederick et al., 2014, G. Farello et al., 2017, S. Tarantino et al., 2020). Показано, что на ранних сроках беременности у пациенток с ожирением по сравнению с женщинами с нормальным весом вероятность возникновения М в 1,48 раза выше (I.O. Frederick et al., 2014).

Многие работы подчеркивают, что М, тревога и депрессия являются коморбидными заболеваниями (F.Radat et al., 1999, S. Meshkat et al., 2019, T. Dresler et al., 2019, C. Lampl et al., 2016). Немногочисленные исследования подтверждают эту взаимосвязь и среди беременных женщин (S.M. Cripe et al., 2010 ; M.A. Williams et al., 2010, O.R. Orta et al., 2015 N. Z. Welander et al., 2021). Обнаружено, что во время беременности у женщин, страдающих М, вероятность развития депрессии выше, чем у беременных без М (S.M. Cripe et al., 2010, O.R. Orta et al., 2015). Ряд исследований показал, что во время беременности женщины с М имеют более высокий уровень воспринимаемого стресса, более высокие показатели депрессии, тревоги и смешанной депрессии с тревогой, чем женщины без М. (M.A Williams et al., 2010, N. Z. Welander et al., 2021). При этом в настоящее время нет исследований, которые бы оценивали депрессию, тревогу и

психологический стресс как фактор риска неблагоприятного течения М во время беременности.

Таким образом, ПГБ и, в частности, М, по-видимому, имеют высокую распространенность во время беременности, при этом часть женщин с М не испытывает улучшения в этот период под влиянием определенных факторов. Их изучение может способствовать лучшему пониманию особенностей течения М во время беременности, позволит создать научно-обоснованные рекомендации по лечению и наблюдению беременных женщин с ГБ и повысить эффективность помощи больным данной первичной цефалгии в гестационный период.

Цель исследования. Изучить распространенность, особенности клинических проявлений первичных головных болей у женщин во время беременности и в послеродовом периоде, факторы и механизмы, связанные с отсутствием снижения частоты головной боли у пациенток с мигренью во II-III триместрах беременности.

Задачи исследования.

1. Оценить распространенность, особенности клинических проявлений первичных головных болей и использования препаратов для купирования приступов цефалгии во время беременности, потребность в консультации невролога по поводу головной боли.

2. Изучить динамику изменения частоты болевых дней во время беременности и раннем послеродовом периоде, а также особенности течения беременности и частоту встречаемости сопутствующих соматических заболеваний у женщин с мигренью.

3. Изучить факторы и механизмы, лежащие в основе неблагоприятного течения мигрени во II-III триместрах беременности, на основании исследования особенностей образа жизни, сопутствующих заболеваний, психологического статуса, анализа содержания серотонина, гормонов яичников, фактора некроза опухоли альфа, С-реактивного белка и магния в сыворотке периферической крови.

4. Создать модель прогноза неблагоприятного течения мигрени во II-III триместрах беременности.

Научная новизна.

Получены новые данные о распространенности ПГБ, диагностированных согласно критериям МКГБ-3, у женщин во время беременности в Челябинской области. Показаны особенности течения первичных цефалгий в гравидарный период. Впервые отмечено, что течение заболевания у пациенток с М менее благоприятно, чем у пациенток с ГБН. Проанализировано ассоциированное с периодом беременности изменение выбора анальгетических препаратов для купирования приступа ГБ, выявлено значительное сокращение их приема, но при этом отмечено, что выбор препаратов пациентками с М не соответствует современным рекомендациям. Уточнены особенности течения М в I триместре беременности, II-III триместрах и после родов. Выявлено, что во II-III триместрах беременности большинство женщин с М отмечают уменьшение количества дней с ГБ либо полную ремиссию, но у 26,3% женщин с М частота болевых дней не изменяется либо нарастает.

Получены новые данные о предикторах неблагоприятного течения М во II-III триместрах беременности. Впервые показано, что у женщин с наличием избыточного веса до беременности и депрессии по шкале депрессии Бека во II-III триместрах беременности значимо чаще отсутствует характерное для этого периода снижение частоты болевых дней.

Выявлено, что полный отказ от приема анальгетиков для купирования приступов М способствует сохранению прежней частоты цефалгии или ее нарастанию в гравидарный период.

Установлены патогенетические механизмы, связанные с неблагоприятным течением М во II-III триместрах беременности, в частности, дисфункция серотонинергической системы с повышением уровня серотонина бестромбоцитарной плазмы крови.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Первичные головные боли имеют высокую распространенность у беременных женщин, многие из них, особенно пациентки с мигренью, нуждаются в приеме препаратов для купирования приступа цефалгии и в консультации невролога. Значительная часть пациенток с мигренью не отмечает снижения частоты цефалгии не только в I, но и во II-III триместрах беременности. У женщин с мигренью выше выраженность тошноты при токсикозе I триместра, а отсутствие улучшения течения мигрени во II-III триместрах ассоциировано с более высокой частотой развития преэклампсии.

2. У пациенток с мигренью с сохранением прежней частоты или увеличением количества болевых дней во II-III триместрах беременности по сравнению с женщинами, у которых количество болевых дней уменьшилось, отмечается значимо более высокий уровень серотонина бестромбоцитарной плазмы.

3. Среди факторов неблагоприятного течения мигрени во II-III триместрах важное значение имеют избыточный вес до беременности, полный отказ от приема анальгетиков для купирования приступов цефалгии в гравидарный период, наличие депрессии и диагноз хроническая мигрень, а низкий уровень тревоги снижает вероятность сохранения прежней частоты болевых дней или ее увеличения.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Результаты исследования позволили значительно расширить имеющиеся данные о распространенности и особенностях течения ПГБ во время беременности. Дополнены представления о патофизиологических механизмах, влияющих на частоту болевых дней у пациенток с М во II-III триместрах беременности. Доказано, что наличие депрессии и психологического стресса являются важными клиническими маркерами высокой вероятности неблагоприятного течения М во II-III триместрах беременности.

Выявлена высокая потребность беременных пациенток с М в консультации невролога по поводу ГБ. Сформирован новый научно обоснованный подход к

оценке риска неблагоприятного течения М во II-III триместрах беременности на основании выявления предикторов - избыточного веса до беременности и балла по шкале депрессии Бека 10 и более. Установлено независимое влияние избыточного веса, полного отказа от приема анальгетиков для купирования приступов цефалгии в гравидарный период, наличия депрессии и диагноза ХМ на течение М во время беременности.

Личный вклад автора. Личное участие автора, осуществлялось на всех этапах подготовки и проведения научной работы, включая научный поиск, клиническое обследование пациентов, заполнение стандартизированных анкет. Диссертантом самостоятельно проведен анализ и обобщение полученных клинических и инструментальных данных и их статистическая обработка. Написание глав диссертации выполнено лично автором, публикации по материалам диссертации подготовлены как лично, так и в соавторстве. Личный вклад автора состоит в исследовании распространенности ПГБ во время беременности, изучить факторов и механизмов, лежащих в основе неблагоприятного течения мигрени во II-III триместрах беременности.

Апробация работы. Основные положения работы были доложены на: 14-междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения» (г. Москва, февраль 2018г.), 16- междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения» (г. Москва, март 2020г.); 86-ой всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (г. Уфа, ноябрь 2021г.); Областной научно-практической конференции «Междисциплинарные аспекты заболеваний репродуктивной системы женщины» (г. Челябинск, апрель 2022г.); Ежегодной Всероссийской конференции «Головные боли в клинической практике» (г. Москва, май 2022 г.), 19-ой междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения» (г. Москва, февраль 2023г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 3 работы в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень

российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертации, 3 - опубликованы в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста, иллюстрирована 38 таблицами и 8 рисунками. Работа состоит из введения, четырех глав с описанием обзора литературы, применяемых методов и характеристикой пациентов, собственных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список цитируемой литературы содержит 243 источника, из которых 39 – на русском и 204 – на иностранных языках.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в учебный процесс обучающихся по программе специалитета 31.05.01 Лечебное дело по дисциплине «Неотложные состояния в неврологии» кафедры Нервных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ, в деятельность неврологов поликлиники Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ, г. Челябинск.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология и клинические особенности первичных головных болей во время беременности

В течение нескольких десятилетий исследователей интересует вопрос влияния беременности и послеродового периода на течение М и других первичных цефалгий. Наибольшее число исследований было посвящено оценке влияния беременности именно на М, вероятно это связано с тем, что самую большую распространенность она имеет у женщин репродуктивного возраста (R. Lipton et al., 2007), и существуют данные, что 21-28% женщин в этот период жизни испытывают М хотя бы однажды в течение года (R. Lipton et al., 2001). Кроме того, М является заболеванием, значительно снижающим качество жизни (I. Auzenberg et al., 2014, Г. Р. Табеева и соавт., 2018, Г. Р. Табеева, З. Кацарава, А. В. Амелин и соавт., 2021). Опубликовано большое количество статей по эпидемиологии и принципам лечения М во время беременности (Е.В. Екушева, И.В. Дамулин 2014, Н.В. Латышева, Е.Г. Филатова 2020). Однако влияние беременности на течение этого вида ПГБ остается недостаточно изученным в связи со сложностями наблюдения за данной когортой населения.

Эпидемиология ГБ во время беременности оценивалась в ряде проспективных и ретроспективных исследований. При этом данные о распространенности ПГБ и особенностях их течения варьируют в различных публикациях. Так F. Maggioni et al. (1997) в ретроспективном исследовании установили, что из обследованных 430 женщин 281 (65,4%) не отмечали ГБ, 126 (29,3 %) страдали ПГБ (критерии МКГБ-1, 1988), из них 64,3% страдали мигренью без ауры (МО), 9,5% — мигренью с аурой (МА) и 26,2% - ГБН. E. Melhado et al. (2007) провели проспективное непопуляционное скрининговое исследование 1101 беременной женщины с ГБ. У 1029 женщин был анамнез ГБ до текущей беременности, у 36 (3,4%) женщин ГБ впервые возникла во время настоящей беременности и 40 пациенток испытали новые виды ГБ. Из 76

пациенток с ГБ, впервые появившейся во время беременности, у 40 была вторичная ГБ (52,6%), у 31 была ПГБ (40,8%), и у 5 была ГБ, не классифицированная в других рубриках (6,6%). Согласно критериям МКГБ-2, 2004г., М была обнаружена у 82,4% женщин с прегестационной ГБ. G. Allais et al. (2008) при проведении когортного проспективного исследования обследовали 702 женщины, при этом М была диагностирована у 270 женщин (38,5%), из них 184 страдали МО, 36 - МА и остальным 50 был выставлен диагноз «вероятная мигрень». E. Kvisvik et al. (2011) в рамках крупного исследования MIGRA обследовали 2126 беременных, из них 20% женщин имели М, что соответствовало данным исследования I.O. Frederick et al. (2014). Однако, когда в исследование была включена вероятная М, распространенность любой М в течение жизни в этой популяции увеличилась до 29,8%. Таким образом, I.O. Frederick et al. (2014) отметили высокую распространенность М в когорте беременных женщин. M. S. Robbins et al. (2015) обследовали 140 беременных женщин с острой ГБ, поступающих в стационар. ГБ в анамнезе присутствовала у 78,6%. Диагнозы острых приступов были в целом разделены на ПГБ (65,0%) и вторичную ГБ (35,0%). М была наиболее распространенным диагнозом в целом, составлявшим 59,3% выборки и 91,2% от ПГБ. В группе с ПГБ у 57,1% диагностирована МО, у 37,4% — МА, у 8,8% — ХМ, у 33,0% — мигренозный статус. Эти данные были сопоставимы с ретроспективным поперечным исследованием B. Raffaelli et al. (2017), оценившим клинику и особенности диагностики острой ГБ, где ПГБ составила 57,6%, а вторичная ГБ - 42,4%. При этом в группе ПГБ у 41,3% женщин была МА, у 33,3% — МО и у 21,8% — ГБН. W. Peng et al. (2018) в ретроспективном обсервационном исследовании проанализировали данные о 1835 австралийских беременных женщинах и показали, что в общей сложности 16% опрошенных испытывали ГБ. С. Lupi et al. (2021) предоставили результаты ретроспективного, когортного исследования ATENA женщин во время беременности или только что родивших: 100 (37%) из 271 женщины сообщали о ГБ до и/или во время беременности и были включены в исследование. Из них 62% имели приступы ГБ в I триместре беременности, 44% во II триместре и 43% в III

триместре. I. Neri et al. (2021) провели проспективное когортное исследование в которое было включено 515 женщин, ГБ были зарегистрированы у 43,5% из них. ГБН диагностирована в 24,3% случаев, МО – в 14%, а МА - 5,2% случаев. А.С. Стариков и соавт. (2017) провели анализ случаев обращения к неврологу консультативно –диагностической поликлиники беременных с цефалгиями в Республике Коми. Оказалось, что у 17,8% пациенток характеристика ГБ соответствовала критериям МО, у 8,9% - МА, у 52,7% пациенток – ГБН, у 13,6 % выявлялось сочетание М и ГБН. Важно отметить, что исследования, оценивающие распространенность и М, и ГБН во время беременности немногочисленны, и подавляющее большинство из них проведено до публикации МКГБ-3.

Исследование естественного течения М во время беременности показало, что до 80% женщин будут продолжать испытывать ГБ в какой-то момент беременности (I.O. Frederick et al., 2014). Многие авторы анализировали изменения течения ПГБ во время беременности. Примерно от половины до трех четвертей женщин, страдающих М, испытывают заметное улучшение течения ГБ во время беременности со значительным снижением частоты и интенсивности приступов, если не полным исчезновением (D. Marcus et al., 1999, G. Sances et al., 2003, E. Melhado et al., 2007, E. Kvisvik et al., 2011, В.Е. Petrovski et al., 2018, В.А. Жаднов и соавт., 2013). Было показано, что приступы демонстрируют прогрессивное снижение средней интенсивности и продолжительности боли по мере развития беременности (G Sances et al., 2003, 2007, E. Kvisvik et al., 2011). F. Maggioni et al. (1997) сообщили, что около 80% женщин достигли полной ремиссии или снижения количества приступов более чем на 50%. Улучшение определялось после окончания I триместра; эта тенденция оказалась общей для всех ПГБ с дальнейшим снижением во II и III триместре. Данные были подтверждены более поздними исследованиями (G Sances et al., 2003). При этом исследование Head-HUNT показало заметное снижение тяжести ГБ только в III триместре (K. Aegidius et al., 2009). В проспективном исследовании G. Sances et al. (2003), включавшем 49 женщин (среди которых 47 больных МО и 2 МА),

продемонстрировали, что улучшение произошло у 87% женщин в III триместре беременности, при этом фактически ремиссия была достигнута у 78,7% случаев, что отличается от данных предыдущих ретроспективных исследований, в которых доля женщин с улучшением цефалгии во время беременности варьировала в широких пределах от 41% до 86% (D. Marcus et al., 1999, E. Melhado et al., 2007, F. Maggioni et al., 1997). Кроме того, все остаточные приступы были менее выражены, хотя их продолжительность не изменилась. Помимо этого, ни у одной женщины не наблюдалось ухудшения ГБ при беременности, и около 10% женщин были свободны от приступов на протяжении всей беременности.

С другой стороны, существуют данные, что в среднем у 25% пациенток с МО приступы будут продолжаться во время беременности, патологическое течение беременности и предгестационная менструальная М связаны с отсутствием улучшения (G. Sances et al., 2003). Кроме того, М может обостряться во время беременности, особенно в I триместре (F. Maggioni et al., 1997, D. Marcus et al., 1999, G. Sances et al., 2003; E.M. Melhado et al., 2007, B.E. Petrovski et al., 2018, В.А. Жаднов и соавт., 2013).

Описано, что ПГБ могут в ряде случаев возникнуть впервые во время беременности. МО начинается во время беременности у 1–10% беременных (F. Maggioni et al., 1997, E.M. Melhado et al., 2007, E. Kvisvik et al., 2011, B. Raffaelli et al., 2017), при этом по некоторым ретроспективным данным этот показатель возрастает до 16,7% (G. Sances et al., 2003); считается, что это характерно для I триместра (F. Maggioni et al., 1997). По данным B. Raffaelli et al. (2017) впервые во время беременности приступ МА был диагностирован у 17,2% женщин. Также возможность дебюта МА в период гестации описана и другими авторами (E. Paškevičiūtė et al., 2021).

А исследовании A. Dawn et al. (1999) была отмечена незначительная тенденция к большему уменьшению ГБ при М по сравнению с пациентами с ГБН. В исследовании F. Maggioni et al., (1997) было показано, что МА начинается или ухудшается во время беременности чаще, чем МО, и ухудшение охватывает 8,4%

женщин. Эта тенденция к более неблагоприятному течению МА, чем МО, была подтверждена в других поперечных исследованиях (F. Maggioni et al., 1997, G Sances et al., 2003). Однако в исследовании E. Melhado et al. (2007) были получены противоположные данные: при оценке разных видов ГБ в каждом триместре, было показано, что типичная МА имела самый значительный показатель улучшения в течение трех триместров беременности, а МО имела самый высокий показатель ухудшения в течение беременности. При ГБН отмечалось некоторое улучшение, в целом этот тип цефалгии в период беременности был самым стабильным по своим клиническим проявлениям. В.А. Жданов и соавт. (2013) показали, что изменений в приступах ХГБН при беременности не было, тогда как при ЭГБН и МО наблюдалось увеличение частоты приступов в 1 триместре ($p < 0,05$) с дальнейшей положительной динамикой. В III триместре при ЭГБН, МО и МА частота цефалгий была достоверно ниже, чем до беременности ($p < 0,05$). Интенсивность и продолжительность болевых приступов ГБН и М при беременности не изменились.

Послеродовой период, который, как и беременность, сопровождается значительными гормональными и метаболическими флюктуациями, также представляет интерес с точки зрения влияния на течение первичных цефалгий. Предполагается, что М обычно быстро возвращается после родов, вероятно, из-за резкого падения уровня эстрогенов, послеродовой депрессии или новой родительской роли и всеми вытекающими отсюда последствиями (депривация сна, тревога, беспокойство и психологическая адаптация). Так, в одном из исследований показано, что характер ГБ, существовавший до беременности, восстанавливался в течение 1 месяца после родов у 55% пациенток, и только грудное вскармливание и возраст > 30 лет замедляли рецидив ГБ (G. Sances et al., 2003). Однако другие авторы не обнаружили существенной связи между уменьшением ГБ в послеродовом периоде и грудным вскармливанием (D. Marcus et al., 1999, E. Kvisvik et al., 2011).

Схожие данные относительно особенностей течения М получены в исследовании MIGRA: большинство приступов развивались в течение первой

недели после родов, средняя интенсивность ГБ, продолжительность боли и потребность в обезболивании увеличивались, а через пять недель после родов регистрировалось снижение частоты атак (Kvisvik et al., 2011).

Помимо этого, важным вопросом является потребность беременных женщин с ГБ в медицинской помощи, а также использование беременными лекарственных препаратов и приверженность лечению, назначаемому специалистами. W. Peng et al. (2018) в ретроспективном наблюдательном исследовании оценили данные о 1835 австралийских беременных женщинах и частоту обращения к врачам по поводу ГБ. Согласно результатам исследования 67% беременных с ГБ обращались к врачам по поводу цефалгии, уровень образования являлся предиктором обращения за медицинской помощью. S. Amundsen et al. (2019) с помощью перекрестного исследования оценили восприятие риска, предполагаемые потребности и опасения беременных женщин по поводу препаратов для лечения М во время беременности и грудного вскармливания, а также приверженность лечению в этот период. В общей сложности 73,3% женщины сообщили об использовании лекарств для лечения М (как безрецептурных, так и отпускаемых по рецепту) во время беременности. Парацетамол был наиболее часто используемым препаратом (66,3%), за ним следовали триптаны (14,5%) (в основном суматриптан) и НПВП (7,5%) (в основном ибупрофен). Об использовании фитопрепаратов для лечения М сообщили 11,5% женщин. Среди молодых матерей о фармакотерапии М во время грудного вскармливания сообщили 65,5% женщин. Основными причинами нежелания принимать лекарства были страх причинения вреда будущему ребенку и/или младенцу, находящемуся на грудном вскармливании, рекомендации врача или других медицинских работников и информация из других источников (например, интернет и семья/друзья) о возможных вредных последствиях.

C. Luri et al. (2021) предоставили результаты ретроспективного когортного исследования ATENA женщин во время беременности или только что родивших, сообщивших о ГБ до и/или во время беременности. Среди обследованных женщин до беременности 88% использовали препараты для купирования

приступов, 10% не применяли симптоматические препараты, а 2% не помнили эту информацию. 52, 68% женщин применяли НПВП, 25,33% - парацетамол, 2,3% - комбинированные анальгетики и 2,3% - триптаны. Среди женщин, сообщивших о приступах ГБ хотя бы в одном триместре беременности, 52% использовали препараты для купирования приступов, 45% не применяли симптоматические препараты, а 3% не помнили эту информацию. Из женщин, которые лечили ГБ во время беременности, 35, 95% использовали парацетамол, 2,5% - НПВП и 1, 3% - триптаны. Фактически, до беременности почти все пациентки (88%) использовали лекарственные препараты для купирования приступов, но их доля значительно снизилась во время беременности, когда почти половина женщин (45%) не принимала данные препараты. Сокращение приема обезболивающих также сопровождалось изменением типа препаратов. Во время беременности доля участниц, принимавших НПВП, сократилась с 68 до 5%, а доля принимавших парацетамол увеличилась с 33 до 95%. 2 пациентки, использовавшие комбинированные анальгетики, приостановили их прием во время беременности, как и одна из 2 женщин, купировавших приступы триптанами.

1.2. Влияние первичных головных болей на течение и исходы беременности

Большое число исследований было направлено на выяснение влияния М и других ПГБ болей на течение и исходы беременности (Allais et al., 2008, S.E. Sanchez et al., 2008, T.B. Grossman et al., 2017; N. Skajaa et al., 2019, E. Miller et al., 2021; I. Neri et al., 2021).

Одним из осложнений беременности, которое может быть ассоциировано с М, является преэклампсия. Преэклампсия и связанные с ней гипертензивные расстройства беременности являются одними из самых частых неблагоприятных исходов, эти расстройства затрагивают до 10% беременностей в США (Centers for Disease Control. Data on selected pregnancy complications in the United States. cdc.gov. 2019) На преэклампсию приходится 14% материнских смертей по всему миру (L. Say et al., 2014). Международная ассоциация акушеров в настоящее время признает, что неврологические симптомы, в том числе ГБ, являются

определяющими признаками преэклампсии (M. A. Brown et al., 2018). В 2013 году Американская коллегия акушеров и гинекологов изменила определение преэклампсии, указав, что заболевание может быть диагностировано при отсутствии протеинурии у женщины с впервые развившейся артериальной гипертензией после 20 недель беременности в сочетании с признаками дисфункции других органов, включая неврологические симптомы, такие как сильная ГБ (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013), это подтверждается Международным обществом по изучению гипертонии во время беременности (M. A. Brown et al., 2018). Неврологические симптомы включают сильную ГБ, измененное сознание, эклампсические судороги, инсульт, стойкие зрительные скотомы, или корковую слепоту. Также важно учитывать, что преэклампсия может возникнуть в послеродовом периоде (E. Miller et al., 2021, И. В. Кондратьев, Ю. В. Каракулова и соавт., 2021).

У пациентов с М повышен риск развития преэклампсии, с отношением шансов от 1,08 до 3,5 (A Wabnitz et al., 2015). Так, ретроспективное исследование оценило серию случаев беременных женщин с диагнозом М с нормальным артериальным давлением до беременности и показало, что риск преэклампсии у них составляет 21,3%, что в пять раз выше, чем у беременных в целом; однако в этом исследовании не было группы сравнения (Т.В. Grossman et al., 2017). Данный вывод был подтвержден еще несколькими исследованиями, которые показали, что риск преэклампсии, по-видимому, повышен у женщин с М независимо от наличия ауры (G. Allais et al., 2008, H. Chen et al., 2009, N. Skajaa et al., 2019).

Женщины с отсутствием улучшения или ухудшением течения М во время беременности, вероятно, имеют более высокий риск преэклампсии (S.E. Sanchez et al., 2008, Т.В. Grossman et al., 2017). При этом в проспективном когортном исследовании I. Neri et al. (2021) взаимосвязь между М, гестационной гипертензией и преэклампсией не была подтверждена. Авторы предположили, что это было связано с особенностями населения, а также общей рекомендацией всем беременным женщинам по приему низких доз аспирина, что снижает риск гипертензивных расстройств, в том числе преэклампсии.

Связь между М и преэклампсией не до конца понятна. В то время как М считается прежде всего заболеванием головного мозга, есть данные о том, что периферические структуры, в том числе афференты тройничного нерва, иммунные клетки твердой мозговой оболочки и эндотелиальные клетки сосудов играют важную роль в патофизиологии мигренозной боли (D. Levy et al., 2019). Как М, так и преэклампсия частично опосредованы нейровоспалением, эндотелиальной дисфункцией, изменением сосудистой реактивности и дисфункцией гематоэнцефалического барьера. Ингибирование активации тромбоцитов аспирином в рандомизированных исследованиях показало снижение риска преждевременных родов и преэклампсии (D.L. Rolnik et al., 2017, L.H. Theilen et al., 2020). Возможно, больные с М имеют генетически опосредованную дисфункцию тромбоцитов, эндотелиальных клеток сосудов и гладкомышечных клеток, что делает мозговые и менингеальные кровеносные сосуды более восприимчивыми к нейровоспалению и, как следствие, проницаемости гематоэнцефалического барьера, что приводит к преэклампсии (E. Miller et al., 2021).

Помимо повышенного риска преэклампсии многими авторами было продемонстрировано, что у женщин с М во время беременности в 3 раза повышен риск развития гестационной артериальной гипертензии и связанных с ней гипертензионных расстройств (Allais et al., 2008, N. Skajaa et al., 2019).

Важным аспектом исследований также является вопрос возможной ассоциации неблагоприятных перинатальных исходов, в том числе преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела, у пациенток с М. Было показано, что наличие М повышало вероятность рождения детей с низкой массой тела и преждевременных родов (Allais, 2008, N. Skajaa et al., 2019, T.B. Grossman et al., 2017). В частности, H.M. Chen et al. (2009) в общенациональном популяционном исследовании показали, что М во время беременности связана с 1,16- и 1,24-кратным увеличением риска рождения маловесных и недоношенных детей соответственно. Некоторые авторы связывают данную ассоциацию с более высоким риском преэклампсии при М, но T.B.

Grossman et al. (2017) показали, что у большинства женщин со спонтанными преждевременными родами (71,5%) не было преэклампсии и, вероятно, это событие могло быть связано с М. A. L. Marozio, et al. (2012) в проспективном когортном исследовании отметили, что беременные женщины, страдающие ГБ, имели статистически значимо более высокую частоту преждевременных родов, чем женщины без ГБ. I. Neri et al. (2021) провели проспективное когортное исследование направленное на изучение течения беременности и перинатальных исходов у женщин с ГБН, МО и МА в сравнении с женщинами без ГБ. Значительно более высокая частота маловесных для гестационного возраста детей была обнаружена при ГБН (10,4%) и при МА (24,9%) относительно остальных групп ($p < 0,001$). Более того, частота перевода новорожденных, рожденных от матерей с ГБ, в отделение интенсивной терапии детей оказалась значительно выше во всех группах первичных цефалгий. Среди двух основных форм мигрени МА показала наихудшие перинатальные исходы.

Предполагается, что патофизиологический механизм, объединяющий М и преждевременные роды может быть связан с активацией воспалительных механизмов, о чем свидетельствует повышение уровней провоспалительных маркеров (ФНО-альфа и интерлейкин-6, СРБ) (Т.В. Grossman et al., 2017).

1.3. Факторы и патофизиологические механизмы, влияющие на течение мигрени в период беременности

1.3.1. Социально-демографические факторы и особенности заболевания, влияющие на течение мигрени в период беременности

На сегодняшний день в научной литературе отсутствуют крупные и тщательно выполненные исследования, направленные на понимание факторов, возможно связанных с отсутствием клинического улучшения во время беременности. Например, по данным F. Maggioni et al. (1997) примерно 50% многорожавших матерей отмечали стойкое усиление ГБ в течение последующих беременностей, но другие исследования не выявили существенных различий между перво- и повторнородящими беременными женщинами в отношении течения ГБ в период гестации среди больных М (D. Marcus et al., 1999, E. Kvisvik

et al., 2011, K. Aegidius et al., 2009). Ряд исследований не обнаружил связи ремиссии цефалгии во время беременности с началом заболевания в период менархе и с менструальной М (D. Marcus et al., 1999, G. Sances et al., 2003). В.Е. Petrovski et al. (2018) продемонстрировали более высокую интенсивность ГБ при менструальной М на ранних сроках беременности и в послеродовой период, при этом и для менструальной М, и для не менструальной М было характерно учащение приступов на ранних сроках беременности. Далее, во второй половине беременности и сразу после родов в обеих группах наблюдалось улучшение течения цефалгии. Достоверной разницы в частоте мигренозных ГБ в течение периода исследования между менструальной и не менструальной М авторами не отмечено. Менструальная М была положительно связана с интенсивностью ГБ во время беременности.

1.3.2. Взаимосвязь коморбидных расстройств, тревоги, депрессии и течения мигрени во время беременности

Многие авторы задавались вопросом вероятной ассоциации неблагоприятного течения М с коморбидными заболеваниями, но в настоящее время имеющиеся данные неоднородны. В исследовании D. Turner et al. (2012) предприняли попытку определить предикторы ГБ во время беременности. В данном исследовании была построена регрессионная модель с использованием всех предикторов возникновения ГБ во время беременности. По сравнению с теми, у кого не было ГБ в анамнезе, ГБ до беременности была связана с повышенным риском возникновения цефалгии во время беременности (9,8% против 23,5%; ОР 2,4; 95% ДИ: 1,4–4,0). Наличие в анамнезе хронической боли (скорректированное ОШ 2,18; 95% ДИ: от 1,42 до 3,37), курения до беременности (скорректированное ОШ 1,50; 95% ДИ: 1,05–2,13) и длительной боли после предыдущих родов (скорректированное ОШ 1,42; 95% ДИ: от 1,04 до 1,94) также были связаны с повышенной вероятностью ГБ во время беременности. Другие факторы и демографические переменные не показали какой-либо значимой связи с риском ГБ.

Ожирение сопутствует ГБ в целом и М в частности и по-видимому, является фактором риска прогрессирования М и увеличения частоты приступов (I.O. Frederick et al., 2014, G. Farello et al., 2017, S. Tarantino et al., 2020). Это может быть связано с тем, что существует множество областей перекрытия между патофизиологией М и механизмами, регулирующими питание: нейротрансмиттеры, такие как серотонин (5-НТ), пептиды, такие как CGRP и орексин, и адипоцитокينات, такие как адипонектин и лептин могут объяснить общий патогенез этих состояний (G. Farello et al., 2017). Помимо этого, нейровоспаление было предложено в качестве ключевого звена связи между хронической болью и ожирением. Известно, что адипоциты секретируют гормоны, влияющие на воспалительные цитокины («адипоцитокينات») (G. Farello et al., 2017, K.R. Hainsworth et al., 2021). В исследовании K.R. Hainsworth et al., (2021) были проанализированы данные о 125 подростках. У девочек наблюдалась взаимосвязь между хронической болью и ожирением, при этом уровень лептина и СРБ был выше в группе с хронической болью и ожирением, по сравнению с пациентами только с хронической болью или только с ожирением. А в группе с хронической болью и ожирением биомаркеры воспаления коррелировали с нарастанием интенсивности боли.

I.O. Frederick et al. (2014), показали наличие ассоциация ожирения и М у женщин репродуктивного возраста. В когорте из 3733 женщин, опрошенных на ранних сроках беременности, у пациенток с ожирением по сравнению с женщинами с нормальным весом вероятность возникновения М была в 1,48 раза выше (ОШ = 1,48; 95% ДИ 1,12–1,96).

Во многих исследованиях отмечалось, что М и депрессия являются коморбидными заболеваниями, которые могут привести к нарушению качества жизни и дезадаптации и серьезно повлиять на отдельных лиц, их семьи и социальные аспекты жизни (F.Radat et al., 1999, S. Meshkat et al., 2019, Ю. С. Ваганова, А. Ю. Соколов, А. В. Амелин и соавт., 2019). Пациенты с М более подвержены риску развития депрессивного расстройства по сравнению с пациентами без нее (S. Meshkat et al., 2019). Исследования доказывают, что

существует двунаправленная связь между М и депрессией, М увеличивает риск возникновения депрессии (L. Karimi et al., 2020), а депрессия увеличивает риск возникновения М (L.S. Gudmundsson et al., 2013, T. Dresler et al., 2019, C. Lampl et al., 2016). Более того, депрессия является фактором риска хронизации М (S. Ashina et al., 2012), а М может усугубить депрессивные симптомы (C.I. Hung et al., 2015).

В популяционном исследовании, проведенном R.V. Lipton et al. (2000), было обнаружено, что среди пациентов с М 47% страдали депрессией, в то время как среди людей без М депрессия была выявлена только у 17%. Эти данные были подтверждены другими исследователями (B.G. Yavuz et al., 2013, G. Santangelo et al., 2016, S. Meshkat et al., 2019).

Существует также аналогичная взаимосвязь М и тревоги. М часто связана с симптомами тревоги (T. Dresler et al., 2019, C. Lampl et al., 2016, С. Д. Красильникова, Ю. В. Каракулова, 2022), а частота ГБ ассоциирована с повышенным риском тревоги (L. Karimi et al., 2020). Межприступная тревога является важным компонентом бремени ЭМ, особенно у пациентов с тяжелыми приступами ГБ (Lampl et al., 2016). Более того, пациенты с М часто демонстрируют более высокий уровень невротизма и чаще, чем в среднем в популяции, испытывают тревогу (P. Irimia et al., 2021). Хорошо известно, что М практически 10-кратно повышает вероятность тревожных расстройств (T. Dresler et al., 2019), при этом распространенность тревожности увеличивается по мере учащения эпизодов ГБ (J.A. Zwart et al., 2003, C. Altamura et al., 2021).

В исследовании, проведенном в рамках Испанского атласа мигрени, (P. Irimia et al., 2021) было обнаружено, что при частоте болевых дней в месяц от трех и более тревога влияет на пациентов с М и мешает в повседневной жизни. Результаты исследования показали положительную линейную корреляцию между количеством болевых дней в месяц и риском тревоги ($r = 0,273$; $p < 0,001$), депрессии ($r = 0,337$; $p < 0,001$) и тяжелой дезадаптации ($r = 0,519$; $p < 0,001$).

Патогенез коморбидных расстройств настроения и М остается до конца неясным (O.R. Orta et al., 2015). В качестве одной из гипотез была предположена

общая дисфункция серотонинергической (F. Frediani et al., 2007, V.G. GedsoeFrokjaer et al., 2015) и дофаминергической систем (F. Frediani et al., 2007). Помимо этого, рассматривается гипотеза нейровоспаления в этиологии депрессии и М. При обоих заболеваниях были обнаружены признаки нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (L.A. McWilliams et al., 2004, S. Overeem et al., 2002, X. Gonda et al., 2019).

Повышенная секреция фактора, высвобождающего кортикотропин, и изменения в секреции кортизола могут дополнительно играть роль в патофизиологии М и расстройств настроения (S. Overeem et al., 2002, O.R. Orta et al., 2015). Также было высказано предположение, что стресс и депрессия влияют на воспалительные иммунные параметры и функционирование эндотелия в том числе во время беременности (L.M. Christian et al., 2014), и что провоспалительные цитокины, такие как ФНО-альфа и ИЛ-1, могут иметь значение для коморбидности (E. Brietzke et al., 2012). Другие вероятные механизмы включают общую генетику и триггерные факторы окружающей среды (L. Ligthart et al., 2014).

С другой стороны, во время беременности женщины особенно подвержены депрессии. Недавние исследования показывают, что не менее 10–15% беременных и рожениц во всем мире каждый год сталкиваются с депрессивным расстройством и не менее 8–10% страдают тревожным расстройством (N. Fairbrother et al., 2016; J.H. Goodman et al. 2016; J.S. Lonstein et al., 2019). Мета-анализ депрессии показывает оценки распространенности между 6–13% (N.I. Gavin et al., 2005, O.R. Orta, 2015), а другие исследования выявили, что 16% беременных проявляют симптомы клинической тревоги в течение I триместра (C. Rubertsson et al., 2014).

Небольшое количество имеющихся работ свидетельствуют о том, что М и расстройства настроения также могут быть взаимосвязаны и среди беременных женщин (S.M. Cripe et al., 2010; M.A. Williams et al., 2010, O.R. Orta et al., 2015 N. Z. Welandar et al., 2021). В исследовании 2293 женщин 55,1% страдающих М сообщили об умеренных или тяжелых депрессивных симптомах во время беременности по сравнению с 36,7% беременными без М (S.M. Cripe et al.,

2010). Кроме того, в I триместре беременности пациентки с М получают более высокие баллы по Шкале воспринимаемого стресса, чем женщины, не страдающие М (M.A Williams et al., 2010).

В исследовании O.R. Orta et al. (2015) по сравнению с пациентами, не страдающими М, у пациентов с М вероятность развития депрессии была в 1,60 раза выше (ОШ = 1,60; 95% ДИ: 1,12–2,31) и тяжелого стресса (ОШ = 2,01; 95% ДИ: 0,98–4,12). Эти результаты согласуются с более ранними исследованиями, в которых сообщается о связи между М и депрессией, а также М и воспринимаемым стрессом у беременных (S.M. Cripe et al., 2010 ; M.A Williams et al., 2010).

N. Z. Welandar et al., 2021 в долгосрочном популяционном исследовании BASIC (биология, аффект, стресс, визуализация и познание), в котором изучалось психологическое благополучие женщин во время и после беременности, выявили, что на протяжении всей беременности и в послеродовом периоде женщины с М имели более высокие показатели депрессии, тревоги и смешанной депрессии с тревогой , чем женщины без М. При этом нет исследований, которые бы оценили влияние депрессии и тревоги на течение М в гестационный период.

