

На правах рукописи

КОРОТКОВА ДАРЬЯ ГРИГОРЬЕВНА

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Челябинск)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой нервных болезней
ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный
медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(г. Челябинск)

Карпова Мария Ильинична

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры неврологии
ФГБОУ ВО «Первый государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(г. Санкт-Петербург)

Амелин Александр Витальевич

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО
«Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(г. Уфа)

Ахмадеева Лейла Ринатовна

Ведущая организация:

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва, ул.
Трубецкая, д. 8, стр. 2)

Защита диссертации состоится _____ 2023 года в _____ часов на заседании
диссертационного совета 21.2.052.01, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский
университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул.
Петропавловская, 26.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский
государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства
здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская 26) и на сайте
<http://www.psmu.ru>, с авторефератом на сайте: <http://www.vak.minobrнауки.gov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Шулятникова Оксана Александровна

Общая характеристика работы

Актуальность темы 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. Первичные головные боли (ПГБ), особенно М, существенно чаще встречаются у женщин в сравнении с мужчинами, достигая пика распространенности в репродуктивном возрасте (Т.Т. Steiner et al., 2020). Многие исследования также указывают на высокую распространенность ПГБ во время беременности (Е.М. 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.

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). 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). В связи с этим, изучение причин, по которым ПГБ, прежде всего, М не сопровождаются улучшением в период гестации, представляет большой научный и практический интерес.

Степень разработанности темы исследования. Большое количество публикаций посвящено распространенности ПГБ в период беременности (Е.М. 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, С. Lupi et al., 2021, I. Neri et al., 2021). При этом исследования большей частью проведены до публикации Международной классификации расстройств, сопровождающихся головной и лицевой болью, III (МКГБ-3).

В ряде исследований было показано, что в I триместре беременности может наблюдаться обострение симптомов ГБ, а улучшение часто происходит во II триместре (G. Sances et al., 2003,

S. K. Afridi et al., 2018), но по другим данным - во II и III триместрах с частотой рецидивов до 90% после родов (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.

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). ПГБ 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).

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). 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). 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). Ряд исследований подтверждает 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. Welandar et al., 2021). Обнаружено, что во время беременности у женщин с М, вероятность развития депрессии выше, чем у беременных без М (S.M. Cripe et al., 2010, O.R. Orta et al., 2015), женщины с М имеют более высокие уровни воспринимаемого стресса, депрессии и тревоги, чем женщины без М. (M.A Williams et al., 2010, N. Z. Welandar et al., 2021). При этом в настоящее время нет исследований, которые бы оценивали депрессию, тревогу и стресс как факторы 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: избыточном весе до беременности, полном отказе от приема анальгетиков для купирования приступов цефалгии в гравидарный период, наличии депрессии по шкале Бека и диагноза ХМ. 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.

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.

Методология и методы 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. Методологией диссертационной работы явилось последовательное применение методов научного познания наряду с использованием клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов исследования. Субъектом исследования стали беременные женщины с головной болью. Предметом исследования явилось изучение трансформации ПГБ во время беременности, факторов неблагоприятного течения М во II-III триместрах беременности.

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.

Связь работы с научными программами. Тема диссертации утверждена решением ученого совета, протокол № 11 от 15.06.2018. Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР «Клинико-диагностические, лечебно-профилактические и реабилитационные аспекты заболеваний нервной системы» (№ государственной регистрации АААА-А19-119031090005-9). Результаты исследования вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Одобрено решением ЛЭК университета (15.01.2016).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.24. Неврология (Медицинские науки), область науки, занимающаяся изучением этиологии, патогенеза основных неврологических заболеваний. Область исследования - этиология, диагностические и терапевтические подходы в лечении и профилактики болевых синдромов (пункт 15: Неврология болевых синдромов).

Степень достоверности. Полученные результаты исследований обрабатывались с использованием лицензионного пакета прикладных статистических программ “SPSS Statistics”, version 19. Количественные и порядковые данные обработаны с использованием методов дескриптивной статистики и представлены в виде медианы и 5 и 95 перцентилей. 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 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). 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).

Апробация результатов 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.).

