

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА ПРИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С АФС

Д. Гайнетдинова, доктор медицинских наук, профессор,
С. Тухфатуллина
Казанский государственный медицинский университет
E-mail: sonchik-525@yandex.ru

Выявлено повышение скоростных показателей мозгового кровотока у всех пациенток с головной болью, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом.

Ключевые слова: неврология, мигрень, антифосфолипидный синдром, гиперкоагуляция, головная боль, клинические проявления, транскраниальная доплерография.

Головная боль — самая частая причина обращения пациентов к неврологу; она входит также в десятку самых частых причин нетрудоспособности. Различают первичную головную боль, когда не удается выявить органическую причину, и вторичную (симптоматическую), обусловленную органическими поражениями головного мозга или других структур, расположенных в области головы и шеи, а также системными заболеваниями. К первичным формам относят мигрень, головную боль напряжения (ГБН), пучковую головную боль и другие тригеминальные вегетативные цефалгии (Международная классификация расстройств, сопровождающихся головной болью 2-го пересмотра — ICHD-2, МКГБ-2).

Достаточно часто неврологи испытывают трудности с определением причин и характера головной боли. Так, среди частых и актуальных причин возникновения вторичной головной боли можно отметить антифосфолипидный синдром (АФС). При этом головная боль, возникающая на фоне АФС, часто протекает под маской первичных головных болей.

Антифосфолипидный синдром (АФС) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся сосудистыми тромбозами, тромбоцитопенией и наличием циркулирующих антифосфолипидных антител (аФЛ) в крови [1].

Неврологические проявления относятся к частым проявлениям АФС. Головная боль — наиболее распространенное неврологическое проявление первичного АФС (65%), обычно начинается в молодом или даже детском возрасте [2]. К моменту ее дебюта у части больных уже имеются другие системные проявления первичного АФС, чаще это ливедо и невынашивание беременности у женщин [2].

Особенность диагностики АФС заключается в клинической настороженности относительно гиперкоагуляции у фертильных женщин при отягощенном акушерском анамнезе (привычное невынашивание беременности). При этом довольно часто наряду с патологией беременности у женщин отмечается (или учащается) головная боль, дебютировавшая с подросткового или даже детского возраста и усиливающаяся именно на фоне беременности и в после-

родовом периоде. В связи с учащением в последнее десятилетие инсультов у молодых людей остаются актуальными изучение особенностей церебральной гемодинамики у женщин фертильного возраста с АФС, а также разработка критериев ранней диагностики и профилактики нарушенного мозгового кровообращения, головной боли, ассоциированных с АФС.

Целью нашего исследования было выявить особенности доплерографических показателей сосудистых нарушений у женщин с головной болью, ассоциированной с гиперкоагуляционным синдромом.

Исследование проведено у 48 женщин с первичным АФС, первичной головной болью и синдромом потери беременности в возрасте от 20–41 года (основная группа), а также у 48 условно здоровых женщин той же возрастной группы без жалоб на головную боль и признаков АФС при клиническом и инструментальном обследовании (контрольная группа).

Клинико-неврологический метод 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); визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) Huskisson (1974). Диагноз головной боли устанавливали на основе Международной классификации ICHD-3 (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2013), диагноз первичного АФС — согласно клиническим и лабораторным критериям. Ультразвуковой (УЗ) метод включал транскраниальное цветовое дуплексное сканирование на УЗ-аппарате Samsung Medison A-30 (Корея). Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 20.

Анкета оценки качества жизни при мигрени (табл. 1) выявила среднее влияние головной боли на качество жизни во время приступов и значительное влияние из-за большой продолжительности приступов, недостатка энергии или усталости, вызванных мигренью. При этом пациентки отмечали значительное влияние мигрени на сексуальную жизнь и средней выраженности — на сон, работу, повседневную активность и досуг. Анкета сопутствующих нарушений при мигрени выявила жалобы на напряжение и боли в мышцах шеи, затылка, у 6 обследованных — часто мерзнувшие и меняющие цвет в холодной воде или на морозе руки, у 7 — хронический гастрит и артериальную гипертензию.

