

Клиническое и доплерографическое обследование женщин с цефалгией и антифосфолипидным синдромом

© Д.Д. ГАЙНЕТДИНОВА¹, С.И. ТУХФАТУЛЛИНА²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²Казанский федеральный университет, Казань, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить особенности клинико-anamnestических, доплерографических и лабораторных показателей у женщин с головной болью и антифосфолипидным синдромом. **Материал и методы.** Обследованы 143 женщины с головной болью (мигрень 34, головная боль напряжения 53) и антифосфолипидным синдромом и 56 условно здоровых женщин. **Результаты.** Показатели гемостазиограммы и параметры мозгового кровотока у пациенток основной группы и группы сравнения имели между собой существенные различия. У всех женщин с антифосфолипидным синдромом были выявлены изменения в плазменном и тромбоцитарном звеньях гемостаза. Обнаружено повышение скоростных показателей мозгового кровотока у всех пациенток с головной болью и антифосфолипидным синдромом. **Заключение.** Изменения лабораторных и доплерографических показателей имеют свои особенности в зависимости от клинических проявлений цефалгии, а также возраста пациенток.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, гиперкоагуляция, головная боль, мигрень, головная боль напряжения, цефалгия, транскраниальная доплерография.

Сведения об авторах:

Гайнетдинова Д.Д. — e-mail: dina34@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4255-9107>

Тухфатуллина С.И. — e-mail: sonchik-525@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5895-6687>

Как цитировать:

Гайнетдинова Д.Д., Тухфатуллина С.И. Клиническое и доплерографическое исследование женщин с цефалгией и антифосфолипидным синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(7):48-53. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907148>

Clinical and Doppler ultrasound study of women with cephalalgia and antiphospholipid syndrome

© D.D. GAYNETDINOVA¹, S.I. TUKHFATULLINA²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan Federal University, Kazan, Russia

Abstract

Objective. To study clinical characteristics and Doppler and laboratory parameters in women with headache and antiphospholipid syndrome. **Material and methods.** One hundred and forty-three women with headache (34 with migraine, 53 with tension type headache) and antiphospholipid syndrome and 56 healthy controls were examined. **Results.** Coagulogram and cerebral blood flow parameters were significantly different between controls and patients with headache and antiphospholipid syndrome. All women with antiphospholipid syndrome had changes in the thrombotic system and plasma. Blood flow parameters were higher in all patients with headache and antiphospholipid syndrome. **Conclusion.** Changes in laboratory and Doppler parameters depend on the clinical manifestations of cephalalgia, as well as the age of patients.

Keywords: antiphospholipid syndrome, hypercoagulability, headache, migraine, tension type headache, cephalalgia, transcranial Doppler ultrasound.

Information about the authors:

Gaynetdinova D.D. — e-mail: dina34@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4255-9107>

Tukhfatullina S.I. — e-mail: sonchik-525@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5895-6687>

To cite this article:

Gaynetdinova DD, Tukhfatullina SI. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2019;119(7):48-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907148>

Автор, ответственный за переписку: Тухфатуллина Сания Искандеровна — e-mail: sonchik-525@yandex.ru

Corresponding author: Tukhfatullina S.I. — e-mail: sonchik-525@yandex.ru

Таблица 1. Возраст дебюта головной боли у женщин с АФС

Table 1. The age of the headache onset in women with antiphospholipid syndrome

Возраст дебюта головной боли, годы	Мигрень		ГБН	
	абс.	%	абс.	%
11—14	5	14,7	18	33,9
16—19	14	41,2	16	30,2
20—25	15	44,1	19	35,8
Всего	34	100	53	100

Головная боль является самой частой причиной обращения к неврологу [1]. Результаты отечественных исследований продемонстрировали недостаточный уровень оказания медицинской помощи пациентам с головной болью: большая распространенность ошибочных диагнозов (87—94% случаев), необоснованно широкое применение дополнительных методов обследования, не всегда корректная фармакотерапия как для купирования, так и для предупреждения цефалгии [2].

