

УДК: 616.72-002.77+616.09-02+ 576.31

Системная красная волчанка и поражения сердечно-сосудистой системы: изменение акцентов

А.В. Петров

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского. Кафедра внутренней медицины №2, Симферополь***Ключевые слова:** системная красная волчанка, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия.

Системная красная волчанка (СКВ) является системным аутоиммунным заболеванием с чрезвычайно широким спектром клинических проявлений [1]. Несмотря на относительно низкие показатели распространенности СКВ, оцениваемые в разных странах Европы в пределах от 25 до 39 случаев на 100 тысяч населения, это заболевание имеет огромное социальное значение в связи с тяжелым и часто непредсказуемым характером течения, преимущественным поражением лиц молодого возраста, а также высокими цифрами смертности [2].

В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в лечении СКВ, обусловленный успешным внедрением в лечебную практику высоких дозировок глюкокортикоидов (ГК), в том числе пульс-терапии метилпреднизолоном, современных режимов применения цитостатиков, гемодиализа и трансплантации почки. Если в 50-60-ых годах прошлого столетия 5-летняя выживаемость больных от времени появления первых симптомов заболевания не превышала 50%-ный порог, то согласно данным недавно проведенных анализов регистров больных СКВ многих европейских стран более 93% больных остаются жить в течение первых 5 лет от начала заболевания, а 85% больных переживают 10-летний срок [3]. Также существенно изменилась структура причин смертности больных. В середине прошлого века среди причин смерти в первые годы болезни преобладали (более 80%) плохо контролируемые состояния, связанные с высокой активностью аутоиммунного воспалительного процесса, такие как сдавливающий экссудативный перикардит, эндокардит Либмана-Сакса,

пневмонит, миокардит, энцефалит, цитопенический синдром, быстро прогрессирующий люпус-нефрит, васкулит, а по мере увеличения длительности заболевания течения - хроническая почечная недостаточность [4]. В последние десятилетия удельный вес активных кардио-пульмональных, гематологических, ренальных и неврологических проявлений СКВ снизился, практически сравнявшись с с другими причинами смерти, а именно, инфекциями и тромбозами. На таблице представлены результаты 10-летнего проспективного наблюдения на протяжении 1990-2000 годов за 1000 больными СКВ в рамках мультинационального исследовательского проекта «Euro-Lupus Cohort» [3].

Большие изменения после внедрения современных методов лечения произошли также и в характере клинической симптоматики различных органов проявления СКВ, в частности сердечно-сосудистой системы. Безусловно, в дебюте патологического процесса немаловажное значение в клинике СКВ имеют воспалительные поражения сердца, среди которых наиболее типичным является поражение перикарда. Частота развития экссудативного перикардита у больных СКВ по данным исследования «Euro-Lupus Cohort» составляет 36%, при этом в большинстве случаев наблюдаются субклинические формы, выявляемые только при ультразвуковом исследовании сердца. Реже встречаются клинически манифестные формы с признаками тампонады сердца: одышкой, набуханием шейных вен, увеличением печени, периферическими отеками и асцитом, сопровождающиеся изменениями сегмента ST и зубца T при ЭКГ. Хотя умеренная одышка, тахикардия отмечаются у многих больных СКВ,

