

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА У ЖЕНЩИН С ГОЛОВНЫМИ БОЛЯМИ И ПЕРВИЧНЫМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Дина Дамировна Гайнетдинова, Сания Искандеровна Тухфатуллина

Казанский государственный медицинский университет, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: sonchik-525@yandex.ru

Реферат. Обследовано 20 пациенток с головными болями (мигрень – 7, головные боли напряжения – 13), ассоциированными с гиперкоагуляционным синдромом и 20 условно здоровых женщин. Проводилось неврологическое, клиничко-инструментальное исследование (транскраниальная доплерография). В ходе исследования было выявлено повышение скоростных показателей мозгового кровотока у всех пациенток с головными болями, ассоциированными с гиперкоагуляционным синдромом. Отмечается повышение скоростных показателей в более старшей возрастной группе среди пациенток с первичным антифосфолипидным синдромом. Установлена статистически значимая прямая корреляционная связь возраста пациентов и линейной скорости кровотока в средней мозговой артерии.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, головная боль, гиперкоагуляция, неврологические проявления.

CEREBRAL BLOOD FLOW IN WOMEN WITH PRIMARY HEADACHES AND ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Dina D. Gaynetdinova, Saniya I. Tukhfatullina

Kazan State Medical University, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical genetics, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: sonchik-525@yandex.ru

20 patients with headache (migraine – 7, tension headache – 13) associated with hypercoagulable syndrome and 20 healthy women were screened. All patients underwent neurological and transcranial doppler ultrasonography examinations. Transcranial Doppler ultrasonography measured increased parameters of cerebral blood flow in all patients with a headache associated with hypercoagulable syndrome. All the parameters were higher in elderly patients with primary antiphospholipid syndrome. A significant correlation between patient's age and blood flow was found.

Keywords: antiphospholipid syndrome, headache, hypercoagulability, neurological manifestations.

Вопрос изучения механизмов развития и профилактики церебральных сосудистых осложнений является актуальным для современной неврологии. Преходящие нарушения мозгового кровообращения, ишемические инсульты, энцефалопатия, мигрень, тромбоз венозных синусов, обусловленные антифосфолипидным синдромом (АФС) все чаще становятся причиной заболеваемости и, нередко приводят к

смертельному исходу у лиц молодого возраста. Под АФС подразумевается симптомокомплекс, включающий определенные клинические и лабораторные признаки, к которым относятся наличие антифосфолипидных антител (аФЛ) в сочетании с артериальными и венозными тромбозами, синдромом потери плода, иммунной тромбоцитопенией, неврологическими расстройствами и другими осложнениями, в основе которых лежат нарушения микроциркуляции [12, 13] (табл. 1).

Диагноз АФС считают достоверным при сочетании по крайней мере одного клинического и одного лабораторного признака.

В основе патологии сосудов при АФС лежит невоспалительная тромботическая васкулопатия с вовлечением сосудов любого калибра и локализации: от капилляров до крупных артериальных и венозных сосудов, что обуславливает разнообразие клинических проявлений. Характерная особенность при АФС – рецидивирование тромбозов, при этом, если в основе первого клинического проявления АФС был артериальный тромбоз, то в дальнейшем в подавляющем большинстве случаев рецидивируют артериальные тромбозы, а у пациентов с первым венозным тромбозом и далее наблюдаются венозные тромбозы [4].

В настоящее время АФС рассматривается одной из главных и частых причин возникновения инсультов у молодых лиц [14]. Клинический спектр ишемических поражений мозга при АФС обширен и включает в себя проявления от транзиторных ишемических атак до очаговых поражений, таких как амавроз, обширные инфаркты мозга, атаксии и деменции [10]. Чаще всего сосудистое поражение при АФС затрагивает бассейн средней мозговой артерии [8]. Отмечается склонность к рецидивированию инсульта при АФС, при этом повторные инсульты сопровождаются развитием более крупных инфарктов мозга. При АФС

Клинические и лабораторные критерии АФС [13]

1. Сосудистый тромбоз	Один или более случаев: • артериального или • венозного или • тромбоза мелких сосудов, в любом органе или ткани, подтвержденный УЗИ, доплеровским исследованием или гистологически. Для гистологического подтверждения тромбоза не должно быть значительных воспалительных изменений в стенке сосуда.
2. Патология беременности	• 3 и более необъяснимых последовательных прерываний беременности с исключением анатомических, генетических, гормональных причин или • 1 и более необъяснимые смерти морфологически нормального плода в сроках более 10 недель гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы на УЗИ или непосредственным осмотром плода) или • 1 и более недоношенный ребенок или морфологически нормальный новорожденный, рожденный до 34 недель гестации, протекающей с тяжелым гестозом или тяжелой плацентарной недостаточностью.
3. Антикардиолипидные антитела (АКА)	• наличие изотипов IgG и М в средних или высоких титрах • повторно обнаруженные АКА не менее чем через 12 недель, выявленные стандартизованным иммуноферментным методом (ИФМ)
4. Антитела к бета-2 гликопротеину	• обнаружение классов IgG и/или IgM в сыворотке или плазме в титре более 99го перцентиля здоровой популяции, выявленные с помощью ИФМ обнаруживаются в плазме крови в двух и более случаях с 12-недельным промежутком
5. Волчаночный антикоагулянт (ВА)	• определение ВА согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза (исследовательская группа по ВА/фосфолипидзависимым антителам)

