

Сердечно-сосудистые осложнения при системной красной волчанке: механизмы ускоренного развития атеросклероза, диагностика, возможности коррекции

Аршинов А.В., Левшин Н.Ю., Маслова И.Г.

ГБОУ ВПО
«Ярославский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России,
Ярославль, Россия
150000 Ярославль,
ул. Революционная, 5

Yaroslavl State Medical
University, Ministry of
Health of Russia,
Yaroslavl, Russia
5, Revolyutsionnaya St.,
Yaroslavl 150000

Контакты: Андрей
Владимирович
Аршинов;
a_arshinov@mail.ru

Contact:
Andrei Arshinov;
a_arshinov@mail.ru

Поступила 31.03.15

Атеросклероз и его осложнения — главная причина поздней смертности среди пациентов с системной красной волчанкой (СКВ). СКВ и ишемическую болезнь сердца (ИБС) объединяют общие патофизиологические механизмы, связанные с системным и хроническим воспалением. В то же время традиционные факторы риска, например артериальная гипертензия, пожилой возраст, курение, гиперхолестеринемия, ожирение и мужской пол, не могут полностью объяснить механизм ускоренного развития атеросклероза у пациентов с СКВ. Наличие специфических факторов риска, таких как длительность течения, применение глюкокортикоидов, присутствие аутоантител к двуспиральной (нативной) ДНК и наличие антифосфолипидных антител, создают условия для ускорения развития атеросклероза в данной группе больных.

Имеющиеся факты указывают на то, что ревматолог может понизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), контролируя активность СКВ. Также должна проводиться коррекция традиционных факторов риска ССЗ, начиная с отказа от курения, контроля массы тела и артериального давления. Необходимо учитывать роль проводимой противовоспалительной терапии, в частности позитивное влияние таких препаратов, как противомалярийные средства и микофенолата мофетил, и прогностически неблагоприятный эффект длительного применения глюкокортикоидов. Дальнейшие исследования должны помочь разработать эффективные шкалы риска развития, конкретные терапевтические программы профилактики и лечения ССЗ у больных СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; атеросклероз; нетрадиционные сердечно-сосудистые факторы риска; лечение сердечно-сосудистых событий.

Для ссылки: Аршинов АВ, Левшин НЮ, Маслова ИГ. Сердечно-сосудистые осложнения при системной красной волчанке: механизмы ускоренного развития атеросклероза, диагностика, возможности коррекции. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):304-310.

CARDIOVASCULAR EVENTS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: MECHANISMS FOR THE ACCELERATED DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS, DIAGNOSIS, CORRECTION CAPABILITIES Arshinov A.V., Levshin N.Yu., Maslova I.G.

Atherosclerosis and its complications are the major cause of late mortality among patients with systemic lupus erythematosus (SLE). SLE and coronary heart disease share common pathophysiological mechanisms associated with systemic and chronic inflammation. At the same time, traditional risk factors, such as hypertension, elderly age, smoking, hypercholesterolemia, obesity, and male sex, cannot fully explain the mechanism for the accelerated development of atherosclerosis in patients with SLE. Specific risk factors, such as its duration, glucocorticoid use, anti-double-stranded (native) DNA autoantibodies and antiphospholipid antibodies, create conditions for the accelerated development of atherosclerosis in this group of patients.

The available facts indicate that a rheumatologist can reduce the risk of cardiovascular disease (CVD), by controlling the activity of SLE. Traditional CVD risk factors should be also modified with smoking cessation, weight loss, and blood pressure control. It is necessary to keep in mind the role of anti-inflammatory therapy, in particular the positive effect of drugs, such as anti-malarial drugs and mycophenolate mofetil, and the adverse prognostic effect of prolonged glucocorticoid use. Further studies should assist in elaborating effective risk scales and specific therapeutic programs for the prevention and treatment of CVD in patients with SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus; atherosclerosis, nontraditional cardiovascular risk factors; treatment of cardiovascular events.

For reference: Arshinov AV, Levshin NYu, Maslova IG. Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: Mechanisms for the accelerated development of atherosclerosis, diagnosis, correction capabilities. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(3):304-310 (In Russ.).
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-304-310>

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся продукцией широкого спектра патогенных аутоантител, мультиварибельными проявлениями, течением и прогнозом, развитием обострений и ремиссий [1–3].

Распространенность заболевания варьирует от 1,4 до 11 случаев на 100 тыс. население

[4]. Наряду с разнообразной клинической картиной в течении болезни можно выделить характерную «бимодальность». Так, в первые три года после постановки диагноза преимущественной причиной, определяющей тяжесть течения заболевания и смертность пациентов, являются поражение почек и инфекционные осложнения на фоне высокой активности заболевания. Однако причиной вто-

рого пика смертности, через 4–20 лет после постановки диагноза, преимущественно являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [5, 6]. Следует отметить, что, в то время как смертность от всех причин при СКВ за последние десятилетия значительно снизилась в связи с повышением эффективности терапии, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний сохраняется на высоком уровне и они остаются ведущей причиной гибели больных [7, 8]. При этом следует отметить высокую распространенность ССЗ у больных СКВ, значительно превышающую таковую в общей популяции [9–11].