1.3.3. Патофизиологические механизмы мигрени, связанные с ее течением в период беременности

Механизмы инициации мигренозного приступа до конца не ясны. Считается, что при воздействии эндогенных и экзогенных триггеров возбудимость тригеминальной системы, гипоталамуса, корковых и ряда других структур головного мозга повышается, происходит активация тройничного ганглия, чувствительного спинномозгового ядра тройничного нерва и волокон тройничного нерва, иннервирующих сосуды твердой мозговой оболочки (Е.Г. Филатова, В.В. Осипова, Г.Р. Табеева и соавт., 2020). Некоторые данные свидетельствуют в пользу начала приступа на периферии – на уровне периваскулярных пространств афферентных отделов тройничного нерва (M. Ashina et al., 2017, M. Ashina et al., 2019, M. Ashina et al., 2020). Тогда как другие данные показывают, что инициация приступа обусловлена прежде всего

процессами, происходящими в центральной нервной системе и связанными с дисфункцией нейронов в стволе мозга и промежуточном мозге (M. Ashina et al., 2019, M. Ashina et al., 2020). ТВС представляет собой анатомический и физиологический субстрат М. Ноцицептивная передача происходит при активации и сенсibilизации тригемино-вазкулярных нейронов первого порядка, при этом тела нейронов находятся в тройничном узле, а их афферентные волокна иннервируют мозговые оболочки и оболочечные сосуды (M. Ashina et al., 2020). Активация ТВС сопровождается выбросом из афферентных окончаний болевых провоспалительных пептидов-вазодилататоров, в первую очередь, кальцитонин-ген-связанного пептида (CGRP), а также нейрокина А и с последующим ортодромным распространением возбуждения по болевым путям (Г.Р. Табеева, З Кацарава, 2020, Е.Г. Филатова, В.В. Осипова, Г.Р. Табеева и соавт., 2020, Ю. Э. Азимова и соавт., 2019, А. В. Сергеев, Г. Р. Табеева, Е. Г. Филатова и соавт., 2022). Восходящая ноцицептивная передача от тройничного ганглия проецируется на ствол головного мозга, активируя и сенсibilизируя нейроны второго порядка, в том числе в спинномозговом ядре тройничного нерва. Это, в свою очередь, вовлекает нейроны таламуса, которые впоследствии передают ноцицептивный импульс в соматосенсорную кору и другие области коры, что в конечном итоге приводит к восприятию мигренозной боли (M. Ashina et al., 2019, M. Ashina et al., 2020).

Аура М является клиническим проявлением распространяющейся корковой депрессии (РКД). Аура характеризуется распространяющейся волной клеточной возбудимости в направлении от зрительной коры к соматосенсорной и лобно-височной областям головного мозга, за которой следует длительный период гиперполяризации и последующая ГБ, которая, как полагают, опосредуется, предположительно высвобождением воспалительных молекул и CGRP в твердую мозговую оболочку. Возможно, ключевое значение во взаимосвязи РКД с активацией ТВС имеет изменение гомеостаза ионов калия с воздействием их на различные типы калиевых каналов (M. Ashina et al., 2019, Р. Табеева, З Кацарава, 2020, Е.Г. Филатова, В.В. Осипова, Г.Р. Табеева и соавт., 2020).

Влияние изменений половых гормонов на мигренозную ГБ исследуется в течение многих лет. Гипотеза о резком снижении уровня эстрогена является давней гипотезой механизма менструальной М (M. Aggarwal et al., 2012, Ю. Э. Азимова, 2017, G. Allais, et al., 2018, H. Roeder et al., 2021). Подтверждает эту теорию тот факт, что многие женщины отмечают улучшение течения цефалгии во время беременности, когда происходит повышение и затем стабилизация уровня эстрогена, а в дальнейшем происходит рецидив ГБ при стремительном падении уровня эстрогена в раннем послеродовом периоде (B.E. Petrovski et al., 2018).

В настоящее время существует бимодальная теория, согласно которой либо резкое снижение уровня эстрогена, либо хронически высокая концентрация эстрогена в плазме модулируют болевую импульсацию тройничного нерва (M. Aggarwal et al., 2012., G. Allais, et al., 2018). Другие исследования показывают, что прогестерон может снижать активность рецепторов эстрогена и подавлять ТВС (A. Jayaraman et al., 2009, A. Hudon Thibeault et al., 2019).

У небеременных женщин эстроген вырабатывается главным образом яичниками и в меньшей степени адипоцитами, печенью, надпочечниками и молочными железами (L. Harte-Hargrove et al., 2013, J Cui, Shen Y et al., 2013). Во время беременности сложный процесс стероидогенеза происходит во многих органах, включая материнскую матку, плаценту, оболочку плода и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось матери и плода, хотя большая часть стероидогенеза происходит в плаценте (N.C. Chai et al., 2014).

Как у небеременных, так и у беременных женщин тремя основными эстрогенами являются эстрадиол, эстрон и эстриол, причем эстрадиол является наиболее мощной формой гормона (N. Noyola-Martínez et al., 2018). Во многих исследованиях сообщалось, что уровни эстрогена в сыворотке постепенно увеличиваются, особенно с 22 недели беременности (K. Lan et al., 2020, N. Noyola-Martínez et al., 2018). Одновременно повышается уровень прогестерона (M. E. Solano, et al., 2020).

Воздействие эстрогена на мозг может происходить по крайней мере тремя различными путями: прямая диффузия периферического эстрогена в ЦНС,

превращение тестостерона и андростендиона в головном мозге с помощью ароматаз в пресинаптических окончаниях головного мозга или синтез эстрогена *de novo* в головном мозге из холестерина (A Amandusson, et al., 2013, G. Allais, et al., 2020)

Эстрогены и прогестерон регулируют множество биологических функций посредством двух механизмов: негеномного и геномного. Благодаря своей липофильной природе и низкой молекулярной массе половые гормоны могут преодолевать гематоэнцефалический барьер, что приводит к сходным концентрациям в системном и мозговом кровообращении (G. Allais, et al., 2020). Различают три негеномных механизма влияния половых гормонов на центральную нервную систему и ее возбудимость: модуляция взаимодействия между рецепторами и лигандами; изменение проводимости ионных каналов посредством аллостерической модуляции; повышение возбудимости нейронов после острого воздействия (V. Martin et al., 2006, A Amandusson, et al., 2013)

Геномные механизмы, участвующие в центральном действии половых гормонов, объясняются активацией двух рецепторов эстрогена ($ER\alpha$ и $ER\beta$) и двух рецепторов прогестерона (PR-A и PR-B). Они модулируют выработку и метаболические пути различных нейротрансмиттеров и гормонов: CGRP, 5-НТ, глутамата, норадреналина, оксида азота (NO) и эндогенных опиоидов. Рецепторы прогестина часто локализованы совместно с рецепторами эстрогена, и их экспрессия может зависеть от рецепторов эстрогена; они оказывают синергетическое, антагонистическое или нейтральное действие в зависимости от области и оцениваемой функции (S Gupta et al., 2007, G. Allais, et al., 2020).

Преобладающее действие эстрогенов заключается в повышении серотонинергического и глутаматергического тонуса и ингибировании ГАМКергического и норадрергического тонуса, тогда как прогестерон стимулирует ГАМКергические нейроны и модулирует эффекты эстрогенов. Оба гормона регулируют болевую и эндотелиальную сосудистую сеть (V. Martin et al., 2006). Введение эстрогенов вызывает гиперреактивность нейронов каудального ядра тройничного нерва, а прогестерон вызывает гипореактивность (K. Okamoto et

al., 2003). Это подтверждается изменением ГБ у многих женщин во время менструального цикла.

Эстрогены и прогестерон могут повышать выработку CGRP и модулировать его роль в передаче боли (S Gupta et al., 2007, M. Aggarwal et al., 2012, A. Labastida-Ramírez et al., 2019, G. Allais, et al., 2020). Было обнаружено, что терапия эстрогенами увеличивает высвобождение CGRP в окончаниях периваскулярных чувствительных нервов, что приводит к вазодилатации артерий твердой мозговой оболочки у крыс (S Gupta et al., 2007). Исследования *in vivo* на овариэктомированных крысах показали, что лечение эстрогенами, прогестероном или и тем, и другим повышает уровень CGRP и его мРНК в спинномозговом ганглии (P. Gangula et al., 2000 G. Allais, et al., 2020). Повышенный уровень CGRP в дорсолатеральном периакведуктальном сером веществе был обнаружен у мышей после овариэктомии (D. Wang et al., 2014).

Прогестерон оказывает противоположное действие на эффекты эстрогенов и модулирует экспрессию рецепторов, противоположную таковой у эстрогенов (A. Labastida-Ramírez et al., 2019, G. Allais, et al., 2020).

Важным фактом является решающая роль гормонов яичников в синтезе, обратном захвате и деградации 5-НТ, ввиду этого они могут влиять на М благодаря их действию на серотонинергическую систему (V. Martin et al., 2006). Женские половые гормоны могут модулировать синтез 5-НТ как на центральном, так и на сосудистом уровне. Нейрофизиологические исследования на приматах продемонстрировали связь между эстрогеном и 5-НТ, опосредованную рецептором ER β (S Gupta et al., 2007). Кроме того, частота возбуждения серотонинергических нейронов в ядре дорсального шва выше у самцов, чем у самок крыс (G. Allais, et al., 2020). Эстрогены стимулируют триптофангидролазу, фермент, ограничивающий скорость синтеза 5-НТ. Транспортёр обратного захвата 5-НТ (SERT) расположен пресинаптически на окончаниях серотонинергических нейронов и отвечает за контроль внеклеточной концентрации 5-НТ. Он выполняет функцию удаления 5-НТ из синаптической щели и тормозит серотонергическую нейротрансмиссию. При этом SERT также

модулируется эстрогенами, действие которых зависит от продолжительности гормональной терапии. Моноаминоксидаза А и В (МАО-А, МАО-В) являются первичными ферментами, расщепляющими 5-НТ. Экспрессия гена МАО-А редуцирована у стерилизованных обезьян, получавших только эстроген, только прогестерон и эстроген/прогестерон в комбинации по сравнению с контрольными животными. Известно, что ферменты деградации МАО-А и МАО-В ингибируются эстрогенами и прогестероном (V. Martin et al., 2006). Прогестерон, по-видимому, опосредует аналогичные эффекты в одиночку и в сочетании с эстрогенами. (S Gupta et al., 2007).

В целом, влияние половых гормонов на серотонинергическую систему и патофизиологию М является сложным.

Эффекты 5-НТ при М зависят не только от уровня вещества, но также от подтипов рецепторов и других про- или антиноцицептивных веществ, присутствующих в окружающей среде, таких как CGRP, гистамин и брадикинин (S. Paredes et al., 2019).

5-НТ синтезируется из аминокислоты триптофана путем последовательного гидроксирования и декарбоксилирования, а затем хранится в пресинаптических везикулах нейронов (J.L. Cortes-Altamirano et al., 2018). Когда нейрон стимулируется, нервные окончания выделяют 5-НТ, который инициирует свои эффекты, связываясь с различными рецепторами (J.L. Cortes-Altamirano et al., 2018). В центральной нервной системе серотонинергические клетки в основном расположены в стволе мозга в ядрах шва и проецируются на большую часть головного мозга, включая средний мозг, префронтальную, теменную и затылочную области коры, гиппокамп, поясную кору, таламус, мозжечок и спинной мозг (V.T. Martin et al., 2006).

Рецепторы 5-НТ делятся на семь подсемейств (5-НТ₁₋₇) и 15 подтипов рецепторов. Роль каждого рецептора и его связь с болевыми состояниями точно не известны, а экспериментальные исследования как с агонистами, так и с антагонистами показали противоречивые результаты, возможно, из-за плохой

селективности лигандов, а также разнообразия изучаемых состояний (S. Paredes et al., 2019).

5-НТ действует как важный нейромодулятор с ноцицептивным и антиноцицептивным действием (М.Л. Кукушкин, 2018). Конкретный эффект зависит от типа рецептора, количества вещества и анатомической области, в которой происходит действие. Например, 5-НТ_{1A} рецептор в ЦНС в модельных исследованиях крыс связан с ингибированием боли (антиноцицепцией) в позвоночнике, в то время как периферический 5-НТ может быть ответственным за усиление воспалительной реакции, таким образом оказывая ноцицептивный эффект (X.J. Yan et al., 2014).

Хотя точные типы рецепторов, участвующих в модуляции боли, до конца не изучены, исследования выявили наличие по крайней мере четырех типов рецепторов (5-НТ1, 5-НТ2, 5-НТ3 и 5-НТ7), которые могут влиять на эти болевые пути (S. Paredes et al., 2019).

Было отмечено, что *in vitro* 5-НТ оказывает антиноцицептивное действие в системе тройничного нерва (Kilinc et al., 2016), при этом у здоровых животных 5-НТ подавляет боль (Viguier et al., 2013).

В целом, большинство исследований показали, что серотониновый ответ зависит от множества факторов, таких как участие специфических рецепторов и продолжительность стимула, способного оказать как тормозящий, так и возбуждающий эффект или даже поддерживать его, если он уже спровоцирован (J.L. Cortes-Altamirano et al., 2018). Кроме того, 5-НТ участвует в нескольких других нейрофизиологических процессах, включая развитие тошноты при воздействии на постремальную область в группе нейронов, чувствительных к гуморальным факторам и обнаруженных в дне четвертого желудочка, а также изменение настроения при воздействии на гипоталамус (D.A. Marcus D.A. et al., 1995, C.F. Gasparini et al., 2017).

Был проведен ряд исследований серотонинергической системы ЦНС с использованием нейровизуализации. Например, в интериктальном периоде у пациентов, страдающих МО, при использовании радиолиганда [11C]AZ10419369

обнаружено более низкое связывание 5-HT_{1B}-рецептора относительно контрольной группы. У женщин, страдающих М, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) продемонстрировала увеличение синтеза 5-HT во всех областях мозга (V.T. Martin et al., 2006). Напротив, M. Deen et al. (2018) в исследовании с использованием ПЭТ оценили связывание рецептора 5-HT₄ со специфическим радиолигандом [¹¹C] SB207145, в качестве показателя уровня 5-HT в головном мозге. Было обнаружено, что у пациентов с М связывание рецепторов 5-HT₄ в неокортексе значительно ниже, чем у контрольной группы. Не было связи между связыванием рецептора 5-HT₄ и частотой приступов, количеством лет с М или временем, прошедшим с момента последнего приступа. Данное открытие снижения связывания 5-HT₄ рецепторов у пациентов с М свидетельствует о более высоких уровнях 5-HT в мозге. Таким образом, было показано, что патофизиология 5-HT включает дисбаланс в системе модуляции боли, вызванный высокими межприступными уровнями 5-HT в головном мозге и изменениями в экспрессии различных подтипов рецепторов 5-HT, что приводит к потере ингибирования и уменьшению боли.

Кроме того, считается, что как серотонинергическая, так и опиоидная системы являются важными частями ингибирующих нейротрансмиттерных систем для тригеминальных путей боли. В экспериментальных условиях обнаружена серотонинергическая иннервация тригемино-вазкулярных нейронов таламуса и рострального ядра шва (R. Nosedá et al., 2014).

Важным вопросом для исследователей остается выбор метода исследования и биологической жидкости, наиболее подходящей для оценки уровня 5-HT в ЦНС. Имеются работы, анализирующие содержание 5-HT в ликворе, слюне, тромбоцитах, плазме и моче.

Основная гипотеза, лежащая в основе исследований 5-HT в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), заключается в том, что, поскольку ЦСЖ находится в прямом контакте с интерстициальной жидкостью головного мозга, 5-HT и биохимические изменения в мозге пациентов с М могут лучше всего отражаться в ликворе (M.G. Harrington et al., 2006). Однако исследований по

изучению ЦСЖ немного, т.к. спинномозговая пункция является инвазивной процедурой. Существует два исследования по измерению активности 5-НТ в ЦСЖ, одно из них не показало изменений в уровнях 5Н1АА в ликворе у пациентов с М по сравнению с контрольной группой (L.M. Paterson et al., 2013), а другое определило увеличение (P. Kangasni et al., 1972).

Слюна часто использовалась в качестве диагностического инструмента для оценки функции нейротрансмиттеров, поскольку она содержит множество нейропептидов, интегрирующихся с тригемино-васкулярной и нейроэндокринной системами (С.Ф. Gasparini et al., 2017). Было проведено большое количество исследований, в которых пытались использовать слюну для диагностики и терапевтической оценки М, например, исследования R.K. Cady et al. (2009) и J.L. Bellamy et al. (2006). Однако клиническая польза исследования слюны еще не установлена, нет единых протоколов, позволяющих использовать эту легкодоступную жидкость (С.Ф. Gasparini et al., 2017).

Интерес к исследованию тромбоцитов обусловлен их близостью к эндотелию сосудов. Нейротрансмиттеры и другие вазоактивные агенты, способные модулировать нервную и сосудистую системы, активно продуцируются сосудистым эндотелием и могут нарушать функцию эндотелия (N. Murinova et al., 2014). Сложные взаимодействия, которые вызывают изменения в эндотелиальной функции, способствуют активации тромбоцитов и усиливают воспалительные процессы, а также могут изменять коагулянтные свойства крови, вызывая изменения нейроваскулярной функции. Тромбоциты могут быть важной частью этих процессов (N. Lenart et al., 2016, I. Bernatova et al., 2014, К. Ф. Иззати-Заде, Ю. В. Каракулова, 2018).

Тромбоциты несут наибольший запас 5-НТ, который они захватывают из энтерохромаффинных клеток (S. Van Hemert et al., 2014). Кроме того, тромбоциты экспрессируют белок SERT, который идентичен церебральному SERT (К.Р. Lesch et al., 1993, С.Ф. Gasparini et al., 2017).

T. Audhya et al. (2012) провели исследование образцов ЦСЖ, плазмы, тромбоцитов и мочи у женщин с фибромиалгией, а также у самцов крыс, которых

поделили на 2 группы и одну группу лечили п-хлорфенилаланином для снижения уровня 5-НТ, а другую группу лечили амфетамином для повышения уровня 5-НТ. Было показано, что 5-НТ тромбоцитов имел очень высокую корреляцию с уровнем 5-НТ в ЦСЖ у крыс и человека. При этом наблюдались более низкие корреляции уровней 5-НТ в ЦСЖ с уровнями в плазме и моче. Таким образом, было показано, что метод измерения уровня 5-НТ в тромбоцитах дает очень сильную корреляцию с уровнями в ЦСЖ, поэтому в большинстве случаев предпочтительнее исследование тромбоцитов, так как это гораздо менее инвазивно. Эти данные подтверждает метаанализ S. D. Frederiksen et al. (2020).

Важными также являются данные о том, что у человека и тромбоциты, и серотонинергические нейроны содержат МАО-В, не активную в отношении 5-НТ, и не содержат значительных количеств МАО-А, которая метаболизирует 5-НТ. Таким образом, 5-НТ, хранящийся в этих клетках, относительно стабилен (С.Ф. Gasparini et al., 2017).

Считается, что к данным, касающимся определения уровня 5-НТ в плазме больных М, следует относиться с осторожностью из-за различных методик выполнения проб. Это связано с тем, что нормальная плазма крови состоит из двух различимых фракций, а именно плазмы, богатой тромбоцитами, и бедной тромбоцитами плазмы (D. Franco et al., 2012). Богатая тромбоцитами плазма - это плазма крови, которая в основном связана с тромбоцитами, тогда как плазма с низким содержанием тромбоцитов относится к фракции свободно циркулирующего 5-НТ, она содержит очень небольшое количество тромбоцитов и определяется как экстратромбоцитарный пул (Т. Brand et al., 2011). Эту часть плазмы трудно последовательно анализировать из-за сложности приготовления бедной тромбоцитами плазмы без высвобождения 5-НТ из тромбоцитов и без загрязнения тромбоцитами. Кроме того, часто неясно, используется ли в исследовании плазма с низким содержанием тромбоцитов или менее очищенная подгруппа плазмы, что увеличивает неопределенность данных (Т. Brand et al., 2011). Это подтверждается противоречивыми результатами, которые были получены в исследованиях. Часть авторов обнаружили повышенные уровни 5-НТ

в плазме (A. Dvilansky et al., 1976, C.F. Gasparini et al., 2017) а другие исследования наоборот, сообщили о более низких уровнях 5-НТ в плазме у больных М во время приступа, чем у контрольной группы (W. Rydzewski et al., 1976, E Nagata et al., 2006).

В дополнение к исследованиям, изучающим метаболизм 5-НТ в ликворе, слюне, тромбоцитах и плазме, было проведено несколько исследований с использованием мочи в качестве показателя активности 5-НТ в головном мозге. В большей части независимых исследований наблюдалось увеличение экскреции с мочой основного метаболита серотонина 5-НІАА в связи с приступами М (G.A. Horvath et al., 2011, C.F. Gasparini et al., 2017). Меньшая часть исследований выявили уменьшение экскреции 5-НІАА с мочой, либо не было обнаружено никакой разницы. Таким образом, несмотря на легкость доступа к моче, биохимию мочи у больных М изучали лишь в небольшом количестве научных работ, и однозначных данных в настоящее время получить не удалось (C.F. Gasparini et al., 2017).

Многими исследователями подтверждено, что изменения иммунного гомеостаза, отражающиеся, в частности, сдвигами в цитокиновом статусе, могут участвовать в патогенезе М (М.И. Карпова, 2011; I. A. Pardutz et al., 2012; A. Verrotti et al., 2012; M. Chen et al., 2015; M. Yücel et al., 2016; M. Abdolahi et al., 2017; J. Wieseler et al., 2017). Известно, что цитокины являются важными регуляторами межклеточных взаимодействий, опосредующими как каскады иммунологических реакций, так и нейроиммунные взаимодействия. При исследовании болевых синдромов наибольший интерес представляют провоспалительные цитокины, обладающие обычно аллогенными эффектами (N. Lenart et al., 2016). Чувствительные нейроны экспрессируют большой спектр рецепторов, активируемых медиаторами, которые выделяются, в том числе при воспалительном процессе. Ряд медиаторов воздействуют непосредственно на чувствительные нервные окончания, тогда как другие влияют косвенно, приводя к выделению других агентов из рядом расположенных клеток. К ним относятся амины, пурины, простагландины, протеазы, цитокины, которые действуют на

сенсорные нервные окончания и увеличивают чувствительность к механическим и химическим стимулам (С.І. Ciotu1 et al., 2020). Периферическая сенситизация развивается чаще всего быстро и довольно кратковременна. Однако под влиянием травмы или воспаления сенситизация может быть продлена путем изменения экспрессии генов (Abdolahi et al., 2017). Было показано, что индуцированные воспалением нейропластические изменения сохраняются после прекращения воспалительного процесса. Это изменяет способ, которым сенсорные сигналы обрабатываются в ЦНС, и вносит свой вклад в центральную сенситизацию. Нейротропный эффект цитокинов, синтезированных на периферии, обусловлен их проникновением в мозг в областях с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера путем активного транспорта с помощью специфических транспортных систем, а также с передачей сигнала по афферентным нервам (например, блуждающему, языкоглоточному) (К. Messlinger et al., 2020).

Асептическое воспаление мозговых оболочек является одним из патогенетических механизмов, который лежит в основе активации и сенситизации периваскулярных менингеальных ноцицепторов (М.Е. Bigal et al., 2008; А. Verrotti et al., 2012; S. Vollbracht et al., 2014). ФНО-альфа – это провоспалительный цитокин, который образуется по большей части макрофагами, и принимает участие в амплификации воспалительного ответа (М.Е. Bigal et al., 2008; В. L. Peterlin et al., 2010). ФНО-альфа может быть болевым медиатором при нейрогенном воспалении (М.Е. Bigal et al., 2008; S. Vollbracht et al., 2014; М. Chen et al., 2015), он участвует в инициации и поддержании болевых приступов М, а также развитии центральной сенситизации, которая, в свою очередь, имеет важное значение при развитии воспалительной гипералгезии, связанной с аллодинией (J. Wieseler et al., 2017). Помимо этого, ФНО-альфа вероятно может стимулировать транскрипцию CGRP (М. Chen et al., 2015). Метаанализ М. Chen et al. (2015) подтвердил гипотезу о том, что полиморфизм ФНО-308G>А имеет способность действовать как фактор генетической восприимчивости к М. Ряд исследователей выявили изменение концентрации ФНО-альфа в сыворотке,

плазме, моче при М во время атаки или в межприступном периоде (М.И. Карпова, 2011; М. Chen et al., 2015; М. Yücel et al., 2016; М. Abdolahi et al., 2017).

Течение беременности и послеродового периода характеризуется значительными изменениями сывороточных провоспалительных медиаторов. L.M. Christian et al. (2014) в продольном исследовании оценили сывороточные провоспалительные маркеры ФНО-альфа и С-реактивный белок (СРБ) в течение каждого триместра беременности и через 4–6 недель после родов и показали, что в целом ФНО-альфа значительно увеличился во время беременности с дальнейшим увеличением в послеродовом периоде, а сывороточный СРБ значительно снизился во время беременности с дальнейшим снижением в послеродовом периоде. В то же время в другом исследовании было показано повышение уровня СРБ у пациенток с М во время беременности Y. Yin et al. (2017).

Магний (Mg) является одним из наиболее распространенных катионов в организме человека и участвует в более чем 600 ферментативных реакциях, в том числе производстве АТФ (J.H.de Vaaij et al., 2015, J. Yee et al., 2018, M. Fila et al., 2021). Описаны вероятные механизмы взаимосвязи между уровнем Mg и приступами М. Mg ингибирует приток кальция в нейроны, блокируя рецепторы NMDA, которые играют роль в инициации и поддержании центральной сенситизации после ноцицептивной стимуляции (L. Nowak et al., 1984, S. Dolati et al., 2019, H.J., Shin et al., 2020, M. Fila et al., 2021). При открытии кальциевых каналов увеличивается внутриклеточный кальций, что приводит к высвобождению глутамата (S. Holland et al., 2012, S. Dolati et al., 2019, O. Grech et al., 2021) и увеличению внеклеточного калия, это в свою очередь, может вызвать РКД (L. Nowak et al., 1984, S. Dolati et al., 2019). Кроме того, было показано, что Mg снижает уровень циркулирующего CGRP (C. Sun-Edelstein et al., 2009, S. Dolati et al., 2019).

Измерение Mg в сыворотке показало значительное снижение его в межприступный период у пациентов с М по сравнению с контрольной группой (P. Sarchielli et al., 1992, M. Talebi et al., 2011, A. Samaie et al., 2012). При этом

содержание Mg в сыворотке демонстрировало отрицательную линейную зависимость от частоты приступов М (M. Talebi et al., 2011), хотя это могло свидетельствовать о системном дефиците Mg (A. Samaie et al., 2012, Hyun-Jung Shin 2020). Высказано предположение, что уровень Mg в сыворотке крови и, в меньшей степени, уровень Mg в слюне могут косвенно отражать снижение концентрации внеклеточного Mg в головном мозге, которое происходит у пациентов с М как в межиктальном, так и в иктальном периоде (A. Samaie et al., 2012). Кроме того, было показано, что низкая концентрация Mg в сыворотке крови является независимым фактором риска приступов М (F. Assarzaghan et al., 2016, Hyun-Jung Shin et al., 2020, J.A. Maier et al., 2020). R. Lodi et al. (2001) в исследовании с помощью магнитно-резонансной спектроскопии показали, что цитозольные свободные ионы Mg, а также свободная энергия, высвобождаемая при гидролизе АТФ в затылочных долях, были значительно снижены у пациентов с М в межприступные периоды.

Важно отметить, что провести точную оценку уровня Mg затруднительно из-за его абсорбции в различных тканях, отсутствия общепринятой методики исследования и конкретной формы Mg, подходящей для измерения (O. Grech et al., 2021, M. Fila et al. 2021). Беременность может привести к изменению потребности в Mg. Показано, что более 50% женщин в их репродуктивный период не получают достаточного количества Mg ежедневно (M. Gupta et al., 2014, F.N. Nielsen et al., 2016, R. Schlegel et al., 2015). К тому же рекомендуемое количество Mg в день увеличивается на 30% во время беременности (V. Šabarkara et al., 2018). В развитых странах около 23% беременных женщин принимают менее двух третей рекомендуемой суточной дозы Mg, в то время как в развивающихся странах до 45% беременных женщин страдают дефицитом Mg (R. Schlegel et al., 2015).

У здоровых людей общий уровень Mg в сыворотке колеблется от 0,7 до 1,0 ммоль/л (F.W. Lowenstein et al., 1986, J.H. De Baaij et al., 2015, S. Dolati et al., 2019). Гипомагниемия (ГМЭ) определяется как более низкий уровень Mg в сыворотке крови, но ее референсные значения могут сильно различаться в разных

странах (D-Н. Liebscheret al., 2004, S. Orlova et al., 2021). В настоящее время в Российской Федерации общий сывороточный Mg $<0,66$ ммоль/л считается общепринятым значением, указывающим на дефицит Mg у взрослых (S. Orlova et al., 2021), однако общий сывороточный Mg $<0,75$ ммоль/л также часто используется в базовых лабораторных исследованиях (D-Н. Liebscheret al., 2004). Кроме того, есть публикации, где предлагается оптимальное пороговое значение ГМЭ $<0,85$ ммоль/л (R.В. Costello et al., 2016). В 2012–2016 гг. в Российской Федерации было проведено два обсервационных исследования для изучения распространенности дефицита Mg у беременных женщин (MAGIC, MAGIC2) (А. Д. Макацария и соавт., 2012, В. Н. Серов и соавт., 2014). На их основании S. Orlova et al., 2021 выполнили исследование, где концентрации Mg в сыворотке оценивали с использованием уровней 0,66 ммоль/л и 0,8 ммоль/л в качестве пороговых значений. При использовании порогового значения $<0,8$ ммоль/л ГМЭ была отмечена у 79% беременных. На основании результатов исследования, пороговое значение Mg равное 0.8 ммоль/л показало значительное преимущество по сравнению с 0,66 ммоль/л.

Таким образом, различные аномалии обмена нейротрансмиттеров, вероятно, лежащие в основе патофизиологии М, представляют собой комплекс нейрохимических расстройств, определяющих трансформацию М во время беременности. Однако в настоящее время число работ, анализирующих подобные механизмы, ограничено, а результаты многих из них противоречивы. Следовательно, патофизиологические механизмы, опосредующие флюктуации течения М в гестационный период, представляют огромный интерес для дальнейшего изучения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация исследования

Исследование проводилось в период с 2016 по 2020 годы на кафедре Нервных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск и ее клинических базах (ФГБОУ ВО ЮУГМУ, ГБУЗ Областной Перинатальный Центр, МБУЗ городская клиническая поликлиника №5, женская консультация МАУЗ ОЗП ГКБ № 8).

Пациенткам была предоставлена информация о цели и дизайне исследования, женщины дали информированное согласие на участие и публикацию результатов работы в открытой печати. Все исследования выполняли согласно Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации от 1964 г. с дополнениями 1975 г., 1983 г., 1989 г., 2000 г.; основам законодательства Российской Федерации «Об охране здоровья граждан», приказ МЗ РФ № 266 от 19.07.03 г. «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации»; Национальному стандарту Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» 2005 г. Планы исследований были одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 15.01.2016). Медицинская документация включала: медицинские карты больных, получающих помощь в амбулаторных условиях (форма № 025/у), медицинские карты стационарных больных (форма № 003/у).

2.2. Дизайн исследования и общая характеристика обследованных больных

Дизайн диссертационного исследования представлен на рисунке 2.2.1.



Рисунок 2.2.1 – Дизайн диссертационного исследования

Как видно из рисунка 2.2.1 диссертационное исследование состояло из двух разделов и включало поперечное и когортное исследование.

2.2.1 Первый раздел исследования

Для изучения распространенности и структуры ПГБ у женщин проведено одномоментное поперечное исследование, в которое было включено 369 женщин, из них жителей города было – 312 (85% обследуемых), села – 57 человек (15% обследуемых). Набор больных осуществлялся методом сплошной выборки среди пациентов акушерских клиник г. Челябинска с марта 2016г по апрель 2017г. Достаточный объем выборки, рассчитанный по формуле Меркова, составил 348 человек. В основу расчетов были положены данные о распространенности ПГБ в Уральском регионе - 67,5% (Кобзева Н.Р. и соавт., 2016), количество родов в

Челябинской области 2016г – 44706 (Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации, 2017).

Формула А.М. Меркова (Бойко А.Т., Грибанова Т.Н., Телешева Т.Ю. 1999)

$$n = \frac{N \times t^2 \times P \times q}{N \times \Delta^2 + t^2 \times P \times q}$$

Где: t – доверительный критерий, равный 2,0

P- вероятность наступления явления

q – вероятность ненаступления явления = 100 -P

Δ – предельная ошибка показателя 5%

N- численность генеральной совокупности

n – необходимый объем выборки

Критерии включения:

-III триместр беременности,

-письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

-наличие симптомов – «красных флагов», свидетельствующих о высокой вероятности симптоматической головной боли (Г. Р. Табеева, В. В. Осипова, Е. Г. Филатова и соавт., 2022);

-органические неврологические, психические и хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации, острые инфекции,

-участие в других исследованиях,

-отказ от участия в исследовании.

Все женщины, включенные в исследование, были осмотрены неврологом – автором диссертационной работы, отклонений в неврологическом статусе выявлено не было. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями МКГБ-III бета, с дальнейшим пересмотром диагнозов в соответствии с критериями МКГБ-III. Возраст женщин составил от 18 до 47 лет, с медианой 30 лет. Гинекологический анамнез, данные о соматических заболеваниях, течении

беременности и исходе родов были собраны по медицинской документации гинекологических отделений и родильных домов. Характеристика обследованных пациенток представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Характеристика обследованных пациенток

Показатель	Общая группа, n=369
Возраст, годы, Me [P ₅ ; P ₉₅]	30 [21; 39]
ИМТ до беременности (кг/м ²), Me [P ₅ ; P ₉₅]	22,6 [17,8; 34,4]
Беременность по счету Me [P ₅ ; P ₉₅]	2 [1; 5]
Срок беременности Me [P ₅ ; P ₉₅]	37 [28; 40]
Запланированная беременность абс. (%)	326 (88,3%)
Курение до беременности абс. (%)	70 (19%)
Курение во время беременности абс. (%)	6 (1,3%)

Примечание: Здесь и далее в таблицах: для характеристики выборки представлены медиана, 5 и 95 процентиля, относительные величины рассчитаны от каждой группы

2.2.2 Второй раздел исследования

Проведено когортное исследование, в которое включено 106 человек, их них 88 страдали М. Подбор больных осуществлялся методом сплошной выборки среди беременных женщин, посещающих женские консультации Клиники ЮУГМУ, Областного Перинатального Центра, Городской клинической поликлиники №5, ГКБ № 8 для планового дородового обследования.

Критерии включения:

- установленный согласно МКГБ III, диагноз М с аурой и без ауры,
- возраст не менее 18 лет,
- беременность на сроке 9-16 недель,
- наличие ГБ в анамнезе или в период обследования,
- письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- наличие симптомов – «красных флагов», свидетельствующих о высокой вероятности симптоматической ГБ;
- органические неврологические, психические и хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации, острые инфекции,
- участие в других исследованиях,

-отказ от участия в исследовании: пациент на любом этапе мог прекратить свое участие в исследовании по любой причине.

ЛИГБ не являлась критерием исключения из исследования.

Группу контроля составили 18 человек.

Критериями включения в контрольную группу являлись:

- отсутствие первичной и вторичной ГБ согласно диагностическим критериям МКГБ III, либо наличие редких ГБ ≤ 1 болевых дней в месяц, соответствующих критериям ГБН,

-возраст не менее 18 лет,

- беременность на сроке 9-16 недель,

-письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения соответствовали критериям принятым в основной группе.

Схема обследования пациенток представлена на рисунке 2.2.2.



Рисунок 2.2.2 Блок-схема обследования пациенток

Как видно на рисунке 2.2.2, для каждой пациентки было проведено 3 визита.

В качестве основного параметра для оценки течения М во время беременности по сравнению с догравидарным периодом была принята частота атак с учетом количества дней с ГБ в месяц, поскольку она менее подвержена ошибкам для понимания (G. Sances, 2003). Проводилась оценка количества дней с М и количества дней с ГБ в месяц. При этом день с М определялся как день, когда у пациентки была мигренозная ГБ в соответствии с критериями МКГБ III в течение 4-х и более часов, количество дней с ГБ в месяц - количество дней, когда присутствовала ГБ в течение 4-х и более часов.

Для оценки течения М во время беременности и послеродового периода, определена шкала, учитывающая количество дней с ГБ (от 1 до 3):

1. Очень редко (1 день в месяц и реже)
2. Несколько раз в месяц (2-14 дней в месяц)
3. Часто (15 дней в месяц и более)

Снижение частоты болевых дней на 50% и более оценивалось как улучшение, в то время как полное прекращение ГБ было определено как ремиссия. Увеличение частоты ГБ учитывалось как изменение количества болевых дней в месяц со слов пациентки на 1 и более.

Частота и характеристика ГБ до беременности и в течение первых недель беременности до первого осмотра отмечалось ретроспективно, а все последующие атаки фиксировались проспективно. Оценка частоты дней с ГБ проводилась на 9-16 неделе беременности при очном осмотре (n=88), в III триместре беременности (на сроке 36-38 недель) и после родов при помощи телефонного визита (n=80).

Из 88 пациенток с М телефонные визиты проведены 80 женщинам, таким образом, 8 – выпали из наблюдения после первого визита. Беременные были разделены на 3 группы. I группу составили 21 пациентка, у которых во II и III триместрах беременности частота ГБ увеличилась или не изменилась; во II группу вошли 59 женщин, у которых во II и III триместрах беременности частота ГБ снизилась; в III группу (группу контроля) – 18 беременных без ГБ или с редкими немигренозными ГБ с частотой 1 и менее дней в месяц.

Основные характеристики больных М и лиц группы контроля представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2

Характеристика больных мигренью и группы контроля

Показатель	М, n=88	Форма М в зависимости от наличия ауры, n=88		Форма М в зависимости от частоты болевых дней, n=88		Группа контроля, n=18
		МО, n=76	МА, n=12	ЭМ, n=78	ХМ, n=10	
Возраст, годы, Me [P ₅ ; P ₉₅]	30 [21; 38]	30 [20; 38]	33 [26; 39]	30 [20; 38]	30,5 [22; 46]	26 [23; 39]
ИМТ до беременности (кг/м ²), Me [P ₅ ; P ₉₅]	22,0 [18,3; 31,3]	22,0 [18,2; 31,5]	22,1 [19,0; 28,5]	22,0 [18,6; 31,4]	21,6 [18,0; 29,8]	22,2 [15,0; 31,1]
Беременность по счету, Me [P ₅ ; P ₉₅]	2 [1; 6]	2 [1; 6]	3 [1; 6]	2 [1; 6]	2 [1; 3]	1 [1; 6]
Срок беременности Me [P ₅ ; P ₉₅]	14 [9; 16]	14 [9; 16]	13 [10; 16]	13 [9; 16]	12 [15; 16]	14 [9; 16]

Примечание: Значимых различий между показателями у больных с М и группой контроля, больных с МО относительно больных МА и группах больных эпизодической и хронической мигренью не было.