очень часто транзиторные ишемические атаки предшествуют инсульту. Характерно быстрое регрессирование симптоматики. Некоторые нарушения мозгового кровообращения протекают без симптомов и оказываются случайной находкой при МРТ. Рецидивирующие инсульты приводят к развитию мультиинфарктной деменции [5]. Именно склонность к артериальным инсультам дифференцирует АФС от других менее опасных гиперкоагуляционных синдромов, таких как мутация фактора V Лейдена [9].

Спектр неврологических нарушений у взрослых, связанных с продукцией аФЛ, весьма широк и включает в себя как нарушение мозгового кровообращения, так и неврологические нарушения неишемического генеза, обусловленные не сосудистым, а первичным иммунно-опосредованным повреждением нервной системы, являясь результатом взаимодействия аФЛ с фосфолипидными детерминантами мембран нейронов, глии, периферических нервов [10]. При этом у пациентов могут отмечаться эпилептические припадки, головная боль, хорея, синдром, имитирующий рассеянный склероз, невралгия (в том числе зрительного нерва) и некоторые другие расстройства (синдром миастении, паркинсонизм, острый психоз). Наиболее частыми неврологическими проявлениями АФС являются головные боли (включая мигрень) и ишемические инсульты [8]. Головная боль – наиболее распро-

странное неврологическое проявление первичного АФС (65%), обычно начинается в молодом или даже детском возрасте [1]. К моменту ее дебюта у части больных уже имеются другие системные проявления первичного АФС, чаще всего – это ливедо и невынашивание беременности у женщин. Это отличает головные боли при первичном АФС от первичных головных болей, являющихся самостоятельными заболеваниями, и облегчает установление их вторичного характера [1]. Головная боль у беременных отчетливо связана с нарушением мозговой перфузии и часто расценивается, особенно у беременных с гестозом, как признак резкого ухудшения течения заболевания и приводит к досрочному родоразрешению и своевременная терапия АФС не проводится [6]. Проведенные исследования с использованием транскраниальной доплерографии показали, что значительное изменение скорости мозгового кровотока в средней мозговой артерии предшествует появлению головных болей и головокружения [14]. Это подчеркивает значение своевременного проведения транскраниальной доплерографии в диагностике и прогнозировании неврологических осложнений первичного АФС у беременных.

Особенность диагностики АФС заключается в клинической настороженности относительно гиперкоагуляции у фертильных женщин при отягощенном акушерском анамнезе (привычное

невынашивание беременности). При этом, достаточно часто наряду с патологией беременности у женщин отмечаются (или учащаются) головные боли, дебютировавшие с подросткового или даже детского возраста и усиливающиеся именно на фоне беременности и в послеродовом периоде. В связи с учащением молодых инсультов в последнее десятилетие, остается актуальным изучение особенностей церебральной гемодинамики у молодых женщин с АФС и разработка критериев ранней диагностики и профилактики нарушений мозгового кровообращения, головных болей, ассоциированных с АФС. Изложенное выше определило направленность нашего исследования.

Цель исследования: выявить особенности доплерографических показателей сосудистых нарушений у женщин с первичным антифосфолипидным синдромом и головными болями, протекающими под «маской» первичных головных болей.

Материал исследования: 20 женщин с первичным АФС, головными болями (клинически проявляющимися мигренью или головной болью напряжения) и синдромом потери беременности в возрасте от 20–41 года (основная группа), 20 условно здоровых женщин той же возрастной группы, не предъявляющих жалоб на головные боли, без признаков АФС при клиническом и инструментальном обследовании (контрольная группа).

