

# Применение статинов в терапии системной склеродермии

О. М. Драпкина<sup>1</sup>, М. В. Фадеева<sup>2</sup>, Е. В. Зятенкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» МЗ РФ, Москва

<sup>2</sup> Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, Москва

## Абстракт

*Системная склеродермия – клинически гетерогенное заболевание, характеризующееся поражением микрососудистого русла, иммунными нарушениями и усиленным синтезом коллагена с поражением кожи и внутренних органов. В статье рассматривается влияние статинов на разные звенья патогенеза системной склеродермии. Представлено клиническое наблюдение применения статинов у пациентки с системной склеродермией, перенесенным инфарктом миокарда и чрескожным коронарным вмешательством.*

**Ключевые слова:** статины, плейотропные эффекты, системная склеродермия.

## The use of statins in the systemic scleroderma treatment

O. M. Drapkina<sup>1</sup>, M. V. Fadeeva<sup>2</sup>, E. V. Zyatenkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Nacional Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Clinic of propaedeutics of internal medicine, gastroenterology and hepatology, Medical Academy, Moscow, Russia

## Abstract

*Systemic scleroderma is a clinically heterogeneous, systemic disease with microvascular disorders, immune imbalance and enhanced collagen synthesis in tissues. This review focuses on statins' effects on various stages of systemic scleroderma pathogenesis. The presented clinical case illustrates the use of statins in treatment of the systemic scleroderma patient with the anamnesis of myocardial infarction and percutaneous coronary intervention.*

**Keywords:** statins, pleiotropic effects, systemic scleroderma.

Системная склеродермия – клинически гетерогенное заболевание, характеризующееся поражением микрососудистого русла, иммунными нарушениями и усиленным синтезом коллагена с поражением кожи и внутренних органов.

Первое детальное описание больного склеродермией датировано 1753 г. Длительное время системная склеродермия рассматривалась исключительно как дерматологическое заболевание. Вовлечение в процесс внутренних органов, определяющее прогноз у больных системной склеродермией, было описано лишь в конце XX в.

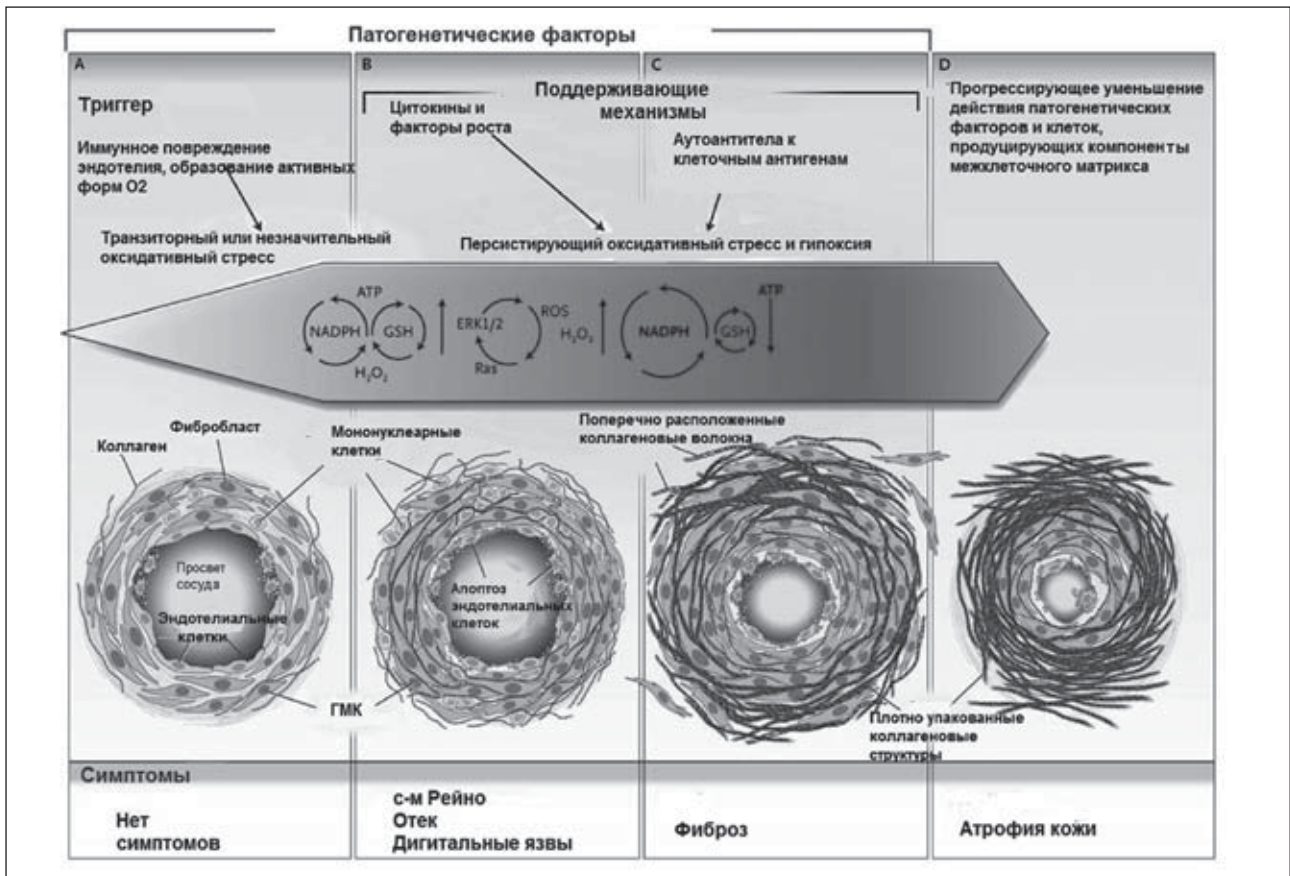
Распространенность системной склеродермии, по разным источникам, варьирует от 13 до 290 на 1 млн взрослого населения. Склеродермия в 3–8 раз чаще выявляется у женщин, чем у мужчин, и, как правило, затрагивает пятую декаду жизни (40 до 50 лет) [1].