В канадском исследовании Hopkins Lupus Cohort ишемическая болезнь сердца (ИБС) была зарегистрирована у 8% пациентов, с пиковым уровнем через 8 лет от постановки диагноза, и была причиной 30% летальных случаев в трехлетнем наблюдении [12]. В Hopkins Lupus Cohort общий риск ССЗ, связанных с СКВ, в 2,66 раза выше, чем в популяции, при одинаковой выраженности традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [13].

Риск развития ИБС особенно велик у женщин с СКВ, превышая популяционный в 5–9 раз [14, 15], а по данным S. Manzi и соавт. [16, 17] – в 50 раз. В Колумбии распространенность ССЗ среди больных СКВ составила 36,5%, а в Северной Америке – 6–10% [9, 14, 18]. Кроме того, в итальянском исследовании A. Doria и соавт. [19] субклинический атеросклероз зафиксирован у 10–40% пациентов с СКВ. А.Е. Ильина и соавт. [20] при обследовании 62 пациентов с СКВ обнаружили поражение сонных артерий в 58% случаев. Клинические проявления атеросклероза имели место у 42% больных, в том числе стенокардия диагностирована у 37% пациентов.

Фактически СКВ является независимым фактором риска ускоренного развития атеросклероза [14, 21, 22]. Однако его патогенез нуждается в дальнейшем изучении.

Роль аутоантител в ускоренном развитии атеросклероза при СКВ в настоящее время остается неясной [23]. Антифосфолипидные антитела (АФА) часто обнаруживаются у пациентов с СКВ и рассматривались как возможные предикторы атеросклероза, хотя исследования, проведенные для оценки их роли, показали неоднозначные результаты [24–27]. В то же время отмечается существенное увеличение субклинического маркера атеросклероза – толщины комплекса интима–медиа (КИМ) у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом (АФС) по сравнению с контрольной группой [25]. В развитии ССЗ могут участвовать антитела против апополипротеина А1, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [28] и белка теплового шока 60 [29]. В последнем сообщении, анализирующем материалы Хопкинсовской когорты, на основании анализа наблюдения 2000 пациентов с СКВ делается вывод о том, что волчаночный антикоагулянт является единственным АФА, ассоциированным с инфарктом миокарда (ИМ). Ни волчаночный антикоагулянт, ни антитела к кардиолипидам не ассоциируются с атеросклерозом [27, 30]. Некоторые исследования рассматривают АФА как стимулятор экспрессии тканевого фактора (ТФ) на поверхности мононуклеарных клеток периферической крови при СКВ, коррелирующий с риском развития атеросклероза периферических артерий [31]. Учитывая роль ТФ в атерогенезе [32], так же как в АФА-индуцированном тромбозе [33], авторы предполагают, что ТФ может играть пусковую роль в развитии ССЗ при СКВ [31].

Эндотелиальные клетки при СКВ повреждаются под воздействием циркулирующих иммунных комплексов и провоспалительных клеток, приобретая протромботические свойства [34]. Поврежденный эндотелий экспрессирует молекулы адгезии, которые привлекают лимфоциты и моноциты, инфильтрирующие субэндотелий. Одним из подтверждений существования данного процесса является увеличение числа эндотелиальных клеток, отмеченное в крови пациентов с СКВ [35, 36]. В свою очередь моноциты при СКВ показали измененный митохондриальный мембранный потенциал и повышенный оксидативный стресс. Проведенный анализ подтвердил выраженные ассоциации между активацией аутоиммунитета, оксидативным стрессом, воспалением и увеличением риска атеротромбоза при СКВ [37].

В последние годы большое внимание уделяется интерферонам I типа (ИФН I) как важному медиатору патогенеза СКВ [38–40]. Отмечена способность ИФН I к иницированию повреждения эндотелия и формированию атеромы, наличие которых коррелирует с активностью СКВ [41]. В 2004 г. была описана новая форма запрограммированной смерти клетки – формирование нейтрофильной внеклеточной ловушки (НВЛ) [42]. НВЛ представляют собой внеклеточный хроматин в сочетании с белками нейтрофила и предназначены для того, чтобы «заманить» в ловушку и уничтожить болезнетворные микроорганизмы [43]. У пациентов с СКВ отмечено нарушение образования НВЛ [44, 45]. Нейтрофилы при СКВ обладают способностью усиленно формировать НВЛ, стимулирующие продукцию ИФН I и аутоантител, таких как антикателицидин-LL37 и антирибонуклеопротеин [46, 47]; кроме того, волчаночные нейтрофилы способны выделять НВЛ, оказывающие повреждающее действие на эндотелий *in vitro* [48].