Методы исследования: клинико-неврологический включал стандартный неврологический осмотр с использованием анамнестических анкет для головной боли, гиперкоагуляционного синдрома и дневника головной боли, анкеты оценки качества жизни при мигрени Осиповой (2003), анкеты сопутствующих нарушений при мигрени Осиповой (2003); визуально-аналоговой шкалы Huskisson (1974), рекомендованных Российским обществом по изучению головной боли (2009). Диагноз головной боли устанавливался на основе международной классификации ICHD-3 (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2013). Диагноз первичного АФС устанавливался согласно клиническим и лабораторным критериям (табл. 1). Ультразвуковой метод включал транскраниальное цветное дуплексное сканирование на ультразвуковом аппарате Samsung Medison A – 30 (Корея). Визуализация сосудов виллизиева круга осуществлялась стандартным подходом

через транстемпоральный и субокципитальный доступы с помощью фазированного секторного датчика с частотой 2,0–2,5 МГц. Были изучены показатели церебральной гемодинамики, отражающие скоростные показатели кровотока, упруго-эластические свойства артериальной стенки, наличие сосудистой патологии: V_{ps} – пиковая систолическая скорость кровотока (см/сек); V_{ed} – конечная диастолическая скорость кровотока (см/сек); V_{mean} – усредненная по времени средняя скорость кровотока (см/сек); P_i – индекс пульсации. Статистический метод включал параметрический и непараметрический анализ в соответствии с результатами проверки сравниваемых совокупностей на нормальность распределения. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 20 [3]. Каждая из сравниваемых совокупностей оценивалась по критерию Шапиро-Уилка на предмет соответствия ее распределения закону нормального распределения. При нормальном распределении совокупностей статистическая значимость различий оценивалась t-критерием Стьюдента или однофакторным дисперсионным анализом. В тех случаях, когда распределение хотя бы одной из совокупностей не являлось нормальным, использовался метод непараметрического анализа – U-критерий Манна-Уитни. При проведении множественных сравнений количественных переменных применялся однофакторный дисперсионный анализ. В качестве статистического критерия использовался критерий Фишера F. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Тьюки [3].

Полученные результаты и обсуждение. Все пациентки наблюдались у невролога с диагнозом «первичная головная боль». У 13 наблюдалась головная боль напряжения – ГБН (из них у 10 была хроническая форма, у 3 – эпизодическая), у 2 – мигрень с аурой, у 5 – мигрень без ауры. Частота приступов от редких (у 7 пациенток с мигренью и 9 пациенток с ГБН) до ежедневных (у 4 пациенток с хронической формой ГБН). У половины пациенток установлена наследственная предрасположенность к ГБН и мигрени по материнской линии. У 11 женщин головная боль впервые появилась в возрасте 11–13 лет, у 9 – в возрасте 16–18. Длительность болезни у 7 женщин – 10 лет (средний возраст – $36,7 \pm 3,2$), у 7 – 6 лет (средний возраст – $29,5 \pm 3,2$), у 6 –

Таблица 2

Средние показатели транскраниального цветового дуплексного сканирования у обследованных женщин

Показатели	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=20)	p
СМА, Vps	174,7±9,6	113,5±0,7	<0,01
СМА, Ved	88,8±7,7	51,5±0,7	<0,01
СМА, Vmean	134,0±8,4	74,5±2,1	<0,01
СМА, Pi	0,78±0,04	0,8±0,01	>0,05
ПМА, Vps	102,7±5,7	92,0±1,4	>0,05
ПМА, Ved	53,9±3,7	42,5±0,7	<0,01
ПМА, Vmean	79,9±5,1	59,5±3,5	<0,01
ПМА, Pi	0,71±0,03	0,82±0,01	<0,01
ЗМА (P1), Vps	86,2±3,9	83,0±1,4	>0,05
ЗМА (P1), Ved	42,8±2,5	36,1±1,3	<0,05
ЗМА (P1), Vmean	64,5±3,0	51,5±0,8	<0,01
ЗМА (P1), Pi	0,75±0,04	0,84±0,03	>0,05
ЗМА (P2), Vps	93,0±4,7	74,5±2,1	<0,01
ЗМА (P2), Ved	46,5±3,0	48,5±0,7	>0,05
ЗМА (P2), Vmean	69,8±3,8	46,0±1,4	<0,01
ЗМА (P2), Pi	0,75±0,03	0,80±0,01	>0,05
ОА, Vps	101,8±3,7	77,3±1,1	<0,01
ОА, Ved	52,5±2,6	35,4±0,6	<0,01
ОА, Vmean	77,1±3,0	49,0±1,4	<0,01
ОА, Pi	0,72±0,03	0,85±0,01	<0,01
ПА, Vps	89,3±4,8	67,0±1,4	<0,01
ПА, Ved	44,9±3,0	29,5±0,9	<0,01
ПА, Vmean	68,5±4,3	45,5±2,1	<0,01
ПА, Pi	0,75±0,03	0,82±0,02	>0,05

Примечание: СМА – средняя мозговая артерия, ПМА – передняя мозговая артерия, ЗМА – задняя мозговая артерия, ОА – основная артерия, ПА – позвоночная артерия, Vps – пиковая систолическая скорость кровотока (см/сек), Ved – конечная диастолическая скорость кровотока (см/сек), Vmean – усредненная по времени средняя скорость кровотока (см/сек), Pi – индекс пульсации.

