Сосудистая патология головного мозга у больных системной красной волчанкой женщин

Д.Л. ФАЙЗУЛИНА[1, 2]*, В.В. ШПРАХ[1]

[1]Кафедра неврологии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования; [2]Клиническая больница №1, Иркутск

Cerebrovascular disease in women with systemic lupus erythematosus

D.L. FAIZULINA, V.V. SHPRAKH

Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; Clinical City Hospital №1, Irkutsk

Представлен анализ частоты факторов риска и структуры цереброваскулярной патологии (ЦВП) у больных системной красной волчанкой (СКВ) женщин. Обследованы 143 женщины (средний возраст — 36,7±12,7 года) с достоверной СКВ; в 46,3% случаев была выявлена острая либо хроническая ЦВП. Установлено, что у больных СКВ женщин в структуре ЦВП преобладали хронические формы (46,8%). Острые церебральные ишемии встречались в 21,7% случаев. В структуре хронической ЦВП преобладала дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) I стадии (68,2%). Из основных факторов риска наиболее значимыми оказались гиподинамия (76,9%), ожирение (72%) и дислипидемия (66,4%). Кроме того, показана взаимосвязь структуры ЦВП со специфическими факторами риска (длительность, течение, активность СКВ). Представлены оригинальные способы математического прогнозирования развития ДЭ у больных СКВ женщин, не имеющих клинических проявлений цереброваскулярной патологии, предложена тактика диспансеризации в зависимости от результатов прогнозирования, приводится примерный перечень профилактических мероприятий, основанных на использовании систем индивидуального прогнозирования.

Ключевые слова: *системная красная волчанка, цереброваскулярная патология, факторы риска, прогнозирование.*

An analysis of frequency, structure and risk factors of cerebrovascular disease (CVD) in women with systemic lupus erythematosus (SLE) is presented. A study included 143 women (mean age 36.7±12.7 years) with confirmed systemic lupus erythematosus. Acute or chronic CVD was found almost in a half of cases. Among acute blood circulation disorders, there was a high frequency of brain ischemia with equal number of cases with transitory ischemic attacks and ischemic strokes. Chronic cerebrovascular disease was mostly represented by chronic brain ischemia. The basic (standard) and some specific (non-standard) risk factors of the development of cerebrovascular disease in women with SLE are revealed. Based on the features of a clinical course of SLE, we identified the correlations of acute blood circulation disorders with duration, course and activity of disease. The paper presents original methods of the mathematical prediction of the development of chronic brain ischemia in women with SLE without clinical manifestations of cerebrovascular pathology. The tactics of prophylactic medical examinations depending on the results of the prediction model was proposed. The authors present an approximate list of preventive measures based on the use of systems of individual prediction.

Key words: *systemic lupus erythematosus, cerebrovascular disease, risk factors.*

Нарушения мозгового кровообращения — одна из ведущих причин смертности и инвалидизации в РФ. По данным Национального регистра инсульта, $^1/_3$ пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в постоянной повседневной помощи, тогда как лишь 20% выживших больных способны вернуться к трудовой деятельности [11]. Еще более распространена хроническая цереброваскулярная патология [7], которая в отечественной литературе традиционно трактуется как дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), или ишемическая болезнь головного мозга.

Высокая частота развития цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) является следствием определенного типа поведения — нездоровое питание, низкий уровень физической активности, употребление табака и злоупотребление алкоголем — приводящего к ожирению, артериальной гипертензии, нарушениям липидного и углеводного обмена. И хотя эти заболевания можно предупредить, в настоящее время национальная превентивная политика требует совершенствования [7, 11].

Бремя, которое ложится на экономику страны и систему здравоохранения в связи с высокой частотой ЦВЗ, требует поиска эффективных стратегий снижения заболеваемости, смертности и инвалидизации от сосудистых заболеваний, совершенствования системы оказания медицинской помощи этим больным [7, 11].

