

Статины в ревматологии

Тутунов В.С., Зубарева М.Ю., Малышев П.П., Кухарчук В.В.
ФГУ РКНПК МЗиСР РФ, Москва

Абстракт

Применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с ревматологическими заболеваниями в настоящее время ограничивается наличием сопутствующей гиперхолестеринемии. Наличие ревматологического заболевания у пациента не учитывается в современных алгоритмах оценки сердечно-сосудистого риска. В обзоре приведены сведения о дополнительных факторах сердечно-сосудистого риска у пациентов с различными ревматологическими заболеваниями. В работе обобщены данные научных исследований по применению статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов с наиболее распространенными ревматологическими заболеваниями. Кроме того, указаны результаты научных работ, изучавших влияние терапии статинами на течение основного ревматологического заболевания.

Ключевые слова: атеросклероз, статины, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, подагра.

Statins in rheumatology

Tutunov V.S., Zubarev M., Malyshev P.P., Kukharchuk V.V.
Russian Cardiology Research Complex, Moscow

Abstract

Application of inhibitors of HMG-CoA reductase in patients with rheumatologic diseases is currently limited by hypercholesterolemia. The presence of rheumatic diseases in a patient does not included in current algorithms for assessing cardiovascular risk. This review provides information about additional factors of cardiovascular risk in patients with various rheumatologic diseases.

Key words: atherosclerosis, statins, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, gout.

Число больных ревматического профиля в нашей стране к началу 21 века составило более 12 миллионов человек, а частота развития сердечно-сосудистых осложнений среди указанных пациентов в целом превышает таковые значения в общей популяции [1]. В настоящее время не вызывает сомнений важная роль холестерина в развитии атеросклероза, и свидетельством тому является широкое применение статинов, эффективность которых оценивается по способности снижать уровень холестерина плазмы крови. Массив научных данных, полученный в результате крупных многоцентровых исследований, позволяет утверждать, что иммунно-воспалительный каскад, приводящий к эндотелиальной дисфункции, способствует прогрессированию атеросклеротического процесса [2]. Статины, занимающие исключительное место в лечении больных атеросклерозом и ишемической болезнью сердца (ИБС), всё шире назначаются больным ревматическими заболеваниями.

Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит – хроническое аутоиммунное заболевание с полигенным предрасположением, приводящее к эрозивно-деструктивным изменениям в периферических суставах и сопровождающееся поражением внутренних органов и сердечно-сосудистыми осложнениями. В России в начале 21

века более 12 миллионов человек страдают болезнями опорно-двигательного аппарата, у 10% из них установлен диагноз ревматоидного артрита [3]. До недавнего времени многие специалисты считали, что ревматоидный артрит, приводя к ранней инвалидизации, не является причиной преждевременной смерти. Клинические исследования последних лет свидетельствуют о необходимости изменения отношения врачей к оценке прогноза для жизни у данной категории пациентов. Изучение структуры смертности больных ревматоидным артритом привело к пониманию того факта, что причиной преждевременной смерти у половины из них являются заболевания сердечно-сосудистой системы, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов, а не с ревматическим поражением структур сердца [4].

Концепция факторов риска развития сердечно-сосудистых катастроф имеет некоторые особенности применительно к больным ревматоидным артритом. Наряду с традиционными факторами, такими как возраст, пол, дислипидемия, необходимо принимать во внимание и дополнительные факторы риска у пациентов указанной группы [5]. Речь идёт о хроническом воспалительном фоне, побочном действии глюкокортикостероидов, приводящем к атерогенным изменениям липидного спектра. Липидный спектр у больных ревматоидным артритом характеризуется повышением уровня

триглицеридов и снижением концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛВП), увеличением коэффициента атерогенности. Такая особенность соотношения фракций липопротеидов характерна для воспалительных заболеваний, определённую роль играет и назначение преднизолона. Среди факторов риска следует упомянуть артериальную гипертензию, которой способствует приём нестероидных противовоспалительных лекарственных средств и развитие инсулинорезистентности.