($p < 0,01$), основной артерии ($p < 0,05$) и позвоночной артерии ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таким образом, в основной группе Vps значительно повышена, при этом максимальное увеличение скорости для средней мозговой артерии наблюдается у пациенток с клиническими проявлениями мигрени, а в задней мозговой, основной и позвоночной артериях пиковая систолическая скорость имеет максимальное значение в группе пациенток с клиническими проявлениями головной боли напряжения. Повышение скоростей кровотока у женщин с первичным АФС может быть связано с функциональным спазмом, возникшим на фоне взаимодействия антифосфо-

5 лет (средний возраст $26,8 \pm 3,2$). Интенсивность головной боли, оцененная с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ): у 3 человек – 4 балла, у 7 – 5 баллов, у 7 – 6 баллов, у 3 – 8 баллов. Высокие баллы по ВАШ отмечались у женщин в возрасте от 36 до 41 года. Именно в этой возрастной группе наблюдались клинические проявления мигрени и ГБН с интенсивностью 8 баллов по ВАШ, тогда как в группе пациенток 20–29 лет выявлялась только клиника ГБН с интенсивностью 4–6 баллов по ВАШ. Анкета оценки качества жизни у женщин, наблюдавшихся с диагнозом «Мигрень» выявила среднее влияние головной боли на качество жизни во время приступов и значительное влияние из-за большой продолжительности приступов и недостатка энергии или усталости, вызванными головной болью. При этом пациентки отмечают значительное влияние мигрени на сексуальную жизнь и среднее влияние на сон, работу, повседневную активность и досуг. Анкета сопутствующих нарушений у женщин с клиникой мигрени выявила жалобы на напряжение и боли в мышцах шеи, затылка, у 2 – часто мерзнущие руки и меняющие цвет в холодной воде или на морозе, у 2 – хронический гастрит и артериальную гипертензию.

Параметры кровотока у пациентов основной и контрольной групп имели между собой существенные различия (табл. 2). Практически все показатели скорости кровотока (Vps, Ved, Vmean) во всех исследуемых артериях статистически значимо выше в основной группе, чем в контрольной, за исключением Ved в ЗМА (P2). Причиной такого изменения скоростных показателей кровотока может являться вазоспазм и антифосфолипидная васкулопатия. Наибольшей разностью значений среди исследованных церебральных артерий характеризуется скорость кровотока в средней мозговой артерии (СМА). Индекс пульсации, напротив, принимал низкие значения у пациенток основной группы, что свидетельствует о снижении сосудистого сопротивления. При этом статистически значимыми оказались различия данного показателя для передней мозговой и основной артерии.

Сравнение средних показателей пиковой систолической скорости кровотока (Vps) в различных сосудах головного мозга между группами исследуемых выявило статистическую значимость различий при исследовании средней мозговой артерии ($p < 0,001$), задней мозговой артерии P2

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА У ЖЕНЩИН С ГОЛОВНЫМИ БОЛЯМИ И ПЕРВИЧНЫМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Таблица 3

Средние показатели пиковой систолической скорости кровотока Vps (см/сек) в сосудах головного мозга у женщин с головными болями, ассоциированными с гиперкоагуляционным синдромом

Артерии	Контроль (n=20)	Группы обследованных с головной болью		F-критерий Фишера	p
		мигрень (n=7)	ГБН (n=13)		
СМА	113,5±3,2	187,1±14,6	168,3±7,7	13,9	<0,001
ПМА	92,5±2,3	111,3±9,7	97,2±4,1	2,2	>0,05
ЗМА(P1)	74,9±2,9	81,9±5,1	87,6±3,7	2,5	>0,05
ЗМА(P2)	75,1±1,9	85,8±6,8	92,4±5,6	5,5	<0,01
ОА	88,0±3,3	97,3±7,5	105,3±6,5	3,3	<0,05
ПА	80,8±2,8	84,7±7,0	96,3±4,7	3,1	<0,05

Таблица 4

Сравнение результатов УЗИ церебральных сосудов у женщин с головными болями в зависимости от возраста и наличия АФС