Активированные тромбоциты играют важную роль в развитии атеротромбоза [49], а также как медиаторы иммунитета и воспаления. Они не только выделяют цитокины, но и экспрессируют CD40-лиганд (CD40L/CD154), FcγRIIa и Toll-подобные рецепторы на своей поверхности [50]. У пациентов с СКВ достоверно повышена активация тромбоцитов по сравнению с контрольной группой [51]. Тромбоциты при СКВ в ответ на активацию CD40L на своей поверхности иммунными комплексами активируют дендритные клетки, участвуя в повышенной продукции ИФН I. В свою очередь, усиленная продукция ИФН I способствует сосудистому повреждению. По-видимому, именно воздействие на данный механизм путем блокирования тромбоцитов объясняет улучшение течения нефрита и снижение активности воспаления после применения клопидогрела на модели СКВ у крыс [52].

Ряд генетических исследований показал возможную связь между генетическими нарушениями и повышенной частотой развития ССЗ у больных СКВ. В большой группе больных СКВ у 23% пациентов были зарегистрированы тромбозы в анамнезе и идентифицирован прогнозирующий однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в генах V фактора и метилентетрагидрофолат редуктазы [53]. Ранее сообщалось о повышенном уровне матриксной металлопротеиназы 2 (ММП2) и ММП9 в крови больных СКВ [54]. Генотип промотора, связанный с высокой активностью ММП2, развитием ССЗ и повышенным уровнем холестерина, также был выявлен у больных СКВ [55].

ЛПВП обычно играют защитную роль при атеросклерозе, осуществляя обратный транспорт холестерина и защищая липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) от окисления. Однако при СКВ так называемые провоспалительные ЛПВП обнаружены у 45% пациентов, их наличие коррелирует с повышенным формированием окисленных ЛПНП, количеством каротидных атеросклеротических бляшек и увеличением толщины КИМ [56].

Таким образом, помимо традиционных факторов риска ССЗ, ассоциация между СКВ и атеросклерозом может быть обусловлена дополнительными факторами риска — воспалением и аутоиммунными процессами [1, 16, 57].

Учитывая сложный механизм патогенеза СКВ, перед врачами часто встает вопрос, как осуществлять профилактику и лечение ССЗ у больных СКВ. В практике кардиолога широко используется Фрамингемская шкала риска, позволяющая определить категории риска ССЗ для выбора последующей профилактики ИБС. Однако данная шкала жестко зависит от возраста больного и ее применение недостаточно эффективно у молодых пациентов с СКВ [9, 58]. Поэтому оценка только традиционных факторов риска ИБС у пациентов с СКВ может привести к недооценке у них риска развития ССЗ.

В ряде больших проспективных исследований показана зависимость развития ССЗ у больных СКВ как от классических (пожилой возраст, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, мужской пол и гипертензия), так и от новых специфических факторов риска, таких как длительность течения СКВ, применение глюкокортикоидов (ГК), присутствие аутоантител к двуспиральной (нативной) ДНК, наличие АФА и психоневрологический люпус [59, 60].

Эпидемиологические данные в работе S. Schoenfeld и соавт. [61], проанализировавших 28 исследований по этому вопросу, подтверждают тот факт, что пациенты с СКВ находятся в группе повышенного риска развития ССЗ. Общий риск развития ИМ, сердечной недостаточности, cerebrovasкулярной болезни и смертности от ССЗ по крайней мере удвоен среди пациентов с СКВ по сравнению с общей популяцией. У молодых пациентов с СКВ отмечается чрезвычайно высокий риск развития ССЗ по сравнению с их сверстниками, и он увеличивается с возрастом.

В последние годы большое внимание уделяется высокочувствительному С-реактивному белку (вЧСРБ). На основании ряда работ и в особенности результатов исследования JUPITER [62, 63] СРБ признан важнейшим фактором риска ССЗ и вторичной целью терапии статинами.

В отличие от общей популяции, где уровень СРБ был связан с повышенным риском развития ССЗ, эта зависимость менее выражена среди пациентов с СКВ. В исследовании LUMINA [64], так же как в менее крупном исследовании, включавшем 208 шведских пациентов с СКВ [65], повышенный риск ИБС у пациентов с СКВ отмечался при уровне СРБ между 1,5 и 3,3 мг/л.

Учитывая широкую распространенность ИБС, в клинике Университета Торонто у 472 пациентов с СКВ проведен анализ риска развития ИБС. В проспективном исследовании СРБ и 10-летний Фрамингемский индекс позволяли эффективно прогнозировать развитие ИБС (ИМ или стенокардия) у пациентов с СКВ при уровне СРБ >1,6 мг/л. Авторы приводят веские доводы в пользу применения СРБ в качестве предиктора возникновения

ССЗ, поскольку определения его уровня было достаточно для отбора пациентов в группу риска ИБС в общей популяции [66]. В исследовании А.Е. Ильиной и соавт. [20] выявлена достоверная корреляция между уровнем СРБ и толщиной КИМ у больных СКВ с АФС и без него. Однако в настоящее время роль СРБ в прогнозировании ИБС среди пациентов с СКВ нуждается в дальнейшем изучении.