истинное поражение миокарда при СКВ обычно отмечается нечасто. Обычно увеличение длительности интервалов PQ и QT, возникновение желудочковых тахикардий, снижение фракции выброса и возникновение признаков сердечной декомпенсации наблюдаются не более, чем в 10% случаев. Еще реже регистрируются инфаркты миокарда и стенокардия вследствие воспаления коронарных артерий и гиперпродукции антифосфолипидных антител [5]. Систолические шумы в сердце выслушиваются у около 30% больных. Однако, часто они отражают гипердинамический тип кровообращения, ассоциированный с повышением температуры тела, или связаны с анемическим синдромом, присутствующим у большинства больных СКВ. В то же время диастолические шумы при аускультации сердца больных СКВ выслушиваются очень редко. Поражение клапанного аппарата сердца, обусловленные эндокардитом Либмана-Сакса, рассматриваются в качестве характерных признаков СКВ. В самом деле, мелкие вегетации, как правило, длиной от 1 до 4 см, сопровождающиеся отложением фибрина, тромбоцитарными агрегатами и дегенеративными изменениями ткани митрального, реже аортального и трикуспидального клапанов, являются частыми гистологическими находками и наблюдаются почти в 50% случаев аутопсий [6]. Клинические проявления клапанной недостаточности у больных СКВ наблюдаются не так часто и не характеризуются такой драматичностью исходов, как при инфекционном эндокардите. Поражение клапанного аппарата сердца может быть также частью клинической симптоматики антифосфолипидного синдрома, часто ассоциированного с СКВ, при которой

Причина смерти	1990-2000 (n=68) n (%)	1990-1995 (n=45) n (%)	1995-2000 (n=23) n (%)
Активные проявления СКВ	18 (26,5)	13 (28,9)	5 (21,7)
Мультисистемные	5 (7,4)	4 (8,9)	1 (4,3)
Почечные	6 (8,8)	4 (8,9)	2 (8,7)
Кардиопульмональные	3 (4,4)	3 (6,7)	0 (0)
Гематологические	1 (1,5)	1 (2,2)	0 (0)
Неврологические	3 (4,4)	1 (2,2)	0 (8,7)
Инфекции	17 (25)	13 (28,9)	4 (17,4)
Бактериальный сепсис	15 (22,1)	11 (24,4)	4 (17,4)
Легочные	6 (8,8)	4 (8,9)	2 (8,7)
Абдоминальные	5 (7,4)	4 (8,9)	1 (4,3)
Мочевой системы	4 (5,9)	3 (6,7)	1 (4,3)
Грибковые	1 (1,5)	1 (2,2)	0 (0)
Вирусные	1 (1,5)	1 (2,2)	0 (0)
Тромбозы	18 (26,5)	12 (26,7)	6 (26,1)
Церебральные	8 (11,8)	5 (11,1)	3 (13)
Пульмональные	4 (5,9)	3 (6,7)	1 (4,3)
Коронарные	5 (7,4)	3 (6,7)	2 (8,7)
Другие локализации	1 (1,5)	1 (2,2)	0 (0)
Злокачественные опухоли	4 (5,9)	3 (6,7)	1 (4,3)
Молочная железа	1 (1,5)	1 (2,2)	0 (0)
Легкие	2 (2,9)	1 (2,2)	0 (0)
Лимфомы	1 (1,5)	1 (2,2)	0 (0)
Желудочно-кишечные кровотечения	2 (2,9)	2 (4,4)	0 (0)
Акушерские причины	1 (1,5)	1 (2,2)	0 (0)
Суициды	1 (1,5)	1 (2,2)	0 (0)
Хирургические операции	1 (1,5)	1 (2,2)	0 (0)
Несчастные случаи	1 (1,5)	0 (0)	1 (4,3)
Неизвестные	14 (20,6)	7 (15,6)	7 (30,4)

частота обнаружения антикардиолипидных антител достигает 28%, а волчаночного антикоагулянта – 15%. Наиболее значимыми клиническими проявлениями антифосфолипидного синдрома являются артериальные и венозные тромбозы, среди которых у больных СКВ описаны тромбозы руга легочной артерии, коронарных артерий, артерий головного мозга, почек, селезенки и мезентериальных сосудов. Антифосфолипидный синдром также может проявляться сетчатым ливедо, тромбоцитопенией, эпилепсией, мигренью, развитием легочной гипертензии, поражением клапанного аппарата сердца, артериальной гипертензией, а также невынашиванием беременности (спонтанные аборт в сроке более 12 недель) в анамнезе [7,8], которые могут рассматриваться в качестве клинических предикторов возможных тромбозов и являются показаниями для направления пациента для определения антифосфолипидных антител и углубленного исследования сосудистого русла с включением магнитно – резонансной томографии головного мозга, доплерографии почечных, абдоминальных, периферических сосудов, а при необходимости и ангиографии.

