

Wybrane zagadnienia dotyczące układu sercowo-naczyniowego u chorych na toczeń rumieniowaty układowy

Selected aspects of cardiovascular system in patients with systemic lupus erythematosus

Aleksandra Kolarczyk, Łukasz Konarski, Anna Matuszczyk, Karolina Misztal

STRESZCZENIE

Koło Naukowe STN przy Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Autoimmunologicznych i Metabolicznych
Wydziału Lekarskiego w Katowicach
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Opiekun koła: prof. dr hab. n. med. Antoni Hrycek

Toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE) jest chorobą autoimmunizacyjną, w której jedną z przyczyn zgonów są ostre zespoły wieńcowe, powstające na podłożu przewlekłego procesu zapalnego w ścianie naczyń, prowadzącego do przyspieszonego rozwoju zmian miażdżycowych. W niniejszej pracy przedstawiono potencjalne czynniki ryzyka odgrywające znaczącą rolę w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych w przebiegu SLE. Podkreślono rolę autoprzeciwciał, które w istotny sposób wpływają na progresję procesu zapalnego toczącego się w śródbłonku naczyń, w tym przeciwciał zaangażowanych w inicjację procesu zapalnego: przeciwciała skierowane przeciw komórka śródbłonka (*anti-endothelial cell antibodies* – AECA), przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – ANCA), przeciwciała antyfosfolipidowe (*anti-phospholipid antibodies* – aPL), przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA (*antibodies against double-stranded DNA* – anti-dsDNA) oraz przeciwciała przeciwko białkom histonowym (*anti-DNA histone complex*). Wskazano również możliwą rolę czynników klasycznych i swoistych dla SLE w rozwoju subklinicznej postaci miażdżycy. Szczególną uwagę zwrócono na charakterystyczne, najważniejsze czynniki w patogenezie choroby, tj. cytokiny prozapalne, autoprzeciwciała i przewlekłą glikokortykosteroidoterapię. Dodatkowo poruszono rolę powikłań zakrzepowo-zatorowych w etiologii ostrych incydentów wieńcowych u pacjentów z SLE. Dotychczas nie określono jednoznacznych wytycznych dotyczących profilaktyki pierwotnej i wtórnej u chorych na SLE. W celu zmniejszenia odsetka zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z SLE zwrócono uwagę na szczególną rolę wczesnej diagnostyki opartej na badaniach obrazowych.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Prof. dr hab. n. med. Antoni Hrycek
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Autoimmunologicznych i Metabolicznych
Wydziału Lekarskiego w Katowicach
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach
ul. Medyków 14
40-752 Katowice
tel. 32 789 43 01
e-mail: genmar@ka.onet.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2013, 67, 2, 128–132
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ISSN 0208-5607

SŁOWA KLUCZOWE

toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie naczyń, miażdżycy, autoprzeciwciała, ostre incydenty wieńcowe

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease, in which one of the causes of death is the occurrence of acute coronary syndromes. They are connected with a chronic inflammatory process in the vascular wall, which leads to accelerated development of atherosclerosis. In this work, the potential risk factors in the development of cardiovascular disease in SLE and the role of autoantibodies, which have a significant impact on the progression of inflammatory processes in vascular endothelium were discussed. The following antibodies involved in the initiation of the inflammatory process were described: anti-endothelial cell antibodies (anti-endothelial cell antibodies – AECA), anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies – ANCA), anti-phospholipid antibodies (anti-phospholipid antibodies – aPL), antibodies against double-stranded DNA (antibodies against double-stranded DNA – anti-dsDNA) and antibodies against histone proteins (anti-DNA-histone complex). The role of classical factors in the development of subclinical atherosclerosis were indicated. Particular attention was paid to specific factors which play the most important role in the pathogenesis of this disease: proinflammatory cytokines, autoantibodies and chronic glucocorticosteroid therapy. Additionally, the role of thromboembolic complications in the etiology of acute coronary events in patients with SLE was discussed. So far, primary and secondary prevention is not clear in patients with SLE. The special role of early diagnosis based on imaging studies in order to reduce the number of deaths due to cardiovascular complications in patients with SLE was highlighted.

