

УДК 616.36-085

СТАТИНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ: БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ

^{1,2}Чаулин А.М., ¹Григорьева Ю.В.

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара,

e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;

²ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара,

e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

В настоящее время статиновые препараты (аторвастатин, ловастатин, симвастатин, флувастатин, правастатин, питавастатин и розувастатин) широко используются для профилактики и лечения атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) благодаря ингибированию фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермента А (ГМГ-КоА)-редуктазы, что приводит к снижению сыровоточных уровней одного из ключевых участников патогенеза атеросклероза – холестерина. Однако статинам могут быть свойственны побочные эффекты, в частности гепатотоксичность, из-за которых врачи опасаются назначать данную группу гиполлипидемических препаратов пациентам, страдающим хроническими заболеваниями печени (ХЗП). Это может приводить к повышению сердечно-сосудистого риска у данных пациентов. Кроме того, некоторые печеночные патологии, например неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), приводят к нарушению метаболизма липидов и повышению риска развития атеросклероза и ССЗ. Цель этой статьи – суммировать современные данные о влиянии статинов на печень у пациентов, страдающих ХЗП. При рассмотрении данного вопроса особое внимание уделено безопасности и эффективности статиновой терапии при ведении пациентов, страдающих различными ХЗП. Для достижения поставленной цели проведен анализ зарубежной литературы с использованием баз данных Embase и PubMed/PubMed Central. Основываясь на проведенном анализе литературы, статиновые препараты следует считать безопасными и эффективными препаратами для ведения пациентов, страдающих разными ХЗП, включая хронические гепатиты В и С, НАЖБП, цирроз печени и их осложнения.

Ключевые слова: статиновые препараты, хронические заболевания печени, безопасность, побочные эффекты, цирроз печени, неалкогольный жировой гепатит

STATIN DRUGS FOR CHRONIC LIVER DISEASES: SAFETY AND EFFECTIVENESS

^{1,2}Chaulin A.M., ¹Grigoreva Yu.V.

¹Samara State Medical University, Samara, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;

²Samara Regional Clinical Cardiologial Dispensary, Samara,

e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Currently, statin drugs (atorvastatin, lovastatin, simvastatin, fluvastatin, pravastatin, pitavastatin and rosuvastatin) are widely used for the prevention and treatment of atherosclerosis and cardiovascular diseases (CVD) due to the inhibition of the enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA)-reductase, which leads to a decrease in serum levels of one of the key participants in the pathogenesis of atherosclerosis – cholesterol. However, statins may have side effects, in particular hepatotoxicity, because of which doctors are afraid to prescribe this group of lipid-lowering drugs to patients suffering from chronic liver diseases (CLD). This may lead to an increase in cardiovascular risk in these patients. In addition, some hepatic pathologies, for example, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) lead to impaired lipid metabolism and an increased risk of atherosclerosis and CVD. The purpose of this article is to summarize the current data on the effect of statins on the liver in patients suffering from CLD. When considering this issue, special attention is paid to the safety and effectiveness of statin therapy in the management of patients suffering from various CLD. To achieve this goal, an analysis of foreign literature was carried out using Embase and PubMed/PubMed Central databases. Based on the analysis of the literature, statin drugs should be considered safe and effective drugs for the management of patients suffering from various CLD, including chronic hepatitis B and C, NAFLD, cirrhosis of the liver and their complications.

Keywords: statin drugs, chronic liver diseases, safety, side effects, liver cirrhosis, non-alcoholic fatty hepatitis

От момента раскрытия роли холестерина в патогенезе атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний основные усилия ученых направлены на создание препаратов, которые снижают уровень холестерина в сыровотке крови и уменьшают риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [1–3]. Статины являются широко используемыми гиполлипидемиче-

скими агентами, которые действуют путем конкурентного ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермента А (ГМГ-КоА)-редуктазы, препятствуя превращению ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту (предшественник холестерина). Статины считаются одним из краеугольных камней лечения, а также первичной или вторичной профилактики атеросклеротических сердечно-со-

судистых заболеваний [4, 5]. Они обладают хорошо известным благотворным влиянием на сердечно-сосудистую систему, снижая риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертность [6–8].

Хронические заболевания печени (ХЗП) и их запущенные формы, цирроз и его осложнения (в том числе варикозное кровотечение и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)) являются серьезной проблемой общественного здравоохранения и входят в число основных причин смертности и инвалидности во всем мире как у мужчин, так и у женщин [9]. Некоторые пациенты с ХЗП, особенно с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), имеют повышенный сердечно-сосудистый риск (ССР) [10–12]. Таким образом, гепатологи должны правильно оценивать ССР, а также уметь назначать комплексное лечение, включающее изменение образа жизни и лекарственную терапию.

Статины часто не назначают пациентам с ХЗП или циррозом из-за боязни гепатотоксичности. В свете современной литературы эти опасения кажутся необоснованными, поскольку гепатотоксичность статинов встречается редко [13]. Более того, последние данные указывают на потенциально полезные и ранее неожиданные эффекты статинов при ХЗП и циррозе печени [14].

Цель этой статьи – суммировать современные данные о влиянии статинов на печень у пациентов, страдающих ХЗП. При рассмотрении данного вопроса особое внимание уделено безопасности и эффективности статинотерапии при ведении пациентов, страдающих различными ХЗП.

