

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Атеросклеротическое поражение коронарных артерий и цереброваскулярные повреждения у больной системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом

Н.В. Середавкина, Т.М. Решетняк, Д.В. Буренчев¹, Л.В. Кондратьева, Е.Л. Насонов
 ГУ Институт ревматологии РАМН

¹ Городская клиническая больница №20, рентгеновское отделение, Москва

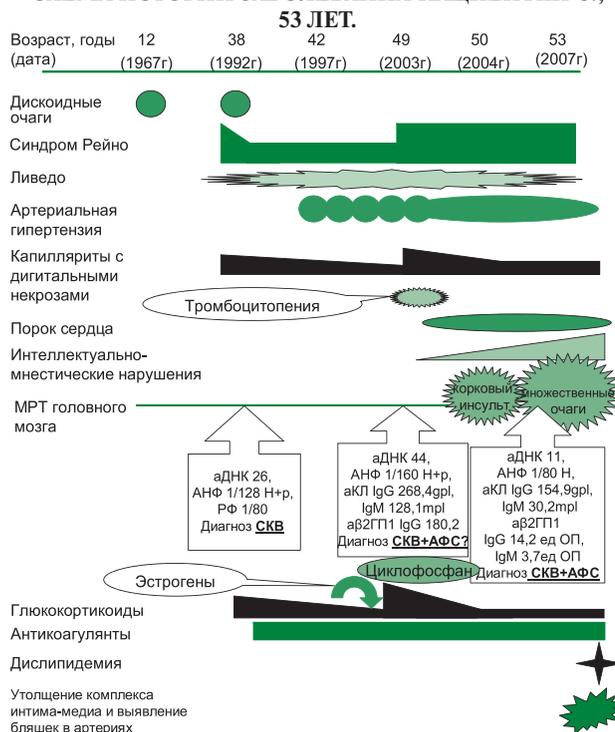
В последние годы активно обсуждается вопрос о причине более раннего и более частого развития атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний при ревматических болезнях, в частности – системной красной волчанке (СКВ), ревматоидном артрите, системных васкулитах и антифосфолипидном синдроме (АФС). Известно, что у 6–20% умерших больных СКВ смерть наступала вследствие сердечно-сосудистой патологии, а у 4–15% – цереброваскулярной [1]. Вопрос о том, почему при ревматических заболеваниях риск развития атеросклероза выше по сравнению с общей популяцией, остается открытым. Недавние исследования сосредоточились на воспалительном компоненте атеросклероза, поддерживая гипотезу, что атеросклероз подобен таким аутоиммунным болезням, как СКВ и АФС [2]. Многие факторы риска тромбоза, присутствующие у больных СКВ, играют роль в развитии атеросклероза [2]. К ним относятся длительный прием глюкокортикоидов (ГК) [3], артериальная гипертензия [4,5,6], диабет, ожирение, дислипидемия [3,4,5,7], курение, повышенный уровень гомоцистеина [3], медиаторов и маркеров воспаления (особенно, эндотелиальной активации и адгезии), высокая активность СКВ; а также нефрит, инсулино-резистентность [8]. Однако только традиционные факторы риска не могут объяснить весь спектр сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СКВ. В преждевременном развитии атеросклероза при СКВ и АФС могут играть роль иммунологические нарушения, среди которых такие как антикардиолипидные антитела (аКЛ), антитела к β2гликопротеину 1 (β2ГП1), антитела к протромбину [9].

Приводим описание случая сосудистой патологии и развития раннего атеросклероза у пациентки с СКВ и АФС.

Пациентка С., 53 лет, наблюдается в Институте ревматологии РАМН (ИР) с 1992 года. Схема истории заболевания представлена на рис.1. В 12-летнем возрасте у больной появились очаги дискоидной красной волчанки (ДКВ) на коже лица. По рекомендации дерматолога принимала делагил 3-мес. курсом, местно применяла мазь «Синалар» с эффектом. На месте дискоидных очагов развилась атрофия кожи. Удовлетворительное состояние сохранялось более 25 лет.

Рисунок 1

СХЕМА ИСТОРИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАЦИЕНТКИ С., 53 ЛЕТ.



Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе, 34а,
 ГУ Институт ревматологии РАМН
 Тел/факс: 8-499-615-93-79

В мае 1992 г. у больной в возрасте 38 лет на фоне эмоционального перенапряжения вновь появились два очага ДКВ (на кончике носа и щеке), похудела на 4 кг за 6 мес, стали отекают кисти, появился синдром Рейно, мраморность кожи, ладонные капилляриты с дигитальными некрозами. Пациентка консультирована в ИР, где на основании вышеперечисленных клинических признаков и выявления АНФ 1/128 в крапчатом и периферическом свечении (в двух анализах с промежутком 3 мес), аДНК 26 ед ОП ($N < 20$), ревматоидного фактора 1/80 была диагностирована СКВ хронического течения. Принимала преднизолон (ПЗ) 10 мг/сут в течение 1 года, затем длительно 5 мг/сут, плаквенил от 800 мг до 400 мг/сут, периодически проводились короткие курсы трентала, курантила, низких доз аспирина с положительным эффектом (произошло рубцевание язвочек на пальцах, инволюция дискоидных очагов, уменьшилась выраженность ливедо, снизился уровень АНФ до 1/80). В 1997–2000 гг. отмечалась преходящая протеинурия (максимально до 0,168 г/л), лейкоцитурия до 8400/мл, связанные с хроническим калькулезным пиелонефритом, периодически подъемы АД до 150/90 мм рт.ст. (впервые в 43-летнем возрасте). В 2002 г. в связи с маточным кровотечением из-за полипа эндометрия проведено выскабливание полости матки, после чего в течение 6 мес пациентка принимала дюфастон (прогестаген). В мае-июне 2003 г. усилились синдром Рейно и выраженность сетчатого ливедо. Выявлены следующие изменения: АНФ 1/160 в крапчатом и периферическом свечении, аДНК 44 ед ОП, повышение СОЭ до 38 мм/ч, снижение количества тромбоцитов до 110×10^9 /л, что расценено как проявление активности СКВ, в связи с чем была повышена доза ПЗ до 25 мг/сут, назначен циклофосфан 200 мг/нед в течение 6 мес (суммарно пациентка получила 6 г циклофосфана). В декабре 2003 г. впервые исследованы и выявлены высокие уровни аКЛ IgG – 268,4 GPL, IgM – 128,1 MPL ($N < 23$ и < 26 соответственно) и $\alpha 2$ ГП1 IgG 180,2 ед ОП ($N < 9$). Высказано предположение о наличии АФС. Доза ПЗ постепенно была снижена до 10 мг/сут.

Пациентка была госпитализирована в ИР в 2004 г. для уточнения активности СКВ и подтверждения АФС. На основании наличия впервые выявленного сочетанного митрального порока сердца с преобладанием недостаточности, сетчатого и древовидного ливедо, синдрома Рейно, высокопозитивных уровней антифосфолипидных антител (аФЛ) был диагностирован АФС на фоне СКВ. На момент госпитализации признаки активности СКВ отсутствовали, в связи с чем продолжено снижение дозы ПЗ до 5 мг/сут. В клинической картине имелась слабо выраженная неврологическая симптоматика, возможно, как результат преходящего нарушения мозгового кровообращения, обращалось внимание на определенные характерологические особенности больной, что потребовало проведения магнитно-

резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Для профилактики тромбозов назначены варфарин и низкие дозы аспирина (который был отменен через 6 мес из-за развития эрозий слизистой оболочки желудка). В качестве гипотензивного средства, учитывая наличие синдрома Рейно, рекомендован прием блокатора кальциевых каналов (нифедипина). В дальнейшем на амбулаторном этапе у пациентки имелись трудности с контролем МНО – значительная вариабельность МНО в зависимости от дозы варфарина, в связи с чем проведено исследование мутаций компонентов системы гомеостаза и выявлена гомозиготная мутация в гене цитохрома P450 – CYP2C9-3 (KpnI). Терапевтическая доза варфарина 1,25 мг/сут (1/2 таб/сут) позволила поддерживать МНО в интервале от 2,5 до 3,0.

Из анамнеза известно, что больная курит с 21 года по 10 сигарет в день, последний год – по 1/2 пачки в день. Мать пациентки страдала сахарным диабетом II типа, артериальной гипертензией, умерла в 76 лет от инфаркта миокарда.

