



Частота и структура поражения сердца при системной красной волчанке

Т.А. Панафидина, Т.В. Попкова, Л.В. Кондратьева

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определение структуры и частоты поражения сердца у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), оценка связи с активностью, длительностью заболевания и противоревматической терапией.

Дизайн: проспективное одномоментное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 87 больных СКВ (90,8% женщин), медиана возраста составила 32 [28; 41] года, длительности СКВ — 6 [1; 10] лет, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K — 9 [4; 16] баллов, Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index — 0 [0; 1] баллов. Все пациенты осмотрены кардиологом, определялись традиционные факторы риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний, выполнена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), по показаниям — суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления. Концентрацию N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) определяли в сыворотке крови методом электрохемилюминесценции.

Результаты. Самым частым поражением сердца была недостаточность клапанов с разной степенью регургитации, выявленная у 92% пациентов, эндокардит встречался у 30%, пролапс створок митрального или трикуспидального клапанов — у 33,3%. Патология перикарда обнаружена у 44,8% больных, преобладал адгезивный перикардит (61,5%). Миокардит установлен у 4,6%, участников, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — у 5,7%, сердечная недостаточность (СН) — у 11,5%, нарушения ритма и проводимости сердца — у 18,4% и 2,3% соответственно, инфаркт миокарда (ИМ) — у 2,3%. Дислипидемия и артериальная гипертензия (АГ) выявлены у 50,6% и 46% пациентов. У 31% больных обнаружен повышенный уровень NT-proBNP (> 125,0 пг/мл), медиана концентрации NT-proBNP составила 91,8 [27,1–331,2] пг/мл.

Пациенты были разделены на две группы: больные 1-й группы на момент обследования не получали глюкокортикоиды (ГК), иммуносупрессанты и генно-инженерные биологические препараты, участники 2-й группы принимали разнообразные комбинации этих препаратов. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту и полу, у них также не выявлены различия по частоте недостаточности клапанов (86,7% и 97,6%), эндокардита (26,2% и 33,3%), перикардита (42,9% и 46,7%), нарушений ритма (19% и 17,8%) и проводимости сердца (2,4% и 2,2%), ИБС (2,4% и 8,9%), СН (7% и 15,5%). ИМ и миокардит диагностированы только у пациентов 1-й группы (4,4% и 9,5% соответственно), но эти различия между группами не были статистически значимыми. Во 2-й группе чаще, чем в 1-й, встречалась АГ (62,2% и 28,6%, $p < 0,01$), по частоте других ТФР различия не обнаружены, но концентрация общего холестерина и индекс массы тела во 2-й группе оказались выше, чем в 1-й: 5,7 и 4,5 ммоль/л ($p < 0,05$); 22,66 и 22,10 кг/м² ($p < 0,01$). Концентрация NT-proBNP у нелеченых больных была больше, чем во 2-й группе (150,7 и 32,6 пг/мл соответственно, $p < 0,01$), превышая при этом нормальные значения.

Заключение. Несмотря на юный возраст пациентов, терапия (в первую очередь ГК) и большая длительность СКВ ассоциированы с нарастанием частоты ТФР (АГ, гиперхолестеринемии, избыточной массы тела), а миокардит и превышение нормальной концентрации NT-proBNP, напротив, характерны для нелеченых больных с высокой активностью СКВ. Необходимы совместное с кардиологом ведение пациентов с СКВ, умение оценивать доклинические маркеры СН как потенциально смертельного осложнения, особенно у лиц с высокой активностью болезни, контролировать ТФР, использовать минимальные дозы ГК в период ремиссии/низкой активности.

Ключевые слова: системная красная волчанка, поражение сердца, перикардит, миокардит, эндокардит, NT-proBNP, эхокардиография.

Вклад авторов: Панафидина Т.А. — разработка концепции и плана исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала, внесение результатов в электронную базу данных, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных результатов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Попкова Т.В. — разработка концепции и плана исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Кондратьева Л.В. — разработка концепции и плана исследования, обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных результатов, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования. Настоящее исследование выполнено в рамках поисковой темы «Разработка персонализированного подхода к диагностике и профилактике нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите и системной красной волчанке» (AAAA-A20-120051490038-7).

Для цитирования: Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Кондратьева Л.В. Частота и структура поражения сердца при системной красной волчанке. Доктор.Ру. 2022; 21(2): 72–79. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-72-79



Frequency and Structure of Heart Damage in Systemic Lupus Erythematosus

T.A. Panafidina, T.V. Popkova, L.V. Kondratieva

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a Kashirskoye Shosse, Moscow, Russian Federation 350086

ABSTRACT

Study Objective: To identify the structure and prevalence of cardiac involvement in patients with systemic lupus erythematosus (SLE); evaluation of the relationship with the activity, disease duration and antirheumatic therapy.

Study Design: Prospective cross-sectional study.

Панафидина Татьяна Александровна (автор для переписки) — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории системной красной волчанки ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а. eLIBRARY.RU SPIN: 9790-8158. <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>. E-mail: panafidina@inbox.ru

(Окончание на с. 73.)

Material and Methods. The study included 87 patients with SLE (90.8% women), with the median age of 32 [28; 41] years old and disease duration of 6 [1; 10] years; Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, modification 2K, was 9 [4; 16] points, Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index was 0 [0; 1] points. All patients were examined by a cardiologist, and traditional risk factors (TRF) of cardiovascular diseases were identified. Patients underwent transthoracic echocardiography (ECHO); if indicated, 24-hour ECG and blood pressure monitoring was performed. Serum NT-proBNP concentration was measured with electrochemiluminescence.

Study Results. The most common cardiac complication was valvular insufficiency with various degree of regurgitation, which was diagnosed in 92% patients; endocarditis was recorded in 30%; mitral or tricuspid valve prolapse was observed in 33.3%. Pericardium pathologies were diagnosed in 44.8% patients, and adhesive pericarditis prevailed (61.5%). Myocarditis was observed in 4.6%, ischemic heart disease (IHD) — in 5.7%, cardiac failure (CF) — in 11.5%, rhythm and cardiac conduction disturbances — in 18.4% and 2.3%, respectively, myocardial infarction (MI) — in 2.3%. Dislipidemia and arterial hypertension (AH) were recorded in 50.6% and 46% patients. 31% demonstrated high NT-proBNP levels (> 125.0 pg/mL); median NT-proBNP concentration was 91.8 [27.1–331.2] pg/mL.