KEY WORDS

systemic lupus erythematosus, vasculitis, atherosclerosis, autoantibodies, acute coronary events

Ostre zespoły wieńcowe

Stany kliniczne, w których dochodzi do nagłego niedotlenienia mięśnia sercowego, w wyniku niewydolności naczyń wieńcowych nazywamy ostrymi zespołami wieńcowymi. Zaliczamy do nich niestabilną chorobę wieńcową (*unstable angina* – UA), zawał serca z uniesieniem odcinka ST (*ST-elevation myocardial infarction* – STEMI), bez uniesienia odcinka ST (*non-ST-elevation myocardial infarction* – NSTEMI) oraz nagłą śmierć sercową. Powstają one w wyniku nagłego ograniczenia przepływu wieńcowego, najczęściej z powodu zakrzepu oderwanego z uszkodzonej blaszki miażdżycowej. Różnią się stopniem zmniejszenia przepływu i czasem jego trwania.

Toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE) jest chorobą autoimmunizacyjną, wielonarządową, mogącą przebiegać w zróżnicowany sposób. Szereg tworzących się przeciwciał niszczy tkanki w sposób bezpośredni oraz przez wytworzenie kompleksów immunologicznych. Jednym z zagrożeń w SLE jest zawał mięśnia sercowego. Najczęściej dochodzi do niego u chorujących na SLE młodych kobiet – ryzyko ostrego incydentu wieńcowego jest w tej grupie chorych 50-krotnie większe niż w grupie kontrolnej [1]. Śmiertelność z powodu chorób naczyń wieńcowych u pacjentów z SLE sięga 3,5–15,7% [2]. Jest to trzecia w kolejności, po powikłaniach związanych z zakażeniami i zajęciem nerek przez proces chorobowy, przyczyna zgonu u tych chorych [3].

W SLE obserwuje się szybszy rozwój miażdżycy, co wiąże się przede wszystkim z zapaleniem naczyń wywołanym przez przeciwciała i kompleksy immuno-

logiczne oraz następczą aktywacją dopełniacza. Inne potencjalne czynniki ryzyka miażdżycy w SLE to częste u chorych nadciśnienie tętnicze spowodowane zajęciem nerek oraz długotrwałe leczenie glikokortykosteroidami. Zaburzają one gospodarkę lipidową i sprzyjają powstawaniu hiperlipidemii.

Zmiany w naczyniach wieńcowych mogą się rozwijać także z udziałem innych mechanizmów patogenetycznych, np. choroby zakrzepowo-zatorowej, najczęściej związanej z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych, skurczu naczyń czy nieprawidłowej rezerwy wieńcowej.

Zapalenie naczyń

Istotnym czynnikiem patogenezy choroby naczyń wieńcowych w SLE jest zapalenie naczyń, związane z obecnością autoprzeciwciał. W większości przypadków ma ono postać zapalenia alergicznego (> 60%), zapalenia z obecnością krioglobulin (30%) oraz, w mniejszym stopniu, zapalenia przypominającego guzkowe zapalenie tętnic (6%) [4]. Ważnymi czynnikami patogenezy zmian naczyniowych wydają się aktywacja komórek śródbłonna oraz ekspresja cząsteczek adhezyjnych, a także krążące kompleksy immunologiczne, które odkładając się w naczyniach nasilają proces zapalny oraz aktywują układ dopełniacza i uszkodzenie błon podstawnych naczyń. Znaczącą rolę w inicjacji zapalenia odgrywają przeciwciała skierowane przeciw komórkom śródbłonna (*anti-endothelial cell antibodies* – AECA), cytoplazmie neutrofilów (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – ANCA), przeciwciała antyfosfolipidowe (aPL), prze-

ciwiała przeciwko dwuniciowemu DNA (*antibodies against double-stranded DNA* – anti-dsDNA) oraz przeciwko białkom histonowym (*anti-DNA-histone complex*) [4].