Последняя госпитализация больной в ИР в 2007 г. При поступлении предъявляла жалобы на изменение окраски кожи пальцев кистей, их онемение на холоде, а также на головные боли, снижение памяти, усугубление за истекший период мнестических нарушений. При осмотре состояние удовлетворительное. Рост – 164 см, вес – 66 кг, индекс массы тела $24,5 \text{ кг/м}^2$. Индекс талия-бедро 0,8. На кожных покровах выраженное генерализованное мелкое кистеобразное ливедо, яркие ладонные и подошвенные капилляриты, трехфазный синдром Рейно, на лице очаги атрофии кожи. По внутренним органам и системам без особенностей. АД 130/80 мм рт. ст. При лабораторном обследовании выявлена гиперхолестеринемия 7,9 ммоль/л, повышение холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности до 5,99 ммоль/л при нормальных уровнях триглицеридов и ХС липопротеидов высокой плотности; показатели общих анализов крови и мочи, биохимического анализа крови (глюкоза, креатинин, мочевины, билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТП, электролиты) – в пределах нормы. В иммунологическом анализе крови аДНК 11 ед ОП, АНФ 1/80 в гомогенном свечении, сохранялись высокопозитивные уровни IgG-аКЛ 154,9 GPL, IgM-аКЛ 30,2 MPL, а также низкопозитивные уровни IgG- $\alpha 2$ ГП1 14,2 ед ОП, IgM- $\alpha 2$ ГП1 3,7 ед ОП. С-реактивный белок (СРБ) – в пределах нормы. Проба Реберга выявила снижение клубочковой фильтрации до 72 мл/мин, проба Зимницкого – изогипостенурию, никтурию. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) внутренних органов и почек, у пациентки имелись признаки хронического пиелонефрита: расширение ЧЛС, двусторонний микронефролитиаз. На рентгенограмме органов грудной клетки визуализировалось расширение тени сердца влево на 1 см. На электрокардиограмме (ЭКГ) регистрировался низкий вольтаж в отведениях V4–6, в остальном

без особенностей. Холтеровское мониторирование ЭКГ выявило редкую наджелудочковую экстрасистолию, данных за ишемическую болезнь сердца получено не было. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), отмечалось уплотнение аорты и ее створок с их кальцинозом, комбинированный митральный порок сердца с преобладанием недостаточности, начальные признаки гипертрофии межжелудочковой перегородки, а также нарушение диастолической функции обоих желудочков. При проведении ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) общих и внутренних сонных, бедренных и подколенных артерий и мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий выявлено утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) бедренных и подколенных артерий, а также атеросклеротические бляшки в левой внутренней сонной артерии, в стволе левой коронарной артерии (ЛКА), в передней межжелудочковой ветви ЛКА, в огибающей ветви ЛКА, в проксимальном и среднем отделах правой коронарной артерии (ПКА).

На МРТ (рис. 2) были выявлены множественные полиморфные очаги поражения белого вещества полушарий большого мозга с преимущественной локализацией в субкортикальных зонах. В полюсе левой лобной доли определялась локальная зона глиозной трансформации коры и подлежащего белого вещества постинфарктного генеза. Небольшое количество очагов отмечалось в перивентрикулярных зонах боковых желудочков, больше у зон треугольников и задних рогов. Умеренно диффузно изменен сигнал от коры полушарий большого мозга в сочетании с небольшим уменьшением ее толщины. Срединные структуры не были смещены. Боковые желудочки и субарахноидальные пространства мозга расширены, с небольшой асимметрией. Определялось диффузное поражение дорсальных отделов моста мозга, соответственно продольным медиальным пучкам. За исключением небольших признаков корковой атрофии, мозжечок без особенностей. Гипофиз нормальной формы и размеров. На основании выявленных изменений сделано следующее заключение: картина диффузной микроангиоэнцефалопатии в сочетании с последствиями малого коркового инфаркта в бассейне терминальных ветвей левой средней мозговой артерии. За период с 2005 по 2007гг. отмечена отрицательная динамика в виде небольшого увеличения размеров существовавшего очага поражения в белом веществе левой лобной доли и появления двух дополнительных мелких очагов глиоза (инфарктов мозга) в белом веществе правой теменной доли и у заднего рога левого бокового желудочка.

Результаты клинико-инструментального обследования позволили выставить диагноз: системная красная волчанка хронического течения, активность 1, синдром Рейно, иммунологические нарушения, АНФ+. Антифосфолипидный синдром: поражение ЦНС, сочетанный порок митрального клапана,

генерализованное мелкое кистеобразное ливедо, положительные аКЛ и аβ2ГП1. Атеросклероз аорты, сонных и коронарных артерий. Гиперлипидемия IIa. Артериальная гипертензия II стадии, средней степени тяжести, средней степени риска.

