

Тухфатуллина Сания Искандеровна

**КЛИНИКО-ДОПЛЕРОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЖЕНЩИН С
ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ
СИНДРОМОМ**

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

КАЗАНЬ – 2018

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Гайнетдинова Дина Дамировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России

Официальные оппоненты:

Артеменко Ада Равильевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИО неврологии Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Чутко Леонид Семенович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией коррекции психического развития и адаптации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой Российской академии наук (г. Санкт-Петербург).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

Защита диссертации состоится «_____» _____2018 г. в ____ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.190.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49 и на сайте организации www.kazangmu.ru

Автореферат разослан «___» _____2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент



С. А. Лапшина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Головные боли являются самым распространенным расстройством нервной системы (Кобзева Н.Р., Лебедева Е.Р., Олесен Е., 2016). В патогенезе головной боли немаловажную роль играют реологические свойства крови, в частности гиперкоагуляционные состояния (El-Sherbiny N.A. et al, 2015). Одной из форм гиперкоагуляционного синдрома является антифосфолипидный синдром (АФС), представляющий собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся артериальными и венозными тромбозами, в том числе и в церебральных сосудах, тромбоцитопенией и циркуляцией антифосфолипидных антител (АФА) в крови (Song Y. et al, 2017; Mallhi R.S. et al, 2016). АФС чаще заболевают женщины (81%), что связано со спецификой их гормонального фона, благоприятствующего развитию иммунопатологического процесса и прокоагулянтного состояния. Наиболее частыми неврологическими проявлениями АФС являются головные боли и ишемические инсульты (Careschio M. et al, 2014; Etemadifar M. et al, 2013). При этом, головная боль при первичном АФС чаще всего дебютирует в молодом и детском возрасте и протекает «под маской» первичных головных болей (Meroni P.L. et al, 2016). К моменту ее появления у некоторых больных уже имеются другие системные проявления первичного АФС – ливедо, невынашивание беременности у женщин. У других пациентов АФС проявляется лишь головными болями, которые чаще всего соответствуют мигрени без ауры, реже с аурой, либо головной боли напряжения (Калашникова Л. А., 2011). Изучение церебральной гемодинамики с использованием транскраниальной доплерографии (ТКДГ) показало, что значительное изменение скорости мозгового кровотока в средней мозговой артерии (СМА) предшествует появлению головных болей, головокружения и ишемических поражений мозга (Medina G. et al, 2012). Это исследование подчеркивает значение ТКДГ в прогнозировании неврологических осложнений.

За годы изучения АФС появились данные, в которых найдено расхождение клинических показателей АФС с лабораторными: пациенты со значительными изменениями в гемостазиограмме могут не предъявлять жалоб на нарушение самочувствия, и, наоборот, у лиц с яркой клиникой гиперкоагуляционного синдрома

отмечаются незначительные изменения в гемостазиограмме (Ardila-Suarez O. et al, 2016; Sciascia S. et al, 2015). Актуальность молодых инсультов, различные, порой противоречивые, сведения об особенностях церебральной гемодинамики, показателей гемостазиограммы при головных болях, определили направленность нашего исследования.

Цель исследования: совершенствование критериев ранней диагностики головной боли, ассоциированной с АФС с выделением особенностей клинико-анамнестических, доплерографических и лабораторных показателей у женщин молодого возраста.

Задачи исследования:

1. Выявить клинические и лабораторные особенности у женщин с головной болью, ассоциированной с АФС.
2. Исследовать церебральную гемодинамику у женщин с головной болью, ассоциированной с АФС.
3. Изучить взаимосвязь клинических проявлений краниалгии с лабораторными маркерами АФС и особенностями церебральной гемодинамики.
4. Разработать критерии диагностики головной боли, ассоциированной с АФС.

Научная новизна исследования. Установлены особенности церебральной гемодинамики и лабораторных показателей у женщин с головной болью, ассоциированной с АФС.

Установлена корреляция выраженности головной боли, лабораторных маркеров гиперкоагуляционного синдрома и показателей церебральной гемодинамики.

В результате многофакторного анализа выделены лабораторные и доплерографические показатели, коррелирующие с интенсивностью головной боли и частотой приступов: пиковая систолическая скорость кровотока в СМА (см/сек), резистентность V фактора к активированному протеину С (НО), спонтанная агрегация тромбоцитов (отн.ед/мин), индуцированная агрегация тромбоцитов (%).

Теоретическая и практическая значимость. Обнаружено, что повышение спонтанной агрегации тромбоцитов и пиковой систолической скорости кровотока в СМА ассоциированы с учащением приступов головной боли при АФС. Повышенная индуцированная агрегация тромбоцитов, снижение показателя резистентности V

фактора к активированному протеину С и увеличение пиковой систолической скорости кровотока в СМА коррелируют с интенсивностью цефалгии (по ВАШ). Установлено, что при повышении показателя спонтанной агрегации тромбоцитов следует ожидать снижения пульсаторного индекса.

Результаты работы позволили разработать алгоритм применения ультразвуковых методик исследования при головной боли, ассоциированной с АФС, в целях выявления и мониторинга церебральных сосудистых нарушений. Предложенный алгоритм позволяет обеспечить дифференциальную диагностику краниалгии, сочетающейся с АФС, проводить ранние профилактические мероприятия по выявлению церебральных сосудистых нарушений.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Головная боль у женщин с АФС протекает под «маской» первичной головной боли: мигрень и головная боль напряжения (ГБН).
2. Выраженность головной боли, ассоциированной с АФС, нарастает с возрастом женщины, длительностью страдания цефалгией. Интенсивность краниалгии у женщин с АФС взаимосвязана с лабораторными и ультразвуковыми показателями.
3. У пациенток с головной болью, ассоциированной с АФС и протекающей под «маской» мигрени, в гемостазиограмме достоверно часто и выраженнее обнаруживаются повышенные показатели D-димера, индуцированной агрегации тромбоцитов, и у всех женщин выявляется повышение спонтанной агрегации тромбоцитов. В этой группе женщин доплерографические изменения наблюдаются практически по всем магистральным артериям основания мозга, но наиболее отчетливо в СМА и ПМА в виде повышения скоростных показателей кровотока (V_{ps} , V_{ed} , V_{mean}) и снижения пульсаторного индекса (P_i).
4. При головной боли, ассоциированной с АФС и протекающей под «маской» ГБН, в гемостазиограмме женщин достоверно часто и выраженнее обнаруживается повышение фибриногена. В этой группе пациенток доплерографические изменения наблюдаются наиболее отчетливо в ЗМА (P_2), ПА и ОА в виде повышения скоростных показателей кровотока (V_{ps} , V_{ed} , V_{mean}) и снижения пульсаторного индекса (P_i).