Личный вклад диссертанта в исследование. 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, изучении факторов и механизмов, лежащих в основе неблагоприятного течения мигрени во II-III триместрах беременности.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 работ, из них 3 – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК Минобрнауки России, в перечень журналов RSCI и в изданиях международной базы данных Scopus (K1), в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, по научным специальностям и соответствующим им отраслям науки.

Внедрение результатов исследования в практику. 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.

Объём и структура диссертационной работы. 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 источников, из которых 39 – на русском и 204 – на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы, методы и дизайн исследования

Диссертационное исследование состояло из двух разделов, включивших поперечное и когортное исследование.

В первом разделе проведено одномоментное поперечное исследование, в которое было включено 369 беременных женщин. 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). 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. Гинекологический анамнез, данные о соматических заболеваниях, течении беременности и исходе родов были собраны по медицинской документации гинекологических отделений и родильных домов.

Во втором разделе проведено когортное исследование, в которое включено 106 человек, из них 88 страдали М. Подбор больных осуществлялся методом сплошной выборки среди беременных женщин, посещающих женские консультации для планового дородового обследования.

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. 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. 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, количество дней с ГБ в месяц - количество дней, когда присутствовала ГБ. Была 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); 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.

Оценка частоты ГБ проводилась на 9-16 неделе беременности при очном осмотре (n=88), в III триместре беременности (на сроке 36-38 недель) и через 3-5 недель после родов при помощи телефонного визита (n=80). При первом визите проводился подробный опрос с использованием полуструктурированного клинического интервью. Всем пациенткам выдавался дневник ГБ, была разъяснена методика его заполнения. Оценка выраженности тошноты беременных проводилась в межприступном периоде по пятибалльной вербальной аналоговой шкале (от 0 до 4 баллов). 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, оцененный в метрах в квадрате, учитывался вес до беременности.

Неврологический осмотр автор провела самостоятельно всем женщинам, учувствовавшим в исследовании, отклонений в неврологическом статусе 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. На первом визите изучался психологический профиль личности (шкала депрессии Бека, шкала тревоги Бека, шкала психологического стресса PSM-25). Для исследования степени социально-бытовой дезадаптации больных, обусловленной М, использовалась шкала MIDAS (Migraine Disability Assessment) (W. F. Stewart et al., 2000), а для оценки влияния ГБ на повседневную активность - индекс HIT-6 (Headache Impact Test-6) (H. E. Shin et al., 2008). Содержание серотонина плазмы (n=98) и серотонина тромбоцитов (n=98), прогестерона (n=87), эстрадиола (n=89) и свободного эстриола (n=87), ФНО-альфа (n=64) и С-реактивного белка (СРБ) (n=95) в периферической крови больных М и группы контроля оценивалось методом иммуноферментного анализа, а уровня магния (n=98) в периферической крови - колориметрическим методом.

Результаты исследования и их обсуждение

Основу для проведения первого раздела исследования составили результаты наблюдения 369 женщин. Критериями включения в исследование являлись: III триместр беременности, письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями невключения были: 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.

Распространенность и клинические характеристики первичных головных болей

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 1.

Таблица 1 - Распространенность первичных головных болей у беременных женщин в течение жизни

Диагноз	Количество и доля беременных женщин с данным вариантом ПГБ
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.

Характеристика обследованных пациенток отражена в таблице 2.

Таблица 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: Относительные величины рассчитаны от каждой группы.

Для оценки трансформации течения ПГБ во время беременности у пациенток уточнялось изменение частоты ГБ относительно периода до беременности с использованием ретроспективной самооценки. 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 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.

Таблица 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

Из таблицы 3 следует, что 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, чем при М.

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. В период беременности меньшее число женщин (27,9%, n=72), имеющих ПГБ, использовали лекарственные препараты для купирования приступа цефалгии. Вероятно, это связано с желанием пациенток избежать приема лекарств во время гестации. 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%.

Пациентки с М по сравнению с беременными, имеющими диагноз ГБН, достоверно чаще отмечали тревогу о причинах ГБ и страх повторения приступа. Именно пациентки с М чаще высказывали потребность в консультации невролога по поводу ГБ (таблица 4).