Таким образом, представленное наблюдение демонстрирует ряд особенностей. Первый симптом СКВ (очаги ДКВ) появился у пациентки в возрасте в 12 лет. В дальнейшем в течение 26 лет – «светлый промежуток» без приема ГК, и только в возрасте 38 лет развивается типичный для СКВ симптомокомплекс, который позволил поставить диагноз и назначить ГК. Больная наблюдалась с диагнозом СКВ 11 лет, в течение этого времени поддерживающая доза ПЗ преимущественно составляла 5мг/сут и лишь однократно была увеличена до 25 мг/сут. Суммарная доза ГК в пересчете на ПЗ составила 30,6г, длительность приема ГК 15 лет, максимальная доза – 25 мг/сут, минимальная – 5 мг/сут, среднемесячная доза ГК – 170мг/мес, среднесуточная доза ГК – 5,6мг/сут. Суммарная доза циклофосфана составила 6г, длительность его приема – 6 мес. За все время болезни не было признаков гломерулонефрита. В возрасте 49 лет пациентке на основании наличия порока сердца, ливедо, синдрома Рейно, высокопозитивных аКЛ и аβ2ГП1 был диагностирован и затем подтвержден АФС (на МРТ были выявлены множественные мелкие корковые инфаркты мозга); сохранялись высокопозитивные уровни аФЛ, однако с 2003г. тромбозов сосудов клинически зарегистрировано не было.

Последние два года пациентка получала адекватную иммуносупрессивную и антикоагулянтную терапию с достижением медикаментозной гипокоагуляции при МНО от 2,5 до 3,0. На настоящий момент отсутствуют признаки активности и СКВ и АФС. Однако с помощью инструментальных методов диагностики выявлены изменения магистральных сосудов, свидетельствующие о преобладании на сегодня признаков атеросклероза.

Известно, что атеросклеротическое повреждение артерий обычно начинается задолго до клинических проявлений атеросклероза. У пациентки имеются следующие факторы риска атеросклероза: артериальная гипертензия, гиперлипидемия (гиперхолестеринемия, повышение ХС липопротеинов высокой плотности), вредные привычки (курение), наличие ревматических заболеваний: СКВ (длительный прием ГК, циклофосфана), а также АФС с высокопозитивными аФЛ в течение всего срока наблюдения.

К субклиническим проявлениям атеросклероза могут быть отнесены уплотнение аорты и ее створок с их кальцинозом, утолщение КИМ бедренных и подколенных артерий, атеросклеротические бляшки в левой внутренней сонной артерии, в стволе ЛКА, в передней межжелудочковой и в огибающей ветвях ЛКА и в проксимальном и среднем отделах ПКА.

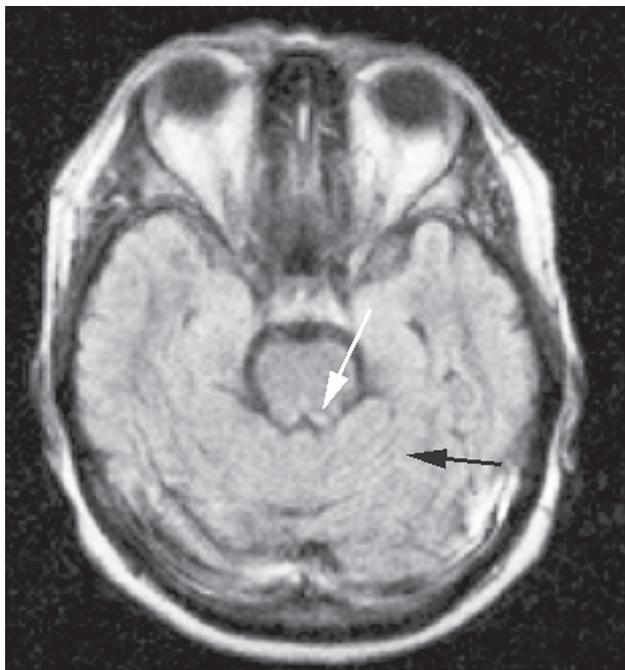


Рисунок 2а

Пациентка С., МРТ в аксиальной плоскости. МР изображение в ИП FLAIR. В покрышке моста ростральных отделов моста мозга выявляются симметричные зоны диффузной глиозной трансформации соответственно залеганию медиальных пучков (белая стрелка). Определяется умеренное расширение борозд полушарий мозжечка (черная стрелка).