В настоящее время толщина КИМ — расстояние между внутренней поверхностью интимы и наружной поверхностью меди — является сонографическим маркером раннего атеросклеротического поражения сосудистой стенки и ИБС. Она не только отражает местные изменения сонных артерий, но и свидетельствует о распространенности атеросклероза. Локальные утолщения КИМ >1,3 мм считаются свидетельством присутствия атеросклеротической бляшки. G.C. Wu и соавт. [67] провели метаанализ 71 исследования, в которых оценивалась толщина КИМ (4814 пациентов с СКВ и 3773 пациента группы контроля) и 44 исследований, изучавших распространенность каротидных атеросклеротических бляшек (4417 пациентов с СКВ и 3528 пациентов группы контроля). По сравнению с группой контроля, пациенты с СКВ имели большую толщину КИМ ($p<0,001$) и повышенную распространенность каротидных атеросклеротических бляшек ($p<0,001$). Мета-регрессивная модель показала, что традиционные факторы риска ССЗ, такие как возраст, уровень ЛПВП и триглицеридов, а также факторы риска, связанные с СКВ, такие как продолжительность заболевания, СОЭ, SLEDAI и лечение ГК, имели существенное влияние на величину КИМ, а применение ГК и уровень триглицеридов были достоверно связаны с распространенностью каротидных атеросклеротических бляшек [67].

Сходные результаты, подтверждающие взаимосвязь повышенного риска развития ИБС с толщиной КИМ и распространенностью атеросклеротических бляшек, были получены К. Tselios и соавт. [68] при проведении мета-анализа 101 работы, посвященной данному вопросу.

Таким образом, имеющиеся результаты позволяют рекомендовать определение толщины КИМ и распространенности каротидных атеросклеротических бляшек с помощью ультразвукового исследования для выявления ранних признаков атеросклероза, при разработке мер профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СКВ.

Обобщая имеющиеся данные, М. Petri и L. Magder [69] недавно предложили шкалу риска развития кардиоваскулярных событий у пациентов с СКВ, основанную на результатах длительного проспективного исследования, позволяющую оценить 10-летний риск развития ССЗ более эффективно, чем Фрамингемский индекс. В этой шкале интегральный счет включает возраст старше 40 лет, мужской пол, систолическое артериальное давление >140 мм рт. ст., курение, индекс активности СКВ (SLEDAI), наличие волчаночного антикоагулянта и низкий уровень С3-компонента комплемента. Несмотря на определенные ограничения, дальнейшая ее разработка представляется крайне актуальной.

Кроме аутоиммунных механизмов, неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему может оказывать современное лечение. Лекарственная терапия аутоиммунных болезней сопровождается развитием широкого спектра неблагоприятных реакций (НР) [70].

Глюкокортикоиды, которые традиционно применяются для лечения СКВ, могут индуцировать: артериальную гипертензию (62%), сахарный диабет (18%), дислипидемию (66%) и тромбозомболические осложнения [71, 72]. Считается, что ГК увеличивают суммарный риск развития ССЗ, хотя ряд авторов и не подтверждают данное предположение [73]. С другой стороны, недавние исследования у больных СКВ и ревматоидным артритом (РА) позволяют предположить, что ГК способны снижать число сердечно-сосудистых осложнений, вероятно, за счет уменьшения аутоиммунной активности и выраженности воспаления [74].

Противомаларийные средства. В последние годы противомаларийные средства привлекают наибольшее внимание в плане оценки их возможных кардиопротективных свойств. Действительно, использование противомаларийных препаратов при СКВ коррелирует с уменьшением жесткости сосудистой стенки [75], роста каротидной атеросклеротической бляшки [76] и уровня общего холестерина, особенно у пациентов, получающих ГК [77]. В исследованиях на моделях СКВ у животных выявлен противотромботический эффект данных препаратов [78]. Доказана способность гидроксихлорохина уменьшать риск развития как артериальных, так и венозных тромбов при СКВ, в особенности у пациентов с АФС [79]. Гидроксихлорохин улучшал липидный профиль у пациентов с СКВ, однако возможность предупреждения развития ССЗ подтвердить не удалось [80].

В то же время при использовании гидроксихлорохина отмечались НР, связанные преимущественно с нарушением проводимости, — удлинение интервала $Q-T$ и, в редких случаях, развитие атриовентрикулярной блокады [81].

Широкая распространенность ССЗ у больных СКВ закономерно вызывает вопрос о применении антиагрегантов, и в частности — ацетилсалициловой кислоты. М. Iudici и соавт. [82] анализировали результаты лечения в группе, включавшей 167 пациентов с СКВ, из которых 146 регулярно принимали аспирин и 21 отказался от его применения. Наблюдение осуществлялось в среднем в течение 8 лет. В группе, получавшей аспирин, зарегистрировано 5 случаев развития ИБС, в группе без аспирина — 4. На фоне применения ацетилсалициловой кислоты НР не было. На основании полученных данных авторы делают вывод о целесообразности назначения низких доз аспирина пациентам с СКВ для профилактики ИБС.