Апробация работы. Апробации работы была проведена на заседании научной проблемной комиссии «Неврология, нейрохирургия, психиатрия и реабилитация» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России) от 23 октября 2017 года.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, среди которых 4 статьи – в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов научных исследований. Положительное решение о выдаче патента от 24.11.2017 на изобретение №2016146606 «Способ прогнозирования выраженности головной боли у женщин с антифосфолипидным синдромом».

Внедрение результатов исследования. Основные положения диссертационной работы внедрены в педагогический процесс и излагаются при проведении лекционных курсов, семинарских и практических занятий с клиническими ординаторами, аспирантами на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Внедрены в работу неврологического отделения ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» г. Казани, неврологического отделения № 2 ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» г. Казани.

Личный вклад автора. Автором проведен анализ литературных данных, посвященных исследуемой проблеме. В соответствии с целью работы определены задачи и выбраны методы для проведения исследования. Осуществлялся отбор пациентов согласно плану исследования, сбор анамнеза заболевания и заполнение электронной базы данных. Автором освоена методика ТКДГ и проведена женщинам в обеих группах исследования. Все полученные результаты были статистически обработаны автором, сформулированы научные положения и выводы на основании обследования пациенток, включенных в исследование.

Структура диссертации. Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы (191 источник, в т.ч.

отечественных – 40, иностранных – 151), приложения. Диссертация содержит 32 таблицы и 14 рисунков.

Материалы и методы диссертационного исследования. Методология работы основывается на изучении и структурировании данных отечественной и зарубежной литературы по комплексному подходу к проблеме диагностики цефалгии, ассоциированной с АФС. В соответствии с целью и задачами был разработан дизайн и план выполнения этапов диссертационного исследования, подобраны объект исследования и комплекс современных методов. В работе использованы клинические, лабораторные (гемостазиограмма, иммуно-ферментный анализ), инструментальные (ТКДГ), статистические методы исследования. Расчеты статистических данных проводились с применением компьютерных программ.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Организация научного исследования, методы исследования

Исследование выполнено в течение 2013–2017 г. на базе ГАУЗ МЗ РТ «Городская клиническая больница №7» г. Казани. В исследование включены 143 женщины в возрасте 20–41 года. В основную группу вошли 87 женщин (средний возраст $29,5 \pm 4,6$ года) с жалобами на головную боль и установленным гематологом диагнозом АФС. Группу сравнения составили 56 женщин в возрасте от 20 до 41 года, с учетом критериев исключения, с редкими жалобами на головные боли, без клинических и лабораторных проявлений АФС и гиперкоагуляционного синдрома. Согласно клиническим критериям головной боли женщины основной группы поделены на 2 подгруппы: с головной болью по типу мигрень – 34 человека (средний возраст $26,9 \pm 4,1$ года), с головной болью по типу ГБН – 53 человека (средний возраст $26,1 \pm 4,8$ года), и сопоставлены по возрастным подгруппам. Диагноз головной боли устанавливался на основе международной классификации ICHD-3 (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2013). Женщины длительное время наблюдались неврологом с диагнозом «первичная головная боль»: мигрень или ГБН.

Всем пациентам проводилось комплексное клиничко-неврологическое и ультразвуковое обследование. Клиничко-неврологический метод включал стандартный неврологический осмотр с использованием дневника головной боли,

анкеты гипергоакуляционного синдрома, визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) Huskisson (1974), анкеты качества жизни при мигрени (QVM), анкеты сопутствующих нарушений при мигрени (Осиповой В.В.), рекомендованные Российским обществом по изучению головной боли. Диагноз АФС устанавливался гематологом согласно международным клиническим и лабораторным критериям (Erkan D., 2014; Reddy P., 2015).

Ультразвуковой метод включал ТКДГ на аппарате Samsung Medison A – 30.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического (критерии Стьюдента, Фишера, хи-квадрат- χ^2) и непараметрического анализа в соответствии с результатами проверки сравниваемых совокупностей на нормальность распределения (Медик В.А. Токмачев М.С., 2007). Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2007. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 20 (Наследов А.Д., 2011).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 87 пациенток с АФС 61,02% (53 чел) страдали головной болью по типу ГБН (у 18,4% (16 чел) – хроническая, у 42,5% (37 чел) – эпизодическая форма). Головная боль по типу мигрень отмечалась у 39,1% (34 чел): 12,6% (11 чел) страдали цефалгией по типу мигрень с аурой (у 14,7% (5 чел) офтальмическая аура, у 5,9% (2 чел) – сенсорная, у 8,8% (3 чел) – смешанная, у 2,9% (1 чел) – гемиплегическая аура) и 26,4% (23 чел) – по типу мигрень без ауры. Указания на аналогичную головную боль в семейном анамнезе обнаружены у большинства пациенток с АФС, страдающих головной болью по типу мигрень (73,53%), и у половины, страдающих головной болью по типу ГБН (54,71%). В анамнезе женщин с АФС наряду с наследственной отягощенностью по головной боли выявлена акушерская патология, причем у большинства обследованных пациенток имелось сочетание различной патологии беременности, вынашивания плода. Привычное невынашивание беременности отмечалось у всех женщин с головной болью по типу мигрень и у 96,23% – с головной болью по типу ГБН. Преждевременными родами морфологически нормальным плодом до 34 недели гестации завершилась

беременность у 82,35% пациенток с головной болью по типу мигрень и у 81,13% – с головной болью по типу ГБН. Внутриутробная гибель морфологически нормального плода после 10 недели гестации произошла у 91,2% женщин с головной болью по типу мигрень и у стольких же женщин с головной болью по типу ГБН (90,57%). Три или более последовательных спонтанных аборта до 10-й недели гестации произошли у 52,94% лиц с головной болью по типу мигрень и у 86,8% – с головной болью по типу ГБН. Акушерская патология у женщин с АФС выявляется значительно чаще, чем в общей популяции женщин репродуктивного возраста, например, привычное невынашивание беременности случается, по мнению разных авторов, у 1% до 15% женщин (Di Prima F.A. et al., 2011; Bardos J. et al., 2015).

