

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2024 • том 18 • № 5



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2024 Vol. 18 No 5

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-90, факс: +7 (495) 649-54-91, ел. почта: [info@jrbis-1.ru](mailto:info@jrbis-1.ru).



# Мигрень на фоне антифосфолипидного синдрома и наследственной тромбофилии: клиничко-диагностические особенности и вопросы терапии в период беременности

О.Н. Воскресенская, Л.Р. Дашдамирова, Д.Х. Хизроева,  
А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);  
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

**Для контактов:** Ольга Николаевна Воскресенская, e-mail: [voskresenskaya\\_o\\_n@staff.sechenov.ru](mailto:voskresenskaya_o_n@staff.sechenov.ru)

## Резюме

**Введение.** Мигрень – одна из наиболее часто встречающихся первичных головных болей, являющаяся фактором риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Антифосфолипидный синдром (АФС) и наследственная тромбофилия (НТ), вызывающие патологическое течение беременности, в высокой степени ассоциированы с мигренью. Своевременное распознавание мигрени в рамках АФС и НТ способствует более раннему назначению патогенетической терапии тромбофилии и предупреждению возможных осложнений.

**Цель:** проанализировать данные литературы о клиничко-диагностических особенностях мигрени при АФС и НТ, вопросах терапии в период беременности.

**Материалы и методы.** Поиск научной литературы выполнен в электронных базах данных PubMed, Google Scholar, eLibrary с 2004 г. по май 2024 г. Методологическая основа поиска включала наличие следующих ключевых слов и их сочетаний на русском и английском языках: «мигрень», «антифосфолипидный синдром», «тромбофилия», «мигрень и беременность», «мигрень и тромбофилия», «мигрень и сердечно-сосудистые заболевания», «migraine», «antiphospholipid syndrome», «thrombophilia», «migraine and pregnancy», «migraine and thrombophilia», «migraine and cardiovascular diseases». По результатам поиска было получено 184 публикации. В результате отбора в обзор включены 62 статьи.

**Результаты.** На современном этапе неврологи не обладают возможностями диагностирования мигрени на фоне АФС и НТ по характеристикам самой цефалгии. Беременность повышает риск тромботических осложнений. Факт наличия мигрени в анамнезе должен являться важным моментом при оценке акушерского риска в период беременности. Неврологам при диагностировании мигрени необходимо выяснять акушерский анамнез пациентки. Недостаточно данных о наиболее эффективной и безопасной терапии приступов мигрени во время беременности.

**Заключение.** Частая ассоциация АФС и НТ с мигренью, отсутствие четких клинических особенностей мигрени при тромбофилии, репродуктивный возраст пациенток, высокий риск тромботических осложнений диктуют необходимость взаимодействия врачей-неврологов и акушеров-гинекологов для своевременной диагностики заболевания и ведения данной категории пациентов. Влияние различных видов антитромботической терапии на течение мигрени нуждается в уточнении. Перспективными представляются исследования, которые смогут определить, способна ли профилактика приступов мигрени предотвратить неблагоприятные исходы беременности у женщин с мигренью в анамнезе.

**Ключевые слова:** мигрень, антифосфолипидный синдром, АФС, наследственная тромбофилия, НТ

**Для цитирования:** Воскресенская О.Н., Дашдамирова Л.Р., Хизроева Д.Х., Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Мигрень на фоне антифосфолипидного синдрома и наследственной тромбофилии: клиничко-диагностические особенности и вопросы терапии в период беременности. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(5):667–678. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.536>.

# Migraine in antiphospholipid syndrome and hereditary thrombophilia: pregnancy-related clinical and diagnostic features and therapeutic issues

*Olga N. Voskresenskaya, Leyla R. Dashdamirova, Jamilya Kh. Khizroeva,  
Alexander D. Makatsariya, Victoria O. Bitsadze*

*Sechenov University; 8 bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow 119991, Russia*

*Corresponding author: Olga N. Voskresenskaya, e-mail: voskresenskaya\_o\_n@staff.sechenov.ru*

## Abstract

**Introduction.** Migraine is one of the most common primary headaches and a risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases. Antiphospholipid syndrome (APS) and hereditary thrombophilia (HT) causing pathological pregnancy are highly associated with migraine. Timely migraine recognition related to APS and HT facilitates earlier initiation of thrombophilia pathogenetic therapy and prevention of potential complications.

**Aim:** to analyze the literature data on migraine clinical and diagnostic features in APS and HT as well as pregnancy-related therapeutic issues.

**Materials and Methods.** A search for scientific literature was conducted in electronic databases including PubMed, Google Scholar, eLibrary from 2004 until May 2024. The search methodological basis included the presence of the following keywords and their combinations in Russian and English: "migraine", "antiphospholipid syndrome", "thrombophilia", "migraine and pregnancy", "migraine and thrombophilia", "migraine and cardiovascular diseases". As a result, a total of 184 publications were identified. Next, 62 articles were included in the review.

**Results.** At the current stage, neurologists have no means to diagnose migraine in APS and HT based on headache-intrinsic characteristics. Pregnancy increases a risk of thrombotic complications. A migraine observed in patient's history should be crucial while assessing pregnancy-related obstetric risk. While diagnosing migraine, neurologists need to examine patient obstetric history. The data on most effective and safe therapy for pregnancy-related migraine attacks remain scarce.

**Conclusion.** The frequent association between APS and HT with migraine, the lack of clear migraine clinical features in thrombophilia, patients' reproductive age, and the high risk of thrombotic complications necessitate collaboration between neurologists and obstetricians-gynecologists for timely diagnostics and management of such patients. The impact of various types of antithrombotic therapy on migraine course requires further clarification. It is promising to conduct studies able to determine of whether migraine attack prevention can avoid adverse pregnancy outcomes in women with former migraine.

**Keywords:** migraine, antiphospholipid syndrome, APS, hereditary thrombophilia, HT

**For citation:** Voskresenskaya O.N., Dashdamirova L.R., Khizroeva J.Kh., Makatsariya A.D., Bitsadze V.O. Migraine in antiphospholipid syndrome and hereditary thrombophilia: pregnancy-related clinical and diagnostic features and therapeutic issues. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(5):667–678. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.536>.

## Введение / Introduction

Мигрень – одна из форм первичных цефалгий, выделяющаяся наиболее дезадаптирующим влиянием на общественное здоровье популяции в целом. По последним данным, распространенность мигрени составляет 14–15 % и на ее долю приходится 4,9 % от общемирового бремени болезней [1, 2]. В общей популяции мигренью страдает около 1 млрд человек, а среди женщин до 50 лет она становится частой причиной нетрудоспособности [3]. Результаты исследования оказания медицинской помощи в реальной клинической практике в нашей стране демонстрируют низкий уровень выявления мигрени среди пациентов, обращающихся за консультацией по поводу головной боли (ГБ), избыточное назначение инструментальных методов обследования и незначительный про-

цент рекомендованной профилактической терапии [4, 5]. Своевременная диагностика мигрени чрезвычайно важна в связи с тем, что данный вид ГБ может быть фактором риска многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Двукратное повышение риска ишемического инсульта (ИИ) выявлено у женщин с мигренью с аурой в возрасте до 45 лет, курильщиков и использующих оральные контрацептивы [6]. Мигрень выступает в качестве фактора риска возникновения инфаркта миокарда, ишемического, геморрагического инсульта и венозной тромбоэмболии [7–10]. Метаанализ 862 статей, посвященных исследованиям в этой области в период с 2013 по 2023 гг., подтверждает повышение риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний у пациентов, страдающих мигренью [11]. Патогенетические механизмы, лежащие в основе такой ассоциации, остаются до конца неясными. Среди

**Основные моменты****Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Мигрень – одна из самых распространенных форм первичной головной боли. У пациентов с мигренью повышен риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Антифосфолипидный синдром (АФС) и наследственная тромбофилия (НТ), вызывающие патологическое течение беременности, в высокой степени ассоциированы с мигренью.
- ▶ Мигрень является потенциальным фактором риска гипертензивных расстройств во время беременности.
- ▶ При беременности возникает гиперкоагуляция, а сочетание мигрени с АФС и НТ многократно повышает вероятность сердечно-сосудистых осложнений. Четких клинико-диагностических критериев мигрени на фоне АФС и НТ на сегодняшний день не выявлено.