Параметры кровотока у пациентов основной и контрольной групп существенно различались (табл. 2). Практически все показатели скорости кровотока (V_{ps} , V_{ed} , V_{mean}) во всех исследуемых артериях были статистически значимо выше в основной группе, чем в контрольной, за исключением V_{ed} в ЗМА (P2). Причиной такого изменения скоростных показателей кровотока могут быть вазоспазм и антифосфолипидная васкулопатия. В наибольшей степени различались значения скорости кровотока в СМА. Индекс пульсации, напротив, у пациенток основной группы был низким, что свидетельствует о снижении сосудистого сопротивления. При этом статистически значимыми оказались различия данного показателя для ПМА и ОА.

Сравнение средних показателей V_{ps} в различных сосудах головного мозга между группами выявило статистически значимые различия при исследовании СМА ($p < 0,001$), ЗМА (P2) ($p < 0,01$), ОА ($p < 0,05$) и ПА ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таким образом, в основной группе показатель V_{ps} значительно повышен, при этом максимальное увеличение скоро-

Таблица 1

Характеристика форм головной боли у пациенток основной группы

Тип головной боли	Частота приступов в месяц	Длительность приступа	Интенсивность по ВАШ, баллы	Наследственность, n	Локализация	Характер головной боли
Мигрень (n=12)	1–2 раза	2–8 ч	6–8	3	Односторонняя, в области лба и виска	Пульсирующая
Мигрень с аурой (n=6)	1–2 раза	2–10 ч	6–8	100%	Односторонняя, в области лба и виска	Пульсирующая
ГБН (n=30)	От 1–2 до ежедневных	60 мин – 2 дня	4–6	–	Двусторонняя, вокруг висков, темя, затылок	Монотонная, давящая

сти для СМА наблюдается у пациенток с мигренью, а в ЗМА, ОА и ПА этот показатель был максимальным у пациенток с ГБН. Повышение скорости кровотока у женщин с первичным АФС может быть связано с функциональным спазмом, возникшим на фоне взаимодействия АФЛ с фосфолипидами клеточных мембран эндотелия краниальных артерий. Известно, что аФЛ часто являются причиной возникновения синдрома реверсивной церебральной вазоконстрикции [3]. Возможно участие и центральных механизмов – повышение функциональной 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 30 лет – 41 года (табл. 4). В этой возрастной группе у пациенток с АФС установлено статистически значимое повышение показателей скорости кровотока в СМА, ЗМА и ПА, тогда как в группе 20–29-летних достоверное повышение показателей скорости кровотока отмечено 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 АФЛ оказывают многогранное влияние на систему гемостаза, повреждая все его защитные звенья (эндотелиальный барьер, функцию естественных антикоагулянтов, эндогенный фибринолиз) и активируя тромботическое звено гемостаза и прокоагулянтные факторы. Сочетание протромботических и нетромботических эффектов, включая активацию локального воспалительного ответа, может привести к развитию характерной клинической картины – головным болям 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 пациенток основной группы нами была установлена статистически значимая прямая корреляционная связь ($p=0,042$). Коэффициент корреляции Пирсона r_{xy} составил 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 не установлены.

Исследование состояния мозговой гемодинамики в покое посредством цветного дуплексного сканирования выявило отчетливые различия между показателями у пациенток с головной болью, ассоциированной с АФЛ, и условно здоровы-

Таблица 2

Средние показатели транскраниального цветового дуплексного сканирования у обследованных женщин

Показатель	Основная группа (n=48)	Контрольная группа (n=48)	p
СМА:			
V_{ps}	174,7±9,6	113,5±0,7	<0,01
V_{ed}	88,8±7,7	51,5±0,7	<0,01
V_{mean}	134,0±8,4	74,5±2,1	<0,01
P_i	0,78±0,04	0,8±0,01	>0,05
ПМА:			
V_{ps}	102,7±5,7	92,0±1,4	>0,05
V_{ed}	53,9±3,7	42,5±0,7	<0,01
V_{mean}	79,9±5,1	59,5±3,5	<0,01
P_i	0,71±0,03	0,82±0,01	<0,01
ЗМА (P1):			
V_{ps}	86,2±3,9	83,0±1,4	>0,05
V_{ed}	42,8±2,5	36,1±1,3	<0,05
V_{mean}	64,5±3,0	51,5±0,8	<0,01
P_i	0,75±0,04	0,84±0,03	>0,05
ЗМА (P2):			
V_{ps}	93,0±4,7	74,5±2,1	<0,01
V_{ed}	46,5±3,0	48,5±0,7	>0,05
V_{mean}	69,8±3,8	46,0±1,4	<0,01
P_i	0,75±0,03	0,80±0,01	>0,05
ПА:			
V_{ps}	89,3±4,8	67,0±1,4	<0,01
V_{ed}	44,9±3,0	29,5±0,9	<0,01
V_{mean}	68,5±4,3	45,5±2,1	<0,01
P_i	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; V_{ps} – пиковая систолическая скорость кровотока, см/с; V_{ed} – конечная диастолическая скорость кровотока, см/с; V_{mean} – усредненная по времени средняя скорость кровотока, см/с; P_i – индекс пульсации.