Микофенолата мофетил (ММФ) способен уменьшать активность Т-лимфоцитов в атеросклеротических бляшках, замедлять процессы атерогенеза у животных, являющихся моделью СКВ и атеросклероза [11, 83]. Несмотря на эти интересные экспериментальные данные, в двухлетнем исследовании, в котором изучалось влияние ММФ на толщину КИМ, у больных СКВ положительного эффекта отмечено не было [18]. Тем не менее уже имеющиеся данные позволяют надеяться на положительные результаты и обосновать продолжение исследования на более крупных когортах пациентов и с большими сроками наблюдения.

Метотрексат. Широко известен положительный эффект метотрексата в профилактике ССЗ у больных РА. Однако имеющиеся данные не позволяют делать заключения относительно протективного эффекта имурана и метотрексата на развитие ССЗ при СКВ [84].

Тиазолидиндионы, такие как розиглитазон и пиоглитазон, изменяют генную экспрессию как агонисты пероксисом пролифератор-активирующего рецептора γ , регуляторы дифференцировки адипоцитов, метаболизма липидов и углеводов, а также воспаления. В исследовании на волчаночно/атеросклеротической модели мышей розиглитазон уменьшал продукцию аутоантител, почечную патологию и развитие атеросклероза [85]. Пиоглитазон оказывал положительное влияние на функции эндотелия и его регенерацию [86]. Применение пиоглитазона в небольшой группе молодых женщин с СКВ в течение 3 мес привело к улучшению липидного профиля и уменьшению уровня маркеров воспаления, таких как СРБ и сывороточный амилоид А [87].

Статины могут играть роль в предотвращении ускоренного развития атеросклероза при СКВ. Их применение приводит к снижению содержания протромботических факторов при АФС и уменьшению числа сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СКВ [88]. Они также обладают иммуномодулирующим эффектом.

Лечение пациентов с СКВ флувастатином в течение 1 мес уменьшало индекс активности SLEDAI, уровень липидов, окислительный стресс и сосудистое воспаление [37]. Терапия статинами в исследовании LUMINA (LXXVI) привела к существенному уменьшению индекса активности SLAM-R и значительному клиническому улучшению у пациентов с СКВ [89]. На модели СКВ у мышей NZB/W F1 лечение аторвастатином уменьшило уровень антител к нативной ДНК [90]. На волчаночно/атеросклеротической модели животных терапия симвастатином уменьшала область атеросклеротического повреждения [91].

В исследовании, проведенном у 27 пациентов с СКВ, получавших 20 мг флувастатина в день в течение 1 мес, отмечены уменьшение индекса активности SLEDAI, снижение концентрации липидов, окислительного стресса и воспаления сосудистой стенки. Имеющиеся данные показали, что применение флувастатина у больных СКВ, по-видимому, подавляет окислительно-воспалительные механизмы, вовлеченные в развитие атерогенеза [37].

В то же время в исследовании LAPS отмечено, что, несмотря на снижение уровня холестерина на фоне лечения аторвастатином, риск развития ССЗ у больных не уменьшался [92]. Кроме того, применение аторвастатина у педиатрического контингента больных с СКВ в течение 36 мес не повлияло на толщину КИМ, хотя уровень СРБ и липидный профиль действительно улучшились [93].

Данные противоречия, по-видимому, объясняются недостаточным числом пациентов, включенных в исследование, неоднородностью групп больных и относительно небольшой продолжительностью наблюдений. В связи с этим, несмотря на потенциально противовоспалительные, иммуномодулирующие и антитромбогенные эффекты статинов, в настоящее время стандартные показания их назначения при СКВ отсутствуют [88].

Атеросклероз и его осложнения — главная причина поздней смертности среди пациентов с СКВ. СКВ и ИБС объединяют общие патофизиологические механизмы, связанные с системным хроническим воспалением. В то же время традиционные факторы риска не могут полностью объяснить механизм ускоренного развития атеросклероза при СКВ. Наличие специфических факторов риска, таких

как длительность течения, применение ГК, присутствие аутоантител к двуспиральной (нативной) ДНК и АФА, создают условия для ускорения развития атеросклероза в данной группе больных.

Имеющиеся факты указывают на то, что ревматолог может снизить риск возникновения ССЗ, контролируя активность СКВ. Также должна проводиться коррекция традиционных факторов риска ССЗ, начиная с отказа от курения, контроля массы тела и артериального давления. Необходимо учитывать роль проводимой противовоспалительной терапии, в частности позитивное влияние таких препаратов, как противомаларийные средства и ММФ, а также прогностически неблагоприятный эффект длительного применения ГК. Дальнейшие исследования