За 10 лет с момента установки диагноза ревматоидного артрита сердечно-сосудистые осложнения развиваются у трети больных. Субклинический атеросклероз в виде утолщения комплекса интима-медиа магистральных артерий выявляется у большинства больных ревматоидным артритом, а у четверти пациентов атеросклеротический процесс проявляется клинически в виде ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда) и периферического атеросклероза. Для больных ревматоидным артритом характерна безболевая ишемия миокарда по данным холтеровского мониторирования ЭКГ. Исследование коронарных артерий обнаруживает, как правило, многососудистое поражение при относительно небольшом количестве критических стенозов [6]. Состояние коронарного русла, выраженные процессы воспаления в сосудистой стенке и склонность к разрыву атеросклеротических бляшек на фоне повышенного тромбообразования напоминают таковые изменения при сахарном диабете.

Существуют разные оценки роли активности ревматоидного артрита для прогноза атеросклеротического поражения сосудов. Если наличие ревматоидного фактора в плазме крови больных ревматоидным артритом (серопозитивный артрит) чётко ассоциируется с увеличением риска развития сосудистых осложнений, то активность болезни, определяемая с помощью специальных ревматологических индексов, не всегда коррелирует с частотой развития инфарктов миокарда [7]. С другой стороны, увеличение концентрации С-реактивного белка плазмы крови имеет важнейшее прогностическое значение. Следовательно, вне зависимости от стадии заболевания тактика кардиолога, направленная на снижение сердечно-сосудистых рисков, должна быть агрессивной.

Использование ревматологами ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы носит предварительный характер, и окончательное решение о включении статинов в список лекарственных препаратов, рутинно применяемых для лечения ревматоидного артрита, может быть принято по завершении крупных клинических исследований.

Первые исследования по применению статинов в ревматологии носили экспериментальный характер: в качестве классической модели использовали коллагеновый артрит у мышей, активность которого удалось значительно снизить симвастатином [8].

Особый интерес представляет работа, проведенная мексиканскими учёными, в которой оценивали возможность применения статина у больных ревматоидным артритом, устойчивых к некоторым классическим антиревматическим лекарственным препаратам: симвастатин в дозировке 40 мг/день превзошёл хлорохин по противовоспалительной активности [9]. Другое исследование с симвастином было проведено в Японии: при назначении 10 мг препарата на 3 месяца снизились показатели активности ревматоидного артрита, в том числе концентрация С-реактивного белка. В одной из работ, проведенной отечественными учёными, использовали ловастатин. Достоверного снижения активности ревматоидного артрита достичь не удалось.

В связи с этим обстоятельством в НИИ кардиологии имени А.Л.Мясникова (совместно с НИИ ревматологии РАМН) для изучения противовоспалительных свойств ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы был выбран более мощный статин – аторвастатин в дозировке 10 и 40 мг/сутки. Уменьшение концентрации С-реактивного протеина плазмы крови было выявлено только при назначении препарата в более высокой дозе: на 65% у больных ревматоидным артритом и на 20% при ИБС. Интересно отметить, что у больных ишемической болезнью сердца противовоспалительный эффект проявлялся только в подгруппе пациентов с исходно высоким уровнем С-реактивного белка (более 3 мг/л). Полученные результаты позволяют предположить, что плейотропные свойства статинов более ярко проявляются у больных ревматологического профиля, чем у пациентов с ишемической болезнью сердца [10].

Ставшее уже классическим исследование TARA (Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis) показало, что аторвастатин в дозировке 40 мг/сутки значительно снижает уровень С-реактивного белка и достоверно (были использованы стандартные ревматологические индексы) ослабляет воспалительный процесс в суставах [11].

В ходе ретроспективного исследования, проведенного в Великобритании, были найдено, что риск развития ревматоидного артрита оказался выше у больных с гиперлипидемией, а у тех пациентов, кто принимал ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, заболеваемость ревматоидным артритом была ниже.