Медиана возраста беременных женщин, страдающих мигренозными ГБ, составила 30 лет. Медиана индекса массы тела была равной 22 кг/м². Группа контроля была сопоставима по возрастным характеристикам, а также по индексу массы тела и сроку беременности.

В основной группе МО отмечалась у 86% (n=76), 14% (n=12) имели МА. ЭМ отмечалась у 89% пациентов (n=78), ХМ выявлена у 11% пациентов (n=10). Диагноз менструально-ассоциированная М установлен у 8% (n=7) женщин, при этом можно отметить сложность ретроспективной оценки ассоциации атак М с менструальным циклом. У 15,9% (n=14) пациенток было диагностировано сочетание М с ГБН.

2.3 Методы клинического, неврологического и психологического обследования больных

2.3.1 Клиническое и неврологическое обследование

Изучение жалоб, сбор анамнеза, общеклинический и неврологический осмотр больных осуществлялось по единому плану. Проводился подробный опрос с использованием полуструктурированного клинического интервью (Приложение 1). Известно, что полуструктурированное интервью по типу «лицом к лицу» является «золотым стандартом» диагностики ПГБ (Кобзева Н.Р. и соавт., 2016), и может использоваться как инструмент исследования для облегчения интервью и сбора данных. Его преимуществом является возможность точного и качественного сбора данных, с использованием при необходимости дополнительных вопросов для уточнения информации. Подобный подход позволял унифицировано и детально оценить характеристики цефалгии, определить их соответствие диагностическим критериям мигрени МКГБ-3, уточнить изменение проявлений М в динамике, в том числе при беременности, особенности использования различных методов лечения. Пациентки из группы контроля были опрошены автором настоящего исследования с использованием укороченной анкеты полуструктурированного интервью (Приложение 2).

Всем пациенткам выдавался дневник головной боли, была разъяснена методика его заполнения. Оценка выраженности тошноты беременных проводилась в межприступном периоде по пятибалльной вербальной аналоговой шкале, согласно которой 0 соответствовал отсутствию тошноты, 1 балл - легкой (можно не замечать, если не думать об этом); 2 - умеренной (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон); 3 - сильной (нарушает дневную активность или сон); 4-очень сильной (значительно нарушает /временно делает невозможной дневную активность или сон).

При необходимости для дифференциального диагноза с вторичными ГБ в некоторых случаях использовались дополнительные методы обследования

(офтальмоскопия, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, электроэнцефалография, магнитно-резонансная томография).

При выполнении второго раздела исследования информация об изменениях частоты ГБ и приеме лекарственных средств в период II-III триместров беременности и после родов была получена при повторном интервью по конкретным вопросам и с доверием к ответам женщин во время телефонного визита. При послеродовом опросе также собрались информация о родах, типе кормления и состоянии новорожденного. Кроме того, оценивались ряд социально-демографических характеристик, статус курения, акушерско-гинекологический анамнез, наличие коморбидных заболеваний. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали, как массу тела, измеренную в килограммах, поделенную на рост человека, оцененный в метрах в квадрате, учитывался вес до беременности. Ожирение определялось по $ИМТ \geq 30$, избыточный вес определялся по $ИМТ \geq 25$ и < 30 , дефицит веса определялся по $ИМТ < 18,5$.

Неврологический осмотр автор провела самостоятельно согласно стандарту объективного неврологического обследования всем женщинам, участвовавшим в исследовании. Отклонений в неврологическом статусе у женщин, включенных в исследование, выявлено не было.

Информация о гинекологическом анамнезе, течении беременности и родах была собрана по медицинской документации или непосредственно от пациентов, если роды проходили в другом учреждении. Все данные были уточнены при телефонном визите, который был проведен через 3-5 недели после родов.

2.3.2 Исследование особенностей приступов мигрени и связанной с ними дезадаптации

В случае, когда женщины сообщали о наличии нескольких типов ГБ, проводилась последовательная оценка каждого из них. Интенсивность ГБ оценивалась с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), предоставляемой обследуемому в виде линейки с нанесенными делениями 0 и 10. При этом за «0» принималось «отсутствие боли», а «10» характеризовало

воображаемую нестерпимую боль любой локализации. Интенсивность боли на 4 и менее баллов расценивалась как легкая, от 5 до 7 соответствовала средней, и 8 и более определялась высокой интенсивностью цефалгии. Уточнялись такие характеристики, как локализация, характер ГБ. Оценивалась частота дней с ГБ в месяц на момент исследования и изменение частоты болевых дней во время беременности по сравнению с догравидарным периодом. Уточнялись способы купирования ГБ: вид анальгетического препарата, частота его использования.

Для определения степени социально-бытовой дезадаптации больных, обусловленной М, применялась шкала MIDAS (Migraine Disability Assessment) (W. F. Stewart et al., 2000). Эта анкета включает 5 вопросов, касающихся всех ГБ пациента за последние три месяца, которые не позволяли выполнять или снижали продуктивность профессиональной, учебной, социальной и бытовой деятельности наполовину и более с последующим суммированием количества указанных дней.

Для оценки влияния ГБ на повседневную активность применялся индекс НІТ-6 (Headache Impact Test-6) (H. E. Shin et al., 2008). Данное исследование включает 6 вопросов, оценивающих частоту («никогда», «редко», «иногда», «очень часто», «всегда») за последние 4 недели очень сильной ГБ, ГБ, ограничивающей профессиональную и социально-бытовую повседневную деятельность, желания лечь при ГБ, чувства сильной усталости, раздражительности и ограничения способности сконцентрироваться из-за цефалгии. Суммарный балл отражает степень влияния ГБ на выполнение повседневной деятельности. Минимальное влияние соответствует сумме меньшей или равной 49, баллы между 50 и 55 определяют умеренное влияние, баллы от 56 до 59 представляют существенное влияние, и оценка в 60 и более баллов указывает на тяжелое воздействие головной боли на повседневную активность больных.

2.3.3 Исследование уровня депрессии, тревоги и психологического стресса

Боль является сложным субъективным ощущением, которое опосредовано как «физическими» факторами, обусловленными собственно болевой

импульсацией, так и с психологическим контекстом, который сопровождает болевое событие.

Для скрининга тревоги и оценки степени ее выраженности использовалась шкала тревоги Бека (The Beck Anxiety Inventory), состоящая из 21 симптома-клинического эквивалента тревоги, наличие каждого предлагалось оценить по четырехбалльной шкале (от 0 до 3 баллов). Сумма баллов интерпретировалась следующим образом: значения от 0 до 9 баллов свидетельствовало об отсутствии тревоги, от 10 до 21 балла - о незначительном уровне тревоги, от 22 до 35 баллов - о средней выраженности тревоги, от 36 до 63 баллов свидетельствовали об очень высокой тревоге (Клинические рекомендации. Тревожно-фобические расстройства у взрослых. 2021).

Шкала депрессии Бека использовалась для самооценки депрессии. Во многих работах мерой, выбранной для подтверждения наличия депрессии у пациентов изучаемой и контрольной групп, была шкала депрессии Бека, поскольку это наиболее удобный опросник для использования в общей медицинской практике (G. Santangelo et al., 2016, S. Meshkat et al., 2019). Тест-опросник депрессии (Beck Depression Inventory) включает в себя 21 вопрос-утверждение наиболее часто встречаемых симптомов и жалоб.

Каждый пункт опросника состоит из 4-5 утверждений, соответствующих специфическим проявлениям/симптомам депрессии. Эти утверждения ранжированы по мере увеличения удельного веса симптома в общей степени тяжести депрессии. Показатель по каждой категории рассчитывается следующим образом: каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 3 в соответствии с нарастанием тяжести симптома. Суммарный балл составляет от 0 до 62 и снижается в соответствии с улучшением состояния. Сумма баллов интерпретировалась в соответствии со шкалой: 0-9 — отсутствие депрессивных симптомов; 10-15 — легкая депрессия (субдепрессия); 16-19 — умеренная депрессия 20-29 — выраженная депрессия (средней тяжести); 30-63 — тяжёлая депрессия.

Для измерения феноменологической структуры переживаний стресса использовалась Шкала психологического стресса PSM–25 Лемура–Тесье–Филлиона (Lemyre L., Tessier R., Fillion L. Psychological Stress Measurement (PSM), 1991), адаптация русского варианта методики выполнены Н. Е. Водопьяновой. Вопросы сформулированы для популяции в возрасте от 18 до 65 лет применительно для разных профессиональных групп. Предлагалось 25 утверждений, характеризующих психическое состояние, которые необходимо оценить с помощью восьмибалльной шкалы. Подсчитывалась сумма всех ответов, отражавших интегральный показатель психической напряженности. Вопрос 14 оценивался в обратном порядке. Чем больше показатель психической напряженности, тем выше уровень психологического стресса. Если показатель больше 155 баллов диагностировался высокий уровень стресса, свидетельствующий о состоянии дезадаптации и психического дискомфорта. Показатель в интервале 154–100 баллов указывал на средний уровень стресса. Низкий уровень стресса выставлялся при показателе меньше 100 баллов и свидетельствовал о состоянии психологической адаптированности к рабочим нагрузкам.

2.4 Лабораторные методы

Полный объем лабораторных исследований проводился однократно после включения больного в исследование при первом визите. Забор крови осуществлялся в стерильных условиях натошак в 8 часов утра из локтевой вены и в течение часа материал доставлялся в лабораторию. Общее количество образцов крови составило 98.

Для получения сыворотки образцы крови центрифугировали 15 мин при 3500 об./мин при комнатной температуре. Далее образцы сыворотки, предназначенные для изучения уровня ФНО-альфа, прогестерона, эстрадиола, свободного эстриола замораживали при температуре не менее – 20°C и хранили до 3-6 месяцев. Бестромбоцитарную плазму для анализа уровня серотонина получали из стабилизированной К₂ЭДТА венозной крови путем

центрифугирования ее в течение 10 минут при 4500g и температуре +4°C. Для этого использовали рефрижераторную центрифугу «СТ 15 RE» (Hitachi Koki, Япония). Супернатант хранили при -80°C в холодильной установке «Thermo Forma 902» (Thermo scientific, США) до 3-6 месяцев.

Для определения концентрации Mg в сыворотке крови (n= 98) использовали готовые наборы реагентов «Магний-Ново» (Вектор-Бест, Россия). Сыворотку получали в течение 3 часов с момента забора крови путем центрифугирования при 3500 об/мин в течение 15 минут. Хранили не более 5 дней при температуре +4°C. Концентрацию магния определяли колориметрическим методом по конечной точке. Метод базируется на способности ионов Mg взаимодействовать с индикаторным реактивом ксилидиловым синим с образованием окрашенного комплекса. Детекцию осуществляли на анализаторе биохимическом "БИАЛАБ - 100" (ООО Люмэкс, Россия) по поглощению при длине волны 540 нм. Концентрацию определяли по калибровочному графику и выражали в ммоль/л.

Определение концентрации серотонина (5-гидрокситриптамин, 5-НТ, 3-(2-аминоэтил)-1H-индол-5-ол) осуществляли твердофазным конкурентным вариантом иммуноферментного анализа с предварительным ацилированием серотонина в образцах (n= 97). Использовали наборы реагентов «Serotonin FAST ELISA», (DRG Instruments GmbH, Германия). Содержание серотонина анализировали в бестромбоцитарной плазме и лизате тромбоцитов, поскольку тромбоциты рассматривают в качестве экстрацеребральной модели серотонинергических нейронов (A. Pletscher et al., 1980). Для приготовления лизата тромбоцитов получали обогащенную тромбоцитами фракцию плазмы. Для этого стабилизированную K₂ЭДТА венозную кровь центрифугировали в рефрижераторной центрифуге «СТ 15 RE» (Hitachi Koki, Япония) при 200g и +4°C в течение 10 минут. Количество тромбоцитов определяли на автоматическом гематологическом анализаторе Medonic M20GP (Швеция). Далее тромбоциты отмывали стерильным физиологическим раствором в соотношении 1:4 и центрифугировали при 4500g и +4°C в течение 10 минут. Супернатант удаляли, а

осажденные тромбоциты суспендировали охлажденной до +4°C дистиллированной водой, в объеме равном объему удаленной бестромбоцитарной плазмы. Тромбоциты разбивали встряхиванием на Вортексе V-1 Plus (SIA Biosan, Латвия) и оставляли на 15 минут при +4°C. Материал хранили при -80°C в холодильной установке «Thermo Forma 902» (Thermo scientific, США). Разморозку образцов осуществляли при +4°C, после материал перемешивали и центрифугировали при 4500g и +4°C в течение 10 минут. Результаты выражали в нг/мл. Содержание серотонина в тромбоцитах рассчитывали согласно инструкции к наборам по формуле (2):

$$C_T = (C_o * 1 * 10^9) / N, \text{ где}$$

C_T - концентрация серотонина в тромбоцитах (нг/10⁹ тромбоцитов),

C_o – концентрация серотонина в лизате тромбоцитов (нг/мл),

N – количество тромбоцитов в 1 мл крови.

Норма: в тромбоцитах 500-950 нг/10⁹ тромбоцитов, в сыворотке крови 70-270 нг/мл

Содержание прогестерона в сыворотке крови (n=87) изучалось методом иммуноферментного анализа с использованием тест системы «Прогестерон-ИФА-БЕСТ», производства ЗАО "ВЕКТОР-БЕСТ", (Россия, г. Новосибирск). Метод основан на одностадийном твердофазном конкурентном иммуноферментном анализе с использованием поликлональных антител. Концентрация прогестерона измерялась в нмоль/л.

Содержание эстрадиола в сыворотке крови (n=89) изучалось методом иммуноферментного анализа с использованием тест системы «ЭСТРАДИОЛ-ИФА», производства ООО "ХЕМА", (Россия, г. Москва). Определение основано на использовании конкурентного иммуноферментного анализа. На внутренней поверхности лунок планшета иммобилизованы кроличьи поликлональные антитела к эстрадиолу. Эстрадиол из образца конкурирует с конъюгированным эстрадиолом за связывание с антителами на поверхности лунки. В результате образуется связанный с пластинками «сэндвич», содержащий пероксидазу. Концентрация эстрадиола измерялась в нмоль/л.

Содержание свободного эстриола в сыворотке крови (n=87) изучалось методом иммуноферментного анализа с использованием тест системы

«свЭСТРИОЛ-ИФА», производства ООО "ХЕМА", (Россия, г. Москва). Определение основано на использовании конкурентного иммуноферментного анализа. На внутренней поверхности лунок планшета иммобилизованы кроличьи поликлональные антитела к эстриолу. Эстриол из образца конкурирует с конъюгированным эстриолом за связывание с антителами на поверхности лунки. В результате образуется связанный с пластинками «сэндвич», содержащий пероксидазу. Концентрация свободного эстриола измерялась в нмоль/л.

При изучении уровня цитокина ФНО-альфа в сыворотке крови (n=64) была использована тест-система для иммуноферментного анализа «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», произведенные ЗАО "ВЕКТОР-БЕСТ" (Россия, г. Новосибирск). Метод определения основан на «сэндвич» варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к ФНО-альфа. Результаты выражали в пг/мл.

Концентрацию СРБ (n=95) определяли с использованием готовых наборов реагентов (СРБ U-hs высокочувствительный, DiaSys, Германия), которые обеспечивают высокую точность измерений в диапазоне 0,05 – 20 мг/л. Сыворотку для анализа получали в течение 3 часов с момента забора крови и хранили при температуре +4°C не более 5 дней. Применяли метод кинетики фиксированного времени с фотометрической детекцией реакции антиген-антитело между антителами к человеческому СРБ, иммобилизованными на полистироловых частицах и СРБ образца. Изменения рассеяния света фиксировали при длине волны 505 нм на анализаторе биохимическом и иммуноферментном "Biochem Analette" (High Technology, США). Концентрацию СРБ рассчитывали по калибровочной кривой и выражали в мг/л.

2.5 Методы статистики, используемые в исследовании

Полученные результаты исследований обрабатывались с использованием лицензионного пакета прикладных статистических программ "SPSS Statistics", version 19. Проверку статистической гипотезы о нормальности распределения

проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Распределение количественных признаков отличалось от нормального, поэтому были использованы непараметрические методы статистики. Количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) данные обработаны с использованием методов дескриптивной статистики и представлены в виде медианы, 5 и 95 перцентилей (Me[P5;P95]). Качественные показатели определяли в абсолютных и относительных (%) величинах. Значимость различий по интервальным и ординальным показателям для трех и более групп оценивали при помощи критерия Краскела – Уоллиса, с последующим уточнением характера различий проведением множественных попарных сравнений по критерию Манна-Уитни. В таком случае проверка статистических гипотез осуществлялась при критическом уровне значимости 0,017 (с учетом поправки Бонферрони). При анализе двух независимых выборок по количественному признаку использовался U-критерий Манна-Уитни. О достоверности различий по качественным (бинарным) параметрам судили при помощи критерия Хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера (двусторонний) в случае, если процент ячеек, в которых ожидаемая частота меньше 5, был больше 10%. Для выявления взаимосвязи между номинальными признаками рассчитывали коэффициент корреляции Крамера, между количественными – коэффициент корреляции Спирмена (rs). Проверка статистических гипотез осуществлялась при критическом уровне значимости 0,05. Для оценки независимого влияния факторов была применена процедура множественного логистического регрессионного анализа (метод пошаговый: исключение Вальдовское) с оценкой отношения шансов и доверительным интервалом в 95%. Проверка статистических гипотез осуществлялась при критическом уровне значимости 0,05 (О.Ю. Реброва, 2002; Т.А. Ланг, 2011)

ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

В первом разделе нашего исследования была изучена распространенность всех видов ПГБ у беременных женщин. Каждый вид ПГБ был классифицирован согласно МКГБ-3, и соответственно диагнозу подсчитана распространенность ГБ. М включает МО, МА и ХМ, а ГБН - ЭГБН и ХГБН. Общая распространенность ПГБ в течение жизни у женщин, обследованных в III триместре беременности, включала М и ГБН и составила 70% (259/369), при этом до беременности - 67% (247/369) женщин, во время беременности 56% (208/369) женщин отмечали ГБ.

Распределение пациентов согласно диагнозам ПГБ в соответствии с МКГБ-3 представлено в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Распространенность первичных головных болей у беременных женщин в
течение жизни

Диагноз	Количество и доля беременных женщин с данным вариантом первичной головной боли
М абс. (%)	77 (21,0%)
МО абс. (%)	68 (18,0%)
МА абс. (%)	9 (3,0%)
ХМ абс. (%)	8 (2,1%)
ГБН абс. (%)	182 (49,0%)
ЭГБН абс. (%)	178 (48,2%)
ХГБН абс. (%)	4 (1,1%)

Примечание: Относительные величины рассчитаны относительно общего числа включенных в исследование женщин, n=369.

Как видно в таблице 3.1 распространенность М составила 21% (МО 18%, МА 3%), распространенность ХМ – 2%. ЭГБН имели 49% исследуемых, ХГБН - 1%, Кластерные ГБ у женщин в исследовании не встречались.

При этом среди пациенток с М, диагноз соответствовал менструальной М у 5% (n=4) женщин, а менструально-ассоциированной М - 8% (n=6) женщин. Характеристика обследованных пациенток отражена в таблице 3.2.

Характеристика обследованных пациенток

Показатель	Женщины с М, n=77	Женщины с ГБН, n=182	Женщины без ГБ n=110	Всего женщин, n=369
Возраст, годы, Me[P ₅ ;P ₉₅]	30 [20; 38]	29 [21; 39]	30 [22; 38,9]	30 [21; 39]
ИМТ до беременности (кг/м ²), Me[P ₅ ;P ₉₅]	23,5 [17,6; 35,7]	22,3 [17,8; 34,4]	22,7 [18,1; 33,8]	22,6 [17,8; 34,4]
Беременность по счету Me[P ₅ ;P ₉₅]	2 [1; 5]	2 [1; 5]	2 [1; 5]	2 [1; 5]
Срок беременности Me[P ₅ ;P ₉₅]	36 [29; 40]	37 [28; 40]	36 [28; 40]	37 [28; 40]
Запланированная беременность абс. (%)	65 (84,4%)	163 (89,6%)	98 (89,1%)	326 (88,3%)
Курение до беременности абс. (%)	12 (15,6%)	40 (22,0%)	18 (16,4%)	70 (19,0%)
Курение во время беременности абс. (%)	1 (1,6%)	4 (2,2%)	1 (0,9%)	6 (1,3%)

Примечание:

1. Относительные величины рассчитаны от каждой группы
2. Для сравнения трех и более групп проведён ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису. Значимых различий между показателями в группах больных М, ГБН, группе контроля не было

Из представленной таблицы видно, что у обследованных женщин не было значимой разницы по возрасту, ИМТ, паритету и сроку беременности как между нозологическими группами, так и в сравнении с беременными без ГБ. Несколько реже беременность была запланированной у пациенток с М (84,4 %) по сравнению с беременными с ГБН (89,6%) и женщинами без ГБ (89,1%), однако разница не была существенной. Наиболее часто курение до и во время беременности отмечали женщины с ГБН – 22% и 2,2% соответственно, но значимой разницы по сравнению с пациентками, имеющими М и не испытывающими ГБ не обнаружено.

Частота М и ГБН представлена на рисунке 3. Результаты анализа показали, что среди пациенток с М наиболее часто встречались ГБ, возникающие несколько дней в месяц (2 группа) - 53% случаев. А среди женщин с ГБН чаще наблюдались редкие ГБ (1 группа) - 68,6% случаев (рисунок 3).

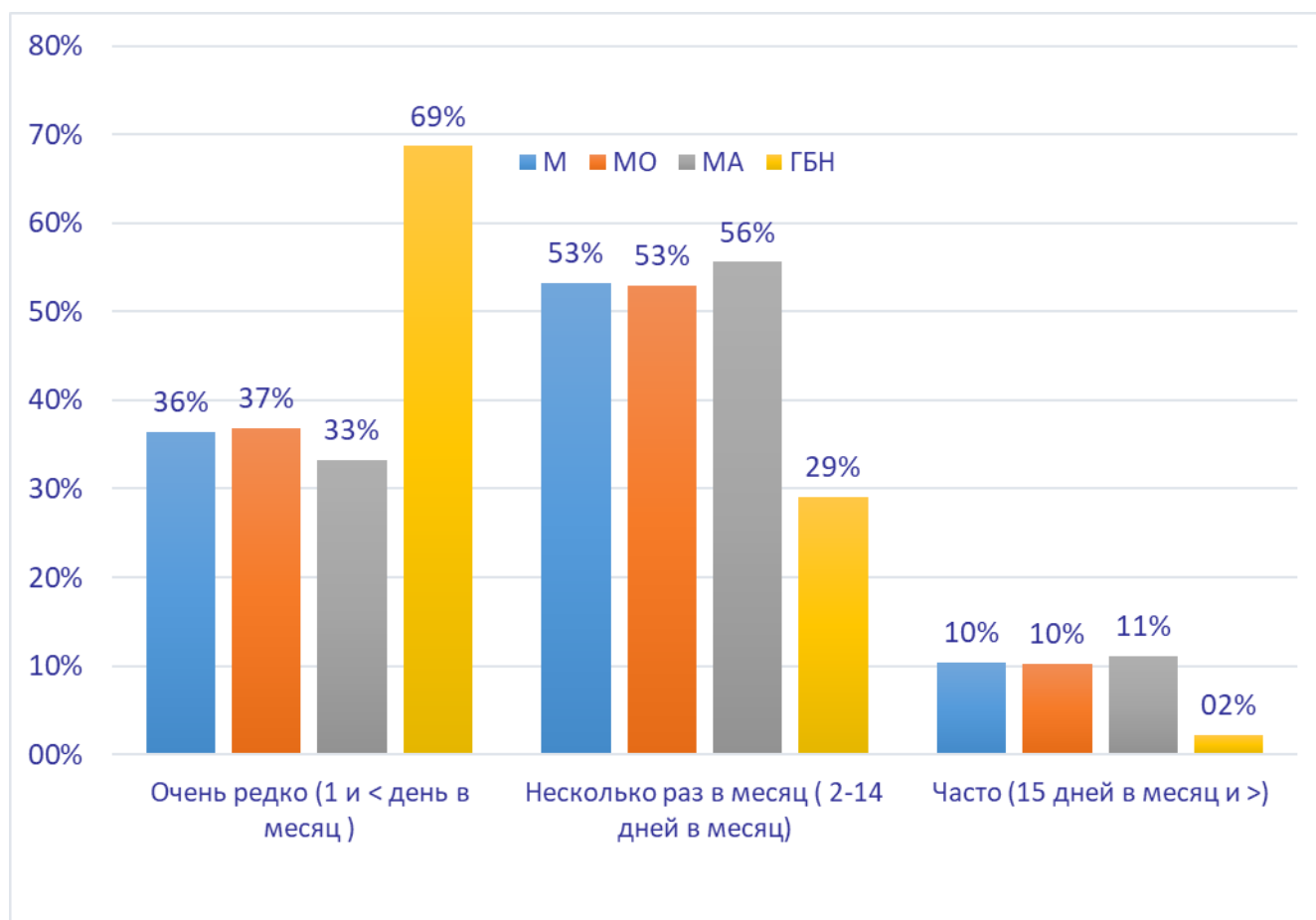


Рисунок 3 - Частота ГБ во время беременности

Примечание: Относительные величины рассчитаны от каждой нозологической группы

Таким образом, у пациенток с М редкие ГБ выявлены в 36,4% случаев (МО – 36,8%, МА – 33,3%), несколько дней в месяц – в 53,2% случаев (МО - 52,9%, МА – 55,6%), часто болела голова в 10,4% случаев (МО -10,3%, МА – 11,1%). В то же время у женщин с ГБН редкие ГБ определялись в 68,7%, несколько раз в месяц – в 29,1%, а частые ГБ – в 2,2% случаев.

Для оценки трансформации течения ПГБ во время беременности у пациенток уточнялось изменение частоты ГБ относительно периода до беременности с использованием ретроспективной самооценки. Снижение частоты цефалгий определялось при уменьшении частоты дней с ГБ на 50% и более, отсутствие изменений – при сохранении количества болевых дней, учащение – при увеличении на 1 и более день в месяц, также учитывались случаи, когда ГБ возникла впервые во время беременности. Ремиссия определялась при отсутствии ГБ не менее 3 месяцев. Большинство пациенток затруднялось назвать число

болевых дней в месяц. При этом ни одна женщина не вела дневник ГБ, значительная часть женщин (25%) испытывала затруднение при попытке уточнить триместр, в котором тем или иным образом менялась частота и интенсивность ГБ, ввиду этого были предоставлены данные об изменении показателей во время беременности в общем по субъективной оценке женщин.

Сравнительная характеристика изменения частоты ПГБ в зависимости от типа первичной цефалгии представлена в таблице 3.3.

Таблица 3.3

Изменение частоты головной боли во время беременности

Изменение частоты	М, n=77	ГБН, n=182	ЭМ, n=69	ХМ, n=8	МО, n=68	МА, n=9	ЭГБН, n=178	ХГБН, n=4
Снизилась абс. (%)	37 (48,1%)	63 (34,6%)	31 (44,9%)	6 (75,0%)	33 (48,5%)	4 (44,4%)	63 (35,4%)	0
Не изменилась абс. (%)	20 (26,0%)	68 (37,4%)	20 (29,0%)	0	18 (26,5%)	2 (22,2%)	67 (37,6%)	1 (25,0%)
Увеличилась абс. (%)	13 (16,9%)	17 (9,3%)	12 (17,4%)	1 (12,5%)	11 (16,2%)	2 (22,2%)	14 (7,9%)	3 (75,0%) P_{1F} = 0,003
Ремиссия абс. (%)	7 (9,1%)	27 (14,8%)	6 (8,7%)	1 (12,5%)	6 (8,8%)	1 (11,1%)	27 (15,2%)	0
Возникла впервые абс. (%)	0	7 (3,8%)	0	0	0	0	7 (3,9%)	0

Примечание:

- Здесь и далее в таблицах: относительные величины рассчитаны от каждой группы ГБ; P_F - критерий Фишера; полужирным шрифтом выделены показатели, разница по которым достигла статистической значимости (p < 0,05).
- P₁ – значимость различий между показателями в группах пациенток с ХГБН относительно группы пациенток с ЭГБН
- Значимых различий в группах больных М относительно больных с ГБН, группах больных с ЭМ относительно больных с ХМ, а также с МО относительно МА не было

Из таблицы 3.3 следует, что у пациенток с М чаще всего наблюдалось уменьшение количества болевых дней (48,1%) во время беременности, реже сохранение прежней частоты (26%), тогда как при ГБН в равной мере определялось снижение частоты дней с ГБ (34,6%) и сохранение (37,4%), при этом увеличение частоты ГБ наблюдалось в большем количестве случаев при М относительно ГБН – 16,9% и 9,3% случаев соответственно, а ремиссия цефалгии напротив чаще наблюдалась при ГБН -14,8% пациенток относительно 9,1% при

М. Все приступы ГБ, возникшие впервые, соответствовали критериям диагноза ГБН – 3,8% случаев (n=7). При этом значимых различий между показателями в группах пациенток с М относительно пациенток с ГБН выявлено не было.

При сравнении эпизодической и ХМ отмечено, что снижение частоты дней с ГБ реже наблюдалось при ЭМ (44,9% и 75% случаев соответственно), также, как и ремиссия – 14, 8% случаев при ЭМ и 12,5 % случаев при ХМ, а нарастание количества болевых дней, наоборот, при ЭМ наблюдалось чаще, чем при ХМ (17,4% и 12,5% соответственно). При этом описанные различия не достигли статистической значимости.

При оценке особенностей изменения частоты болевых дней при МО и МА значимых различий не получено. Тогда как при ХГБН увеличение количества дней с ГБ наблюдалось значимо чаще (75% случаев), чем при ЭГБН (7,9% случаев), снижения частоты ГБ и ремиссии при ХГБН не выявлено.

Чтобы определить изменение интенсивности ГБ во время беременности была использована субъективная оценка женщин, по которой интенсивность цефалгии снизилась, не изменилась или выросла по сравнению с периодом до беременности. При этом пациентки, у которых ГБ возникла впервые (n=7) и пациентки с ремиссией ПГБ (n=34) в данный анализ не включались. Характеристики изменения интенсивности ПГБ во время беременности отражены в таблице 3.4.

Таблица 3.4

Изменение интенсивности головной боли во время беременности

Изменение	М, n=70	ГБН, n=148	ЭМ, n=63	ХМ, n=7	МО, n=62	МА, n=8	ЭГБН, n=174	ХГБН, n=4
Снизилась абс. (%)	33 (47,1%)	60 (40,5%)	28 (44,4%)	5 (71,4%)	32 (51,6%)	1 (12,5%)	60 (40,5%)	0
Не изменилась абс. (%)	24 (34,3%) P1F=0,041	74 (50,0%)	23 (36,5%)	1 (14,3%)	19 (30,6%)	5 (62,5%)	73 (50,7%)	1 (25,0%)
Наросла абс. (%)	13 (18,6%)	14 (9,5%)	12 (19,0%)	1 (14,3%)	11 (17,7%)	2 (25,0%)	11 (7,6%) P2F=0,003	3 (75,0%)

Примечание: P1 – значимость различий у пациентов с М относительно группы больных с ГБН; P2 - значимость различий у пациентов с ЭГБН относительно группы больных с ХГБН. Значимых различий в группах больных с ЭМ относительно больных с ХМ, а также больных с МО относительно больных с МА не было

Оказалось, что при ГБН по сравнению с М достоверно чаще наблюдалось сохранение прежней интенсивности ГБ (50% и 34,3% случаев соответственно). При этом у пациенток с М наиболее часто определялось снижение интенсивности ГБ (47,7% случаев), а нарастание интенсивности было отмечено в 18,6 % случаев, что превышало таковые показатели у группы пациенток с ГБН – 9,5% случаев, хотя разница была не существенна. При ХМ наиболее часто отмечалось уменьшение интенсивности ГБ (71,4 % случаев), этот показатель был выше, чем при ЭМ (44,4% случаев).

При сравнении изменения интенсивности ГБ при МО и МА, было обнаружено, что пациентки с МО наиболее часто отмечали снижение интенсивности атак (51,6% случаев), в сравнении с МА (21,5 % случаев), а сохранение прежней интенсивности при МО наблюдалось реже, чем при МА (30,6% и 62,5% случаев соответственно), такая же тенденция наблюдалась и при сравнении пациенток, у которых интенсивность цефалгии выросла (17,7% при МО и 25% случаев при МА), но описанные различия не достигли статистической значимости.

Значимо чаще при ХГБН по сравнению с эпизодической интенсивность цефалгии увеличивалась (75% и 7,6% случаев соответственно), при этом ни одна пациентка с ХГБН не отметила снижения интенсивности приступов, а сохранение прежней интенсивности наблюдалось в 25% случаев.

Частота коморбидных заболеваний и осложнений беременности при различных ПГБ отражена в таблице 3.5.

Таблица 3.5

Коморбидные заболевания и осложнения беременности

Показатели	М, n=77	МО, n=68	МА, n=9	ГБН, n=182	Пациенты без ГБ, n=110
Заболевания желудочно-кишечного тракта абс. (%)	19 (24,7%)	19 (27,9%)	0	29 (15,9%)	24 (21,8%)
Заболевания щитовидной железы абс. (%)	11 (4,3%)	10 (14,7%)	1 (11,1%)	33 (18,1%)	17 (15,5%)
Бронхиальная астма абс. (%)	6 (7,8%)	5 (7,4%)	1 (11,1%)	6 (3,3%)	0 P_{2F}=0,004

Гипертоническая болезнь абс. (%)	14 (18,2%)	12 (17,6%)	2 (22,2%)	20 (11,0%)	10 (9,1%)
Ожирение абс. (%)	10 (13,0%)	8 (11,8%)	2 (22,2%)	22 (12,1%)	15 (13,6%)
Избыточный вес абс. (%)	17 (22,1%)	16 (23,5%)	1 (11,1%)	40 (22,0%)	24 (22,0%)
Дефицит веса абс. (%)	7 (9,1%)	7 (10,3%)	0	17 (9,3%)	10 (9,1%)
Гестационный сахарный диабет абс. (%)	20 (26,0%) P1_F=0,021	19 (27,9%)	1 (11,1%)	25 (13,7%)	24 (21,8%)
Воспалительные гинекологические заболевания абс. (%)	15 (19,5%)	14 (20,6%)	1 (11,1%)	33 (18,1%)	22 (20,0%)
Протромботическое состояние гемостаза абс. (%)	40 (51,9%) P1_F=0,008	36 (52,9%)	4 (44,4%)	62 (34,1%)	39 (35,5%) P2_F=0,035
Преждевременные роды абс. (%)	7 (9,1%)	7 (10,3%)	0	20 (11,0%)	20 (18,2%)
Экстракорпоральное оплодотворение абс. (%)	4 (5,2%)	4 (5,9%)	0	11 (6,0%)	17 (15,5%) P2_F=0,034

Примечание:

1. P1 – значимость различий у пациенток с М относительно женщин с ГБН
2. P2 - значимость различий у пациенток с М относительно женщин без ГБ
3. Значимых различий в группах больных М относительно больных с ГБН, группах больных с ЭМ относительно больных с ХМ, а также с МО относительно МА не было. Значимых различий в группах с МО относительно МА не было

Не было значительных различий в частоте встречаемости заболеваний желудочно-кишечного тракта, ожирения, избыточного веса, дефицита веса, а также воспалительных гинекологических заболеваний среди пациенток с М, ГБН и без ГБ. В то же время бронхиальная астма достоверно чаще наблюдалась у женщин с М (7,8% женщин) и не была диагностирована ни у одной пациентки без ГБ в обследованной группе. Кроме того, наблюдалась тенденция к более низкой частоте бронхиальной астмы у женщин с ГБН (3,3%). Гестационный сахарный диабет значимо чаще встречался у беременных с М (26% случаев), чем у женщин с ГБН (13,7% случаев). Такая же тенденция выявлена при оценке частоты развития протромботического состояния гомеостаза, это нарушение достоверно чаще диагностировалось у беременных с М (51,9%) по сравнению с пациентками, имеющими ГБН (34,1%) и без ГБ (35,5%). Интересно, что экстракорпоральное оплодотворение значимо чаще было использовано у женщин не имеющих ГБ, в

сравнении с больными М, аналогичная тенденция имелась и в отношении пациенток с ГБН.

Особое внимание в нашем исследовании уделялось оценке наличия и выраженности тошноты беременных. Пациенткам предлагалось оценить выраженность тошноты по пятибалльной шкале: не беспокоила, причиняла незначительный дискомфорт (слабая тошнота), умеренная тошнота, выраженная или очень выраженная тошнота.

Тошнота I триместра беременности значимо чаще отсутствовала у женщин без ГБ (46,4%) по сравнению с пациентками с М (24,7%) и женщинами с ГБН (32,4%) (таблица 3.6). При этом выраженная и очень выраженная тошнота достоверно чаще отмечалась беременными с М, чем пациентками с ГБН и без ГБ. В то же время умеренная тошнота значимо чаще встречалась у женщин с ГБН, по сравнению с беременными без ГБ, аналогичная тенденция прослеживалась и при сравнении беременных с ГБН и с М, но показатели не достигли статистической значимости.

Таблица 3. 6

Тошнота беременных у женщин с первичными головными болями

Выраженность тошноты	У пациенток с М, n=77	У пациенток с ГБН, n=182	У пациенток без ГБ, n=110
Нет тошноты абс. (%)	19 (24,7%)	59 (32,4%) P_{3F} = 0,012	51 (46,4%) P_{2F} = 0,003
Слабая абс. (%)	7 (9,1 %)	25 (13,7%)	19 (17,3%)
Умеренная абс. (%)	22 (28,6%)	69 (37,9%) P_{3F} = 0,028	29 (26,4%)
Выраженная абс. (%)	20 (26,0%) P_{1F} = 0,016	25 (13,7%)	8 (7,3%) P_{3F} = 0,001
Очень выраженная абс. (%)	9 (11,7%) P_{1F} = 0,021	7 (3,8%)	3 (2,7%) P_{2F} = 0, 029

Примечание:

1. P1 – значимость различий у пациенток с М относительно женщин с ГБН
2. P2 - значимость различий у пациенток с М относительно женщин без ГБ
3. P3 - значимость различий у пациенток с ГБН относительно женщин без ГБ

Учитывая важность рационального использования медикаментозной терапии в период беременности, мы детально оценили особенности самолечения атак ГБ у включенных в исследование женщин. До наступления беременности

64,5% (n=167) женщин, имеющих ПГБ, принимали лекарственные препараты для купирования приступа цефалгии. Каждая женщина могла указать на использование более чем одного фармакологического класса препаратов для лечения приступов. При этом 15% женщин испытывали трудности при ответе на вопрос: какой именно препарат они принимали и как часто.