Patients were divided into two groups: group 1 did not take any glucocorticoids (GC), immunosuppressants and genetically engineered biologic drugs; group 2 had various combinations of these products. Patients in both groups were of similar age and sex; they did not have any differences in the prevalence of valvular insufficiency (86.7% and 97.6%), endocarditis (26.2% and 33.3%), pericarditis (42.9% and 46.7%), rhythm disturbance (19% and 17.8%), and impaired cardiac conduction (2.4% and 2.2%), IHD (2.4% and 8.9%), CF (7% and 15.5%). MI and myocarditis were diagnosed only in group 1 (4.4% and 9.5%, respectively); however, these differences were not statistically significant. AH was observed more frequently in group 2 than in group 1 (62.2% and 28.6%, $p < 0.01$); other TRFs did not demonstrate any differences; however, total cholesterol concentration and body mass index in group 2 were higher than in group 1: 5.7 and 4.5 mmol/L ($p < 0.05$); 22.66 and 22.10 kg/m² ($p < 0.01$). NT-proBNP concentration in untreated patients was higher than in group 2 (150.7 and 32.6 pg/mL, respectively, $p < 0.01$), exceeding the normal values.

Conclusion. Despite the juvenile age of patients, the therapy (mostly GC) and longer disease duration are associated with higher incidence of TRF (AH, hypercholesterolemia, overweight), while myocarditis and high NT-proBNP concentration are typical of untreated patients with highly active SLE. SLE patients should be followed up by a cardiologist; symptom-free CF markers should be identified as this condition is life-threatening, especially in patients with extremely active disease; TRFs should be monitored; and minimal GC doses should be used during remission/low-activity disease.

Keywords: systemic lupus erythematosus; cardiac involvement; pericarditis; myocarditis; endocarditis; NT-proBNP; ECHO.

Contributions: Panafidina, T.A. — concept and plan of the study, patient selection, examination and management, clinical material collection, statistical data processing, analysis and interpretation of the results, thematic publications reviewing, text of the article, approval of the manuscript for publication; Popkova, T.V. — concept and plan of the study, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Kondratieva, L.V. — concept and plan of the study, thematic publications reviewing, statistical data processing, analysis and interpretation of the results, text of the article, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Source of funding. The study was conducted as part of the exploration topic “Development of a personalised approach to diagnosis and prevention of carbohydrate metabolism disorders and cardiovascular complications in rheumatoid arthritis and exanthematous lupus erythematosus” (AAAA-A20-120051490038-7).

For citation: Panafidina T.A., Popkova T.V., Kondratieva L.V. Frequency and structure of heart damage in systemic lupus erythematosus. Doctor.Ru. 2022; 21(2): 72–79. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-72-79

ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое мульти-системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии с широким спектром клинических проявлений и непредсказуемым течением [1]. Поражение сердца встречается более чем у 50% пациентов с СКВ, оно является одной из основных причин летальности. При СКВ могут вовлекаться все анатомические структуры: перикард, эндокард, сосуды сердца, миокард с развитием сердечной недостаточности (СН) как финала сердечно-сосудистого континуума [2].

Считается, что в основе патогенеза поражения сердца при СКВ лежит совместное или независимое влияние аутоиммунного хронического воспаления, ускоренного развития атеросклероза и применения некоторых противоревматических препаратов [2]. По данным эпидемиологического исследования (США, 1999–2016 гг., $n = 45$ млн чел), у пациентов с СКВ ($n = 95$ тыс., 0,21%) поражение сердца регистрировалось гораздо чаще, чем в контрольной группе [2]: нарушения ритма и проводимости — у 22% и 6%, ИБС — у 13% и 4%, значимое поражение клапанов — у 11% и 2%, инфаркт миокарда (ИМ) — у 6% и 2%, легочная гипертензия — у 2,2% и 0,2%, СН — у 1,0% и 0,2% больных соответственно.

Цель данного исследования — определение структуры и частоты поражения сердца у пациентов с СКВ, оценка связи с активностью, длительностью заболевания и противоревматической терапией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 87 пациентов (79 (90,8%) женщин и 8 (9,2%) мужчин), медиана возраста составила 32 [28; 41] года. Все больные соответствовали классификационным критериям СКВ Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) 1997 г. [3, 4] и критериям Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR 2012 г. [5], наблюдались в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с января 2019 года по декабрь 2020 года и подписали информированное согласие на участие в исследовании в рамках поисковой темы «Разработка персонализированного подхода к диагностике и профилактике нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите и системной красной волчанке» АААА-А20-120051490038-7. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом.

Попкова Татьяна Валентиновна — д. м. н., руководитель отдела системных ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а. eLIBRARY.RU SPIN: 2664-3965. <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>. E-mail: popkovatv@mail.ru
Кондратьева Любовь Валерьевна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории системной красной волчанки ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а. eLIBRARY.RU SPIN: 4576-1548. <https://orcid.org/0000-0003-1147-5936>. E-mail: kondratyeva.liubov@yandex.ru
(Окончание. Начало см. на с. 72.)

Критерии исключения: возраст моложе 18 лет или старше 65 лет, наличие тяжелой сопутствующей патологии (инфекции, злокачественных новообразований) или беременности, участие в клинических испытаниях. Проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов. Активность СКВ определяли с помощью индекса Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K (SLEDAI-2K) [6]. Для оценки необратимых изменений применяли индекс Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index (SLICC/DI) [7].

Все пациенты осмотрены кардиологом, у них определялись традиционные факторы риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (АГ, дислипидемия, курение, избыточная масса тела, СД, отягощенная наследственность по ССЗ, менопауза, гиподинамия), выполнена трансторакальная ЭхоКГ, по показаниям — суточное мониторирование ЭКГ и АД. Оценивались следующие параметры ЭхоКГ: диастолическая и систолическая функции ЛЖ, фракция выброса (ФВ), толщина миокарда ЛЖ, размеры камер сердца, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), состояние перикарда, сердечных клапанов.