В лечении активных воспалительных процессов в сердце (перикардит, миокардит, эндокардит) наряду с симптоматической терапией давно с успехом применяются средние (0,3-0,5 мг/кг/сут) и высокие (0,6-2,0 мг/кг/сут) дозы ГК внутрь и пульс-терапия метилпреднизо-

лоном (500-1000 мг внутривенно капельно 1 раз в день на протяжении 3 последовательных дней). При рефрактерности к терапии ГК, особенно в случае перикардита, могут использоваться азатиоприн 50-100 мг в сутки внутрь, микофенолата мофетил 500-1000 мг в сутки внутрь или циклофосфамид 50-100 мг в сутки внутрь. Основой лечения пациентов СКВ с антифосфолипидным синдромом является применение прямых (в остром периоде тромбоза) и непрямых антикоагулянтов (для профилактики тромбозов) на фоне средних или низких (0,1-0,2 мг/кг/сут) доз пероральных ГК. У больных с единичным эпизодом венозного тромбоза международное нормализованное отношение должно поддерживаться на уровне 2-3, а в случаях рецидивов венозного и (или) артериального тромбоза – на уровне 3-4. Имеются данные о способности аминохинолоновых производных снижать титры антифосфолипидных антител [9,10]. При катастрофическом антифосфолипидном синдроме, сопровождающимся частыми артериальными и венозными тромбозами показано применение высоких доз пероральных и пульс-терапии ГК, циклофосфамида, а также эфферентных методов терапии [11].

В последние годы среди кардиоваскулярных проявлений СКВ большую актуальность приобрела проблема ускоренного развития атеросклеротического процесса. В 1976 году Urowits впервые отметил у больных СКВ наблюдается

два временных пика смертности: в раннем периоде болезни, обусловленный активностью заболевания, ассоциированный с антифосфолипидным синдромом тромбозами и инфекционными осложнениями иммуносупрессивной терапии, и второй пик у больных с длительностью болезни более 5 лет, связанный с осложнениями атеросклеротического процесса [12]. Согласно проведенных исследований распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у больных СКВ, несмотря на относительно молодой средний возраст больных (30-45 лет) и превалирование женщин среди больных, составляет 6%-10%, а ежегодная заболеваемость – 1,5%. Кардиоваскулярный риск в Питтсбургской когорте больных СКВ был в 5-6 раз выше по сравнению с пациентами, участвовавшими в известном Фрамингеймском исследовании. У женщин в возрасте 35-44 лет, страдающих СКВ, частота развития кардиоваскулярных событий (КВС) превышает аналогичный показатель в контрольной группе в 50 раз [13]. В исследовании шведских ревматологов, проследивших 86 взрослых пациентов с СКВ на протяжении 6 лет, было установлено 9-кратное повышение частоты ИМ по сравнению с общей популяцией [14].

В основе повышения кардиоваскулярного риска при СКВ, как и при других ревматических заболеваниях (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, псориазический артрит) лежит ускоренное развитие атероскле-

ротического процесса. Многие исследования, изучающие маркеры преclinical атеросклероза периферических артерий при ревматических заболеваниях, демонстрируют более выраженную распространенность и выраженность таких предикторов будущих сердечно-сосудистых катастроф, как утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий, эндотелиальная дисфункция (ЭД), снижение эластичности артериальной стенки, наличие атеросклеротических бляшек (АБ) в периферических артериях и кальцификатов в коронарных артериях [15]. При СКВ также обнаруживаются: утолщение КИМ, что особенно было выражено у пациентов с последующим развитием ИМ, стенокардии и цереброваскулярных осложнений [16,17]. В одном из исследований коронарные кальцификаты были обнаружены у 20 из 65 обследованных больных СКВ по сравнению с 6 случаями у 69 обследованных субъектов контрольной группы [18], а в другом - у 29,6% из 152 больных СКВ и только у 16,2% из 142 человек контрольной группы [19]. Эти данные сочетаются с фактом увеличения частоты обнаружения АБ в сонных артериях с помощью сонографии: они были обнаружены 37,1% из 197 больных СКВ против 15,2% среди 197 субъектов контрольной группы, сопоставимых по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям [20]. В ряде исследований были получены данные о значительной выраженности ЭД у больных СКВ, определявшейся по степени постишемической вазодилатации плечевой артерии, и снижении эластичности артериальной стенки при проведении компьютерной пульсовой тонометрии [21].