В марте 2011 года закончится набор больных ревматоидным артритом в крупнейшее клиническое исследование TRACE RA (TRial of Atorvastatin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis). В течение 5 лет будет наблюдаться более 5000 больных, получающих терапию аторвастатином. Таким образом, в 2016 году впервые будут получены научные данные полномасштабного исследования, посвящённого первичной профилактике ИБС статинами у больных, страдающих ревматоидным артритом [12].

Системная красная волчанка

Наряду с ревматоидным артритом, другим ревматическим заболеванием, при котором происходит рост сердечно-сосудистой смертности, является системная красная волчанка (СКВ).

СКВ – хроническое аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, имеющее генетическую предрасположенность и характеризующееся гиперпродукцией аутоантител к компонентам собственных тканей и развитием хронического воспаления, затрагивающего многие органы и системы.

По сравнению с общей популяцией риск смерти больных СКВ выше в 5 раз, однако структура смертности различается в определённые периоды развития болезни. В связи с этим можно говорить о бимодальном характере летальности, а именно: ранняя СКВ связана с агрессивным течением заболевания, что приводит к инфекционным осложнениям. По мере увеличения продолжительности болезни одно из первых мест в структуре летальности занимает сердечно-сосудистая патология, обусловленная прогрессированием атеросклероза. Среди причин смерти при СКВ необходимо упомянуть люпус-нефрит (у 30% больных) с возможным исходом в терминальную почечную недостаточность, поражение центральной нервной системы, развитие онкологических заболеваний (лимфома). В 70-е годы прошлого века пятилетняя выживаемость после установления диагноза СКВ составляла только 40%, а в начале 21 века – более 90%.

Клинические проявления атеросклеротического поражения коронарных артерий встречаются у 5–15% молодых женщин с СКВ, наличие бессимптомных атеросклеротических бляшек в экстракраниальном отделе брахиоцефальных артерий выявляются у 40% пациентов. По данным американских авторов у пациенток молодого и среднего возраста, страдающих СКВ, инфаркт миокарда развивается в 50 раз чаще, чем в популяции [13].

Ускоренное развитие атеросклероза при СКВ вызвано не только традиционными факторами риска, но и специфическими патологическими процессами, связанными с самой болезнью и её терапией [14]. Речь идёт о нетрадиционных факторах, к которым относятся иммуновоспалительная активность в целом, длительность люпус-нефрита и его выраженность, тяжесть повреждения внутренних органов, кумулятивная доза глюкокортикостероидов [15]. С другой стороны, следует упомянуть о том, что некоторые препараты, используемые для лечения СКВ (например, метотрексат), снижают сердечно-сосудистый риск. Большое значение в прогрессировании атеросклероза имеет вторичный антифосфолипидный синдром, развивающийся у 25% больных СКВ, который может приводить также к поражению клапанов сердца, развитию миокардита [16].

Классические факторы риска развития атеросклеротического процесса имеют при СКВ некоторые особенности. Повышение артериального давления связано с побочным действием нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикостероидов, активностью воспаления. Атерогенные изменения липидного спектра характеризуются уменьшением уровня холестерина ЛВП и увеличением триглицеридов. Активная противовоспалительная терапия основного заболевания приводит к определённым изменениям во фракциях липопротеидов: повышается концентрация холестерина ЛВП со снижением уровня триглицеридов, одновременно с этим происходит некоторый рост холестерина липопротеидов низкой плотности в плазме крови.

Попытки применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у больных СКВ не столь многочисленны и убедительны, по сравнению с пациентами, страдающими ревматоидным артритом.

Некоторые эксперименты были поставлены на лабораторных животных. Так, в одном из исследований, проведенном в Стэнфордском университете, использовали мышиную модель СКВ. Введение аторвастатина не привело к снижению активности заболевания [17].

Интересное исследование провели мексиканские учёные: трём пациентам с люпус-нефритом был назначен на 8 дней симвастатин в максимальной дозировке 80 мг/сутки, что привело к значительному снижению протеинурии. В другом исследовании изучали воздействие аторвастатина на уровень некоторых хемокинов, играющих важную роль при усилении воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке. Было назначено 20 мг препарата 64 пациентам на 8 недель. Терапия аторвастатином привела к значительному снижению концентрации в плазме крови маркёров воспалительного процесса [9].