**Что нового дает статья?**

- ▶ Представлены результаты последних исследований о безопасности медикаментозной терапии для купирования и профилактики мигрени во время беременности.
- ▶ Применение во время беременности профилактического лечения по поводу повышенного риска тромботических осложнений, связанных с тромбофилией, сопровождается купированием или значительным регрессом мигренозных головных болей, особенно при использовании антикоагулянтов.
- ▶ У позитивных по антифосфолипидным антителам (АФА) пациентов с рефрактерной мигренью необходимо проведение 2–4-недельного курса антитромботической терапии.

**Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?**

- ▶ Факт наличия мигрени в анамнезе независимо от ее фенотипа, является важным моментом при оценке акушерского риска при ведении беременности. Неврологи, диагностируя мигрень, должны выяснять акушерский анамнез пациентки.
- ▶ Необходимо взаимодействие врачей-неврологов и акушеров-гинекологов для своевременной диагностики заболевания и наблюдения данной категории пациентов.
- ▶ В повседневной клинической практике необходимо учитывать эффективность антитромботической терапии на течение рефрактерной мигрени, что является основанием для более широкого ее применения. Перспективными представляются исследования, которые смогут определить, способна ли профилактика приступов мигрени предотвратить неблагоприятные исходы беременности у женщин с мигренью в анамнезе.

возможных факторов обсуждается дисфункция эндотелия. Описана корреляция повышения фактора фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF), С-реактивного белка, клеток-предшественников эндотелия с продолжительностью заболевания. Доказано, что во время приступа мигрени повышается выделение пептида, связанного с геном кальцитонина (англ. calcitonin gene-related peptide, CGRP), активирующего vWF, который в свою очередь стимулирует рецепторы IIb/IIIa тромбоцитов, что приводит к гиперкоагуляции. Именно гиперкоагуляционными изменениями объясняют частую ассоциацию мигрени с аурой с антифосфолипидным синдромом (АФС) и системными заболеваниями соединительной ткани [12, 13–16].

Тромбофилии активно изучаются в течение последних двух десятилетий. Среди всех форм гипер-

**Highlights****What is already known about this subject?**

- ▶ Migraine is one of the most common forms of primary headache. Patients with migraine have an increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Antiphospholipid syndrome (APS) and hereditary thrombophilia (HT) resulting in pathological pregnancy are highly associated with migraine.
- ▶ Migraine is a potential risk factor for pregnancy-related hypertensive disorders.
- ▶ Hypercoagulation occurs during pregnancy and coexistence of migraine with APS and HT elevates a risk of developing cardiovascular complications many fold. To date, no clear clinical-diagnostic criteria for migraine in APS and HT were identified.

**What are the new findings?**

- ▶ The article presents the latest research results on safety of pharmacological therapy for management and prevention of pregnancy-related migraine.
- ▶ The use of prophylactic treatment for high risk of thrombotic complications in pregnancy-related thrombophilia is accompanied by alleviation or marked regression of migraine headaches especially after using anticoagulants.
- ▶ A 2–4-week course of antithrombotic therapy is required for antiphospholipid antibody-positive patients with refractory migraines.

**How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?**

- ▶ The presence of migraines in the medical history, regardless of phenotype is an important issue while assessing obstetric risk during pregnancy management. Neurologists diagnosing migraines should inquire about the patient's obstetric history.
- ▶ Collaboration between neurologists and obstetricians-gynecologists is necessary for timely diagnostics and monitoring of such patients.
- ▶ In everyday clinical practice, the effectiveness of antithrombotic therapy in managing refractory migraines should be taken into consideration that underlies its wider use. The results of studies investigating a potential for preventing migraine attack to avoid adverse pregnancy outcomes in women with former migraine hold promise.

коагуляции наиболее часто встречается АФС, развивающийся у лиц молодого возраста, у женщин в 5 раз чаще, чем у мужчин. Центральная нервная система при АФС повреждается за счет ишемического и иммуноопосредованного патогенетического механизма. Клинические проявления неврологических нарушений включают в себя нарушения мозгового кровообращения, эпилептические приступы, миелиты, мигрень, хорею, и др. Причины возникновения и механизмы развития АФС остаются не до конца изученными. Привычное невынашивание беременности в трети случаев объясняется синтезом антифосфолипидных антител (АФА), а наиболее частым поводом обращения к неврологу во время беременности является ГБ [17–20]. У пациентов с первичным АФС, не предъявляющих каких-либо неврологических жалоб, чаще

определяется гиперинтенсивность белого вещества и лакунарные изменения по сравнению с пациентами без носительства АФА [21].

Не менее актуальной проблемой для неврологической и акушерской практики является наследственная тромбофилия (НТ) – гетерогенная группа тромбофилий, имеющих наследуемый характер и ассоциированных с мутациями факторов, задействованных в различных фазах коагуляционного каскада [22]. Носительство полиморфизмов генов тромбофилии может стать причиной осложнений беременности за счет усиления гиперкоагуляции. Отмечена корреляция НТ с такими осложнениями беременности, как преэклампсия (ПЭ), спонтанные аборт, отслойка плаценты, неразвивающаяся беременность, преждевременные роды (ПР), внутриутробная задержка роста плода [23, 24]. НТ является фактором риска возникновения как мигрени, так и цереброваскулярных заболеваний [25, 26]. Как показывает реальная клиническая практика, диагноз АФС и/или НТ устанавливается акушерами-гинекологами при обращении женщин репродуктивного возраста по поводу невынашивания беременности. Неврологи, занимающиеся лечением мигрени, на сегодняшний день не обладают возможностями диагностирования данных гиперкоагуляционных синдромов по характеристикам самой цефалгии [27]. Необходимость дифференциального подхода при диагностике мигрени с осторожностью в отношении форм, ассоциированных с АФС и НТ, продиктована в первую очередь различной тактикой лечения. Своевременное распознавание мигрени в рамках АФС и НТ способствует более раннему назначению патогенетической терапии тромбофилии и предупреждению возможных осложнений.

**Цель:** проанализировать данные литературы о клинико-диагностических особенностях мигрени при АФС и НТ, вопросах терапии в период беременности.

## Материалы и методы / Materials and Methods

Поиск научной литературы выполнен в базах данных PubMed, Google Scholar, eLibrary с 2004 г. по май 2024 г. Методологическая основа поиска включала наличие следующих ключевых слов и их сочетаний на русском и английском языках: «мигрень», «антифосфолипидный синдром», «тромбофилия», «мигрень и беременность», «мигрень и тромбофилия», «мигрень и сердечно-сосудистые заболевания», «migraine», «antiphospholipid syndrome», «thrombophilia», «migraine and pregnancy», «migraine and thrombophilia», «migraine and cardiovascular diseases».

Авторы независимо друг от друга анализировали названия и аннотации статей, после чего извлекались полнотекстовые статьи. Цитируемые ссылки

включают: оригинальные работы, систематические обзоры, открытые, ретроспективные и популяционные исследования, клинические случаи, соответствующие тематике обзора, опубликованные на русском и английском языках. Отбор публикаций осуществляли в соответствии с рекомендациями PRISMA. Все тематические статьи, опубликованные с 2004 г. по май 2024 г., были включены в обзор. В результате поиска было получено 184 публикации: 123 из PubMed, 31 из Google Scholar и 30 из eLibrary. Дубликаты и не полнотекстовые версии статей были исключены. Публикации оценивались на соответствие следующим критериям включения: исследование из области неврологии, акушерства и гинекологии; исследование включает только взрослых женщин; исследование описывает течение мигрени во время беременности, клинико-диагностические особенности и терапевтическую тактику при мигрени на фоне АФС и НТ. В результате отбора в обзор были включены 62 статьи. Алгоритм поиска публикаций представлен на **рисунке 1**.

## Результаты / Results

### Мигрень, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом и наследственной тромбофилией / Migraine associated with antiphospholipid syndrome and hereditary thrombophilia

Мигрень является наиболее распространенным видом головной боли у АФА-положительных пациентов [12, 17, 19]. Механизм развития мигренозной головной боли при АФС заключается в связывании антител с фосфолипидами эндотелиоцитов интракраниальных артерий, что приводит к снижению порога чувствительности рецепторов системы тройничного нерва. Участие тромбоцитарного компонента состоит в высвобождении серотонина в результате связывания АФА с мембранными белками тромбоцитов. Некоторые авторы предлагают рассматривать мигрень при АФС с позиций аутоиммунно-ассоциированного заболевания [28].