Особенности выбора препарата при различных видах ПГБ пациентками до беременности отражены в таблице 3.7.

Таблица 3.7

Купирование приступов головной боли до беременности

Препараты	М, n=77	ГБН, n=182	ЭГБ, n=247	ХГБ, n=12	ЭМ, n=69	ХМ, n=8	ЭГБН, n=178	ХГБН, n=4
НПВП абс. (%)	30 (40,0%) P1F=0,000	29 (16,0%)	55 (22,5%)	4 (33,3%)	27 (40,3%)	3 (37,5%)	28 (15,8%)	1 (25,0%)
Комбиниро- ванные анальгетики абс. (%)	36 (47,4%) P1F=0,035	60 (33,1%)	90 (36,7%)	6 (50,0%)	33 (48,5%)	3 (37,5%)	57 (32,2%)	3 (75,0%)
Анальгин абс. (%)	3 (3,9%)	8 (4,4%)	10 (4,1%)	1 (8,3%)	2 (2,9%)	1 (12,5%)	8 (4,5%)	0
Парацетамол абс. (%)	1 (1,3%)	13 (7,2%)	14 (5,7%)	0	1 (1,5%)	0	13 (7,3%)	0
Дротаверин абс. (%)	4 (5,3%) P1F=0,028	1 (0,6%)	5 (2,0%)	0	4 (5,9%)	0	1 (0,6%)	0
Триптаны абс. (%)	4 (5,3%) P1F=0,007	0	2 (0,8%)	2 (16,7%)	2 (2,9%)	2 (25,0%)	0	0
Не принимали анальгетики абс. (%)	10 (13,0%) P1F=0,000	82 (45,1%)	91 (36,8%)	1 (1,1%)	9 (13,0%)	1 (12,5%)	82 (46,1%)	0

Примечание:

1. P1 – значимость различий у пациенток с М относительно женщин с ГБН
2. Значимых различий в группах больных с ЭГБ относительно больных с ХГБ, группах больных с ЭМ относительно больных с ХМ, больных с ЭГБН относительно больных с ХГБН не было

Как видно из таблицы 3.7, выбор препарата для купирования приступа пациентками не соответствовал общепринятым рекомендациям. Наиболее часто пациентки с М использовали комбинированные анальгетики (47,4% женщин), а триптаны принимали только 5,3% пациенток. При этом значимо чаще к комбинированным анальгетикам прибегали женщины с М по сравнению с пациентками с ГБН. Больные М также чаще, чем больные ГБН, использовали

НПВП (40% и 16% случаев соответственно), дротаверин (5,3% и 0 случаев соответственно) и реже обходились во время приступа без лекарственного препарата (13% и 45,1% случаев соответственно). Пациентки с ГБН чаще использовали парацетамол, но различия не были достоверными.

Важно отметить, что женщины с ХГБ ожидаемо были более склонны использовать комбинированные анальгетики по сравнению с пациентками, имеющими ЭГБ и реже не принимали обезболивающий препарат во время приступа цефалгии, при этом пациентки с ХМ прибегали в равной степени к НПВП и комбинированным анальгетикам (37,5% женщин) и несколько реже принимали триптаны (25% женщин), а пациентки с ХГБН наиболее часто использовали именно комбинированные анальгетики (75% женщин). ЛИГБ на момент осмотра в III триместре беременности не встретилась ни в одном случае. Данный вариант цефалгии не был установлен ни одной из обследованных женщин в догравидарном периоде (по доступной медицинской документации и согласно полученным от больных анамнестическим данным). В период беременности меньшее число женщин (27,9%, n=72) использовали лекарственные препараты для купирования приступа цефалгии. Вероятно, это связано с желанием пациенток избежать приема лекарств во время гестации. Выбор препаратов для терапии ГБ в период беременности представлен в таблице 3.8.

Таблица 3.8

Купирование приступов головной боли во время беременности

Препараты	М, n=77	ГБН, n=182	ЭГБ, n=247	ХГБ, n=12	ЭМ, n=69	ХМ, n=8	ЭГБН, n=178	ХГБН, n=4
НПВП абс. (%)	5 (6,5%)	6 (3,3%)	10 (4,1%)	1 (8,3%)	4 (5,8)	1 (12,5%)	6 (3,4%)	0
Комбинированные анальгетики абс. (%)	11 (14,5%) P1F=0,020	10 (5,6%)	20 (8,2%)	1 (8,3%)	10 (14,7%)	1 (12,5%)	10 (5,7%)	0
Анальгин абс. (%)	2 (2,6%)	2 (1,1%)	4 (1,6%)	0	2 (2,9%)	0	2 (1,1%)	0
Парацетамол абс. (%)	9 (11,7%)	19 (10,6%)	26 (10,6%)	2 (16,7%)	8 (11,6%)	1 (12,5%)	18 (10,2%)	1 (25,0%)
Дротаверин абс. (%)	7 (9,1%) P1F=0,047	5 (2,8%)	11 (4,5%)	1 (8,3%)	6 (8,7%)	1 (12,5%)	5 (2,8%)	0
Триптаны абс. (%)	1 (1,3%)	0	0	1 (8,3%)	0	1 (12,5%)	0	0

Не принимали анальгетики абс. (%)	45 (58,4%) P1_F=0,002	141 (77,9%)	180 (73,2%)	6 (50,0%)	42 (60,9%)	3 (37,5%)	138 (78,0%)	3 (75,0%)
Немедикаментозные методы абс. (%)	36 (33,8%) P1_F=0,010	35 (19,2%)	57 (23,1%)	4 (33,3%)	23 (33,3%)	3 (37,5%)	34 (19,1%)	1 (25,0%)

Примечание:

1. P1 – значимость различий у пациенток с М относительно женщин с ГБН
2. Значимых различий в группах больных с ЭГБ относительно больных с ХГБ, группах больных с ЭМ относительно больных с ХМ, а также больных с ЭГБН относительно больных с ХГБН не было

Было обнаружено, что в гравидарный период большее число женщин избегали приема обезболивающих препаратов, при этом не принимали медикаменты значимо чаще пациентки с ГБН по сравнению с пациентками с М (77,9% и 58,4% женщин соответственно). Интересно, что наибольшее число пациенток с М использовали комбинированные анальгетики (14,5%), а женщины с ГБН – парацетамол 10,6%. Нужно отметить, что во время беременности возросло общее число женщин, принимавших парацетамол, но также увеличилось число женщин, которые использовали дротаверин (препарат, который не обладает эффективностью при купировании приступа ГБ), причем чаще его использовали женщины с М. О приеме триптанов во время беременности сообщила только одна женщина, страдающая ХМ.

Немедикаментозные методы купирования приступов ГБ использовали значимо чаще пациентки с М (33,8%) по сравнению с больными ГБН (19,2%). Среди нелекарственных методов беременные женщины чаще всего применяли массаж, холодный компресс на голову, сон и расслабление, крепкий чай.

Прием препаратов для профилактики М отметили 5 женщин (6,5%), при этом 2 пациентки использовали препараты магния, а 3 пациентки – актовегин. Из этого следует, что пациентки с М не получали препараты первого и второго выбора для профилактического лечения М (В.В., Осипова и соавт., 2017, Л.Р. Ахмадеева и соавт. 2016, Е.Г. Филатова и соавт., 2020).

Следует отметить, что возникновение приступов ГБ во время беременности вызывает у женщин тревогу и дополнительный дискомфорт, особенно у пациенток с М. Только 35% пациенток с М и 14,3% пациенток с ГБН получили до

беременности консультацию врача по поводу цефалгии (таблица 3.9). При этом пациентки с М по сравнению с беременными, имеющими диагноз ГБН, достоверно чаще отмечали тревогу о причинах ГБ и страх повторения болевого приступа, а также испытывали трудности при лечении. Именно пациентки с М чаще высказывали потребность в консультации невролога по поводу ГБ.

Таблица 3.9

Тревога о причинах головной боли и потребность консультации невролога

Показатели	М, n=77	ГБН, n=182	значимость
Тревога о причинах Гб абс. (%)	31 (40,3%)	25 (13,8%)	P_F =0,000
Страх повторения приступа абс. (%)	30 (39,0%)	26 (14,3%)	P_F =0,000
Получали консультацию по поводу ГБ в течение жизни абс. (%)	27 (35,1%)	26 (14,3%)	P_F =0,000
Трудности при лечении абс. (%)	8 (10,4%)	5 (2,8%)	P_F =0,024
Потребность в консультации невролога абс. (%)	27 (35,1%)	12 (6,6%)	P_F =0,000

Таким образом, было обнаружено, что в гестационный период значительная часть беременных испытывает ГБ. При этом общая распространенность ПГБ в течение жизни у женщин, обследованных в III триместре беременности, составила 70%, а во время беременности - 56%. Также было выявлено, что течение цефалгии у пациенток с М менее благоприятно, чем у пациенток с ГБН, а приступы ГБ во время беременности вызывают у женщин тревогу и дополнительный дискомфорт, особенно при М. Кроме того, многие женщины во время беременности испытывают сложности с подбором препарата для купирования приступов, а также отмечают потребность в консультации невролога.

ГЛАВА 4.

ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ, СВЯЗАННЫЕ С СОХРАНЕНИЕМ И УВЕЛИЧЕНИЕМ ЧАСТОТЫ БОЛЕВЫХ ДНЕЙ У ПАЦИЕНТОК С МИГРЕНЬЮ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

4.1 Характеристика обследованных пациенток

При исследовании распространенности и течения первичных цефалгий у женщин в период беременности было обнаружено, что у многих пациенток ГБ сохраняются, а в некоторых случаях даже учащаются. Это зачастую сопряжено с тревогой относительно повторения приступов и их возможной причины, увеличением лекарственной нагрузки. Также отмечено, что наибольшие проблемы для беременных составляет М, при которой самостоятельный выбор терапии нередко бывает затруднительным, и востребованной является консультация специалиста по ГБ. Полученные данные свидетельствуют о необходимости более детального изучения течения М во время беременности с оценкой тех факторов и механизмов, которые могут быть связаны с сохранением прежней частоты болевых дней или ее нарастанием. Кроме того, известно, что для подобного анализа наибольшую научную ценность представляют когортные исследования в сравнении с ретроспективными (G Sances et al., 2003, С. Lupi et al., 2021).

В связи с этим следующим этапом нашей работы стало когортное исследование. Была сформирована выборка, в которую включены 106 женщин на сроке беременности 9-16 недель, которые наблюдались вплоть до послеродового периода. Среди обследованных пациенток с М 86,4% имели МО, 13,6% - МА, ХМ была диагностирована у 11,4% пациенток, а менструально-ассоциированная М у 8% женщин. В догравидарном периоде у 7,5% женщин (n=6) выполнялись диагностические критерии ЛИГБ, при этом «виновными препаратами» наиболее часто являлись комбинированные анальгетики, реже НПВП. Важно отметить, что диагноз ХМ во время первого осмотра на сроке 9-16 недель беременности,

устанавливался только тем женщинам, у которых характеристики ГБ полностью соответствовали ее диагностическим критериям, в том числе и по продолжительности периода частых болевых дней. В случаях, когда ГБ с частотой 15 и более дней в месяц присутствовала последние 1 или 2 месяца, устанавливался диагноз ЭМ.

Сравнительная клиничко-анамнестическая характеристика больных М в зависимости от вида цефалгии и частоты болевых дней приведена в таблице 4.1.1.

Таблица 4.1.1

Сравнительная клиничко-анамнестическая характеристика больных мигренью в зависимости от наличия ауры и частоты болевых дней

Показатель	М, n=88	Форма М в зависимости от наличия ауры, n=88		Форма М в зависимости от частоты болевых дней, n=88	
		МО, n=76	МА, n=12	ЭМ, n=78	ХМ, n=10
Интенсивность мигренозной головной боли по ВАШ, баллы, Me[P ₅ ;P ₉₅]	8 [6; 10]	8 [6; 10]	8 [7; 10]	8 [6; 10]	8 [5; 10]
Незапланированная беременность абс. (%)	15 (17,0%)	12 (15,8%)	3 (25,0%)	14 (17,9%)	1 (10,0%)
Курение до беременности абс. (%)	18 (20,5%)	17 (22,4%)	1 (8,3%)	16 (20,5%)	2 (20,0%)
Курение во время беременности абс. (%)	8 (9,1%)	8 (10,5)	0	7 (9,0%)	1 (10,0%)
Прием гормональных контрацептивов до беременности абс. (%)	16 (18,2%)	11 (14,5%)	5 (41,7%) P_{1F} = 0,028	14 (17,9%)	2 (20,0%)

Примечание:

1. Здесь и далее в таблицах: относительные величины рассчитаны от каждой группы; P_F - критерий Фишера;
2. P₁ - значимость различий у пациентов с МА относительно группы больных с МО, значимых различий в группах больных с ЭМ относительно больных с ХМ не было

Больные МО в сравнении с пациентками, страдающими МА, не имели значимых различий в интенсивности приступов, а также в курении до и во время беременности, частоте наступления незапланированной беременности.

Женщины с МО в сравнении с женщинами с МА, реже использовали гормональные контрацептивы до беременности.

У наибольшего числа пациенток с М (59,1%) на момент первого визита ГБ отмечалась несколько дней в месяц (МО – 60,5%, МА – 50%), частые ГБ наблюдались в 22,7% случаев (МО – 22,4%, МА – 25%), а редкие ГБ отмечали

18,2 % женщин с М (МО – 17,1%, МА - 25%). Сводная информация о частоте дней с ГБ у пациенток с М представлена в таблице 4.1.2.

Таблица 4.1.2

Частота болевых дней у беременных женщин с мигренью

Частота	М, n = 88	МО, n=76	МА, n=12
Очень редко (1 день в месяц и <) абс. (%)	16 (18,2%)	13 (17,1%)	3 (25,0%)
Несколько раз в месяц (От 2 До 15 дней в мес) абс. (%)	52 (59,1%)	37 (60,5%)	6 (50,0%)
Часто (Более 15 дней в месяц) абс. (%)	20 (22,7%)	17 (22,4%)	3 (25,0%)

Примечание: Указывалось среднее число болевых дней в месяц за последние 3 месяца, оценка проводилась на сроке 9-16 недель беременности

Уровень дезадаптации больных М в зависимости от формы М и частоты болевых дней представлен в таблице 4.1.3.

Таблица 4.1.3

Уровень дезадаптации больных мигренью на сроке беременности 9-16 недель в зависимости от формы мигрени и частоты болевых дней

Показатель	М, n=88	Форма М в зависимости от наличия ауры, n=88		Форма М в зависимости от частоты болевых дней, n=88	
		МО, n=76	МА, n=12	ЭМ, n=78	ХМ, n=10
Социально-бытовая дезадаптация (балл MIDAS) Me[P ₅ ;P ₉₅]	24 [0; 90]	25 [0; 90]	16 [0; 66,4]	20 [0; 90]	38 [11; 90] P_{2Mw}=0,020
Влияние ГБ на повседневную активность (балл HIT-6) Me[P ₅ ;P ₉₅]	57 [42; 68]	58 [43; 67,]	54 [21; 70]	55 [40; 67]	61 [52; 69] P_{2Mw}=0,013

Примечание: P_{Mw}. критерий Манна —Уитни; P₂ - значимость различий между показателями в группах больных ХМ относительно больных ЭМ; значимых различий в группах больных с МО относительно больных с МА не было

Уровень дезадаптации пациенток с МО и МА оказался сопоставимым, а женщины, страдающие ХМ, по сравнению с эпизодической имели достоверно более выраженное влияние ГБ на повседневную активность, что обусловлено прежде всего большим количеством болевых дней в месяц.

Тревогу о причинах ГБ высказывали 68,2% женщин с М (n=60), страх повторения приступа – 81,8% женщин (n=72), а потребность в консультации

цефалголога - 89,9% женщин (n=79). Следует отметить, что до беременности консультацию специалиста по поводу ГБ получили 35,2% женщин (n=31).

Важным аспектом настоящей работы являлась динамическая оценка течения М во время беременности и в послеродовом периоде. Изучалось изменение характеристик ГБ в I триместре в сравнении с догравидарным периодом, затем оценивалась частота болевых дней во II-III триместрах относительно таковой в I триместре, далее сопоставлялась частота дней с ГБ в послеродовом периоде с той, которая была зафиксирована во II-III триместрах беременности. При этом многие женщины не могли указать точное количество болевых дней в послеродовом периоде и изменение частоты определялось по субъективной оценке пациенток.

В I триместре беременности у половины женщин с М отмечалось увеличение частоты дней с ГБ, реже пациентки отмечали сохранение прежней частоты ГБ (28,4%), в 19,3% случаев частота болевых дней снизилась (таблица 4.1.4). При этом у 2 пациенток (2,3%) М возникла впервые в I триместре беременности.

Таблица 4.1.4

Изменение частоты болевых дней у пациенток с мигренью в I триместре беременности

Изменение частоты ГБ	М, n=88	ЭМ, n=78	ХМ, n = 10	МО, n = 76	МА, n=12
Снизилась абс. (%)	17 (19,3%)	14 (17,9%)	3 (30,0%)	15 (19,7%)	2 (16,7%)
Не изменились абс. (%)	25 (28,4%)	19 (24,4%)	6 (60,0%) P_{2F} = 0,028	21 (27,6%)	4 (33,3%)
Увеличилась абс. (%)	44 (50,0%)	43(55,1%)	1 (10,0%) P_{2F} = 0,007	39 (51,3%)	5 (41,7%)
ГБ появилась впервые абс. (%)	2 (2,3%)	2 (2,6%)	0	1 (1,3%)	1 (8,3%)
Количество дней с М в месяц Me[P ₅ ;P ₉₅]	7 [1; 15]	7 [1; 13]	9 [6; 15]	7 [1; 15]	5 [1; 12]
Количество дней с ГБ в месяц Me[P ₅ ;P ₉₅]	8 [1; 27]	7 [1; 25]	16 [7; 30]	8 [1; 28]	6 [1; 20]

Примечание: P₂ - значимость различий между показателями в группах больных ХМ относительно больных ЭМ; значимых различий в группах больных с МО относительно больных с МА не было.

Как представлено в таблице 4.1.4, при ХМ достоверно чаще, чем при эпизодической наблюдалось сохранение прежней частоты ГБ (60% и 24,4%

случаев соответственно), тогда как увеличение дней с ГБ напротив наблюдалось у большего числа пациенток с ЭМ (55,1%), в сравнении с хронической (10%). Не было значимых различий в изменении частоты болевых дней при МО и МА, хотя при МО несколько чаще отмечалось увеличение количества болевых дней.

При оценке изменения интенсивности приступов ГБ в I триместре беременности, оказалось, что интенсивность М снизилась у 14% пациенток, не изменилась у 40,7% пациенток, выросла у 45,5% пациенток (Таблица 4.1.5). При этом в случаях, когда ГБ возникла впервые во время беременности (n=2), изменение интенсивности не оценивалось.

Таблица 4.1.5

Изменение интенсивности головной боли у пациенток с мигренью в I триместре беременности Убрать?

Изменение интенсивности	М, n= 86	ЭМ, n= 76	ХМ, n=10	МО, n=75	МА, n=11
Снизилась абс. (%)	12 (14,0%)	11 (14,5%)	1 (10,0%)	9 (12,0%)	3 (27,3%)
Не изменилась абс. (%)	35(40,7%)	27 (35,5%)	8 (80,0%) P_{2F} =0,01	31 (41,3%)	4 (36,4%)
Увеличилась абс. (%)	39 (45,3%)	38 (50,0%)	1 (10,0%) P_{2F} =0,016	35 (46,7%)	4 (36,4%)
Интенсивность ГБ по ВАШ на момент 1 визита, баллы, Me[P ₅ ;P ₉₅]	8 [6; 10]	8 [6; 10]	8 [7; 10]	8 [6; 10]	8 [5; 10]

У пациенток с ХМ по сравнению с женщинами, имевшими ЭМ достоверно чаще наблюдалось сохранение прежней интенсивности ГБ (80% и 35,5% соответственно), а вот нарастание интенсивности приступов напротив чаще отмечали женщины с ЭМ, чем с хронической (50% и 10% соответственно). Интересно, что при МА чаще, чем при МО наблюдалось снижение интенсивности приступов, а увеличение интенсивности – наоборот реже, хотя эти различия не были значимыми.

Во II-III триместрах беременности большинство женщин исследуемой группы отметили либо уменьшение количества болевых дней (37,5%), либо

полную ремиссию (36,6%). При этом у 18,8% женщин с М частота дней с ГБ не изменилась, а у 7,5% женщин – выросла (таблица 4.1.6).

Таблица 4.1.6

Изменение частоты болевых дней у пациенток с мигренью во II-III триместрах беременности

Изменение частоты	М, n=80	ЭМ, n=71	ХМ, n=9	МО, n=70	МА, n=10
Снизилась абс. (%)	30 (37,5%)	26 (36,6%)	4 (44,4%)	24(34,3%)	6 (60,0%)
Не изменились абс. (%)	15 (18,8%)	13 (18,3%)	2 (22,2%)	14 (20,0%)	1 (10,0%)
Увеличилась абс. (%)	6 (7,5%)	4 (5,6%)	2 (22,2%)	6 (8,6%)	0
ГБ отсутствовала абс. (%)	29 (36,3%)	28 (39,4%)	1 (11,1%)	26 (37,1%)	3 (30,0%)
Количество дней с М в месяц Me[P ₅ ;P ₉₅]	2 [0; 15]	2 [0; 12]	7 [0; 15]	2 [0; 15]	3 [0; 6]
Количество дней с ГБ в месяц Me[P ₅ ;P ₉₅]	2 [0; 24]	2 [0; 15]	7 [0; 24]	2 [0; 26]	3 [0; 11]

Примечание: значимых различий в группах больных с МО относительно больных с МА, а также в группах больных с ХМ относительно больных с ЭМ не было.

Из таблицы 4.1.6 следует, что полная ремиссия наблюдалась чаще в группе пациенток с ЭМ по сравнению с хронической, а учащение ГБ, напротив, пациентки с ЭМ отмечали реже. При этом при МА уменьшение количества болевых дней наблюдалось в большем числе случаев, чем при МО (60% и 44,4% случаев соответственно). Увеличение частоты дней с ГБ не отметила ни одна пациентка с МА.

В послеродовом периоде 20% пациенток (n=16) отметили уменьшение количества болевых дней относительно III триместра, 30% пациенток (n=24) отметили учащение ГБ, 13,8% женщин (n=11) сообщили о сохранении прежней частоты ГБ, и у 36,3% опрошенных (n=29) голова после родов не болела (таблица 4.1.7).

Таблица 4.1.7

Изменение частоты болевых дней у пациенток с мигренью после родов

Изменение частоты	М, n=80	ЭМ, n=71	ХМ, n=9	МО, n=70	МА, n=10
Снизилась абс. (%)	16 (20,0%)	15 (21,1%)	1 (11,1%)	14 (20,0%)	2 (20,0%)
Не изменились абс.(%)	11 (13,8%)	8 (11,3%)	3 (33,3%)	11 (15,7%)	0
Увеличилась абс. (%)	24(30,0%)	21(29,6%)	3 (33,3%)	20 (28,6%)	4 (40,0%)
ГБ отсутствовала абс. (%)	29 (36,3%)	27 (38,0%)	2 (22,2%)	25 (35,7%)	4 (40,0%)

Примечание: значимых различий в группах больных с МО относительно больных с МА, а также в группах больных с ХМ относительно больных с ЭМ не было.

Как видно из таблицы 4.1.7, у пациенток с ЭМ чаще наблюдалась положительная динамика – ГБ либо не было совсем, либо частота болевых дней снижалась, тогда как при ХМ частота ГБ либо не изменялась, либо увеличивалась. При этом значимых различий в изменении частоты болевых дней при МО и МА не было, хотя несколько чаще увеличение частоты болевых дней после родов наблюдалось при МА. Изменение частоты ГБ после родов в зависимости от типа вскармливания представлено в таблице 4.1.8

Таблица 4.1.8

Изменение частоты болевых дней у пациенток с мигренью в послеродовом периоде в зависимости от наличия лактации.

Изменение частоты	М лактация, n=73	М без лактации, n=7
Снизилась абс. (%)	17 (23,3%)	1 (14,3%)
Увеличилась абс. (%)	22 (30,1,5%)	2 (28,6%)
Не изменилась абс. (%)	10 (13,7%)	1 (14,3%)
ГБ отсутствовала абс. (%)	26 (35,6%)	3 (42,9%)

Примечание: значимых различий в группах больных с М и лактацией относительно больных с М без лактации после родов не было

Из таблицы 4.1.8 мы видим, что значимых различий в частоте ГБ у женщин с М в зависимости от лактации не было, хотя несколько чаще уменьшение количества болевых дней отмечали пациентки, кормившие грудью.

Обобщенные данные об изменении частоты ГБ во время беременности и после родов представлены на рисунке 4.1.

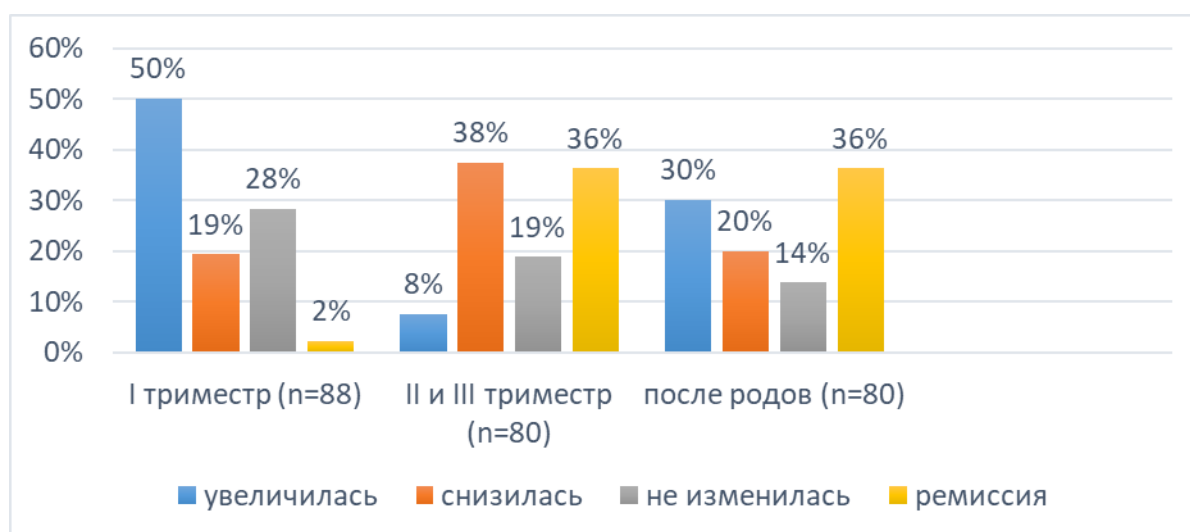


Рисунок 4.1 - Изменение частоты ГБ у пациенток с М во время беременности и после родов

Изменение частоты болевых дней в месяц в течение беременности и раннем послеродовом периоде в зависимости от исходной частоты ГБ представлено в таблице 4.1.9.

Таблица 4.1.9

Изменение частоты болевых дней в месяц в течение беременности и раннем послеродовом периоде у пациенток с мигренью в зависимости от их исходной частоты головной боли

Исходная частота болевых дней в месяц	Головная боль стала чаще	Головная боль с прежней частотой	Головная боль стала реже	Головная боль отсутствовала
I триместр				
1 и менее n=16, абс. (%)	7 (43,8%)	6 (37,5%)	3 (18,8%)	0
2-14 дней в месяц n=52 абс. (%)	27 (51,9%)	14 (26,9%)	11 (21,2%)	0
15 и более n=20 абс. (%)	10 (50,0%)	6 (30,0%)	4 (20,0%)	0
II-III триместры				
1 и менее n=14 абс. (%)	1 (7,1%)	3 (21,4%)	5 (35,7%)	5 (35,7%)
2-14 дней в месяц n=50 абс. (%)	3 (6,0%)	8 (16,0%)	18 (36,0%)	21 (42,0%)
15 и более n=16 абс. (%)	2 (12,5%)	3 (18,8%)	7 (43,8%)	4 (25,0%)
После родов				
1 и менее n=14 абс. (%)	5 (35,7%)	2 (14,3%)	3 (21,4%)	4 (28,6%)
2-14 дней в месяц n=50 абс. (%)	14 (28,0%)	7 (14,0%)	10 (20,0%)	19 (38,0%)
15 и более n=16 абс. (%)	5 (31,3%)	2 (12,5%)	3 (18,8%)	6 (37,5%)

Нужно отметить, что различий в изменении частоты дней с ГБ во время беременности и после родов в зависимости от исходной частоты до беременности не было, при этом была выявлена тенденция к учащению ГБ в I триместре, с последующим ее снижением во II-III триместрах и после родов

Среди обследованных женщин в I триместре тошнота чаще отсутствовала у беременных из группы контроля (38,9%) по сравнению с беременными, которым был выставлен диагноз М (23,9%). При этом наблюдалась тенденция к более частому наличию тошноты у пациенток с ХМ, по сравнению с ЭМ (таблица 4.1.10).

Таблица 4.1.10

Наличие тошноты в I триместре беременности

Наличие тошноты	М, n=88	ЭМ, n=78	ХМ, n=10	Контроль, n=18
Нет тошноты, n =28 абс. (%)	21(23,9%)	19 (24,4%)	2 (20,0%)	7 (38,9%)
Есть тошнота, n=78 абс. (%)	67 (76,1%)	59 (75,6 %)	8 (80,0%)	11 (61,1%)

Примечание: значимых различий в группах больных с М относительно группы контроля, больных с ЭМ относительно больных с ХМ не было

Выраженность тошноты I триместра беременности у пациенток с М в зависимости от вида М и у пациенток из группы контроля представлена в таблице 4.1.11.

Таблица 4.1.11

Выраженность тошноты в I триместре беременности

Выраженность тошноты	М, n = 67	ЭМ, n= 59	ХМ, n= 8	МО, n=59	МА, n=8	Контроль, n =11
Слабая тошнота (1 балл) n =12 абс. (%)	7 (10,4%) P1_F =0,01	6 (10,2%)	1 (12,5%)	7 (11,9%)	0	5 (45,5%)
Умеренная (2 балла) n=34 абс. (%)	30 (44,8%)	29 (49,2%)	1 (12,5%)	27 (45,98%)	3 (37,5%)	4 (36,4%)
Выраженная (3 балла) n=25 абс. (%)	23 (34,3%)	18 (30,5%)	5 (62,5%)	20 (33,9%)	3 (37,5%)	2 (25%)
Очень выраженная (4 балла) n=21 абс. (%)	7 (10,4%)	6 (10,2%)	1 (12,5%)	5 (8,5%)	2 (18,2%)	0
Тошнота 2 и более баллов	60 (89,6%) P1_F =0,01	53 (89,8%)	7 (87,5%)	52 (88,1%)	8 (100%)	6 (54,5%)
Тошнота (балл) Me[P ₅ ;P ₉₅]	2 [1; 4] P1_{MW}=0,011	2 [1; 4]	2 [1; 4]	2 [1; 4]	3 [2; 4]	2 [1; 3]

Примечание:

1. выраженность тошноты определялась по вербальной аналоговой шкале, согласно которой 0 соответствовал отсутствию тошноты, 1 балл - легкой; 2 - умеренной; 3 - сильной; 4-очень сильной
2. P1 - значимость различий у пациентов с М относительно группы контроля;
3. Значимых различий в группах больных с ЭМ относительно больных с ХМ, а также больных с МО относительно больных с МА не было

Нужно отметить, что слабая тошнота I триместра достоверно была более характерна для беременных из группы контроля (45,5%), чем для женщин с М (10,4%). Тогда как наличие тошноты в межприступном периоде, оцениваемой по вербальной аналоговой шкале в 2 и более баллов, значимо чаще встречалась у пациенток с М по сравнению с контрольной группой. При сравнении пациенток с эпизодической и ХМ выявлено, что для ЭМ была более характерна умеренная тошнота, а выраженная и очень выраженная тошнота чаще встречалась при ХМ, хотя это различие не было значимым. При МА ни одна пациентка не отметила слабой тошноты, тогда как очень выраженная тошнота была у большего числа пациенток по сравнению с МО, а вот в группе контроля очень выраженной тошноты не было ни у одной женщины.

Сравнительная представленность сопутствующих заболеваний и осложнений беременности больных М в зависимости от вида цефалгии и частоты болевых дней отражена в таблице 4.1.12.

Таблица 4.1.12

Сопутствующие заболевания и осложнения беременности больных мигренью в зависимости от наличия ауры и частоты болевых дней

Показатель	М n=88	МО n=76	МА n=12	ЭМ n=78	ХМ n=10
Заболевания желудочно-кишечного тракта абс. (%)	38 (43,2%)	34 (44,7%)	4 (33,3%)	35 (44,9%)	3 (30,0%)
Заболевания щитовидной железы абс. (%)	15 (17,0%)	13 (17,1%)	2 (16,7%)	14 (17,9%)	1 (10,0%)
Бронхиальная астма абс. (%)	2 (3,4%)	2 (2,6%)	1 (8,3%)	3 (3,8%)	0
Гипертоническая болезнь абс.(%)	12 (13,6%)	11 (14,5%)	1 (8,3%)	11 (14,1%)	1 (10,0%)
Ожирение абс. (%)	7 (8,0%)	7 (9,2%)	0	6 (7,7%)	1 (10,0%)
Избыточный вес абс. (%)	18 (20,5%)	14 (18,4%)	4 (33,3%)	17 (21,8%)	1 (10,0%)
Дефицит веса абс. (%)	5 (5,7%)	5 (6,6%)	0	3 (3,8%)	2 (20,0%)
Воспалительные гинекологические заболевания абс. (%)	24 (27,3%)	22 (28,9%)	2 (16,7%)	22 (28,2%)	2 (20,0%)
Преэклампсия абс. (%)	8 (9,1%)	7 (9,2%)	1 (8,3%)	8 (10,3%)	0
Преждевременные роды абс. (%)	3 (3,4%)	3 (3,9%)	0	3 (3,8%)	0
Гестационный сахарный диабет абс. (%)	12 (13,6%)	11(14,5%)	1 (8,3%)	11 (14,1%)	1 (10,0%)

Примечание: Значимых различий в группах больных с ЭМ относительно больных с ХМ, а также больных с МО относительно больных с МА не было

Из таблицы 4.1.12 видно, что у пациенток с М наиболее часто встречались заболевания желудочно-кишечного тракта (43,2%) и воспалительные гинекологические заболевания (27,3%). При этом не было значимых различий в представленности коморбидных состояний и осложнений беременности при сравнении МО и МА, хронической и ЭМ. Однако в исследованной группе при МА по сравнению с МО в большем числе случаев была диагностирована бронхиальная астма (8,3% и 2,6% случаев соответственно), а при ХМ по сравнению с эпизодической пациентки чаще имели дефицит веса (20% и 3,8% случаев соответственно).

Психологические характеристики обследованных пациенток отражены в таблице 4.1.13

Психологические характеристики больных мигренью в зависимости от формы мигрени и частоты болевых дней

Показатель	М, n=88	Форма М в зависимости от наличия ауры, n=88		Форма М в зависимости от частоты болевых дней, n=88		Контроль n=18
		МО, n=76	МА, n=12	ЭМ, n=78	ХМ, n=10	
Шкала тревоги Бека (баллы) Me[P ₅ ;P ₉₅]	9 [1; 23] P₁MW=0,000	9 [1; 22]	12 [0; 26]	9 [1; 22] P₂MW=0,028	14 [8; 24]	4 [0; 12]
Шкала депрессии Бека (баллы) Me[P ₅ ;P ₉₅]	9 [3; 21] P₁MW=0,000	8 [3; 22]	10 [5; 16]	8 [3; 18] P₂MW=0,025	14 [5; 27]	4 [0; 10]
Шкала психологического стресса PSM-25 (баллы) Me[P ₅ ;P ₉₅]	76[37; 116] P₁MW=0,001	75[37;116]	86 [37;101]	76[37; 116]	89[49; 111]	52[25;95]

Примечание: P₁ - значимость различий между показателями в группе женщин с М относительно группы контроля; P₂ - значимость различий между показателями в группе женщин с ЭМ относительно группы с ХМ. Значимых различий в группах больных с МО относительно больных с МА не было

В целом больные М характеризовались средним уровнем тревожности и легким уровнем депрессии либо отсутствием депрессии. Медиана уровня восприятия событий как стрессовых соответствовала состоянию психологической адаптации к эмоциональным нагрузкам. У пациенток с М в сравнении с группой контроля, отмечались значимо более высокие уровни тревоги, депрессии и восприятия жизненных событий как стрессовых.

Не было обнаружено существенных различий в психологических и личностных характеристиках пациентов с МО и МА. При этом профиль больных ХМ характеризовался существенным нарастанием тревоги и депрессии, большим уровнем восприятий тяжелых жизненных событий как стрессовых.

Таким образом, мы обнаружили, что значительная часть женщин с М во время беременности отметила сохранение прежней частоты, либо увеличение частоты дней с ГБ, в том числе во II-III триместрах. В этой связи большой интерес представило изучение возможных причин подобного неблагоприятного течения М в этот период.

4.2 Факторы, влияющие на изменение частоты болевых дней у пациенток с мигренью во II-III триместрах беременности

Известно, что М, являясь по своей природе хроническим заболеванием, на протяжении жизни имеет значительное колебание в выраженности своих проявлений. Частота ГБ и тяжесть приступов может изменяться под действием различных факторов. Многие исследователи обращали внимание на значительное улучшение течения М в период беременности, особенно в II-III триместрах, считая эту черту типичной для данной ПГБ и пригодной для использования в качестве дополнительного диагностического маркера в затруднительных случаях дифференциальной диагностики с ГБН (В.В. Осипова, 2014). Однако наше исследование показало, что у ряда беременных женщин наблюдается сохранение прежней частоты болевых дней, а в некоторых случаях даже ее увеличение. Это наблюдение диктует необходимость изучения факторов, влияющих на изменение частоты дней с ГБ во II-III триместрах беременности. Для решения этой задачи обследованные женщины были разделены на 3 группы:

I группа (неблагоприятное течение) – пациентки с М, у которых во II и III триместрах беременности частота дней с ГБ увеличилась или не изменилась;

II группа (благоприятное течение) – пациентки с М, у которых во II и III триместрах беременности частота дней с ГБ снизилась;

III группа (группа контроля) – беременные без ГБ или с редкими немигренозными ГБ с частотой 1 и менее день в месяц.