ми женщинами контрольной группы. В основной группе все скоростные показатели были выше, чем в контроле, тогда как пульсативный индекс, наоборот, оказался низким в основной группе. При мигрени показатель V_{ps} был наиболее высоким в СМА, причем в большинстве случаев — на стороне гемикрании; наименьшее увеличение скорости выявлено в ЗМА. У пациенток с ГБН, ассоциированной с гиперкоагуляционным синдромом, значительно выше были средние значения V_{ps} в СМА и ОА.

Отметим, что значительное повышение показателя V_{ps} в СМА наблюдается у всех пациенток с головной болью, ассоциированной с гиперкоагуляционным синдромом. Увеличение скорости кровотока у женщин с первичной головной болью 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 [4].

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 [4]. Иногда клинически эти проявления могли протекать под маской васкулитов. Васкулит мо-

Таблица 3

Средние показатели V_{ps} (см/с) в сосудах головного мозга у женщин с гиперкоагуляционным синдромом

Артерия	Контроль (n=48)	Мигрень (n=18)	ГБН (n=30)	F-критерий Фишера	p
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 в зависимости от возраста и наличия АФС

Показатель	Группа					
	20-29 лет (n=18)			30 лет - 41 год (n=30)		
	основная	контрольная	p	основная	контрольная	p
СМА:						
V_{ps}	154,7±9,7	105,0±4,3	<0,01	180,6±8,0	119,2±4,1	<0,01
V_{ed}	75,9±4,5	49,8±2,5	<0,01	93,4±6,5	55,8±4,3	<0,01
V_{mean}	115,3±7,0	77,4±2,1	<0,01	137,0±6,9	87,5±3,9	<0,01
P_i	0,75±0,03	0,72±0,05	>0,05	0,76±0,03	0,74±0,03	>0,05
ПМА:						
V_{ps}	95,7±5,0	86,5±3,4	>0,05	104,8±4,9	96,5±2,8	>0,05
V_{ed}	50,8±3,4	48,8±4,1	>0,05	56,2±3,1	60,2±3,0	>0,05
V_{mean}	73,2±4,0	67,6±3,5	>0,05	80,5±3,9	78,3±2,9	>0,05
P_i	0,68±0,04	0,74±0,06	>0,05	0,69±0,03	0,57±0,03	<0,05
ЗМА (P1):						
V_{ps}	86,4±5,8	74,3±6,1	>0,05	85,8±3,1	75,3±3,3	<0,05
V_{ed}	40,3±3,3	37,8±3,7	>0,05	43,6±2,2	39,0±2,9	>0,05
V_{mean}	63,4±4,5	56,0±4,9	>0,05	64,7±2,4	57,2±2,9	>0,05
P_i	0,81±0,05	0,75±0,03	>0,05	0,73±0,03	0,73±0,02	>0,05
ЗМА (P2):						
V_{ps}	77,4±7,4	72,8±3,6	>0,05	98,5±4,1	76,7±2,4	<0,01
V_{ed}	38,8±4,1	36,5±1,6	>0,05	49,3±2,7	38,2±1,1	<0,01
V_{mean}	58,1±5,4	54,6±2,1	>0,05	73,9±3,3	57,4±1,5	<0,01
P_i	0,79±0,05	0,80±0,06	>0,05	0,75±0,03	0,78±0,04	>0,05
ОА:						
V_{ps}	102,4±7,7	88,5±6,3	>0,05	104,3±3,3	87,7±4,3	<0,05
V_{ed}	51,2±4,9	46,0±2,0	>0,05	54,7±2,3	41,0±1,8	<0,01
V_{mean}	76,8±6,1	67,3±4,1	>0,05	79,5±2,8	64,3±3,0	<0,01
P_i	0,76±0,06	0,77±0,04	>0,05	0,71±0,02	0,83±0,01	<0,01
ПА:						
V_{ps}	95,4±8,1	86,5±3,6	>0,05	92,4±3,8	77,0±3,9	<0,05
V_{ed}	48,3±4,5	49,8±2,0	>0,05	45,4±2,3	44,0±3,3	>0,05
V_{mean}	71,8±6,0	68,1±2,7	>0,05	68,9±3,0	60,5±3,4	>0,05
P_i	0,74±0,04	0,61±0,02	<0,01	0,77±0,03	0,73±0,03	>0,05