Надо признать, что результаты исследований по поиску ранних, диагностических маркеров мигрени, ассоциированной с АФС и НТ, на сегодняшний день являются весьма скромными. Известно, что в подавляющем проценте наблюдений до развития явных клинических проявлений у пациентов можно было выявить так называемые «малые» признаки АФС в виде мигрени и сетчатого ливедо [29, 30]. Для мигрени, ассоциированной с АФС, характерна наследственная предрасположенность, дебют в юношеском возрасте, возобновление или учащение приступов на фоне беременности. Интенсификация приступов сопровождается повышением фибриногена и индуцированной агрегационной активностью тромбоцитов. У всех пациенток с мигренью обнаружен повышенный уровень D-димера, что вместе с гиперфибриногемией

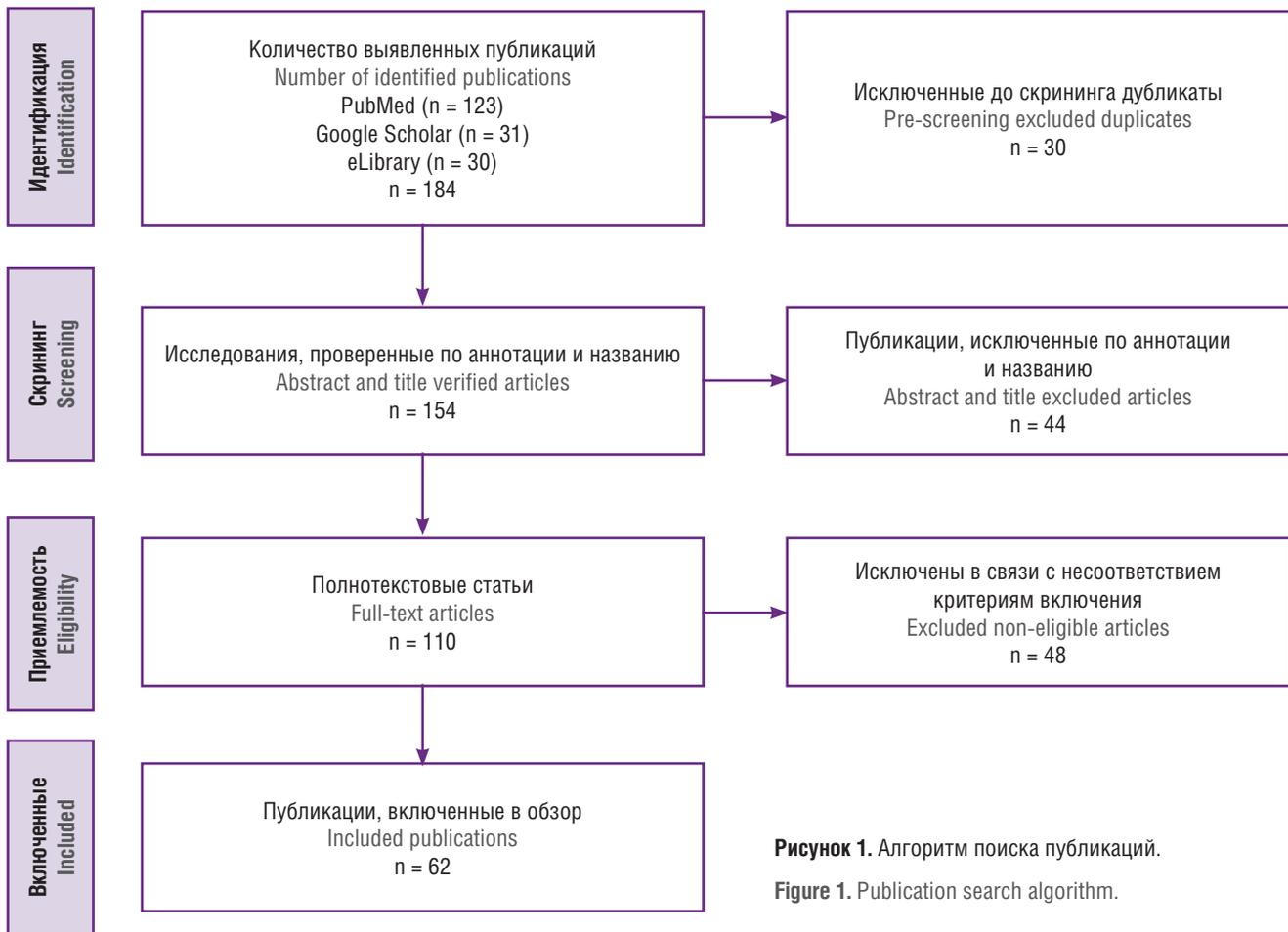


Рисунок 1. Алгоритм поиска публикаций.

Figure 1. Publication search algorithm.

повышает риск возможных тромботических осложнений. Доплерографическая картина церебрального кровотока характеризуется снижением периферического сопротивления в средней и передней мозговых артериях [31].

Пациентки с мигренью на фоне АФС отличаются более ранним возрастом дебюта мигрени, более низкой частотой приступов, меньшей выраженностью реактивной и личностной тревожности, большей встречаемостью такой акушерской патологии, как ранний самопроизвольный аборт, задержка развития плода, повторные невынашивания беременности. Патогенез мигрени и ее распространенность при различных вариантах НТ изучены менее полно. Имеющиеся на сегодняшний день эмпирические данные представлены в основном результатами одномоментных исследований, согласно которым у пациентов с мигренью чаще встречается мутация в гене протромбина, мутация фактора V Лейдена, мутация фактора VII свертывания. Не было получено доказательств в пользу повышенной распространенности дефицита протеинов C, S и антипротромбина III у пациентов с мигренью на фоне НТ [32].

У 67 % пациентов, страдающих мигренью с аурой и перенесших ишемический инсульт (ИИ), отмечена мутация гена фактора V. Также предполагается, что протромботические состояния являются фактором риска хронификации мигрени [25, 32].

### Мигрень во время беременности / Pregnancy-related migraine

При наступлении беременности гормональный профиль женщины претерпевает изменения, особенно это касается эстрадиола и прогестерона. Беременность является сложным процессом, при котором возникает перестройка иммунной системы женщины с изменением соотношения Т-клеток и преобладанием провоспалительного профиля с увеличением количества провоспалительных цитокинов [33]. Исходя из данных многих эпидемиологических исследований, частота и выраженность мигренозных эпизодов имеет тенденцию к снижению во время беременности [34, 35]. Беременность можно рассматривать как благоприятное время для женщин, страдающих мигренью, поскольку повышенный уровень эстрогена и эндогенных опиоидов повышает болевой порог, а стабильный уровень гормонов, который больше не колеблется, устраняет основной фактор, провоцирующий приступы. Действительно, в подавляющем большинстве случаев симптомы мигрени спонтанно улучшаются на протяжении всей беременности. После родов частота повторения приступов мигрени увеличивается, особенно в течение первого месяца, а грудное вскармливание оказывает защитный эффект от рецидивов приступов [35, 36]. В то же время замечена значительная ассоциация между нали-

чием у беременной мигрени и артериальной гипертензии (АГ), в том числе ПЭ, и высоким риском развития ишемических осложнений во время гестации [37, 38]. Женщины, страдающие мигренью, имеют повышенный риск рождения детей с низкой массой тела [39]. Наличие мигрени в анамнезе ассоциируется с повышением риска гипертензивных расстройств во время беременности, особенно в случаях, когда приступы цефалгии сохранялись в течение I триместра беременности и применялись лекарства для их купирования. Результаты исследований показывают, что мигрень является потенциальным фактором риска гипертензивных расстройств во время беременности [40]. Более того, у женщин, у которых мигрень усилилась во время беременности, риск гипертонических расстройств был в 13 раз выше, чем у женщин, у которых значительно уменьшилась частота приступов [34]. В основе первичных патогенетических механизмов как мигрени, так и ПЭ лежит эндотелиальная дисфункция с запуском цитокин-опосредованного воспаления и последующей измененной вазореактивностью. Согласно данным проспективного исследования, в котором приняли участие 3373 беременные, было обнаружено, что среди женщин с мигренью риск развития ПЭ был увеличен в 1,53 раза, при этом он значительно повышался, если беременная имела избыточную массу тела [41]. Беременные с эпизодами мигренозных болей в анамнезе имели на 21,3 % выше риск развития ПЭ, причем данный риск увеличивался до 43,8 %, если возраст испытуемой был выше 35 лет [42]. Коморбидными с мигренью расстройствами зачастую являются тревога и депрессия, которые, особенно при мигрени с аурой, могут повысить риск гипертензивных нарушений [43]. Беременные с мигренью в анамнезе чаще предъявляют жалобы на различные нарушения сна [44].