Головная боль по типу ГБН у женщин с АФС не имела связи с определенным возрастом и возникала с одинаковой частотой как в юные, так и в зрелые годы. У женщин с АФС, страдающих цефалгией по типу мигрень, дебют головной боли чаще всего приходился на возраст 20–25 лет (у 44,1%). У 47,13% обследованных нами пациенток с АФС (среди них 14,63% с головной болью по типу мигрень, 85,4% с головной болью по типу ГБН) отмечалась ремиссия головной боли на несколько лет. Рецидив цефалгии характеризовался усилением интенсивности и частоты приступов, при этом форма головной боли, которой страдали женщины с АФС до ремиссии, не изменилась. В большинстве наблюдений (68,3%) провоцирующим фактором возобновления головной боли являлась беременность. При этом у женщин с повторными беременностями интенсивность головной боли становилась выше (в среднем на 2 балла по ВАШ), чем до ее ремиссии (таблица 1).

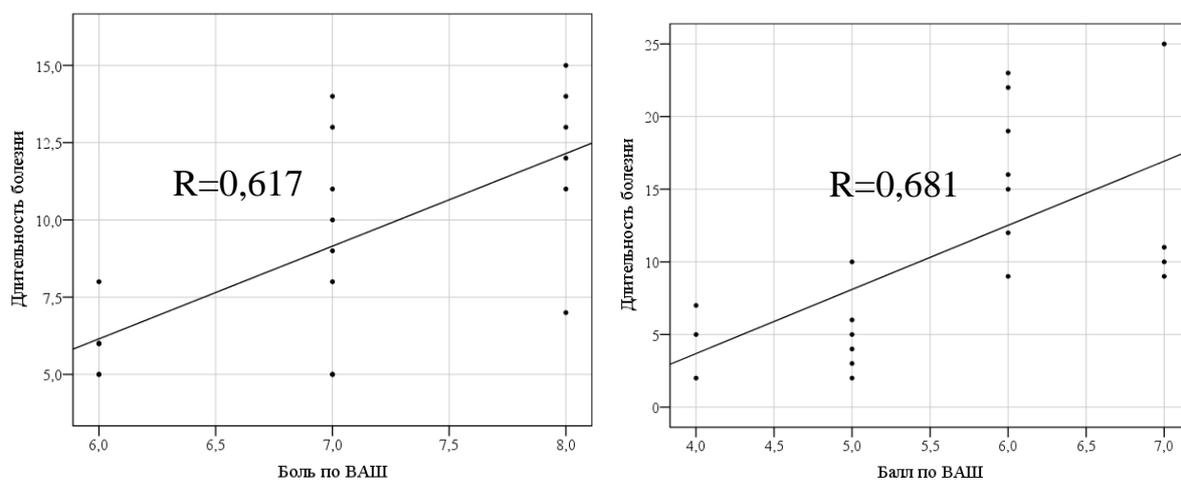
При изучении клинических показателей, которые могут оказывать усугубляющее влияние на интенсивность головной боли у женщин с АФС, была получена статистически значимая корреляционная связь между интенсивностью цефалгии по ВАШ у пациенток основной группы и давностью головной боли: чем длительнее страдание головной болью (годы), тем она интенсивнее (ВАШ, баллы) (рисунок 1). Коэффициент корреляции Пирсона (R), отражающий зависимость интенсивности головной боли (ВАШ) от длительности (давности) мигрени, составил 0,681, от давности ГБН – 0,617, что по шкале Чеддока соответствует средней тесноте связи.

Наблюдаемая корреляционная связь является статистически значимой для обеих форм головной боли: $p=0,001$, $p=0,004$ (мигрень и ГБН, соответственно).

Таблица 1 – Клинико-anamнестическая характеристика женщин с АФС в дебюте головной боли и после ее ремиссии

Клинико-anamнестическая характеристика	Мигрень (n= 6)		ГБН (n= 35)	
	абс. ч	%	абс. ч	%
Дебют головной боли				
Возраст дебюта:				
- 11-14 лет	1	16,7	2	5,7
- 16-19 лет	2	33,3	13	37,1
- 20-25 лет	3	50	20	57,1
Интенсивность по ВАШ (в баллах):				
- 4	0	0	24	68,6
- 5	2	33,3	11	31,4
- 6	3	50	0	0
- 7	1	16,7	0	0
Частота приступов (в месяц):				
- 1-2 раза	6	100	35	100
- до 15 раз	0	0	0	0
- более 15 раз	0	0	0	0
Рецидив головной боли				
Возраст возобновления головной боли:				
- 25-28 лет	2	33,3	18	51,4
- 29-31 год	3	50	10	28,6
- 33-36 лет	1	16,7	7	20
Интенсивность по ВАШ (в баллах):				
- 5	0	0	9	25,7
- 6	0	0	12	34,3
- 7	2	33,3	14	40
- 8	4	66,7	0	0
Частота приступов (в месяц):				
- 1-2 раза	6	100	9	25,7
- до 15 раз	0	0	17	48,6
- более 15 раз	0	0	9	25,7
Акушерская патология:				
- привычное невынашивание беременности;	6	100	35	100
- внутриутробная гибель морфологически нормального плода после 10 нед. гестации;	2	33,3	28	80
- преждевременные роды морфологически нормального плода до 34 нед. гестации;	2	33,3	24	68,6
- три или более последовательных случаев спонтанных аборт до 10 нед. гестации	3	50	13	37,1

Таким образом, длительность (давность) заболевания оказывает влияние на интенсивность головной боли у женщин с АФС, причем у пациенток с головной болью по типу мигрень в большей степени.