В работе отечественных учёных оценивалось влияние ловастатина (20 мг/сутки) на клиническое течение СКВ. Переносимость препарата была хорошая, изменение параметров липидного обмена было сопоставимо с таковыми у больных ИБС, но достоверного снижения активности СКВ не произошло [18].

Интересное исследование совсем недавно было завершено в Канаде и США: более 200 пациентов в возрасте от 10 до 20 лет получали аторвастатин в течение 3 лет. В группе пациентов, принимающих статин, было отмечено замедление прогрессирования периферического атеросклероза, определяемого по толщине комплекса интима-медиа в сонных артериях. Другим результатом, полученным в ходе указанного исследования, было адекватное снижение уровня холестерина и концентрации С-реактивного белка в плазме крови. Авторы отметили хорошую переносимость липотропной терапии, что особенно важно, так как описана лекарственная волчанка, развившаяся через несколько

лет от начала приёма аторвастатина. В двух случаях был зафиксирован даже летальный исход [19].

Интересные данные по контролю липидного спектра у женщин, страдающих СКВ, приводят американские авторы: только 60% пациенток прошли стандартный скрининг на липиды, почти половине из них по существующим критериям нужно было назначить статины, но получали ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы лишь 10% [20].

Системная склеродермия

Системная склеродермия является второй по распространённости, после системной красной волчанки, аутоиммунной болезнью соединительной ткани неизвестной этиологии. Для системной склеродермии характерен прогрессирующий фиброз кожи, генерализованный вазоспастический синдром, нарушение работы костно-мышечного аппарата и фатальное поражение внутренних органов (легкие, сердце, желудочно-кишечный тракт, почки).

Десятилетняя выживаемость больных системной склеродермией превышает 50%. Главной причиной летальных исходов является поражение лёгких в виде фиброза и лёгочной гипертензии. Фиброзные изменения в сердце, приводящие к желудочковым нарушениям ритма и склеродермическая нефропатия также занимают значительное место в структуре смертности [21].

За последние годы нарастает поток публикаций, посвящённых сердечно-сосудистым осложнениям при таких аутоиммунных болезнях, как ревматоидный артрит и системная красная волчанка. Учитывая схожесть патогенеза указанных заболеваний и системной склеродермии (аутоиммунная активация и эндотелиальная дисфункция), можно предположить, что и системная склеродермия сопровождается ускоренным развитием атеросклеротического процесса. Надо отметить, что клинические исследования дали весьма противоречивые результаты. Так, учёными из Центра ревматологии Королевского госпиталя в Лондоне было обследовано 1000 больных системной склеродермией, из которых 172 пациентам была проведена коронарная ангиография. У 38 больных были выявлены гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий, что потребовало проведения стентирования и аорто-коронарного шунтирования. Таким образом, диагноз системной склеродермии, как показывает это исследование, не влияет на заболеваемость ишемической болезнью сердца [22]. Схожие данные были получены и в Голландии при изучении комплекса интима-медиа общих сонных артерий: авторы проведенного исследования сделали вывод, что больные системной склеродермией не подвержены риску раннего развития атеросклероза [23].

В некоторых других клинических исследованиях больных системной склеродермией были получе-

ны результаты, которые подтверждают роль атеросклероза как процесса, утяжеляющего течение системной склеродермии. По данным шотландских авторов, стеноз каротидных артерий у больных системной склеродермией среднего возраста встречался в 2 раза чаще, чем в контрольной группе. Уплотнение стенок аорты также регистрировалось чаще у больных системной склеродермией. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что диагноз перемежающейся хромоты был установлен у 25% пациентов, страдающих системной склеродермией [24].