Одним из возможных объяснений ускоренного течения атеросклероза и связанных с ним заболеваний у больных СКВ представляется увеличение выраженности и частоты экспрессии известных «классических» факторов сердечно-сосудистого риска. В самом деле, учитывая частое вовлечение в патологический процесс почек, сниженную физическую активность, применение ГК и нестероидных противовоспалительных препаратов, а также более раннее наступление менопаузы у больных СКВ вполне резонно ожидать увеличенной экспрессии артериальной гипертензии (АГ), нарушений липидного спектра и сахарного диабета (СД).

В какой-то степени подтверждением этого предположения являются результаты исследования канадских ученых, в котором участвовали 250 случайно последовательно наблюдаемых больных СКВ и 250 лиц контрольной группы, продемонстрировавшие значительное повышение частоты у больных СКВ АГ и СД среди пациентов со сниженным уровнем физической активности, больных с повышенным уровнем холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ) и гомоцистеина [22]. В то же время, как это ни странно, в этом исследовании

показатель сердечно-сосудистого риска, рассчитанный по Фрамингемской шкале оценки 10-летнего риска ИМ, достоверно не отличался между группами больных СКВ и контроля. В другом проспективном исследовании с участием 134 больных СКВ повышение уровня холестерина выше 5,2 ммоль/л ассоциировалось со значительным повышением числа ИМ и внезапной коронарной смерти. Нежелательные КВС случались у 28% больных СКВ с повышенным уровнем холестерина и только у 3% пациентов, имевших нормальные показатели липидограммы [23]. В то же время многие ревматологи, сходясь во мнении, что, ссылаясь только на изменения классических факторов сердечно-сосудистого риска нельзя полностью объяснить высокую распространенность атеросклеротической болезни у больных СКВ [24,25]. В исследовании, основанном на анализе объединенной научно-практической базы данных британских врачей общей практики, включавшей 8688 пациентов с передним ИМ, из которых 41 пациент имел также диагноз СКВ, было установлено, что больные СКВ имеют в 2,67 раза больший риск развития ИМ даже после устранения традиционных факторов сердечно-сосудистого риска [26,27].

Другим направлением в понимании повышения сердечно-сосудистого риска при ревматических заболеваниях является изучение влияния избытка системных провоспалительных стимулов на процесс формирования АБ. В последние десятилетия взгляды на атеросклеротическую болезнь претерпели значительные изменения, сейчас ее патогенез не представляется как простое следствие аккумуляции липидов в стенках артериях, а напротив, рассматривается как сложный процесс, в который вовлечены многие метаболические, микроструктурные, воспалительные и даже иммунные изменения. Первичным звеном в цепи патологических изменений при атеросклеротической болезни в настоящее время считается ЭД, индуцируемая различными факторами риска, такими как курение, АГ, СД, воздействие на сосудистую стенку ЛПНП и ЛПНОП. Повышается проницаемость эндотелия для липоротейдов, эндотелиальные клетки теряют антикоагулянтные свойства. На этом этапе повышенные титры ФНО α и интерлейкина-1 (ИЛ-1) способствуют связыванию и аккумуляции ЛПНП в сосудистой стенке. На эндотелиальных клетках в условиях повышенного фона провоспалительных цитокинов происходит гиперэкспрессия молекул адгезии, хемокинов, в большей степени привлекающих в сосудистую стенку Т-лимфоциты и макрофаги, и гиперпродукция фактора Хагемана. Инфильтрация сосудистой стенки Т-лимфоцитами и макрофагами приводит к еще более выраженной продукции провоспалительных цитокинов, ускорению фагоцитоза макрофагами липидных частиц. При этом повышенное количество