1А. Головная боль по типу ГБН

1Б. Головная боль по типу мигрень

Рисунок 1 – Зависимость интенсивности головной боли у женщин с АФС (ВАШ) от давности страдания головной болью (годы)

У всех пациенток основной группы (n=87) отмечались изменения в системе плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение женщин основной группы с измененными показателями гемостазиограммы в зависимости от формы головной боли

Лабораторный показатель (единицы измерения)	Число женщин с головной болью по типу			
	Мигрень (n=34)		ГБН (n=53)	
	абс.ч	%	абс.ч	%
Повышенный фибриноген (г/л)	14	41,17	33	62,3
Повышенный D-димер (нг/мл)	17	50	8	15,1
Резистентность V фактора (НО)	28	82,3	50	94,3
Антитела к B2GP1 (y.e)	13	38,2	19	35,8
Антитела к кардиолипину (y.e)	14	41,8	16	30,2
Антитела к аннексину V (y.e)	11	32,2	14	26,4
Волчаночный антикоагулянт (y.e)	34	100	53	100
Повышение спонтанной агрегации тромбоцитов (отн.ед/мин)	34	100	48	90,6
Повышение индуцированной агрегации тромбоцитов(%)	15	44,1	18	33,9

При проведении сравнительной характеристики основной группы и группы сравнения по показателям гемостазиограммы выявлены статистически значимые

различия по ряду показателей гемостаза: достоверное увеличение уровня фибриногена, D-димера, резистентности V фактора, спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, свидетельствующих о сдвиге системы свертывания в сторону гиперкоагуляции и активации тромбообразования у пациенток.

Практически все показатели скорости мозгового кровотока (V_{ps} , V_{ed} , V_{mean}) в исследуемых артериях статистически значимо выше в основной группе, чем в группе сравнения, за исключением V_{ps} , V_{ed} в ЗМА (P1) и V_{ed} в ЗМА (P2) (таблица 3).

Таблица 3 – Средние показатели ТКДГ у обследованных женщин

Показатель (единицы измерения)	Основная группа (n=87) M±m	Группа сравнения (n=56) M±m	p
СМА, V_{ps} (см/сек)	174,7±9,6	113,5±0,7	<0,01
СМА, V_{ed} (см/сек)	88,8±7,7	51,5±0,7	<0,01
СМА, V_{mean} (см/сек)	134,0±8,4	74,5±2,1	<0,01
СМА, P_i	0,78±0,04	0,80±0,01	>0,05
ПМА, V_{ps} (см/сек)	152,7±5,7	92,0±1,4	<0,01
ПМА, V_{ed} (см/сек)	53,9±3,7	42,5±0,7	<0,05
ПМА, V_{mean} (см/сек)	79,9±5,1	59,5±3,5	<0,05
ПМА, P_i	0,68±0,03	0,82±0,01	<0,01
ЗМА (P1), V_{ps} (см/сек)	86,2±3,9	83,0±1,4	>0,05
ЗМА (P1), V_{ed} (см/сек)	42,8±2,5	36,1±1,3	>0,05
ЗМА (P1), V_{mean} (см/сек)	64,5±3,0	51,5±0,8	<0,05
ЗМА (P1), P_i	0,75±0,04	0,84±0,03	>0,05
ЗМА (P2), V_{ps} (см/сек)	93,0±4,7	74,5±2,1	<0,05
ЗМА (P2), V_{ed} (см/сек)	46,5±3,0	48,5±0,7	>0,05
ЗМА (P2), V_{mean} (см/сек)	65,8±10,1	46,5±4,4	<0,05
ЗМА (P2), P_i	0,75±0,03	0,80±0,01	>0,05
ОА, V_{ps} (см/сек)	101,8±3,7	77,3±1,1	<0,01
ОА, V_{ed} (см/сек)	52,5±2,6	35,4±0,6	<0,01
ОА, V_{mean} (см/сек)	69,3±10,1	49,0±1,4	<0,01
ОА, P_i	0,71±0,03	0,85±0,01	<0,05
ПА, V_{ps} (см/сек)	88,3±11,2	67,0±1,4	<0,01
ПА, V_{ed} (см/сек)	44,9±3,0	29,5±0,9	<0,05
ПА, V_{mean} (см/сек)	68,5±4,3	45,5±2,1	<0,01
ПА, P_i	0,70±0,03	0,82±0,02	<0,05

Пульсаторный индекс (P_i) принимал низкие значения в основной группе, что свидетельствует о снижении сосудистого сопротивления и упруго-эластических

свойств сосудов у женщин с головной болью, ассоциированной с АФС. При этом, статистически значимыми оказались различия P_i для СМА, ПМА, ОА и ПА.

Сравнение средних показателей пиковой систолической скорости кровотока (V_{ps}) в сосудах головного мозга у женщин с головной болью по типу мигрень и по типу ГБН, а также у пациенток группы сравнения выявило статистическую значимость различий при исследовании СМА ($p < 0,001$), ПМА ($< 0,01$), ЗМА (P2) ($p < 0,01$), ОА ($p < 0,05$) и ПА ($p < 0,05$) (таблица 4).

Таблица 4 – Средние показатели пиковой систолической скорости кровотока V_{ps} (см/сек) в сосудах головного мозга у обследованных женщин

Артерии	Группа сравнения (n=56)	Основная группа (n=87)		F-критерий Фишера	p
		Мигрень (n=34)	ГБН (n=53)		
СМА	113,5±3,2	187,1±14,6	168,3±7,7	13,9	<0,001
ПМА	92,0±1,4	131,3±9,7	117,2±4,1	8,2	<0,01
ЗМА (P1)	83,0±1,4	81,9±5,1	87,6±3,7	2,5	>0,05
ЗМА (P2)	74,5±2,1	85,8±6,8	112,4±5,6	5,8	<0,01
ОА	77,3±3,3	91,3±7,5	109,3±6,5	3,3	<0,05
ПА	67,0±2,8	78,1±3,9	99,3±4,7	3,1	<0,05

Примечание: p – различия группы сравнения и подгрупп в основной группе.

Усредненная во времени средняя скорость кровотока (V_{mean}) у женщин основной группы достоверно различалась с показателем в группе сравнения в бассейнах СМА, ПМА и ОА ($p < 0,05$), причем максимально – в ЗМА (P2) у женщин с головной болью по типу ГБН ($p < 0,01$), а в СМА и в ПМА – максимально у пациенток подгруппы «мигрень» (таблица 5).

Таблица 5 – Средние показатели усредненной во времени средней скорости кровотока в сосудах головного мозга у обследованных женщин

Артерии	Группа сравнения ⁰ (n=56)	Основная группа		F	P 0/1; 0/2
		Мигрень ¹ (n=34)	ГБН ² (n=53)		
СМА	74,5±2,1	103,6±24,3	78,6±15,3	3,4	<0,05
ПМА	59,5±3,5	75,7±4,2	69,5±8,4	1,5	<0,05
ЗМА (P1)	52,5±0,8	61,9±0,2	65,1±2,8	0,9	>0,05
ЗМА (P2)	46,5±4,4	56,6±1,5	70,1±2,4	5,2	<0,01
ОА	49,0±1,4	63,3±4,3	76,3±3,2	4,0	<0,05
ПА	45,5±2,1	52,1±4,7	66,7±2,9	2,3	<0,05

Примечание: 0 - группа сравнения; 1 - Мигрень; 2 - ГБН.