жет быть признаком основного заболевания (при вторичном АФС), формируясь на уровне микроциркуляторного русла в виде капиллярита, микроангиита. Однако при АФС эти проявления описываются редко [4]. Невоспалительная васкулопатия признана основной сосудистых повреждений при АФС [5]. Морфологически она чаще ассоциируется с тромбами мелких сосудов, геморрагией, отеком эндотелия и выходом форменных элементов за пределы сосудистого русла.

При васкулопатии происходят 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 излеченного васкулита [4]. По мнению исследователей, выраженность сосудистых нарушений при АФС зависит от наличия в крови антител к кардиолипину и фосфатидилсерину, участвующих в генезе сосудистой патологии [4]. В связи с этим обнаружение у женщин фертильного возраста высоких скоростных показателей мозгового кровотока может натолкнуть на мысль о наличии АФС у данной пациентки и необходимости проведения диагностики и обоснованной терапии заболевания.

Таким образом, в качестве одной из причин повышения линейных скоростей кровотока у пациенток с первичной головной болью, ассоциированной с первичным АФС, может выступить 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 этого формируется диффузное сужение просвета церебральных артерий и артериол, причем степень первичного спазма пропорциональна количеству гладкомышечных элементов сосудистой стенки [6]. В связи с этим 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 возрастает V_{ps} .

Результаты проведенного нами исследования показывают, что у пациенток с первичным АФС церебральный вазоспазм является локальным, поскольку вовлечение одной из артерий или ее ветви носит функциональный характер и не

сопровождался срывом реакции ауторегуляции мозгового кровообращения. В то же время наше исследование выявило достоверно более значимые изменения церебральной гемодинамики у пациенток с первичной головной болью и АФС в возрасте 30 лет – 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. Дальнейшее транскраниальное дуплексное исследование особенностей церебральной гемодинамики у женщин с АФС и первичной головной болью поможет разработать алгоритмы ранней диагностики доплерографических признаков сосудистых повреждений и профилактики нарушений мозгового кровообращения в молодом возрасте.

Литература

1. Rand J., Wolqast L. Dos and don'ts in diagnosing antiphospholipid syndrome // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2012; 1: 455–9.
2. Калашникова Л.А. Неишемические неврологические проявления у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. – 2005; 105: 18–23.
3. Hughes G. Migraine, memory loss, and «multiple sclerosis». Neurological features of the antiphospholipid (Hughes') syndrome // Postgrad. Med. J. – 2003; 79 (928): 81–3.
4. Nakashima M., Rogers H. Hypercoagulable states: an algorithmic approach to laboratory testing and update on monitoring of direct oral anticoagulants // Blood Res. – 2014; 49 (2): 85–94.
5. Gupta S. et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) in antiphospholipid antibody syndrome (APLA): the role of centrally acting vasodilators. Case series and review of literature // Clin. Rheumatol. – 2014; 33 (12): 1829–33.
6. Лелюк В.Г., Лелюк С.Е. Ультразвуковая ангиология / М.: Реальное время, 2003; 324 с.

CEREBRAL HEMODYNAMICS IN HEADACHE ASSOCIATED WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Professor D. Gainetdinova, MD; S. Tukhatullina
Kazan State Medical University

All patients with headache associated with antiphospholipid syndrome have been found to have higher cerebral blood flow rates.

Key words: neurology, migraine, antiphospholipid syndrome, hypercoagulation, headache, clinical manifestations, transcranial Doppler.