Концентрацию N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) определяли в сыворотке крови методом электрохемилюминесценции на анализаторе Cobas e 411 с использованием тест-системы Elecsys proBNP II (Roche Diagnostics, Швейцария). В норме уровень NT-proBNP составляет $\leq 125,0$ пг/мл, согласно инструкции фирмы-изготовителя и рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической СН [8].

Статистическая обработка проведена с использованием методов параметрической и непараметрической статистики прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft. Inc., США). Переменные представлены в виде медианы (Me) с указанием в скобках верхнего и нижнего квартилей [25-й; 75-й перцентили]. Достоверность различий между двумя несвязанными группами оценивали с помощью критерия Манна — Уитни, между тремя — Краскела — Уоллеса. Качественные показатели в двух несвязанных группах сравнивались в таблице сопряженности 2×2 при помощи теста χ^2 , при количестве наблюдений менее 5 применялся точный критерий Фишера. Уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$ [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана длительности СКВ составила 6 [1; 10] лет, активность заболевания соответствовала умеренной (SLEDAI-2K — 9 [4; 16] баллов), индекс повреждения SLICC/DI — 0 [0; 1] баллов. Основные клинические проявления болезни: гематологические нарушения (48,2%), нефрит (44,8%), артрит (36,8%), поражение кожи (33,3%) и серозит (32,2%). Восемьдесят пять (97,7%) пациентов имели иммунологические нарушения: повышенный уровень антинуклеарного фактора (АНФ) выявлен у 94,3%, антител к двуспиральной ДНК (анти-дс-ДНК) — у 77% больных СКВ. Сопутствующие антифосфолипидный синдром (АФС) [10] и синдром Шёгрена [11] обнаружены у 8 (9,2%) и 9 (10,3%) пациентов соответственно.

Самым частым поражением сердца при СКВ оказалась недостаточность клапанов с разной степенью регургитации (от незначительной до умеренной, не требующей хирургического лечения), выявленная у 80 (92%) пациентов: у 77 (88,5%) — недостаточность трикуспидального, у 71 (81,6%) — митрального, у 55 (6,23%) — клапана легочной

артерии и у 12 (13,8%) — аортального клапана. При этом эндокардит (утолщение створок, вегетации) обнаружен у 26 (30%), пролапс створок митрального или трикуспидального клапанов — у 29 (33,3%) пациентов. Самым редким вариантом был стеноз митрального, трикуспидального и аортального клапанов — по 1 (1,2%) человеку.

Патология перикарда найдена у 39 (44,8%) пациентов: у 24 (61,5%) из них отмечался адгезивный (утолщение, уплотнение, сепарация листков) перикардит, у 15 (38,5%) — экссудативный.

Диагноз миокардита установлен у 4 (4,6%) больных СКВ на основании клинических диагностических критериев острого миокардита (New York Heart Association, 1998).

ИБС верифицирована у 5 (5,7%), СН — у 10 (11,5%), инфаркт миокарда (ИМ) — у 2 (2,3%), нарушения ритма и проводимости сердца — у 16 (18,4%) и 2 (2,3%) пациентов с СКВ соответственно.

Дислипидемия и АГ выявлены у 44 (50,6%) и 40 (46%) участников исследования.

Медиана ФВ ЛЖ составила 64 [60; 68]%, конечного систолического размера ЛЖ — 30 [26; 32] мм, конечного диастолического размера ЛЖ — 48 [44; 50] мм, толщины межжелудочковой перегородки — 9 [8; 9] мм, задней стенки миокарда ЛЖ — 8,5 [8,0; 9,5] мм, передне-заднего размера левого предсердия (ЛП) — 34 [31; 37] мм, СДЛА — 26 [22; 31] мм рт. ст. Диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ (ДДЛЖ) выявлена у 21 (24,1%), систолическая дисфункция — у 7 (8%), гипертрофия миокарда ЛЖ — у 13 (14,9%), дилатация ЛП — у 14 (16%), увеличение размеров правого предсердия — у 9 (10,3%), повышение СДЛА ≥ 35 мм рт. ст. — у 8 (9,2%) больных.

Медиана концентрации NT-proBNP составила 91,8 [27,1–331,2] пг/мл, повышенный уровень NT-proBNP ($> 125,0$ пг/мл) обнаружен у 27 (31%) человек.

Для оценки возможной связи патологии сердца с терапией, применяемой при СКВ, пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу включены больные, которые на момент обследования не получали глюкокортикоиды (ГК), иммуносупрессанты и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Пациенты 2-й группы принимали разнообразные комбинации этих препаратов. В 1-ю группу вошли 42 пациента (39 женщин и 3 мужчины) с медианой возраста 31 [27; 40] год, 4 (9,5%) из них принимали только гидроксихлорохин в дозе 200 мг/сут. Среди них были как впервые заболевшие, так и длительно болеющие СКВ, но отменившие назначенную ранее терапию.

Во 2-ю группу включили 45 больных (40 женщин и 5 мужчин), медиана возраста — 34 [28; 45] года. ГК получали 44 (97,8%) из них, медиана дозы — 10 [8; 15] мг/сут при расчете на преднизолон. За весь период болезни у 22 (48,9%) больных применялся циклофосфамид, у 17 (37,8%) — азатиоприн, у 16 (35,5%) — микофенолата мофетил, у 9 (20%) — метотрексат, у 43 (95,5%) — гидроксихлорохин и у 9 (20%) — ГИБП (ритуксимаб, белимумаб).

Сравнительная клинико-лабораторная характеристика пациентов обеих групп представлена в *таблице 1*. Группы были сопоставимы по возрасту и полу, преобладали женщины (93% и 89%). Пациенты 2-й группы имели большую длительность болезни, чем участники 1-й группы (96 и 18 мес, $p < 0,00001$), меньшую активность (SLEDAI-2K — 4 и 12 баллов, $p < 0,001$), более высокий индекс повреждения (SLICC/DI — 1 и 0 баллов, $p < 0,001$), у них реже встречались на момент исследования поражения кожи (11% и 57%, $p < 0,0001$), суставов (22,2% и 52,4%, $p < 0,05$) и гематологические нарушения (24,4% и 73,8%, $p < 0,0001$).

Основными клиническими проявлениями СКВ у пациентов 1-й группы были гематологические нарушения (73,8%), поражения кожи (57%), почек (54,8%) и суставов (52,4%), у всех выявлены также иммунологические нарушения: повышение уровня АНФ — у 100%, анти-дс-ДНК — у 81% больных.