Анализ средних значений пульсаторного индекса (P_i), распределенных в зависимости от формы головной боли, обнаружил достоверные различия при сопоставлении данных группы сравнения и женщин с АФС (таблица 6). Исследование выявило статистически низкие значения P_i в СМА и в ПМА у пациенток с головной болью по типу мигрень ($p < 0,01$), а у женщин с головной болью по типу ГБН – в ПМА ($p < 0,05$), в ОА и ПА ($p < 0,01$).

Таблица 6 – Сравнение средних значений пульсаторного индекса (P_i , у.е.) в сосудах головного мозга у обследованных женщин

Артерии	Группа сравнения ^о (n=56)	Основная группа			
		Мигрень ¹ (n=34)	Р 0/1	ГБН ² (n=53)	Р 0/2
СМА	0,82±0,01	0,66±0,03	<0,01	0,77±0,03	>0,05
ПМА	0,81±0,01	0,68±0,03	<0,01	0,69±0,04	<0,05
ЗМА (P1)	0,83±0,03	0,74±0,05	>0,05	0,75±0,04	>0,05
ЗМА (P2)	0,8±0,01	0,74±0,04	>0,05	0,77±0,04	>0,05
ОА	0,79±0,02	0,71±0,05	>0,05	0,62±0,01	<0,01
ПА	0,71±0,03	0,68±0,03	>0,05	0,59±0,02	<0,01

Примечание: 0 - группа сравнения; 1 - Мигрень; 2 - ГБН.

Таким образом, изменения мозгового кровотока по интракраниальным артериям в безболевого периоде отмечены у всех женщин основной группы и имеют свои отличия в зависимости от формы головной боли. Так, у женщин с головной болью по типу мигрень, ассоциированной с АФС, при сопоставлении с группой сравнения, выявлены достоверные ($p < 0,05$) доплерографические изменения в СМА, ПМА, ОА и ПА, при этом в большей степени изменения гемодинамики были отмечены в СМА и ПМА в отличие от женщин с головной болью по типу ГБН, ассоциированной с АФС. В этих двух бассейнах достоверное ($p < 0,05$) увеличение показателей линейных скоростей кровотока (V_{ps} , V_{ed} , V_{mean}) и снижение пульсаторного индекса (P_i) выявлены у женщин основной группы в отличие от группы сравнения. Достоверное ($p < 0,05$) увеличение показателей линейных скоростей кровотока у женщин основной группы в отличие от группы сравнения отмечалось в ОА и ПА.

У женщин с АФС и головной болью по типу ГБН достоверные отличия ($p < 0,05$) доплерографических показателей получены в СМА, ПМА, ЗМА (P2), ОА и ПА по сравнению с показателями мозгового кровотока в группе сравнения. У женщин с головной болью по типу мигрень показатели различались со значениями в группе

сравнения преимущественно в сосудах вертебро-базиллярного бассейна: достоверное ($p < 0,05$) увеличение линейных скоростей кровотока в ЗМА (P2), ОА, ПА и снижение пульсаторного индекса в ОА и ПА. По остальным артериям линейные скорости кровотока в основной группе имели тенденцию к повышению (ЗМА (P1)), а Рi к снижению (СМА, ЗМА (P1), ЗМА (P2)). Выявленные изменения гемодинамики свидетельствуют в пользу гипотонии церебральных сосудов у женщин с головной болью по типу мигрень в большей степени в СМА и ПМА, а с головной болью по типу ГБН – в ЗМА (P2), ОА, ПА.

Нарушение венозного оттока в виде повышения максимальной скорости кровотока по интракраниальным венам обнаружено у 81,6% женщин с головной болью основной группы (у 70,6% в подгруппе «мигрень», у 88,7% в подгруппе «ГБН»), при этом более выражено у женщин с головной болью по типу ГБН по сравнению со здоровыми лицами (таблица 7).

Таблица 7 – Максимальная скорость кровотока (V_{max} , см/сек) в основных интракраниальных венах у женщин с головными болями и АФС

Вены	Группа сравнения ⁰ (n=56) M±m	Основная группа (n=87)		P 0/1; 0/2
		Мигрень ¹ (n=24) M±m	ГБН ² (n=47) M±m	
Вена Розенталя	13,2±2,9	22,4±3,8	27,1±3,2	<0,05
Вена Галена	18,1±3,6	27,1±3,4	29,4±2,8	<0,05
Средняя мозговая вена	13,3±2,4	21,4±1,3	22,9±2,1	<0,05

Примечание: 0 - группа сравнения; 1 - Мигрень; 2 - ГБН.

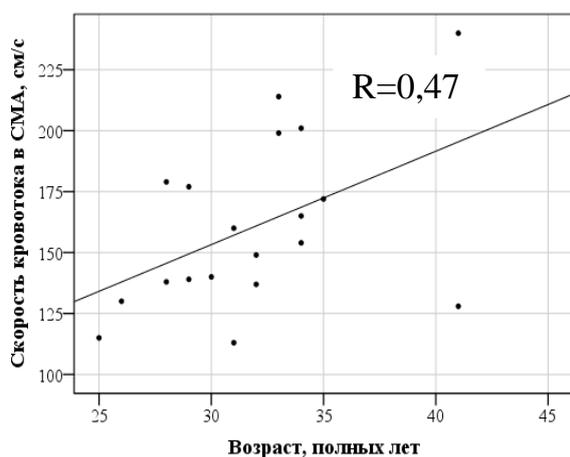
Изменения в артериальном и венозном звеньях подтверждают сосудистый характер головной боли у пациенток с АФС. Полученные различия в лабораторных и доплерографических показателях у обследованных женщин с АФС в зависимости от формы головной боли, скорее всего, объясняются патогенезом цефалгии и диктуют необходимость дальнейших исследований в понимании возникновения различных форм краниалгии при АФС.

