

Андреева К.В.,

студент

2 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Гасраталиева С.М.,

студент

1 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Рустамова У.Г.,

студент

4 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

МИГРЕНЬ У БЕРЕМЕННЫХ

Аннотация: Головная боль является значительной и изнурительной проблемой со здоровьем, от которой страдает более половины населения во всем мире. Мигрень – это тип головной боли, который прочно ассоциируется с женщинами и является причиной большого количества лет, прожитых женщинами с инвалидностью. На распространенность мигрени у женщин влияют многие факторы, и считается, что колебания половых гормонов в период менструального цикла воздействуют на патогенез мигрени. В то время как мигрень без ауры (МБА) четко связана с менструацией, мигрень с аурой (МА) обычно с ней не связана. Исследования показали, что отсутствие эстрогена является пусковым механизмом для МА, а состояния с высоким

содержанием эстрогена являются спусковым механизмом для МБА. Во время беременности повышение уровня эстрогена гипотетически предотвращает приступы мигрени. Существует несколько стратегий лечения менструальной мигрени: острая/абортивная, мини-профилактика и непрерывное профилактическое лечение. Лечение мигрени во время беременности осуществляется по аналогичной стратегии, но следует учитывать профиль безопасности препаратов.

Ключевые слова: патофизиология, механизм, беременность, женщины, мигрень, головная боль.

Abstract: Headache is a significant and debilitating health problem that affects more than half of the population worldwide. Migraine is a type of headache that is strongly associated with women and is responsible for a large number of years lived with disability. Many factors influence the prevalence of migraine in women, and fluctuations in sex hormones during the menstrual cycle are thought to influence the pathogenesis of migraine. While migraine without aura (MBA) is clearly associated with menstruation, migraine with aura (MA) is not usually associated with it. Studies have shown that lack of estrogen is a trigger for AF, and conditions with high estrogen are a trigger for MBA. During pregnancy, increasing estrogen levels is hypothesized to prevent migraine attacks. There are several treatment strategies for menstrual migraine: acute/abortive, miniprophylaxis, and continuous prophylactic treatment. Treatment of migraine during pregnancy follows a similar strategy, but the safety profile of the drugs should be considered.

Keywords: pathophysiology, mechanism, pregnancy, women, migraine, headache.

Введение

Головная боль является значительной, наиболее изнурительной проблемой здравоохранения во всем мире, как видно из данных, представленных Глобальным бременем болезней (ГББ). Она заняла второе место среди заболеваний с наибольшим количеством лет, прожитых с инвалидностью (ГЖИ), сразу после боли в спине; на головную боль приходится 6,87% от общего числа ГЖИ, в диапазоне от 1,18% до 14,19%, по сравнению с болью в спине с 9,39% от общего числа ГЖИ, в диапазоне от 7,75% до 11,13% [1]. Совокупность эпидемиологических исследований подтвердила данные ГББ о том, что головные боли остаются широко распространенными, поражая 52,0% населения во всем мире [2].

Одним из видов первичной головной боли, которая прочно ассоциируется с женщинами, является мигрень. Это преимущественно женское расстройство с двукратным увеличением частоты возникновения в течение жизни (43% против 18%) и трехкратным увеличением распространенности мигрени в течение одного года (17% против 6%) по сравнению с мужчинами [2]. Международная классификация головных болей, 3-е издание (МКГБ-III) описывает мигрень как рецидивирующее расстройство, характеризующееся односторонней, пульсирующей головной болью сильной интенсивности. Хотя некоторые случаи могут быть двусторонними или диффузными. Согласно данным ГББ, мигрень является причиной 47,2 млн. лет, прожитых с инвалидностью и занимает второе место среди всех причин инвалидности в мире. По оценкам, ею страдают 1,3 миллиарда человек, в результате чего распространенность мигрени среди всех возрастных групп составляет 18% [1].