должны помочь разработать эффективные шкалы риска развития и конкретные терапевтические программы профилактики и лечения ССЗ у больных СКВ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтерра; 2004. 440 с. [Nasonov EL. *Antifosfolipidnyi sindrom* [Antiphospholipid syndrome]. Moscow: Litterra; 2004. 440 p.].
- EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:195-205. doi: 10.1136/ard.2007.070367
- Liu Z, Davidson A. Taming lupus – a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. *Nature Medicine*. 2012;18(6):871-82. doi: 10.1038/nm.2752
- D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2007;369(9561):587-96. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60279-7
- Rubin LA, Urowitz MB, Gladman DD. Mortality in systemic lupus erythematosus: the bimodal pattern revisited. *Q J Med*. 1985;55(216):87-98.
- Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1976;60(2):221-5. doi: 10.1016/0002-9343(76)90431-9
- Björnsdóttir L, Yin L, Granath F, et al. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95. *J Rheumatol*. 2004;31(4):713-9.
- Nossent J, Cikes N, Kiss E, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000-2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus*. 2007;16(5):309-17. doi: 10.1177/0961203307077987
- Amaya-Amaya J, Sarmiento-Monroy JC, Caro-Moreno J, et al. Cardiovascular disease in latin american patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study and a systematic review. *Autoimmune Dis*. 2013;2013:Article ID 794383, 20 p. doi: 10.1155/2013/794383
- McMahon M, Skaggs B. Pathogenesis and treatment of atherosclerosis in lupus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(3):475-95.
- Van Leuven SI, van Wijk DF, Volger OL, et al. Mycophenolate mofetil attenuates plaque inflammation in patients with symptomatic carotid artery stenosis. *Atherosclerosis*. 2010;211(1):231-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.043
- Petri M. The lupus anticoagulant is a risk factor for myocardial infarction (but not atherosclerosis): Hopkins Lupus Cohort. *Thromb Res*. 2004;114(5-6):593-5. doi: 10.1016/j.thromres.2004.07.012
- Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol*. 2012;176(8):708-19. doi: 10.1093/aje/kws130
- Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44(10):2331-7. doi: 10.1002/1529-0131(200110)44:10<2331::AID-ART395>3.0.CO;2-I
- Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13:345-51. doi: 10.1097/00002281-200109000-00002
- Bruce IN. 'Not only... but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(12):1492-502. doi: 10.1093/rheumatology/kei142
- Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Amer J Epidemiol*. 1997;145(5):408-15. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009122
- Kiani AN, Magder LS, Petri M. Mycophenolate mofetil (MMF) does not slow the progression of subclinical atherosclerosis in SLE over 2 years. *Rheumatol Int*. 2012;32(9):2701-5. doi: 10.1007/s00296-011-2048-y
- Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Amer J Med*. 2006;119(8):700-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.11.034
- Ильина АЕ, Ключкина НГ, Александрова ЕН и др. Атеросклеротическое поражение сосудов при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме у мужчин. Клиническая медицина. 2006;(4):23-8 [Il'ina AE, Klyukvina NG, Aleksandrova EN, et al. Atherosclerotic vascular lesions in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in men. *Klinicheskaya Meditsina*. 2006;(4):23-8 (In Russ.)].
- McMahon M, Grossman J, Chen W, et al. Inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15:59-69. doi: 10.1177/0961203306071668
- Sinicato NA, da Silva Cardoso PA, Appenzeller S. Risk factors in cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Cardiol Rev*. 2013;19(1):15-9.
- Narshi CB, Giles IP, Rahman A. The endothelium: an interface between autoimmunity and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2011;20(1):5-13. doi: 10.1177/0961203310382429
- Ames PR, Margarita A, Sokoll KB, et al. Premature atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome: preliminary data. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):315-7. doi: 10.1136/ard.2004.023952
- Ames PR, Margarita A, Alves JD. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis: insights from systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009;37(1):29-35. doi: 10.1007/s12016-008-8099-5
- Gresle P, Migliacci R, Vedovati MC, et al. Patients with primary antiphospholipid antibody syndrome and without associated vascular risk factors present a normal endothelial function. *Thromb Res*. 2009;123(3):444-51. doi: 10.1016/j.thromres.2008.05.015
- Petri M. Update on anti-phospholipid antibodies in SLE: the Hopkins' Lupus Cohort. *Lupus*. 2010;19(4):419-23. doi: 10.1177/0961203309360541