При распределении женщин на возрастные подгруппы выявлены достоверно более выраженные изменения клинических, лабораторных и доплерографических показателей у женщин с АФС в старшей возрастной группе (30-41 год), по сравнению с показателями пациенток в возрасте 20-29 лет, что указывает на

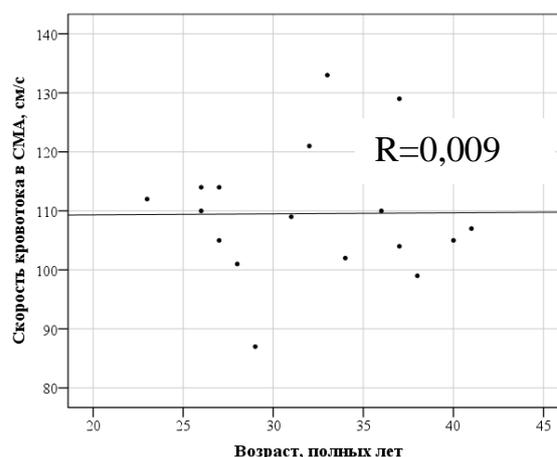
усугубление течения АФС с возрастом. Прямая корреляционная связь длительности страдания головной болью от ее интенсивности по ВАШ обнаружена для всех пациенток основной группы: чем длительнее (годы) женщина с АФС страдает головной болью, тем выше интенсивность по ВАШ ($p=0,001$, $p=0,004$ для мигрени и ГБН, соответственно). Высокий фибриноген и повышенная индуцированная агрегация тромбоцитов не обнаружены ни у одной из женщин 20–29 лет и выявлены только у пациенток 30–41 года (повышенный фибриноген у 95,9%, индуцированная агрегация тромбоцитов у 67,3%). В этой возрастной группе (30–41 год) повышенный уровень АФА выявлялся чаще ($p<0,05$), а показатели D-димера ($652,6\pm 66,4$ нг/мл) и спонтанной агрегации тромбоцитов ($0,063\pm 0,002$ отн.ед/мин) были достоверно выше в сравнении с возрастной группой 20–29 лет ($p<0,05$). Более высокие показатели фибриногена и D-димера в крови женщин 30–41 года, а также статистически значимая прямая корреляционная зависимость возраста женщины с АФС и уровня фибриногена ($p=0,003$, $r=0,727$) отражают усиление воспалительных процессов и повышенную вязкость крови, обусловленных антифосфолипидной васкулопатией, в т.ч. и в церебральных сосудах.

Сопоставление длительности страдания головной болью («стажа» головной боли) с лабораторными показателями обнаружило статистически значимую связь для уровня фибриногена ($p<0,001$) и резистентности V фактора ($p<0,003$) у женщин с АФС основной группы: чем дольше женщина с АФС страдает головной болью по типу мигрень ($r=0,783$; $r=-0,637$) или ГБН ($r=0,867$; $r=-0,784$), тем выше у нее уровень фибриногена в крови и ниже показатель резистентности V фактора, тем активнее сдвиг системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции.

При сопоставлении пиковой систолической скорости кровотока в СМА и возраста женщин основной группы установлена статистически значимая прямая корреляционная связь ($p=0,042$): чем старше женщина, тем выше скорость кровотока (рисунок 2). Статистически значимое снижение P_i ($p<0,05$) также выявлено в старшей возрастной группе женщин с АФС в ОА ($0,61\pm 0,03$) и ПА ($0,60\pm 0,04$), по остальным артериям (СМА, ПМА и ЗМА) индекс имел тенденцию к снижению с возрастом.



2А. Основная группа



2Б. Группа сравнения

Рисунок 2 – Зависимость пиковой систолической скорости кровотока в СМА (см/сек) от возраста женщин

Установленные статистически значимые различия пиковой систолической скорости кровотока (V_{ps}) в СМА между подгруппой пациентов с интенсивностью головной боли по ВАШ, равной 8 баллов ($p=0,051$), и подгруппами пациентов с тяжестью головной боли, составляющей 4 и 5 баллов ($p=0,034$, $p=0,041$), подчеркивают важность своевременного проведения ТКДГ женщинам с АФС, характеризующим головную боль высокими баллами по ВАШ (>6) для исследования церебрального кровотока и исключения срыва механизмов ауторегуляции.

В основной группе обнаружена статистически значимая связь повышения V_{ps} от частоты приступов головной боли по типу мигрень ($p<0,01$, $r=0,791$) и по типу ГБН ($p<0,05$, $r=0,563$). Для показателей частоты приступов головной боли и ее тяжести по ВАШ построены прогностические модели, включающие только те доплерографические и лабораторные показатели, с которыми была выявлена статистически значимая связь: V_{ps} в СМА, уровень фибриногена в крови, резистентность V фактора, спонтанная агрегация тромбоцитов. В результате бинарной логистической регрессии, использованной для построения прогностической модели, установлено, что повышенные значения спонтанной агрегации тромбоцитов (коэффициент $+213,0$) и пиковой систолической скорости кровотока в СМА (коэффициент $+0,18$) являются факторами прямого действия, сопутствующими ежедневным приступам головной боли.

Зависимость интенсивности головной боли по ВАШ от лабораторно-инструментальных данных изучена с помощью многофакторного анализа (метода

множественной линейной регрессии). Статистически значимая связь получена из лабораторных показателей для резистентности V фактора свертываемости, индуцированной агрегации тромбоцитов и для доплерографического показателя – V_{ps} в СМА ($r=0,604$; $p=0,009$). Исходя из полученных значений коэффициентов регрессии, при снижении значений показателя резистентности V фактора свертываемости на 1 следует ожидать усиления интенсивности головной боли на 1,4 балла по ВАШ; при увеличении индуцированной агрегации тромбоцитов на 1% – усиления на 0,07 балла по ВАШ; при увеличении пиковой скорости кровотока в СМА на 1 см/с – увеличения тяжести головной боли на 0,02 балла по ВАШ.