Основные звенья патогенеза системной склеродермии: гиперактивность фибробластов, дис-

функция эндотелия и дисбаланс в клеточном звене иммунитета.

Инициальным фактором в патогенезе системной склеродермии служит повреждение эндотелия, вероятно, иммунного характера. В ответ на повреждение усиливается образование активных форм кислорода. На начальных стадиях происходит их инактивация антиоксидантными системами, в частности глутатионовой системой. Фермент глутатионпероксидаза, используя в качестве субстрата пероксид водорода, окисляет глутатион. Реакция протекает с использованием энергии АТФ. На данной стадии системная склеродермия клинически не проявляется. При усилении образования активных форм кислорода, повреждении мембран клеток происходит разобщение энергетических процессов и потеря АТФ. В условиях энергодифицита активность глутатионовой системы снижается, накапливаются свободные радикалы. Активируются киназы ERK-1, ERK-2 (Extracellular signal-regulated kinase),

Рис. 1. Патогенез системной склеродермии



Примечание: разъяснение в тексте [2].

которые фосфорилируют субъединицы NADPH-оксидазы, еще больше стимулируя образование супероксида (рис. 1).

Активные формы кислорода воздействуют на рецепторы, пролонгируя действие цитокинов. В частности, под действием активных форм кислорода активируется TGF- $\beta$ , который через SMAD-зависимый путь стимулирует синтез коллагена, ГМК, рецепторов трансформирующего фактора роста (TGF) и тромбоцитарного фактора роста (PDGF) (рис. 2).

Активируются перicyты, фибробласты, ГМК, происходит апоптоз эндотелиальных клеток. На фоне структурных изменений сосудистой стенки нарушается баланс вазоконстрикторов и вазодилататоров. Нарушается эндотелий-зависимая регуляция кровотока (увеличение содержания эндотелина-1, снижение высвобождения оксида азота), возникает синдром Рейно.

В связи с гиперпродукцией коллагена происходит отложение компонентов внеклеточного матрикса, фиброз с последующей атрофией.

Стенка сосудов инфильтрируется Т-клетками (преимущественно CD4<sup>+</sup> Т-хелперы 2-го типа с синтезом цитокинов), макрофагами и В-клетками (CD20, секретирующие ИЛ-6, TGF- $\beta$ , аутоАТ). Образование цитокинов, аутоантител, иммунных комплексов приводит к развитию васкулитов [2].