Во 2-й группе преобладали нефрит (35,5%), серозит (28,9%), гематологические нарушения (24,4%) и артрит (22,2%), у 95,5% пациентов найдены иммунологические нарушения. По частоте сопутствующего АФС и синдрома Шёгрена различия отсутствовали.

Таким образом, наше разделение больных СКВ на группы по факту приема антиревматической терапии (ГК, иммуносуп-

рессантов, ГИБП) позволило оценить ее связь с активностью и длительностью СКВ, поскольку группы по этим показателям значительно различались.

Нелеченные пациенты с СКВ с высокой активностью и больные, получавшие антиревматическую терапию, но с низкой активностью и большей длительностью СКВ не различались по частоте недостаточности клапанов (86,7% и 97,6%), эндокардита (26,2% и 33,3%), перикардита (42,9% и 46,7%) (как экссудативного, так и адгезивного), нарушений ритма (19% и 17,8%) и проводимости сердца (2,4% и 2,2%), ИБС (2,4% и 8,9%), СН (7% и 15,5%); $p > 0,05$ во всех случаях (табл. 2). ИМ и миокардит диагностированы только у пациентов 1-й группы (4,4% и 9,5% соответственно), но эти различия между группами не были статистически значимыми ($p = 0,05$).

У участников 2-й группы чаще, чем в 1-й группе, встречалась АГ (62,2% и 28,6% соответственно, $p < 0,01$), по частоте

Таблица 1 / Table 1

Сравнительная характеристика больных системной красной волчанкой (СКВ)

Comparison of patients with systemic lupus erythematosus (SLE)

Показатели	1-я группа (n = 42)	2-я группа (n = 45)
Мужчины/женщины, n (%)	3/39 (7/93)	5/40 (11/89)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	31 [27; 40]	34 [28; 45]
Длительность болезни, месяцы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	18 [6; 60]	96 [72; 156]*
Проявления СКВ, n (%):		
• поражение кожи;	24 (57,0)	5 (11,0)*
• язвы слизистых оболочек;	12 (28,6)	6 (13,3)
• артрит/артралгии;	22 (52,4)	10 (22,2)*
• серозит;	15 (35,7)	13 (28,9)
• нефрит;	23 (54,8)	16 (35,5)
• нейropsychические нарушения;	5 (11,9)	4 (8,9)
• гематологические нарушения	31 (73,8)	11 (24,4)*
Иммунологические нарушения, n (%):		
• антинуклеарный фактор;	42 (100,0)	43 (95,5)
• антитела к двуспиральной ДНК;	42 (100,0)	40 (89,0)
• антиSm;	34 (81,0)	33 (73,3)
• антифосфолипидные антитела;	15 (35,7)	8 (17,8)
• гипокомплементемия	10 (23,8)	9 (20,0)
	26 (61,9)	20 (44,4)
Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2К, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	12 [8; 19]	4 [2; 10]*
Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 0]	1 [0; 2]*
Сопутствующий антифосфолипидный синдром, n (%)	3 (7,1)	5 (11,0)
Сопутствующий синдром Шёгрена, n (%)	7 (16,7)	2 (4,4)

* Здесь и в таблице 2: отличия от 1-й группы статистически значимы ($p < 0,05$).

* Here and in Table 2: differences vs group 1 are statistically significant ($p < 0.05$).

Таблица 2 / Table 2

Частота поражения сердца и традиционные факторы риска (ТФР) у больных системной красной волчанкой

Prevalence of cardiac involvement and traditional risk factors (TRF) in patients with systemic lupus erythematosus

Показатели	1-я группа (n = 42)	2-я группа (n = 45)
Перикардит, n (%)	18 (42,9)	21 (46,7)
• экссудативный;	10/18 (55,5)	5/21 (23,8)
• адгезивный	8/18 (44,5)	16/21 (76,2)
Миокардит, n (%)	4 (9,5)	0
Эндокардит, n (%)	11 (26,2)	15 (33,3)
Недостаточность клапанов с регургитацией, n (%)	41 (97,6)	39 (86,7)
Нарушения ритма сердца, n (%)	8 (19,0)	8 (17,8)
Нарушения проводимости сердца, n (%)	1 (2,0)	1 (2,2)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	1 (2,4)	4 (8,9)
Инфаркт миокарда, n (%)	0	2 (4,4)
Сердечная недостаточность, n (%)	3 (7,0)	7 (15,5)
ТФР:		
• артериальная гипертензия, n (%);	12 (28,6)	28 (62,2)*
• дислипидемия, n (%);	17 (40,5)	27 (60,0)
• общий холестерин, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили];	4,5 [3,5; 6,0]	5,7 [4,5; 6,2]*
• избыточная масса тела, n (%);	4 (9,5)	11 (24,4)
• индекс массы тела, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	20,10 [18,10; 21,63]	22,66 [19,96; 25,10]*
Прием гипотензивных препаратов, n (%)	5 (11,9)	18 (40,0)*
Концентрация NT-proBNP, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	150,7 [48,9; 436,8]	32,6 [21,2; 111,2]*

других ТФР различия не обнаружены, но концентрация общего холестерина и значение ИМТ во 2-й группе были выше, чем у пациентов 1-й: 5,7 и 4,5 ммоль/л ($p < 0,05$); 22,66 и 22,10 кг/м² ($p < 0,01$) (см. табл. 2).

Концентрация NT-proBNP у нелеченых больных оказалась больше, чем во 2-й группе (150,7 и 32,6 пг/мл соответственно, $p < 0,01$), превышая при этом нормальные значения (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным метанализа 20 исследований по применению ЭхоКГ у пациентов с СКВ, не имеющих диагностированного поражения сердца на момент включения (всего 1117 пациентов и 901 здоровый участник контрольной группы), самыми частыми проявлениями были изменения клапанов (регургитация, утолщение створок, реже — вегетации и стеноз) и перикардит: 34,4% и 25,4% соответственно [12]. Аналогичные результаты получены и в нашей работе.