Среди основных этиопатогенетических концепций цереброваскулярной патологии (ЦВП) выделяют традиционные факторы риска (нездоровое питание, низкий уровень

© Д.Л. Файзулина, В.В. Шпрах, 2013

*e-mail: dinalf@bk.ru

физической активности, употребление табака и злоупотребление алкоголем) и некоторые ассоциированные с ними нозологические формы (артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей). Кроме того, следует отметить высокую частоту развития ЦВП у больных с неинфекционными васкулопатиями и васкулитами на фоне аутоиммунных заболеваний. Наиболее приемлемой и удобной моделью для изучения таковых является системная красная волчанка (СКВ) [9, 12].

Актуальность изучения неинфекционных поражений сосудов обусловлена увеличением частоты аутоиммунных заболеваний, преимущественно у лиц молодого трудоспособного возраста, а также ранней инвалидизацией таких больных [1, 3, 5].

СКВ — распространенное хроническое заболевание преимущественно молодых женщин, развивающееся на фоне генетически обусловленного нарушения иммунорегуляторных механизмов и характеризующееся ранней инвалидизацией и высокой летальностью [3, 9].

Причинами поражения ЦНС при СКВ являются васкулопатия (приблизительно 65%), иммунокомплексный васкулит (10—15%), а также тромбозы мозговых сосудов (до 15%) и кровоизлияние в головной мозг [2, 3, 9, 10]. ЦВП при СКВ представлена острыми и хроническими формами нарушений мозгового кровообращения.

Особенностью ЦВП при СКВ является наличие стандартных (артериальная гипертензия, дислипидемия, избыточная масса тела, курение, дисметаболический синдром и др.) и специфических (иммунные комплексы, длительность, активность заболевания, тромбоцитопения, анемия, уровень СРБ, антифосфолипидный синдром, кумулятивная доза глюкокортикоидов и др.) факторов риска, что усложняет систематизацию и разработку тактики ведения таких пациентов [3—6, 8].

Цель исследования — изучение структуры ЦВП, ее традиционных и нетрадиционных факторов риска у больных СКВ женщин и разработка способа прогнозирования развития ДЭ у пациенток, не имеющих клинических проявлений ЦВП.

Материал и методы

Обследованы 143 женщины (средний возраст 36,7±12,7 года) с достоверным диагнозом СКВ, находившиеся на лечении в Иркутском городском ревматологическом центре.

В исследование включали больных с отсутствием в анамнезе указаний на перенесенные травмы головного мозга, заболевания ЦНС и периферической нервной системы (ПНС), не ассоциированные с СКВ. Все больные подписали протокол добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Распределение больных по возрасту проводилось в соответствии с классификацией возрастных категорий, принятой ВОЗ. Больных молодого возраста (<44 лет) было 101 (70,6%), среднего (45—59 лет) — 36 (25,2%) и пожилого (60—74 года) — 6 (4,2%) пациенток. Средний возраст дебюта СКВ составил 25,1±11,2 года.

Больных с острым течением СКВ было выявлено 15 (10,5%), подострым — 53 (37,1%), хроническим — 75 (52,4%). С 1-й степенью активности оказалось 41 (28,7%), со 2-й — 84 (58,7%), с 3-й — 18 (12,6%) пациенток. По длительности заболевания: до 10 лет было 86 (60,1%), от 10 до 20 лет — 35 (24,5%), от 20 до 30 лет — 11 (7,7%), от 30 до 40 лет — 6 (4,2%), от 40 лет и старше — 5 (3,5%) пациенток. Средняя длительность заболевания составила 11,7±11,5 лет.

Объективная оценка состояния больного предусматривала комплексное клинико-неврологическое обследование, исследование соматического статуса с привлечением ревматолога, выполнение лабораторных анализов (уровни СРБ, комплемента сыворотки крови, фибриногена плазмы крови, АТ к н-ДНК, АТ к фосфолипидам, исследование липидного спектра крови) и проведение дополнительных методов исследования (офтальмоскопия, спондилография шейного отдела, электронейромиография, дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, магнитно-резонансная спектроскопия и МРТ головного мозга).

Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Американской ревматологической ассоциации [14]: наличие четырех критериев из одиннадцати соответствовали диагнозу СКВ. Диагноз антифосфолипидного синдрома (АФС) устанавливали согласно международным диагностическим критериям [13].

Важным этапом в исследовании было выявление факторов риска ЦВП у больных СКВ женщин.

Статистическую обработку материала осуществляли общепринятыми методами с использованием пакета BIOSTAT, Statistica 6.1. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Оценку статистической значимости различий проводили с помощью критериев Стьюдента и Манна—Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез — p=0,05. С помощью программы Statistica 6.1 проводили дискриминантный анализ, определяли прогностическую ценность факторов риска у больных СКВ женщин и выводили линейные дискриминантные уравнения для прогнозирования развития ДЭ у больных СКВ женщин без клинических проявлений ЦВП.

Результаты и обсуждение

Предрасполагающие факторы развития СКВ удалось выявить у 83 (58,0%) женщин, у 60 (42,0%) — предполагаемых (провоцирующих) факторов развития СКВ выявлено не было. Основными предрасполагающими факторами оказались стрессовые ситуации (28,9%), вирусная инфекция (30,1%), беременность и/или роды (18,1%), инсоляция (18,1%) и сочетание этих факторов (4,8%).

Основной синдром дебюта заболевания удалось уточнить у 89 (62,2%) пациенток. Наиболее часто встречались кожный (32,9%) и суставной (51,7%) синдромы или их сочетание (33,3%). Кроме того, были представлены дебюты: акушерский (13%), сосудистый (3,4%), нефролюпус (5,6%), эпилепсия (7,4%), ОНМК (3,7%) и др.

Для пациенток с СКВ характерен полиморфизм клинических проявлений, все многообразие которых можно объединить в несколько ведущих синдромов **(табл. 1)**.

Патология нервной системы была выявлена у 110 (76,9%) женщин. При анализе ее структуры было показано преобладание цефалгического (69,2%), астеновегетативного (46,9%), вестибулоатактического (46,2%) синдромов и когнитивных нарушений (32,2%). Кроме того, встречались мигрень (29,4%), эпилепсия (10,5%), полинейропатия (18,9%), синдром паркинсонизма (8,4%).

Таблица 1. **Клиническая характеристика больных СКВ женщин**

Синдром	*n*	%
Кожный		
бабочка	92	64,3
фотосенсибилизация	44	30,8
алопеция	42	29,4
поражение слизистых	32	22,4
узловатая эритема	14	9,8
трофические расстройства, язвы	21	14,7
сетчатое ливедо	21	14,7
Суставной		
полиартрит	73	51
полиартралгии	101	70,6
Мышечный	20	14,1
Сосудистый		
синдром Рейно	62	43,3
капилляриты	34	23,8
антифосфолипидный синдром	23	16,1
тромбофлебиты	8	5,6
Поражение сердца		
эндокардит	14	9,8
миокардит	12	8,4
перикардит	22	15,4
Поражение ретикулоэндотелиальной системы		
лимфаденопатия	19	13,3
Поражение почек	82	57,3
Поражения желудочно-кишечного тракта	9	6,3
Поражения легких	14	9,8
Полисерозиты	20	14,1
Асептический некроз	5	3,5
Синдром Шегрена	6	4,2
Синдром Верльгофа	2	1,4
Акушерский анамнез	38	26,6
бесплодие	16	11,9
Гематологические проявления		
анемия	37	25,9
лейкопения	39	27,3
тромбоцитопения	25	17,5
Иммунологический синдром		
антиядерные антитела	31	21,7
антитела к нативной ДНК	9	6,3
антитела к фосфолипидам	50	35,1
антитела к ДНК	105	73,4
LE-клетки	102	71,3
волчаночный антикоагулянт	4	2,8

Среди 143 женщин с СКВ цереброваскулярная патология (острая и хроническая) была обнаружена у 69 (46,3%).