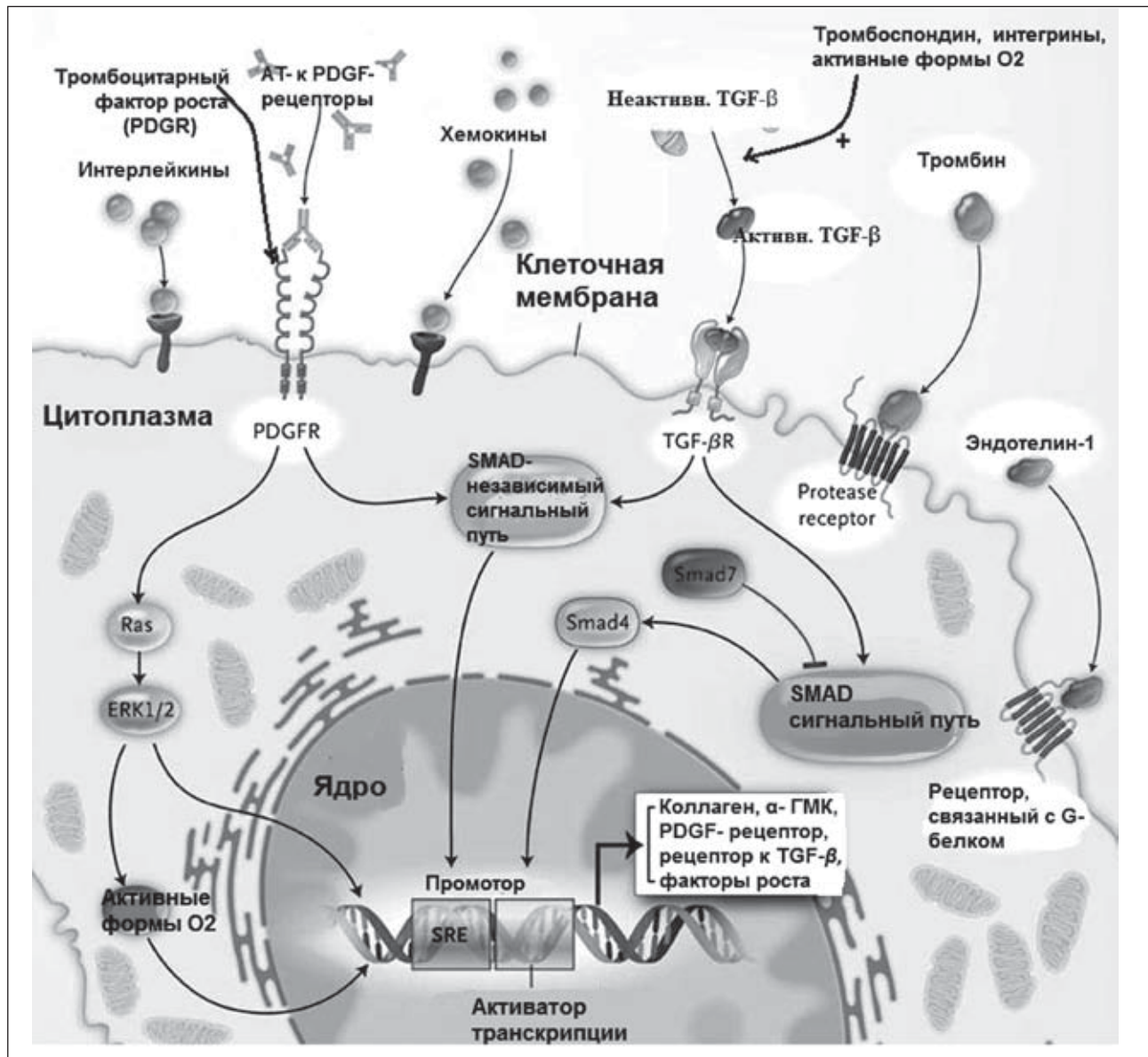
Патогенез склеродермии – это порочный круг, состоящий из процессов воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброза.

### Клиническое наблюдение

В отделение кардиологии клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко поступила пациентка 67 лет с жалобами на нестабильность АД, одышку при умеренной физической нагрузке, давящие боли за грудиной при эмоциональной нагрузке, проходящие в покое, перебои в работе сердца, слабость, головокружение, деформацию суставов рук, онемение рук, непереносимость холода, изжогу.

Из анамнеза известно, что с 2010 г. пациентка отмечает боли в суставах кистей рук, резко усиливающиеся при контакте с холодом, онемение, похолодание рук, деформацию суставов кистей. Пациентка связывала свои жалобы с частой стиркой в холодной воде. Терпевшем по месту жительства данное состояние расценено как синдром Рейно. Тогда же в клиническом анализе крови выявлено ускорение СОЭ до 65 мм/ч. Рекомендована консультация ревматолога. Однако пациентка существенного значения своим жалобам не придавала и от дальнейшего обследования отказалась.

Рис. 2. Активация фибробластов при склеродермии



В июне 2012 г. среди полного благополучия, без предшествующей стенокардии напряжения у пациентки развился острый переднеперегородочный инфаркт миокарда. Проведена ангиопластика со стентированием передней межжелудочковой коронарной артерии. С целью вторичной профилактики пациентке рекомендован прием бета-блокаторов (бисопролол в дозе 2,5 мг), иАПФ (периндоприл в дозе 2,5 мг), назначена двойная антитромбоцитарная терапия (100 мг АСК + 75 мг клопидогреля), а также статины (20 мг аторвастатина).