Przeciwciała AECA to heterogenna grupa immunoglobulin klasy A, G, M. Ich determinanty antygenowe znajdują się m.in. na komórkach śródbłonna naczyniowego. Występują u ok. 15–80% pacjentów z SLE [5]. Dowiedziono, że ich obecność koreluje ze stopniem zaawansowania choroby [6]. Zarówno w warunkach *in vitro*, jak *in vivo* wykazano wzrost ekspresji cząsteczek adhezyjnych pod wpływem AECA [7,8]. Ich patogenne działanie polega na aktywacji śródbłonna i w konsekwencji wzroście wydzielania cytokin prozapalnych IL-6, 12, 15, a ponadto angiogeniny, naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor* – EGF), czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α) i endostatyny. Ponadto AECA wykazuje działanie prozapalne oraz proadhezyjne poprzez aktywację szlaku NF- κ B [4].

Jak wykazali Saadi i wsp. [9], AECA mogą tworzyć kompleks ze składową dopełniacza C5b67, co prowadzi do zmiany kształtu i powstawania szczelin w ścianie śródbłonna naczyniowego. Interesujący wydaje się fakt, iż również u zdrowych dorosłych można wykryć obecność AECA klasy IgG. W warunkach fizjologicznych wykazują działanie przeciwzapalne, przeciwwagregacyjne oraz zmniejszają wrażliwość śródbłonna na TNF- α [10].

Przyczyną zapalenia naczyń mogą być także ANCA. Zapalenie takie wiąże się z obecnością ogniskowych zmian martwiczych w naczyniach włosowatych, żyłkach, a czasem też w tętniczkach [11]. ANCA biorą udział w adhezji neutrofilów do endotelium oraz ich aktywacji i degranulacji ziarnistości zawierających wolne rodniki tlenowe, tlenek azotu i liczne enzymy lizosomalne. Substancje wydzielane przez neutrofile prowadzą do uszkodzenia błony podstawnej naczyń.

Przeciwciałami działającymi w podobny sposób są anti-dsDNA oraz anti-DNA-histone complexes, które indukują syntezę cytokin prozapalnych IL-1 oraz IL-6, przez co biorą udział w bezpośredniej aktywacji komórek śródbłonna naczyniowego [12].

Gustafsson i wsp. [13] wykazali silny związek między niektórymi markerami zapalenia a śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych u kobiet chorych na SLE. Najistotniejszą korelację wykazuje stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) oraz α 1-antytrypsyny. Test o wysokiej czułości mierzący stężenie CRP (hsCRP) pozwala ocenić ryzyko incydentów wieńcowych, ale nie może być markerem aktywności SLE.

Miażdżyca

Główną rolę w patogenezie schorzeń kardiologicznych u chorych na SLE odgrywa miażdżyca. Jej pod-

łożem jest przewlekły proces zapalny w ścianie dużych i średnich tętnic. Etiologię miażdżycy należy rozpatrywać w aspekcie wieloczynnikowym. Do podstawowych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy zaliczamy: wiek, płeć, nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (*low-density lipoprotein* – LDL) i triglicerydów, obniżone stężenie frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (*high-density lipoprotein* – HDL) w osoczu, cukrzycę typu 2, palenie papierosów, otyłość oraz zwiększone stężenie CRP, homocysteiny, lipoproteiny A i fibrynogeny w osoczu [14]. Tradycyjne czynniki ryzyka nie tłumaczą wcześniejszego występowania miażdżycy i zawału u młodych kobiet chorych na SLE. Rozwój badań nad patogenezą procesu miażdżycowego pozwolił odkryć dodatkowe czynniki ryzyka specyficzne dla SLE. Ze zwiększonym ryzykiem zmian miażdżycowych nieodłącznie związane są autoprzeciwciała, odgrywające główną rolę w patomechanizmie zmian narządowych w przebiegu SLE, przede wszystkim przeciwciała przeciw protrombinie (aPTR) klasy IgA, przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA) skierowane przeciw elastazie i katepsynie oraz wspomniane już AECA, przeciwciała antyfosfolipidowe, a także przeciwciała przeciwko białkom szoku cieplnego (anty-HSP70) [16].