Как показало исследование, у женщин с АФС выраженность головной боли зависит от реологических свойств крови, и наличие гиперкоагуляционного состояния крови может не только спровоцировать приступ головной боли, но и в зависимости от выраженности – усиливать цефалгию. Это подтверждается и выявленной нами достоверной корреляционной связью интенсивности головной боли по типу ГБН (по ВАШ) и нарушением резистентности V фактора: чем ниже показатель резистентности V фактора к активированному протеину С, тем выше интенсивность головной боли ($p<0,001$, $r=0,785$). Более высокие баллы по ВАШ, полученные в нашем исследовании у женщин с АФС и головной болью по типу ГБН, в отличие от лиц с ГБН в общей популяции, а также сильная корреляция между интенсивностью головной боли и резистентностью V фактора к активированному протеину С, приводит к предположению о более значимом участии в патогенезе цефалгии по типу ГБН системы протеина С. Исследование взаимосвязи индекса периферического сосудистого сопротивления (Pi) и лабораторных показателей обнаружило статистически значимую связь со спонтанной агрегацией тромбоцитов: чем выше значение показателя спонтанной агрегации тромбоцитов, тем ниже показатель Pi ($p=0,007$).

Полученные результаты могут быть отражением изменений сосудистой стенки, приводящей к снижению периферического сопротивления. Наиболее вероятной причиной гемодинамических нарушений является антифосфолипидная васкулопатия. Можно предположить, что именно состояние гиперкоагуляции крови, выраженное у женщин с АФС, приводит к нарушению сосудистой регуляции, гипотонии сосудов и,

как следствие, нарушению мозгового кровотока. В ходе проведенного исследования выявлена наиболее значимая роль повышения агрегации тромбоцитов в основе интенсивных и частых приступов головной боли, ассоциированной с АФС. Длительное повышение спонтанной агрегации тромбоцитов может, с одной стороны, приводить к ремоделированию сосудистой стенки и, прежде всего, мелких сосудов, а с другой стороны, также создает условия для повышения способности тромбоцитов образовывать агрегаты, увеличивая тем самым риск развития тромбозов и острого нарушения мозгового кровообращения у молодых лиц с головной болью, ассоциированной с АФС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги выполненного исследования (выводы):

1. Головные боли при АФС могут протекать под «маской» первичных головных болей (мигрень и ГБН). Цефалгия, ассоциированная с АФС, отличается наследственной предрасположенностью, у всех пациенток дебютирует в юношеском возрасте и характеризуется периодом относительного благополучия («затуханием») с возобновлением приступов на фоне беременности. Приступы головной боли с течением времени учащаются и становятся интенсивнее, сопровождаются изменениями в гемостазиограмме (повышенная спонтанная агрегационная активность тромбоцитов у всех пациенток с головной болью по типу мигрень; повышение фибриногена у более 60% пациенток с головной болью по типу ГБН).
2. Допплерографическая картина церебрального кровотока у всех женщин с головной болью, ассоциированной с АФС, характеризуется снижением периферического сопротивления: пульсаторный индекс (Pi) при головной боли по типу мигрень принимает низкие значения в бассейнах СМА и ПМА, при головной боли по типу ГБН - в бассейнах ПА и ОА, а также высокими скоростными показателями (пиковая систолическая скорость кровотока (V_{ps}) и усредненная во времени средняя скорость кровотока (V_{mean}) у женщин с головной болью по типу мигрень наивысшие в бассейне СМА, а у женщин с головной болью по типу ГБН – в бассейне ЗМА).
3. У женщин в возрасте 30–41 год головная боль интенсивнее, чем у женщин 20-29 лет (в среднем на 3 балла по ВАШ); уровень фибриногена в крови – выше (в среднем

более чем на 0,92 г/л); показатель резистентности V фактора – ниже (в среднем на 0,09 НО), скорость кровотока в СМА – выше (в среднем на 25,9 см/с). Повышенные значения пиковой систолической скорости кровотока в СМА и спонтанной агрегации тромбоцитов являются факторами прямого действия, сопутствующими ежедневным приступам головной боли; а повышенная индуцированная агрегация тромбоцитов, резистентность V фактора свертываемости и высокая пиковая систолическая скорость кровотока в СМА оказывают значимое влияние на тяжесть головной боли.

4. Разработаны и предложены клинические и доплерографические критерии диагностики головной боли, ассоциированной с АФС (приложение).

Практические рекомендации

1. У пациенток с головной болью и патологией беременности в анамнезе для выявления патогенетических механизмов головной боли целесообразно использовать комплексный диагностический подход, включающий наряду с традиционным клинико-неврологическим обследованием и ТКДГ, также и исследования гемостазиограммы, иммунологические методы (ВА, АФА) (приложение).

2. При доплерографическом обнаружении повышения пиковой систолической скорости кровотока (V_{ps}) в СМА более 130 см/сек на 1 см/с возможно усиление тяжести головной боли на 0,02 балла по ВАШ; при снижении в гемостазиограмме показателя резистентности V фактора свертываемости на 0,01 от нижней границы нормы (0,8 НО) возможно увеличение тяжести головной боли на 1,4 балла по ВАШ; при увеличении индуцированной агрегации тромбоцитов на 1% от верхней границы нормы (70%) возможно утяжеление головной боли на 0,07 балла по ВАШ (Способ прогнозирования выраженности головной боли у женщин с антифосфолипидным синдромом: заявка на патент 2016146606 Рос. Федерация: МПК(51) А61 В5/00 / Д.Д. Гайнетдинова, С.И. Тухфатуллина; №2016146606; заявл. 28.11.2016; опубл. 03.03.2017. Бюл. №07).

3. У женщин репродуктивного возраста при наличии головной боли, имитирующей по клинической картине первичную головную боль, рекомендовано проводить дифференциальную диагностику первичной головной боли (мигрень или ГБН) и головной боли, ассоциированной с АФС (приложение).

4. Сформированные критерии диагностики головной боли, ассоциированной с АФС, помогут врачам-неврологам своевременно установить патогенетические механизмы цефалгии и определить индивидуализированный алгоритм ведения молодых женщин с неврологическими нарушениями, ассоциированными с АФС, с учетом состояния компенсаторно-адаптационных систем организма, церебральной гемодинамики, степени тяжести гиперкоагуляционного состояния.