В сентябре 2012 г. у пациентки вновь появились давящие боли за грудиной. При повторной коронароангиографии выявлено многососудистое поражение коронарных артерий. В том же месяце проведено аортокоронарное шунтирование ветви тупого края и заднебоковой ветви системы огибающей ветви левой коронарной артерии, правой коронарной артерии; маммарокоронарное шунтирование правой межжелудочковой ветви. Учитывая

рекомендации [9–13], а также недостигнутые целевые значения ЛПНП (2,3 ммоль/л), увеличена доза аторвастатина до 40 мг/сут.

В 2013 г. у пациентки появилась изжога. По данным эзофагогастроуденоскопии выявлены недостаточность кардии, катаральный рефлюкс-эзофагит, гастрит с очаговой атрофией. Проводилась антисекреторная терапия ингибиторами протонной помпы (20 мг омепразола 2 р./сут.) с положительным эффектом.

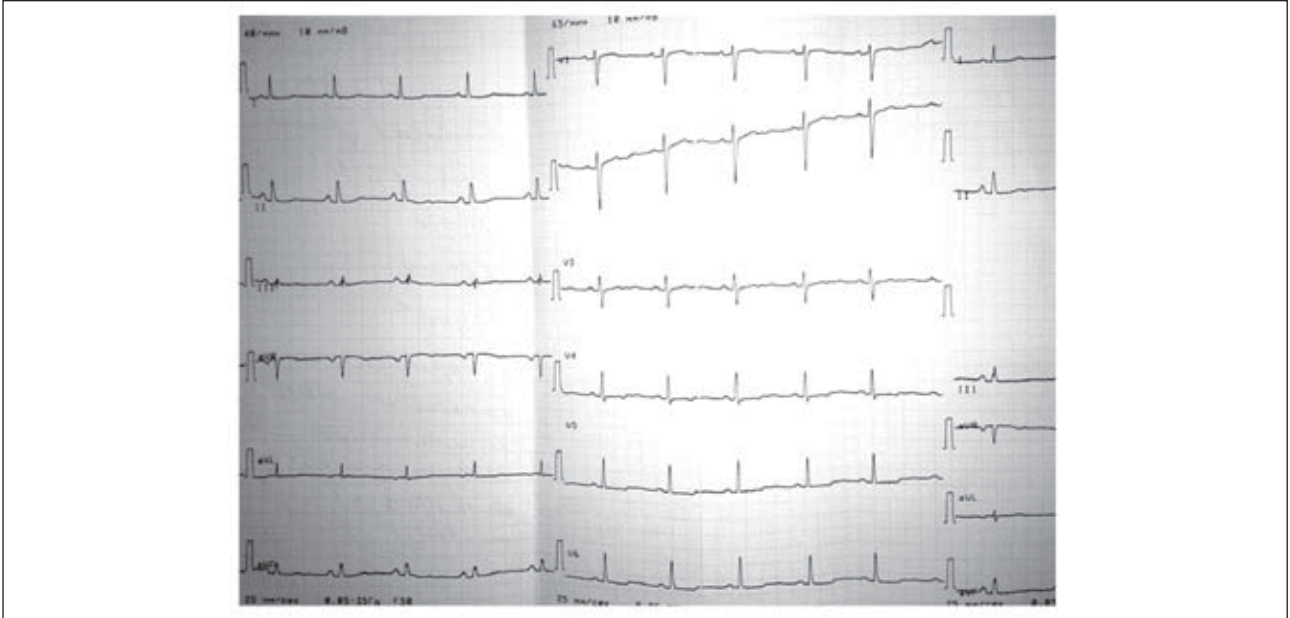
В октябре 2014 г. пациентка стала отмечать нестабильность АД, появление одышки, изредка – загрудинные боли ангинозного характера при психоэмоциональном перенапряжении, в связи с чем была госпитализирована в нашу клинику.

Из анамнеза жизни известно, что больная родилась в 1947 г. в Московской области. Росла и развивалась соответственно возрасту. Работала бухгалтером. В настоящий момент на пенсии, не работает. Живет с мужем, в хороших социально-