Инсульт – относительно редкое, но опасное осложнение периода гестации. Риск развития ИИ увеличивался в 15, а геморрагического инсульта – в 9,1 раз среди беременных с мигренью [45]. При изучении комбинированного влияния мигрени и АГ на долгосрочный риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний были получены следующие данные: мигрень и АГ во время беременности по отдельности повышали риск преждевременной смерти. Риск преждевременной смерти среди женщин, у которых были и мигрень и АГ, был таким же, как и среди женщин только с АГ [46]. Высокая вероятность развития сердечно-сосудистой или цереброваскулярной патологии обусловлена измененной гемодинамикой во время беременности, а также склонностью к гиперкоагуляции в этот период. Мигрень и беременность связаны одним общим состоянием – гиперкоагуляцией. Сам факт наличия мигрени в анамнезе (даже в большей степени, чем фенотип мигрени) является важным моментом при оценке акушерского риска при ведении беременности [47]. При дородовом обследо-

вании женщин необходимо акцентировать внимание на наличие у них в анамнезе первичной ГБ [39], а неврологи, диагностируя мигрень, должны выяснять акушерский анамнез пациентки [32].

Таким образом, мигрень должна рассматриваться с позиций существенного фактора риска сосудистых заболеваний, а сочетание мигрени с АФС и НТ многократно повышает вероятность сердечно-сосудистых осложнений.

### **Лечение мигрени во время беременности и в период лактации / Migraine treatment during pregnancy and lactation**

В период беременности пациенткам с мигренью необходимо рекомендовать полноценный сон, регулярное питание, физические упражнения, поддержание адекватного водно-солевого баланса, следует по возможности стараться избегать приема фармакологических препаратов, учитывая, что подавляющее большинство рекомендаций имеют уровень доказательности консенсуса экспертов. Решение о приеме лекарственных средств должно быть принято, исходя из соотношения риска и пользы [48–52].

### **Препараты для купирования приступа мигрени / Anti-migraine drugs**

#### *Ацетаминофен / Acetaminophen*

Ацетаминофен считается самым безопасным средством из всех препаратов для купирования приступа во время беременности и кормления ребенка грудью [35, 49, 51, 52]. Однако есть указание на возможную связь его приема и повышением риска возникновения синдрома дефицита внимания и гиперактивности у ребенка [35, 49].

#### *Ацетилсалициловая кислота / Acetylsalicylic acid*

Следует избегать применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) в III триместре и в дозах более 100 мг/сут, поскольку может быть связь с преждевременным закрытием артериального протока и маловодием. Из-за своего влияния на функцию тромбоцитов АСК также может повышать риск неонатальных кровотечений. Женщинам, кормящим грудью, не рекомендуется применять АСК из-за потенциальной токсичности [35].

### **Нестероидные противовоспалительные препараты / Non-steroidal anti-inflammatory drugs**

Ибупрофен, напроксен и диклофенак можно относительно безопасно использовать в I и II триместрах беременности [35, 49, 52]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) не рекомендуются применять в III триместре, так как возможно повышение риска возникновения кардиальных пороков, детского церебрального паралича, нарушения функции почек и вентрикулярного кровотечения у новорожденных [35, 49, 51]. В некоторых исследовани-

ях сообщалось о связи между врожденным пороком развития и пренатальным приемом НПВП в I триместре [35]. Хотя эти данные противоречивы и не находят повсеместного популяционного подтверждения, по возможности следует воздержаться от применения НПВП в I триместре беременности. Селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) противопоказаны при беременности [35]. Напроксен, индометацин и ибупрофен возможно использовать при грудном вскармливании; предпочтение отдается ибупрофену из-за его короткого периода полувыведения и низкой экскреции с грудным молоком [35].

#### *Кофеин / Caffeine*

Прием кофеина считается относительно безопасным [52]. Не рекомендовано использовать комбинированные препараты, содержащие парацетамол, АСК и кофеин. Низкие дозы кофеина считаются безопасными для матери и ребенка при грудном вскармливании [35].

#### *Метоклопрамид / Metoclopramide*

Метоклопрамид используется как симптоматическое средство [35, 49, 52]. Кроме этого, есть данные о его антиноцицептивном действии при мигрени [49, 51].

#### *Препараты эрготамина / Ergotamine preparations*

Препараты эрготамина противопоказаны из-за повышенного риска прерывания беременности [49, 51, 52]. В период лактации применение эрготамина не рекомендовано в связи с возможностью подавления секреции пролактина [35, 49, 51].

#### *Триптаны / Triptans*

Безопасность применения триптанов, особенно суматриптана, наиболее тщательно изучена в группах беременных, при этом не была установлена взаимосвязь между приемом препарата и риском развития серьезных врожденных аномалий плода [35]. Триптаны могут быть рассмотрены для купирования приступа мигрени в I и II триместрах беременности, при этом ряд авторов указывают на возможность возникновения самопроизвольного аборта [49–52]. При употреблении триптанов на поздних сроках беременности могут развиваться атония матки и послеродовые кровотечения [35].

#### *Кортикостероиды / Corticosteroids*

Показаниями для применения кортикостероидов являются частые, тяжело протекающие приступы мигрени и мигренозный статус. В I триместре беременности от их использования лучше воздержаться, а если такой возможности нет, применять только в низких дозах [35, 52]. Длительное применение ассоциируется с различными пороками развития и угнетением функции надпочечников у плода/новорожденно-

го [35, 49]. Во время кормления грудью преднизолон возможно использовать в низких дозах, так как плоду передается около 1–2 % от дозы, принятой матерью. Более высокие дозы способны подавлять лактацию. Из всех стероидов предпочтителен преднизолон, поскольку он преобразуется плацентой в неактивную форму [35, 49, 51].

#### ***Препараты для профилактического лечения мигрени / Drugs for preventive migraine treatment***

##### *Бета-блокаторы / Beta-blockers*

Бета-блокаторы, особенно при сочетании с АГ, остаются препаратами выбора во время беременности. Во избежание вероятности развития брадикардии плода и гипотонии матки рекомендуется уменьшить дозу или прекратить прием за несколько дней до родов. Из побочных эффектов, ассоциированных с их использованием, описаны задержка внутриутробного развития, ПР и дыхательная недостаточность [35, 49, 51]. В связи с низким выделением  $\beta$ -адреноблокаторов с грудным молоком, концентрации в плазме крови младенцев минимальны [35]. Во время кормления грудью предпочтительнее использовать метопролол. Возможными побочными эффектами у ребенка могут быть сонливость, гипогликемия, гипотензия и брадикардия [35].

##### *Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II / Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists*

Лизиноприл и кандесартан считаются противопоказанными на любой стадии беременности в связи со значительными рисками для плода. Кандесартан совместим с грудным вскармливанием, конкретных данных по применению лизиноприла в период лактации нет [35].

##### *Блокаторы кальциевых каналов / Calcium channel blockers*

Блокаторы кальциевых каналов (верапамил) относительно безопасно применять на ранних сроках беременности. В связи с возможностью понижения тонуса матки следует избегать их использования на поздних сроках. В период лактации противопоказаны [35, 49–52].

##### *Антидепрессанты / Antidepressants*

Трициклические антидепрессанты в низких дозах считаются безопасными для применения во время беременности. Применение высоких дозировок сопровождается повышением риска пороков развития. Целесообразно придерживаться самой низкой терапевтически эффективной дозы, которую рекомендовано снизить за 4 недели до планируемых родов [35, 49–51]. Использование amitriptилина, возможно, приводит к развитию гестационного сахарного диабета [50]. Применение

венлафаксина, особенно на поздних сроках беременности, связано с синдромом отмены у новорожденных [49]. Нет четких указаний на возможный тератогенный или абортивный эффект дулоксетина [35].

#### *Противоэпилептические средства / Antiepileptic medications*

Препараты вальпроевой кислоты и топирамат приводят к повышению риска пороков развития плода, в связи с чем они не рекомендованы к применению [35, 49, 51, 52]. Данные о внутриутробном воздействии габапентина ограничены. Есть указание на возможную связь с деформациями скелета у новорожденных, в связи с чем рекомендовано воздерживаться от его назначения [35]. Никаких данных о негативном влиянии габапентина на новорожденного при грудном вскармливании не представлено. Ламотриджин, как правило, хорошо переносится, обладает лучшим профилем безопасности по сравнению с другими противоэпилептическими препаратами и является предпочтительным среди всех антиконвульсантов для женщин детородного возраста. Недавний метаанализ показал, что частота выкидышей, мертворождений, ПР не увеличивается после внутриутробного применения ламотриджина по сравнению с общей популяцией [35]. Аналогичным образом внутриутробное воздействие ламотриджина, по-видимому, не связано с повышением частоты врожденных дефектов и долговременных нарушений развития нервной системы. Сообщений о серьезных побочных эффектах, изменениях когнитивных функций и нарушений физического развития ребенка при применении ламотриджина в период грудного вскармливания не поступало [35].