Показатель УЗДГ	Возраст обследованных женщин					
	20–29 лет (n=7)			30–41 лет (n=13)		
	основная	контрольная	p	основная	контрольная	p
СМА, Vps	154,7±9,7	105,0±4,3	<0,01	180,6±8,0	119,2±4,1	<0,01
СМА, Ved	75,9±4,5	49,8±2,5	<0,01	93,4±6,5	55,8±4,3	<0,01
СМА, Vmean	115,3±7,0	77,4±2,1	<0,01	137,0±6,9	87,5±3,9	<0,01
СМА, Pi	0,75±0,03	0,72±0,05	>0,05	0,76±0,03	0,74±0,03	>0,05
ПМА, Vps	95,7±5,0	86,5±3,4	>0,05	104,8±4,9	96,5±2,8	>0,05
ПМА, Ved	50,8±3,4	48,8±4,1	>0,05	56,2±3,1	60,2±3,0	>0,05
ПМА, Vmean	73,2±4,0	67,6±3,5	>0,05	80,5±3,9	78,3±2,9	>0,05
ПМА, Pi	0,68±0,04	0,74±0,06	>0,05	0,69±0,03	0,57±0,03	<0,05
ЗМА (P1), Vps	86,4±5,8	74,3±6,1	>0,05	85,8±3,1	75,3±3,3	<0,05
ЗМА (P1), Ved	40,3±3,3	37,8±3,7	>0,05	43,6±2,2	39,0±2,9	>0,05
ЗМА (P1), Vmean	63,4±4,5	56,0±4,9	>0,05	64,7±2,4	57,2±2,9	>0,05
ЗМА (P1), Pi	0,81±0,05	0,75±0,03	>0,05	0,73±0,03	0,73±0,02	>0,05
ЗМА (P2), Vps	77,4±7,4	72,8±3,6	>0,05	98,5±4,1	76,7±2,4	<0,01
ЗМА (P2), Ved	38,8±4,1	36,5±1,6	>0,05	49,3±2,7	38,2±1,1	<0,01
ЗМА (P2), Vmean	58,1±5,4	54,6±2,1	>0,05	73,9±3,3	57,4±1,5	<0,01
ЗМА (P2), Pi	0,79±0,05	0,80±0,06	>0,05	0,75±0,03	0,78±0,04	>0,05
ОА, Vps	102,4±7,7	88,5±6,3	>0,05	104,3±3,3	87,7±4,3	<0,05
ОА, Ved	51,2±4,9	46,0±2,0	>0,05	54,7±2,3	41,0±1,8	<0,01
ОА, Vmean	76,8±6,1	67,3±4,1	>0,05	79,5±2,8	64,3±3,0	<0,01
ОА, Pi	0,76±0,06	0,77±0,04	>0,05	0,71±0,02	0,83±0,01	<0,01
ПА, Vps	95,4±8,1	86,5±3,6	>0,05	92,4±3,8	77,0±3,9	<0,05
ПА, Ved	48,3±4,5	49,8±2,0	>0,05	45,4±2,3	44,0±3,3	>0,05
ПА, Vmean	71,8±6,0	68,1±2,7	>0,05	68,9±3,0	60,5±3,4	>0,05
ПА, Pi	0,74±0,04	0,61±0,02	<0,01	0,77±0,03	0,73±0,03	>0,05

липидных антител с фосфолипидами клеточных мембран эндотелия краниальных артерий. Известно, что аФЛ часто являются причиной возникновения синдрома реверсивной церебральной вазоконстрикции [9]. Возможно участие и центральных механизмов: повышение функ-

циональной активности нейронов ствола мозга, генерирующих приступ мигрени, как результат их взаимодействия с аФЛ.

Изменения показателей транскраниального цветового дуплексного сканирования оказались более выраженными у женщин в возрасте от 30 до