Несмотря на противоречивость полученных результатов, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы уже заняли определенное место в лечении больных системной склеродермией: в качестве примера приведём только два исследования. Abou-Raya A. и соавт. [25] показали, что назначение статина уменьшает эндотелиальную дисфункцию, приводящую к развитию синдрома Рейно и образованию дигитальных язв у больных системной склеродермией. В этом рандомизированном контролируемом испытании приняло участие 40 больных, которые получали 40 мг аторвастатина в сутки или плацебо. Средний возраст пациентов составил 50 лет, продолжительность исследования – 4 месяца. В группе, получавшей аторвастатин, среднее число новых язв оказалось 1,6, что достоверно ниже группы плацебо, где количество вновь образовавшихся язв составило 2,5. В группе аторвастатина также отмечалась положительная динамика маркёров эндотелиального повреждения и белков острой фазы.

В работе, выполненной отечественными исследователями, было показано, что приём аторвастатина в дозировке 10 мг/сутки в течение 6 месяцев достоверно снизил концентрацию С-реактивного белка у больных системной склеродермией на 40% [26].

Окончательный ответ на вопрос о роли макроангиопатии в развитии кардиальной патологии у пациентов, страдающих системной склеродермией, ещё не получен.

Остаётся неясным, почему схожие аутоиммунные заболевания (системная склеродермия и системная красная волчанка) столь различаются в степени прогрессирования атеросклероза, напомним, что у некоторых категорий больных системной красной волчанкой риск развития инфаркта миокарда в 50 раз выше, чем в обычной популяции. Если ревматологам и кардиологам удастся ответить на этот вопрос, то современная медицина получит интересные данные о тонких аутоиммунных механизмах атеросклеротического процесса.

Подагра

Среди больных с ревматическими заболеваниями наиболее часто в поле зрения кардиолога оказываются пациенты с подагрой и бессимптом-

ной гиперурикемией, что объясняется наличием у них таких факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии как артериальная гипертензия и атерогенные изменения липидного спектра, абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность [27].

Как подагра, так и бессимптомная гиперурикемия приводят к повышению концентрации провоспалительных медиаторов в плазме крови. В исследовании GREACE было показано, что аторвастатин обладает гипоурикемическим действием [28]. В работе отечественных учёных использовался другой гиполипидемический лекарственный препарат – симвастатин. Получены убедительные данные о противовоспалительных свойствах симвастатина в дозировке 20 мг/сутки: уровень С-реактивного белка снизился на 26% за 12 недель терапии, на концентрацию мочевой кислоты в плазме крови симвастатин не повлиял [29].

В литературе встречаются данные, что флувастатин повышает концентрацию уратов в крови. В связи с этим представляет значительный интерес клиническое исследование, завершившееся в Японии в 2010 году. В нём было оценено воздействие трёх мощных статинов в эквивалентной дозировке на концентрацию мочевой кислоты в плазме кро-

ви: наибольшим гипоурикемическим действием обладает аторвастатин (6,5%), затем – розувастатин (3,7%). Ингибитор ГМГ-КоА редуктазы последней генерации питавастатин существенно не изменил концентрацию мочевой кислоты в крови [30]. Таким образом, при гиперурикемии наиболее целесообразно назначение аторвастатина. Дополнительным плюсом для назначения указанного статина является то обстоятельство, что для подагры характерна гиперлипидемия II Б типа, а, учитывая яркое гипотриглицеридемическое действие, аторвастатин становится препаратом выбора для лечения больного с подагрой.

При назначении ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы необходимо помнить, что совместное использование статина и аллопуринола может повысить риск развития миопатий, что требует более частого определения креатинфосфокиназы плазмы крови.

Широкое использование кардиологами в своей практике тиазидовых диуретиков и малых доз аспирина привело к росту числа острых подагрических артритов у больных гиперурикемией. За счёт назначения аторвастатина кардиологи, возможно, уменьшат количество случаев лекарственно индуцированной подагры.