Приложение – Критерии диагностики головной боли, ассоциированной с АФС

Показатель	Первичная мигрень	«Мигрень» при АФС	Первичная ГБН	«ГБН» при АФС
Наследственная отягощенность по головным болям по типу мигрень и ГБН	высокая	высокая	крайне редко	высокая
Акушерская патология	редко	очень высокая встречаемость	редко	высокая встречаемость
Дебют головной боли	подростковый возраст	юношеский возраст	в любом возрасте	молодой возраст
Особенности течения головной боли	без ремиссии	ремиссия, рецидив на фоне беременности	без ремиссии	ремиссия, рецидив на фоне беременности
Частота приступов	1-2 раза в мес	> 2 раз в мес	<15раз в мес	> 15 раз в мес
Интенсивность головной боли (ВАШ)	> 7 баллов	> 8 баллов	5 баллов	7 баллов
Связь длительности заболевания с интенсивностью головной боли (ВАШ)	с возрастом интенсивность снижается	с возрастом интенсивность увеличивается	нет связи с возрастом	с возрастом интенсивность увеличивается
Высокий фибриноген	нет	иногда	нет	характерно
Высокий Д-димер	нет	часто	нет	редко
Резистентность V фактора	нет	часто	нет	часто
Антитела к B2GP1	нет	часто	нет	часто
Антитела к аннексину V	нет	часто	нет	часто
Волчаночный антикоагулянт	нет	у всех пациентов	нет	у всех пациентов
Повышение спонтанной агрегации тромбоцитов	нет	у всех пациентов	нет	часто

Повышение индуцированной агрегации тромбоцитов	может быть повышена во время приступа	часто повышена и в межприступный период	нет	часто повышена и в межприступный период
Пиковая систолическая скорость кровотока (V_{ps})	может быть повышена	значительно повышена в СМА, ПМА, ПА, ОА	не изменена	значительно повышена в СМА, ЗМА (P2), ПА, ОА
Усредненная во времени средняя скорость кровотока (V_{mean})	может быть повышена	значительно повышена в СМА, ПМА, ПА, ОА	не изменена	повышена в ЗМА(P2), ПА, ОА
Пульсаторный индекс (P_i)	может быть незначительно повышен или понижен	понижен в СМА, ПМА	не изменен	понижен в ПМА, ПА, ОА
Максимальная скорость кровотока (V_{max}) по вене Розенталя, Галена, средней мозговой вене	не изменена	повышена	может быть повышена	повышена
Увеличение V_{ps} в СМА с возрастом	нет	значимое	нет	значимое
Связь интенсивности головной боли по ВАШ с V_{ps} в СМА	связи нет	чем сильнее головная боль, тем выше скорость кровотока в СМА	связи нет	чем сильнее головная боль, тем выше скорость кровотока в СМА
Факторы, сопутствующие ежедневным приступам головной боли	нет	1) спонтанная агрегация тромбоцитов $>0,064$ отн.ед/мин 2) V_{ps} в СМА, $>172,5$ см/сек	нет	1) спонтанная агрегация тромбоцитов $>0,065$ отн.ед/мин 2) V_{ps} в СМА, $>160,6$ см/сек

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективой дальнейшей разработки темы является последующее наблюдение за клиническим течением и состоянием церебральной гемодинамики у пациентов с головной болью, ассоциированной с АФС. Изучение влияния патогенетической терапии АФС на клинические проявления цефалгии, динамику изменений лабораторных и доплерографических показателей в зависимости от формы головной боли и возраста пациенток.

Список работ по теме диссертации

1. Гайнетдинова Д. Д. Ишемические и неишемические проявления при антифосфолипидном синдроме / Д. Д. Гайнетдинова, С. И. Тухфатуллина // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 1. – С. 61 – 69.
2. Гайнетдинова Д. Д. Клинический спектр поражений нервной системы при антифосфолипидном синдроме / Д. Д. Гайнетдинова, С. И. Тухфатуллина // Современная медицина. – 2016. – Т. 1, № 1. – С. 104 - 109.
3. Гайнетдинова Д. Д. Неврологические проявления антифосфолипидного синдрома у детей и взрослых / Д. Д. Гайнетдинова, С. И. Тухфатуллина // Международный научный институт «Educatio» – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 76 – 86.
4. Гайнетдинова Д. Д. Церебральная гемодинамика у женщин с головными болями и первичным антифосфолипидным синдромом / Д. Д. Гайнетдинова, С. И. Тухфатуллина // Неврологический вестник. – 2016. – Т. XLVIII, № 1. – С.17 – 24.
5. Гайнетдинова Д. Д. Церебральная гемодинамика при головной боли, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом / Д. Д. Гайнетдинова, С. И. Тухфатуллина // Врач. – 2016. – № 9. – С. 60 – 63.
6. Тухфатуллина С. И. Церебральная гемодинамика у женщин с первичными головными болями и первичным антифосфолипидным синдромом / С. И. Тухфатуллина // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Nexus Medicus Venous Forum 2016: Артерио-венозные расстройства при неврологической и соматической патологии»: сборник тез. – Казань, 2016. – С. 64 – 65.
7. Тухфатуллина С. И. Ультразвуковая транскраниальная доплерография при первичном антифосфолипидном синдроме / С. И. Тухфатуллина // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Nexus Medicus Venous Forum 2016: Артерио-венозные расстройства при неврологической и соматической патологии»: сборник тез. – Казань, 2016. – С.65– 66.
8. Гайнетдинова Д. Д. Клинико-лабораторное сопоставление и показатели транскраниальной доплерографии у женщин, страдающих головными болями и антифосфолипидным синдромом / Д. Д. Гайнетдинова, С. И. Тухфатуллина // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - 2017. – Т. 57, № 1. – С. 16–20.

9. Способ прогнозирования выраженности головной боли у женщин с антифосфолипидным синдромом: заявка на патент 2016146606 Рос. Федерация: МПК(51) А61 В5/00 / Д. Д. Гайнетдинова, С. И. Тухфатуллина; заявитель Казанский государственный медицинский университет. – №2016146606; заявл. 28.11.2016; опубл. 03.03.2017. Бюл. №07, 1 с.

Список сокращений

АФА – антифосфолипидные антитела;

АФС – антифосфолипидный синдром;

ВА – волчаночный антикоагулянт;

ВАШ – визуально - аналоговая шкала;

ГБН – головная боль напряжения;

ЗМА – задняя мозговая артерия;

ОА – основная артерия;

ПА – позвоночная артерия;

ПМА – передняя мозговая артерия;

СМА – средняя мозговая артерия;

ТКДГ – транскраниальная доплерография;

Pi – пульсаторный индекс;

Vps – пиковая систолическая скорость кровотока;

Ved – конечная диастолическая скорость кровотока;

Vmean – усредненная во времени средняя скорость кровотока;

Vmax – максимальная скорость кровотока в интракраниальных венах.