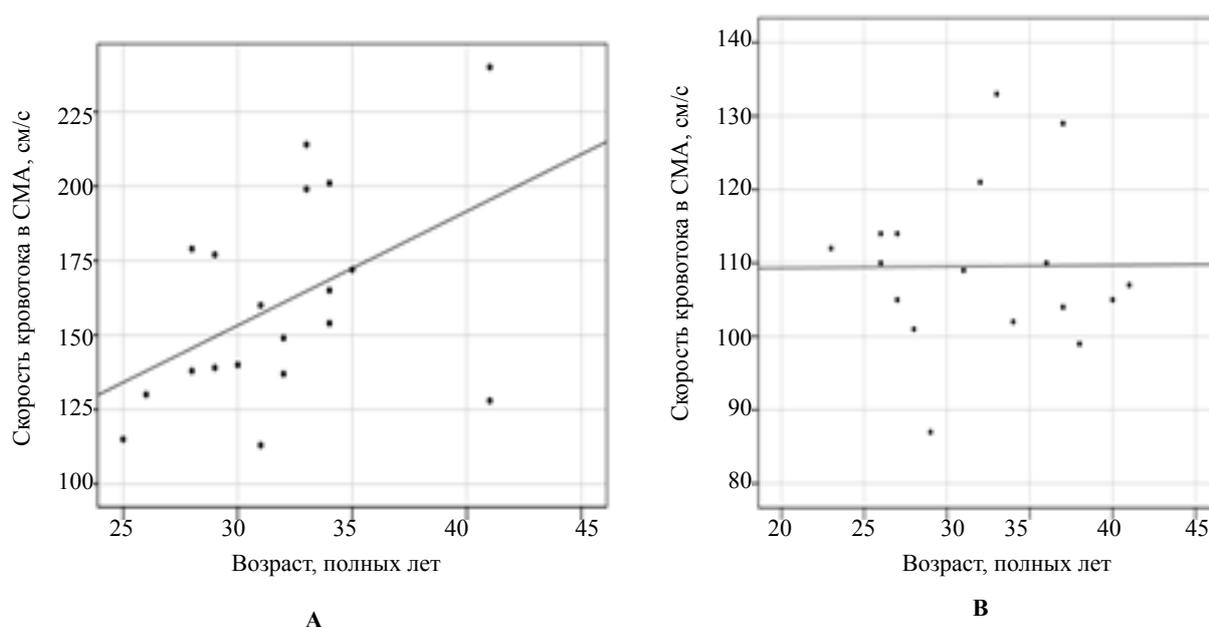


Рис. Зависимость линейной скорости кровотока в СМА (см/сек) от возраста пациентов основной группы (А) и контрольной группы (В)

41 года (табл. 4). В этой возрастной группе пациенток с АФС отмечалось статистически значимое повышение показателей скорости кровотока в средней мозговой артерии, задней мозговой артерии, основной артерии, позвоночной артерии, тогда как в группе от 20 до 29 лет достоверное повышение показателей скорости кровотока получено только в СМА, что можно объяснить более длительным течением заболевания и циркуляцией в крови антител к кардиолипину и фосфатидилсерину, участвующих в генезе сосудистой патологии. Эти данные могут свидетельствовать о «прогрессировании процесса» без терапии. Длительно циркулирующие антифосфолипидные антитела оказывают многогранное влияние на систему гемостаза, повреждая все его защитные звенья: эндотелиальный барьер, функцию естественных антикоагулянтов, эндогенный фибринолиз, и активируя тромбоцитарное звено гемостаза и прокоагулянтные факторы. Сочетание протромботических и нетромботических эффектов, включая активацию локального воспалительного ответа, может привести к развитию характерной клинической картины «первичной головной боли» (ГБН или мигрени) и целому спектру тромботических осложнений в артериальных, венозных сосудах, в системе микроциркуляции по типу ангиопатии.

При сопоставлении возраста женщин и линейной скорости кровотока в СМА у пациентов основной группы нами была установлена статистически значимая прямая корреляционная связь

($p=0,042$). Коэффициент корреляции Пирсона составил $r_{xy} = 0,47$, что свидетельствует о наличии умеренной связи признаков по шкале Чеддока. При сопоставлении с возрастом линейной скорости кровотока в других церебральных артериях, статистически значимые корреляционные связи установлены не были. Наблюдаемая зависимость представлена графически на рисунке.

Исследование состояния мозговой гемодинамики в покое посредством цветного дуплексного сканирования выявили отчетливые различия между показателями мозговой гемодинамики у пациенток с головными болями, ассоциированными с гиперкоагуляционным синдромом и условно здоровыми женщинами контрольной группы. У пациенток с головными болями, ассоциированными с гиперкоагуляционным синдромом, все скоростные показатели были выше по сравнению с контрольной группой, тогда как пульсативный индекс наоборот принимал низкие значения в основной группе. При этом, у пациенток с головными болями, ассоциированными с гиперкоагуляционным синдромом, клинически проявляющимися мигренью пиковая систолическая скорость кровотока была наиболее высокой в СМА, и в большинстве случаев была выше на стороне гемикрании; наименьшее увеличение скорости было выявлено в ЗМА. У пациенток с головными болями, ассоциированными с гиперкоагуляционным синдромом, клинически проявляющимися ГБН, значительно выше были средние