Wśród przeciwciał antyfosfolipidowych dominującą rolę w rozwoju subklinicznej postaci miażdżycy odgrywają przeciwciała antykardiolipinowe (*anticardiolipin antibodies* – aCL), zwłaszcza klasy IgG, odpowiadające za zmniejszone wiązanie aneksyny 5, która tworzy tarczę ochronną nad fosfolipidami błon komórkowych i blokuje ich właściwości prozakrzepowe [14]. Większość aCL reaguje również z β 2-glikoproteiną – autoantygenem obecnym w komórkach endotelium. Dominującą rolę w tym procesie odgrywa przeciwciało anty- β 2-glikoproteinowe (a β 2GPI), uczestniczące w tworzeniu się zakrzepów, a także sprzyjające przyleganiu monocytów do komórek śródbłonna, co ułatwia ich wnikanie do ściany naczynia i pochłanianie oksydowanych lipoprotein o niskiej gęstości (*oxidized low-density lipoprotein* – oxLDL) przez makrofagi, działając tym samym proaterogennie [17]. Ostatnio prowadzone badania sugerują również udział w rozwoju miażdżycy białek wstrząsu cieplnego (*heat shock protein* – HSP) oraz syntetyzowanych przeciwko nim przeciwciał. Białka wstrząsu cieplnego powstają w dużych ilościach jako reakcja na obecność bodźców uszkodzających. Wykazano zwiększoną syntezę białek HSP60 i HSP70 w blaszkach miażdżycowych oraz związek między obecnością przeciwciał anty-HSP60 a ciężkością choroby niedokrwiennej serca. Patomechanizm tych zmian nie został jednak dokładnie poznany [18].

Oprócz autoprzeciwciał powodujących uszkodzenie i dysfunkcję śródbłonna naczyniowego, znamienne

rolę w patogenezie miażdżycy odgrywają również kompleksy immunologiczne. Mogą one wiązać składnik C1q dopełniacza, prowadząc do ekspresji cząsteczek adhezyjnych oraz nasilając rekrutację i migrację monocytów do ściany naczyniowej, co sprzyja gromadzeniu się w niej cholesterolu [19]. Ponadto podejrzewa się, że kompleks ataku C5b-C9 może niszczyć błony podstawne naczyń [4]. Asanuma i wsp. [20] sugerują udział cytokin, takich jak IL-6 i białka chemotaktycznego dla monocytów MCP-1, w rozwoju miażdżycy u chorych na SLE. Wydaje się, że pewną rolę może też odgrywać zwiększona ekspresja liganda CD40 i zaburzona ekspresja jego receptora na endotelium. W wyniku połączenia omawianego liganda z receptorem wzrasta ekspresja takich cytokin, jak cząsteczka adhezyjna komórek śródbłonna naczyniowego (*vascular cell adhesion molecule-1* – VCAM-1), międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna (*intracellular cell adhesion molecule-1* – ICAM-1), E-selektyna [19]. Zwiększa się również synteza: IL-8, IL-17, interferonu γ , TNF- α , czynnika aktywującego limfocyty B (*B-cell activating factor* – BAFF) oraz czynnika hamującego migrację makrofagów (*macrophage migration inhibitory factor* – MIF) [1]. Biorą one udział w różnych etapach formowania blaszki miażdżycowej, mobilizacji i pobudzeniu komórek uczestniczących w procesie zapalnym. Natomiast TNF- α prowadzi do inaktywacji lipazy lipoproteinowej w naczyniach, co wiąże się ze wzrostem stężenia triglicerydów oraz LDL, prowadząc do dyslipidemii aterogennej [14]. Istotnymi charakterystycznymi cechami SLE, związanymi z dyslipidemią aterogenną i subklinicznym rozwojem zmian miażdżycowych, są zwiększone utlenianie lipidów, zaburzona antyoksydacyjna funkcja śródbłonna, zwiększone stężenie oxLDL oraz niska aktywność paraoksonazy 1.