Частота острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у женщин с СКВ составила 21,7% (31 пациентка), из них в 48,4% (15) случаев наблюдались транзиторные ишемические атаки (ТИА), в 51,6% (16 пациенток) — ишемические инсульты (ИИ). ТИА в 73,3% случаев отмечались в вертебрально-базилярном бассейне (ВББ) и в 26,7% — в каротидном бассейне (КБ), ИИ встречались чаще в КБ (68,7%), реже в ВББ (31,3%). Структура ОНМК в зависимости от возраста представлена на **рис. 1**.

У 5 (3,5%) женщин, больных СКВ, за 3-летний период наблюдения развились повторные ОНМК: ТИА — у 3 пациенток, ИИ — у 2.

Хроническая ЦВП диагностирована у 67 (46,8%) женщин, из них начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения (НПНМК) были выявлены у 23 (34,3%) пациенток, ДЭ — у 44 (65,7%). Распределение ДЭ по стадиям оказалось следующим: больных с I стадией было 30 (68,2%), со II — 12 (27,3%), с III — 2 (4,5%). При анализе в зависимости от возраста было показано преобладание НПНМК (78,3%) у молодых пациенток, а у лиц среднего и пожилого возраста — дисциркуляторной энцефалопатии (63,6%). При этом энцефалопатия I стадии достоверно чаще встречалась у молодых больных (87,5%), а у старших возрастных групп нарастала доля ДЭ II и III стадий.

При анализе стандартных факторов риска развития ЦВП у больных СКВ женщин наиболее частым оказалась гиподинамия (76,9% больных), что подтверждает и исследование M. Petri и соавт. [17], по данным которого гиподинамия имелась у 70% пациенток. Это, как правило, связано с широко распространенным среди больных СКВ ощущением слабости и поражением суставов. Избыточная масса тела, по данным M. Urowitz и соавт. [18], является одним из трех «классических» факторов риска (гиподинамия, дислипидемия, избыточная масса тела), которые выявляются более чем у $^1/_2$ больных СКВ. В нашей работе она стала второй по частоте встречаемости и составила 72% (больных с I степенью ожирения — 68,9%, со II — 28,2% и с III — 2,9%). На третьем месте была дислипидемия, встречавшаяся у 66,4%. По данным других авторов, дислипидемия — весьма частое лабораторное нарушение, выявляемое при СКВ. Так, в работах F. Formiga и соавт. [15] те или иные нарушения липидного обмена выявлялись более чем у 50% пациенток с СКВ, а у сходных по полу и возрасту лиц без СКВ — только у 30%. АГ разной степени и стадии была выявлена у 28,1% пациенток (больных с I стадией АГ — 12,5%, со II — 20%, с III — 67,5%). Курение отмечено у 18,9%. АФС был выявлен у 16,1%, а тромбозы различных локализаций — у 12,6% больных. Заболевания сердца были диагностированы у 10,5% больных, из них мерцательная аритмия — у 3 (26,7%). Частота поражений брахиоцефальных артерий (БЦА) по данным разных исследователей различна. Так, по данным S. Jimenes и соавт. [16], поражения БЦА отсутствовали в