МКГБ-III определяет менструальную мигрень как простую менструальную мигрень без ауры и мигрень, связанную с менструацией, без ауры. Простая менструальная мигрень без ауры возникает исключительно на 1

± 2 день (дни от -2 до +3) менструации по крайней мере в двух из трех менструальных циклов и ни в какое другое время цикла, тогда как связанная с менструацией мигрень без ауры может возникать и за пределами этого периода. Каждое эндометриальное кровотечение, возникающее либо в результате нормального менструального цикла, либо в результате отмены экзогенных прогестагенов (комбинированных оральных контрацептивов или циклической заместительной гормональной терапии), считается менструацией [4]. Простая менструальная мигрень встречается редко и составляет всего 10-20% случаев, в отличие от мигрени, связанной с менструацией, которая поражает более 50% женщин с мигренью [5].

Патофизиология мигрени

Развитие мигрени коррелирует с порогом индивидуальной восприимчивости, механизмами, которые запускают приступ, и связанными с ним симптомами. Уязвимость к мигрени передается по наследству, с этим связано несколько генов: (1) четыре различные миссенс-мутации субъединицы *$\alpha 1A$* кальциевого канала, управляемого напряжением P/Q-типа (хромосома 19), которая ответственна за семейную гемиплегическую мигрень (СГМ); (2) мутация в гене *ATP1A2* (хромосома 1q23), который кодирует альфа-2 субъединицы Na^+/K^+ насоса, нарушает функцию аллеля *ATP1A2*; (3) вариации в гене рецептора дофамина *D2* [6].

Приступы мигрени могут начинаться с фазы предвестников, которая, в свою очередь, начинается с безболезненных симптомов, появляющихся от нескольких часов до нескольких дней (вплоть до трех дней) до фактического наступления приступа [7]. Некоторыми общими симптомами этой фазы являются ригидность шеи, зевота, усталость, изменения настроения, тяга к еде и светобоязнь. Было заподозрено участие нескольких ключевых структур мозга, таких как гипоталамус, ствол головного мозга, лимбическая система и

некоторых других, что было отмечено в исследованиях нейровизуализации [8]. Это может объяснить вегетативные симптомы, наблюдаемые во время этой фазы. В качестве пускового механизма этих структур предлагаются две основные теории: активация менингеальных ноцицепторов парасимпатическим тонусом и активация болевой сигнализации от хвостатого ядра тройничного нерва (ХЯТН) к супратенториальным структурам, обрабатывающим боль [9]. Ноцицептивные пути, повышающие парасимпатический тонус, могут быть вызваны триггерами мигрени (такими как стресс, пробуждение или эмоциональные изменения), хотя стресс и эмоциональные факторы также могут способствовать возникновению приступов мигрени другими путями. Высвобождение норадреналина и симпатический отток способствуют повышению активности передачи болевых сигналов посредством воздействия на дуральные афференты и фибробласты. Это вызывает высвобождение нейропептидных нейромедиаторов из парасимпатических эфферентов, которые иннервируют мозговые оболочки и кровеносные артерии, что приводит к активации периферических ноцицепторов [10].

Следующий этап, фаза ауры, основан на гипотезе кортикальной распространяющейся депрессии (КРД) Аристидеса Леао 1944 года. Она отличается постепенным (от 2 до 6 мм/мин) распространением волны деполяризации в мембранах нейронов и глиальных клеток, за которой следует торможение коры головного мозга. Именно это торможение приводит к появлению симптомов ауры, которые ощущают многие страдающие мигренью. КРД также ассоциируется с волной гиперемии, за которой следует олигемия коры головного мозга. Она начинается с быстрой деполяризации и реполяризации возбудимых нейронов (связанных с уязвимостью к мигрени) в коре головного мозга. Таким образом, это приводит к локальному накоплению внеклеточного иона калия (K^+), который будет продолжать хронически деполяризовать окружающие и смежные нейроны. Этот большой отток K^+

связан с изменением ионных градиентов и нарушением многих физиологических функций, таких как клеточная мембрана, высвобождение глутамата, приток натрия (Na^+) и кальция (Ca^{2+}). КРД также способствовал активации ноцицепторов тройничного нерва и провоцированию головной боли, что наблюдалось в нескольких исследованиях на животных [11,12].