Таблица 4 - 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%)	$P_F=0,000$

Факторы и механизмы, связанные с сохранением и увеличением частоты приступов мигрени во время беременности

При исследовании распространенности и течения ПГБ 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 указывают на необходимость более детального изучения течения М во время беременности с оценкой тех факторов и механизмов, которые могут быть связаны с сохранением прежней частоты ГБ или ее нарастанием. Кроме того, известно, что для подобного анализа наибольшую научную ценность представляют когортные исследования в сравнении с ретроспективными. В связи с этим следующим этапом работы стало когортное исследование.

Характеристика обследованных пациенток

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-anamнестическая характеристика больных М в зависимости от вида цефалгии и частоты болевых дней приведена в таблице 5.

Таблица 5 - Сравнительная клиничко-anamнестическая характеристика больных мигренью в зависимости от наличия ауры и частоты головной боли

Показатель	М, n=88	Форма М в зависимости от наличия ауры, n=88		Форма М в зависимости от частоты ГБ, n=88	
		МО, n=76	МА, n=12	ЭМ, n=78	ХМ, n=10
Интенсивность мигренозной ГБ, 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	18 (20,5%)	17 (22,4%)	1 (8,3%)	16 (20,5%)	2 (20,0%)

абс.(%)					
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: P₁ - значимость различий у пациентов с МА относительно группы больных с МО

Уровень дезадаптации больных М в зависимости от формы М и частоты болевых дней представлен в таблице 6.

Таблица 6 - 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 ГБ, 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 НПТ-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: Здесь и в таблицах 7 и 10, P_{Mw} критерий Манна —Уитни; P₂ - значимость различий между показателями в группах больных ХМ относительно больных ЭМ

Важным аспектом работы являлась динамическая оценка течения М во время беременности и в послеродовом периоде. Изучалось изменение частоты ГБ в I триместре в сравнении с догравидарным периодом, затем - частота болевых дней во II-III триместрах относительно I триместра, частота дней с ГБ в послеродовом периоде по сравнению 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 снизилась (таблица 7).

Таблица 7 - 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]

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 ГБ не изменилась, а у 7,5% женщин – увеличилась (Таблица 8).

Таблица 8 - Изменение частоты болевых дней у пациенток с мигренью во II-III триместрах беременности

Изменение частоты ГБ	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]

Изменение частоты ГБ у пациенток с мигренью после родов представлено в таблице 9.

Таблица 9 - Изменение частоты болевых дней у пациенток с мигренью после родов

Изменение частоты ГБ	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%)

Обобщенные данные об изменении частоты ГБ во время беременности и после родов представлены на рисунке 1.

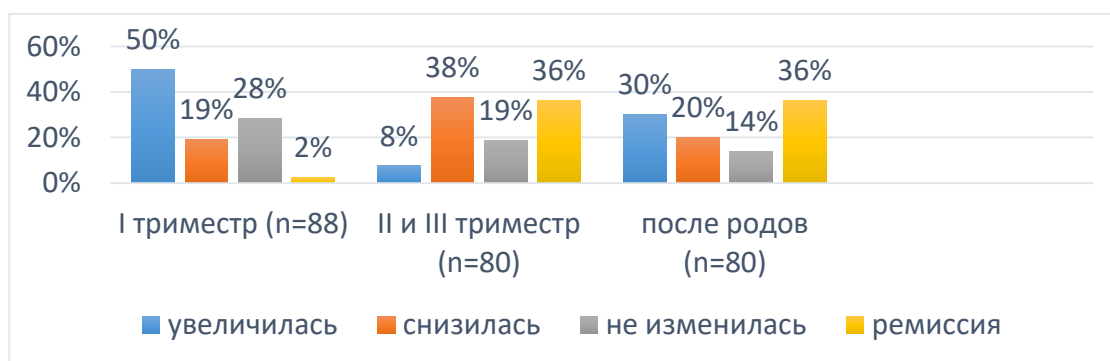


Рисунок 1 - Изменение частоты ГБ у пациенток с М во время беременности и после родов

Значимых различий в частоте ГБ у женщин с М после родов в зависимости от лактации не было. Интересно, 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.

Психологические характеристики обследованных пациенток отражены в таблице 10.