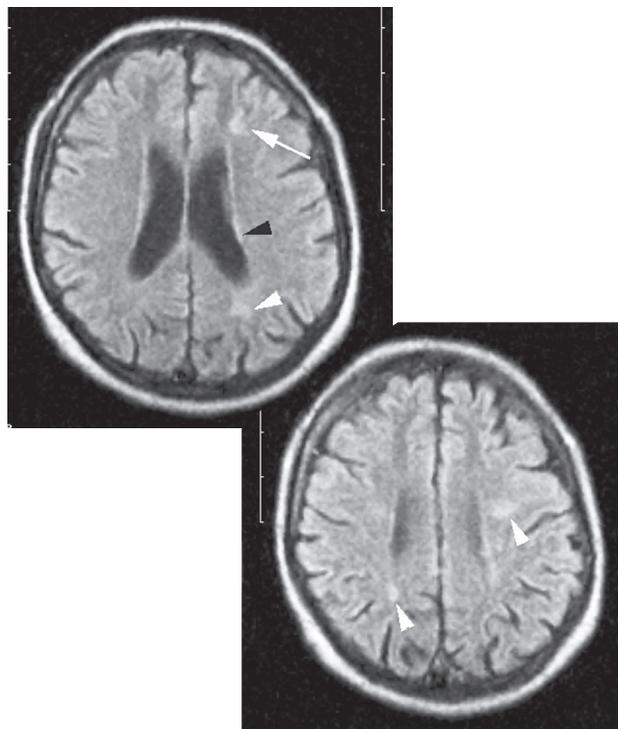


Рисунок 2б

Пациентка С., МРТ в аксиальной плоскости. МР изображения в ИП FLAIR. На фоне расширения боковых желудочков и субарахноидальных пространств мозга определяются узкие зоны лейкоарайоза у латеральных стенок боковых желудочков (конец черной стрелки) и множественные очаги глиоза в белом веществе (концы белых стрелок). В полюсе левой лобной доли прослеживается небольшой фокус глиозной трансформации коры и подлежащего белого вещества, в сочетании с локальным увеличением выраженности корковой атрофии (белая стрелка), соответствующий перенесенному малому корковому инфаркту.

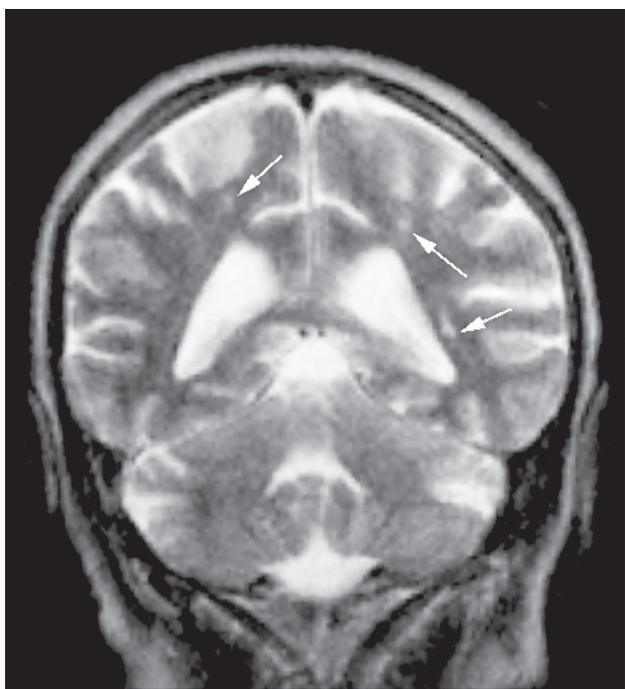


Рисунок 2в

Пациентка С., МРТ в коронарной плоскости. T2 ВИ головного мозга. Выявляется расширение ликворных пространств и множественные очаги глиоза в белом веществе больших полушарий (белые стрелки).