В фазе головной боли при мигрени в первую очередь задействованы афферентные нейроны тригеминоваскулярного пути. Он действует как релейная станция для передачи ноцицептивной информации от мозговых оболочек к нескольким частям мозга, включая центральную область и кору головного мозга. Ноцицептивные волокна из глазничной ветви тройничного нерва иннервируют мозговые оболочки и крупные мозговые артерии. Входные сигналы от соседних структур (кожи, мышц, иннервируемых тканей C1-C2) сливаются в афферентные проекции ганглия тройничного нерва перед синапсом на нейронах второго порядка в шейном комплексе тройничного нерва. Эти экстракраниальные нейроны отвечают за болевые ощущения в периорбитальной, затылочной и шейно-воротниковой областях. Сигналы впоследствии передаются в различные другие области мозга, такие как ствол головного мозга, таламус, гипоталамус и ядра базальных ганглиев, по восходящим путям от шейного комплекса тройничного нерва, вызывая несколько сопутствующих симптомов мигрени (фонофобия, светобоязнь, когнитивная дисфункция, аллодиния и осмофобия).

Мигрень и половые гормоны

Мигрень чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Менархе, менструация, беременность, менопауза и все гормональные контрацептивы влияют на частоту приступов мигрени, следовательно ключевым фактором в патофизиологии мигрени являются половые гормоны. В ряде исследований было установлено, что мигрень в равной степени возникает у представителей

обоих полов до пубертатного периода, а после менархе частота мигрени у женщин возрастает [13].

Считается, что изменение уровня половых гормонов, таких как эстроген и прогестерон, влияет на патофизиологию мигрени. MacGregor E. считает, что возникновение мигрени без ауры (МБА) связана с периодом менструации у женщин, а мигрень с аурой (МА) – нет. Исследования показывают, что низкий уровень эстрогенов вызывает МБА, а при их повышении – МА. Данные, полученные в ходе исследований, проведенных на животных, подтвердили различия в отношении половых гормонов при мигрени у самцов и самок крыс. Исследования показали, что у людей пик заболеваемости МБА приходится на пятидневный период менструального цикла, который начинается за два дня до начала менструации и продолжается в течение первых трех дней менструации. В популяционном исследовании Stewart et al. (2000) отметили увеличение числа приступов МБА в первые два дня менструации и снижение их количества примерно в предполагаемое время овуляции. Оказалось, что продолжительность мигренозных головных болей значительно больше в период от трех до семи лет (периодов) до начала менструации. Согласно большинству имеющихся исследований, приступ мигрени во время цикла протекает тяжелее, чем вне цикла, с точки зрения продолжительности, частоты, интенсивности и нетрудоспособности. В некоторых исследованиях было также выявлено предположение, что приступы менструальной мигрени сопровождаются тошнотой и рвотой в большей степени, чем неменструальные приступы.

Первоначально патофизиология менструальной мигрени была связана с отменой приёма эстрогенов более 30 лет назад. В пользу этой идеи говорит тот факт, что прием эстрадиола женщинами, страдающих мигренью, может отсрочить приступы мигрени до тех пор, пока его уровень не снизится до уровня, предшествующего лечению [14]. Неоднократно было доказано, что падение уровня эстрогенов (например, перед менструацией, у женщин после

гистерэктомии, при родах, в период отсутствия приёма препаратов у женщин, использующих заместительную гормональную терапию, получающих гонадотропин-рилизинг гормон) ассоциируются с ухудшением приступов мигрени. Напротив, высокий уровень эстрогенов (второй и третий триместр беременности, прием комбинированных оральных контрацептивов и менопауза) был связан с уменьшением приступов МБА. В перименопаузе, во время которой прослеживаются нерегулярные колебания уровня половых гормонов, наблюдается ухудшение или изменение характера мигрени.