В патогенезе головной боли немаловажную роль играют реологические свойства крови, в частности гиперкоагуляционные состояния, которые можно отнести к редко диагностируемым причинам возникновения головных болей. Наиболее распространенной формой гиперкоагуляционного синдрома является антифосфолипидный синдром (АФС), представляющий собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся артериальными и венозными тромбозами, в том числе церебральных сосудов, тромбоцитопенией и циркулирующей антифосфолипидных антител (АФА) в крови [3]. АФС чаще (81%) заболевают женщины, это объясняется особенностью их гормонального фона, благоприятствующего развитию иммунопатологического процесса и прокоагулянтного состояния. К самым распространенным проявлениям АФС со стороны нервной системы относятся головные боли и ишемические инсульты [4]. При этом головная боль при первичном АФС в большинстве случаев дебютирует в детском и молодом возрасте [5]. К моменту ее появления у некоторых больных уже имеются другие клинические проявления первичного АФС — невынашивание беременности у женщин и сетчатое ливедо. У других пациентов АФС проявляется лишь цефалгией, которая соответствует чаще всего головной боли напряжения (ГБН) либо мигрени без ауры, реже — с аурой. Женщины с цефалгией, не обследованные на наличие гиперкоагуляционного синдрома и АФС как возможных причин головной боли, получают длительное и малоэффективное лечение по поводу первичной головной боли. Нередко у данной категории пациентов возникают тромбозы церебральных сосудов как артериальных, так и венозных [5]. Актуальность «молодых» инсультов, различные, порой противоречивые сведения об особенностях церебральной гемодинамики, показателей гемостаза при головных болях на фоне АФС определили направленность нашего исследования.

Цель исследования — изучить особенности клинико-анамнестических, доплерографических и лабораторных показателей у женщин с головной болью и АФС.

Материал и методы

В исследование вошли 143 женщины в возрасте 20 лет—41 года (29,5±4,6 года). Основную группу составили 87 женщин с жалобами на головную боль и установленным

диагнозом АФС. Группу сравнения составили 56 условно здоровых женщин. Согласно клиническим критериям головной боли женщины основной группы разделены на две подгруппы: с головной болью по типу мигрени (39,0%), с головной болью по типу ГБН (61,0%). Среди пациенток с АФС и ГБН у 18,4% имелись хроническая, у 42,5% — эпизодическая формы. Среди пациенток с АФС и мигренью 12,6% страдали мигренью с аурой и 26,4% — мигренью без ауры.

С учетом возрастных физиологических изменений реологии крови в сторону гиперкоагуляции все обследованные женщины (групп основной и сравнения) сопоставлены по подгруппам: 20—29 лет и 30 лет—41 год.

Все обследуемые подвергались стандартному неврологическому осмотру, сбору анамнеза с помощью дневника головной боли, анкеты качества жизни при мигрени, анкеты сопутствующих нарушений при мигрени, визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Лабораторные методы исследования включали гемостазиологическое исследование и иммуноферментный анализ. Ультразвуковой метод проводился с использованием транскраниальной доплерографии (ТКДГ) на ультразвуковом аппарате Samsung Medison А-30 (Корея). Статистическую обработку материала осуществляли с использованием аналитической программы IBM SPSS Statistics 20.

Результаты и обсуждение

У большинства пациенток с АФС, страдающих мигренью (73,5%), и у 1/2 пациенток с ГБН (54,7%) имела место наследственная отягощенность аналогичными цефалгиями. Дебют ГБН у женщин с АФС не был связан с определенным возрастом и приходился с одинаковой частотой как на юные, так и на зрелые годы (табл. 1). Мигрень у большинства пациенток (85,3%) впервые возникла в возрасте старше 16 лет и лишь у 14,7% — в пубертатном возрасте.