#### *Препараты из группы моноклональных антител к кальцитонин-ген родственному пептиду / Calcitonin gene-related peptide-specific monoclonal antibody preparations*

В настоящее время беременность является противопоказанием к назначению этого класса препаратов ввиду недостатка накопленных данных о безопасности применения среди беременных. Следует прекратить применение моноклональных антител (мАТ) к кальцитонин-ген родственному пептиду (англ. calcitonin gene-related peptide, CGRP) – антагонистов CGRP-рецепторов не менее чем за 5 мес до планируемой беременности [3].

#### *Ботулинический токсин типа А / Botulinum toxin A*

Ботулинический токсин типа А (онаботулотоксин А) разрешен к применению во время беременности, но проведенных исследований, особенно с долгосрочным катамнезом, явно недостаточно, чтобы сделать окончательные выводы о безопасности препарата, в связи с чем его использование является скорее исключением, нежели общепринятой практикой [35].

Сообщается о 45 пациентках, получавших онаботулотоксин А в течение 3 мес до даты зачатия. За исключением одного выкидыша в группе лечения, у всех пациенток родились доношенные здоровые дети с нормальной массой тела без пороков развития [53]. Из-за высокой молекулярной массы ботулинический токсин типа А вряд ли может передаваться с грудным молоком, но контролируемых исследований по этому поводу не проводилось. Учитывая приведенные выше данные, можно констатировать, что данный препарат следует применять только для пациентов с тяжелым течением хронической мигрени, резистентной к остальным видам терапии [35].

#### *Пищевые добавки / Nutritional supplements*

Кознзим Q10 и магний возможно использовать при беременности [35, 49]. При применении магния свыше 350 мг в сутки возможно развитие транзиторной неврологической симптоматики у новорожденных [35]. Сообщений о негативных последствиях применения коэнзима Q10 не выявлено [35].

Недостаточно доказательств, чтобы делать выводы о пользе или вреде нефармакологических методов лечения, используемых во время беременности, включая иглоукальвание, биологическую обратную связь, релаксационную терапию, физиотерапию и транскраниальную магнитную стимуляцию, хотя результаты некоторых исследований демонстрируют безопасность и эффективность отдельных из вышеуказанных методов [35, 48, 52].

#### **Профилактика тромботических осложнений у беременных пациенток с тромбофилией и мигренью / Prevention of thrombotic complications in pregnant patients with thrombophilia and migraine**

Учитывая взаимоусиливающее воздействие эндотелиального воспаления и гиперкоагуляции, наблюдаемые во время беременности при АФС и НТ, пациенток – носительниц позитивных титров АФА относят к группе высокого риска по тромботическим осложнениям, что требует назначения адекватной терапевтической профилактики для минимизации нежелательных последствий для матери и плода. Оценка возможных факторов риска должна осуществляться строго индивидуально. «Золотым стандартом» терапии АФС во время беременности является назначение АСК в низких дозах (75–100 мг/сут) и/или препаратов из группы низкомолекулярных гепаринов или нефракционированного гепарина [54, 55]. Одним из наиболее важных клинических наблюдений за беременными, получавшими профилактическое лечение по поводу повышенного риска тромботических осложнений, стало полное разрешение ГБ после антикоагуляции гепарином или варфарином [56–59]. Ретроспективное наблюдение за 75 пациентами с рефрактерной мигренью и АФС, принимавшими АСК/кло-

пидогрел или аписабан, показало, что наилучший ответ по регрессу цефалгии был получен в группе, использовавшей антикоагулянт. Авторы указывают на необходимость проведения 2–4-недельного курса антитромботической терапии, обычно начинающегося с антитромбоцитарных препаратов, у позитивных по АФА пациентов с рефрактерной мигренью, особенно если другие варианты лечения были исчерпаны [60]. Рефрактерная ГБ может быть проявлением иммуноопосредованного гиперкоагуляционного расстройства, и необходимо понимать, что потенциальный риск отказа от решения этой проблемы может быть высоким [61]. Мигрень настолько часто ассоциируется с рассматриваемыми гиперкоагуляционными синдромами, что поднимается вопрос о включении данного вида цефалгии в будущие критерии АФС [62].

## Заключение / Conclusion

Частая ассоциация АФС и НТ с мигренью, отсутствие четких клинических особенностей мигрени при тромбофилии, репродуктивный возраст пациенток, высокий риск тромботических осложнений диктуют необходимость взаимодействия врачей-неврологов и акушеров-гинекологов для своевременной диагностики заболевания и ведения данной категории пациентов. Влияние различных видов антитромботической терапии на течение мигрени нуждается в уточнении. Перспективными представляются исследования, которые смогут определить, способна ли профилактика приступов мигрени предотвратить неблагоприятные исходы беременности у женщин с мигренью в анамнезе.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
<p>Поступила: 03.06.2024. В доработанном виде: 25.08.2024. Принята к печати: 27.09.2024. Опубликована онлайн: 02.10.2024.</p>	<p>Received: 03.06.2024. Revision received: 25.08.2024. Accepted: 27.09.2024. Published online: 02.10.2024.</p>
<p>Вклад авторов</p>	<p>Author's contribution</p>
<p>Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.</p>	<p>All authors contributed equally to the article.</p>
<p>Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.</p>	<p>All authors have read and approved the final version of the manuscript.</p>
<p>Конфликт интересов</p>	<p>Conflict of interests</p>
<p>Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.</p>	<p>The authors declare no conflict of interests.</p>
<p>Финансирование</p>	<p>Funding</p>
<p>Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.</p>	<p>The authors declare no funding.</p>
<p>Комментарий издателя</p>	<p>Publisher's note</p>
<p>Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.</p>	<p>The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.</p>
<p>Права и полномочия</p>	<p>Rights and permissions</p>
<p>ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.</p>	<p>IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.</p>

## Литература:

- Steiner T.J., Stovner L.J. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy. *Nat Rev Neurol.* 2023;19(2):109–17. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00763-1>.
- Азимова Ю.Э., Амелин А.В., Алферова В.В. и др. Клинические рекомендации «Мигрень». *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2022;122(1–3):4–36. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220134>.
- Сергеев А.В., Табеева Г.Р., Филатова Е.Г. и др. Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов Российского общества по изучению головной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(5):109–16. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-109-116>.
- Табеева Г.Р., Кацарава З., Дмитриев Г.В. и др. Мигрень в реальной клинической практике: результаты наблюдательного исследования паттернов диагностики и лечения среди городского населения Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2021;121(12):40–50. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112112140>.
- Пожидаев К.А., Парфенов В.А. Магнитнорезонансная томография у пациентов с мигренью: результаты необоснованного назначения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2020;14(3):31–5. <https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.3.4>.
- Schürks M., Rist P.M., Bigal M.E. et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2009;339:b3914. <https://doi.org/10.1136/bmj.b3914>.
- Adelborg K., Szépligeti S.K., Holland-Bill L. et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ.* 2018;360:k96. <https://doi.org/10.1136/bmj.k96>.
- Kurth T., Rohmann J.L., Shapiro R.E. Migraine and risk of cardiovascular disease. *BMJ.* 2018;360:k275. <https://doi.org/10.1136/bmj.k275>.
- Wood H. Migraine – a risk factor for cardiovascular disease? *Nat Rev Neurol.* 2018;14(4):194–5. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2018.18>.
- Kim C., Schreiner P.J., Yin Z. et al. Migraines, vasomotor symptoms, and cardiovascular disease in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *Menopause.* 2024;31(3):202–8. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002311>.
- Zhang L., Zhang H., Zhou X. et al. Bibliometric analysis of research on