Несмотря на то что характерным классическим поражением клапанов при СКВ является небактериальный тромботический эндокардит Либмана — Сакса [13], большинство исследователей сходятся во мнении, что самое частое изменение сердечных клапанов — это недостаточность с разной степенью регургитации [14]. Некоторые указывают на большую частоту недостаточности аортального клапана [14], другие — митрального [15].

В нашем исследовании чаще встречалась недостаточность трикуспидального и митрального клапанов, реже — аортального; изменения не были клинически значимыми и не требовали хирургической коррекции.

В качестве возможных причин данных изменений обсуждаются влияние аутоиммунного воспаления в эндокарде, клапанах, расслоение аорты, АГ [16] и терапия ГК [17]. Применение ГК может приводить к быстрому «заживлению» вальвулита/эндокардита с последующим рубцеванием и укорочением клапанных створок и хорд, которые нарушают состоятельность клапана.

По результатам аутопсии, эндокардит Либмана — Сакса встречается у 13–74% пациентов с СКВ, при применении ГК его частота снизилась до 35% [14]. Вегетации могут быть на любом клапане (или нескольких), чаще — митральном и трикуспидальном. Хорды, папиллярные мышцы, эндокард предсердий и желудочков поражаются редко. Вегетации состоят из мононуклеаров, отложений иммунных комплексов, фибрина, тромботических масс; их наличие, по некоторым данным, ассоциировано с позитивностью по антифосфолипидным антителам и сопутствующим АФС [18–21].

В большинстве своем изменения на клапанах у пациентов с СКВ бессимптомны, в редких случаях определяются шумы при аускультации, по результатам некоторых исследований, они ассоциируются с большей длительностью болезни, но не с ее активностью [22–25].

По нашим данным, структурные (утолщение створок, вегетации) и функциональные (недостаточность с регургитацией) нарушения сердечных клапанов с одинаковой частотой встречались как у нелеченых больных с высокой активностью заболевания, так и у длительно болеющих пациентов, получающих терапию, с низкой активностью СКВ, что позволяет сделать вывод об отсутствии влияния данных параметров на частоту и вид поражения клапанов.

Частота перикардита при СКВ варьирует от 12% (по данным клинического исследования и ЭхоКГ) до 62% (по результатам аутопсии). В среднем он встречается у каждого четвер-

того пациента [14]. В 76% случаев перикардит ассоциирован с плевритом и крайне редко (1%) является первым признаком СКВ [14, 26]. Перикардальная жидкость по составу — преимущественно экссудат (повышенное содержание белка с нормальным или низким уровнем глюкозы), количество лейкоцитов и полиморфноядерных клеток увеличено, в ткани перикарда могут определяться депозиты иммуноглобулина и С3 компонента комплемента как следствие иммунокомплексного воспаления. Такие осложнения, как констриктивный перикардит или тампонада сердца, встречаются крайне редко ($< 1\%$), тампонада — в основном у пациентов с лекарственно-индуцированной волчанкой [14].

По нашим данным, перикардит выявлен у 44,8% больных СКВ, среди нелеченых пациентов преобладал экссудативный, среди леченых — адгезивный, но различия не были статистически значимыми ($p = 0,05$).

Миокардит может протекать бессимптомно (в большинстве случаев) или с разнообразными неспецифическими клиническими проявлениями (лихорадкой, одышкой, болью в грудной клетке, сердцебиением, аритмией, отеками). Клинически проявляющийся миокардит, ассоциированный с дисфункцией (систолической и/или диастолической) миокарда ЛЖ, носит название воспалительной кардиомиопатии [27]. Воспалительная кардиомиопатия, ассоциированная с СКВ, может быть обнаружена у 10% пациентов. При аутопсии частота его выявления возрастает до 40–57% [28].

Повышение уровня натрийуретического пептида (BNP или NT-proBNP) не специфично для миокардита, но позволяет оценить выраженность изменений внутрисердечной гемодинамики, степень изменения давления в ЛЖ. Нарастание концентрации свидетельствует о дебюте СН и дает возможность определить ее выраженность и прогрессирование у больного миокардитом. По динамике уровня NT-proBNP проводится оценка эффективности лечения и делается прогноз. При сохранении его высокой концентрации можно предположить наличие активного воспаления, его хронизации. Поэтому, согласно рекомендациям кардиологов, следует всем пациентам с клиническим подозрением на миокардит проводить исследование исходного уровня NT-proBNP и его динамики [27].

Среди инструментальных методов диагностики миокардита применяют ЭКГ (чувствительность — всего 47%), ЭхоКГ (позволяет исключить другие причины воспалительной кардиомиопатии — пороки сердца, рестриктивную и гипертрофическую кардиомиопатию, оценить систолическую и диастолическую функции желудочков, величину ФВ, размеры камер сердца, толщину их стенок, давление заполнения ЛЖ и давление в легочной артерии, влияющие на прогноз и эффективность терапии), МРТ с парамагнитным контрастным усилением, биопсию миокарда («золотой стандарт» диагностики) [27].

МРТ с парамагнитным контрастным усилением — на сегодняшний день самый информативный метод визуализации очагов воспаления в миокарде, повреждения и некроза миоцитов, оптимизирующий диагностику острого миокардита. Здоровый миокард, не аккумулирующий контраст-парамагнетик, визуализируется низкоинтенсивным сигналом, высокоинтенсивные области аккумуляции контраста отражают фиброз и некроз в миокарде, при этом отсроченное МРТ-сканирование спустя 12–25 мин после введения контраста позволяет визуализировать уже необратимые повреждения миокарда [29].

Данный метод рекомендован и для определения участков миокарда, из которых целесообразно осуществить забор биоптата. Исходная мозаичность поражения миокарда снижает чувствительность и ценность эндомиокардиальной биопсии,

которая зависит от количества биоптатов и их размеров: при получении и последующем анализе 4–5 образцов чувствительность метода составляет 50%, а при анализе 17 биоптатов — 79% [30], поэтому формулировать диагностическое заключение следует при наличии не менее 3 образцов размером 1–2 мм [31], обязательно с использованием иммуногистохимического метода и ПЦР в образцах ткани миокарда и периферической крови для исключения инфекционной причины.

Согласно рекомендациям, для первичного выявления воспаления миокарда радионуклидные методы визуализации, в том числе и позитронно-эмиссионная томография с применением фтордезоксиглюкозы 18, не применяются, так как обладают низкой специфичностью [32, 33].