**Рис. 3.** Деформация, отечность пальцев кистей рук; трофические изменения кожи пальцев (дигитальные язвочки)



**Рис. 4.** Электрокардиограмма



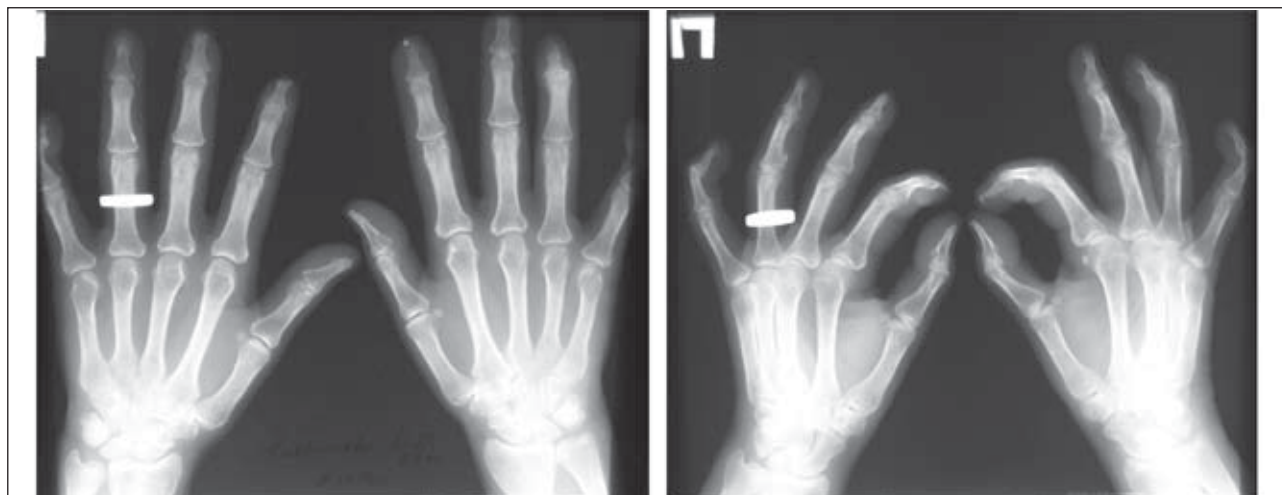
бытовых условиях. Курение, употребление алкоголя, наркотических веществ отрицает. Наличие аллергических реакций отрицает.

При осмотре: состояние относительно удовлетворительное; сознание ясное; кожные покровы бледно-розовой окраски, умеренной влажности; усиление сосудистого рисунка кожи лица; ИМТ 25,1 кг/м<sup>2</sup>.

При осмотре рук: межфаланговые суставы деформированы, отечны; кожные покровы над

ними гиперемированы (рис. 3). Отмечается лизис ногтевых фаланг II и III пальцев. Трофические изменения кожи кончиков пальцев (рис. 3). Пальцы холодные на ощупь. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Пастозность голеней и стоп. Перкуторно над полями обоих легких ясный легочный звук. Над легкими дыхание жесткое. ЧДД – 19 уд./мин. Границы сердца не смещены. Тоны сердца ясные, ритмичные. I тон на верхушке сохранен. Акцент II тона над аортой. Патоло-

Рис. 5. Рентгенограммы кистей рук



гические шумы не выслушиваются. ЧСС = Ps = 88 уд./мин. АД – 130 и 90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не выступает из-под края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии. Перкуторные размеры селезенки не изменены. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

В клинике проведено обследование. В клиническом анализе крови выявлено ускорение СОЭ до 45 мм/ч (в предыдущие годы СОЭ – 55–60 мм/ч). Клинический анализ мочи – в пределах нормы. Биохимический анализ крови – в пределах нормы, достигнуты целевые цифры ЛПНП менее 1,8 ммоль/л. Ревмопробы отрицательны, концентрации иммуноглобулинов крови – в пределах нормы.

На электрокардиограмме – синусовый ритм с ЧСС 65 уд./мин. PQ 0,16. QRS 0,09. QT 0,40. Вертикальное положение электрической оси сердца, умеренно выраженные изменения миокарда в области перегородки, задней стенки ЛЖ (рис. 4).

Проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ. В течение исследования регистрировался синусовый ритм. Средняя ЧСС – 79 уд./мин., минимальная ЧСС – 56, максимальная ЧСС – 137 на фоне физической нагрузки, в течение суток выявлено 10 эпизодов синусовой тахикардии. С целью снижения ЧСС увеличена доза бета-блокаторов, однако это привело к усилению боли в кистях рук. Назначен блокатор кальциевых каналов – верапамил (120 мг/сут.). Значимой динамики сегмента ST не выявлено.

Таблица 1. Шкала диагностики системной склеродермии

Параметры	Варианты признаков	Баллы
<b>Утолщение кожи пальцев обеих рук выше пястно-фаланговых суставов</b>		9
<b>Утолщение кожи пальцев*</b>	Все пальцы	2
	Все пальцы дистальнее пястно-фаланговых суставов	4
<b>Дигитальная ишемия*</b>	Язвочки	2
	Рубчики	3
<b>Телеангиэктазии</b>		2
<b>Капилляроскопические изменения</b>		2
<b>Легочная гипертензия и/или интерстициальное поражение легких</b>		2
<b>Феномен Рейно</b>		3
<b>Специфические аутоантитела (анти-Scl-70, АЦА, к РНК-полимеразе III)</b>		3

Примечание: \* – в общую сумму баллов добавляется только одно – максимальное – значение одного признака.