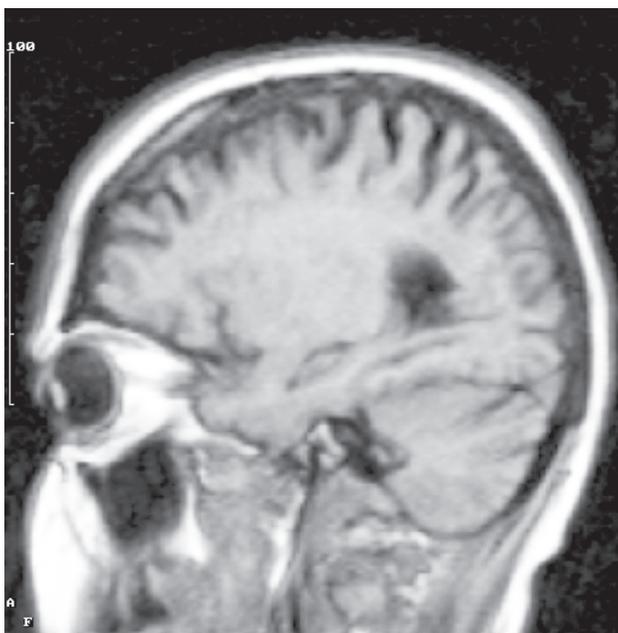


Рисунок 2г

Пациентка С., МРТ в сагиттальной плоскости. T1 ВИ демонстрирует диффузные атрофические изменения полушарий большого мозга и мозжечка в отсутствии явных изменений сигнала от белого вещества.

Существует ряд общих процессов, участвующих в развитии СКВ, АФС и атеросклероза, что позволяет проводить параллели между этими заболеваниями [10]. У данной пациентки существенным компонентом развития атеросклероза является, очевидно, синдром хронического аутоиммунного воспаления.

Развитие фармакологии и фармакотерапии последних лет привело к возможности контролирования острых органических повреждений и аутоиммунного воспалительного ответа, что, в свою очередь, значительно снизило повреждение тканей и смертность при СКВ. Однако применение ГК имеет и отрицательные моменты. Продолжительность лечения и высокая суммарная доза ГК предрасполагают к развитию атеросклероза [11,12,13]. В то же время В. Roman и соавт. нашли отрицательную ассоциацию между наличием атеросклеротической бляшки и высокой средней суточной дозой ПЗ [14]. Возможно, ГК, модулируя иммунный ответ и уменьшая уровень СРБ, могут защищать сосуды от атеросклероза, что требует дальнейших серьезных исследований.

Большинство научных работ по изучению атеросклероза при АФС касаются анализа взаимосвязи между наличием аФЛ в крови, классическими факторами риска атеросклероза, утолщением КИМ магистральных артерий как субклинического проявления атеросклероза, а также выявлением бляшек в сонных и бедренных артериях. S. Jiménez и соавт. [15], P. Ames и соавт. [16, 17] не нашли у больных АФС увеличения частоты встречаемости классических факторов риска по сравнению с больными СКВ без аФЛ. С другой стороны, выявление L. Maslowski [18] аКЛ в крови у 36% больных с облитерирующим тромбангиитом и значительное преобладание высоких уровней аФЛ у этих больных по сравнению с контрольной группой и пациентами с ранним атеросклерозом сосудов ног подтверждают роль аФЛ в повреждении сосудов, но вопрос развития самого атеротромбоза, связанного с аФЛ, остается открытым.

Длительное наблюдение за пациентами с СКВ [4] показало, что на поздней стадии болезни манифестируют проявления, не связанные с острым аутоиммунным воспалением. К ним относятся: преждевременное развитие атеросклероза (стенокардия, инфаркт миокарда, болезни периферических сосудов и патология церебральных сосудов); деменция с нарушением в интеллектуально-мнестической сфере.

Описанный нами случай показателен в плане длительного наличия аутоиммунных нарушений без видимого повреждения органов. Интересен факт выявления на МРТ поражения головного мозга и отрицательная динамика интеллектуально-мнестических нарушений в процессе наблюдения.