Ważnym powikłaniem narządowym u chorych na SLE jest także nefropatia toczniowa, która w sposób istotny wpływa na rozwój wczesnych zmian miażdżycowych. Niewydolność nerek w przebiegu tocznia wiąże się z nadciśnieniem tętniczym, zaburzeniami gospodarki lipidowej, insulinoopornością, stresem oksydacyjnym oraz nadkrzepliwością, które znacznie zwiększają ryzyko zgonu z powodu zawału mięśnia sercowego [14].

Do rozwoju zmian miażdżycowych u pacjentów z SLE w znaczący sposób przyczynia się także długotrwałe leczenie glikokortykosteroidami. Niekorzystny efekt ich działania wiąże się z powstawaniem insulinooporności oraz zaburzeniami lipidowymi, polegają-

cymi na wzroście stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów.

Powikłania zakrzepowo-zatorowe

Ostry incydent wieńcowy w SLE jest najczęściej rezultatem miażdżycy lub zapalenia naczyń wieńcowych, ale może być również skutkiem okluzji naczyń przez masę zatorową. Zakrzepica naczyń w toczniu jest związana z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych, takich jak aCL, antykoagulant toczniowy, przeciwciała przeciwko glikoproteinie- $\beta 2$ czy protrombinie. Te immunoglobuliny klasy G lub M w wyniku oddziaływania z fosfolipidami obecnymi na powierzchni trombocytów odpowiadają za zaburzenia procesu krzepnięcia. Antykoagulant toczniowy jest czynnikiem ryzyka zakrzepicy zarówno tętniczej, jak i żyłnej. Wydaje się on lepszym czynnikiem prognostycznym zakrzepicy niż aCL [21].

Badania obrazowe

W SLE stwierdza się wysokie ryzyko ostrego zespołu wieńcowego, zwłaszcza u młodych kobiet. U większości chorych przebieg jest jednak asymptomatyczny, kliniczne manifestacje pojawiają się tylko u 2–16% [3]. W związku z tym szuka się wczesnych zmian w naczyniach wieńcowych. Odnotowano, że zmiany średnicy światła naczyń wieńcowych, obecność stożkowych zwężeń czy segmentów naczyń z ektazjami w koronarografii mogą świadczyć o toczącym się zapaleniu. Niestety, jest to metoda kontroli o niskiej czułości.

Przeprowadzono również badania scyntygraficzne perfuzji mięśnia sercowego, w których stwierdzono, że zmniejszona perfuzja może być wczesnym wykładnikiem miażdżycy [3]. Nikpour i wsp. [22] zobrazowali perfuzję miokardium u 122 kobiet chorych na SLE bez wcześniejszej historii choroby wieńcowej, stwierdzając że nieprawidłowa perfuzja jest silnym i niezależnym predykatorem wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego. Subkliniczną miażdżycę tętnic wieńcowych można również wykrywać za pomocą pomiaru zwapnienia ściany naczyń ultrasonografią komputerową [23]. Wykazano, że jest to powtarzalna metoda ilościowa, która dostarcza informacji na temat ewentualnego ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego.

PIŚMIENNICTWO

1. Manzi S., Meilahn EN., Rairie JE. i wsp. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 145: 408–415.

2. Matsumoto Y., Wakabayashi H., Otsuka F. i wsp. Systemic lupus erythematosus complicated with acute myocardial infarction and ischemic colitis. *Intern. Med.* 2011; 50: 2669–2673.