при СКВ клеточных элементов в АБ способствует ее нестабильности, а наблюдающаяся активация системы комплемента способствует быстрому расплавлению фиброзной покрышки и формированию мелких эндотелиальных эрозий, которые являются источником последующих тромботических наложений [27,28]. В условиях высокой степени активности системного воспалительного процесса при СКВ у больных атеросклеротической болезнью чаще наблюдается нестабильность атеросклеротической бляшки, большая распространенность атеросклеротического процесса, поражающего не только крупные артерии, но и артерии среднего звена, мультисосудистый тип атеросклероза, затрудняющий развитие коллатералей, что и приводит к повышению частоты ИМ и других тромботических событий и худшей выживаемости больных после перенесенного ИМ [28]. При СКВ важную роль в повышении риска нежелательных КВС и ускорении атеросклероза также играют антифосфолипидные антитела, которые провоцируют развитие Т-клеточно-опосредованного воспаления сосудистой стенки с последующей активацией фактора Хагемана и агрегацией тромбоцитов, приводят к повышению захвата окисленных ЛПНП макрофагами и являются важнейшим фактором нестабильности АБ и тромботических осложнений [29-31].

На темпы прогрессирования атеросклеротической болезни у больных СКВ также оказывают влияние и лекарственные препараты. С одной стороны, применение ГК, цитостатиков, микрофенолата мофетила и анти-В-лимфоцитарных препаратов позволяет снизить активность системного воспалительного процесса и ослабить его влияние на прогрессирование атеросклеротической болезни, а с другой стороны, ГК, особенно их высокие дозы могут приводить к гиперэкспрессии традиционных факторов риска атеросклероза, таких как гиперлипидемия, АГ, повышение массы тела, индукция СД. С целью ослабления негативного воздействия ГК на сердечно-сосудистую систему важно при достижении их противовоспалительного эффекта стремиться к установлению наименьшей эффективной поддерживающей дозы.

Современные рекомендации по лечению СКВ обязательно включают мероприятия по воздействию на факторы риска атеросклеротического процесса. Так, у больных СКВ как минимум 1 раз в год необходимо контролировать липидный статус, при этом ключевым показателем считается уровень ЛПНП [32]. Приемлемым уровнем ЛПНП для больных СКВ является ниже 2,6 ммоль/л. При уровне 2,6-3,4 ммоль/л больным рекомендуются немедикаментозные мероприятия: диета, в которой рафинированный жир должен составлять не более 7% от общего суточного калоража, а общий жир – не более 25-35%, уменьшение веса и умеренная

физическая активность. Повторные измерения ЛПНП у этой категории больных СКВ необходимо проводить каждые 3-6 месяцев. При неэффективности этих немедикаментозных воздействий и уровне ЛПНП выше 3,4 ммоль/л рекомендуется начинать терапию статинами. При этом следует отметить, что позитивный эффект статинов при СКВ заключается не только в гиполипидемическом, но и в их противовоспалительных свойствах. Известно, что применение статинов приводит к 15-20%-ному снижению С-реактивного белка, торможению процесса адгезии и миграции моноцитов в сосудистую стенку, ингибции пролиферации гладкомышечных клеток и активности металлопротеиназ [34]. Эти холестерин-независимые эффекты статинов сопровождаются также некоторым снижением активности СКВ и частоты тромботических осложнений при антифосфолипидном синдроме [35]. По мнению многих ревматологов оптимальный уровень систолического артериального давления у больных СКВ является менее 130 мм.рт.ст, а диастолического – 80 мм.рт.ст. При выборе антигипертензивных препаратов следует учитывать также то, что бета-адреноблокаторы могут усиливать проявления синдрома Рейно. Учитывая то, что распространенность СД при СКВ составляет 5-7%, все больные с диагнозом должны тщательно мониторироваться в отношении уровня глюкозы. При сопутствующем СД целевым уровнем тощаковой гликемии считаются значения менее 7 ммоль/л, а случайно измеренной в течение дня – ниже 11 ммоль/л. Также усилия врачей, наблюдающих больных СКВ, должны быть сосредоточены на отказе от курения и снижении массы тела пациентов.