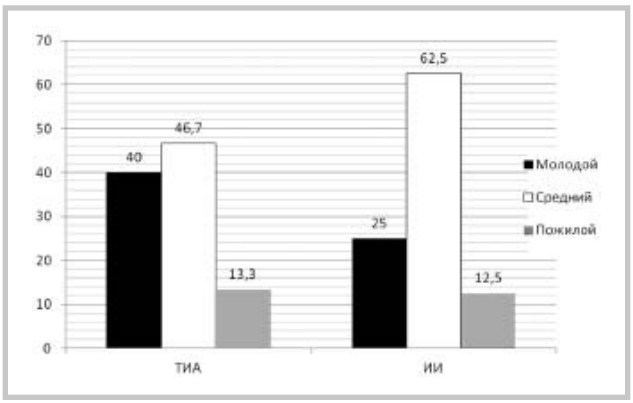

Рис. 1. **Структура ОНМК (ТИА и ИИ) в зависимости от возраста (в %).**

группе контроля и у больных СКВ моложе 35 лет, в возрасте 35—45 лет выявлялись у 33,3% больных против 5% в группе контроля, старше 45 лет — у 48 и 33,3% соответственно. По нашим данным, патология БЦА встречалась у 35,1% больных СКВ женщин, из них стенозирующие поражения — у 1,9%. Сахарный диабет встречался у 2,1% пациенток.

Изучая некоторые специфические факторы риска у больных СКВ женщин, имеющих ЦВП (тяжесть течения, активность и длительность СКВ), найдены следующие закономерности. При хроническом течении СКВ частота ТИА и ИИ значительно выше (73,3 и 62,5% соответственно), чем при остром и подостром течениях заболевания. Достоверно чаще ОНМК встречаются у больных со II степенью активности заболевания (ТИА в 60%, ИИ в 56,2% случаев). Частота ОНМК (ТИА и ИИ) нарастает прямо пропорционально длительности заболевания **(рис. 2)**. Таким образом, дальнейшее изучение факторов риска у больных СКВ, имеющих ЦВП, позволит более надежно разрабатывать систему лечебно-профилактических мероприятий.

Важным этапом нашего исследования стала разработка оригинального способа прогнозирования течения ДЭ у больных системной красной волчанкой женщин, не имеющих клинических проявлений ЦВП. Использование данного способа имеет важное практическое значение, позволяя не только прогнозировать ДЭ, но и планировать тактику ведения больных СКВ.

Способ прогнозирования ДЭ у больных СКВ женщин, не имеющих клинических проявлений ЦВП, включает клиническое обследование больных и отличается от существующих тем, что дополнительно определяются факторы риска и рассчитываются прогностические коэффициенты F_1 и F_2 по формулам, выведенным на основании дискриминантного анализа факторов риска, а также клинических и параклинических характеристик больных СКВ. При значении прогностических коэффициентов $F_1 \geqslant F_2$ прогнозируют развитие ДЭ в течение 5 ближайших лет.

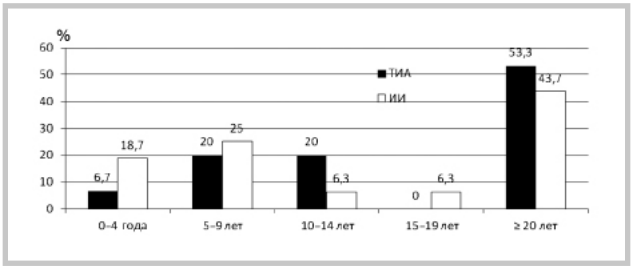

Рис. 2. **Частота ОНМК (ТИА и ИИ) в зависимости от длительности заболевания.**

После проведения дискриминантного анализа был предложен следующий набор ФР для прогнозирования развития ДЭ у больных СКВ женщин без ЦВП **(табл. 2)**.