При эхокардиографии выявлены незначительная гипертрофия миокарда левого желудочка, незначительное повышение СДЛА, нагрузка на правые отделы сердца. Систолическая функция удовлетворительная.

На обзорных рентгенограммах органов грудной клетки в прямой и левой боковой проекциях в легких очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Легочный рисунок усилен за счет смешанного компонента. Корни не расширены, структурны. Жидкости в плевральных полостях не выявлено. Диафрагма четкая, обычно расположена. Талия сердца сглажена, аорта уплотнена, фрагментарно обызвествлена. Видны скобы после АКШ.

Выполнена рентгенография кистей рук (рис. 5). Определяются подвывихи в дистальных межфаланговых суставах V пальцев обеих кистей. Остеолиз головки дистальной фаланги I пальца правой кисти. Анкилоз в дистальном межфаланговом суставе IV пальца левой кисти. В мягких тканях в проекции дистальных фаланг II, III пальцев левой кисти определяются кальцинаты.

Таким образом, у нашей пациентки выявлен типичный для системной склеродермии CREST-синдром, включающий C-calcinosis, кальциноз в мягких тканях дистальных фаланг кисти по данным рентгенографии кистей; R (Raynaud's phenomenon) – синдром Рейно, проявляющийся жалобами на боль в кистях рук при контакте с холодом; E (esophageal dysfunction) – дисфункция пищевода. У нашей пациентки выявлены недостаточность кардии, катаральный рефлюкс-эзофагит. Такое поражение пищевода при склеродермии – одно из самых частых (на втором месте после отсутствия поражения) – 27%; S – склеродактилия; T – телеангиэктазии.

Европейской лигой по борьбе с ревматизмом и Американской коллегией ревматологов разработана шкала диагностики системной склеродермии [3, 4], табл. 1.

Шкала еще не вошла в рекомендации, однако при тестировании новых критериев на валидационной выборке чувствительность составила 91%, специфичность – 92%.

У нашей пациентки отмечается утолщение кожи пальцев дистальнее пястно-фаланговых суставов, дигитальные язвочки, телеангиэктазии и феномен Рейно, в сумме – 11 баллов. Пациенты, набирающие по данной шкале 9 баллов и более, классифицируются как имеющие достоверную системную склеродермию.

Пациентке был поставлен клинический диагноз.

#### **Сочетанные заболевания:**

1. ИБС: стенокардия напряжения II ФК. ПИКС (ИМ, 2012 г.). Ангиопластика и стентирование передней межжелудочковой коронарной артерии в июле 2012 г. Аортокоронарное шунтирование ветви тупого края и заднебоковой ветви системы огибающей ветви левой коронарной артерии, правой коронарной артерии; маммарокоронарное

шунтирование правой межжелудочковой ветви в сентябре 2012 г.

2. Системная склеродермия подострого течения – поражение кожи (плотный индуративный отек), синдром Рейно, телеангиэктазии, полиартрит, склеродактилия, дигитальные язвочки.

**Фоновое заболевание:** гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, очень высокого риска. Атеросклероз аорты, коронарных и мозговых артерий.

**Осложнения:** хроническая сердечная недостаточность степени 2а, NYHA II ФК.

**Сопутствующие заболевания:** ГЭРБ; рефлюкс-эзофагит.

Терапия при склеродермии должна снижать активности и подавлять прогрессирование болезни, профилактировать синдром Рейно и сосудистые осложнения, препятствовать развитию висцеральных проявлений болезни [5, 6].

Пациентке проводилась терапия иАПФ (периндоприл – 5 мг/сут.), диуретиками (индапамид – 1,5 мг/сут.). Назначены блокатор кальциевых каналов верапамил в дозе 120 мг/день для профилактики синдрома Рейно и улучшения диастолической функции миокарда; антиагрегант клопидогрель (75 мг); Д-пеницилламин (250–500 мг/сут.) для уменьшения кожных проявлений и поражения сердца, ингибитор протонной помпы и статины – аторвастатин в дозе 40 мг.

На фоне терапии боли в сердце пациентку не беспокоили, АД – в пределах 130 и 80 мм рт. ст., ЧСС – 60 уд./мин., повысилась толерантность к физической нагрузке (при выписке тест 6-минутной ходьбы составил 370 м, при поступлении – 250 м), изжога значительно уменьшилась, пациентка отмечает уменьшение болей в кистях рук, лучшую переносимость холода.