Для уточнения состояния периферических артерий всем больным с длительностью СКВ более 5 лет целесообразно проведение ультразвукового сканирования сонных артерий с измерением толщины слоя интима-медиа и при выявлении признаков субклинического каротидного атеросклероза показано применение антиагрегантной терапии, если пациент уже не получает варфарин или другие антикоагулянты в связи с антифосфолипидным синдромом. В настоящее время получены данные о благоприятном влиянии аминоксинолоновых производных на риск развития атеросклеротической болезни при СКВ, которые основаны на способности гидроксисилоксина и хлодохина снижать уровень ЛПНП и повышать уровень ЛПВП, снижать прокоагуляционные свойства сыворотки крови больных СКВ и продукцию антифосфолипидных антител [9,10,35].

Таким образом, под влиянием возросшего потенциала иммуносупрессивной терапии за последние десятилетия произошли значительные изменения прогноза и характера течения СКВ. Эти изменения существенным образом затронули структуру патологических про-

цессов сердечно-сосудистой системы, сместив акценты внимания врачей с активных воспалительных процессов в сердце в сторону тромботических осложнений антифосфолипидного синдрома и нежелательных кардиоваскулярных событий, связанных с быстрым прогрессированием атеросклеротического процесса. С другой стороны, изучение особенностей патогенеза и клинического течения атеросклеротической болезни в условиях такого агрессивного аутоиммунного процесса, как СКВ, является чрезвычайно интересным в плане развития иммуновоспалительной теории атеросклероза и поиска принципиально новых направлений в лечении атеросклеротической болезни.

Литература

1. Tan EM, Cohen AS, Fries J, et al. The 1982 revised criteria for classification of SLE. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1272.
2. Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 675-680.
3. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. A multicenter prospective study of 1000 patients. *Medicina (Baltimore)* 1999; 78: 167-175.
4. Fessel WJ. Systemic lupus erythematosus in the community: incidence, prevalence, outcome and first symptoms; the high prevalence in black women. *Arch Intern Med* 1974; 134: 1027-1035.
5. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunological patterns of disease in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 113-124.
6. Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 601-617.
7. S Krnic-Barrie, OC CR, SW Looney, SS Pierangeli and EN Harris. 1997. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med*; 157: 2101-2108
8. T Godfrey and D D'Cruz. Antiphospholipid syndrome: general features. In: MA Khamashta, ed. *Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome*. London: Springer-Verlag, 2000: 8-19.
9. Espinola RG, Pierangeli SS, Gharavi AE, Harris EN. Hydroxycycloquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost.* 2002; 3: 518-522
10. Toubi E, Kessel A, Rosner I, Rozenbaum M, Lorber M, Paran D, Sabo E, Golan TD. Quinacrine added to ongoing therapeutic regimens attenuates anticardiolipin antibody production in SLE. *Lupus* 2003; 12: 297-391
11. S Krnic-Barrie, OC CR, SW Looney, SS Pierangeli and EN Harris. 1997. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med*; 157: 2101-2108
12. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995; 22: 259-264.
13. Van Doornum S, Brand C, King B, Sundararajan V. Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Jul;54(7):2061-8.
14. Sodergren A, Stegmayr B, Lundberg V, Ohman ML, Wallberg-Jonsson S. Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:263-6.

15. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, Gabriel SE. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):402-11.
16. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, D'Agostino RB, Kuller LH. 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.
17. Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)* 1989;68: 141-150.
18. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22
19. Westerweel PE, Layten RK, Koomans HA, Derksen RH, Verhaar MC. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56: 1384-1396.
20. Svenungsson E, Jensen-Ustad K, Heimburger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U, Witzgum JL, Frostegard J. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation.* 2001;104:1887-93.
21. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, Linton MF, Raggi P, Stein CM. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349:2407-15.
22. Von Feldt JM, Scalzi LV, Cucchiara AJ, Morthala S, Kealey C, Flage SD, Genin A, Van Dyke AL, Nackos E, Chander A, Gebrie E, Cron RO, Whitehead AS. Homocysteine levels and disease duration independently correlate with coronary artery calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2220-7.
23. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lookshin MD, Sammaritano L, Simanton R, Crow MK, Schwartz JE, Paget SA, Devereux RB, Salmon JE. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349:2399-406.
24. Westerweel PE, Layten RK, Koomans HA, Derksen RH, Verhaar MC. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56: 1384-1396.
25. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3159-67.
26. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Hallett DC. Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1999;26:2137-2143.
27. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, Cote R, Grover SA, Fortin PR, Clarke AE, Senecal JL. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2331.
28. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, Jick H, Meier CR. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2004;93: 198-200.
29. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2:99-106.
30. George J, Harats D, Gilburd B, Afek A, Levy Y, Schneiderman J, Barsback I, Kopolovic J, Shoenfeld Y. Immunolocalization of beta2-glycoprotein I (apolipoprotein H) to human atherosclerotic plaques: potential implications for lesion progression. *Circulation.* 1999;99:2227-30
31. Petri M. The lupus anticoagulant is a risk factor for myocardial infarction (but not atherosclerosis): Hopkins lupus cohort. *Thromb Res.* 2004;114:593-5.
32. Isley WL. Low-density Lipoprotein Cholesterol Lowering in the Prevention of CHD: How Low Should We Go? *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2006;8:289-97.

33. Soubrier M, Roux C. Statins in rheumatology. *Joint Bone Spine*. 2006;73:159-68
34. Ferrara DE, Liu X, Espinola RG, Meroni PL, Abukhalaf I, Harris EN, Pierangeli SS. Inhibition of the thrombogenic and inflammatory properties of antiphospholipid antibodies by fluvastatin in an in vivo animal model. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3272-9.
35. Borba EF, Bonfa E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol*. 2001;28:780-5.
36. Jacobsson LT, Turesson C, Nilsson JA, Petersson IF, Lindquist E, Saxne T, Geborek P. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:670-5.
37. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, Geborek P. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213-8.
38. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Silman AJ, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007;56:2905-12.
39. Isley WL. Low-density Lipoprotein Cholesterol Lowering in the Prevention of CHD: How Low Should We Go? *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2006;8:289-97.

Системний червоний вовчак і ураження серцево-судинної системи: зміна акцентів

A.B. Петров

У статті проаналізовані літературні дані досліджень епідеміології, клінічних особливостей та патогенетичних механізмів уражень серцево-судинної системи у хворих на системний червоний вовчак. Обґрунтовані рекомендації по лікуванню та попередженню активних запальних процесів серця, тромботичних явищ та ускладнень, що пов'язані із прискоренням атеросклеротичної хвороби.

Ключові слова: системний червоний вовчак, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, дисліпідемія.

Systemic lupus erithematosus and involvement of cardiovascular system: changes of accents.

A.V. Petrov

In article the literature data of investigations devoted to epidemiology, clinical features and pathogenetic mechanisms of cardiovascular system damage in patients with systemic lupus erithematosus were analyzed. The recommendation of treatment and prevention of active heart inflammatory processes, thrombotic events and complications associated with acceleration of atherosclerotic disease were provided.

Key words: systemic lupus erithematosus, atherosclerosis, coronary heart disease and dislipidaemia.