Нужно отметить, что ориентир для оценки течения М определить сложно, учитывая физиологические флуктуации заболевания и особенности самооценки заболевания пациентами. В нашем исследовании в качестве основного параметра для изучения трансформации М во время беременности была принята частота ГБ, поскольку она менее подвержена ошибкам для понимания, при этом интенсивность и продолжительность приступов могут быть более привязаны к субъективной оценке пациентки и эмоциональному состоянию. В имеющихся

работах, изучающих течение ГБ во время беременности, авторы чаще всего также прибегали к частоте ГБ, как основному критерию (G. Sances, 2003).

Характеристика исследуемых групп представлена в таблице 4.2.1.

Таблица 4.2.1

Характеристика исследуемых групп

Показатели	I группа (неблагоприятное течение М), n=21	II группа (благоприятное течение М), n=59	Значимость
ЭМ абс. (%)	17 (81,0%)	54 (91,5%)	$P_F = 0,232$
ХМ абс. (%)	4 (19,0%)	5 (8,5%)	$P_F = 0,232$
МО абс. (%)	20 (95,2%)	50 (84,7%)	$P_F = 0,278$
МА абс. (%)	1 (4,8%)	9 (15,3%)	$P_F = 0,278$
Менструально- ассоциированная М абс. (%)	2 (9,5%)	5 (8,5%)	$P_F = 1,0$
ЛИГБ в анамнезе до беременности абс. (%)	3 (14,3%)	3(5,1%)	$P_F = 0,182$
Интенсивность ГБ, медиана $Me[P_5;P_{95}]$	8 [5; 10]	8 [6; 10]	$P_{MW} = 0,788$
MIDAS при первом визите $Me[P_5;P_{95}]$	25 [5; 90]	21 [0; 90]	$P_{MW} = 0,149$
НПТ-6 при первом визите $Me[P_5;P_{95}]$	57 [41; 69]	56 [36; 65]	$P_{MW} = 0,439$
Количество дней с М в месяц при первом визите $Me[P_5;P_{95}]$	8 [1; 15]	7 [1; 12]	$P_{MW} = 0,129$
Количество дней ГБ в месяц при первом визите $Me[P_5;P_{95}]$	9 [1; 28]	7 [1; 25]	$P_{MW} = 0,323$
Количество дней с М в месяц при втором визите $Me[P_5;P_{95}]$	8 [1; 16]	1 [0; 6]	$P_{MW} = 0,000$
Количество дней с ГБ в месяц при втором визите $Me[P_5;P_{95}]$	10 [1; 30]	1 [0; 10]	$P_{MW} = 0,000$

Примечание: Относительные величины рассчитаны от каждой группы. Определение интенсивности ГБ по ВАШ, оценка по шкалам НПТ и MIDAS выполнялись при первом визите на 9-16 неделе беременности; ЛИГБ определялась по частоте приема препаратов для купирования приступов М до беременности

Значимых различий в частоте встречаемости ЭМ и ХМ, МО и МА, менструально-ассоциированной М среди пациенток I и II группы не было, хотя ХМ встречалась чаще у пациенток, отмечавших отсутствие положительной динамики по частоте ГБ, а МА чаще наблюдалась у женщин, с благоприятным течением М. ЛИГБ определялась чаще у женщин I группы по сравнению со II группой, хотя различия не были значимыми.

Группы были сопоставимы по интенсивности приступов ГБ, не было достоверных различий в баллах по шкалам MIDAS и HIT на момент осмотра на сроке 12-16 недель беременности.

Особенности течения беременности у пациенток в исследуемых группах и в группе контроля отображены в таблице 4.2.2

Таблица 4.2.2

Особенности беременности у женщин с различным течением мигрени во II и III триместрах беременности

Показатели	I группа (неблагоприятное течение М) n=21	II группа (благоприятное течение М) n=59	Контроль, n=18
Беременность не запланирована абс. (%)	1 (4,8%)	14 (23,7%)	1 (5,6%)
Курение до беременности абс. (%)	5 (23,8%)	12 (20,3%)	3 (16,7%)
Первая беременность	7 (33,3%)	23 (39%)	11 (61,1%)
Прием гормональных контрацептивов абс. (%)	3 (14,3%)	10 (16,9%)	2 (11,1%)
Токсикоз I триместра абс. (%)	4 (36,4%)	8 (25,0%)	2 (14,3%)
Угроза прерывания беременности I триместра абс. (%)	3 (27,3%)	8 (25,0%)	4 (28,6%)
Преэклампсия абс. (%)	5 (23,8%) P_{1F} = 0,026	3 (5,1%)	1 (5,6%)
Преждевременные роды абс. (%)	1 (4,8%)	2 (3,4%)	2 (11,1%)
Экстракорпоральное оплодотворение абс. (%)	2 (9,5%)	1 (1,7%)	0
Гестационный сахарный диабет абс. (%)	3 (14,3%)	7 (11,9%)	7 (38,9%)
Сохранение прежней или увеличение частоты ГБ в I триместре абс. (%)	17 (81,0%)	45 (76,3%)	-
Уменьшение частоты ГБ в I триместре абс. (%)	4(19,0%)	14 (23,7%)	-

Примечание: P1 – достоверность различий между показателями в I и II группах; P2 – достоверность различий показателей в группе I с показателями в контрольной группе; P3 – достоверность различий в группе II с показателями в контрольной группе

Важно отметить, что преэклампсия достоверно чаще возникла у женщин I группы (23,8%) по сравнению со II группой (5,1%), при этом тяжелой преэклампсии и эклампсии не было диагностировано ни у одной пациентки. Не было значимых различий по представленности других вариантов патологии беременности между исследуемыми группами. Однако наблюдалась тенденция к

более частой встречаемости токсикоза I первого триместра беременности у женщин, отмечавших неблагоприятное течение М (36,4%) в сравнении с женщинами, у которых течение М было благоприятным (25%), и с группой контроля (14,3%). Ни одной беременной с тяжелым токсикозом в исследование включено не было, что связано, вероятно, с отбором пациенток на амбулаторном приеме. Не удалось обнаружить взаимосвязь между изменением частоты дней с ГБ в I триместре и во II-III триместрах, а также с паритетом.

Не прослеживалось значимых различий по наличию сопутствующих заболеваний у пациенток, которые отметили нарастание либо сохранение прежней частоты ГБ во II-III триместрах беременности по сравнению с беременными, сообщавшими об уменьшении количества болевых дней (таблица 4.2.3). Исключением оказался избыточный вес, который достоверно чаще встречался у женщин из I группы (33,3%) по сравнению с женщинами из II группы (11,9%).

Таблица 4.2.3

Сопутствующие заболевания у женщин с различным течением мигрени во II и III триместрах беременности

Показатели	I группа (неблагоприятное течение М) n=21	II группа (благоприятное течение М) n=59	Значимость
Заболевания желудочно-кишечного тракта абс. (%)	8 (38,1%)	26 (44,1%)	$P_F = 0,798$
Заболевания щитовидной железы абс. (%)	3 (14,3%)	11 (18,6%)	$P_F = 0,751$
Бронхиальная астма абс. (%)	0	3 (3,8%)	$P_F = 0,563$
Гипертоническая болезнь абс. (%)	2 (9,5%)	10 (16,9%)	$P_F = 0,502$
Ожирение абс. (%)	1 (4,8%)	5 (8,5%)	$P_F = 1,0$
Избыточный вес абс. (%)	7 (33,3%)	7 (11,9%)	$P_F = 0,042$
Дефицит веса абс. (%)	2 (9,5%)	3 (5,1%)	$P_F = 0,602$
Воспалительные гинекологические заболевания абс. (%)	3 (14,3%)	17 (28,8%)	$P_F = 0,247$

Примечание: Здесь и в таблицах 4.2.4, 4.2.5: P_F - критерий Фишера;

Были проанализированы особенности выбора препаратов для купирования приступов ГБ женщинами с М из I и II группы до беременности, во время

беременности и после родов (таблица 4.2.4), а также частота приема лекарственных препаратов (таблица 4.2.5).

Мы обнаружили, что значительному числу женщин во время беременности требовался прием препаратов для купирования приступов М (45,5%), в том числе частый прием препаратов отметили 12,5% женщин. Значимых различий между группами не было. При этом до беременности не принимали анальгетики во время приступа 9,5% женщин из I группы и 8,5% женщин из II группы, во время беременности – 66,7% женщин из I группы и 52,5% женщин из II группы, а после родов – 66,7% женщин из I группы и 71,2% женщин из II группы (таблица 4.2.4). Интересно, что до беременности женщины из I группы по сравнению с женщинами из II группы чаще прибегали к использованию комбинированных анальгетиков (52,4% и 45,8% соответственно), а НПВП принимали реже (33,3% и 50,8% соответственно), парацетамол использовали 9,5% и 11,9% пациенток соответственно, триптаны принимала только одна пациентка из I группы. Во время беременности большинство женщин применяли для купирования приступов парацетамол (23,8% из I группы и 28,8% из II группы), при этом ни одна из женщин, имевших неблагоприятное течение М, не принимала во время беременности НПВП и комбинированные анальгетики. Также мы оценили количество женщин, которые до беременности принимали препараты для купирования приступа М, а во время беременности полностью отказались от использования анальгетиков. Оказалось, что таких женщин было больше в группе неблагоприятного течения М 12 (57,1%) по сравнению со II группой 27 (45,8%). После родов наиболее часто используемыми препаратами у женщин из I группы были парацетамол (14,3%) и НПВП (14,3%), а женщины из II группы чаще всего принимали парацетамол в 18,6% случаев, НПВП – в 8,5% случаев. Ни одна из женщин в послеродовом периоде не принимала дротаверин. Важно отметить, что данные, касающиеся приема препаратов для купирования приступов, отличаются от результатов, полученных в первом разделе работы при проведении интервью в III триместре беременности. Вероятно, это обусловлено консультацией на первом визите, при которой пациентка получала подробные рекомендации по контролю

за заболеванием и купированию приступов. Далее она имела возможность задать вопросы на телефонном визите.

Таблица 4.2.4

Купирование приступов головной боли до беременности, во время беременности и после родов

Препараты	I группа (неблагоприятное течение М) n=21	II группа (благоприятное течение М) n=59	Значимость
До беременности			
НПВП абс. (%)	7 (33,3%)	30 (50,8%)	$P_F = 0,207$
Комбинированные анальгетики абс. (%)	11 (52,4%)	27 (45,8%)	$P_F = 0,621$
Анальгин абс. (%)	1 (4,8%)	4 (6,8%)	$P_F = 1,0$
Парацетамол абс. (%)	2 (9,5%)	7 (11,9%)	$P_F = 1,0$
Дротаверин абс. (%)	0	0	-
Триптаны абс. (%)	1 (4,8%)	0	$P_F = 0,262$
Не принимали анальгетики абс. (%)	2 (9,5%)	5 (8,5%)	$P_F = 1,0$
Во время беременности			
НПВП абс. (%)	0	1 (1,7%)	$P_F = 1,0$
Комбинированные анальгетики абс. (%)	0	8 (13,6%)	$P_F = 0,103$
Анальгин абс. (%)	0	0	-
Парацетамол абс. (%)	5 (23,8%)	17 (28,8%)	$P_F = 0,780$
Дротаверин абс. (%)	2 (9,5%)	4 (6,8%)	$P_F = 0,650$
Триптаны абс. (%)	0	0	
Не принимали анальгетики абс. (%)	14 (66,7%)	31 (52,5%)	$P_F = 0,313$
Отказ от анальгетиков по время беременности	12 (57,1%)	27 (45,8%)	$P_F = 0,45$
После родов			
НПВП абс. (%)	3 (14,3%)	5 (8,5%)	$P_F = 0,426$
Комбинированные анальгетики абс. (%)	0	1 (4,8%)	$P_F = 0,262$
Анальгин абс. (%)	0	1 (1,7%)	$P_F = 1,0$
Парацетамол абс. (%)	3 (14,3%)	11 (18,6%)	$P_F = 0,751$
Дротаверин абс. (%)	0	0	-
Триптаны абс. (%)	0	1 (1,7%)	$P_F = 1,0$
Не принимали абс. (%)	14 (66,7%)	42 (71,2%)	$P_F = 0,772$

Примечание: отказ от анальгетиков во время беременности определялся, если до беременности женщина использовала препараты для купирования приступа М, а во время беременности прекратила

При этом у большей части женщин дети были на грудном вскармливании (91,3%), среди женщин I группы кормили грудью 95,2% пациенток, а из II группы - 95,2% пациенток. Единственная женщина, принимавшая после родов анальгин, поддерживала лактацию, а женщины, использовавшие триптаны (n=1) и комбинированные анальгетики (n=1), не кормили грудью.

Сравнительная характеристика частоты приема препаратов для купирования приступов представлена в таблице 4.2.5. После родов все пациентки отметили, что принимают препараты редко.

Таблица 4.2.5

Частота приема препаратов для купирования головной боли до и во время беременности

Показатели	I группа (неблагоприятное течение М) n=21	II группа (благоприятное течение М) n=59	Значимость
До беременности			
1 раз в месяц и реже абс. (%)	4 (19,1%)	24 (40,7%)	$P_F = 0,11$
2-14 дней в месяц абс. (%)	12 (57,1%)	25 (42,4%)	$P_F = 0,311$
15 дней в месяц и более абс. (%)	3 (14,3%)	6 (10,2%)	$P_F = 0,691$
Во время беременности			
1 раз в месяц и реже абс. (%)	5 (23,8%)	13 (22,0%)	$P_F = 1,0$
2-14 дней в месяц абс. абс. (%)	2 (9,5%)	11 (18,6%)	$P_F = 0,496$
15 дней в месяц и более абс. (%)	0	4 (6,8%)	$P_F = 0,568$

Как видно из таблицы 4.2.5, до беременности наибольшее число пациенток из I группы принимали препараты для купирования приступа М несколько раз в месяц (57,2%), редко принимали препараты 19,1% женщин, часто – 14,3% женщин, а пациентки из II группы редко использовали препараты - в 40,7% случаев, несколько раз в месяц - в 42,4% случаев, частый прием анальгетиков отметили 10,2% женщин. Во время беременности большая часть женщин сообщила о редком приеме обезболивающих препаратов (пациентки из I группы – 23,8%, из II группы -22%), несколько раз в месяц использовали анальгетики 9,5% пациенток из I группы и 18,6% пациенток из II группы, а часто – 6,8% беременных из II группы. Ни одна из женщин I группы не отметила частого приема анальгетиков во время беременности. Можно предположить, что полный отказ от приема лекарственных препаратов или снижение частоты их приема в гестационном периоде могли способствовать увеличению частоты дней с ГБ.

Хорошо известно, что наличие депрессии, тревоги и стрессовых факторов может неблагоприятно влиять на течение М (S. Ashina et al., 2012, L.S. Gudmundsson et al., 2013, T. Dresler et al., 2019, C. Lampl et al., 2016).

Влияние психологических факторов на изменение частоты ГБ во II-III триместрах отражено в таблице 4.2.6

Таблица 4.2.6

Влияние психологических факторов на изменение частоты ГБ во II-III триместрах беременности

Показатели	I группа (неблагоприятное течение М) n=21	II группа (благоприятное течение М) n=59	Контроль, n=18
Шкала тревоги Бека (баллы) Me[P ₅ ;P ₉₅]	10,0 [0,3; 45,8]	9,0 [1,0; 21,0] P _{3MW} =0,000	3,5 [0; 11,5] P _{2MW} =0,000
Шкала депрессии Бека (баллы) Me[P ₅ ;P ₉₅]	12,0 [0,4; 24,0] P _{1MW} =0,012	8,0 [3,0; 18,0] P _{3MW} =0,001	4,0 [0; 10,2] P _{2MW} =0,000
Шкала психологического стресса PSM-25 (баллы) Me[P ₅ ;P ₉₅]	88,0 [38,8; 126,7] P _{1MW} =0,014	73,0 [36,0; 116,0] P _{3MW} =0,006	51,5 [25,0; 94,8] P _{2MW} =0,000

Примечания:

- Здесь и далее в таблицах для сравнения трех групп проведён ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису. При $p < 0,05$ делался вывод о различии групп и проводилось попарное сравнение групп по Манну-Уитни, приведены статистически значимые значения, когда $p < 0,017$ (с учетом поправки Бонферрони).
- P₁ – достоверность различий между показателями в I и II группах, P₂ – достоверность различий между показателями в I группе и в группе контроля; P₃ – достоверность различий между показателями в II группе и в группе контроля

Из таблицы 4.2.6 следует, что баллы по шкале депрессии Бека и по шкале психологического стресса PSM-25 у пациенток с неблагоприятным течением М во II-III триместрах беременности были достоверно выше, чем у женщин с благоприятным течением М. К тому же у пациенток из I и II групп баллы по шкалам тревоги, депрессии и психологического стресса были значимо выше, чем у женщин из группы контроля.

Мы оценили взаимосвязь между течением М во второй половине беременности и наличием депрессии различной степени тяжести, уровнем психологического стресса и тревоги (таблица 4.2.7).

Депрессия, психологический стресс и тревога у пациенток с различным течением М во II-III триместрах беременности

Показатели	I группа (неблагоприятное течение М) n=21	II группа (благоприятное течение М) n=59	Контроль, n=18
Есть депрессия абс. (%)	14 (66,7%) P_{1F} =0,024	22 (37,3%)	2 (11,1%) P_{2F} =0,001
Легкая депрессия абс. (%)	8 (38,1%)	17 (28,8%)	2 (11,1%)
Умеренная депрессия абс. (%)	3 (14,3%)	3 (5,1%)	0
Выраженная депрессия абс. (%)	3 (14,3%)	2 (3,4%)	0
Тяжелая депрессия абс. (%)	0	0	0
Адаптация абс. (%)	13 (61,9%) P_{1F} =0,058	50 (84,7%)	17 (94,4%) P_{2F} =0,023
Средний стресс абс. (%)	8 (38,1%) P_{1F} =0,058	9 (15,3 %)	1 (5,6%) P_{2F} =0,023
Дезадаптация абс. (%)	0	0	0
Незначительная тревога абс. (%)	8 (38,1%)	26 (44,1%)	3 (16,7%)
Выраженная тревога абс. (%)	2 (9,5%)	2 (3,4%)	0
Очень высокая тревога абс. (%)	1 (4,8%)	0	0

Примечания:

1. Субдепрессия, умеренная и выраженная депрессия определялись по баллам шкалы депрессии Бека
2. Адаптация и уровень стресса определялись по баллам шкалы психологического стресса PSM-25
3. Уровень тревоги определялся по баллам шкалы тревоги Бека

У пациенток с неблагоприятным течением М достоверно чаще наблюдалась депрессия по сравнению с женщинами, отмечавшими благоприятное течение М, и группой контроля. Умеренная и выраженная депрессия также чаще отмечалась у женщин из I группы, по сравнению со II группой, но различия не достигли статистической значимости. Ни у одной из обследованных женщин не выявлено тяжелой депрессии.

Средний уровень стресса аналогично значимо чаще выявлялся у пациенток из I группы по сравнению с женщинами из II группы и группы контроля. Дезадаптации не было выявлено ни у кого из обследованных беременных.

Выраженная тревога наблюдалась у 9,5% женщин I группы и 3,4% женщин II группы, очень выраженная тревога обнаружена у одной женщины из I группы.

Таким образом, мы обнаружили взаимосвязь неблагоприятного течения М во II-III триместрах беременности с наличием избыточного веса, а также уровнем депрессии и психологического стресса.

4.3 Биохимические и иммунологические показатели периферической крови у женщин с различным течением мигрени во II-III триместрах беременности

Молекулярные механизмы, участвующие в регуляции функций ноцицептивных/антиноцицептивных нейронов у больных М, остаются предметом научного интереса на протяжении многих лет (М. Ashina et al., 2019). Установлено, что мишенью подобных модулирующих влияний являются не только образования, расположенные интратекально, но и клетки тригеминального ганглия, находящиеся за пределами гематоэнцефалического барьера (К. Messlinger et al., 2020). Оказывать воздействие на структуры, задействованные в каскаде мигренозного приступа, способны факторы различного происхождения (С.І. Ciotu et al., 2020). На основании анализа литературных данных мы выдвинули гипотезу о возможном участии нейрогенных, гормональных, воспалительных механизмов и гипомагниемии в формировании неблагоприятного течения М во время беременности.

Были изучены содержание серотонина в бестромбоцитарной плазме крови, серотонина в тромбоцитах. Оценка уровня серотонина периферической крови показала значимое повышение его в бестромбоцитарной плазме у пациенток I группы по сравнению со II группой (таблица 4.3.1). Серотонин тромбоцитов у женщин I группы был ниже, чем у женщин II группы и группы контроля, а отношение серотонина плазмы к серотонину тромбоцитов оказалось выше у пациенток из I группы по сравнению со II группой, хотя различия не достигли статистической значимости.

Серотонин периферической крови у женщин с различным течением мигрени в II-III триместрах беременности

Показатель	I группа (неблагоприятное течение М)	II группа (благоприятное течение М)	Контроль
Серотонин бестромбоцитарной плазмы нг/мл n=97 Me[P₅;P₉₅]	136,99 [81,49; 387,99] P1_{MW}=0,004 n=21	113,33 [45,89; 263,43] P3_{MW}=0,001 n=58	61,30 [39,22; 110,00] P2_{MW}=0,000 n=17
Серотонин тромбоцитов нг/ 10*9 тромбоцитов n=98 Me[P ₅ ;P ₉₅]	597,66 [177,70; 1221,52] n=19	637,73 [309,19; 1139,70] n=75	633,90 [209,43; 1151,69] n=18
Серотонин бестромбоцитарной плазмы (нг/мл)/ Серотонин тромбоцитов нг/ 10*9 тромбоцитов n=97 Me[P ₅ ;P ₉₅]	0,25 [0,06; 0,55] n=19	0,15 [0,06; 0,65] n=56	0,10 [0,04; 0,33] n=17

Примечания: P1 – достоверность различий между показателями в I и II группах; P2 – достоверность различий показателей в группе I с показателями в контрольной группе; P3 – достоверность различий улучшения течения в группе II с показателями в контрольной группе; Полужирным шрифтом выделены показатели, разница по которым достигла статистической значимости (p<0,017).

Интересным фактом оказалась выявленная прямая взаимосвязь между уровнем серотонина бестромбоцитарной плазмы и баллами по шкале депрессии Бека (рисунок 4.3.1), а также баллами по шкале тревоги Бека (рисунок 4.3.2). Корреляции концентрации серотонина плазмы и выраженности таких нарушений, как депрессия и тревога, указывают на участие серотонинергической дисфункции в развитии данных расстройств у беременных женщин.

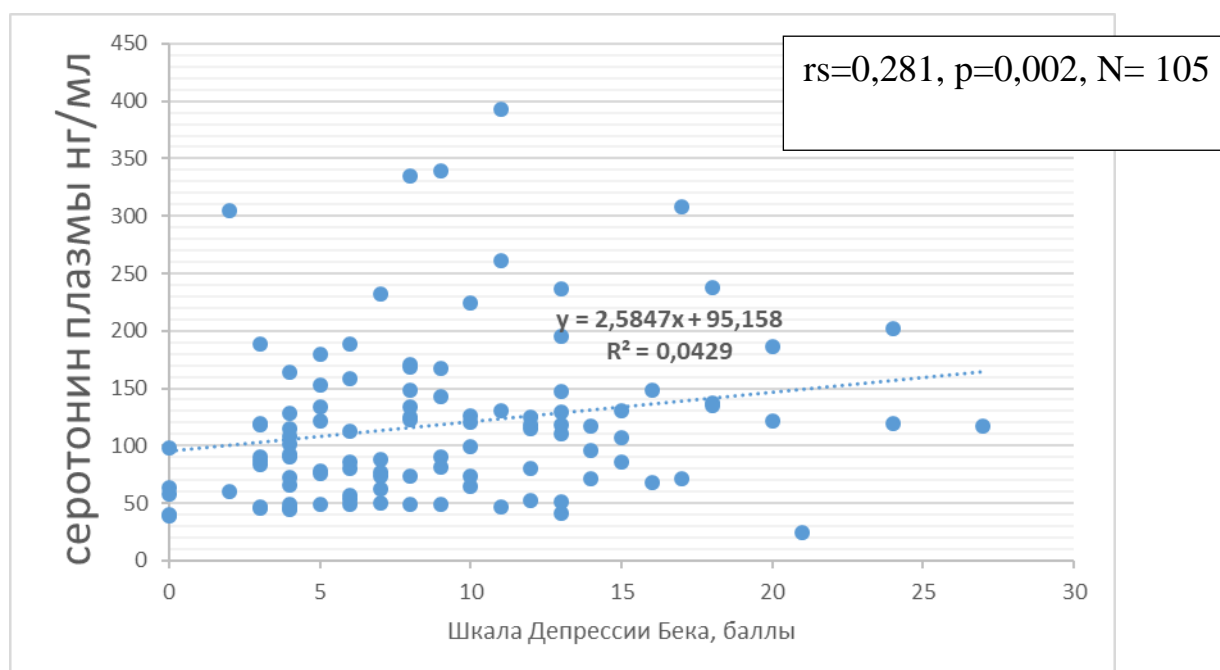


Рисунок 4.3.1 – Взаимосвязь между уровнем серотонина плазмы и выраженностью депрессии (по шкале Бека) у женщин во II-III триместрах беременности

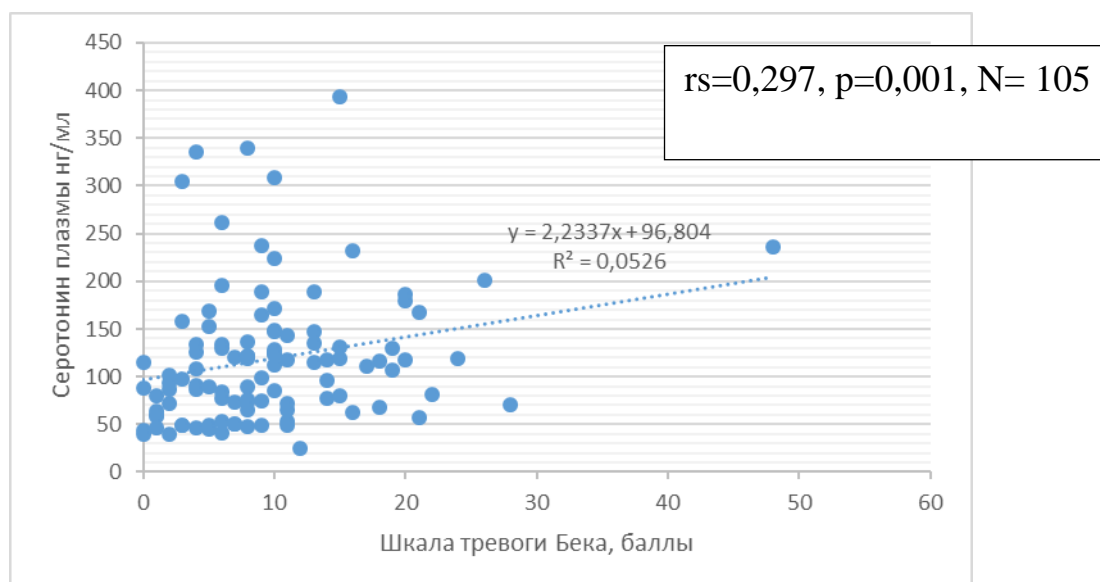


Рисунок 4.3.2 – Взаимосвязь между уровнем серотонина плазмы и выраженностью тревоги (по шкале Бека) у беременных женщин

Учитывая возрастающий во время беременности риск гипомагнемии (F.N. Nielsen et al., 2016, R.N. Schlegel et al., 2015) и ее возможную ассоциацию с

неблагоприятным течением М, мы оценили уровень магния в сыворотке крови. Обнаружена тенденция к более низкому содержанию магния у женщин I группы по сравнению со II группой и группой контроля (таблица 4.3.2).

Таблица 4.3.2

Магний сыворотки крови у женщин с различным течением мигрени в II-III триместрах беременности

Показатель	I группа (неблагоприятное течение М), n=21	II группа (благоприятное течение М), n=59	Контроль, n=18
Mg, ммоль/л n=98 Me[P ₅ ;P ₉₅]	0,77 [0,56; 0,97]	0,82 [0,49; 1,03]	0,84 [0,60; 0,97]
Mg<0,8 ммоль/л, абс. (%)	12 (57,1%)	24 (40,7%)	7 (38,9%)

Примечание: Значимых различий между показателями в I и II групп, показателями в группе I с показателями в контрольной группе, а также показателями в группе II с показателями в контрольной группе не было

Помимо этого, согласно рекомендациям S. Orlova et al. (2021), мы оценили наличие у женщин гипомагниемии с использованием уровней 0,8 ммоль/л в качестве пороговых значений. Отмечено, что у пациенток с неблагоприятным течением М гипомагниемия встречалась несколько чаще, чем у пациенток с благоприятным течением М и контрольной группой, хотя различия не были значимыми (рисунок 4.3.3.).

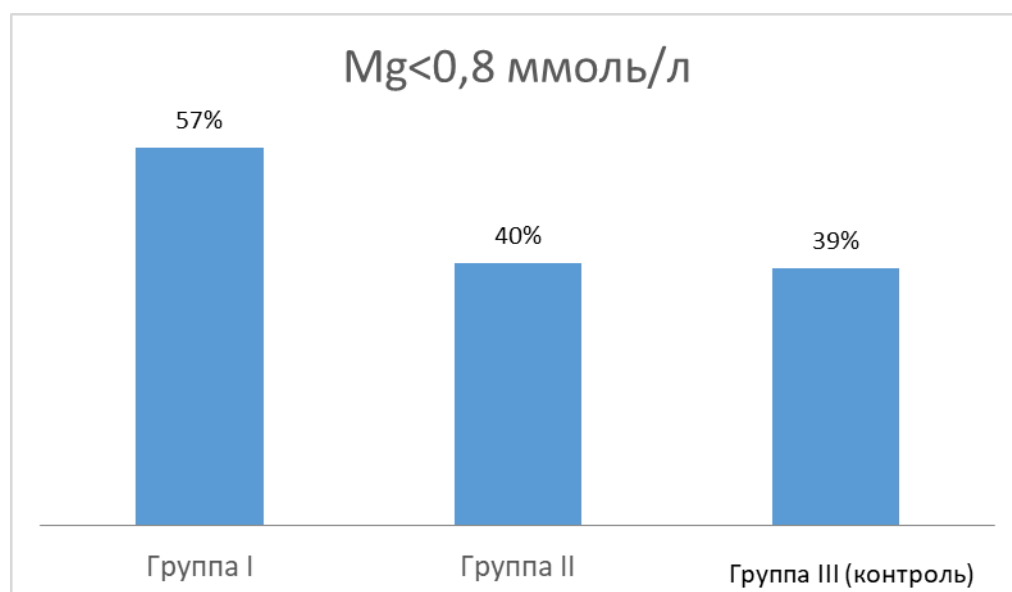


Рисунок 4.3.3 - Распространенность гипомагниемии у женщин с различным течением мигрени в II-III триместрах беременности

Не было выявлено существенных различий в уровне прогестерона, эстрадиола и свободного эстриола в сыворотке крови между исследуемыми группами, а также группой контроля. Однако определялась тенденция к более низкому содержанию свободного эстриола в сыворотке крови женщин I группы по сравнению со II и контрольной группами (таблица 4.3.3).

Таблица 4.3.3

Половые гормоны в периферической крови у женщин с различным течением мигрени в II-III триместрах беременности

Показатель	I группа (неблагоприятное течение М)	II группа (благоприятное течение М)	Контроль
Прогестерон нмоль/л n=87 Me[P ₅ ;P ₉₅]	131,843[104,721; 147,325] n=21	132,667[107,686; 153,393] n=50	132,118[97,804; 149,850] n=16
Эстрадиол нмоль/л n=89 Me[P ₅ ;P ₉₅]	5,995 [1,396; 17,614] n=21	6,824 [1,906; 15,425] n=50	5,755 [1,341; 11,855] n=18
Свободный эстриол нмоль/л n=87 Me[P ₅ ;P ₉₅]	6,797 [1,882; 14,922] n=21	7,899 [3,054; 15,342] n=50	7,678 [0,486; 13,817] n=16

Известно, что многие факторы воспаления обладают проболевой активностью (М.Е. Bigal et al., 2008, S. Vollbracht et al., 2014). При этом, по данным некоторых исследований, течение беременности и послеродового периода характеризуется значительными изменениями сывороточных маркеров воспаления (L.M. Christian et al., 2014).

Изучение уровня сывороточного ФНО альфа показало его более высокий уровень у женщин I группы по сравнению с пациентками II группы, хотя это различие не было значимо (таблица 4.3.4). Существенных различий концентрации СРБ в сыворотке крови в исследуемых группах также не было.

Таблица 4.3.4

Уровень ФНО-альфа и СРБ в периферической крови у женщин с различным течением мигрени в II-III триместрах беременности

Показатель	I группа (неблагоприятное течение М)	II группа (благоприятное течение М)	Контроль
ФНО - альфа пг/мл n=64 Me[P ₅ ;P ₉₅]	1,048 [0,565; 2,129] n=17	0,887 [0,3789; 1,275] n=37	0,968 [0,565; 1,202] n=10

СРБ мг/л n=95 Me[P ₅ ;P ₉₅]	2,630 [1,240; 8,400] n=19	3,695 [0,709; 9,728] n=58	2,525 [0,050; 9,380] n=18
---	------------------------------	------------------------------	------------------------------

Таким образом, концентрация серотонина бестромбоцитарной плазмы была значимо выше при неблагоприятном течении М во II-III триместрах беременности по сравнению с благоприятным течением. Вероятно, это отражает дисфункцию серотонинергической системы имеющуюся у женщин с неблагоприятным течением М в гестационный период.

4.4 Прогностические факторы неблагоприятного течения М во II-III триместрах беременности

Для выявления факторов, влияющих на трансформацию М во II-III триместрах беременности, была произведена оценка наличия связи и её выраженности между неблагоприятным течением М и возможными клиническими факторами (таблица 4.4.1).

Таблица 4.4.1

Оценка наличия связи и её силы между клиническими факторами и неблагоприятным течением мигрени во II-III триместрах беременности (n=80)

	Коэффициент корреляции V-Крамера	P	ОШ; 95% ДИ
Дефицит веса	0,081	0,600	1,97 [0,31 – 12,66]
Избыточный вес	0,250	0,040	3,71 [1,12 – 12,36]
Ожирение	0,062	1,0	0,54 [0,06 – 4,91]
Исходно редкая ГБ	0,024	1,0	1,15 [0,32 – 4,16]
ЛИГБ в анамнезе до беременности	0,154	0,180	3,11 [0,58 – 16,8]
ХМ	0,147	0,230	2,54 [0,61 – 10,55]
Отказ от анальгетика во время беременности	0,100	0,450	1,58 [0,58 – 4,32]
Наличие депрессии по шкале депрессии Бека	0,260	0,024	3,36 [1,18 – 9,6]
Наличие незначительной тревоги по шкале тревоги Бека	0,200	0,110	0,21 [0,03 – 1,36]
Наличие умеренной и выраженной тревоги по шкале тревоги Бека	0,110	0,198	4,75 [0,74 – 30,7]
Наличие стресса по шкале	0,250	0,058	3,42 [1,10 – 10,595]

PSM-25			
Mg менее 0,8 ммоль/л	0,156	0,210	2,03 [0,74 – 5,59]
Серотонин тромбоцитов менее нормы	0,063	0,590	1,35 [0,47 – 3,89]

Примечание: норма уровня серотонина тромбоцитов = 500-950 нг/10⁹тромбоцитов

На основании таблицы 4.4.1 можно заключить, что избыточный вес и наличие депрессии по шкале депрессии Бека обладали значимой положительной связью с неблагоприятным течением М во II-III триместрах беременности у пациенток основной группы.

Затем для оценки независимого влияния этих факторов на течение М во II-III триместрах беременности в модель логистической регрессии были включены следующие факторы: дефицит веса, избыточный вес и ожирение до беременности, исходно редкая ГБ, ЛИГБ, ХМ, полный отказ от использования анальгетиков для купирования приступов М время беременности женщинами, которые до беременности использовали abortивную терапию, наличие депрессии по шкале Бека, наличие незначительной тревоги, наличие умеренной и выраженной тревоги по шкале Бека, наличие стресса по шкале PSM-25, уровень магния менее 0,8 ммоль/л, серотонин тромбоцитов менее нормы (500-950 нг/10⁹тромбоцитов). Используемый пошаговый метод построения модели – исключение Вальдовское. Характеристики полученной модели: значимость р-уровень=0,003; R квадрат Нэйджелкерка=0,318; чувствительность – 63,2%; специфичность – 82,5%; общий процент правильно классифицированных наблюдений – 77,6%. Пороговое значение $P > 0,3$; площадь под кривой (AUC) = 0,788 (0,683; 0,893). Характеристики переменных, включенных в модель, отражены в таблице 4.4.2.