До госпитализации в клинику пропедевтики пациентка не получала никакой специфической терапии, но уже с сентября 2012 г. отмечается замедление прогрессирования заболевания. В это время пациентке был впервые назначен аторвастатин с последующим увеличением его дозы.

Терапия гиполипидемическими препаратами из группы статинов стала неотъемлемым компонентом в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Пациентам после реваскуляризации миокарда показана агрессивная терапия статинами (целевые значения ХС – ЛНП  $\leq 1,8$  ммоль/л). К настоящему времени имеются данные о достоверном снижении смерти и ишемических событий у больных с ОКС на высокой дозе аторвастатина [7–11].

В последнее десятилетие стали появляться указания на плейотропные эффекты статинов, т. е. положительное действие препаратов, не связанное с влиянием на липидный спектр [12].

На данный момент известен целый спектр таких эффектов статинов, среди которых:

- влияние на функциональное состояние эндотелия;
- влияние на факторы воспаления;
- влияние на клеточные компоненты атеросклеротической бляшки, активацию макрофагов, клеточную пролиферацию и апоптоз;
- влияние на фиброз;
- антиишемическое действие;
- антиоксидантный эффект;
- влияние на гемостаз;
- влияние на ангиогенез;
- влияние на гипертрофию миокарда [12–14].

Поражение сердца при системной склеродермии обусловлено коронариитом с сужением просвета коронарной артерии, ускоренным атерогенезом на фоне иммунного воспаления и кардиальным синдромом Рейно с вазоспазмом. Важную роль играет также легочная и системная артериальная гипертензия [15].

Принимая во внимание положительное влияние статинов на функциональное состояние эндотелия, их способность подавлять процессы воспаления, приостанавливать развитие фиброза, их антиишемическое действие, можно сделать вывод, что плейотропные эффекты статинов направлены практически на все звенья патогенеза системной склеродермии. Ряд исследований показал эффективность статинов у больных склеродермией.

В исследовании на фоне приема 40 мг аторвастатина у больных склеродермией отмечалось достоверное снижение эндотелина-1, ICAM-1, sE-селектина, vWF, фибриногена, СОЭ и улучшение

показателей ультрасонографии в сравнении с группой контроля [16]. Следовательно, статины уменьшают выраженность эндотелиальной дисфункции при системной склеродермии.

В другом исследовании на фоне терапии аторвастатином в той же дозе отмечалось снижение содержания высокочувствительного СРБ и уровня ИЛ-6, т. е. доказан противовоспалительный эффект статинов у больных склеродермией [17].

Доказана эффективность статинов в терапии синдрома Рейно и дигитальных язв [18].

Статины ингибируют экспрессию гена коллагена 1-го типа как в нормальных фибробластах, так и в фибробластах при системной склеродермии [19].

Клинический случай демонстрирует возможность применения статинов в терапии системной склеродермии. Действие статинов в данном случае может быть опосредовано несколькими механизмами. У больных склеродермией отмечено ускорение атерогенеза, в связи с чем важно гиполипидемическое действие статинов, связанное с ингибированием ключевого фермента синтеза холестерина – ГМГ-КоА-редуктазы. Не меньшую роль играют плейотропные эффекты статинов. Противовоспалительное действие, положительное влияние на эндотелиальную функцию и антифибротический эффект обуславливают патогенетическое действие статинов при системной склеродермии.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

### Список литературы

1. *Haustein U.F. Systemic sclerosis – scleroderma. Dermatol Online J. 2002;8(1):3.*
2. *Gabrielli A, Avvedimento E.V., Krieg T. Scleroderma. N Engl J Med. 2009;360(19):1989–2003.*
3. *Jordan S, Maurer B, Michel B, Distler O. Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. Rheumatology (Oxford). 2015;54(8):1454–8.*
4. *Ananyeva L.P. New classification criteria for scleroderma systemica. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(5):539–44. Russian (Ананьева Л.П. Новые классификационные критерии системной склеродермии. Научно-практическая ревматология, 2013;51(5):539–44).*
5. *Rheumatology: clinical guidelines / Ed. by Nasonov E.L. M. 2010:553–58. Russian (Ревматология: Клинические рекомендации / Под редакцией Е.Л. Насонова. М. 2010:523–58).*
6. *Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, Clements P, Denton C, Farge D, Fligelstone K, Földvari I, Furst D.E., Müller-Ladner U., Seibold J., Silver R.M., Takehara K, Toth B.G., Tyndall A, Valentini G, van den Hoogen F, Wigley F, Zulian F, Matucci-Cerinic M.; EUSTAR Co-Authors. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). Ann Rheum Dis. 2009;68(5):620–28.*
7. *The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal 2010;31:2501–55.*