Таблица 10 - 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] P_{1Mw}=0,000	9 [1; 22]	12 [0; 26]	9 [1; 22] P_{2Mw}=0,028	14 [8; 24]	4 [0; 12]

Шкала депрессии Бека (баллы) Me[P ₅ ;P ₉₅]	9 [3; 21] P_{1MW}=0,000	8 [3; 22]	10 [5; 16]	8 [3; 18] P_{2MW}=0,025	14 [5; 27]	4 [0; 10]
Шкала психологического стресса PSM-25 (баллы) Me[P ₅ ;P ₉₅]	76[37; 116] P_{1MW}=0,001	75 [37;116]	86 [37;101]	76[37; 116]	89[49; 111]	52[25;95]

Таким образом, мы обнаружили, что значительная часть женщин во время беременности отметила сохранение прежней частоты, либо увеличение частоты ГБ, в том числе во II-III триместрах.

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

Для изучения факторов, влияющих на изменение частоты дней с ГБ у пациенток с М во II-III триместрах беременности 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.

В качестве основного параметра для изучения трансформации М во время беременности была принята частота ГБ, поскольку она менее подвержена ошибкам для понимания, а интенсивность и длительность атак могут быть привязаны к субъективной оценке пациентки и эмоциональному состоянию. Характеристика исследуемых групп представлена в таблице 11.

Таблица 11 - 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 Me[P ₅ ;P ₉₅]	25 [5; 90]	21 [0; 90]	P _{MW} = 0,149
НПТ-6 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[P₅;P₉₅]	8 [1; 16]	1 [0; 6]	P_{MW} = 0,000

Количество дней с ГБ в месяц при втором визите Me[P5;P95]	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 HIT и MIDAS выполнялись при первом визите на 9-16 неделе беременности; ЛИГБ определялась по частоте приема препаратов для купирования приступов М до беременности

Особенности течения беременности у пациенток в исследуемых группах и в группе контроля отображены в таблице 12.

Таблица 12 - 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, абс. (%)	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: здесь и далее в таблицах, 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.

Распространенность сопутствующих соматических заболеваний у женщин с различным течением М во II и III триместрах беременности представлена в таблице 13. Избыточный вес достоверно чаще встречался у женщин из I группы по сравнению с женщинами из II группы.

Таблица 13 - 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

Были проанализированы особенности выбора препаратов для купирования ГБ женщинами из I и II группы до беременности, во время беременности и после. Мы обнаружили, что значительному числу женщин во время беременности требовался прием препаратов для купирования ГБ (45,5%). Также оказалось, что женщин, которые до беременности принимали препараты для купирования приступа М, а во время беременности полностью отказались от их использования, было больше в I группе - 57,1% по сравнению со II группой - 45,8%.

Влияние психологических факторов на изменение частоты ГБ во II-III триместрах отобразено в таблице 14.

Таблица 14 - 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[P₅;P₉₅]	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[P₅;P₉₅]	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[P₅;P₉₅]	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

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

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

Оценка уровня серотонина периферической крови показала значимое повышение его в бестромбоцитарной плазме у пациенток I группы по сравнению со II группой (таблица 15).

Таблица 15 - 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] P _{1MW} =0,004 n=21	113,33 [45,89; 263,43] P _{3MW} =0,001 n=58	61,30 [39,22; 110,00] P _{2MW} =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 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
--	---------------------------	---------------------------	---------------------------

Уровень магния сыворотки крови у женщин с различным течением М в II-III триместрах беременности представлен в таблице 16.

Таблица 16 - 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%)

Не было выявлено существенных различий в уровне прогестерона, эстрадиола и свободного эстриола в сыворотке крови между исследуемыми группами (таблица 17).

Таблица 17 - 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 n=87 нмоль/л 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

Изучение уровня сывороточного ФНО альфа показало более высокий уровень у женщин I группы по сравнению с пациентками II группы, хотя различие не было значимо (таблица 18).

Таблица 18 - 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 плазмы была значимо выше при неблагоприятном течении М во время беременности по сравнению с благоприятным течением.

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 19).

Таблица 19 - 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 до беременности	0,081	0,600	1,97 [0,31 – 12,66]
Избыточный вес до беременности	0,250	0,040	3,71 [1,12 – 12,36]
Ожирение до беременности	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 PSM-25	0,250	0,058	3,42 [1,10 – 10,595]
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 полученных данных 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 факторы, представленные в таблице 19, были включены в модель логистической регрессии. 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 20.