Хотя поражение головного мозга является одной из важных причин инвалидизации и смерти паци-

ентов с кардиоваскулярной патологией, на сегодня нет единого мнения о спектре дополнительных исследований у пациентов с СКВ и АФС, в частности, о необходимости применения МРТ, несмотря на то, что поражение вещества головного мозга при СКВ встречается относительно часто и достигает 50-70% [19]. Однако МРТ выявляет изменения лишь у 19% таких больных в дебюте нейропсихиатрического синдрома [20]. По мере прогрессирования заболевания увеличивается и выраженность изменений мозга на магнитно-резонансных томограммах. Описываемая вариабельность этой картины больше касается степени их выраженности, нежели разнообразия нейрорадиологических признаков. Наиболее ранними и постоянными находками являются мелкие очаги глиоза в белом веществе мозга [19, 21-24], гиперинтенсивные на T2 взвешенном изображении (ВИ) и в импульсной последовательности (ИП) FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) и не имеющие отображения на T1 ВИ. Не менее часто выявляются узкие зоны лейкоарайоза (лейкоарайоз – термин, характеризующий аномальное расположение белого вещества мозга, выявляемое при МРТ) у латеральных стенок боковых желудочков [21-25]. В более выраженных стадиях поражения увеличивается количество и распространенность очагов глиоза, которые могут обнаруживаться в базальных ядрах, мозжечке и стволе мозга [19, 22]. Кроме того, выявляются признаки диффузной атрофии мозга, сопровождающиеся расширением внутренних и наружных ликворных пространств [19, 23].

Проявления АФС, в качестве наиболее типичного признака на МРТ, представлены малыми корковыми инфарктами [21, 22, 26]. Несколько реже наблюдаются лакунарные и крупные инфаркты [21]. При этом встречаемость их у пациентов с АФС, по данным литературы, достигает 50% [22], а по нашим наблюдениям – 60% [27]. Высокий риск повторных инфарктов при АФС приводит к тому, что у 70% пациентов с изменениями на МРТ выявляются признаки двух и более инфарктов, перенесенных ранее [21]. Подобные изменения выявлены и нами у пациентки С. с отрицательной динамикой на МРТ, клинически проявившиеся ухудшением в интеллектуально-мнестической сфере. Кроме того, при АФС описывают присутствие мелких очагов глиоза в белом веществе полушарий мозга, лейкоарайоз у боковых желудочков, атрофические изменения мозга [26, 28].

Таким образом, у пациентки С. с СКВ и АФС имеются следующие проблемы. Во-первых, это высокий кардиоваскулярный риск и выявление субклинических признаков атеросклероза в виде бляшек во внутренних сонных и коронарных артериях, подтвержденных инструментально. Второй проблемой является наличие цереброваскулярной патологии, которая может быть обусловлена аФЛ-опосредованным повреждением ЦНС, а также свя-

зана с механизмом кардиогенной эмболии при клапанной патологии в рамках АФС. Поражение ЦНС (развитие инфарктов мозга) возможно по механизму атеротромбоза. В описанном нами случае у больной имелись бляшки в сонных и коронарных артериях, но кроме того у нее имелся комбинированный митральный порок сердца с преобладанием недостаточности клапанов. Поэтому тромбоэмболии могли быть связаны и с пороком клапанов. Атеросклероз может формировать инфаркт мозга по двум патогенетическим механизмам: тромбоэмболическому и гемодинамическому. Возможность второго обсуждается, но, по последним данным, его доля не столь велика и даже имеются некоторые сомнения в его существовании. Для атеросклеротических ОНМК считается более свойственным наличие крупных территориальных инфарктов, в то время как для всей группы кардиоэмболических — мелких лакунарных и корковых.

И третий вопрос у данной больной связан с терапией АФС. Наличие гомозиготной мутации в

гене цитохрома P450 — CYP2C9-3 (KpnI) создало трудности в подборе антикоагулянтной терапии. У пациентки отмечались значительные резкие колебания МНО на фоне приема малых доз варфарина. Таким образом, наше наблюдение демонстрирует сложности диагностики и ведения больных с СКВ и АФС.