8. *Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. International Journal of Cardiology.* 2014;171:309-25.
9. Steg P.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Blumstrom-Lundqvist C., Borger M.A., Di Mario C., Dickstein K., Ducrocq G., Fernandez-Aviles F., Gersblom A.H., Giannuzzi P., Halvorsen S., Huber K., Juni P., Kastrati A., Knuuti J., Lenzen M.J., Mahaffey K.W., Valgimigli M., van 't Hof A., Widimsky P., Zahger D. *ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J.* 2012;33(20):2569-619.
10. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., Casey D.E.Jr., Chung M.K., de Lemos J.A., Ettinger S.M., Fang J.C., Fesmire F.M., Franklin B.A., Granger C.B., Krumholz H.M., Linderbaum J.A., Morrow D.A., Newby L.K., Ornato J.P., Ou N., Radford M.J., Tamis-Holland J.E., Tommaso C.L., Tracy C.M., Woo Y.J., Zhao D.X., Anderson J.L., Jacobs A.K., Halperin J.L., Albert N.M., Brindis R.G., Creager M.A., DeMets D., Guyton R.A., Hochman J.S., Kovacs R.J., Kushner F.G., Ohman E.M., Stevenson W.G., Yancy C.W. *2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):485-510.
11. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H., Bairey Merz C.N., Blum C.B., Eckel R.H., Goldberg A.C., Gordon D., Levy D., Lloyd-Jones D.M., McBride P., Schwartz J.S., Sberro S.T., Smith S.C.Jr., Watson K., Wilson P.W., Eddleman K.M., Jarrett N.M., LaBresh K., Nevo L., Wnek J., Anderson J.L., Halperin J.L., Albert N.M., Bozkurt B., Brindis R.G., Curtis L.H., DeMets D., Hochman J.S., Kovacs R.J., Ohman E.M., Pressler S.J., Sellke F.W., Shen W.K., Smith S.C.Jr., Tomaselli G.F.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation* 2014; 129: S1-S45.
12. Drapkina O.M., Palatkina L.O., Zyatenkova E.V. *Pleiotropic effects of statins. Action on vascular rigidity. Vrach.* 2012;9:5-8. Russian (Драпкина О.М., Палаткина Л.О., Зятенкова Е.В. Плейотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость сосудов. Врач. 2012;9:5-8).
13. Drapkina O.M., Korneeva O.N., Zyatenkova E.V., Palatkina L.O., Balabonova N.P., Ivashkin V.T. *Rosuvastatin in patients with arterial hypertension and dyslipidemia: influence on microcirculation and pulse wave properties. Lechaschii Vrach.* 2013;3:103-6. Russian (Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Зятенкова Е.В., Палаткина Л.О., Балабонова Н.П., Ивашкин В.Т. Розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией: влияние на микроциркуляцию и свойства пульсовой волны. Лечащий врач. 2013;3:103-6).
14. *Russian National Atherosclerosis Society. Statins in contemporary cardiology practice. Statins classification and effects. <http://noatero.ru>. Epub 03 may 2013. Russian (Национальное общество по изучению атеросклероза. Материалы НОА. Статины в современной кардиологической практике. Классификация и эффекты статинов. <http://noatero.ru>. Epub 3 мая 2013 г.).*
15. Ferri C., Emdin M., Nielsen H., Brubmann P. *Assessment of heart involvement. Clin Exp Rheumatol.* 2003;21 (Suppl. 29):S24-S28.
16. Abou-Raya A., Abou-Raya S., Helmi M. *Statins as immunomodulators in systemic sclerosis. Ann N Y. Acad Sci.* 2007;1110:670-80.
17. Alekperov R.T., Korzeneva E.G., Aleksandrova E.G., Novikov A.A., Ananyeva L.P., Nasonov E.L. *Effect of Atorvastatin on the time course of changes in inflammatory markers in systemic scleroderma. Rheumatology Science and Practice.* 2011;2:40-6. Russian (Алекперов Р.Т., Корзенева Е.Г., Александрова Е.Г., Новиков А.А., Ананьева Л.П., Насонов Е.Л. Влияние аторвастатина на динамику маркеров воспаления при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2011;2:40-6).
18. Abou-Raya A., Abou-Raya S., Helmi M. *Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. J Rheumatol.* 2008;35(9):1801-8.
19. Louneva N., Huaman G., Fertala J., Jimenez S.A. *Inhibition of Systemic Sclerosis Dermal Fibroblast Type I Collagen Production and Gene Expression by Simvastatin. ARTHRITIS & RHEUMATISM.* 2006;54(4):1298-1308.