Примечательно, что 41 (47,1%) пациентка отметила, что после дебюта наступила ремиссия, головная боль не беспокоила в течение нескольких лет и возобновилась у 39% через 5 лет, у 19,5% через 7 лет, у 41,5% через 10 лет (табл. 2). Рецидив цефалгии сопровождался усилением интенсивности и частоты приступов, при этом форма головной боли, которой страдали женщины с АФС до ремиссии, не изменилась. В большинстве наблюдений (39 человек, 95,1%) провоцирующим фактором возобновления головной боли явилось наступление беременности. Не исключено, что рецидив цефалгии мог быть спровоцирован даже физиологической гиперкоагуляцией на фоне беременности, которая в свою очередь вследствие изменения реологических свойств крови (повышение вязкости) формирует и «запускает» патологическую гиперкоагуляцию, а

Таблица 2. Клинико-anamnestическая характеристика головной боли у женщин с АФС ($n=41$) до и после ремиссии
Table 2. Clinical and anamnestic characteristics of recurring headache in women with APS ($n=41$) before and after remission

Характеристика	Мигрень ($n=6$)		ГБН ($n=35$)	
	абс.	%	абс.	%
Дебют головной боли				
Возраст дебюта, годы				
11—14	1	16,7		5,7
16—19	2	33,3		37,1
20—25	3	50		57,1
Интенсивность по ВАШ, баллы				
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, годы				
25—28	2	33,3	18	51,4
29—31	3	50	10	28,6
33—36	1	16,7	7	20
Интенсивность по ВАШ, баллы				
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

также сосудистый спазм, спровоцированный циркулирующими АФА.

У пациенток с мигренью интенсивность головной боли по ВАШ составила 6—8 баллов (в среднем 7 баллов), у пациенток с ГБН — 4—7 баллов (в среднем 6 баллов). При изучении клинических показателей, которые могут оказывать усугубляющее влияние на интенсивность цефалгии 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 мигренью и ГБН (годы), тем она интенсивнее (ВАШ, баллы) ($R=0,681$, $p<0,05$; $R=0,617$, $p<0,05$ соответственно).

Результаты проведенного исследования демонстрируют более значимые изменения в системе плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза у пациенток с головными болями и АФС в возрасте 30 лет—41 года (табл. 3). Повышение фибриногена и индуцированной агрегационной активности тромбоцитов обнаружено только среди пациенток возрастной группы 30 лет—41 год ($n=49$); также достоверно чаще в этой возрастной группе выявляются антитела к V2GPI и аннексину V, чем у женщин в возрасте 20—29 лет.

Показатели гемостазиограммы у обследованных женщин в зависимости от формы цефалгии имели свои осо-

бенности (табл. 4). Повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов обнаружена у всех женщин с мигренью. Повышенное содержание фибриногена достоверно чаще выявлено у пациенток с ГБН, а повышенный уровень D-димера — у пациенток с головной болью по типу мигрени.

Изучение связи показателей гемостаза и длительности страдания головной болью обнаружило обратную зависимость резистентности V-фактора к активированному протеину C (при мигрени $R=-0,637$; $p<0,003$; при ГБН $R=-0,784$; $p<0,003$): чем дольше женщина с АФС страдает головной болью, тем ниже показатель резистентности V-фактора к активированному протеину C. Прямая корреляционная связь выявлена между давностью головной боли и уровнем фибриногена в крови (при мигрени $R=0,783$; $p<0,001$; при ГБН $R=0,867$; $p<0,001$): чем дольше женщина с АФС страдает краниалгией, тем выше у нее уровень фибриногена, тем активнее сдвиг системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции и, следовательно, выше риск тромбообразования. Полученная взаимосвязь отражает значение некорректированных изменений реологии крови в тяжести цефалгии.