28. O'Neill SG, Giles I, Lambrianides A, et al. Antibodies to apolipoprotein A-I, high-density lipoprotein, and C-reactive protein are associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2010;62(3):845-54. doi: 10.1002/art.27286
29. Mandal K, Foteinos G, Jahangiri M, et al. Role of antiheat shock protein 60 autoantibodies in atherosclerosis. *Lupus.* 2005;14(9):742-6. doi: 10.1191/0961203305lu22120a
30. Fangtham M, Petri M. 2013 update: Hopkins lupus cohort. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(9):360. doi: 10.1007/s11926-013-0360-0
31. Motoki Y, Nojima J, Yanagihara M, et al. Anti-phospholipid antibodies contribute to arteriosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus through induction of tissue factor expression and cytokine production from peripheral blood mononuclear cells. *Thromb Res.* 2012;130(4):667-73. doi: 10.1016/j.thromres.2011.11.048
32. Loeffen R, Spronk HM, ten Cate H. The impact of blood coagulability on atherosclerosis and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost.* 2012;10(7):1207-16. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04782.x
33. Boles J, Mackman N. Role of tissue factor in thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus.* 2010;19(4):370-8. doi: 10.1177/0961203309360810
34. Mayadas TN, Tsokos GC, Tsuboi N. Mechanisms of immune complex-mediated neutrophil recruitment and tissue injury. *Circulation.* 2009;120:2012-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.771170
35. Tsokos GC. Mechanisms of disease systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011;365:2110-21. doi: 10.1056/NEJMr1100359
36. Rajagopalan S, Somers EC, Brook RD, et al. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. *Blood.* 2004;103:3677-83. doi: 10.1182/blood-2003-09-3198
37. Ruiz-Limon P, Barbarroja N, Perez-Sanchez C, et al. Atherosclerosis and cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: effects of in vivo statin treatment. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1450-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204351
38. Thacker SG, Duquaine D, Park J, et al. Lupus-prone New Zealand Black/New Zealand White F1 mice display endothelial dysfunction and abnormal phenotype and function of endothelial progenitor cells. *Lupus.* 2010;19(3):288-99. doi: 10.1177/0961203309353773
39. Thacker SG, Zhao W, Smith CK, et al. Type I interferons modulate vascular function, repair, thrombosis, and plaque progression in murine models of lupus and atherosclerosis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2975-85. doi: 10.1002/art.34504
40. Trinchieri G. Type I interferon: friend or foe? *J Exp Med.* 2010;207(10):2053-63. doi: 10.1084/jem.20101664
41. Knight JS, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in lupus: insights and updates. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(5):597-605. doi: 10.1097/BOR.0b013e328363eba3
42. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532-5. doi: 10.1126/science.1092385
43. Brinkmann V, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin? *J Cell Biol.* 2012;198(5):773-83. doi: 10.1083/jcb.201203170
44. Hakkim A, Furnrohr BG, Amann K, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(21):9813-8. doi: 10.1073/pnas.0909927107
45. Leffler J, Martin M, Gullstrand B, et al. Neutrophil extracellular traps that are not degraded in systemic lupus erythematosus activate complement exacerbating the disease. *J Immunol.* 2012;188(7):3522-31. doi: 10.4049/jimmunol.1102404
46. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med.* 2011;3(73):73ra20. doi: 10.1126/scitranslmed.3001201
47. Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med.* 2011;3(73):73ra19.
48. Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, et al. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2011;187(1):538-52. doi: 10.4049/jimmunol.1100450
49. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2007;357(24):2482-94. doi: 10.1056/NEJMr071014
50. Vieira-de-Abreu A, Campbell RA, Weyrich AS, et al. Platelets: versatile effector cells in hemostasis, inflammation, and the immune continuum. *Semin Immunopathol.* 2012;34(1):5-30. doi: 10.1007/s00281-011-0286-4
51. Tam LS, Fan B, Li EK, et al. Patients with systemic lupus erythematosus show increased platelet activation and endothelial dysfunction induced by acute hyperhomocysteinemia. *J Rheumatol.* 2003;30(7):1479-84.
52. Duffau P, Seneschal J, Nicco C, et al. Platelet CD154 potentiates interferon-alpha secretion by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med.* 2010;2(47):47ra63. doi: 10.1126/scitranslmed.3001001
53. Kaiser R, Li Y, Chang M, et al. Genetic risk factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2012;39(8):1603-10. doi: 10.3899/jrheum.111451
54. Chang YH, Lin IL, Tsay GJ, et al. Elevated circulatory MMP-2 and MMP-9 levels and activities in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Biochem.* 2008;41(12):955-9. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.04.012
55. Bahrehmand F, Vaisi-Raygani A, Kiani A, et al. Matrix metalloproteinase-2 functional promoter polymorphism G1575A is associated with elevated circulatory MMP-2 levels and increased risk of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2012;21(6):616-24. doi: 10.1177/0961203312436857
56. McMahon M, Grossman J, Skaggs B, et al. Dysfunctional proinflammatory high-density lipoproteins confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;60(8):2428-37. doi: 10.1002/art.24677
57. Zampieri S, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Systemic lupus erythematosus, atherosclerosis, and autoantibodies. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:351-61. doi: 10.1196/annals.1361.077
58. Kawai VK, Solus JF, Oeser A, et al. Novel cardiovascular risk prediction models in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20(14):1526-34. doi: 10.1177/0961203311420317
59. Symmons DPM, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(7):399-408. doi: 10.1038/nrrheum.2011.75
60. Urowitz MB, Gladman D, Ibanez D, et al. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:881-7. doi: 10.1002/acr.20122
61. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthr Rheum.* 2013;43(1):77-95. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.12.002
62. Genest J, McPherson R, Frohlich J, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations. *Can J Cardiol.* 2009;25(10):567-79. doi: 10.1016/S0828-282X(09)7015-9
63. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, et al. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention—an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(12):1266-73. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.020