В нашем исследовании миокардит (преимущественно воспалительная кардиомиопатия) был выявлен только у нелеченых больных с высокой степенью активности СКВ.

Нарушения ритма и проводимости у больных СКВ встречаются довольно редко: их частота варьирует от 10% [34] до 22% [2]. Они не имеют каких-либо особенных черт, ассоциации со специфическими для СКВ аутоантителами и терапией также не обнаружены. В настоящем исследовании нарушения ритма выявлены у 18,4% больных СКВ, проводимости сердца — у 2,3%, различий между группами не было.

Частой причиной поражения коронарных артерий при СКВ является ускоренное развитие атеросклероза, реже — тромбоз, эмболизм, вазоспазм, коронариит. У больных СКВ вдвое больше атеросклеротических бляшек в коронарных и бедренных артериях, чем у людей, страдающих ревматоидным артритом и СД — заболеваниями с высоким кардиоваскулярным риском [35]. По сравнению с общей популяцией относительный риск развития ИМ и инсульта при СКВ повышен в 3 раза, СН и сердечной смерти — в 4 раза [36]. Пик распространения ССЗ, связанных с атеросклерозом, у пациентов с СКВ приходится на возраст 40–50 лет, в то время как в общей популяции — на 65–74 года [37].

Прогрессирование атеросклероза при СКВ обусловлено не только повышенной частотой всех ТФР, но и влиянием специфических факторов, связанных с самой болезнью: высокой активностью, наличием необратимых изменений, нефрита, нейропсихических нарушений, позитивностью по антифосфолипидным антителам, большой кумулятивной дозой ГК [38, 39]. В разные периоды болезни наибольшее влияние на развитие ССЗ, обусловленных атеросклерозом, оказывают разные факторы риска. Так, в проспективном наблюдении (2000–2007) за женщинами с СКВ и здоровыми участниками группы контроля ($n = 250$ в каждой группе, средний возраст — 44 года) с исходно низким кардиоваскулярным риском, рассчитанным по Фрамингемской шкале, главными предикторами ССЗ являлись собственно СКВ, увеличение возраста, концентрация триглицеридов $> 2,8$ ммоль/л [39]. Продолжение наблюдения (2008–2015 гг., средний возраст — 51 год) выявило, помимо увеличения возраста, большой вклад ТФР (АГ, СД, дислипидемии, высоких значений ИМТ), наличия необратимых органических повреждений (по индексу SLICC/DI) и высокой кумулятивной дозы ГК.

Авторы предполагают, что в первой декаде заболевания ведущую роль в развитии ССЗ играют факторы, связанные с СКВ, в последующие годы — ТФР, возможно, усиленные длительным приемом ГК [39].

В нашем исследовании различия по частоте ИБС, ИМ, СН у пациентов, получавших и не получавших ГК, иммуносупрессанты и ГИБП, отсутствовали. Вероятно, это обусловлено молодым возрастом — 31 и 34 года соответственно. Но на фоне указанной терапии (в 97,8% случаев использо-

вались ГК) чаще наблюдались АГ, увеличение уровня общего холестерина и значения ИМТ, что подтверждает мнение о влиянии ГК на частоту ТФР.

Согласно данным М. Petri и соавт. [40], повышение дозы преднизолона на каждые 10 мг ассоциировано с увеличением массы на 2,5 кг, концентрации общего холестерина на 0,19 моль/л и АД на 1,1 мм рт. ст.

В настоящее время определение концентрации NT-proBNP используют для скрининга СН, оценки ее тяжести и прогноза, а также мониторинга эффективности проводимой терапии. Кроме того, высокий уровень NT-proBNP является независимым фактором риска не только СН, но и фибрилляции предсердий, инсульта/транзиторной ишемической атаки, смерти в общей популяции даже при введении поправки на ТФР развития ССЗ [41–43].

Существуют единичные работы, посвященные изучению концентрации BNP/NT-proBNP при аутоиммунных воспалительных заболеваниях. При СКВ уровень данного биомаркера определялся только у больных, получающих патогенетическую терапию [44–46]. Концентрация BNP/NT-proBNP у больных СКВ была выше, чем в контрольной группе, это повышение ассоциировалось прежде всего с миокардиальной дисфункцией, но не было связано с поражением сосудов, в том числе и атеросклеротическим, с маркерами воспаления, активностью СКВ.

Ранее мы впервые определили уровень NT-proBNP у пациентов с СКВ, не получающих специфическую антиревматическую терапию [47], и обнаружили корреляцию концентрации биомаркера с иммунологическими показателями активности СКВ (повышением уровней антител IgG к кардиолипину, антидс-ДНК, антинуклеарных антител, гипокомплементемией по C4 компоненту) и показателями, отражающими нарушение функции почек (увеличением содержания креатинина, мочевой кислоты, снижением скорости клубочковой фильтрации).

В настоящем исследовании наблюдалась аналогичная картина — повышение концентрации NT-proBNP у пациентов без лечения и с высокой активностью заболевания по сравнению с таковой у леченых больных СКВ с низкой активностью. Вероятно, при СКВ в отсутствие терапии имеет место аутоиммунное поражение собственно кардиомиоцитов и/или опосредованное снижение функции миокарда, обусловленное поражением почек.

В целом иммуносупрессивная терапия при СКВ, подавляя активность болезни, потенциально должна снижать кардиоваскулярный риск. Гидроксихлорохин эффективен в профилактике обострений СКВ и повышении выживаемости пациентов, при этом он уменьшает риск атеросклероза [48], тромбозов [49] и ГК-индуцированной гиперхолестеринемии [50, 51], снижая в итоге кардиоваскулярный риск у больных СКВ, несмотря на единичные сообщения о его кардиотоксичности [52].