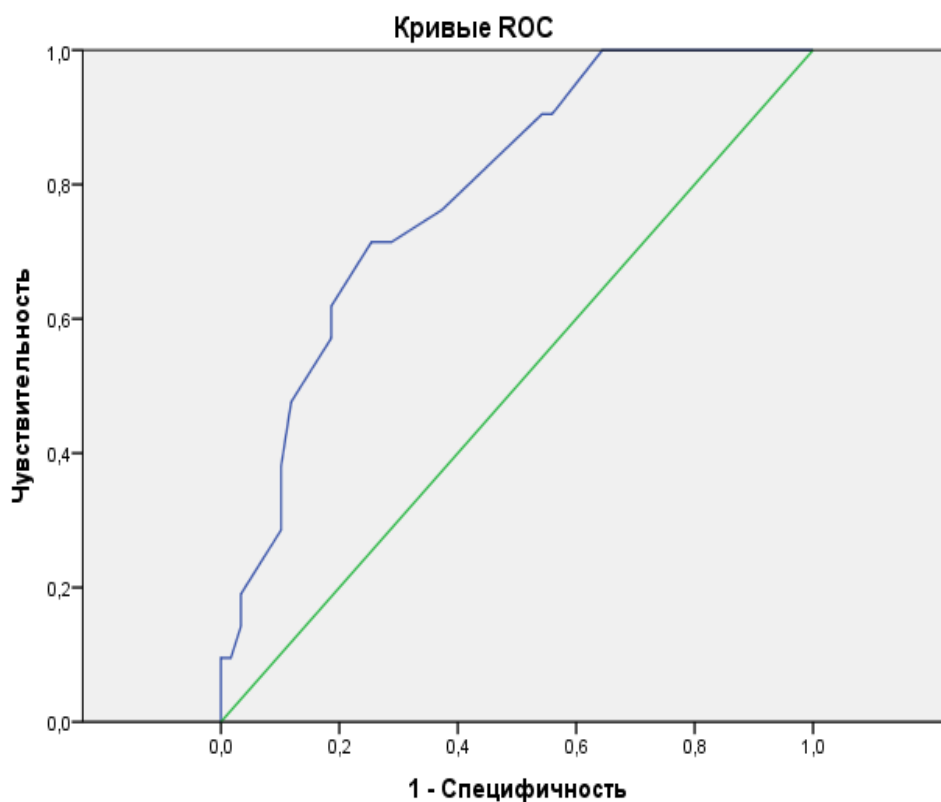
Таблица 4.4.2

Оценка значимости факторов риска неблагоприятного течения мигрени во II-III триместрах беременности (n=80)

	Коэффициент В	Стандартная ошибка	P	ОШ; 95% ДИ
Избыточный вес	2,147	0,812	0,008	8,56 [1,74 – 42,05]
Отказ от анальгетика во время беременности	1,220	0,678	0,072	3,39 [0,9 – 12,79]
Незначительная	-1,487	0,741	0,045	0,23 [0,05 – 0,97]

тревога по шкале тревоги Бека				
Наличие депрессии по шкале депрессии Бека	1,631	0,672	0,015	5,11 [1,37 – 19,07]
ХМ	1,487	0,884	0,092	4,42 [0,78 – 24,99]

Для оценки прогностической способности модели логистической регрессии был использован анализ ROC-кривой. Значение AUC равное 0,788 показало хорошую дискриминирующую способность модели (рисунок 4.4).



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 4.4 – Анализ ROC-кривой

По результатам регрессионного анализа показано, что избыточный вес до беременности, полный отказ от анальгетиков, наличие депрессии по шкале Бека и ХМ независимо друг от друга повышают, а наличие незначительной тревоги по шкале Бека - снижает риск неблагоприятного течения М во II -III триместрах беременности.

3.5 Клинические примеры

Пример 1. Пациентка О. 38 лет, 3 беременность, 1 и 2 беременность – медицинский аборт.

1 визит - срок беременности 13 недель. Жалобы на ГБ высокой интенсивности 8 баллов по ВАШ, пульсирующего характера, височно-орбитальной локализации, чаще справа, нарастающую при физическом усилии, сопровождающуюся тошнотой, светобоязнью. Головные боли с 16 лет, не обследовалась, до беременности возникали 1 день в неделю (количество дней с ГБ в месяц – 4), во время настоящей беременности ГБ 3-4 дня в неделю (количество дней с ГБ в месяц – 15). До беременности боли купировались приемом комбинированных анальгетиков, во время беременности препараты не принимала. ИМТ до беременности 25 – избыточная масса тела. При оценке неврологического статуса отклонений не выявлено. Выставлен диагноз: Мигрень без ауры, учащение приступов. Было проведено тестирование с использованием опросников, лабораторные исследования: оценка уровня серотонина бестромбоцитарной плазмы и серотонина тромбоцитов, прогестерона, эстрадиола и свободного эстриола, ФНО-альфа и СРБ, магния в периферической крови. Были получены следующие результаты:

Нейропсихологическое обследование: шкала депрессии Бека: 12 баллов (субклиническая депрессия); шкала тревоги Бека: 15 баллов (низкий уровень тревоги), шкала психологического стресса PSM-25: 75 баллов (адаптация).

Серотонин бестромбоцитарной плазмы: 280,56 нг/мл; серотонин тромбоцитов: 226,822 нг/ 10^9 тромбоцитов; прогестерон: 143,098 нмоль/л; эстрадиол: 6,824 нмоль/л; свободный эстриол: 6,797 нмоль/л, ФНО-альфа: 1,694 пг/мл; СРБ 1,54 мг/л; магний 1,24 ммоль/л.

Пациентке дана информация о препаратах для купирования приступов ГБ, разрешенных во время беременности, даны рекомендации по немедикаментозной терапии, рекомендована консультация психотерапевта.

2 визит, беременность 36 недель – пациентка отмечает сохранение прежней частоты ГБ – количество дней с ГБ – 15 в месяц, препараты не принимала.

3 визит, 3 недели после родов – ГБ не возникали, пациентка кормит грудью. Роды на сроке 39 недель, самостоятельные, родился доношенный мальчик, вес 3320 г, оценка по Апгар 8/9 баллов.

Данный пример иллюстрирует выявленные нами закономерности: высокий уровень серотонина бестромбоцитарной плазмы у пациентки, отмечавшей отсутствие снижения частоты ГБ во II-III триместрах беременности, а также ассоциацию избыточной массы тела по ИМТ до беременности, наличия депрессии по шкале Бека с неблагоприятным течением мигрени.

Пример 2. Пациентка Ш. 36 лет, 2 беременность, 1 беременность – роды на сроке 40 недель.

1 визит - срок беременности 12 недель. Жалобы на головную боль высокой интенсивности 7 баллов по ВАШ, пульсирующего характера, височно-орбитальной локализации двухстороннюю, нарастающую при физическом усилии, сопровождающуюся светобоязнью. Головные боли с 16 лет, не обследовалась, до беременности боли возникали 1 день в неделю (количество дней с ГБ в месяц – 4), во время настоящей беременности головные боли 2 дня в неделю (количество дней с ГБ в месяц – 8). До беременности купировались приемом комбинированных анальгетиков, НПВП, во время беременности препараты не принимала. ИМТ до беременности 22 – нормальная масса тела. При оценке неврологического статуса отклонений не выявлено. Выставлен диагноз: Мигрень без ауры. Было проведено тестирование с использованием опросников, лабораторные исследования: оценка уровня серотонина бестромбоцитарной плазмы и серотонина тромбоцитов, прогестерона, эстрадиола и свободного эстриола, ФНО-альфа и СРБ, магния в периферической крови. Были получены следующие результаты:

Нейропсихологическое обследование: шкала депрессии Бека: 3 балла (отсутствие депрессии); шкала тревоги Бека: 8 баллов (отсутствие тревоги), шкала психологического стресса PSM-25: 46 баллов (адаптация).

Серотонин бестромбоцитарной плазмы: 118,25 нг/мл; серотонин тромбоцитов: 189,4 нг/ 10^9 тромбоцитов; прогестерон: 120,588 нмоль/л;

эстрадиол: 2,403 нмоль/л; свободный эстриол: 4,772 нмоль/л, ФНО-альфа: 1,694 пг/мл; СРБ 7,31 мг/л; магний 0,95 ммоль/л.

Пациентке дана информация о препаратах для купирования приступов ГБ, разрешенных во время беременности, даны рекомендации по немедикаментозной терапии.

2 визит, беременность 37 недель – пациентка отмечает снижение частоты ГБ – количество дней с ГБ – 3 в месяц, принимала парацетамол с положительным эффектом.

3 визит, 3 недели после родов – отмечает увеличение дней с ГБ – 5 дней за 3 недели, пациентка кормит грудью, принимала ибупрофен. Роды на сроке 38 недель, самостоятельные, родилась доношенная девочка, вес 3050 г, оценка по Апгар 8/8 баллов.

Данный пример иллюстрирует выявленные нами закономерности: нормальная масса тела до беременности, отсутствие депрессии и психологического стресса, прием рекомендованных препаратов для купирования приступов во время беременности у пациентки, отмечавшей уменьшение количества дней ГБ во II-III триместрах беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важнейшей задачей современной медицины является сохранение здоровья женщин репродуктивного возраста. Известно, что ПГБ - одна из самых распространенных проблем для женщин в этот период, в том числе во время беременности, когда их дифференциальная диагностика и лечение оказываются наиболее сложными и сопряженными с максимальной ответственностью для врача. Кроме того, ПГБ, особенно, М, могут значительно снижать качество жизни, затруднять социальное функционирование и составлять серьезное экономическое бремя.

Необходимость проведения данного исследования была обусловлена недостаточной изученностью распространенности, клинических и патогенетических особенностей ПГБ во время беременности. Важно также отметить, что данные, касающиеся ПГБ, требуют систематического обновления в связи с совершенствованием классификации и диагностических критериев.

Первый раздел работы, посвященный оценке распространенности ПГБ и особенностей их течения у женщин в гестационный период, представил собой одномоментное поперечное исследование, в которое включались женщины в III триместре беременности. Обнаружено, что во время беременности значительная часть женщин предъявляет жалобы на ГБ. Общая распространенность ПГБ в течение жизни (согласно критериям МКГБ-3) у женщин, обследованных в III триместре беременности, составила 70% (259/369), а во время беременности - 56% (208/369). Сравнивая полученные результаты с данными других исследований, мы должны отметить, что выявленная распространенность ПГБ соотносится с ретроспективным когортным исследованием ATENA (Lupi et al., 2021), в котором 51% обследованных женщин сообщили о ГБ в анамнезе до и/или во время беременности, а также с проспективным когортным исследованием I. Neri et al. (2021), в котором ГБ были зарегистрированы у 43,5% женщин, но значительно выше по сравнению с более ранними исследованиями (F. Maggioni et al., 1997) -

29,3 % женщин, W. Peng et al., 2018 - 16% женщин). Суммарная распространенность М составила 21%, при этом МО -18%, МА - 3%, что, в целом, соотносится с имеющимися данными (Kvisvik et al., 2011, I.O. Frederick et al., 2014, I. Neri et al., 2021, А.С. Стариков и соавт., 2017). Распространенность ХМ составила 2,1%. Среди беременных с М, диагноз соответствовал менструальной М у 5,2% (n=4) женщин, а менструально-ассоциированной М - 7,8% (n=6) женщин. ЭГБН имели 49%, а ХГБН - 1,1% женщин, что значительно превысило результаты предыдущих исследований (I. Neri et al., 2021). Интересно, что большинство исследователей сосредоточило свое внимание на изучении М, не оценивая распространенность и характеристики ГБН. Различия в результатах можно объяснить особенностями дизайна исследований: тип исследуемой популяции (исследование в центре головной боли, акушерском отделении, общая популяция), используемые диагностические критерии ПГБ, тип исследуемой ГБ.

Оценка изменения частоты ПГБ во время беременности показала, что течение цефалгии у пациенток с М было менее благоприятно, чем у пациенток с ГБН. У женщин с диагнозом М в 48,1% случаев наблюдалось уменьшение количества дней с ГБ во время беременности, в 26% случаев – сохранение прежней частоты дней с ГБ, в 16,9% случаев увеличение частоты болевых дней в 9,1% случаев – ремиссия М. Тогда как у женщин с диагнозом ГБН в 37,4% случаев определялось сохранение прежней частоты ГБ, в 34,6% случаев снижение частоты, в 14,8 % случаев - увеличение количества болевых дней и в 14,8% случаев - ремиссия. То есть, увеличение частоты ГБ наблюдалось в большем количестве случаев при М относительно ГБН, а ремиссия цефалгии напротив чаще наблюдалась при ГБН, чем при М. Интересно, что все приступы ГБ, возникшие впервые, соответствовали критериям диагноза ГБН и составили 3,8 % случаев. Эти данные соотносятся с исследованием E. Melhado et al. (2007), в котором при оценке разных видов ГБ во время беременности было отмечено, что ГБН показала некоторые улучшения. Однако этот тип цефалгии был самым стабильным, хотя имелось различие - в данном исследовании ГБН была

единственной головной болью, которая не ухудшалась в течение всех трех триместров.

Было выявлено, что при ХМ чаще, чем при ЭМ определялась положительная динамика по частоте дней с ГБ: ее снижение и ремиссия чаще наблюдались при ХМ, чем при ЭМ, а нарастание количества болевых дней регистрировалось, наоборот, реже, вероятно это сопряжено с исходно высоким количеством болевых дней при ХМ. Кроме того, можно предположить, что в определенной степени это связано с изменениями в приеме анальгетиков при наступлении беременности. При оценке особенностей изменения частоты болевых дней при МО и МА значимых различий не обнаружено. В то же время для ХГБН было более характерно неблагоприятное течение по сравнению с ЭГБН: увеличение количества болевых дней наблюдалось значимо чаще при ХГБН (75% случаев), чем при ЭГБН (7,9% случаев), снижение частоты дней с ГБ и ремиссия при хронической ГБН не встречались.

При оценке изменения интенсивности приступов ПГБ во время беременности было обнаружено, что у пациенток с М наиболее часто определялось снижение интенсивности ГБ (47,7% случаев). Интересно, что при ГБН по сравнению с М достоверно чаще наблюдалось сохранение прежней интенсивности ГБ (50% и 34,3% случаев соответственно). А вот увеличение интенсивности приступов чаще определялось при М по сравнению с ГБН, хотя разница была не существенна.

У пациенток с ХМ чаще, чем при ЭМ отмечалось уменьшение интенсивности ГБ. При сравнении изменения интенсивности ГБ при МО и МА, было обнаружено, что женщины с МО имели более благоприятное течение цефалгии: наиболее часто они отмечали снижение интенсивности атак (51,6% случаев), в сравнении с МА (21,5 % случаев), а сохранение прежней интенсивности и нарастание интенсивности цефалгии при МО наблюдалось реже, чем при МА. Наши данные отличаются от результатов исследования E. Melhado et al. (2007), в котором при оценке разных видов ГБ во время беременности было показано, что типичная МА имела самый значительный показатель улучшения.

Значимо чаще при ХГБН по сравнению с эпизодической интенсивность цефалгии нарастала (75% и 7,6% случаев соответственно), при этом ни одна пациентка с ХГБН не отметила снижения интенсивности приступов. Наши данные несколько отличаются от результатов работы В.А. Жданова и соавт. (2013), которые показали, что изменений в приступах ХГБН при беременности не было, тогда как при ЭГБН и МО наблюдалось увеличение частоты ГБ, а интенсивность и продолжительность болевых приступов ГБН и М при беременности не изменились.

Многие исследователи анализировали изменения течения первичных цефалгий во время беременности. В связи с различным дизайном этих работ результаты очень неоднородны. Наши результаты соотносятся с литературными данными, которые описывают, что примерно от половины до трех четвертей женщин, страдающих М, испытывают заметное улучшение течения ГБ во время беременности со значительным снижением частоты и интенсивности приступов, если не полным исчезновением (D. Marcus et al., 1999, G Sances et al., 2003, E. Melhado et al., 2007, E. Kvisvik et al., 2011, В.Е. Petrovski et al., 2018, В.А. Жаднов и соавт., 2013). Однако имеются различия с более ранними работами. Так, например, F. Maggioni et al. (1997) сообщили, что около 80% женщин достигли полной ремиссии или снижения количества приступов во время беременности, а в исследовании A. Dawn et al. (1999) была отмечена незначительная тенденция к большему уменьшению ГБ при М по сравнению с пациентами с ГБН.

Помимо этого нами была проанализирована взаимосвязь наличия и интенсивности тошноты I триместра беременности с ПГБ. Оказалось, что она значимо чаще отсутствовала у женщин без ГБ (46,4%) по сравнению с пациентками с М (24,7%) и женщинами с ГБН (32,4%). При этом выраженная и очень выраженная тошнота достоверно чаще отмечалась беременными с М, чем пациентками с ГБН и без ГБ. Это соотносится с данными о том, что больные М более склонны испытывать выраженную тошноту (О.В. Сероусова и соавт., 2017).

Важным результатом нашего исследования также является анализ особенностей купирования атак ГБ у включенных в исследование женщин до и во

время беременности. Было показано, что выбор препарата женщинами не соответствовал принятым рекомендациям. До беременности пациентки с М чаще всего принимали комбинированные анальгетики (47,4% женщин), а триптаны принимали только 5,3% женщин. При этом значимо чаще к комбинированным анальгетикам прибегали женщины с М по сравнению с пациентками с ГБН. Важно отметить, что женщины с ХГБ ожидаемо были более склонны использовать комбинированные анальгетики по сравнению с пациентками, имеющими ЭГБ, и реже не принимали обезболивающий препарат во время приступа цефалгии. При этом пациентки с ХМ прибегали в равной степени к НПВП и комбинированным анальгетикам (37,5% женщин) и несколько реже принимали триптаны (25% женщин), а пациентки с ХГБН наиболее часто использовали именно комбинированные анальгетики (75% женщин).

В период беременности многие женщины, имеющие ПГБ, перестали использовать лекарственные препараты для купирования приступа цефалгии: если до беременности препараты использовали 64,5%, то во время беременности - 27,9%. При сравнении полученных данных с имеющимися публикациями оказалось, что женщины в России чаще отказываются от приема лекарственных препаратов во время беременности. Вероятно, это может быть связано с низкой информированностью пациенток об относительно безопасных во время беременности препаратах для купирования атак М. Так S. Amundsen et al. (2019) показали, что в 73,3% женщины использовали лекарства для лечения М во время беременности, а в С. Lupi et al. (2021) предоставили результаты исследования ATENA, в котором среди женщин, сообщивших о приступах ГБ во время беременности, 52% применяли препараты для купирования приступов. Авторы отмечают, что данные результаты показывают важные изменения в поведении и терапевтических привычках женщин после начала беременности, что, вероятно, связано с восприятием лекарств как риска для ребенка.

Согласно полученным нами данным не принимали медикаменты значимо чаще пациентки с ГБН по сравнению с пациентками с М (77,9% и 58,4% женщин соответственно). Нужно отметить, что наибольшее число пациенток с М

использовали комбинированные анальгетики (14,5%), а женщины с ГБН – парацетамол 10,6%. При этом возросло общее число женщин, принимавших парацетамол, но также увеличилось число женщин, которые использовали дротаверин, причем чаще этот препарат использовали женщины с М. При анализе имеющихся исследований по проблеме ГБ у беременных женщин, выявлено, что практически нигде не приводится оценка приема препаратов во время беременности женщинами с ГБН, большинство работ посвящено исключительно М.

Было обнаружено, что возникновение приступов ГБ во время беременности вызывает у женщин тревогу и дополнительный дискомфорт, особенно у пациенток с М. До беременности консультацию врача по поводу цефалгии получали 35% пациенток с М и 14,3% пациенток с ГБН, что значительно ниже, чем указано в имеющихся литературных данных. Так W. Peng et al. (2018) показали, что 67% беременных обращались к врачам по поводу ГБ. В нашем исследовании пациентки с М по сравнению с беременными, имеющими диагноз ГБН, достоверно чаще отмечали тревогу о причинах ГБ и страх повторения болевого приступа, а также трудности при лечении. Именно пациентки с М чаще высказывали потребность в консультации невролога по поводу ГБ.

При проведении полуструктурированного клинического интервью нами было замечено, что в 25% случаев женщины затрудняются в точной оценке частоты и динамики приступов ретроспективно в догравидарный период и на разных сроках беременности. Ни одна из обследованных пациенток не вела дневник головной боли. G. Sances et al. (2003) в своем проспективном исследовании показали, что по сравнению с предыдущими ретроспективными исследованиями, полученные данные отличались. Авторы предположили, что основную роль в таких различиях, вероятно, сыграло время проведения интервью: исследования, выполненные незадолго до родов, показывали процент улучшения выше, чем в исследованиях, проведенных отсрочено после родов (ретроспективные). Возможно время, прошедшее с момента родов, влияет на снижение оценки ее положительного эффекта на ГБ. Поэтому более точным

является когортное исследование. Также С. Lupi et al. (2021), в своем исследовании заключили, что ретроспективный характер анализа сам по себе является недостатком, и существует возможность систематической ошибки для поминания особенностей течения М во время беременности и использования лекарственных препаратов для купирования приступов. В этой связи для более детального изучения особенностей цефалгий во время беременности, а также факторов и патогенетических механизмов, оказывающих влияние на фенотип ГБ в этот период, был выполнен второй раздел нашего исследования. В него включались пациентки в I триместре беременности, на тот момент проводилось комплексное клиничко-лабораторное обследование, затем они наблюдались проспективно во II-III триместрах беременности и после родов. Анализ частоты и интенсивности цефалгии проводился с использованием дневника головной боли. Следует особо отметить, что в данном разделе работы мы сосредоточили внимание на изучении М. Это было связано с тем, что именно М, согласно полученным в первом разделе работы данным, зачастую имеет неблагоприятное течение во время беременности, это влечет за собой высокую потребность в консультации невролога и коррекции терапии.

Подобная организация исследования сделала возможным проследить динамику заболевания в течение всей беременности и послеродовом периоде с помощью дневников головной боли. Установлено, что в I триместре беременности у 50% женщин с М наблюдалось учащение ГБ, реже пациентки отмечали сохранение прежней частоты ГБ (28,4%), в 19,3% случаев частота дней с ГБ снизилась. Эти данные соответствуют имеющимся сообщениям о том, что М может обостряться, особенно в I триместре беременности (F. Maggioni et al., 1997, D. Marcus et al., 1999, G. Sances et al., 2003 Melhado et al., 2007, В.Е. Petrovski et al., 2018, В.А. Жаднов и соавт., 2013). При этом в нашем исследовании зарегистрировано 2 случая, когда М возникла впервые в I триместре беременности, что совпадает с данными других исследований (F. Maggioni et al., 1997, Melhado et al., 2007, E. Kvisvik et al., 2011, В. Raffaelli et al., 2017).

При оценке изменения интенсивности приступов ГБ в I триместре беременности, оказалось, что наиболее часто наблюдалось нарастание либо сохранение прежней интенсивности.

Во II-III триместрах беременности большинство женщин исследуемой группы отметили либо уменьшение количества болевых дней, либо полную ремиссию. Это соответствует имеющимся в литературе данным (G Sances et al., 2003, K. Aegidius et al., 2009). Но при этом у 18,8% женщин с М частота ГБ не изменилась, а у 7,5% женщин – выросла.

В послеродовом периоде 20% пациенток отметили уменьшение количества дней с ГБ относительно III триместра, у 36,3% женщин голова после родов не болела, 30% пациенток отметили увеличение болевых дней, 13,8% женщин сообщили о сохранении прежней частоты ГБ. В ряде исследований также была обнаружена значительная частота рецидивов М в первый месяц после родов (G Sances et al., 2003, Kvisvik et al., 2011).

Существенных различий в частоте болевых дней у пациенток с М в зависимости от лактации не было обнаружено, это подтверждается рядом исследований (D. Marcus et al., 1999, E. Kvisvik et al., 2011), хотя по данным G. Sances et al. (2003) напротив М рецидивировала в течение месяца после родов у 100% женщин, отказавшихся от грудного вскармливания, и только у 43,2% женщин, кормивших грудью.

При сравнении особенностей трансформации МО и МА во время беременности оказалось, что в I триместре не было значимых различий в изменении частоты дней с ГБ при МО и МА, хотя при МО несколько чаще отмечалось увеличение количества болевых дней в месяц, эти данные соотносятся с исследованием E. Melhado et al. (2007). Во II-III триместрах беременности при МА наблюдалось более благоприятное течение цефалгии в сравнении с МО: ГБ возникала реже в большем числе случаев, а увеличение количества дней с ГБ не отметила ни одна пациентка с МА, данная особенность подтверждается исследованием E. Melhado et al. (2007), но противоречит более ранним

исследованиям (F. Maggioni et al., 1997, G Sances et al., 2003). При этом после родов значимых различий в изменении частоты ГБ при МО и МА не было.

В имеющейся литературе отсутствуют данные об особенностях изменения течения ЭМ по сравнению с ХМ во время беременности. Наше исследование показало, что в I триместре беременности при ХМ достоверно чаще, чем при эпизодической наблюдалось сохранение прежней частоты и интенсивности ГБ, тогда как увеличение частоты и интенсивности болевых дней напротив наблюдалось у большего числа пациенток с ЭМ, в сравнении с хронической, вероятно это связано с исходно высокой частотой дней с ГБ при ХМ.

Во II-III триместрах беременности полная ремиссия наблюдалась чаще в группе пациенток с ЭМ по сравнению с хронической, а увеличение количества дней с ГБ, наоборот, пациентки с ЭМ отмечали реже.

После родов у пациенток с ЭМ чаще наблюдалась положительная динамика – ГБ либо не было совсем, либо частота ее снижалась, тогда как при ХМ частота ГБ либо не изменялась, либо увеличивалась.

Данные об изменении частоты и интенсивности ГБ при М во время беременности, полученные в первом разделе нашего исследования, соотносятся с данными второго раздела, где оценивалось изменение течения М во II-III триместрах беременности. Вероятно, это связано со склонностью женщин, опрошенных в III триместре, вспоминать изменения, произошедшие в ближайшее время. При этом при сравнении изменения ЭМ и ХМ и в первом и во втором разделе было обнаружено, что увеличение частоты ГБ было более характерно для ЭМ. А вот при сравнении МО и МА данные первого и второго раздела отличались, так в первом разделе течение цефалгии у пациенток с МО и МА не имело различий, а во втором разделе более благоприятное течение было характерно – для МА, ГБ возникали реже в большем числе случаев, а увеличение количества дней с ГБ не отметила ни одна пациентка с МА. Вероятно, это связано с малым количеством наблюдений пациенток с МА в нашей выборке. В остальном данные первого и второго раздела не противоречили друг другу. Но нужно отметить, что когортное исследование дало дополнительные

преимущества: была оценена трансформация М отдельно в I триместре, во II-III триместрах и после родов.

Известно, что естественная история М предполагает наличие флюктуаций частоты болевых дней на протяжении жизни. Последние годы наиболее активно изучаются факторы хронизации М (D.C. Buse et al., 2018). Помимо особенностей заболевания, к ним относится ряд социально-демографических факторов, черты образа жизни, некоторые коморбидные нарушения, особенности лечения. Однако следует отметить, что увеличение частоты ГБ при М может определяться иными обстоятельствами, нежели хронизация заболевания (M.E. Bigal et al., 2007). Большинство исследований и наши данные свидетельствуют, что беременность, как правило, облегчает течение М. Причины, по которым М не сопровождается улучшением в период гестации, изучены мало и, несомненно, требуют уточнения.

Для решения данной задачи была выделена группа пациенток, которые в II-III триместрах беременности имели неблагоприятное течение М, то есть отмечали прежнюю частоту ГБ, либо ее нарастание. Значимых различий в частоте встречаемости эпизодической и ХМ, МО и МА, менструально-ассоциированной М между пациентками с благоприятным и неблагоприятным течением М во II-III триместрах беременности не было, хотя ХМ встречалась чаще у пациенток, отмечавших отсутствие положительной динамики по частоте болевых дней, а МА чаще наблюдалась у женщин, частота ГБ у которых снизилась. ЛИГБ определялась чаще у женщин с неблагоприятным течением М, хотя различия не были значимыми.

Анализ социально-демографических факторов, привычек (курение) не показал отличий группы с неблагоприятным течением М от тех женщин, у которых ГБ не возникала или стала реже. Изучение коморбидных заболеваний и особенностей купирования приступов М также не показало значимых различий, за исключением избыточного веса до беременности, который достоверно чаще встречался у женщин с неблагоприятным течением М во II-III триместрах. Наши данные соотносятся с исследованием I.O. Frederick et al. (2014), показавшими, что у женщин, опрошенных на ранних сроках беременности, имелась корреляция

между ожирением и возникновением приступов М. Авторы отмечают, что повышение массы тела и болевые синдромы, в том числе М, имеют общие патофизиологические механизмы, включая системное воспаление и дисбаланс цитокинов жировой ткани.

В различных исследованиях на общей популяции отмечается значительное влияние депрессии, тревоги и стрессовых факторов на течение М (S. Ashina et al., 2012, L.S. Gudmundsson et al., 2013, T. Dresler et al., 2019, C. Lampl et al., 2016), при этом аналогичные исследования беременных женщин отсутствуют. Мы обнаружили, что баллы по шкале депрессии Бека и по шкале психологического стресса PSM-25 у пациенток с неблагоприятным течением М во II-III триместрах беременности были достоверно выше, чаще наблюдалась депрессия по шкале депрессии Бека, а также средний уровень стресса по шкале PSM-25. Полученные результаты соотносятся с данными большинства публикаций по этой проблеме (S.M. Cripe et al., 2010 ; M.A. Williams et al., 2010, N. Z. Welandar et al., 2021).

Помимо этого, мы изучили особенности выбора препаратов для купирования мигренозных атак женщинами с неблагоприятным и благоприятным течением М до беременности, во время беременности и после родов. Было выявлено, что значительному числу женщин во время беременности требовался прием препаратов для купирования приступов М (45,5%), в том числе частый прием препаратов отметили 12,5% женщин. Значимых различий между группами не было. При этом во время беременности большинство женщин применяли для купирования приступов парацетамол и ни одна из женщин, имевших неблагоприятное течение М, не принимала во время беременности НПВП и комбинированные анальгетики. Интересно, что у женщин, полностью отказавшихся от приема анальгетиков во время беременности, чаще наблюдалось неблагоприятное течение М. Нами было отмечено, что данные, касающиеся приема препаратов для купирования приступов, полученные во втором разделе работы, отличаются от результатов, полученных в первом разделе при проведении интервью в III триместре беременности, где было показано, что наибольшее число пациенток с М использовали комбинированные анальгетики (14,5%), а также

дротаверин (9,5% женщин, n=7). Мы предполагаем, что это связано с проведением консультации невролога при первом визите, на которой были даны подробные рекомендации по контролю за цефалгией и купированию приступов. Таким образом проведение консультации в I триместре положительно влияло на выбор препаратов для купирования ГБ. Эти данные соотносятся с работой S. Amundsen et al. (2019), которые показали, что многие женщины, страдающие М сильно переоценивают риск, связанный с фармакотерапией М во время беременности, и консультирование по поводу ГБ способствует оптимизации лечения М во время и после беременности, уменьшая необоснованные опасения и повышая приверженность лечению.

В течение долгих лет М считалась абсолютно благоприятным заболеванием. Однако последние десятилетия стали активно обсуждаться ее негативные последствия, связанные с изменением морфологии и функциональной активности мозга, повышением риска сосудистых заболеваний (I.Y.Elgendy et al., 2019, S.J. Lee et al., 2022). Получены также и данные об ассоциации наличия М с осложнениями (эклампсия) и неблагоприятными исходами беременности (A Wabnitz et al., 2015, T.B. Grossman et al., 2017, G. Allais et al., 2008, H. Chen et al., 2009, N. Skajaa et al., 2019). Кроме того, было показано, что женщины с отсутствием улучшения или ухудшением течения М во время беременности, вероятно, имеют более высокий риск преэклампсии (S.E. Sanchez et al., 2008, T.B. Grossman et al., 2017). Однако подобные наблюдения нуждаются в проверке и уточнении, учитывая высокую клиническую значимость и немногочисленность таких данных. В нашем исследовании обнаружено, что у пациенток с неблагоприятным течением М во II-III триместрах значимо чаще наблюдалась преэклампсия по сравнению с женщинами с благоприятным течением М. Возможным объяснением таких находок служат полученные недавно данные генетических исследований, доказывающие наличие общих предпосылок для М и сосудистых расстройств (I. Daghals et al., 2022). Но в противовес данным, что у пациенток с М повышена вероятность преждевременных родов, (Allais, 2008, A. L. Marozio, et al. (2012), N. Skajaa et al., 2019, T.B. Grossman et al., 2017) мы не

обнаружили такой взаимосвязи. Кроме того, определялась тенденция к более частой встречаемости токсикоза I триместра беременности у женщин, отмечавших неблагоприятное течение М (36,4%) в сравнении с женщинами, у которых течение М было благоприятным (25%), и с группой контроля (14,3%). Помимо этого, слабая тошнота I триместра достоверно была более характерна для беременных из группы контроля (45,5%), чем для женщин с М (10,4%), а наличие тошноты, оцениваемой по вербальной аналоговой шкале в 2 и более баллов значимо чаще встречалось у пациенток с М по сравнению с контрольной группой. Можно предположить, что данная закономерность связана с пролонгированной активацией стволовых структур, которая характерна для М с наличием тошноты в структуре приступа (F.H. Maniyar et al., 2014).

Нейроны тройничного нерва синтезируют различные нейропептиды, в первую очередь, CGRP, субстанцию Р и полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP). Множество других сигнальных молекул, таких как АТФ, оксид азота, цитокины, и нейротрофические факторы, высвобождаются из нейронов тройничного ганглия и активируют соседние нейроны или сателлитные клетки, которые могут передавать сигналы обратно нейронам посредством тех же или других медиаторов. Это потенциальное перекрестное взаимодействие включает внутриклеточные механизмы, в том числе экспрессию генов, которые могут модулировать выработку медиаторов сенсорной информации, таких как нейропептиды и нейротрофические факторы. Из тел ганглиозных клеток, находящихся вне гематоэнцефалического барьера, биологически активные вещества далее распространяются на периферические участки и/или в ядро тройничного нерва в стволе мозга, где они могут воздействовать на нейронную передачу. (K. Messlinger et al., 2020). Таким образом, с учетом данных о том, что мишенью воздействия нейромедиаторов являются не только структуры, расположенные интратекально, но и клетки тригеминального ганглия, находящиеся за пределами гематоэнцефалического барьера, был проведен анализ влияния нейрогенных, гормональных,

воспалительных механизмов и гипомagneмии на течения М во время беременности.

Многие исследования указывают на участие серотонинергической системы в патогенезе М (М.И. Карпова, 2011, A. Pardutz et al., 2012; R. Nosedá et al., 2014, S. D. Frederiksen et al., 2020). В ряде публикаций отмечалось, что между атаками больные М имели более низкий уровень 5-НТ в периферической крови в сравнении с людьми без ГБ и пациентами с ГБН (Ю.В. Каракулова, 2017; M. D. Ferrari et al., 1989 Yuxin Yin 2017 S. D. Frederiksen et al., 2020), а во время атаки М плазменные уровни 5-НТ значительно повышались в сравнении с уровнем между приступами (P. Durham et al., 2013 S. D. Frederiksen et al., 2020). Предполагается, что во время приступа ГБ 5-НТ высвобождается из тромбоцитов в плазму крови, вызывая кратковременное повышение уровня свободного 5-НТ в плазме, что увеличивает уровень 5-НТ в головном мозге (С.Ф. Gasparini et al. 2017). Вторая часть модели постулирует, что повышенный уровень 5-НТ в головном мозге во время приступа инициирует фазу ауры с последующими преходящими очаговыми симптомами. Концентрация 5-НТ в конечном итоге снижается, потому что он расщепляется и выводится из организма. Увеличение 5-НТ в ЦНС у больных М и индукция ГБ агонистами 5-НТ в экспериментальных исследованиях подтверждают идею участия его в мигренозном приступе (А. Charles, 2013; P. Durham et al., 2013; S. Vollbracht et al., 2014).

Значимость серотонинергических механизмов в развитии М подкрепляется достаточно высокой эффективностью триптанов и дитанов в купировании атак. Данные препараты, соответственно, являются селективными агонистами преимущественно 5-НТ_{1B/1D} рецепторов и 5-НТ_{1F}. Предполагается, что, по крайней мере, отчасти механизм их действия зависит от активации 5-НТ₁-рецепторов в тройничном ганглии, что приводит к уменьшению высвобождения нейропептидов (С.І. Ciotu1 & M.І J. M. Fischer, 2020).

В ряде исследований сообщается, что беременность обычно повышает центральную серотонинергическую активность, женщины во II триместре беременности имеют более высокий уровень метаболитов серотонина в

спинномозговой жидкости по сравнению с небеременными женщинами (Т. Sekiyama et al., 2013, J.S. Lonstein et al., 2019). Другие исследования, напротив, показывают, что поздние сроки беременности и ранний послеродовой период связаны с относительно низкими уровнями предшественника 5-НТ триптофана в сыворотке крови (А. Badawy et al., 2014, С. Veen et al., 2016). М. Atasever et al. (2016) показали, что уровень 5-НТ постепенно снижается при развитии беременности. Однако нужно отметить, что исследования уровня 5-НТ у беременных женщин немногочисленны.

По нашим данным уровень серотонина бестромбоцитарной плазмы был значимо выше у женщин с неблагоприятным течением М во II-III триместрах беременности по сравнению с пациентками, имевшими благоприятное течение М. Вероятно это отражает дисфункцию серотонинергической системы, возникающую у женщин с сохранением прежней частоты болевых дней или ее увеличением в гестационный период.

Помимо модуляции боли одной из функций 5-НТ системы головного мозга является регуляция настроения. Так, Т. Sekiyama et al., 2013 оценили изменения уровней 5-НТ в цельной крови и настроения до и после родов у 28 здоровых кормящих женщин в послеродовом периоде. Средние концентрации 5-НТ были значительно выше, и средние показатели напряжения/тревоги были значительно ниже в позднем послеродовом периоде, чем в третьем триместре или у небеременных женщин. В нашем исследовании были обнаружены корреляции концентрации серотонина плазмы у беременных женщин с М и таких нарушений, как депрессия и тревога, что указывает на общность серотонинергической дисфункции, лежащей в основе патогенетических механизмов этих состояний.

Вопреки многочисленным данным о взаимосвязи М и половых гормонов (А. Jayaraman et al., 2009, М. Aggarwal et al., 2012., G. Allais, et al., 2018, А. Hudon Thibeault et al., 2019, L. Cupini et al., 2020) мы не обнаружили существенных различий в уровне прогестерона, эстрадиола и свободного эстриола в сыворотке у женщин с различным течением М, а также группы контроля. Вероятно, это обусловлено значительными колебаниями уровня половых гормонов на всем

протяжении беременности и широким диапазоном нормальных значений изученных показателей. Можно отметить лишь тенденцию к более низкому содержанию свободного эстриола в сыворотке крови женщин с неблагоприятным течением М по сравнению с беременными, имевшими улучшение течения М и контрольной группой.