Проведенное доплерографическое исследование обнаружило статистически значимое повышение скоростных показателей кровотока во всех церебральных артериях (пиковая систолическая скорость кровотока (V_{ps}), конечная

Таблица 3. Распределение пациенток основной группы с измененными лабораторными показателями в зависимости от возраста
Table 3. The distribution of patients in the main group with altered laboratory parameters, depending on age

Лабораторный показатель	Возраст, годы			
	20—29 (n=38)		30—41 (n=49)	
	абс.	%	абс.	%
ВА, у.е.	38	100	49	100
Антитела к В2GPI, у.е.	9	23,7	23	46,9*
Антитела к кардиолипину, у.е.	11	28,9	19	38,8
Антитела к аннексину V, у.е.	7	18,4	18	36,7*
Повышенный уровень фибриногена, г/л	—	—	47	95,9
Повышенный уровень D-димера, нг/мл	10	26,3	15	30,6
Резистентность V-фактора, НО	37	97,4	41	83,7
Повышение спонтанной агрегации тромбоцитов, отн.ед/мин	37	97,4	45	91,8
Повышение АДФ индуцированной агрегации тромбоцитов, %	—	—	33	67,3

Примечание. Здесь и в табл. 4: *— $p < 0,05$.

Таблица 4. Распределение женщин основной группы с измененными лабораторными показателями в зависимости от формы головной боли

Table 4. The distribution of women in the main group with altered laboratory parameters, depending on the form of headache

Лабораторный показатель	Число больных			
	мигрень (n=34)		ГБН (n=53)	
	абс.	%	абс.	%
ВА, у.е.	34	100	53	100
Антитела к В2GPI, у.е.	13	38,2	19	35,8
Антитела к кардиолипину, у.е.	14	41,8	16	30,2
Антитела к аннексину V, у.е.	11	32,2	14	26,4
Повышенный уровень фибриногена, г/л	14	41,17	33	62,3*
Повышенный уровень D-димера, нг/мл	17	50*	8	15,1
Резистентность V-фактора, НО	28	82,3	50	94,3

диастолическая скорость кровотока (Ved), усредненная во времени средняя скорость кровотока (Vmean)) в основной группе по сравнению со значениями в группе сравнения (табл. 5). Наибольшая разность показателей скорости кровотока среди исследованных церебральных артерий отмечена в средней мозговой артерии. Пульсационный индекс (Pi) принимал низкие значения в основной группе, что свидетельствует о снижении сосудистого сопротивления и упруго-эластических свойств сосудов. Можно отметить, что у обследованных нами женщин с головными болями и АФС повышение скоростных показателей в интракраниальных артериях (средней, передней, задней мозговых артериях, позвоночных и основной артериях) сопровождалось признаками гипотонии сосудов (снижение Pi), преимущественно в средней и передней мозговых артериях, позвоночной и основной артериях.

Сравнение средних показателей Vps в различных сосудах головного мозга между больными мигренью, ГБН, а также группой сравнения выявило статистически значимые различия (табл. 6). Значительное повышение показателя Vps в средней мозговой артерии наблюдается у всех пациенток с головной болью и АФС, что свидетельствует о наибольшей чувствительности и, следовательно, наиболее частом вовлечении в патологический процесс бассейна средней мозговой артерии при АФС.

Стоит отметить, что у женщин с АФС и мигренью доплерографические изменения (Vps) затрагивали в большей степени бассейны средней и передней мозговых артерий, тогда как у женщин с АФС и ГБН Vps оказалась достоверно выше в задней мозговой артерии (P2), основной и позвоночной артериях (см. табл. 6).

При сопоставлении Vps в средней мозговой артерии и возраста женщин с головной болью и АФС установлена статистически значимая прямая корреляционная связь: чем старше женщина, тем выше Vps ($R=0,47$; $p < 0,042$), тогда как в группе сравнения связи изучаемых показателей не выявлено ($R=0,009$; $p < 0,973$).

Изучение взаимосвязи интенсивности болевого приступа (ВАШ) и Vps в средней мозговой артерии обнаружило достоверную корреляционную связь: чем сильнее выражена головная боль, тем выше средняя Vps ($p=0,051$).