ГК оказывают двойственный эффект: с одной стороны, снижают активность СКВ, с другой — приводят к повышенной частоте АГ, гиперхолестеринемии, ожирению [53], но все негативное воздействие связано с большой длительностью приема и высокой кумулятивной дозой [54–56]. Терапия азатиоприном ассоциирована с сосудистыми событиями [57, 58], влияние метотрексата, циклофосфида и микофенолата мофетила на кардиоваскулярный риск у пациентов с СКВ до конца не ясно [59, 60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам нашего исследования, самым частым вариантом поражения сердца у пациентов с системной красной

волчанкой (СКВ) являются функциональные нарушения клапанов (недостаточность с разной степенью регургитации), преимущественно трикуспидального и митрального, перикардит, эндокардит (утолщение створок клапанов и вегетации), нарушения ритма и сердечная недостаточность (СН). Кроме того, по данным ЭхоКГ, нередко определялись субклинические предикторы СН: диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ (24,1%), дилатация левого предсердия (16%), гипертрофия миокарда ЛЖ (14,9%).

Несмотря на молодой возраст пациентов, терапия (в первую очередь глюкокортикоидами, ГК) и большая длительность СКВ ассоциированы с нарастанием частоты тради-

ционных факторов риска (ТФР) (АГ, гиперхолестеринемии, избыточной массы тела), а миокардит и превышение нормального значения концентрации N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, напротив, характерны для нелеченых больных с высокой активностью СКВ. Практикующему ревматологу следует обратить внимание на необходимость совместного с кардиологом ведения больных СКВ, оценки доклинических маркеров СН как потенциально смертельного осложнения, особенно у пациентов с высокой активностью болезни, и контроля ТФР с использованием минимальной дозы ГК в период ремиссии/низкой активности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов Е.Л., ред. Ревматология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 429–81. [Nasonov E.L., ed. Rheumatology. Clinical guidelines. M.: GEOTAR-Media; 2010: 429–81. (in Russian)]
2. Kim C.H., Al-Kindi S.G., Jandali B. et al. Incidence and risk of heart failure in systemic lupus erythematosus. *Heart*. 2017; 103(3): 227–33. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309561
3. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982; 25(11): 1271–7. DOI: 10.1002/art.1780251101
4. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40(9): 1725. DOI: 10.1002/art.1780400928
5. Petri M., Orbai A.-M., Alarcón G.S. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(8): 2677–86. DOI: 10.1002/art.34473
6. Gladman D.D., Ibañez D., Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J. Rheumatol*. 2002; 29(2): 288–91.
7. Gladman D.D., Ginzler E., Goldsmith C. et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum*. 1996; 39(3): 363–9. DOI: 10.1002/art.1780390303
8. McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012. Российский кардиологический журнал. 2012; 17(4S3): 1–68. [McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Russian Journal of Cardiology*. 2012; 17(4S3): 1–68. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2012-4s3
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2002. 312 с. [Rebrova O.Yu. *Statistical analysis of medical information. Use of STATISTICA*. M.: MediaSfera; 2002. 312 p. (in Russian)]
10. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost*. 2006; 4(2): 295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
11. Насонов Е.Л., ред. Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov E.L., ed. *Rheumatology. Russian clinical guidelines*. M.: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (in Russian)]
12. Chen J., Tang Y., Zhu M. et al. Heart involvement in systemic lupus erythematosus: a systemic review and meta-analysis. *Clin. Rheumatol*. 2016; 35(10): 2437–48. DOI: 10.1007/s10067-016-3373-z
13. Libman E., Sacks B. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch. Intern. Med*. 1924; 33(6): 701–37. DOI: 10.1001/archinte.1924.00110300044002
14. Doria A., Iaccarino L., Sarzi-Puttini P. et al. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005; 14(9): 683–6. DOI: 10.1191/0961203305lu22000a
15. Mohammed A.G., Alghamdi A.A., Aljahan M.A. et al. Echocardiographic findings in asymptomatic systemic lupus erythematosus patients. *Clin. Rheumatol*. 2017; 36(3): 563–8. DOI: 10.1007/s10067-016-3486-4
16. Doherty N.E., Siegel R.J. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am. Heart J*. 1985; 110: 1257–65. DOI: 10.1016/0002-8703(85)90023-7
17. Bulky B.H., Roberts W.C. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy: a study of 36 necropsy patients. *Am. J. Med*. 1975; 58: 243–64. DOI: 10.1016/0002-9343(75)90575-6
18. Asherson R.A., Hughes G.R. The expanding spectrum of Libman Sacks endocarditis: the role of antiphospholipid antibodies. *Clin. Exp. Rheumatol*. 1989; 7(3): 225–8.
19. Leung W.H., Wong K.L., Lau C.P. et al. Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med*. 1990; 89(4): 411–19. DOI: 10.1007/bf01453668
20. Vianna J.L., Khamashta M.A., Ordi-Ros J. et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *Am. J. Med*. 1994; 96(1): 3–9. DOI: 10.1016/0002-9343(94)90108-2
21. Ziporen L., Goldberg I., Arad M. et al. Libman–Sacks endocarditis in the antiphospholipid syndrome: immunopathologic findings in deformed heart valves. *Lupus*. 1996; 5(3): 196–205. DOI: 10.1177/096120339600500306
22. Gabrielli F., Alcini E., Prima M.A. et al. Cardiac involvement in connective tissue diseases and primary antiphospholipid syndrome: echocardiographic assessment and correlation with antiphospholipid antibodies. *Acta Cardiol*. 1996; 51(5): 425–39.
23. Leszczyński P., Straburzyńska-Migaj E., Korczowska I. et al. Cardiac valvular disease in patients with systemic lupus erythematosus. Relationship with anticardiolipin antibodies. *Clin. Rheumatol*. 2003; 22: 405–8. DOI: 10.1007/s10067-003-0751-0
24. Yu X.H., Li Y.N. Echocardiographic abnormalities in a cohort of Chinese patients with systemic lupus erythematosus — a retrospective analysis of eighty-five cases. *J. Clin. Ultrasound*. 2011; 39(9): 519–26. DOI: 10.1002/jcu.20863
25. Omdal R., Lunde P., Rasmussen K. et al. Transesophageal and transthoracic echocardiography and Doppler-examinations in systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Rheumatol*. 2001; 30(5): 275–81. DOI: 10.1080/030097401753180354
26. Estes D., Christian C.L. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine*. 1971; 50(2): 85–95. DOI: 10.1097/00005792-197103000-00001
27. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Масенко В.П. и др. Диагностика и лечение миокардитов. Евразийский кардиологический журнал. 2019; 3: 4–33. [Tereshchenko S.N., Zhiron I.V., Masenko V.P. et al. *Diagnosis and treatment of myocarditis*. *Eurasian Heart Journal*. 2019; 3: 4–33. (in Russian)]
28. Perel-Winkler A., Bokhari S., Geraldino-Pardilla L. et al. Myocarditis in systemic lupus erythematosus diagnosed by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Lupus Sci. Med*. 2018; 5(1): e000265. DOI: 10.1136/lupus-2018-000265
29. Baccouche H., Mahrholdt H., Meinhardt G. et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur. Heart J*. 2009; 30(23): 2869–79. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp328