64. Pons-Estel GJ, Gonzalez LA, Zhang J, et al. Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(7):817-22. doi: 10.1093/rheumatology/kep102
65. Gustafsson J, Simard JF, Gunnarsson I, et al. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):46. doi: 10.1186/ar3759
66. Nikpour M, Harvey PJ, Ibanez D, et al. High-sensitivity C-reactive protein as a marker of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):3052-3. doi: 10.1002/art.34541
67. Wu GC, Liu HR, Leng RX, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2016;15(1):22-37. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.002
68. Tselios K, Sheane BJ, Gladman DD, Urowitz MB. Optimal monitoring for coronary heart disease risk in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *J Rheumatol*. 2016;43(1):54-65. doi: 10.3899/jrheum.150460
69. Petri M, Magder L. SLE cardiovascular risk equation. *Lupus*. 2013;22(1):3-5.
70. Jastrzebska M, Czok ME, Guzik P. Autoimmune diseases, their pharmacological treatment and the cardiovascular system. *Cardiol J*. 2013;20(6):569-76. doi: 10.5603/CJ.2013.0156
71. Fardet L. Corticosteroid-induced clinical adverse events: Frequency, risk factors and patient's opinion. *Br J Dermatol*. 2007;157:142-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07950.x
72. Nakajima A, Doki K, Homma M, et al. Investigation of glucocorticoid-induced side effects in patients with autoimmune diseases. *Yakugaku Zasshi*. 2009;129:445-50. doi: 10.1248/yakushi.129.445
73. Linos E, Fiorentino D, Lingala B. Atherosclerotic cardiovascular disease and dermatomyositis: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample survey. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:1-5. doi: 10.1186/ar4135
74. Tisseverasinghe A, Bernatsky S, Pineau C. Arterial events in persons with dermatomyositis and polymyositis. *J Rheumatol*. 2009;36:1-4. doi: 10.3899/jrheum.090061
75. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, et al. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension*. 2001;37(4):1075-82. doi: 10.1161/01.HYP.37.4.1075
76. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2399-406. doi: 10.1056/NEJMoa035471
77. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, et al. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol*. 1999;26(2):325-30.
78. Jung H, Bobba R, Su J, et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010;62(3):863-8. doi: 10.1002/art.27289
79. Law G, Magder LS, Fang H, et al. Hydroxychloroquine Reduces Thrombosis (BOTH ARTERIAL AND VENOUS) in Systemic LUPUS Erythematosus, Particularly in Antiphospholipid Positive Patients. American College of Rheumatology 76th Annual Meeting; November 9-14, 2012. Washington, D.C.; 2012.
80. Linos E, Fiorentino D, Lingala B. Atherosclerotic cardiovascular disease and dermatomyositis: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample survey. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:1-5. doi: 10.1186/ar4135
81. Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatology*. 2007;46:808-10. doi: 10.1093/rheumatology/ke1402
82. Iudici M, Fasano S, Gabriele Falcone L, et al. Low-dose aspirin as primary prophylaxis for cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a long-term retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1623-30. doi: 10.1093/rheumatology/kew231
83. Van Leuven SI, Mendez-Fernandez YV, Wilhelm AJ, et al. Mycophenolate mofetil but not atorvastatin attenuates atherosclerosis in lupus-prone LDLr(-/-) mice. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):408-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200071
84. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J*. 2015;36(8):482-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehu403
85. Aprahamian T, Bonegio RG, Richez C, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist rosiglitazone ameliorates murine lupus by induction of adiponectin. *J Immunol*. 2009;182(1):340-6. doi: 10.4049/jimmunol.182.1.340
86. Zhao W, Thacker SG, Hodgins JB, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist pioglitazone improves cardiometabolic risk and renal inflammation in murine lupus. *J Immunol*. 2009;183(4):2729-40. doi: 10.4049/jimmunol.0804341
87. Suarez-Rojas JG, Medina-Urrutia AX, Jorge-Galarza E, et al. Pioglitazone improves the cardiovascular profile in patients with uncomplicated systemic lupus erythematosus: a double-blind randomized clinical trial. *Lupus*. 2012;21(1):27-35. doi: 10.1177/0961203311422096
88. Khattri S, Zandman-Goddard G. Statins and autoimmunity. *Immunol Res*. 2013;56(2-3):348-57. doi: 10.1007/s12026-013-8409-8
89. Willis R, Seif AM, McGwin G Jr, et al. Effects of statins on proinflammatory/prothrombotic biomarkers and on disease activity scores in SLE patients: data from LUMINA (LXXVI), a multiethnic US cohort. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(2):162-7.
90. Lawman S, Mauri C, Jury EC, et al. Atorvastatin inhibits autoreactive B cell activation and delays lupus development in New Zealand black/white F1 mice. *J Immunol*. 2004;173(12):7641-6. doi: 10.4049/jimmunol.173.12.7641
91. Aprahamian T, Bonegio R, Rizzo J, et al. Simvastatin treatment ameliorates autoimmune disease associated with accelerated atherosclerosis in a murine lupus model. *J Immunol*. 2006;177(5):3028-34. doi: 10.4049/jimmunol.177.5.3028
92. Petri MA, Kiani AN, Post W, et al. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS). *Ann Rheum Dis*. 2011;70:760-5. doi: 10.1136/ard.2010.136762
93. Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, et al. Use of atorvastatin in systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Arthritis Rheum*. 2012;64(1):285-96. doi: 10.1002/art.30645