Способность эстрогенов влиять на возбудимость клеток или церебральных артерий может объяснить приступы мигрени, возникающие вне периода низкого уровня эстрогенов. Благодаря пассивной диффузии эти гормоны проникают через гематоэнцефалический барьер, и их уровень в крови оказывается эквивалентным уровню в центральной нервной системе. Эстроген и прогестерон могут влиять на цепи обработки боли и эндотелий, вовлеченные в патогенез мигрени. Было обнаружено, что эстрогены влияют на такие нейротрансмиттеры мозга, как серотонин, дофамин, норадреналин и эндорфины, способствует работе глутаминергической системы, что, возможно, повышает возбудимость нейронов. Не только гормоны, но и простагландины связаны с менструальными мигренями. Это гормоноподобное химическое вещество, которое при попадании в системный кровоток вызывает пульсирующие головные боли, тошноту и рвоту. По-видимому, он активизирует ГАМК-ергические системы, подавляя при этом реакцию нейронов. Патогенез мигрени включает индукцию КРД, которая связана с глутаминергической передачей [15].

Высокий уровень эстрогенов может усиливать восприимчивость женщин к МА за счет повышения возбудимости коры головного мозга. Это было обосновано тем, что МА может возникнуть при начале приема комбинированной эстроген-прогестиновой оральной контрацепции, заместительной гормональной терапии или во время беременности. Однако не

все женщины испытывают приступы мигрени в этот период. В то время как у других женщин этого не происходит, чувствительность некоторых женщин к приступам мигрени может быть связана с их особенностями метаболизма эстрогенов или полиморфизмами в генах, кодирующих половые гормоны, рецепторы или метаболиты гормональных путей [16].

Мигрень и беременность

Во время беременности уровень эстрогенов может повышаться примерно в сто раз по сравнению с нормой, кроме того, гормональные колебания становятся более выраженными. Повышение уровня эстрогенов гипотетически предотвращает приступы МБА. Большинство женщин, страдающих мигренью, отмечают снижение частоты приступов мигрени от первого к третьему триместру беременности, согласно Sacco S. и Ripa P., 2015. Во время беременности состояние женщин, страдающих МА может ухудшиться.

Исследование Granella et al. (2000) показало, что улучшение головных болей во время беременности наступило только у 43% женщин с МА по сравнению с 72% пациенток с МБА. Несмотря на то, что большинство беременных женщин страдают мигренью реже, сама беременность ассоциируется с головными болями, обусловленными вторичными причинами, такими как преэклампсия, инсульт, тромбоз венозного синуса [17].

На практике приступы головной боли/мигрени у беременных женщин, не имеющих в анамнезе первичных головных болей или головных болей, усиливающихся или меняющихся по качеству, следует рассматривать как вторичный синдром головной боли, пока не будет доказано иное. Некоторые заболевания, такие как гестационная гипертензия, преэклампсия, эклампсия, тромбоз церебральных вен, апоплексия гипофиза, идиопатическая

внутричерепная гипертензия, также могут вызывать головную боль, похожую на приступ мигрени. Важно уметь распознавать «тревожные симптомы» во время беременности.

Лечение мигрени при беременности

Консервативное лечение оказывает благоприятное воздействие на головную боль при беременности. Можно рекомендовать несколько нефармакологических мер, включая оптимизацию продолжительности и качества сна, регулярное питание, регулярные физические нагрузки и поддержание нормального уровня гидратации [18]. Такие добавки, как коэнзим Q10 (CoQ10) и магний, также показали определенную пользу при беременности [19]. Во время беременности и грудного вскармливания предпочтительной терапевтической стратегией всегда должна быть нефармакологическая [20,21].