Анализ средних значений Pi, распределенных в зависимости от формы головной боли, показал достоверные различия при сопоставлении данных группы сравнения и женщин с АФС (табл. 7). Исследование выявило статистически низкие значения Pi в средней и передней мозговой артериях у пациенток с мигренью ($p < 0,01$), а у женщин с ГБН в передней мозговой артерии ($p < 0,05$), в основной и позвоночной артериях ($p < 0,01$). Исходя из полученных данных, можно заключить, что у пациенток с АФС имеют

Таблица 5. Показатели транскраниальной доплерографии у обследованных женщин

Table 5. Transcranial Doppler parameters in the examined women

Показатель	Основная группа (n=87)	Группа сравнения (n=56)	p
	M±m	M±m	
Средняя мозговая артерия Vps, см/с	174,7±9,6	113,5±0,7	<0,01
Ved, см/с	88,8±7,7	51,5±0,7	<0,01
Vmean, см/с	134,0±8,4	74,5±2,1	<0,01
Pi	0,71±0,04	0,82±0,01	<0,05
Передняя мозговая артерия Vps, см/с	152,7±5,7	92,0±1,4	<0,01
Ved, см/с	53,9±3,7	42,5±0,7	<0,01
Vmean, см/с	79,9±5,1	59,5±3,5	<0,01
Pi	0,68±0,03	0,81±0,01	<0,01
Задняя мозговая артерия (P1) Vmean, см/с	64,5±3,0	51,5±0,8	<0,01
Задняя мозговая артерия (P2) Vps, см/с	93,0±4,7	74,5±2,1	<0,01
Vmean, см/с	65,8±10,1	46,5±4,4	<0,01
Основная артерия Vps, см/с	101,8±3,7	77,3±1,1	<0,01
Ved, см/с	52,5±2,6	35,4±0,6	<0,01
Vmean, см/с	69,3±10,1	49,0±1,4	<0,01
Pi	0,67±0,03	0,79±0,01	<0,05
Позвоночная артерия Vps, см/с	88,3±11,2	67,0±1,4	<0,01
Ved, см/с	44,9±3,0	29,5±0,9	<0,01
Vmean, см/с	68,5±4,3	45,5±2,1	<0,01
Pi	0,62±0,03	0,71±0,03	<0,05

Таблица 6. Средние показатели Vps в артериях головного мозга, см/с

Table 6. The average peak systolic blood flow velocity Vps in the cerebral arteries, cm/sec

Артерия	Основная группа (n=87)		F-критерий Фишера	p
	мигрень (n=34)	ГБН (n=53)		
Средняя мозговая	187,1±14,6	168,3±7,7	13,9	<0,001
Передняя мозговая	131,3±9,7	117,2±4,1	8,2	<0,01
Задняя мозговая (P2)	85,8±6,8	112,4±5,6	5,8	<0,01
Основная	91,3±7,5	109,3±6,5	3,3	<0,05
Позвоночная	78,1±3,9	99,3±4,7	3,1	<0,05

Примечание. p — различия между подгруппами в основной группе.

Таблица 7. Сравнение средних показателей Pi в сосудах головного мозга у обследованных женщин, у.е.

Table 7. Comparison of average parameters of the pulsator index (Pi) in the cerebral arteries in the examined women, r.u.

Артерия	Группа сравнения (0) (n=56)	Основная группа			
		мигрень (1) (n=34)	p 0/1	ГБН (2) (n=53)	p 0/2
Средняя мозговая	0,82±0,01	0,66±0,03	<0,01	0,77±0,03	>0,05
Передняя мозговая	0,81±0,01	0,68±0,03	<0,01	0,69±0,04	<0,05
Основная	0,79±0,02	0,71±0,05	>0,05	0,62±0,01	<0,01
Позвоночная	0,71±0,03	0,68±0,03	>0,05	0,59±0,02	<0,01

место значимые изменения показателей мозгового кровотока, причем с особенностями при разных клинических проявлениях цефалгии — снижение периферического сопротивления и гипотония церебральных сосудов: у женщин с мигренью в средней и передней мозговой артериях, а у женщин с ГБН — в передней мозговой артерии, позвоночной и основной артериях.

Повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов, выявленная у всех женщин с мигренью и большинства жен-

щин с ГБН, в отличие от других лабораторных показателей оказывает достоверное усугубляющее влияние на Pi: чем выше спонтанная агрегация тромбоцитов, тем ниже Pi ($R=-0,579$, $p=0,007$).