3. Ostanek L., Płońska E., Brzosko M., Mokrzycki K., Peregud-

- Pogorzelska M., Fischer K. Zajęcie układu krążenia u chorych na toczeń rumieniowaty układowy-przegląd literatury i własne obserwacje. Serologiczne czynniki ryzyka powikłań kardiologicznych. *Reumatologia* 2005; 43(6): 373–378.
4. Cieślak P., Hrycek A., Kluciński P. Vasculopathy and vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008; 118: 57–63.
 5. Tintore M., Fernandez A.L., Rovira A. i wsp. Antibodies against endothelial cells in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 1996; 93: 416–420.
 6. Robak E., Kulczycka L., Tomczak J., Sysa-Jędrzejowska A. Rola cytokin angiogennych w patogenezie układowego tocznia rumieniowatego. *Acta Haematol. Pol.* 2006; 37: 47–59.
 7. Carson C.W., Beall L.D., Hunder G.G., Johnson C.M., Newman W. Serum ELAM-1 is increased in vasculitis, scleroderma and systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 1993; 20: 809–814.
 8. Wellicome S.M., Kapahi P., Mason J.C., Lebranchu Y., Yarwood H., Haskard D.O. Detection of a circulating form of vascular cell adhesion molecule-1: raised levels in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Immunol.* 1993; 92: 412–418.
 9. Saadi S., Platt J.L. Transient perturbation of endothelial integrity induced by natural antibodies and complement. *J. Exp. Med.* 1995; 181: 21–31.
 10. Ronda N., Leonardi S., Orlandini G. i wsp. Natural anti-endothelial cell antibodies (AECA). *J. Autoimmun.* 1999; 13: 121–127.
 11. Wiik A. What you should know about PR3-ANCA. An introduction. *Arthritis Res.* 2000; 2: 252–254.
 12. Praprotnik S., Blank M., Meroni P.L., Rozman B., Eldor A., Shoenfeld Y. Classification of anti-endothelial cell antibodies into antibodies against microvascular and macrovascular endothelial cells. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 1484–1494.
 13. Gustafsson J., Simard J., Gunnarsson I. i wsp. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 2012; 14: R46.
 14. Swacha M., Więksik-Szewczyk E., Olesińska M. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na toczeń rumieniowaty układowy – aspekty praktyczne. *Reumatologia* 2011; 49, 6: 419–425.
 15. Fischer K., Brzosko M., Walecka A., Ostanek L., Sawicki M. Znaczenie zespołu antyfosfolipidowego u chorych na toczeń rumieniowaty układowy w ocenie ryzyka rozwoju subklinicznej miażdżycy. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007; 117 (Supl.): 13–17.
 16. Fischer K. Czynniki ryzyka pogrubienie kompleksu błony wewnętrznej i środkowej oraz rozwoju blaszki miażdżycowej w tętnicach szyjnych u chorych na toczeń rumieniowaty układowy. *Rocz. PAM.* 2008; 54, 2: 22–32.
 17. Irzyk K., Czurzyński M. Zmiany naczyniowe w chorobach układowych tkanki łącznej. *Pol. Prz. Kardiol.* 2011; 13: 171–176.
 18. Nowak B., Szmyrka-Kaczmarek M., Durazińska A. i wsp. Przeciwciała anty-HSP70 w surowicy chorych na toczeń rumieniowaty układowy. *Reumatologia* 2010; 48, 1: 31–36.
 19. Ikeda Y., Yagi S., Yamaguchi H. i wsp. Intra-vascular ultrasound findings of diffuse coronary atherosclerotic change in systemic lupus erythematosus with secondary antiphospholipid syndrome. *Circ. J.* 2006; 70: 1082–1085.
 20. Asanuma Y., Chung C.P., Oeaser A. i wsp. Increased concentration of proatherogenic inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to cardiovascular risk factor. *J. Rheumatol.* 2006; 33: 539–545.
 21. Abid L., Frikha F., Bahloul Z., Kammoun S. Acute myocardial infarction in young adults with antiphospholipid syndrome: report of two cases and literature review. *Pan. Afr. Med. J.* 2011; 8: 13–21.
 22. Nikopour M., Gladman D.D., Ibanez D., Bruce I.N., Burns R.J., Urowitz M.B. Myocardial perfusion imaging in assessing risk of coronary events in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 2009; 36: 288–294.
 23. Asanuma Y., Oeaser A., Shintani A.K. i wsp. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 2407–2415.