- migraine-stroke association from 2013 to 2023. *J Pain Res.* 2023;16:4089–112. <https://doi.org/10.2147/JPR.S438745>.
12. Табеева Г.Р. Цереброваскулярные расстройства, ассоциированные с мигренью. *Медицинский совет.* 2017;(10):32–5. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2017-10-32-35>.
  13. Linstra K.M., Ibrahim K., Terwindt G.M. et al. Migraine and cardiovascular disease in women. *Maturitas.* 2017;97:28–31. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.12.008>.
  14. Cavestro C., Ferrero M. Migraine in systemic autoimmune diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2017;18(2):124–34. <https://doi.org/10.2174/1871530317666171124124340>.
  15. Hassan M., Belavadi R., Gudigopuram S.V.R. et al. Migraine and stroke: in search of shared pathways, mechanisms, and risk factors. *Cureus.* 2021;13(12):e20202. <https://doi.org/10.7759/cureus.20202>.
  16. Borgdorff P., Tangelder G.J. Migraine: possible role of shear-induced platelet aggregation with serotonin release. *Headache.* 2012;52(8):1298–318. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02162.x>.
  17. Тухфатулина С.И., Гайнетдинова Д.Д. Ишемические и неишемические проявления при антифосфолипидном синдроме. *Казанский медицинский журнал.* 2015;96(1):61–9. <https://doi.org/10.17750/kmj2015-061>.
  18. Табеева Г.Р. Мигрень и цереброваскулярная патология. *Справочник поликлинического врача.* 2014;(3):45.
  19. Воскресенская О.Н., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Особенности поражения нервной системы при антифосфолипидном синдроме. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2021;15(4):404–14. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.242>.
  20. Asif S., Bali A., Dang A.K. et al. Neurological and neuropsychiatric manifestations of antiphospholipid-antibody syndrome (APS). *Cureus.* 2022;14(6):e26022. <https://doi.org/10.7759/cureus.26022>.
  21. Wan L., Liu T., Chen T. et al. The high prevalence of abnormal magnetic resonance imaging findings in non-neuropsychiatric patients with persistently positive anti-phospholipid antibodies. *Rheumatology.* 2022;61(S1):S130–S138. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab649>.
  22. Arachchilage D.R.J., Makris M. Inherited thrombophilia and pregnancy complications: should we test? *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(1):50–60. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1657782>.
  23. Шаталов А.Е., Петров Ю.А. Тромбофилия как фактор невынашивания беременности. *Здоровье и образование в XXI веке.* 2019;21(4):63–7. <https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-4-63-67>.
  24. Хамани Н.М., Бицадзе В.О., Каплина О. Ю. и др. Беременность и роды у женщины с гомозиготной мутацией FV Leiden и тромбозом на фоне приема гормональных контрацептивов в анамнезе. *Акушерство и гинекология.* 2019;(2):175–9. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.175-179>.
  25. Табеева Г.Р., Васильев С.А., Азимова Ю.Э. Мигрень, ассоциированная с полиморфизмом генов свертывающей системы крови. *Неврологический журнал.* 2007;12(6):25–9.
  26. Cavestro C., Mandrino S. Thrombophilic disorders in migraine. *Front Neurol.* 2014;5:120. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00120>.
  27. Schofield J.R., Hassell K.L. What you need to know about migraine in Hughes syndrome patients. *Lupus.* 2023;32(3):319–24. <https://doi.org/10.1177/09612033231153790>.
  28. Islam M.A., Alam F., Wong K.K. Comorbidity association of antiphospholipid antibodies and migraine: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2017;16(5):512–22. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.03.005>.
  29. Чапаева Н.Н., Маринкин И.О., Айдагулова С.В., Фирман А.А. Эволюция форм и клинических проявлений антифосфолипидного синдрома у женщин. *Медицина и образование в Сибири.* 2013;1:20–5.
  30. Islam M.A., Alam F., Gan S.H. et al. Coexistence of antiphospholipid antibodies and cephalalgia. *Cephalalgia.* 2018;38(3):568–80. <https://doi.org/10.1177/0333102417694881>.
  31. Гайнетдинова Д.Д., Тухфатулина С.И. Клиническое и доплерографическое обследование женщин с цефалгией и антифосфолипидным синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2019;119(7):48–53. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907148>.
  32. Дашдамирлова Л., Воскресенская О., Хизроева Д. Клинические особенности мигрени при антифосфолипидном синдроме и генетической тромбофилии. *Азербайджанский медицинский журнал.* 2023;4:28–34. <https://doi.org/10.34921/amj.2023.4.004>.
  33. Maddahi A., Warfvinge K., Holm A. et al. Progesterone distribution in the trigeminal system and its role to modulate sensory neurotransmission: influence of sex. *J Headache Pain.* 2023;24(1):154. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01687-x>.
  34. Allais G., Castagnoli Gabellari I., Airola G. et al. Is migraine a risk factor in pregnancy? *Neurological Sciences.* 2007;28 Suppl 2:S184–7. <https://doi.org/10.1007/s10072-007-0774-4>.
  35. Negro A., Delaruelle Z., Ivanova T.A. et al. Headache and pregnancy: a systematic review. *J Headache Pain.* 2017;18(1):106. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0816-0>.
  36. Allais G., Chiarle G., Sinigaglia S. et al. Migraine during pregnancy and in the puerperium. *Neurol Sci.* 2019;40(Suppl 1):81–91. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03792-9>.
  37. Faubion S.S., Smith T., Thielen J. et al. Association of migraine and vasomotor symptoms. *Mayo Clinic Proceedings.* 2023;98(5):701–12. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.01.010>.
  38. Adeney K.L., Williams M.A. Migraine headaches and preeclampsia: an epidemiologic review. *Headache.* 2006;46(5):794–803. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00432.x>.
  39. Facchinetti F., Allais G., Nappi R.E. et al. Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: A prospective cohort study. *Cephalalgia.* 2009;29(3):286–92. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01704.x>.
  40. Crowe H.M., Wesseling A.K., Hatch E.E. et al. Migraine and risk of hypertensive disorders of pregnancy: A population-based cohort study. *Cephalalgia.* 2023;43(4):3331024231161746. <https://doi.org/10.1177/03331024231161746>.
  41. Williams M.A., Peterlin B.L., Gelaye B. et al. Trimester-specific blood pressure levels and hypertensive disorders among pregnant migraineurs. *Headache.* 2011;51(10):1468–82. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01961.x>.
  42. Grossman T.B., Robbins M.S., Govindappagari S., Dayal A.K. Delivery outcomes of patients with acute migraine in pregnancy: A retrospective study. *Headache.* 2017;57(4):605–11. <https://doi.org/10.1111/head.13023>.
  43. Cripe S.M., Sanchez S., Lam N. et al. Depressive symptoms and migraine comorbidity among pregnant Peruvian women. *J Affect Disord.* 2010;122(1–2):149–53. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.07.014>.
  44. Qiu C., Frederick I.O., Sorensen T. et al. Sleep disturbances among pregnant women with history of migraines: A cross-sectional study. *Cephalalgia.* 2015;35(12):1092–102. <https://doi.org/10.1177/0333102415570493>.
  45. Wabnitz A., Bushnell C. Migraine, cardiovascular disease, and stroke during pregnancy: Systematic review of the literature. *Cephalalgia.* 2017;35(2):132–9. <https://doi.org/10.1177/0333102414554113>.
  46. Fuglsang C.H., Pedersen L., Schmidt M. et al. Combined impact of migraine and pregnancy-induced hypertension on long-term risk of premature myocardial infarction and stroke. *Neurology.* 2024;102(1):e207813. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207813>.
  47. Purdue-Smithe A.C., Stuart J.J., Farland L.V. et al. Prepregnancy migraine, mmigraine phenotype, and risk of adverse pregnancy outcomes. *Neurology.* 2003;100(14):e1464–e1473. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000206831>.
  48. Airola G., Allais G., Gastagnoli Gabellari I. et al. Non-pharmacological management of migraine during pregnancy. *Neurol Sci.* 2010;31 Suppl 1:S63–5. <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0276-7>.
  49. Barus J., Sudharta H., Adriani, D. Study of the mechanisms and therapeutic approaches of migraine in women and pregnancy: A literature review. *Cureus.* 2023;15(2):e35284. <https://doi.org/10.7759/cureus.35284>.
  50. Sader E., Rayhill M. Headache in pregnancy, the puerperium, and menopause. *Semin Neurol.* 2018;38(6):627–33. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673681>.
  51. Андреева К.В., Гасраталиева С.М., Рустамова У.Г. Мигрень у беременных. *Аллея науки.* 2023;1(7):145–56.
  52. Карпова М.И., Заряда А.А., Долгушина В.Ф. и др. Мигрень у женщин: клинические и терапевтические аспекты. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2019;119(3):98107. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911903198>.
  53. Wong H.T., Khaïl M., Ahmed F. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine during pregnancy: a real world experience on 45 patients. *J Headache Pain.* 2020;21(1):129. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01196-1>.
  54. Гри Ж.К., Макацария А.Д., Бицадзе В.О. и др. Антифосфолипидный синдром и беременность. *Акушерство и гинекология.* 2018;(10):5–11. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.5-11>.
  55. Оруджова Э.А., Самбурова Н.В., Аничкова Е.В. и др. Тромбофилии

в патогенезе задержки роста плода. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(2):189–200. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.223>.