Ряд авторов указывает на взаимосвязь между уровнем Mg и приступами мигрени. Mg блокирует рецепторы NMDA, которые играют роль в инициации и поддержании центральной сенситизации после ноцицептивной стимуляции (L. Nowak et al., 1984, S. Dolati et al., 2019, H.J., Shin et al., 2020, M. Fila et al., 2021). Помимо этого, Mg может модулировать уровень оксида азота в клетке. Дефицит Mg в головном мозге вызывает последовательные процессы агрегации тромбоцитов и высвобождения глутамата, приводя к повышению уровня 5-НТ (I. Mody et al 1987, R. Agarwal, et al., 2014). Это может способствовать церебральной вазоконстрикции и выделению провоспалительных медиаторов (M.Kuno et al. 1986, R. Agarwal, et al., 2014, S. Dolati et al., 2019, J.A. Maier et al., 2020, O. Grech et al., 2021). При этом многие исследования свидетельствуют о том, что во время беременности значительно повышается риск гипомagneмии (V. Šabarkara et al., 2018, R. Schlegel et al., 2015). В нашей работе обнаружена тенденция к более низкому содержанию магния у женщин с неблагоприятным течением М по сравнению с беременными, имевшими благоприятное течение М и группой контроля. Интересно, что референсные значения гипомagneмии значительно различаются в разных странах (D-Н. Liebscher et al., 2004, S. Orlova et al., 2021). В настоящее время в Российской Федерации общий сывороточный Mg <0,66 ммоль/л считается значением, указывающим на дефицит Mg у взрослых (S. Orlova et al., 2021). С учетом наблюдательных исследований, проведенных в Российской Федерации для изучения распространенности дефицита Mg у беременных женщин (MAGIC, MAGIC2) (А. Д. Макацария и соавт., 2012, В. Н. Серов и соавт., 2014), и результатов исследования S. Orlova et al., 2021, которые указали на то, что пороговое значение магния равное 0.8 ммоль/л имеет значительное преимущество по сравнению с 0,66 ммоль/л, мы использовали уровень Mg в

сыворотке $<0,8$ ммоль/л как предел диагностики гипомagneмии. Было выявлено, что гипомagneмия при пороговом значении уровня магния $0,8$ ммоль/л у пациенток с неблагоприятным течением М встречалась чаще, чем у пациенток с благоприятным течением М и контрольной группой, хотя различия не были значимыми.

Имеются данные, что ФНО-альфа увеличивает транскрипцию гена CGRP и секрецию ряда нейропептидов (E.J. Bowen et al., 2006). CGRP и другие нейропептиды транспортируются к периферическим окончаниям, где они вызывают нейрогенное воспаление, которое сопровождается расширением артерий и экстравазацией плазмы (K. Messlinger et al., 2020). ФНО-альфа действует проноцицептивно. Так, например, односторонняя инъекция ФНО-альфа в заднюю лапу мыши вызывала двустороннюю боль в задних лапах (F.A. Russell et al., 2009). ФНО-альфа действует на рецептор TNF 1 и рецептор TNF 2. Эти рецепторы обнаружены на различных типах клеток, в том числе в тригеминальном ганглии. Следует отметить, что они активируются во время воспаления. У крыс интратекальный нокдаун рецептора TNF 1 уменьшал воспалительную гипералгезию (C.I. Ciotu1 & M.I J. M. Fischer, 2020).

Течение беременности и послеродового периода характеризуется значительными изменениями сывороточных провоспалительных медиаторов. L.M. Christian et al. (2014) в продольном исследовании оценили сывороточные провоспалительные маркеры ФНО-альфа в течение каждого триместра беременности и через 4–6 недель после родов и показали, что в целом ФНО-альфа значительно увеличился во время беременности с дальнейшим увеличением в послеродовом периоде.

В нашем исследовании уровень ФНО-альфа был выше у пациенток с неблагоприятным течением М по сравнению с беременными, у которых отмечалось уменьшение количества болевых дней, хотя различия не были значимыми.

Нами была проведена оценка независимого влияния факторов, имеющих вероятную связь на течение М во время беременности при помощи построения

модели логистической регрессии. Полученная модель имела значимость $p = 0,003$, чувствительность – 63,2%; специфичность – 82,5%; общий процент правильно классифицированных наблюдений – 77,6%. Пороговое значение $P > 0,3$; площадь под кривой (AUC) = 0,788 (0,683; 0,893). На неблагоприятное течение М во время беременности выявлено независимое влияние избыточного веса ($p = 0,008$; ОШ=8,56 [1,74 – 42,05]), полного отказа от приема анальгетиков во время беременности ($p = 0,072$; ОШ=3,39 [0,9 – 12,79]), наличия незначительной тревоги по шкале Бека ($p = 0,045$; ОШ=0,226 [0,05 – 0,97]), наличия депрессии по шкале Бека ($p = 0,015$; ОШ=5,11 [1,37 – 19,07]) и диагноза ХМ ($p = 0,092$; ОШ=4,42 [0,78 – 24,99]), в литературе подобные данные отсутствуют.

Таким образом, проведенное исследование показало высокую распространенность ПГБ у беременных женщин, при этом наибольшие проблемы в диагностике, лечении и потребность в специализированной консультации цефалголога были характерны для пациенток с М. Вопреки сложившимся представлениям многие женщины не отмечают снижения частоты атак М в период гестации, в том числе во II-III триместрах. К факторам, которые могут влиять на неблагоприятный прогноз М во второй половине беременности можно отнести избыточный вес до беременности, наличие депрессии, диагноза ХМ, полный отказ от приема анальгетиков для купирования приступа М во время беременности, при этом низкий уровень тревоги снижает вероятность неблагоприятного течения М. Дисфункция серотонинергической системы играет существенную роль при формировании фенотипа М в период беременности.

ВЫВОДЫ

1. Во время беременности у женщин отмечается высокая распространенность первичных головных болей, она составляет 21% для мигрени и 49% для головной боли напряжения. Пациентки с мигренью значительно чаще, чем беременные с головной болью напряжения, используют препараты для купирования приступов и высказывают потребность в консультации невролога по поводу головной боли.

2. В I триместре беременности у большинства женщин с мигренью наблюдается сохранение прежней частоты дней с головной болью, либо ее увеличение. Во II-III триместрах беременности 26,3% пациенток не испытывает снижения частоты болевых дней, тогда как после родов более, чем в половине случаев головная боль становится реже или не возникает. У женщин с мигренью наблюдается более выраженная тошнота при токсикозе I триместра беременности по сравнению с группой контроля, а при неблагоприятном течении мигрени во II-III триместрах беременности чаще развивается преэклампсия.

3. Уровень серотонина бестромбоцитарной плазмы значительно выше у женщин с неблагоприятным течением мигрени во II-III триместрах беременности в сравнении с теми, у кого отмечалось снижение частоты головной боли или ремиссия приступов, что отражает участие дисфункции серотонинергической системы в формировании фенотипа цефалгии в гестационный период.

4. Среди предикторов неблагоприятного течения мигрени во II-III триместрах беременности важное значение имеют наличие хронической мигрени, избыточный вес пациентки до беременности, полный отказ от приема препаратов для купирования приступов головной боли в гравидарный период, наличие депрессии, в то время как низкий уровень тревоги по шкале Бека снижает вероятность неблагоприятного течения мигрени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У женщин с головными болями, планирующих беременность, следует рассмотреть необходимость консультации невролога для уточнения диагноза и оценки частоты дней с головной болью. При наличии показаний на этапе подготовки к беременности должна быть рекомендована профилактическая терапия мигрени, а также коррекция веса.

2. На этапе прегравидарной подготовки необходимо информирование женщины об особенностях течения и терапии первичных головных болей во время беременности.

3. Целесообразным является рациональное использование препаратов для купирования приступов головной боли, разрешенных к применению в период беременности, с учетом соотношения пользы и риска.

4. Беременные женщины, страдающие мигренью, с сохранением прежней частоты дней с головной болью или их учащением во II-III триместрах беременности нуждаются в более внимательной оценке клинико-лабораторных показателей с учетом повышенного риска преэклампсии/эклампсии.

5. При ведении пациенток с мигренью во время беременности необходимо обращать внимание на особенности психологического профиля женщин, такие как наличие депрессии, тревоги, психологического стресса, коррекция психологических нарушений должна быть неотъемлемой частью терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГБ – головная боль

ГБН – головная боль напряжения

ИМТ – индекс массы тела

М – мигрень

МА – мигрень с аурой

МАО – моноаминооксидаза

МКГБ III – Международная классификация расстройств, сопровождающихся головной и лицевой болью, III-е издание

МО – мигрень без ауры

НПВП – Нестероидные противовоспалительные препараты

ПГБ – первичная головная боль

РКД –распространяющаяся корковая депрессия

ТВС - тригемино-вазкулярная система

ФНО-альфа – фактор некроза опухолей альфа

ХГБ - хроническая головная боль

ХГБН – хроническая головная боль напряжения

ХМ – хроническая мигрень

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЭГБ – эпизодическая головная боль

ЭГБН – эпизодическая головная боль напряжения

ЭМ – эпизодическая мигрень

5-НТ – 5-hydroxytryptamine, 5-гидрокситриптамиин, серотонин

СGRP – кальцитонин-ген-связанный пептид

Mg – магний

НИТ - 6 – Headache Impact Test - 6

MIDAS – Migraine Disability Assessment

YLD - года, прожитые с нетрудоспособностью

P_F – критерий Фишера

P_{MW} – U- критерий Манна-Уитни

r_s – коэффициентов корреляции по Спирмену

SERT – serotonin selective reuptake transporter

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азимова, Ю.Э. Менструальная мигрень: современный взгляд на проблему / Ю.Э. Азимова // Русский медицинский журнал. – 2017. – Т.25, № 21. – С. 1586-1590.
2. Азимова, Ю.Э. Моноклональные антитела к CGRP: новое слово в лечении мигрени / Ю.Э. Азимова, Я.И. Ашихмин, М.Л. Кукушкин // Российский журнал боли. – 2019. – Т.17, №2. – С. 61-66.
3. Ахмадеева, Л.Р. Диагностика и методы помощи при хронической мигрени / Л.Р. Ахмадеева, Р.Р. Валитова, А.А. Набиева [и др.]. – Текст: электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №5. – URL : <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28105> (дата обращения : 27.03.2023).
4. Ахмадеева, Л.Р. Клинические рекомендации по диагностике и лечению головной боли напряжения / Л.Р. Ахмадеева, Ю.Э. Азимова, Ю.В. Каракулова [и др.] // РМЖ. – 2016. – Т.24, №7. – С. 411-419.
5. Бойко, А.Т. Актуальные вопросы статистики здравоохранения / А.Т. Бойко, Т.Н. Грибанова, Т.Ю. Телешева. – Екатеринбург : Медицина, 2000. – 295 с. – ISBN 5-88464-023-4.
6. Ваганова, Ю.С. Аффективные расстройства у пациентов с ЛИГБ / Ю.С. Ваганова, А.Ю. Соколов, А.В. Амелин // Российский журнал боли. – 2019. – Т.17, №S1. – С. 40-41.
7. Ваганова, Ю.С. Клинические особенности пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью / Ю.С. Ваганова, А.В. Амелин, А.А. Готовчиков [и др.] // Российский журнал боли. – 2019. – Т.17, №3. – С. 22-28
8. Екушева, Е.В. Мигренозные приступы во время беременности: тактика ведения пациенток и приоритеты терапии / Е.В. Екушева, И.В. Дамулин // Российский медицинский журнал. – 2014. – №3. – С. 41-48.

9. Жаднов, В.А. Клинико-психологические особенности мигрени и головной боли напряжения у беременных / В.А. Жаднов, Н.В. Яковлева, О.В. Евдокимова [и др.] // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. – 2013. – №2. – С. 90-106.
10. Иззати-Заде, К.Ф. Морфометрия гранул серотонина тромбоцитов крови при мигрени / К.Ф. Иззати-Заде, Ю.В. Каракулова // Неврологические чтения в Перми : сб. материалов межрегиональной науч.-практ. конф. с международным участием, посвященной 85-летию со дня рождения проф. А.А. Шутова, Пермь, 06-07 декабря 2018 года / под ред. Ю.В. Каракуловой, Н.В. Селяниной. – Пермь: "МиГ", 2018. – С. 70-78.
11. Каракулова, Ю.В. Серотонинергические механизмы хронификации головной боли напряжения / Ю.В. Каракулова // Российский журнал боли. – 2017. – №1 (52). – С. 9-10.
12. Карпова, М.И. IL-1 и TNFA у больных первичными головными болями / М.И. Карпова, Ю.С. Шамуров, В.В. Маркова // Российский иммунологический журнал. – 2011. – Т.5, №1 (14). – С. 50-55.
13. Карпова, М.И. Клинико-психологические особенности хронических первичных головных болей / М.И. Карпова, Ю.С. Шамуров, Л.А. Ермакова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – №6 (1). – С. 31-34.
14. Карпова, М.И. Роль иммунной системы в прогрессировании головной боли напряжения и мигрени : специальность 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология», 14.01.11 «Нервные болезни» : дис. ... д-ра мед. наук / Карпова Мария Ильинична. – Челябинск, 2011. – 317 с.
15. Карпова, М.И. Уровень серотонина в сыворотке крови у больных с различными клиническими вариантами головной боли / М.И. Карпова, Ю.С. Шамуров, А.В. Зуева [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т.92, №3. – С. 341-344.
16. Клинические рекомендации. Тревожно-фобические расстройства у взрослых. 2021. – Текст: электронный // Детская урология в Омске [сайт]. – URL: http://disuria.ru/_ld/11/1162_kr21F40MZ.pdf (дата обращения : 28.11.2022).

17. Кобзева, Н.Р. Распространенность мигрени и головных болей напряжения в мире (обзор литературы) / Н.Р. Кобзева, Е.Р. Лебедева, Ес. Олесен // Уральский медицинский журнал. – 2016. – №4 (137). – С. 69-75.
18. Кондратюк, И.В. Прогностическая значимость нейротрофинов у пациентов с преэклампсией / И.В. Кондратюк, Ю.В. Каракулова // Неврологические чтения в Перми : материалы межрегиональной науч.-практ. конф. с международным участием, посвященной 100-летию кафедры неврологии и медицинской генетики им. В.П. Первушина, Пермь, 21-23 октября 2021 года. – Пермь: Пермский нац. исслед. политехнический ун-т, 2021. – С. 110-113.
19. Красильникова, С.Д. Влияние тревоги и депрессии на частоту возникновения головных болей у студентов / С.Д. Красильникова, Ю.В. Каракулова. – Текст: электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – №1. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31420> (дата обращения : 27.03.2023).
20. Кукушкин, М.Л. Что является причиной боли при мигрени / М.Л. Кукушкин // Российский журнал боли. – 2018. – №3(57). – С. 87-95.
21. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Серик; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – Москва: Практическая медицина, 2011. – 480 с.
22. Латышева, Н.В. Лечение мигрени во время беременности / Н.В. Латышева, Е.Г. Филатова, Н.В. Наприенко // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – №4(9). – С. 601-605.
23. Макацария, А.Д. Распространенность дефицита магния у беременных женщин / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, Э.М. Джобава // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т.11, №5. – С. 25-35.
24. Методические рекомендации по подготовке и оформлению научных статей в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах данных / под общ. ред. О.В. Кирилловой. – Москва : Наука, 2017. – 159 с. – ISBN 978-5-02-040040-5.

25. Наприенко, М.В. Мигрень и клиническая инерция: что мы можем сделать? / М.В. Наприенко, Н.В. Латышева, А.Р. Артеменко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т.120, №1. – С. 83-89.
26. Осипова, В.В. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия : практ. рук. / В.В. Осипова, Г.Р. Табеева. – Москва : Мед. информ. агентство, 2014. – 329 с. – ISBN 978-5-9986-0175-0.
27. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации / А.В. Поликарпов, Г.А. Александрова, Н.А. Голубев [и др.]. – Москва: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава РФ, 2017. – 168 с.
28. Первичные головные боли: диагностика и лечение : метод. рек. / сост. В.В. Осипова; Департамент здравоохранения города Москвы. – Москва: [б.и.], 2017. – 27 с.
29. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA / О.Ю. Реброва. – Москва: МедиаСфера, 2002. – 312 с. – ISBN: 5-89084-013-4.
30. Сергеев, А.В. 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.
31. Серов, В.Н. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных / В.Н. Серов, Д.В. Блинов, У.В. Зимовина, Э.М. Джобава // Акушерство и гинекология. – 2014. – №6. – С. 33-40.
32. Сероусова, О.В. Клиническое значение тошноты при мигрени / О.В. Сероусова, М.И. Карпова, А.И. Долгушина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т.117, №1, вып.2. – С. 43-47.
33. Стариков, А.С. Клиническая характеристика цефалгий у беременных в Республике Коми / А.С. Стариков, Г.О. Пенина, Е.И. Валужене // Bulletin of the International Scientific Surgical Association. – 2017. – Т.6, №2. – С. 18-21.

34. Старикова, Н.Л. Роль личностных факторов в развитии лекарственно-индуцированной головной боли у пациентов с первичными цефалгиями / Н.Л. Старикова, К.Н. Скворцова // Российский журнал боли. – 2021. – Т.19, №4. – С. 25-30.
35. Табеева, Г.Р. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов / Г.Р. Табеева, В.В. Осипова, Е.Г. Филатова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т.14, № 1. – С. 4-13.
36. Табеева, Г.Р. Новое в осознании бремени мигрени: семантический анализ голоса российских пациентов – пользователей Web 2.0 / Г.Р. Табеева, З. Кацарава, А.В. Амелин [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т.13, № 6. – С. 73-84.
37. Табеева, Г.Р. Пути оптимизации ведения пациентов с мигренью в России (резолуция совета экспертов) / Г.Р. Табеева, А.В. Амелин, Л.Р. Ахмадеева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т.118, №6. – С. 124-128.
38. Табеева, Г.Р. Современная концепция патофизиологии и новые мишени терапии мигрени / Г.Р. Табеева, З. Кацарава // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т.12, №4. – С. 143-152.
39. Филатова, Е.Г. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов / Е.Г. Филатова, В.В. Осипова, Г.Р. Табеева [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т.12, №4. – С. 4-14.
40. Abdolahi, M. The synergistic effects of ω -3 fatty acids and nano-curcumin supplementation on tumor necrosis factor (TNF)- α gene expression and serum level in migraine patients / M. Abdolahi, A. Tafakhori, M. Togha [et al.] // Immunogenetics. – 2017. – Vol.69, №9. – P. 371-378.
41. Aegidius, K. The effect of pregnancy and parity on headache prevalence: the head-HUNT study / K. Aegidius, J.A. Zwart, K. Hagen, L. Stovner // Headache. – 2009. – Vol.49, №6. – P. 851-859.

42. Afridi, S.K. Current concepts in migraine and their relevance to pregnancy / S.K. Afridi // *Obstetric Medicine*. – 2018. – Vol.11, №4. – P. 154-159.
43. Agarwal, R. Pathogenetic role of magnesium deficiency in ophthalmic diseases / R. Agarwal, L. Iezhitsu, P. Agarwal. – Text: electronic // *Biometals*. – 2013. – Nov 15. – URL : <https://link.springer.com/article/10.1007/s10534-013-9684-5> (дата обращения : 28.11.2022).
44. Aggarwal, M. Serotonin and CGRP in migraine / M. Aggarwal, V. Puri, S. Puri // *Annals of Neurosciences*. – 2012. – Vol.19, №2. – P. 88-94.
45. Allais, G. Menstrual migraine: a review of current and developing pharmacotherapies for women / G. Allais, G. Chiarle, S. Sinigaglia, C. Benedetto // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2018. – Vol.19, №2. – P. 123-136.
46. Allais, G. Gender-related differences in migraine / G. Allais, G. Chiarle, S. Sinigaglia [et al.] // *Neurological Sciences*. – 2020. – Vol.41, suppl.2. – P. 429-436.
47. Altamura, C. Pathophysiological Bases of Comorbidity in Migraine / C. Altamura, I. Corbelli, M. de Tommaso [et al.]. – Text : electronic // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2021. – Vol.15. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2021.640574/full> (дата обращения : 30.11.2022).
48. Amandusson, Å. Estrogenic influences in pain processing / Å. Amandusson, A. Blomqvist // *Frontiers in Neuroendocrinology*. – 2013. – Vol.34, №4. – P. 329-349.
49. Amir, B.Y. Headaches in women undergoing in vitro fertilization and embryo-transfer treatment / B.Y. Amir, B. Yaacov, B. Guy [et al.] // *Headache*. – 2005. – Vol.45, №3. – P. 215-219.
50. Amundsen, S. Risk perception, beliefs about medicines and medical adherence among pregnant and breastfeeding women with migraine: findings from a cross-sectional study in Norway / S. Amundsen, T.G. Øvrebø, N.M.S. Amble [et al.]. – Text : electronic // *BMJ Open*. – 2019. – Vol.9, №2. – URL: <https://bmjopen.bmj.com/content/9/2/e026690.long> (дата обращения : 30.11.2022).

51. Ashina, S. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine / S. Ashina, D. Serrano, R.B. Lipton [et al.] // *The Journal of Headache and Pain*. – 2012. – Vol.13, №8. – P. 615-624.
52. Ashina, M. Human models of migraine –short-term pain for long-term gain / M. Ashina, J.M. Hansen, B.O. Á Dunga, J. Olesen // *Nature Reviews. Neurology*. – 2017. – Vol.13. – P. 713-724.
53. Ashina, M. Migraine and the trigeminovascular system – 40 years and counting / M. Ashina, J.M. Hansen, T.P. Do [et al.] // *The Lancet. Neurology*. – 2019. – Vol.18. – P. 795-804.
54. Ashina, M. Migraine / M. Ashina // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol.383, №19. – P. 1866-1876.
55. Assarzagdegan, F. Serum concentration of magnesium as an independent risk factor in migraine attacks: a matched case-control study and review of the literature / F. Assarzagdegan, S. Asgarzadeh, H.R. Hatamabadi [et al.] // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2016. – Vol.31, №5. – P. 287-292.
56. Atasever, M. Lower serotonin level and higher rate of fibromyalgia syndrome with advancing pregnancy / M. Atasever, M. Namlı Kalem, Ç. Sönmez [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2017. – Vol.30, №18. – P. 2204-2211.
57. Audhya, T. Correlation of serotonin levels in CSF, platelets, plasma, and urine / T. Audhya, J.B. Adams, L. Johansen // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2012. – Vol.1820, №10. – P. 1496-1501.
58. Ayzenberg, I. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured healthcare for headache is urgently needed / I. Ayzenberg, Z. Katsarava, A. Sborowski [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2014. – Vol.21, №5. – P. 758-765.
59. Badawy, A.A. The tryptophan utilization concept in pregnancy / A.A. Badawy // *Obstetrics & Gynecology Science*. – 2014. – Vol.57, №4. – P. 249-259.
60. Baratloo, A. Intravenous caffeine citrate vs. magnesium sulfate for reducing pain in patients with acute migraine headache; a prospective quasi-experimental study / A.

- Baratloo, S. Mirbaha, H. Delavar Kasmaei [et al.] // *The Korean Journal of Pain*. – 2017. – Vol.30, №3. – P. 176-182.
61. Beck, A.T. An Inventory for Measuring Depression / A.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 1961. – Vol.4, №6. – P. 561-571.
62. Bellamy, J.L. Salivary levels of CGRP and VIP in rhinosinusitis and migraine patients / J.L. Bellamy, R.K. Cady, P.L. Durham // *Headache*. – 2006. – Vol.46, №1. – P. 24-33.
63. Berger, B. Successful Formulation and Application of Plant Growth-Promoting *Kosakonia radicincitans* in Maize Cultivation / B. Berger, S. Patz, S. Ruppel [et al.]. – Text: electronic // *BioMed Research International*. – 2018. – Vol.2018. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/6439481/> (дата обращения : 07.12.2022).
64. Bigal, M.E. Obesity, migraine, and chronic migraine: possible mechanisms of interaction / M.E. Bigal, R.B. Lipton, P.R. Holland, P.J. Goadsby // *Neurology*. – 2007. – Vol.68, №21. – P. 1851-1861.
65. Bigal, M.E. Putative mechanisms of the relationship between obesity and migraine progression / M.E. Bigal, R.B. Lipton // *Current Pain and Headache Reports*. – 2008. – Vol.12. – P. 207-212.
66. Bowen, E.J. Tumor necrosis factor-alpha stimulation of calcitonin gene-related peptide expression and secretion from rat trigeminal ganglion neurons / E.J. Bowen, T.W. Schmidt, C.S. Firm [et al.] // *Journal of Neurochemistry*. – 2006. – Vol.96, №1. – P. 65-77.
67. Brand, T. The measurement of platelet-poor plasma serotonin: a systematic review of prior reports and recommendations for improved analysis / T. Brand, G.M. Anderson // *Clinical Chemistry*. – 2011. – Vol.57, №10. – P. 1376-1386.
68. Brietzke, E. Inflammatory cytokines as an underlying mechanism of the comorbidity between bipolar disorder and migraine / E. Brietzke, R.B. Mansur, R. Grassi-Oliveira [et al.] // *Medical Hypotheses*. – 2012. – Vol.78, №5. – P. 601-605.

69. Brown, M.A. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice / M.A. Brown, L.A. Magee, L.C. Kenny [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – Vol.72, №1. – P. 24-43.
70. Burch, R. The prevalence and impact of migraine and severe headache in the United States: Updated age, sex, and socioeconomic-specific estimates from government health surveys / R. Burch, P. Rizzoli, E. Loder // *Headache*. – 2021. – Vol.61, №1. – P. 60-68.
71. Buse, D.C. Migraine Progression: A Systematic Review / D.C. Buse, J.D. Greisman, K. Baigi, R.B. Lipton // *Headache*. – 2019. – Vol.59, №3. – P. 306-338.
72. Čabarkapa, V. Serum magnesium level in the first trimester of pregnancy as a predictor of pre-eclampsia – a pilot study / V. Čabarkapa, M. Bogavac, A. Jakovljević [et al.] // *Hypertension in Pregnancy*. – 2018. – Vol.37, №3. – P. 144-153.
73. Cady, R.K. Elevated saliva calcitonin gene-related peptide levels during acute migraine predict therapeutic response to rizatriptan / R.K. Cady, C.V. Vause, T.W. Ho [et al.] // *Headache*. – 2009. – Vol.49, №9. – P. 1258-1266.
74. Calhoun, A. Combined hormonal contraceptives: is it time to reassess their role in migraine? / A. Calhoun // *Headache*. – 2012. – Vol.52, №4. – P. 648-660.
75. Cengiz, H. Plasma serotonin levels are elevated in pregnant women with hyperemesis gravidarum / H. Cengiz, H. Dagdeviren, S.S. Caypinar [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2015. – Vol.291, №6. – P. 1271-1276.
76. Chai, N.C. Migraine and estrogen / N.C. Chai, B.L. Peterlin, A.H. Calhoun // *Current Opinion in Neurology*. – 2014. – Vol.27, №3. – P. 315-324.
77. Charles, A. The evolution of a migraine attack – a review of recent evidence / A. Charles // *Headache*. – 2013. – Vol.53. – P. 413-419.
78. Chen, H.M. Increased risk of adverse pregnancy outcomes for women with migraines: A nationwide population-based study / H.M. Chen, S.F. Chen, Y.H. Chen, H.C. Lin // *Cephalalgia*. – 2009. – Vol.30, №4. – P. 433-438.

79. Chen, M. Tumor Necrosis Factor (TNF) -308G>A, Nitric Oxide Synthase 3 (NOS3) +894G>T Polymorphisms and Migraine Risk: A Meta-Analysis / M. Chen, W. Tang, L. Hou [et al.]. – Text: electronic // PLoS One. – 2015. – Vol.10, №6. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0129372> (дата обращения : 07.12.2022).
80. Chen, Z. Estrogen receptor alpha mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen / Z. Chen, I.S. Yuhanna, Z. Galcheva-Gargova [et al.] // The Journal of Clinical Investigation. – 1999. – Vol.103, №3. – P. 401-406.
81. Christian, L.M. Effects of stress and depression on inflammatory immune parameters in pregnancy / L.M. Christian // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2014. – Vol.211, №3. – P. 275-277.
82. Christian, L.M. Longitudinal changes in serum proinflammatory markers across pregnancy and postpartum: effects of maternal body mass index / L.M. Christian, K. Porter // Cytokine. – 2014. – Vol.70, №2. – P. 134-140.
83. Ciotu, C.I. Novel Analgesics with Peripheral Targets / C.I. Ciotu, M.J.M. Fischer // Neurotherapeutics. – 2020. – Vol.17, №3. – P. 784-825.
84. Cortes-Altamirano, J.L. Review: 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ and 5-HT₇ Receptors and their Role in the Modulation of Pain Response in the Central Nervous System / J.L. Cortes-Altamirano, A. Olmos-Hernandez, H.B. Jaime [et al.] // Current Neuropharmacology. – 2018. – Vol.16, №2. – P. 210-221.
85. Costello, R.B. Perspective: The Case for an Evidence-Based Reference Interval for Serum Magnesium: The Time Has Come / R.B. Costello, R.J. Elin, A. Rosanoff [et al.] // Advances in Nutrition. – 2016. – Vol.7, №6. – P. 977-993.
86. Cripe, S.M. Depressive symptoms and migraine comorbidity among pregnant Peruvian women / S.M. Cripe, S. Sanchez, N. Lam [et al.] // Journal of Affective Disorders. – 2010. – Vol.122, №1-2. – P. 149-153.
87. Cui, J. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain / J. Cui, Y. Shen, R. Li // Trends in Molecular Medicine. – 2013. – Vol.19, №3. – P. 197-209.

88. Cupini, L.M. Menstrual migraine: what it is and does it matter? / L.M. Cupini, I. Corbelli, P. Sarchelli // *Journal of Neurology*. – 2021. – Vol.268, №7. – P. 2355-2363.
89. Daghals, I. Migraine, Stroke, and Cervical Arterial Dissection: Shared Genetics for a Triad of Brain Disorders With Vascular Involvement / I. Daghals, M. Sargurupremraj, R. Danning [et al.]. – Text: electronic // *Neurology. Genetics*. – 2022. – Vol.8, №1. – URL: <https://ng.neurology.org/content/8/1/00> (дата обращения : 08.12.2022).
90. Danese, E. Platelets and migraine / E. Danese, M. Montagnana, G. Lippi // *Thrombosis Research*. – 2014. – Vol.134. – P. 17-22.
91. de Baaij, J.H. Magnesium in man: implications for health and disease / J.H. de Baaij, J.G. Hoenderop, R.J. Bindels // *Physiological Reviews*. – 2015. – Vol.95, №1. – P. 1-46.
92. Deen, M. High brain serotonin levels in migraine between attacks: A 5-HT₄ receptor binding PET study / M. Deen, H.D. Hansen, A. Hougaard [et al.] // *NeuroImage. Clinical*. – 2018. – Vol.18. – P. 97-102.
93. Dolati, S. The Role of Magnesium in Pathophysiology and Migraine Treatment / S. Dolati, R. Rikhtegar, A. Mehdizadeh, M. Yousefi // *Biological Trace Element Research*. – 2020. – Vol.196, №2. – P. 375-383.
94. Dresler, T. Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: A systematic review focused on interactions and treatment implications / T. Dresler, S. Caratozzolo, K. Guldolf [et al.]. – Text: electronic // *The Journal of Headache and Pain*. – 2019. – Vol.20, №1. – URL: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-019-0988-x> (дата обращения : 08.12.2022).
95. Dubey, R.K. Estrogen-induced cardiorenal protection: potential cellular, biochemical, and molecular mechanisms / R.K. Dubey, E.K. Jackson // *American Journal of Physiology. Renal Physiology*. – 2001. – Vol.280, №3. – P. F365-388.

96. Durham, P. Biomarkers associated with migraine and their potential role in migraine management / P. Durham, S. Papapetropoulos // *Headache*. – 2013. – Vol. 53. – P. 1262-1277.
97. Dvilansky, A. Release of platelet 5-hydroxytryptamine by plasma taken from patients during and between migraine attacks / A. Dvilansky, S. Rishpon, I. Nathan [et al.] // *Pain*. – 1976. – Vol.2, №3. – P. 315-318.
98. Elgendy, I.Y. Migraine Headache: An Under-Appreciated Risk Factor for Cardiovascular Disease in Women / I.Y. Elgendy, S.E. Nadeau, C.N. Bairey Merz, C.J. Pepine. – Text: electronic // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – Vol.8, №22. – URL: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.119.014546?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org (дата обращения : 14.12.2022).
99. Facchinetti, F. Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study / F. Facchinetti, G. Allais, R.E. Nappi [et al.] // *Cephalalgia*. – 2008. – Vol.29. – P. 286-292.
100. Fairbrother, N. Perinatal anxiety disorder prevalence and incidence / N. Fairbrother, P. Janssen, M.M. Antony [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2016. – Vol.200. – P. 148-155.
101. Farello, G. The link between obesity and migraine in childhood: a systematic review / G. Farello, P. Ferrara, A. Antenucci [et al.]. – Text: electronic // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2017. – Vol.43, №1. – URL: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-017-0344-1> (дата обращения : 14.12.2022).
102. Ferrari, M.D. Serotonin metabolism in migraine / M.D. Ferrari, J. Odink, C. Tapparelli [et al.] // *Neurology*. – 1989. – Vol.39, №9. – P. 1239-1242.
103. Fila, M. Nutrients to Improve Mitochondrial Function to Reduce Brain Energy Deficit and Oxidative Stress in Migraine / M. Fila, C. Chojnacki, J. Chojnacki, J. Blasiak. – Text: electronic // *Nutrients*. – 2021. – Vol.13, №12. – URL: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/12/4433> (дата обращения : 14.12.2022).

104. Franco, D. Protocol for obtaining platelet-rich plasma (PRP), platelet-poor plasma (PPP), and thrombin for autologous use / D. Franco, T. Franco, A.M. Schettino [et al.] // *Aesthetic Plastic Surgery*. – 2012. – Vol.36, №5. – P. 1254-1259.
105. Frederick, I.O. Lifetime prevalence and correlates of migraine among women in a pacific northwest pregnancy cohort study / I.O. Frederick, C. Qiu, D.A. Enquobahrie [et al.] // *Headache*. – 2014. – Vol.54, №4. – P. 675-685.
106. Frederiksen, S.D. Serotonin and Neuropeptides in Blood From Episodic and Chronic Migraine and Cluster Headache Patients in Case-Control and Case-Crossover Settings: A Systematic Review and Meta-Analysis / S.D. Frederiksen, M. Bekker-Nielsen Dunbar, A.H. Snoer [et al.] // *Headache*. – 2020. – Vol.60, №6. – P. 1132-1164.
107. Frediani, F. Migraine and depression / F. Frediani, V. Villani // *Neurological sciences*. – 2007. – Vol.28, suppl.2. – P. S161-S165.
108. Frokjaer, V.G. Role of Serotonin Transporter Changes in Depressive Responses to Sex-Steroid Hormone Manipulation: A Positron Emission Tomography Study / V.G. Frokjaer, A. Pinborg, K.K. Holst [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2015. – Vol.78, №8. – P. 534-543.
109. Gangula, P.R. Regulation of calcitonin gene-related peptide expression in dorsal root ganglia of rats by female sex steroid hormones / P.R. Gangula, P. Lanlua, S. Wimalawansa [et al.] // *Biology of Reproduction*. – 2000. – Vol.62, №4. – P. 1033-1039.
110. Gasparini, C.F. Genetic and biochemical changes of the serotonergic system in migraine pathobiology / C.F. Gasparini, R.A. Smith, L.R. Griffiths. – Text: electronic // *The Journal of Headache and Pain*. – 2017. – Vol.18, №1. – URL: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-016-0711-0> (дата обращения : 06.12.2022).
111. Gavin, N.I. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence / N.I. Gavin, B.N. Gaynes, K.N. Lohr [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 2005. – Vol.106, №5, pt.1. – P. 1071-1083.

112. Gonda, X. Genetic variants in major depressive disorder: From pathophysiology to therapy / X. Gonda, P. Petschner, N. Eszlari [et al.] // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2019. – Vol.194. – P. 22-43.
113. González-García, N. Headache: pregnancy and breastfeeding. Recommendations of the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group / N. González-García, J. Díaz de Terán, A.C. López-Veloso [et al.]. – Text: electronic // *Neurología*. – 2022. – Vol.37, №1. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021348531930009X?via%3Dihub> (дата обращения : 14.12.2022).
114. Goodman, J.H. Anxiety disorders in postpartum women: A systematic review and meta-analysis / J.H. Goodman, G.R. Watson, B. Stubbs // *Journal of Affective Disorders*. – 2016. – Vol.203. – P. 292-331.
115. Gormley, P. Metaanalysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine / P. Gormley, V. Anttila, B.S. Winsvold [et al.] // *Nature Genetics*. – 2016. – Vol.48. – P. 856-866.
116. Grech, O. The Role of Metabolism in Migraine Pathophysiology and Susceptibility / O. Grech, S.P. Mollan, B.R. Wakerley [et al.]. – Text: electronic // *Life (Basel)*. – 2021. – Vol.11, №5. – URL : <https://www.mdpi.com/2075-1729/11/5/415> (дата обращения : 14.12.2022).
117. Grossman, T.B. Delivery outcomes of patients with acute migraine in pregnancy: a retrospective study / T.B. Grossman, M.S. Robbins, S. Govindappagari, A.K. Dayal // *Headache*. – 2017. – Vol.57. – P. 605-611.
118. Gudmundsson, L.S. Migraine, depression, and brain volume: the AGES-Reykjavik Study / L.S. Gudmundsson, A.I. Scher, S. Sigurdsson [et al.] // *Neurology*. – 2013. – Vol.80, №23. – P. 2138-2144.
119. Gupta, M. Maternal magnesium deficiency in mice leads to maternal metabolic dysfunction and altered lipid metabolism with fetal growth restriction / M. Gupta, M.H. Solanki, P.K. Chatterjee [et al.] // *Molecular Medicine*. – 2014. – Vol.20, №1. – P. 332-340.