значения пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой и основной артериях. Обращает на себя внимание то, что значительное повышение пиковой систолической скорости в СМА наблюдается у всех пациенток с головными болями, ассоциированными с гиперкоагуляционным синдромом. Увеличение скоростей кровотока у женщин с неврологическими осложнениями первичного АФС в виде головных болей можно объяснить прогрессированием АФС и формированием васкулопатии на фоне течения заболевания без патогенетической терапии гиперкоагуляционного синдрома. При АФС церебральные сосуды могут повреждаться по типу воспалительной (васкулит) и невоспалительной (тромботическая) васкулопатии [11]. Васкулит может быть без отложения иммунных комплексов, тогда как васкулопатия всегда ассоциируется с синтезом и циркуляцией в крови аФЛ. Тромботические и воспалительные изменения у некоторых больных с АФС могут сочетаться. Опубликованные в литературе наблюдения окклюзивных процессов при АФС, по своей природе являлись тромботическими [11]. Иногда клинически эти проявления могли иметь маску васкулитов. Васкулит может быть признаком основного заболевания (при вторичном АФС), формируясь на уровне микроциркуляторного русла в виде капилляритов, микроангиитов. Однако при АФС эти проявления описываются редко [11]. Невоспалительная васкулопатия признана основой сосудистых повреждений при АФС [7]. Морфологически она чаще ассоциируется с тромбами мелких сосудов, геморагиями, отеком эндотелия и выходом форменных элементов за предел сосудистого русла. При васкулопатии имеют место тромботические и альтернативные изменения (альтернативное воспаление, определяющееся при отсутствии сосудисто-мезенхимальной реакции) в кровеносных сосудах, при этом организованные тромбы с последующей их реканализацией и скудной клеточной инфильтрацией нередко ошибочно могут быть интерпретированы как следствие излеченных васкулитов [11]. По мнению исследователей АФС, выраженность сосудистых нарушений зависит от наличия в крови антител к кардиолипину и фосфатидилсерину, участвующих в генезе сосудистой патологии [11]. В связи с этим, обнаружение у женщин фертильного возраста с ГБН и мигренью (даже у девочек-подростков) высоких значений скоростных показателей мозгового кровотока, может натолкнуть на мысль об ассоциирован-

ности («вторичности») первичных головных болей с АФС у данной пациентки и необходимости лабораторной диагностики и обоснованной патогенетической терапии гиперкоагуляционного синдрома.

Таким образом, одной из причин повышения линейных скоростей кровотока у пациенток с головными болями, ассоциированными с первичным АФС, может быть церебральный вазоспазм, обусловленный АФС-васкулопатией. По всей видимости, спастическая реакция возникает в результате сочетанного участия всех механизмов регуляции тонуса церебральных сосудов, включая эндотелиальный, миогенный, неврогенный, гуморальный и, возможно, метаболический. В результате чего формируется диффузное сужение просветов церебральных артерий и артериол, причем степень первичного спазма пропорциональна количеству гладкомышечных элементов сосудистой стенки [2]. Поэтому минимальной оказывается констрикция крупных артериальных стволов, относящихся к артериям мышечно-эластического типа, а максимальной – внутримозговых артерий, содержащих большое количество мышечных элементов и являющихся артериями резистивного типа. При этом происходит возрастание пиковой систолической скорости кровотока. Исходя из результатов проведенного нами исследования, у пациенток с первичным АФС церебральный вазоспазм является локальным, поскольку вовлекается одна из артерий или ее ветви, носит функциональный характер и не сопровождается срывом реакции ауторегуляции мозгового кровообращения. В то же время, наше исследование выявило достоверно более значимые изменения церебральной гемодинамики у пациенток с первичными головными болями и АФС в возрасте 30–41 года, что может быть связано с прогрессированием антифосфолипидной васкулопатии. В этих условиях, при отсутствии патогенетических подходов терапии гиперкоагуляционного синдрома, и АФС в частности, не представляется возможным предотвратить возникновение патологического вазоспазма со срывом церебральной ауторегуляции и развитием ишемических осложнений с тяжелыми неврологическими расстройствами.

Проведенное исследование подчеркивает важность комплексной лабораторно-инструментальной диагностики головных болей, ассоциированных с первичным АФС и протекающих под «маской» первичных головных болей с целью

своевременной коррекции терапии с учетом гиперкоагуляционного состояния.