56. Hughes G.R.V. (2008). Hughes Syndrome (the antiphospholipid syndrome): ten clinical lessons. *Autoimm Rev*. 2028;7(3):262–6. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2007.11.017>.
57. Wammes-Van Der Heijden E.A., Tijssen C.C., van't Hoff A.R., Egberts A.C.G. A thromboembolic predisposition and the effect of anticoagulants on migraine. *Headache*. 2004;44(5):399–402. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2004.04090.x>.
58. Asherson R.A., Giampaulo D., Singh S., Sulman L. Dramatic response of severe headaches to anticoagulation in a patient with antiphospholipid syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2007;13(3):173–4. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3180690af6>.

## References:

1. Steiner T.J., Stovner L.J. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy. *Nat Rev Neurol*. 2023;19(2):109–17. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00763-1>.
2. Azimova Yu.E., Amelin A.V., Alferova V.V. et al. Clinical recommendations "Migraine". [Klinicheskie rekomendacii «Migren'»]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1–3):4–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220134>.
3. Sergeev A.V., Tabeeva G.R., Filatova E.G. et al. Application of a new biological pathogenetic therapy of migraine in clinical practice: expert consensus of the Russian Headache Research Society. [Primenenie novoy biologicheskoy patogeneticheskoy terapii migreni v klinicheskoy praktike: konsensus ekspertov Rossijskogo obshchestva po izucheniyu golovnoj boli]. *Nevrologiya, nejrropsihiatriya, psihosomatika*. 2022;14(5):109–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-109-116>.
4. Tabeeva G.R., Katsarava Z., Dmitriev G.V. et al. Migraine in the real clinical practice: results of the observational study of diagnosis and treatment patterns in the urban population of the Russian Federation. [Migren' v real'noy klinicheskoy praktike: rezul'taty nablyudatel'nogo issledovaniya patternov diagnostiki i lecheniya sredi gorodskogo naseleniya Rossijskoy Federacii]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(12):40–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112112140>.
5. Pozhidaev K.A., Parfenov V.A. Magnetic resonance imaging in patients with migraine: the results of unsubstantiated referral. [Magnitnorezonansnaya tomografiya u pacientov s migren'yu: rezul'taty neobosnovannogo naznacheniya]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii*. 2020;14(3):31–5. (In Russ.). <https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.3.4>.
6. Schürks M., Rist P.M., Bigal M.E. et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b3914. <https://doi.org/10.1136/bmj.b3914>.
7. Adelborg K., Szépligeti S.K., Holland-Bill L. et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ*. 2018;360:k96. <https://doi.org/10.1136/bmj.k96>.
8. Kurth T., Rohmann J.L., Shapiro R.E. Migraine and risk of cardiovascular disease. *BMJ*. 2018;360:k275. <https://doi.org/10.1136/bmj.k275>.
9. Wood H. Migraine – a risk factor for cardiovascular disease? *Nat Rev Neurol*. 2018;14(4):194–5. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2018.18>.
10. Kim C., Schreiner P.J., Yin Z. et al. Migraines, vasomotor symptoms, and cardiovascular disease in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *Menopause*. 2024;31(3):202–8. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002311>.
11. Zhang L., Zhang H., Zhou X. et al. Bibliometric analysis of research on migraine-stroke association from 2013 to 2023. *J Pain Res*. 2023;16:4089–112. <https://doi.org/10.2147/JPR.S438745>.
12. Tabeeva G.R. Migraine-associated cerebrovascular disorders. [Cerebrovaskulyarnye rasstrojstva, associirovannye s migren'yu]. *Medicinskij sovet*. 2017;1(10):32–5. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2017-10-32-35>.
13. Linstra K.M., Ibrahim K., Terwindt G.M. et al. Migraine and cardiovascular disease in women. *Maturitas*. 2017;97:28–31. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.12.008>.
14. Cavestro C., Ferrero M. Migraine in systemic autoimmune diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2017;18(2):124–34. <https://doi.org/10.2174/1871530317666171124124340>.
15. Hassan M., Belavadi R., Gudigopuram S.V.R. et al. Migraine and stroke: in search of shared pathways, mechanisms, and risk factors. *Cureus*. 2021;13(12):e20202. <https://doi.org/10.7759/cureus.20202>.
16. Borgdorff P., Tangelder G.J. Migraine: possible role of shear-induced platelet aggregation with serotonin release. *Headache*. 2012;52(8):1298–318. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02162.x>.
17. Tukhfatullina S.I., Gainetdinova D.D. Ischemic and nonischemic manifestations of antiphospholipid syndrome. [Ishemicheskie i neishemicheskie proyavleniya pri antifosfolipidnom syndrome]. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2015;96(1):61–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.17750/kmj2015-061>.
18. Tabeeva G.R. Migraine and cerebrovascular pathology [Migren' i cerebrovaskulyarnaya patologiya]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2014;(3):45. (In Russ.).
19. Voskresenskaya O.N., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh. et al. Features of nervous system damage in antiphospholipid syndrome. [Osobennosti porazheniya nervnoj sistemy pri antifosfolipidnom syndrome]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(4):404–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.242>.
20. Asif S., Bali A., Dang A.K. et al. Neurological and neuropsychiatric manifestations of antiphospholipid-antibody syndrome (APS). *Cureus*. 2022;14(6):e26022. <https://doi.org/10.7759/cureus.26022>.
21. Wan L., Liu T., Chen T. et al. The high prevalence of abnormal magnetic resonance imaging findings in non-neuropsychiatric patients with persistently positive anti-phospholipid antibodies. *Rheumatology*. 2022;61(SI):SI30–SI38. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab649>.
22. Arachchilage D.R.J., Makris M. Inherited thrombophilia and pregnancy complications: should we test? *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(1):50–60. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1657782>.
23. Shatalov A.E., Petrov Yu.A. Thrombophilia as a factor in miscarriage. [Trombofilija kak faktor nevnashivaniya beremennosti]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2019;21(4):63–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-4-63-67>.
24. Khamani N.M., Bitsadze V.O., Kaplina O.Yu. et al. Pregnancy and childbirth in a woman with homozygous factor V Leiden mutation and thrombosis due to taking hormonal contraceptives in a history. [Beremennost' i rody u zhenshchiny s gomozigotnoj mutaciej FV Leiden i trombozom na fone priema gormonal'nykh kontraceptivov v anamneze]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(2):175–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.175-179>.
25. Tabeeva G.R., Vasiliev S.A., Azimova Yu.E. Migraine associated with polymorphism of the genes of blood coagulation system. [Migren', associirovannaya s polimorfizmom genov svertvyvayushchej sistemy krovi]. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2007;12(6):25–9. (In Russ.).
26. Cavestro C., Mandrino S. Thrombophilic disorders in migraine. *Front Neurol*. 2014;5:120. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00120>.
27. Schofield J.R., Hassell K.L. What you need to know about migraine in Hughes syndrome patients. *Lupus*. 2023;32(3):319–24. <https://doi.org/10.1177/09612033231153790>.
28. Islam M.A., Alam F., Wong K.K. Comorbid association of antiphospholipid antibodies and migraine: a systematic review and meta-analysis. *Autoimm Rev*. 2017;16(5):512–22. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.03.005>.
29. Chapaeva N.N., Marinkin I.O., Aidagulova S.V., Firman A.A. Evolution of forms and clinical manifestations of antiphospholipid syndrome at women. [Evoluciya form i klinicheskikh proyavlenij antifosfolipidnogo sindroma u zhenshchiny]. *Medicina i obrazovanie v Sibiri*. 2013;1:20–5. (In Russ.).