Фармакологическая терапия может быть рассмотрена при неэффективности консервативных мер, исходя из соотношения риск/польза. По данным FDA, большинство препаратов оцениваются как C, что затрудняет их использование в клинической практике. Если рандомизированные исследования недоступны, можно использовать рекомендации клинического опыта и консенсус экспертов [21].

Абортивные препараты

Анальгетики, уменьшающие выраженность головной боли, состоят из ацетаминофена и НПВС. Ацетаминофен в дозе до 4 г в день считается безопасным и широко используется в качестве анальгетика выбора при беременности (категория B). Такие НПВС, как ибупрофен и напроксен, не следует принимать в третьем триместре беременности из-за риска

преждевременного закрытия артериального протока, послеродового кровотечения и кровотечения у новорожденного. Такие противорвотные препараты, как метоклопрамид (категория В) и ондансетрон (категория В), относительно безопасны в применении. Метоклопрамид получил широкое распространение, поскольку он также обладает антиноцицептивным действием при мигрени. Эрготамин абсолютно противопоказан из-за повышенного риска выкидыша. С этим препаратом связано несколько врожденных дефектов [22]. Его также не рекомендуется применять в период лактации, поскольку он подавляет секрецию пролактина и вызывает тошноту/рвоту [23]. Можно рассмотреть возможность применения триптанов, хотя их вазоконстрикторные свойства могут быть сопряжены с риском при беременности. В нескольких исследованиях был сделан вывод об отсутствии повышенного риска исходов беременности при пренатальном воздействии триптанов [24,25]. Можно рассмотреть возможность применения стероидов, но их использование ограничено и не рассчитано на длительный срок из-за риска врожденных аномалий, подавления надпочечников у плода/новорожденного и мертворождения. В период грудного вскармливания применение стероидов считается безопасным, хотя при употреблении в очень высоких дозах они могут снижать выработку молока. Предпочтительным стероидом является преднизон, поскольку он преобразуется плацентой в неактивную форму с минимальным вредом для плода.

Профилактические препараты

Бета-блокаторы и магний часто используются и остаются препаратами выбора во время беременности. Рекомендуется сократить/прекратить прием препаратов за несколько дней до родов, чтобы снизить вероятность развития брадикардии плода и сокращений матки. Среди побочных эффектов,

отмеченных в некоторых исследованиях, – внутриутробная задержка роста, преждевременные роды и нарушение дыхания [26].

Трициклические антидепрессанты в низких дозах считаются безопасными для применения во время беременности, хотя их использование было связано с повышенным риском преждевременных родов у младенцев по данным Chang Q. et al. (2020). Высоких доз следует избегать из-за их связи с общими пороками развития, такими как деформации конечностей и пороки сердца. Для минимизации побочных эффектов следует назначать наименьшую эффективную дозу, а за четыре недели до родов рекомендуется снизить дозу. Применение венлафаксина, особенно на поздних сроках беременности, ассоциируется с неонатальным абстинентным синдромом (раздражительный, беспокойный, гипертонический ребенок). Блокаторы кальциевых каналов, такие как верапамил, относительно безопасны на ранних сроках беременности, но на поздних сроках их применения следует избегать, так как они оказывают токолитическое действие на матку. Поскольку верапамил выделяется в человеческое молоко, его применение связано с неблагоприятными последствиями в период лактации. Не рекомендуется использовать противосудорожные препараты, поскольку они связаны с повышенным риском развития расщелины губы/пластины. Вальпроат не рекомендуется применять из-за значительного риска развития дефектов плода. Однако его применение в период лактации более безопасно по данным Rezaallah B. et al. (2019).