120. Gupta, S. Potential role of female sex hormones in the pathophysiology of migraine / S. Gupta, S. Mehrotra, C.M. Villalón [et al.] // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2007. – Vol.113, №2. – P. 321-340.
121. Hainsworth, K.R. Circulating inflammatory biomarkers in adolescents: evidence of interactions between chronic pain and obesity / K.R. Hainsworth, P.M. Simpson, H. Raff [et al.]. – Text: electronic // *Pain Reports*. – 2021. – Vol.6, №1. – URL: https://journals.lww.com/painrpts/Fulltext/2021/01000/Circulating_inflammatory_biomarkers_in.46.aspx (дата обращения : 06.12.2022).
122. Harrington, M.G. Cerebrospinal fluid biomarkers in primary headache disorders / M.G. Harrington // *Headache*. – 2006. – Vol.46, №7. – P. 1075-1087.
123. Harte-Hargrove, L.C. Brain-derived neurotrophic factor-estrogen interactions in the hippocampal mossy fiber pathway: implications for normal brain function and disease / L.C. Harte-Hargrove, N.J. Maclusky, H.E. Scharfman // *Neuroscience*. – 2013. – Vol.239. – P. 46-66.
124. 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.
125. Holland, S. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society / S. Holland, S.D. Silberstein, F. Freitag [et al.] // *Neurology*. – 2012. – Vol.78, №17. – P. 1346-1353.
126. Horvath, G.A. Hemiplegic migraine, seizures, progressive spastic paraparesis, mood disorder, and coma in siblings with low systemic serotonin / G.A. Horvath, K. Selby, K. Poskitt [et al.] // *Cephalalgia*. – 2011. – Vol.31, №15. – P. 1580-1586.
127. Hudon Thibeault, A.A. Serotonin-estrogen interactions: What can we learn from pregnancy? / A.A. Hudon Thibeault, J.T. Sanderson, C. Vaillancourt // *Biochimie*. – 2019. – Vol.161. – P. 88-108.
128. Hung, C.I. The Impacts of Migraine among Outpatients with Major Depressive Disorder at a Two-Year Follow-Up / C.I. Hung, C.Y. Liu, C.H. Yang, S.J. Wang. –

- Text: electronic // PLoS One. – 2015. – Vol.10, №5. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0128087> (дата обращения : 14.12.2022).
129. Ibrahim, K. The influence of migraine and female hormones on capsaicin-induced dermal blood flow / K. Ibrahim, S. Vermeersch, P. Frederiks [et al.] // *Cephalalgia*. – 2017. – Vol.37, №12. – P. 1164-1172.
130. Irimia, P. Impact of monthly headache days on anxiety, depression and disability in migraine patients: results from the Spanish Atlas / P. Irimia, M. Garrido-Cumbrera, S. Santos-Lasaosa [et al.]. – Text: electronic // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol.11, №1. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-87352-2> (дата обращения : 14.12.2022).
131. Ishii, R. Effect of migraine on pregnancy planning: insights from the American Registry for Migraine Research / R. Ishii, T.J. Schwedt, S.-K. Kim [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2020. – Vol.95, №10. – P. 2079-2089.
132. Jayaraman, A. Progesterone attenuates oestrogen neuroprotection via downregulation of oestrogen receptor expression in cultured neurons / A. Jayaraman, C.J. Pike // *Journal of Neuroendocrinology*. – 2009. – Vol.21, №1. – P. 77-81.
133. Kandil, M. MAGraine: Magnesium compared to conventional therapy for treatment of migraines / M. Kandil, S. Jaber, D. Desai [et al.] // *The American Journal of Emergency Medicine*. – 2021. – Vol.39. – P. 28-33.
134. Kangasniemi, P. Excretion of free and conjugated 5-HIAA and VMA in urine and concentration of 5-HIAA and HVA in CSF during migraine attacks and free intervals / P. Kangasniemi, V. Sonninen, U.K. Rinne // *Headache*. – 1972. – Vol.12, №2. – P. 62-65.
135. Karimi, L. The prevalence of migraine with anxiety among genders / L. Karimi, S.G. Crewther, T. Wijeratne [et al.]. – Text: electronic // *Frontiers in Neurology*. – 2020. – Vol.26, №11. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.569405/full> (дата обращения : 14.12.2022).

136. Kilinc, E. Vitale, Serotonergic mechanisms of trigeminal meningeal nociception: Implications for migraine pain / E. Kilinc, C. Guerrero-Toro, A. Zakharov [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2017. – Vol.116. – P. 160-173.
137. Köseoglu, E. The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura / E. Köseoglu, A. Talaslioglu, A.S. Gönül, M. Kula // *Magnesium Research*. – 2008. – Vol.21, №2. – P. 101-108.
138. Kuno, M. Effects of calcium and magnesium on transmitter release at Ia synapses of rat spinal motoneurons in vitro / M. Kuno, T. Takahashi // *The Journal of Physiology*. – 1986. – Vol.376. – P. 543-553.
139. Kurth, T. Migraine and risk of cardiovascular disease in women / T. Kurth, J.M. Gaziano, N.R. Cook [et al.] // *JAMA*. – 2006. – Vol.296. – P. 283-291.
140. Kvisvik, E.V. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study / E.V. Kvisvik, L.J. Stovner, G. Helde [et al.]. – Text: electronic // *The Journal of Headache and Pain*. – 2011. – Vol.12, №4. – P. 443-451.
141. Labastida-Ramírez, A. Gender aspects of CGRP in migraine / A. Labastida-Ramírez, E. Rubio-Beltrán, C.M. Villalón, A. Maassen Van Den Brink // *Cephalalgia*. – 2019. – Vol.39, №3. – P. 435-444.
142. Lampl, C. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project / C. Lampl, H. Thomas, C. Tassorelli [et al.]. – Text: electronic // *The Journal of Headache and Pain*. – 2016. – Vol.17. – URL: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-016-0649-2> (дата обращения : 14.12.2022).
143. Lan, K.C. Levels of sex steroid hormones and their receptors in women with preeclampsia / K.C. Lan, Y.J. Lai, H.H. Cheng [et al.]. – Text: electronic // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2020. – Vol.18, №1. – URL: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-020-0569-5> (дата обращения : 14.12.2022).
144. Lee, S.J. Increased Risk of Cardio-Cerebrovascular Diseases in Migraine Patients: A Nationwide Population-Based, Longitudinal Follow-Up Study in South

- Korea / S.J. Lee, S. Yoon, Y.J. Bae [et al.] // *Journal of Clinical Neurology*. – 2022. – Vol.18, №3. – P. 323-333.
145. Lénárt, N. Inflammasomes link vascular disease with neuroinflammation and brain disorders / N. Lénárt, D. Brough, Á. Dénes // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2016. – Vol.36, №10. – P. 1668-1685.
146. Lesch, K.P. Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter / K.P. Lesch, B.L. Wolozin, D.L. Murphy, P. Reiderer // *Journal of Neurochemistry*. – 1993. – Vol.60, №6. – P. 2319-2322.
147. Levy, D. Current understanding of meningeal and cerebral vascular function underlying migraine headache / D. Levy, A. Labastida-Ramirez, A. Maassen Van Den Brink // *Cephalalgia*. – 2019. – Vol.39. – P. 1606-1622.
148. Liebscher, D.H. About the misdiagnosis of magnesium deficiency / D.H. Liebscher, D.E. Liebscher // *Journal of the American College of Nutrition*. – 2004. – Vol.23, №6. – P. 730S-731S.
149. Ligthart, L. Genetic risk score analysis indicates migraine with and without comorbid depression are genetically different disorders / L. Ligthart, J.J. Hottenga, C.M. Lewis [et al.] // *Human Genetics*. – 2014. – Vol.133, №2. – P. 173-186.
150. Lipton, R.B. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study / R.B. Lipton, S.W. Hamelsky, K.B. Kolodner [et al.] // *Neurology*. – 2000. – Vol.55, №5. – P. 629-635.
151. Lipton, R.B. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy / R.B. Lipton, M.E. Bigal, M. Diamond [et al.] // *Neurology*. – 2007. – Vol.68, №5. – P. 343-349.
152. Lodi, R. Deficient energy metabolism is associated with low free magnesium in the brains of patients with migraine and cluster headache / R. Lodi, S. Iotti, P. Cortelli [et al.] // *Brain Research Bulletin*. – 2001. – Vol.54, №4. – P. 437-441.
153. Lonstein, J.S. The dynamic serotonin system of the maternal brain / J.S. Lonstein // *Archives of Women's Mental Health*. – 2019. – Vol.22, №2. – P. 237-243.

154. Lowenstein, F.W. Serum magnesium levels in the United States, 1971-1974 / F.W. Lowenstein, M.F. Stanton // *Journal of the American College of Nutrition*. – 1986. – Vol.5, №4. – P. 399-414.
155. Lupi, C. Medicines for headache before and during pregnancy: a retrospective cohort study (ATENA study) / C. Lupi, A. Negro, E. Gambassi [et al.] // *Neurological Sciences*. – 2021. – Vol.42, №5. – P. 1895-1921.
156. Maggioni, F. Headache during pregnancy / F. Maggioni, C. Alessi, T. Maggino, G. Zanchin // *Cephalalgia*. – 1997. – Vol.17, №7. – P. 765-769.
157. Maier, J.A. Headaches and Magnesium: Mechanisms, Bioavailability, Therapeutic Efficacy and Potential Advantage of Magnesium Pidolate / J.A. Maier, G. Pickering, E. Giacomoni [et al.]. – Text: electronic // *Nutrients*. – 2020. – Vol.12, №9. – URL : <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/9/2660> (дата обращения : 14.12.2022).
158. Maniyar, F.H. The origin of nausea in migraine—A PET study / F.H. Maniyar, T. Sprenger, C. Schankin, P.J. Goadsby. – Text: electronic // *The Journal of Headache and Pain*. – 2014. – Vol.15. – URL: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/1129-2377-15-84> (дата обращения : 14.12.2022).
159. Marcus, D.A. Interrelationships of neurochemicals, estrogen, and recurring headache / D.A. Marcus // *Pain*. – 1995. – Vol.62, №2. – P. 129-139.
160. Marcus, D.A. Longitudinal prospective study of headache during pregnancy and postpartum / D.A. Marcus, L. Scharff, D. Turk // *Headache*. – 1999. – Vol.39, №9. – P. 625-632.
161. Marozio, L. Headache and adverse pregnancy outcomes: a prospective study / L. Marozio, F. Facchinetti, G. Allais [et al.] // *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. – 2012. – Vol.161, №2. – P. 140-143.
162. Martin, V.T. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis--part I / V.T. Martin, M. Behbehani // *Headache*. – 2006. – Vol.46, №1. – P. 3-23.

163. McWilliams, L.A. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample / L.A. McWilliams, R.D. Goodwin, B.J. Cox // *Pain*. – 2004. – Vol.111, №1-2. – P. 77-83.
164. Melhado, E.M. Headache during gestation: evaluation of 1101 women / E.M. Melhado, J.A. Maciel Jr, C.A. Guerreiro // *The Canadian Journal of Neurological Sciences*. – 2007. – Vol.34, №2. – P. 187-192.
165. Meshkat, S. Association of Depression with Migraine without Aura; A Cross-Sectional Study / S. Meshkat, M. Moghanlou, A. Tafakhori [et al.] // *Clinical Neuropsychiatry*. – 2019. – Vol.16, №4. – P. 182-186.
166. Messlinger, K. Cross-talk signaling in the trigeminal ganglion: role of neuropeptides and other mediators / K. Messlinger, L.K. Balcziak, A.F. Russo // *Journal of Neural Transmission (Vienna)*. – 2020. – Vol.127, №4. – P. 431-444.
167. Miller, E.C. Neurology of Preeclampsia and Related Disorders: an Update in Neuro-obstetrics / E.C. Miller, S. Vollbracht. – Text: electronic // *Current Pain and Headache Reports*. – 2021. – Vol.25, №6. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11916-021-00958-z> (дата обращения : 14.12.2022).
168. Mody, I. Low extracellular magnesium induces epileptiform activity and spreading depression in rat hippocampal slices / I. Mody, J.D. Lambert, U. Heinemann // *Journal of Neurophysiology*. – 1987. – Vol.57, №3. – P. 869-888.
169. Murinova, N. Vascular risk in migraineurs: interaction of endothelial and cortical excitability factors / N. Murinova, D.L. Krashin, S. Lucas // *Headache*. – 2014. – Vol.54, №3. – P. 583-590.
170. Nagata, E. Plasma 5-hydroxytryptamine (5-HT) in migraine during an attack-free period / E. Nagata, M. Shibata, J. Hamada [et al.] // *Headache*. – 2006. – Vol.46, №4. – P. 592-596.
171. Nattagh-Eshtivani, E. The role of nutrients in the pathogenesis and treatment of migraine headaches: Review / E. Nattagh-Eshtivani, M.A. Sani, M. Dahri [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2018. – Vol.102. – P. 317-325.

172. Neri, I. Perinatal outcomes in women affected by different types of headache disorders: A prospective cohort study / I. Neri, D. Menichini, F. Monari [et al.] // *Cephalalgia*. – 2021. – Vol.41, №14. – P. 1492-1498.
173. Nielsen, F.H. Guidance for the determination of status indicators and dietary requirements for magnesium / F.H. Nielsen // *Magnesium Research*. – 2016. – Vol.29, №4. – P. 154-160.
174. Nosedá, R. Neurochemical pathways that converge on thalamic trigeminovascular neurons: potential substrate for modulation of migraine by sleep, food intake, stress and anxiety / R. Nosedá, V. Kainz, D. Borsook [et al.]. – Text: electronic // *PLoS One*. – 2014. – Vol.9, №8. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0103929> (дата обращения : 14.12.2022).
175. Nosedá, R. Neuropeptides and neurotransmitters that modulate thalamo-cortical pathways relevant to migraine headache / R. Nosedá, D. Borsook, R. Burstein // *Headache*. – 2017. – Vol.57, suppl.2. – P. 97-111.
176. Nowak, L. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurons / L. Nowak, P. Bregestovski, P. Ascher [et al.] // *Nature*. – 1984. – Vol.307, №5950. – P. 462-465.
177. Noyola-Martínez, N. Steroid hormones and pregnancy / N. Noyola-Martínez, A. Halhali, D. Barrera // *Gynecological Endocrinology*. – 2019. – Vol.35, №5. – P. 376-384.
178. Okamoto, K. Response properties of TMJ units in superficial laminae at the spinomedullary junction of female rats vary over the estrous cycle / K. Okamoto, H. Hirata, S. Takeshita, D.A. Bereiter // *Journal of Neurophysiology*. – 2003. – Vol.89, №3. – P. 1467-1477.
179. Orlova, S. Magnesium level correlation with clinical status and quality of life in women with hormone related conditions and pregnancy based on real world data / S. Orlova, G. Dikke, G. Pickering [et al.]. – Text: electronic // *Scientific reports*. – 2021. – Vol.11, №1. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-85156-y> (дата обращения : 14.12.2022).

180. Orta, O.R. Depression, anxiety and stress among pregnant migraineurs in a pacific-northwest cohort / O.R. Orta, B. Gelaye, C. Qiu [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2015. – Vol.172. – P. 390-396.
181. Overeem, S. The hypothalamus in episodic brain disorders / S. Overeem, J.A. van Vliet, G.J. Lammers [et al.] // *The Lancet. Neurology*. – 2002. – Vol.1, №7. – P. 437-444.
182. Pardutz, A. Kynurenines and headache / A. Pardutz, A. Fejes, Z. Bohar [et al.] // *Journal of Neural Transmission*. – 2012. – Vol.119. – P. 285-296.
183. Paredes, S. An Association of Serotonin with Pain Disorders and Its Modulation by Estrogens / S. Paredes, S. Cantillo, K.D. Candido, N.N. Knezevic. – Text: electronic // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol.20, №22. – URL : <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/22/5729> (дата обращения : 15.12.2022).
184. Paškevičiūtė, E. De novo migraine with aura in the third trimester of pregnancy: a case report and literature review / E. Paškevičiūtė, D. Bužinskienė, K. Ryliškienė // *Acta Medica Lituanica*. – 2021. – Vol.28, №1. – P. 145-152.
185. Paterson, L.M. 5-HT radioligands for human brain imaging with PET and SPECT / L.M. Paterson, B.R. Kornum, D.J. Nutt [et al.] // *Medicinal Research Reviews*. – 2013. – Vol.33, №1. – P. 54-111.
186. Peikert, A. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study / A. Peikert, C. Wilimzig, R. Köhne-Volland // *Cephalalgia*. – 1996. – Vol.16, №4. – P. 257-263.
187. Peng, W. Utilization of complementary and alternative medicine and conventional medicine for headache or migraine during pregnancy: A cross-sectional survey of 1,835 pregnant women / W. Peng, R. Lauche, J. Frawley [et al.] // *Complementary Therapies in Medicine*. – 2018. – Vol.41. – P. 192-195.
188. Peterlin, B.L. Migraine and obesity: epidemiology, mechanisms, and implications / B.L. Peterlin, A.M. Rapoport, T. Kurt // *Headache*. – 2010. – Vol.50. – P. 631-648.

189. Petrovski, B.É. Characteristics of menstrual versus non-menstrual migraine during pregnancy: a longitudinal population-based study / B.É. Petrovski, K.G. Vetvik, C. Lundqvist, M. Eberhard-Gran. – Text: electronic // *The Journal of Headache and Pain*. – 2018. – Vol.19, №1. – URL: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-018-0853-3> (дата обращения : 15.12.2022).
190. Pfaffenrath, V. Magnesium in the prophylaxis of migraine--a double-blind placebo-controlled study / V. Pfaffenrath, P. Wessely, C. Meyer [et al.] // *Cephalalgia*. – 1996. – Vol.16, №6. – P. 436-440.
191. Pletscher, A. Blood platelets as models for neurons: uses and limitations / A. Pletscher, A. Laubscher // *Journal of Neural Transmission. Supplementum*. – 1980. – Vol.16. – P. 7-16.
192. Radat, F. Psychiatric comorbidity is related to headache induced by chronic substance use in migraineurs / F. Radat, D. Sakh, G. Lutz [et al.] // *Headache*. – 1999. – Vol.39, №7. – P. 477-480.
193. Raffaelli, B. Characteristics and diagnoses of acute headache in pregnant women - a retrospective cross-sectional study / B. Raffaelli, E. Siebert, J. Körner [et al.]. – Text: electronic // *The Journal of Headache and Pain*. – 2017. – Vol.18, №1. – URL: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-017-0823-1> (дата обращения : 15.12.2022).
194. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy // *Obstetrics and Gynecology*. – 2013. – Vol.122, №5. – P. 1122-1131.
195. Richter, P. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review / P. Richter, J. Werner, A. Heerlein [et al.] // *Psychopathology*. – 1998. – Vol.31, №3. – P. 160-168.
196. Robbins, M.S. Acute headache diagnosis in pregnant women: a hospital-based study / M.S. Robbins, C. Farmakidis, A.K. Dayal, R.B. Lipton // *Neurology*. – 2015. – Vol.85, №12. – P. 1024-1030.

197. Roeder, H.J. Effects of the Menstrual Cycle on Neurological Disorders / H.J. Roeder, E.C. Leira. – Text: electronic // Current Neurology and Neuroscience Reports. – 2021. – Vol.21, №7. – URL : <https://link.springer.com/article/10.1007/s11910-021-01115-0> (дата обращения : 15.12.2022).
198. Rolnik, D.L. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia / D.L. Rolnik, D. Wright, L.C. Poon [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol.377, №7. – P. 613-622.
199. Rubertsson, C. Anxiety in early pregnancy: prevalence and contributing factors / C. Rubertsson, J. Hellström, M. Cross, G. Sydsjö // Archives of Women's Mental Health. – 2014. – Vol.17, №3. – P. 221-228.
200. Russell, F.A. Tumour necrosis factor alpha mediates transient receptor potential vanilloid 1-dependent bilateral thermal hyperalgesia with distinct peripheral roles of interleukin-1beta, protein kinase C and cyclooxygenase-2 signalling / F.A. Russell, E.S. Fernandes, J.P. Courade [et al.] // Pain. – 2009. – Vol.142, №3. – P. 264-274.
201. Rydzewski, W. Serotonin (5HT) in migraine: levels in whole blood in and between attacks / W. Rydzewski // Headache. – 1976. – Vol.16, №1. – P. 16-19.
202. Saldanha, I.J. Management of primary headaches during pregnancy, postpartum, and breastfeeding: A systematic review / I.J. Saldanha, W. Cao, M.R. Bhuma [et al.] // Headache. – 2021. – Vol.61, №1. – P. 11-43.
203. Samaie, A. Blood Magnesium levels in migraineurs within and between the headache attacks: a case control study / A. Samaie, N. Asghari, R. Ghorbani, J. Arda. – Text: electronic // The Pan African Medical Journal. – 2012. – Vol.11. – URL: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/11/46/full/> (дата обращения : 13.12.2022).
204. Sances, G. 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.

205. Sanchez, S.E. Headaches and migraines are associated with an increased risk of preeclampsia in Peruvian women / S.E. Sanchez, C. Qiu, M.A. Williams [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2008. – Vol.21. – P. 360-364.
206. Santangelo, G. Cognitive dysfunctions and psychological symptoms in migraine without aura: a cross-sectional study / G. Santangelo, A. Russo, L. Trojano [et al.]. – Text: electronic // *The Journal of Headache and Pain*. – 2016. – Vol.17, №1. – URL : <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-016-0667-0> (дата обращения : 13.12.2022).
207. Sarchielli, P. Serum and salivary magnesium levels in migraine and tension-type headache. Results in a group of adult patients / P. Sarchielli, G. Coata, C. Firenze [et al.] // *Cephalalgia*. – 1992. – Vol.12, №1. – P. 21-27.
208. Sarchielli, P. Variations in the platelet arginine/nitric oxide pathway during the ovarian cycle in females affected by menstrual migraine / P. Sarchielli, M. Tognoloni, S. Russo [et al.] // *Cephalalgia*. – 1996. – Vol.16, №7. – P. 468-475.
209. Say, L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis / L. Say, D. Chou, A. Gemmill [et al.] // *The Lancet. Global health*. – 2014. – Vol.2, №6. – P. e323-333.
210. Schlegel, R.N. Maternal hypomagnesemia causes placental abnormalities and fetal and postnatal mortality / R.N. Schlegel, J.S. Cuffe, K.M. Moritz, T.M. Paravicini // *Placenta*. – 2015. – Vol.36, №7. – P. 750-758.
211. Sekiyama, T. Increased blood serotonin concentrations are correlated with reduced tension/anxiety in healthy postpartum lactating women / T. Sekiyama, Y. Nakatani, X. Yu [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2013. – Vol.209, №3. – P. 560-565.
212. Shahrami, A. Comparison of therapeutic effects of magnesium sulfate vs. dexamethasone/metoclopramide on alleviating acute migraine headache / A. Shahrami, F. Assarzaghan, H.R. Hatamabadi [et al.] // *The Journal of Emergency Medicine*. – 2015. – Vol.48, №1. – P. 69-76.
213. Shin, H.E. Headache Impact Test-6 (HIT-6) scores for migraine patients: Their relation to disability as measured from a headache diary / H.E. Shin, J.W. Park, Y.I. Kim [et al.] // *Journal of Clinical Neurology*. – 2008. – Vol.4, №4. – P. 158-163.

214. Shin, H.J. Magnesium and Pain / H.J. Shin, H.S. Na, S.H. Do. – Text: electronic // *Nutrients*. – 2020. – Vol.12, №8. – URL : <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/8/2184> (дата обращения : 13.12.2022).
215. Skajaa, N. Pregnancy, Birth, Neonatal, and Postnatal Neurological Outcomes After Pregnancy With Migraine / N. Skajaa, S.K. Szépligeti, F. Xue [et al.] // *Headache*. – 2019. – Vol.59, №6. – P. 869-879.
216. Solano, M.E. Steroids, Pregnancy and Fetal Development / M.E. Solano, P.C. Arck. – Text: electronic // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol.10. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.03017/full> (дата обращения : 13.12.2022).
217. Steiner, T.J. Migraine remains second among the world’s causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019 / T.J. Steiner, L.J. Stovner, R. J. Jensen, [et al.]. – Text: electronic // *The Journal of Headache and Pain*. – 2020. – Vol.21, №1. – URL: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-020-01208-0> (дата обращения: 06.01.2023).
218. Stewart, W.F. Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers / W.F. Stewart, R.B. Lipton, K.B. Kolodner [et al.] // *Pain*. – 2000. – Vol.88, №1. – P. 41-52.
219. Stubberud, A. Is there a causal relationship between stress and migraine? Current evidence and implications for management / A. Stubberud, D.C. Buse, E.S. Kristoffersen [et al.]. – Text: electronic // *The Journal of Headache and Pain*. – 2021. – Vol.22, №1. – URL: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-021-01369-6> (дата обращения : 05.12.2022).
220. Sun-Edelstein, C. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine / C. Sun-Edelstein, A. Mauskop // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – 2009. – Vol.9, №3. – P. 369-379.

221. Talebi, M. Relation between serum magnesium level and migraine attacks / M. Talebi, D. Savadi-Oskouei, M. Farhoudi [et al.] // *Neurosciences (Riyadh)*. – 2011. – Vol.16, №4. – P. 320-323.
222. Tarantino, S. Anxiety, Depression, and Body Weight in Children and Adolescents With Migraine / S. Tarantino, L. Papetti, A. Di Stefano [et al.]. – Text: electronic // *Frontiers in Psychology*. – 2020. – Vol.11. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2020.530911/full> (дата обращения : 13.12.2022).
223. Theilen, L.H. Platelet activation and placenta-mediated adverse pregnancy outcomes: an ancillary study to the Effects of Aspirin in Gestation and Reproduction trial / L.H. Theilen, H.D. Campbell, S.L. Mumford [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2020. – Vol.223. – P. 741.e1-741.e12.
224. Turner, D.P. Predictors of headache before, during, and after pregnancy: a cohort study / D.P. Turner, T.A. Smitherman, J.C. Eisenach [et al.] // *Headache*. – 2012. – Vol.52, №3. – P. 348-362.
225. van Hemert, S. Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications / S. van Hemert, A.C. Breedveld, J.M. Rovers [et al.]. – Text: electronic // *Frontiers in neurology*. – 2014. – Vol.5. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2014.00241/full> (дата обращения : 13.12.2022).
226. Veen, C. Tryptophan pathway alterations in the postpartum period and in acute postpartum psychosis and depression / C. Veen, A.M. Myint, K.M. Burgerhout [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2016. – Vol.189. – P. 298-305.
227. Verrotti, A. Obese children suffer more often from migraine / A. Verrotti, A. Di Fonzo, S. Agostinelli [et al.] // *Acta Pædiatrica*. – 2012. – Vol. 101. – P. e416-e421.
228. Vieira, D.S. Cerebrospinal fluid GABA levels in chronic migraine with and without depression / D.S. Vieira, M.G. Naffah-Mazacoratti, E. Zukerman [et al.] // *Brain Research*. – 2006. – Vol.1090, №1. – P. 197-201.
229. Viguiet, F. Multiple roles of serotonin in pain control mechanisms – implications of 5-HT₇ and other 5-HT receptor types / F.

- Viguiier, B. Michot, M. Hamon, S. Bourgoin // *European Journal of Pharmacology*. – 2013. – Vol.716, №1-3. – P. 8-16.
230. Vollbracht, S. New treatments for headache / S. Vollbracht, A.M. Rapoport // *Neurological Sciences*. – 2014. – Vol.35, supp.1. – P. s89-s97.
231. Wabnitz, A. Migraine, cardiovascular disease, and stroke during pregnancy: systematic review of the literature / A. Wabnitz, C. Bushnell // *Cephalalgia*. – 2015. – Vol.35. – P. 132-139.
232. Wang, D. Deficiency of female sex hormones augments PGE2 and CGRP levels within midbrain periaqueductal gray / D. Wang, J. Zhao, J. Wang [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2014. – Vol.346, №1-2. – P. 107-111.
233. Welander, N.Z. Migraine as a risk factor for mixed symptoms of peripartum depression and anxiety in late pregnancy: A prospective cohort study / N.Z. Welander, J. Mwinyi, S. Asif [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2021. – Vol. 295. – P. 733-739.
234. Wells, R.E. Managing Migraine During Pregnancy and Lactation / R.E. Wells, D.P. Turner, M. Lee [et al.]. – Text: electronic // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. – 2016. – Vol.16, №4. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11910-016-0634-9> (дата обращения : 13.12.2022).
235. Wieseler, J. Supradural inflammatory soup in awake and freely moving rats induces facial allodynia that is blocked by putative immune modulators / J. Wieseler, A. Ellis, A. McFadden [et al.] // *Brain Research*. – 2017. – Vol.1664. – P. 87-94.
236. Williams, M.A. Sleep duration, vital exhaustion and perceived stress among pregnant migraineurs and non-migraineurs / M.A. Williams, S.K. Aurora, I.O. Frederick [et al.]. – Text: electronic // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2010. – Vol.10. – URL: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2393-10-72> (дата обращения : 13.12.2022).
237. Workinger, J.L. Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status / J.L. Workinger, R.P. Doyle, J. Bortz. – Text: electronic // *Nutrients*. – 2018. – Vol.10,

- №9. – URL: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/9/1202> (дата обращения : 13.12.2022).
238. Yan, X.J. Vagal afferents mediate antinociception of estrogen in a rat model of visceral pain: the involvement of intestinal mucosal mast cells and 5-hydroxytryptamine 3 signaling / X.J. Yan, C.C. Feng, Q. Liu [et al.] // *The Journal of Pain*. – 2014. – Vol.15, №2. – P. 204-217.
239. Yavuz, B.G. Association between somatic amplification, anxiety, depression, stress and migraine / B.G. Yavuz, E.I. Aydinlar, P.Y. Dikmen, C. Incesu. – Text: electronic // *The Journal of Headache and Pain*. – 2013. – Vol.14, №1. – URL: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/1129-2377-14-53> (дата обращения : 05.12.2022).
240. Yee, J. Magnesium: An Important Orphan / J. Yee // *Advances In Chronic Kidney Disease*. – 2018. – Vol.25, №3. – P. 217-221.
241. Yücel, M. Serum levels of endocan, claudin-5 and cytokines in migraine / M. Yücel, D. Kotan, G.G. Çiftçi [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2016. – Vol. 20. – P. 930-936.
242. Zebenholzer, K. Impact of depression and anxiety on burden and management of episodic and chronic headaches—a cross-sectional multicentre study in eight Austrian headache centres / K. Zebenholzer, A. Lechner, G. Broessner [et al.] // *The Journal of Headache and Pain*. – 2016. – Vol.17, №1. – P. 1-10.
243. Zwart, J.A. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trøndelag Health Study / J.A. Zwart, G. Dyb, K. Hagen [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2003. – Vol.10, №2. – P. 147-152.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1

1. ФИО _____
2. Ваш возраст _____
3. Место жительства (город, деревня, нас.пункт) _____
4. Срок беременности _____ нед.
5. Какая по счету у Вас беременность _____, роды _____
6. Укажите Ваш рост _____
7. Укажите Ваш вес до беременности _____ кг
на данный момент _____ кг
8. Бывает ли у Вас головная боль?
1. Да 2. Нет
9. Были ли у Вас головные боли до беременности?
1. Да 2. Нет : меня не беспокоит головная боль/боль впервые возникла во время беременности (нужное подчеркнуть)
10. Является ли данная беременность запланированной?
1. Да 2. Нет
11. Беспокоит ли Вас тошнота/рвота при приступе головной боли?
1. Да 2. Нет
Если есть тошнота при головной боли, оцените ее выраженность:
1-слабая (можно не замечать, если не думать об этом);
2-умеренная (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон);
3-сильная (нарушает дневную активность или сон);
4-очень сильная (значительно нарушает /временно делает невозможной дневную активность или сон, требуется отдых).
12. Беспокоила ли Вас тошнота в первом триместре беременности?
1. Да 2. Нет
Если тошнота была, оцените ее выраженность:
1-слабая (можно не замечать, если не думать об этом);
2-умеренная (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон);
3-сильная (нарушает дневную активность или сон);
4-очень сильная (значительно нарушает /временно делает невозможной дневную активность или сон, требуется отдых).
13. Было ли у Вас повышение артериального давления
-до беременности?
1. Да (укажите до каких цифр) _____
2. Нет
-во время беременности?
3. Да (укажите до каких цифр) _____
4. Нет
14. Курили ли Вы до беременности? 1. Да 2.Нет
во время беременности? 1.Да 2.Нет
15. Принимали ли Вы гормональные контрацептивы до планирования беременности?
1.Да 2.Нет

16. Насколько часто у вас бывают головные боли?
1. Очень редко (1 раз в месяц и реже)
 2. Несколько раз в месяц
 3. Часто (ежедневно или практически ежедневно)
17. Насколько сильно у Вас обычно болит голова? Отметьте цифрой от 0 до 10, где 0- совсем не болит, 10 – нестерпимая боль. _____
18. Как у Вас обычно болит голова?
1. С одной стороны
 2. С двух сторон
19. Где у вас обычно болит голова? Височная, лобная, затылочная, теменная область, лобно-височная область, вся голова (нужное подчеркнуть)
20. Каков характер Вашей головной боли?
1. Пульсирующий
 2. Сжимающий
 3. Колющий
 4. Давящий
 5. Распирающий
 6. Другое (укажите какой характер)
21. Сопровождается ли Ваша головная боль следующими симптомами:
1. Тошнота или рвота?
 1. Да
 2. Нет
 2. Непереносимость света или звуков?
 1. Да
 2. Нет
 3. Ограничивала ли головная боль Вашу работоспособность учебу или повседневные дела как минимум на 1 день?
 1. Да
 2. Нет
22. Сопровождается ли Ваша головная боль болью, ощущением скованности в шее?
1. Да
 2. Нет
23. Бывают ли у вас предвестники головной боли?
1. Да
 - 1) Какие (зрительные нарушения: линии, зигзаги перед глазами; чувствительные изменения, другое – укажите)?
 - 2) Как они изменились во время беременности?
 1. Исчезли
 2. Остались прежними
 3. Стали другими(какими?)
 2. Нет
24. Есть ли факторы, которые могут спровоцировать у Вас возникновение головной боли?
1. Да
 - 1) Какие?
 1. Употребление пищевых продуктов(шоколад, кофе, алкоголь, другое)
 2. Недосыпание
 3. Стрессовые ситуации
 4. Перемена погоды
 5. Умственные, физические нагрузки
 6. Другое
 - 2) Как эти факторы изменились во время беременности?
 1. Исчезли

2. Остались прежними
3. Стали другими(какими?)
2. Нет (факторов, провоцирующих головную боль, нет)
25. Принимали ли Вы препараты для лечения головной боли до беременности?
1. Да
- 1) Какие? _____
- 2) Как часто?
1. Очень редко (1 раз в месяц и реже)
2. Несколько раз в месяц
3. Часто (ежедневно или практически ежедневно)
- 3) Насколько они были эффективны?
1. Быстро и полностью «убирали» боль
2. Снижали интенсивность головной боли
3. Не помогли
2. Нет, не принимала
26. Принимали ли вы препараты для лечения головной боли во время беременности?
1. Да
- 1) Какие?
- 2) Как часто?
1. Очень редко (1 раз в месяц и реже)
2. Несколько раз в месяц
3. Часто (ежедневно или практически ежедневно)
- 3) Насколько они были эффективны?
1. Быстро и полностью «убирали» боль
2. Снижали интенсивность головной боли
3. Не помогли
2. Нет, не принимала
27. Испытываете ли Вы трудности при лечении головной боли?
1. Да (укажите какие) _____
2. Нет
28. Обращались ли Вы до беременности к специалисту по поводу головной боли?
1. Да (выберите к какому специалисту)
- 1) Терапевт
2) Невролог
3) Остеопат
4) Другое(укажите специалиста) _____
- Укажите диагноз, который Вам поставили _____
2. Нет, не обращалась
29. Есть ли у Вас желание обратиться к неврологу по поводу головной боли?
1. Да 2. Нет
30. Пугает ли Вас возможность повторения приступа головной боли во время беременности?
1. Да 2. Нет
31. Тревожат ли Вас мысли о вероятных причинах головной боли?
1. Да 2. Нет
32. Есть ли трудности при получении консультации по поводу головной боли?
1. Да (укажите какие?)
- 1) Нет специалистов

- 2) Нет талонов на прием
- 3) Длинные очереди
- 4) Другое _____

2. Нет, трудностей не было

33. Прибегали ли Вы к нелекарственным способам лечения головной боли?

- 1. Да (укажите к каким)
- 2. Нет

34. До беременности зависела ли Ваша головная боль от менструального цикла?

1. Да

1) Можно ли сказать, что головная боль возникала впервые за 2 дня до начала менструаций и/или в первые дни цикла?

- 1. да
- 2. нет

2) Бывали ли приступы головной боли в другие дни цикла?

- 1. да
- 2. нет

2. Нет, не зависела

35. Какие лекарственные препараты вы принимаете постоянно? _____

Периодически? _____

36. Как изменилась интенсивность вашей головной боли с наступлением беременности?

- 1. не изменилась
- 2. выросла
- 3. снизилась
- 4. Другое _____

37. Как изменился характер вашей головной боли с наступлением беременности?

- 1. не изменился
- 2. Другое _____

38. Как изменилась частота приступов головной боли во время беременности?

- 1. приступы стали чаще
- 2. приступы стали реже
- 3. не изменилась
- 4. головная боль впервые появилась во время беременности

39. Как изменилась продолжительность приступа головной боли во время беременности?

- 1. увеличилась
- 2. уменьшилась
- 3. не изменилась
- 4. головная боль впервые появилась во время беременности

Приложение 2

1. ФИО _____
2. Ваш возраст _____
3. Место жительства (город, деревня, нас.пункт) _____
4. Срок беременности _____ нед Какая по счету у Вас беременность _____, роды _____
5. Укажите Ваш рост _____
6. Укажите Ваш вес до беременности _____ кг
на данный момент _____ кг
7. Бывает ли у Вас головная боль?
1. Да 2. Нет
8. Были ли у Вас головные боли до беременности?
1. Да 2. Нет : меня не беспокоит головная боль/боль впервые возникла во время беременности (нужное подчеркнуть)
9. Является ли данная беременность запланированной?
1. Да 2. Нет
10. Беспокоила ли Вас тошнота в первом триместре беременности?
1. Да 2. Нет
Если тошнота была, оцените ее выраженность:
1-слабая (можно не замечать, если не думать об этом);
2-умеренная (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон);
3-сильная (нарушает дневную активность или сон);
4-очень сильная (значительно нарушает /временно делает невозможной дневную активность или сон, требуется отдых).
11. Было ли у Вас повышение артериального давления
-до беременности?
1. Да (укажите до каких цифр) _____
2. Нет
-во время беременности?
3. Да (укажите до каких цифр) _____
4. Нет
12. Курили ли Вы до беременности? 1. Да 2.Нет
во время беременности? 1.Да 2.Нет
13. Принимали ли Вы гормональные контрацептивы до планирования беременности?
1.Да 2. Нет