Список литературы

1. Агабабова Э.Р., Алекберова З.С., Алексеева Л.И. Избранные лекции по клинической ревматологии: Учебное пособие для слушателей институтов и факультетов последипломного образования (под ред. Насоновой В.А., Бунчука Н.В.) М. «Медицина», 2001 г.
2. Чазов Е.И., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. М. «Media Medica», 2007 г.
3. Насонов Е.Л. Ревматология: национальное руководство. М. «ГЭОТАР-Медиа» 2008 г.
4. Hall F.C., Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology* 2005;2–10.
5. Leuwen S.I., Franssen R., Kastelein J.J. et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology* 2008;47:3–7.
6. Aubry M.-C., Kremers M.H., Reinalda M.C. et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:937–942.
7. Goodson N.J., Wiles N.J., Lunt M. et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis. *Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. Arthritis Rheum* 2002;46:2010–2019.
8. Leung B.P., Sattar N., Crilly A. et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immunol* 2003; 170: 1524–1530.
9. Abud-Mendoza C., de la Fuente H., Cuevas-Orta E. et al. Therapy with statins in patients with refractory rheumatic diseases: a preliminary study. *Lupus* 2003;12:607–611.
10. Тутунов В.С., Попкова Т.В., Новикова с соавт. Сравнительная оценка противовоспалительного действия аторвастатина при ишемической болезни сердца и ревматоидном артрите. *Кардиология* 2008;9:4–8.
11. McCarey D.W., McInnes I.B., Madhok R. et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363:2015–2021.
12. Trial of Atorvastatin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis. <http://www.dgob.nhs.uk>
13. Mansi S., Meilahn E., Rairie J. et al. Age specific incidence rates of myocardial infarction, angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408–415.
14. Решетняк Т.М., Луцицына Т.А., Кошелева Н.М. с соавт. Комментарии к рекомендациям Европейской антиревматической лиги по ведению больных системной красной волчанкой. *Соврем Ревматол* 2008;3:7–16.
15. Westerweel P.E., Luyten R., Koomans H. et al. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56:1384–1396.
16. Решетняк Т.М., Середавкина Н.В., Насонов Е.Н. Кардиоваскулярные аспекты антифосфолипидного синдрома. *Клин мед* 2008;9:4–12.
17. Graham K.L., Lee L.Y., Higgins J.P. et al. Failure of oral atorvastatin to modulate a murine model of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;58:2098–2104.
18. Попкова Т.В., Алекберова З.С., Александрова Е.Н. с соавт. Опыт применения ловастатина (Медостатин) у

- пациентов с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом. *Русский медицинский журнал* 2005;7:400-403.
19. Ota S, Cron RQ, Schanberg LE. et al. The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) consensus. *Pediatr Rheumatol Online J* 2008;6:5.
 20. Bartels C. et al. Lipid and C-reactive protein screening thresholds and CVD risk in a community lupus cohort. *ACR 2010; Abstract 1000*.
 21. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. *Русский медицинский журнал* 2000;8:383-388.
 22. Akram MR, Handler C.E., Williams M. et al. Angiographically proven coronary artery disease in scleroderma. *Rheumatology* 2006;45:1395-1398.
 23. Hettema M.E., Zhang D., de Leeuw K. et al. Early atherosclerosis in systemic sclerosis and its relation to disease or traditional risk factors. *Arthritis Res Ther* 2008;10: R49.
 24. Veale D.J., Collidge T.A., Belch J.J. Increased prevalence of symptomatic macrovascular disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:853-855.
 25. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins as Immunomodulators in Systemic Sclerosis. *Ann New York Acad Sci* 2007;1110: 670-680.
 26. Алекперов П.Т., Любимова Е.Г. Статины при системной склеродермии. *Медицинский совет* 2008;5-6:1-2.
 27. Gutman AB. Views on the pathogenesis and management of primary gout – 1971. *J. Bone Joint Surg.* 1972, 54A, 357-372.
 28. Athyros V.G., Elisaf M., Papageorgiou AA. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the GREck Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Amer J Kidney Dis* 2004;43:589-599.
 29. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. и соавт. Применение симвастатина у больных подагрой и гиперхолестеринемией. *Лечащий врач* 2009;4.
 30. Ogata N., Fujimori S., Oka Y. et al. Effects of three strong statins (atorvastatin, pitavastatin, and rosuvastatin) on serum uric acid levels in dyslipidemic patients. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2010;29:321-324.
-