Выводы

Мигрень – сложное заболевание с различными путями развития, возникающее вследствие гиперстимуляции чувствительных к боли структур головного мозга. Патофизиологию мигрени можно объяснить тремя основными фазами: продромальной, ауры и фазой мигренозной головной

боли. Приступы мигрени у женщин связаны с гормональными изменениями, в первую очередь с периодом низкого эстрогена, влияющего на возбудимость клеток и сосудов головного мозга и вызывающего МБА. С другой стороны, высокий уровень эстрогенов также может провоцировать МБА за счет повышения возбудимости коры головного мозга. Лечение менструальной мигрени у женщин и при беременности осуществляется по той же схеме, что и лечение мигрени в целом. Единственное различие заключается в сроках приема, связанных с менструальным циклом у женщин, и в соотношении риска и пользы при беременности.

Использованные источники:

1. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare - Indonesia. [Jan; 2023].
2. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. *J Headache Pain*. 2022;23:34.
3. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. *Neurology*. 2007;68:343–349.
4. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) *Cephalalgia*. 2018;38:1–211.
5. Prevalence of menstrually related migraine and nonmigraine primary headache in female students of Belgrade University. Dzoljic E, Sipetic S, Vlajinac H, Marinkovic J, Brzakovic B, Pokrajac M, Kostic V. *Headache*. 2002;42:185–193.
6. Exploring the hereditary nature of migraine. Bron C, Sutherland HG, Griffiths LR. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:1183–1194.

7. The migraine premonitory phase. Karsan N, Bose P, Goadsby PJ. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2018;24:996–1008.
8. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. *Brain*. 2014;137:232–241.
9. Neurochemical pathways that converge on thalamic trigeminovascular neurons: potential substrate for modulation of migraine by sleep, food intake, stress and anxiety. Nosedá R, Kainz V, Borsook D, Burstein R. *PLoS One*. 2014;9:0.
10. Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine. Burstein R, Jakubowski M. *J Comp Neurol*. 2005;493:9–14.
11. Pathophysiology of migraine. Pietrobon D, Moskowitz MA. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:365–391.
12. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, Lule S, Eren-Koçak E, Sen ZD, Dalkara T. *Science*. 2013;339:1092–1095.
13. Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. Lipton RB, Bigal ME. *Headache*. 2005;45:0–13.
14. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. Somerville BW. *Neurology*. 1972;22:355–365.
15. Does single cortical spreading depression elicit pain behaviour in freely moving rats? Akcali D, Sayin A, Sara Y, Bolay H. *Cephalalgia*. 2010;30:1195–1206.
16. Investigation of hormone receptor genes in migraine. Colson NJ, Lea RA, Quinlan S, MacMillan J, Griffiths LR. *Neurogenetics*. 2005;6:17–23.
17. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment. Couturier EG, Bomhof MA, Neven AK, van Duijn NP. *Cephalalgia*. 2003;23:302–308.
18. De novo migraine with aura in the third trimester of pregnancy: a case report and literature review. Paškevičiūtė E, Bužinskienė D, Ryliškienė K. *Acta Med Litu*. 2021;28:145–152.

19. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D. *Lancet*. 2002;359:1877–1890.
20. American Migraine Foundation. Menstrual migraine and treatment prevention. [Jan; 2023]. 2021.
21. Headache in pregnancy, the puerperium, and menopause. Sader E, Rayhill M. *Semin Neurol*. 2018;38:627–633.
22. Birth defects following maternal exposure to ergotamine, beta blockers, and caffeine. Hughes HE, Goldstein DA. *J Med Genet*. 1988;25:396–399.
23. Updated evaluation of IV dihydroergotamine (DHE) for refractory migraine: patient selection and special considerations. Shafqat R, Flores-Montanez Y, Delbono V, Nahas SJ. *J Pain Res*. 2020;13:859–864.
24. Errata in "triptan exposure during pregnancy and the risk of major congenital malformations and adverse pregnancy outcomes: results from the Norwegian mother and child cohort study". Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng HM. *Headache*. 2012;52:1319–1320.
25. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. *Headache*. 2015;55:490–501.
26. Managing migraine during pregnancy and lactation. Wells RE, Turner DP, Lee M, Bishop L, Strauss L. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16:40.