30. Chow L.H., Radio S.J., Sears T.D. et al. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989; 14(4): 915–20. DOI: 10.1016/0735-1097(89)90465-8
31. Parrillo J.E., Aretz H.T., Palacios I. et al. The results of transvenous endomyocardial biopsy can frequently be used to diagnose myocardial diseases in patients with idiopathic heart failure. *Endomyocardial biopsies in 100 consecutive patients revealed a substantial incidence of myocarditis. Circulation.* 1984; 69(1): 93–101. DOI: 10.1161/01.cir.69.1.93
32. Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2013; 34(33): 2636–48. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd210
33. Yilmaz A., Klingel K., Kandolf R. et al. Imaging in inflammatory heart disease: from the past to current clinical practice. *Hellenic J. Cardiol.* 2009; 50(6): 449–60.
34. Buleu F., Sirbu E., Caraba A. et al. Heart involvement in inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55(6): 249. DOI: 10.3390/medicina55060249
35. Tektonidou M.G., Kravvariti E., Protogerou A. et al. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: comparable risk with diabetes mellitus and rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2017; 16(3): 308–12. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.01.009
36. Lim S.Y., Bae E.H., Han K.D. et al. Systemic lupus erythematosus is a risk factor for cardiovascular disease: a nationwide, population-based study in Korea. *Lupus.* 2018; 27(13): 2050–6. DOI: 10.1177/0961203318804883
37. Reiss A.B., Jacob B., Ahmed S. et al. Understanding accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: toward better treatment and prevention. *Inflammation.* 2021; 44(5): 1663–82. DOI: 10.1007/s10753-021-01455-6
38. Попкова Т.В., Алекберова З.С., Александрова Е.Н. и др. Факторы риска кардиоваскулярных нарушений и атеросклероза при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология.* 2004; 42(4): 10–14. [Popkova T.V., Alekberova Z.S., Aleksandrova E.N. et al. Cardiovascular disturbances and atherosclerosis risk factors in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology Science and Practice.* 2004; 42(4): 10–14. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2004-795
39. Tselios K., Gladman D.D., Su J. et al. Evolution of risk factors for atherosclerotic cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a longterm prospective study. *J. Rheumatol.* 2017; 44(12): 1841–9. DOI: 10.3899/jrheum.161121
40. Petri M., Lakatta C., Magder L. et al. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am. J. Med.* 1994; 96(3): 254–9. DOI: 10.1016/0002-9343(94)90151-1
41. Wang T.J., Larson M.G., Levy D. et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350(7): 655–63. DOI: 10.1056/NEJMoa031994
42. Mirjafari H., Welsh P., Verstappen S.M. et al. N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and mortality risk in early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Registry (NOAR). *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73(4): 684–90. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202848
43. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал.* 2017; 1: 7–81. [Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2017; 1: 7–81. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
44. Goldenberg D., Miller E., Perna M. et al. Association of N-terminal pro-brain natriuretic peptide with cardiac disease, but not with vascular disease, in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(1): 316–7. DOI: 10.1002/art.33374
45. Chung C.P., Solus J.F., Oeser A. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic lupus erythematosus: relationship with inflammation, augmentation index and coronary calcification. *J. Rheumatol.* 2008; 35(7): 1314–19.
46. Karadag O., Calguneri M., Yavuz B. et al. B-type natriuretic peptide (BNP) levels in female systemic lupus erythematosus patients: what is the clinical significance? *Clin. Rheumatol.* 2007; 26(10): 1701–4. DOI: 10.1007/s10067-007-0575-4
47. Панафидина Т.А., Сохова М.А., Попкова Т.В. и др. Клиническое значение N-концевого фрагмента натрийуретического пептида у пациентов с системной красной волчанкой, не получающих патогенетическую терапию. *Научно-практическая ревматология.* 2017; 55(4): 376–81. [Panafidina T.A., Sokhova M.A., Popkova T.V. et al. Clinical significance of N-terminal fragment of natriuretic peptide in patients with systemic lupus erythematosus who do not receive pathogenetic therapy. *Rheumatology Science and Practice.* 2017; 55(4): 376–81. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-376-381
48. 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
49. 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
50. Rahman P., Gladman D.D., Urowitz M.B. 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.
51. Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus.* 1996; 5(suppl.1): S16–22.
52. Nord J.E., Shah P.K., Rinaldi R.Z. et al. Hydroxychloroquine cardiotoxicity in systemic lupus erythematosus: a report of 2 cases and review of the literature. *Semin. Arthritis Rheum.* 2004; 33(5): 336–51. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2003.09.012
53. Karp I., Abrahamowicz M., Fortin P.R. et al. Recent corticosteroid use and recent disease activity: independent determinants of coronary heart disease risk factors in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum.* 2008; 59(2): 169–75. DOI: 10.1002/art.23352
54. Manzi S., Selzer F., Rairie J.E. et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(1): 51–60. DOI: 10.1002/1529-0131(199901)42:1<51::AID-ANR7>3.0.CO;2-D
55. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus.* 2000; 9(3): 170–5. DOI: 10.1191/096120300678828226
56. Doria A., Shoenfeld Y., Wu R. et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62(11): 1071–7. DOI: 10.1136/ard.62.11.1071
57. Fernandez-Nebro A., Rua-Figueroa I., OliveMarques A. et al. Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a nationwide study in Spain from the RELESSER Registry. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(29): e1183. DOI: 10.1097/MD.0000000000001183
58. Toloza S.M., Uribe A.G., McGwin G. Jr et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(12): 3947–57. DOI: 10.1002/art.20622
59. Pons-Estel G.J., Gonzalez L.A., 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
60. Kiani A.N., Magder L.S., 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

Поступила / Received: 26.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 05.03.2022