Для показателей частоты приступов цефалгии и ее интенсивности по ВАШ были построены прогностические модели, включающие только те доплерографические и лабораторные показатели, с которыми была выявлена статистически значимая связь. В результате бинарной логисти-

ческой регрессии, использованной для построения прогностической модели, выявлено, что повышенные значения спонтанной агрегации тромбоцитов (коэффициент +213,0) и Vps в СМА (коэффициент +0,18) являются факторами прямого действия, сопутствующими ежедневным приступам головной боли. Зависимость интенсивности цефалгии от исследованных лабораторных и инструментальных показателей изучена с помощью метода множественной линейной регрессии. Исходя из полученных значений коэффициентов регрессии при снижении показателя резистентности V-фактора свертываемости на 1 следует ожидать роста интенсивности головной боли на 1,4 балла; при увеличении индуцированной агрегации тромбоцитов на 1% — усиления на 0,07 балла; при увеличении Vps в СМА на 1 см/с — увеличения тяжести головной боли на 0,02 балла по ВАШ.

Наиболее вероятной причиной гемодинамических нарушений у обследованных женщин с головной болью и лабораторными, анамнестическими признаками АФС может быть антифосфолипидная васкулопатия. Вероятнее всего, именно некорригируемое гиперкоагуляционное состояние крови у женщин с краниалгией и АФС приводит к нарушению сосудистой регуляции, гипотонии сосудов и, как следствие, нарушению мозгового кровотока, утяжелению клинического проявления АФС — головной боли.

Выводы

1. Головная боль при АФС может носить характер первичных головных болей (мигрень и ГБН). Цефалгия, ассо-

циированная с АФС, 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 становятся интенсивнее, сопровождаются изменениями в гемостазиограмме (повышенная спонтанная агрегационная активность тромбоцитов у всех пациенток с мигренью; повышение фибриногена у более 60% пациенток с ГБН).

2. Допплерографическая картина церебрального кровотока у всех женщин с головной болью и АФС характеризуется снижением периферического сопротивления: P1 при мигрени в средней и передней мозговой артериях, при ГБН в позвоночной и основной артериях, а также высокими скоростными показателями: у женщин с мигренью наивысшие в средней мозговой артерии, а у женщин с ГБН — в задней.

3. Повышенные значения Vps в СМА и спонтанной агрегации тромбоцитов являются факторами прямого действия, сопутствующими ежедневным приступам цефалгии; а повышенная индуцированная агрегация тромбоцитов, резистентность V-фактора свертываемости и высокая Vps в СМА оказывают значимое влияние на тяжесть головной боли.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2010;11:289-299. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0217-0>
2. Лебедева Е.Р., Кобзева Н.Р., Гилев Д.В., Олесен Е. Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли в разных социальных группах Уральского региона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;1:19-26. Lebedeva ER, Kobzeva NR, Gilev DV, Olesen E. Analysis of the quality of diagnosis and treatment of primary headache in different social groups of the Ural region. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;1:19-26. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-19-26>
3. Berman H, Ugarte-Gil MF, Espinosa G, Tàssies D, Monteagudo J, Reverter JC, Cervera R. Can inherited thrombophilia modulate the clinical phenotype of patients with antiphospholipid syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(6):926-932.
4. Medina G, Molina-Carrión LE, Angeles-Garay U, Vera-Lastra O, Arias-Flores R, Romero-Sánchez G, Jara LJ. Cerebral blood flow abnormalities in neurologically asymptomatic patients with primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2012;21(6):642-648. <https://doi.org/10.1177/0961203312436853>
5. Гайнетдинова Д.Д., Тухфатуллина С.И. Ишемические и неишемические проявления при антифосфолипидном синдроме. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(1):61-69. <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-061> Gainetdinova DD, Tukhfatullina SI. Ischemic and non-ischemic manifestations in antiphospholipid syndrome. *Kazan Medical Journal*. 2015;96(1):61-69.

Поступила 01.04.19

Received 01.04.19

Принята к печати 05.04.19

Accepted 05.04.19