Несмотря на не вполне специфичный набор нейрорадиологических симптомов поражения головного мозга при СКВ и АФС, данные МРТ могут оказаться полезными в совокупности с прочими клинико-лабораторными тестами. Поэтому имеется необходимость использования МРТ головного мозга в качестве дополнительного метода исследования у таких пациентов как при постановке диагноза, так и при оценке тяжести заболевания. Другим направлением применения МРТ может выступать исследование пациентов в динамике для оценки прогрессирования заболевания, а, возможно, и эффективности проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Urowitz M.B., Gladman D.D. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 2000, 39, 238–244.
2. Lockshin M.D., Salmon J.E., Roman M.J. Atherosclerosis and lupus: A work in progress. *Artr. Rheum.*, 2001, 44, 10, 2215–2217.
3. Jaime C., Sergio M., Toloza M. et al. Systemic Lupus Erythematosus in a Multiethnic US Cohort (LUMINA) XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. *Artr. Rheum.*, 2005, 52, 7, 2060–2068.
4. Urowitz M.B., Gladman D.D., Ibanez D. et al. Modification of hypertension and hypercholesterolemia in patients with systemic lupus erythematosus: a quality improvement study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65, 115–121.
5. Hess D.C. Stroke associated with antiphospholipid antibodies. *Stroke*, 1992, 23, 123–128.
6. Попкова Т.В., Алекберова З.С., Насонов Е.Л. и др. Факторы риска кардиоваскулярных нарушений и атеросклероза при системной красной волчанке. *Научно-практич.ревматол.*, 2004, 4, 10–15.
7. Попкова Т.В., Алекберова З.С., Насонов Е.Л. и др. Липид-белковые показатели системы транспорта холестерина крови у больных системной красной волчанкой в зависимости от антифосфолипидного синдрома. *Научно-практич.ревматол.*, 2001, 5, 12–18.
8. Bruce N. 'Not only...but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 2005, 44, 1492–1502.
9. Medina G., Casaos D., Jara L. et al. Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 7, 607–610.
10. George J., Haratz D., Shoenfeld Y. et al. Antiphospholipid (Hughes) syndrome. Accelerated atheroma, antiphospholipid antibodies, and the antiphospholipid syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2001, 27, 603–610.
11. Manzi S., Meilahn E., Rairie J. et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am. J. Epidemiol.*, 1997, 145, 408–415.
12. Petri M., Perez-Gutthann S., Spence D. et al. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.*, 1992, 93, 513–519.
13. Doria A., Shoenfeld Y., Wu R. et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 1071–1077.
14. Roman M. J., Shanker B. A., Davis A. B. et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 2399–2406.
15. Jiménez S., García-Criado M., Tàssies D. et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44, 6, 756–761.
16. Ames P.R., Margarita A., Sokoll K.B. et al. Premature atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome: preliminary data. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 2, 315–317.
17. Ames P. R., Margarita A., Delgado Alves J. et al. Anticardiolipin antibody titre and plasma homocysteine level independently predict intima-media thickness

- of carotid arteries in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies. *Lupus*, 2002, 11, 4, 208-214.
18. Maslowski L., McBane R., Alexewicz P. et al. Antiphospholipid antibodies in thromboangiitis obliterans. *Vascular Medicine*, 2002, 7, 259-264.
 19. Graham J.W., Jan W. MRI and the brain in lupus erythematosus. *Lupus*, 2003, 12, 891-896.
 20. Peterson P.L., Howe F.A., Clark C.A. et al. Quantitative magnetic resonance imaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2003, 12, 897-902.
 21. Valk J., Barkhof F., Scheltens P. et al. Magnetic resonance in dementia. *Springer*, 2002, 294-298.
 22. Filippi M., De Stefano N., Dousset V. et al. MR imaging in white matter diseases of the brain and spinal cord. *Springer*, 2005, 209-353.
 23. Трофимова Т.Н. Нейрорадиология. СПб. Изд. дом СПбМАПО, 2005, 288с.
 24. Близнюк О.И., Иванова М.М. Системная красная волчанка с поражением центральной нервной системы. *Клин. мед.*, 1989, 6, 15-20.
 25. Тотолян Н. А. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике поражения мозга при демиелинизирующих и системных аутоиммунных заболеваниях. *Журн. невр. псих. им. С.С. Корсакова*, 2005, 5, 42-46.
 26. Hachulla E., Michon-Pasturel U., Leys D. et al. Cerebral magnetic resonance imaging in patients with or without antiphospholipid antibodies. *Lupus*, 1998, 7, 124-131.
 27. Буренчев Д. В., Решетняк Т. М., Александрова Е. Н. и др. Инфаркты головного мозга при антифосфолипидном синдроме, особенности МР картины. *Журн. невр. псих. им. С.С. Корсакова*, 2007, Приложение «Инсульт», 241-244.
 28. Цориев А. Э., Лесняк О. М., Солодовников А. Г. и др. Нейровизуализационная характеристика головного мозга при антифосфолипидном синдроме с помощью магнитно-резонансной томографии. *Клиницист*, 2007, 3, 15-21.

Поступила 24.01.08