30. Islam M.A., Alam F., Gan S.H. et al. Coexistence of antiphospholipid antibodies and cephalalgia. *Cephalalgia*. 2018;38(3):568–80. <https://doi.org/10.1177/0333102417694881>.
31. Gaynetdinova D.D., Tukhfatullina S.I. Clinical and Doppler ultrasound study of women with cephalalgia and antiphospholipid syndrome. [Klinicheskoe i dopplerograficheskoe obsledovanie zhenshchin s cefalgiej i antifosfolipidnym sindromom]. *Zhurnal nevrologii i psihatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(7):48–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907148>.
32. Dashdamirova L., Voskresenskaya O., Khizroeva J. Clinical features of migraine in antiphospholipid syndrome and genetic thrombophilia. [Klinicheskoe osobennosti migreni pri antifosfolipidnom sindrome i geneticheskoi trombofilii]. *Azerbajdzhanskij medicinskij zhurnal*. 2023;4:28–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.34921/amj.2023.4.004>.
33. Maddahi A., Warfvinge K., Holm A. et al. Progesterone distribution in the trigeminal system and its role to modulate sensory neurotransmission: influence of sex. *J Headache Pain*. 2023;24(1):154. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01687-x>.
34. Allais G., Castagnoli Gabellari I., Airola G. et al. Is migraine a risk factor in pregnancy? *Neurological Sciences*. 2007;28 Suppl 2:S184–7. <https://doi.org/10.1007/s10072-007-0774-4>.
35. Negro A., Delaruelle Z., Ivanova T.A. et al. Headache and pregnancy: a systematic review. *J Headache Pain*. 2017;18(1):106. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0816-0>.
36. Allais G., Chiarle G., Sinigaglia S. et al. Migraine during pregnancy and in the puerperium. *Neuro Sci*. 2019;40(Suppl 1):81–91. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03792-9>.
37. Faubion S.S., Smith T., Thielen J. et al. Association of migraine and vasomotor symptoms. *Mayo Clinic Proceedings*. 2023;98(5):701–12. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.01.010>.
38. Adeney K.L., Williams M.A. Migraine headaches and preeclampsia: an epidemiologic review. *Headache*. 2006;46(5):794–803. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00432.x>.
39. Facchinetti F., Allais G., Nappi R.E. et al. Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: A prospective cohort study. *Cephalalgia*. 2009;29(3):286–92. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01704.x>.
40. Crowe H.M., Wesselink A.K., Hatch E.E. et al. Migraine and risk of hypertensive disorders of pregnancy: A population-based cohort study. *Cephalalgia*. 2023;43(4):3331024231161746. <https://doi.org/10.1177/03331024231161746>.
41. Williams M.A., Peterlin B.L., Gelaye B. et al. Trimester-specific blood pressure levels and hypertensive disorders among pregnant migraineurs. *Headache*. 2011;51(10):1468–82. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01961.x>.
42. Grossman T.B., Robbins M.S., Govindappagari S., Dayal A.K. Delivery outcomes of patients with acute migraine in pregnancy: A retrospective study. *Headache*. 2017;57(4):605–11. <https://doi.org/10.1111/head.13023>.
43. Cripe S.M., Sanchez S., Lam N. et al. Depressive symptoms and migraine comorbidity among pregnant Peruvian women. *J Affect Disord*. 2010;122(1–2):149–53. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.07.014>.
44. Qiu C., Frederick I.O., Sorensen T. et al. Sleep disturbances among pregnant women with history of migraines: A cross-sectional study. *Cephalalgia*. 2015;35(12):1092–102. <https://doi.org/10.1177/0333102415570493>.
45. Wabnitz A., Bushnell C. Migraine, cardiovascular disease, and stroke during pregnancy: Systematic review of the literature. *Cephalalgia*. 2017;35(2):132–9. <https://doi.org/10.1177/0333102414554113>.
46. Fuglsang C.H., Pedersen L., Schmidt M. et al. Combined impact of migraine and pregnancy-induced hypertension on long-term risk of premature myocardial infarction and stroke. *Neurology*. 2024;102(1):e207813. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207813>.
47. Purdue-Smithe A.C., Stuart J.J., Farland L.V. et al. Prepregnancy migraine, mmigraine phenotype, and risk of adverse pregnancy outcomes. *Neurology*. 2003;100(14):e1464–e1473. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000206831>.
48. Airola G., Allais G., Castagnoli Gabellari I. et al. Non-pharmacological management of migraine during pregnancy. *Neurol Sci*. 2010;31 Suppl 1:S63–5. <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0276-7>.
49. Barus J., Sudharta H., Adriani, D. Study of the mechanisms and therapeutic approaches of migraine in women and pregnancy: A literature review. *Cureus*. 2023;15(2):e35284. <https://doi.org/10.7759/cureus.35284>.
50. Sader E., Rayhill M. Headache in pregnancy, the puerperium, and menopause. *Semin Neurol*. 2018;38(6):627–33. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673681>.
51. Andreeva K.V., Gasratallieva S.M., Rustamova U.G. Migraine in pregnant women. [Migren' u beremennyh]. *Alleya nauki*. 2023;1(7):145–56. (In Russ.).
52. Karpova M.I., Zariada A.A., Dolgushina V.F. et al. Migraine in women: clinical and therapeutical aspects. [Migren' u zhenshchin: klinicheskie i terapevticheskie aspekty]. *Zhurnal nevrologii i psihatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(3):98107. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911903198>.
53. Wong H.T., Khaiil M., Ahmed F. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine during pregnancy: a real world experience on 45 patients. *J Headache Pain*. 2020;21(1):129. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01196-1>.
54. Gris J.-K., Makatsariya A.D., Bitsadze V.O. et al. Antiphospholipid syndrome and pregnancy. [Antifosfolipidnyj sindrom i beremennost']. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;(10):5–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.5-11>.
55. Orudzova E.A., Samburova N.V., Anichkova E.V. et al. Thrombophilia in the pathogenesis of fetal growth retardation. [Trombofilii v patogeneze zaderzhki rosta ploda]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(2):189–200. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.223>.
56. Hughes G.R.V. (2008). Hughes Syndrome (the antiphospholipid syndrome): ten clinical lessons. *Autoimm Rev*. 2028;7(3):262–6. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2007.11.017>.
57. Wammes-Van Der Heijden E.A., Tijssen C.C., van't Hoff A.R., Egberts A.C.G. A thromboembolic predisposition and the effect of anticoagulants on migraine. *Headache*. 2004;44(5):399–402. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2004.04090.x>.
58. Asherson R.A., Giampaulo D., Singh S., Sulman L. Dramatic response of severe headaches to anticoagulation in a patient with antiphospholipid syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2007;13(3):173–4. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3180690af6>.
59. Nilsson B., Back V., Wei R. et al. Potential antimigraine effects of warfarin: An exploration of biological mechanism with survey of patients. *TH Open*. 2019;3(2):e180–e189. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1692989>.
60. Schofield J.R., Hughes H.N., Birlea M., Hassell K.L. A trial of antithrombotic therapy in patients with refractory migraine and antiphospholipid antibodies: A retrospective study of 75 patients. *Lupus*. 2012;30(4):568–77. <https://doi.org/10.1177/0961203320983913>.
61. Schofield J.R., Hassell K.L. What you need to know about migraine in Hughes syndrome patients. *Lupus*. 2023;32(3):319–24. <https://doi.org/10.1177/09612033231153790>.
62. Noureldine M.H.A., Haydar A.A., Berjawi A. et al. Antiphospholipid syndrome (APS) revisited: Would migraine headaches be included in future classification criteria? *Immunol Res*. 2017;65(1): 230–41. <https://doi.org/10.1007/s12026-016-8831-9>.

**Сведения об авторах / About the authors:**

**Воскресенская Ольга Николаевна**, д.м.н., проф. / **Olga N. Voskresenskaya**, MD, Dr Sci Med, Prof. E-mail: [voskresenskaya\\_o\\_n@staff.sechenov.ru](mailto:voskresenskaya_o_n@staff.sechenov.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>.

**Дашдамирова Лейла Расим кызы / Leyla R. Dashdamirova**, MD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2873-0976>.

**Хизроева Джамия Хизриевна**, д.м.н., проф. / **Jamiya Kh. Khizroeva**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. WoS ResearcherID: F-8384-2017.

**Макацария Александр Давидович**, д.м.н., проф., академик РАН / **Alexander D. Makatsariya**, MD, Dr Sci Med, Prof., Academician of RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. WoS ResearcherID: M-5660-2016.

**Бицадзе Виктория Омаровна**, д.м.н., проф., профессор РАН / **Victoria O. Bitsadze**, MD, Dr Sci Med, Prof., Professor of RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. WoS ResearcherID: F-8409-2017.