Таблица 20 - Оценка значимости факторов риска неблагоприятного течения мигрени во II-III триместрах беременности (n=80)

	Коэффициент В	Стандартная ошибка	P	ОШ; 95% ДИ
Избыточный вес до беременности	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 тревога по шкале тревоги Бека	-1,487	0,741	0,045	0,23 [0,05 – 0,97]
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. По результатам регрессионного анализа показано, что избыточный вес до беременности, полный отказ от анальгетиков во время беременности, 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.

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 значимо 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 значимо 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 научных работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Карпова, М.И. Мигрень у женщин. Клинические и терапевтические аспекты / М.И. Карпова, Д.Г. Короткова, А.А. Заряда, В.Ф. Долгушина, Е.В. Екушева, В.В. Осипова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2019. - №3(119). - С. 98-107. (ВАК, RSCI, Scopus, K1)
2. Сероусова, О.В. Нейровизуализация при головной боли: возможные находки и их интерпретация / О.В. Сероусова, М.И. Карпова, Н.Б. Надточий, Д. Г. Короткова, А.Ф. Василенко // Российский журнал боли. - 2022. - № 3 (20). С. 52-61. (ВАК, RSCI, Scopus, K1)
3. Короткова, Д.Г. Факторы, влияющие на неблагоприятное течение мигрени во II-III триместрах беременности / Д. Г. Короткова, М. И. Карпова, В. Ф. Долгушина, А.И. Сеницкий, К.В. Никушкина, Д.О. Сигалов // Российский журнал боли. – 2023. –№ 1 (21). – С. 39-46. (ВАК, RSCI, Scopus, K1)
4. Погребняк, Д.Г. Головная боль у беременных женщин / Д.Г. Погребняк // Медицинский алфавит. – 2018. – №1 (338). – С. 69.
5. Короткова, Д.Г. Клинико-эпидемиологические особенности первичных головных болей у беременных / Д.Г. Короткова, М. И. Карпова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – №5 (119). – С. 15.
6. Короткова, Д.Г. Особенности клинических проявлений первичных головных болей во время беременности/ Д. Г. Короткова, М. И. Карпова, А.Ф. Василенко, Е.Г. Сяндюкова, А.Я. Шерман // Непрерывное медицинское образование и наука. – 2023. –№ 1 (18) – С. 32-35.
7. Короткова, Д.Г. Тошнота беременных у женщин с первичными головными болями / Д.Г. Короткова. – Текст: электронный // Сборник избранных статей международной научной конференции «Научные исследования молодых ученых. Опора России» (Владимир, май 2023). – Санкт-Петербург : МИПИ им. Ломоносова, 2023. – С. 26-28. – URL:

<https://disk.yandex.ru/d/p7qeoESQ-WhlhA>.

Список сокращений и условных обозначений

ГБ – головная боль

ГБН – головная боль напряжения

ИМТ –индекс массы тела

М – мигрень

МА – мигрень с аурой

МКГБ III – Международная классификация головных болей, III-е издание

МО –мигрень без ауры

НПВП – Нестероидные противовоспалительные препараты

ПГБ – первичная головная боль

СРБ – С – реактивный белок

ФНО-альфа – фактор некроза опухолей альфа

ХГБ - хроническая головная боль

ХГБН – хроническая головная боль напряжения

ХМ – хроническая мигрень

ЭГБ – эпизодическая головная боль

ЭГБН – эпизодическая головная боль напряжения

ЭМ – эпизодическая мигрень

Mg –магний

НИТ - 6– Headache Impact Test - 6

MIDAS – Migraine Disability Assessment

YLD - года, прожитые с нетрудоспособностью

F_F – критерий Фишера

F_{MW} – U- критерий Манна-Уитни

Подписано в печать 28.08.2023. Формат 60×84/16
Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman, 1 п.л.
Печать цифровая.
Тираж 80 экз.

Отпечатано в типографии «АКТИВИСТ»
454091, г. Челябинск, пр. Ленина, 74Б
a7500155@ya.ru (351) 238 – 01 – 02