Дискриминантные уравнения для прогнозирования развития ДЭ у женщин, больных СКВ:

$$F_1 = -16{,}58 - 24{,}916 \cdot a_1 - 0{,}841 \cdot a_2 - 36{,}076 \cdot a_3 - 43{,}319 \cdot a_4 - 52{,}517 \cdot a_5 - 37{,}387 \cdot a_6 - 47{,}129 \cdot a_7 - 38{,}274 \cdot a_8 - 41{,}324 \cdot a_9 - 5{,}160 \cdot a_{10};$$

$$F_2 = -8{,}00 - 2{,}228 \cdot a_1 + 0{,}870 \cdot a_2 - 22{,}206 \cdot a_3 - 21{,}177 \cdot a_4 - 37{,}799 \cdot a_5 - 27{,}251 \cdot a_6 - 35{,}965 \cdot a_7 - 26{,}644 \cdot a_8 - 29{,}765 \cdot a_9 - 7{,}329 \cdot a_{10},$$

где a_1, $_2 \ldots_{10}$ — градации ФР **(см. табл. 2)**.

Для решения задачи прогнозирования развития ДЭ у конкретной больной СКВ нужно определить величину градаций каждого ФР СКВ, затем в дискриминантных уравнениях F_1 и F_2 суммировать константу дискриминантного уравнения и произведения величин градаций ФР СКВ на их дискриминантные коэффициенты. В результате получим две оценочные функции: F_1 и F_2 соответственно для больных СКВ без ЦВП и ДЭ. Прогностическое значение принимается по функции с большим значением. Если $F_1 > F_2$, то больной СКВ угрожает развитие ДЭ, при $F_1 < F_2$ больная не попадает в группу риска.

Степень риска развития ДЭ оценивается с помощью прогностического индекса (ПИ), рассчитываемого по формуле:

$$ПИ = \frac{1}{1 + e^{-(F_2 - F_1)}},$$

где e — основание натурального логарифма (2,72), а $F_1 > F_2$.

Из приведенной формулы следует, что $0{,}5 < ПИ < 1{,}0$. Если ПИ находится в интервале 0,5—0,64, то степень риска развития ДЭ определяется как низкая, при ПИ в интервале 0,65—0,84 — средняя, в интервале 0,85—1,0 — высокая.

Таблица 2. **Набор факторов риска для прогнозирования развития ДЭ у женщин, больных СКВ без ЦВП**

Фактор риска	Градации	Буквенные обозначения, используемые в линейных дискриминантных уравнениях
Дислипидемия	0 — нет, 1 — есть	a_1
Возраст	1 — до 45 лет	a_2
	2 — 45—59 лет	
	3 — 60—74 года	
Поражения брахиоцефальных артерий	0 — нет, 1 — есть	a_3
Гипокинезия	То же	a_4
Психоэмоциональное напряжение	» »	a_5
Вертеброгенная патология шейного отдела позвоночника	» »	a_6
Гематологический синдром: анемия	» »	a_7
Нефролюпус	» »	a_8
Акушерский анамнез	» »	a_9
Избыточная масса тела по индексу Кетле (вес в кг/рост в м^2) > 29	» »	a_{10}

Таблица 3. **Частота проведения диагностических и профилактических мероприятий у женщин с СКВ без ЦВП**

Мероприятия	Высокая и средняя степень активности	Низкая степень риска и его отсутствие
Динамические консультации невролога и ревматолога	3 раза в год	1—2 раза в год
Исследование липидного спектра крови и гемостаза	2 раза в год	То же
Дуплексное исследование брахиоцефальных артерий	2—3 раза в год	» »
Нейропсихологическое исследование	2 раза в год	» »
Курсы лечения вазоактивными и антиагрегантными препаратами продолжительностью 2—3 мес	2—3 раза в год	» »
Проведение школ по диетотерапии, школ для больных СКВ с целью разбора мероприятий для профилактики обострений	2 раза в год	2 раза в год
Коррекция наиболее значимых и управляемых факторов риска	Постоянно	Постоянно

Оценку эффективности предлагаемого способа прогнозирования проводили в контрольных выборках больных СКВ женщин, страдающих ДЭ. Дисциркуляторная энцефалопатия была правильно предсказана у 63 из 67 больных, т.е. точность прогнозирования развития ДЭ составила 85,8%.