Дальнейшее транскраниальное дуплексное исследование особенностей церебральной гемодинамики у женщин с АФС и головными болями, клинически проявляющимися ГБН и мигренью, поможет разработать алгоритмы ранней диагностики доплерографических признаков сосудистых повреждений и профилактики нарушений мозгового кровообращения у лиц молодого возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калашникова Л.А. Неишемические неврологические проявления у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2005. № 105. С. 18–23.
2. Лелюк В.Г., Лелюк С.Е. Ультразвуковая ангиология. М: Реальное время, 2003.
3. Медик В.А., М.С. Токмачев. Математическая статистика в медицине. М.: Финансы и статистика, 2007.
4. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М., 2004.
5. Пономарева Е.Н., Синевиц П.А., Пономарев В.В., А.И. Антоненко. Неврологические нарушения при антифосфолипидном синдроме // Неврологический журнал. 2002. № 2. С. 22–24.
6. Archana D., Manish B., Bhavna S. Headache in pregnancy: a nuisance or a new sense? *Obstet. Gynecol. Int.* 2012. doi: 10.1155/2012/697697. <http://www.hindawi.com/journals/ogi/2012/697697/> (дата обращения: 01.12.14).
7. Broder A., Tobin JN., Putterman C. High antiphospholipid antibody levels are associated with statin use and may reflect chronic endothelial damage in non-autoimmune thrombosis: cross-sectional study // *Clin Pathol.* 2012. № 65(6). P. 551–556.
8. Carecchio M., Cantello R., Comi C. Revisiting the Molecular Mechanism of Neurological Manifestations in Antiphospholipid Syndrome: Beyond Vascular Damag. *J. Immunol. Res.* 2014. <http://www.hindawi.com/journals/gir/2014/239398/> (дата обращения: 01.12.14).
9. Gupta S., Zivadinov R., Ramasamy D., Ambrus J.L. Jr. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) in antiphospholipid antibody syndrome (APLA): the role of centrally acting vasodilators. Case series and review of literature // *Clin Rheumatology.* 2014. Dec., № 33(12). P. 1829–1833.
10. Hughes, G. Migraine, memory loss, and «multiple sclerosis». Neurological features of the antiphospholipid (Hughes?) syndrome // *Postgrad Med J.* 2003. Vol. 79, № 928. P. 81–83.
11. Meroni P.L., Raschi E., Testoni C. Endothelium as a target for anti-phospholipid antibodies and for therapeutical intervention // *Autoimmun Rev.* 2002. № 1(1-2). P. 55–60.
12. Nakashima M.O., Rogers H.J. Hypercoagulable states: an algorithmic approach to laboratory testing and update on monitoring of direct oral anticoagulants // *Blood Res.* 2014. Vol. 49, N 2. P. 85–94.
13. Rand JH. The antiphospholipid syndrome // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007. № 1. P. 136–142.
14. The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review // *S.Sciascia[et al.] // Ann Rheum Dis.* 2014. Jun., № 18.

REFERENCES

1. Kalashnikova L.A. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. Korsakova.* 2005. № 105. pp. 18–23. (in Russian)
2. Lelyuk V.G., Lelyuk S.E. *Ul'trazvukovaya angiologiya.* Moscow: Real'noe vremya, 2003. (in Russian)
3. Medik V.A., M.S. Tokmachev. *Matematicheskaya statistika v meditsine.* M Moscow: Finansy i statistika, 2007. (in Russian)
4. Nasonov E.L. *Antifosfolipidnyi sindrom.* M Moscow, 2004. (in Russian)
5. Ponomareva E.N., Sinevich P.A., Ponomarev V.V., Antonenko A.I. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2002. № 2. pp. 22–24. (in Russian)
6. Archana D., Manish B., Bhavna S. Headache in pregnancy: a nuisance or a new sense? *Obstet. Gynecol. Int.* 2012. doi: 10.1155/2012/697697. <http://www.hindawi.com/journals/ogi/2012/697697/> (дата обращения: 01.12.14).
7. Broder A., Tobin JN., Putterman C. High antiphospholipid antibody levels are associated with statin use and may reflect chronic endothelial damage in non-autoimmune thrombosis: cross-sectional study. *Clin Pathol.* 2012. № 65(6). pp. 551–556.
8. Carecchio M., Cantello R., Comi C. Revisiting the Molecular Mechanism of Neurological Manifestations in Antiphospholipid Syndrome: Beyond Vascular Damag. *J. Immunol. Res.* 2014. <http://www.hindawi.com/journals/gir/2014/239398/> (дата обращения: 01.12.14).
9. Gupta S., Zivadinov R., Ramasamy D., Ambrus J.L. Jr. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) in antiphospholipid antibody syndrome (APLA): the role of centrally acting vasodilators. Case series and review of literature. *Clin Rheumatology.* 2014. Dec., № 33(12). pp. 1829–1833.
10. Hughes, G. Migraine, memory loss, and «multiple sclerosis». Neurological features of the antiphospholipid (Hughes?) syndrome. *Postgrad Med J.* 2003. Vol. 79, № 928. pp. 81–83.
11. Meroni P.L., Raschi E., Testoni C. Endothelium as a target for anti-phospholipid antibodies and for therapeutical intervention. *Autoimmun Rev.* 2002. № 1(1-2). pp. 55–60.
12. Nakashima M.O., Rogers H.J. Hypercoagulable states: an algorithmic approach to laboratory testing and update on monitoring of direct oral anticoagulants. *Blood Res.* 2014. Vol. 49, N 2. pp. 85–94.
13. Rand JH. The antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007. № 1. pp. 136–142.
14. Sciascia S. [et al.] The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2014. Jun., № 18.

Поступила 20.11.15.