Предлагаемая тактика проведения диагностических и профилактических мероприятий у больных СКВ женщин без клинических проявлений ЦВП определяется в зависимости от степени риска развития у них ДЭ **(табл. 3)**.

Таким образом, практически у половины (46,3%) больных СКВ женщин имела место ЦВП. Хроническая ЦВП была выявлена в 46,8% случаев, острая — в 21,7% случаев. Острая ЦВП представлена ТИА в 48,4% случаев и ИИ в 51,6%. В структуре ХЦВП преобладает (68,2%) дисциркуляторная энцефалопатия I стадии. Важными факторами риска развития ЦВП оказались не только традиционные, но и специфические, характерные только для больных СКВ, что необходимо учитывать при прогнозировании развития ЦВП и определении тактики ведения таких больных. Внедрение оригинальных систем прогнозирования позволит выделять среди пациентов с СКВ лиц, которым в ближайшие 5 лет угрожает развитие сосудистого заболевания головного мозга, и выбирать для них оптимальные индивидуальные комплексы профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Беккер Г.Т.* Нейролюпус. Морфологические изменения в мозге. Журн неврол и психиат 1980; 12: 1770—1774.
2. Болезни нервной системы: Руководство для врачей. В 2 т. Под ред. Н.Н. Яхно. М: Медицина 2001.
3. *Иванова М.М.* ЦНС-люпус: проблемы и достижения (результаты 10-летнего клинико-инструментального исследования). Тер арх 2001; 5: 25—29.
4. *Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Кошелева Н.М., Решетняк Т.М.* Сосудистые головные боли и антитела к фосфолипидам. Патофизиология и фармакология боли (экспериментальные и клинические аспекты): Тезисы докладов I конференции Российской ассоциации по изучению боли, 19—21 октября 1993. М 1993; 84.
5. *Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Кошелева Н.М., Решетняк Т.М., Саложин К.В.* Антитела к фосфолипидам и ишемические нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте. Журн неврол и психиат 1997; 6: 59—65.
6. *Калашникова Л.А.* Неврология антифосфолипидного синдрома. М: Медицина 2003; 256.
7. *Камчатнов П.Р.* Хронические расстройства мозгового кровообращения — возможности метаболической терапии: Методическое пособие. М 2010; 39.
8. *Насонов Е.Л.* Антифосфолипидный синдром. М: Литтерра 2004; 440.
9. *Насонова В.А.* Системная красная волчанка. М: Медицина 1972; 230.
10. *Парфенов В.А.* Неврологические расстройства при соматических заболеваниях и беременности. Болезни нервной системы. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М: Медицина 2001; 2: 337—341.
11. *Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А., Шеховцова К.В., Айриян Н.Ю., Мешкова К.С.* Алгоритм первичной профилактики цереброваскулярных заболеваний: Методические рекомендации. М 2006; 18.
12. *Шпрах В.В., Михалевич И.М.* Прогнозирование развития дисциркуляторной энцефалопатии у больных с ишемической болезнью сердца и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей: Методические рекомендации. Иркутск 2003; 16.
13. *Alarcon-Segovia P., Peres-Vasquez M.E., Villa A.R. et al.* Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 1992; 21: 275.
14. *Clough J.P., Calabrese L.H., Valenzuela R. et al.* Weighted criteria for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. Arch Intern Med 1984; 144: 2: 281—285.
15. *Formiga F., Meco J.F., Pinto X., Jacob J., Moga I., Pujol R.* Lipid and lipoprotein levels in premenopausal systemic lupus erythematosus patients. Lupus 2001; 10: 5: 359—363.
16. *Jimenes S., Garcia-Criado M.A., Tassies D.* Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. Rheumatology 2005; 44: 6: 756—761.
17. *Petri M., Spence D., Bone L.R., Hochberg M.C.* Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. Medicine (Baltimore) 1992; 71: 5: 291—302.
18. *Urowitz M., Gladman D., Bruce I.* Atherosclerosis and Systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 2000; 2: 19—23.