Материалы и методы исследования

Для достижения этой цели был проведен анализ современной зарубежной литературы с использованием баз данных Embase и PubMed/PubMed Central. При подготовке данной статьи было проанализировано около 100 литературных источников.

Результаты исследования и их обсуждение

Препараты статинов и их плеiotропные эффекты

Фармакологические свойства препаратов статинов различаются в зависимости от их активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы, пероральной абсорбции, биодоступности, метаболизма в печени и связывания с белками. Принимая во внимание, что аторвастатин, ловастатин, симвастатин и флувастатин липофильны и метаболи-

зируются системой цитохрома Р-450; правастатин и питавастатин являются гидрофильными и подвергаются минимальному метаболизму в печени, в то время как розувастатин имеет промежуточное поведение [5, 15].

In vitro и *in vivo* было показано, что гидрофобные статины (ловастатин и симвастатин) достигают более высокой концентрации в печени по сравнению с гидрофильным правастатином [15]. Также для различных типов статинов был описан потенциальный структурно-зависимый эффект в отношении профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и противовоспалительных свойств [16]; точная клиническая значимость этих различий неясна.

В многочисленных сообщениях описаны дополнительные положительные эффекты статинов, помимо количественного снижения уровня липидов в сыворотке, известные как плеiotропные эффекты [17–19]. Плеiotропные эффекты статинов вытекают из эпидемиологических исследований, показывающих благотворное влияние при состояниях, отличных от сердечно-сосудистых, включая контраст-индуцированную нефропатию, острую почечную недостаточность, панкреатит, хроническую обструктивную болезнь легких, венозную тромбоэмболию, деменцию, когнитивную и эректильную дисфункцию [17]. Тем не менее статины также были связаны с потенциально вредными эффектами: умеренное увеличение риска миозита и рабдомиолиза, умеренное увеличение риска развития диабета при более интенсивных режимах, эпидемиологическая связь с частотой катаракты и дозо-зависимый эффект на сывороточные уровни печеночных ферментов, свидетельствующие о потенциальной гепатотоксичности [5, 17].

Было предложено несколько гипотез для объяснения этих плеiotропных эффектов, вероятно, опосредованных снижением образования изопреноидов [20]: снижением общей липопротеиновой нагрузки, улучшением эндотелиальной функции, активацией синтазы оксида азота, уменьшением системного субклинического воспаления и модуляцией компонентов атеросклеротической бляшки [21–23]. Кроме того, было показано, что статины снижают способность мезенхимальных стволовых клеток дифференцироваться в макрофаги, тем самым уменьшая воспаление [24]. Действительно, вышеупомянутые эффекты могут влиять на патофизиологические нарушения при ХЗП и могут иметь значимое клиническое значение.

*Клинические данные
об использовании статинов при ХЗП*

Клинические данные об использовании статинов при ХЗП в последние годы увеличиваются в основном в результате эпидемиологических поперечных или ретроспективных исследований, тогда как большинство проспективных исследований сосредоточены на использовании статинов при циррозе печени, портальной гипертензии и ее осложнениях.

Хронические гепатит С и гепатит В

По данным исследования терапия статинами была связана со снижением уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови в ретроспективном когортном исследовании у 20 пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС) по сравнению с пациентами, не принимавшими статины. Включенные в исследование пациенты не страдали циррозом с последующим наблюдением в течение одного года [25]. В этом отчете не удалось рассмотреть несколько искажающих факторов, в том числе оценку изменений метаболических факторов и потерю веса в течение года наблюдения, сосредоточив внимание в заключение этого отчета на безопасности использования статинов у пациентов с ВГС.

В недавнем исследовании использование статинов было связано со сниженным риском прогрессирования фиброза в когорте 543 пациентов с хроническим ВГС в исследовании HALT-C, за которыми наблюдали в течение 42 месяцев со сравнимыми гистологическими данными в течение последующего наблюдения. Скорректированное отношение рисков (ОР) составило 0,31 (0,1–0,97) со значительным снижением на 0,34 балла по шкале Ishak для пациентов, постоянно принимающих статины [26], по сравнению с теми, кто не принимал их, с поправкой на другие потенциально смешанные факторы, связанные с прогрессированием фиброза.

Данные, полученные из когорты ERCHIVES, включающей 7248 пациентов, связывают использование статинов с повышенным ответом на противовирусное лечение на основе интерферона с повышенным устойчивым вирусологическим ответом (УВО) (отношение шансов (ОШ) 1,44), снижением развития и прогрессирования цирроза в течение 10 лет наблюдения (ОР 0,56) в соответствии с показателем фиброза 4 (FIB-4) и снижением частоты случаев гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) (ОР 0,51) как у пациентов с УВО, так и у пациентов без УВО [27]. Совпадающие результаты были опи-

саны в популяционном ретроспективном когортном исследовании на Тайване, в котором изучалась информация из базы данных 226 856 пациентов с ВГС, где дозозависимое снижение развития цирроза наблюдалось у пациентов, принимавших статины, с более высоким снижением возникновения цирроза у пациентов, принимавших более высокие дозы статинов, кумулятивные точные дозы (скорректированное ОР 0,13) [28]. Невозможно было полностью устранить многочисленные искажающие факторы, так как группа, принимающая статины, чаще использовала другие сердечно-сосудистые препараты (например, метформин, аспирин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) и чаще имела сопутствующие заболевания.

Аналогичное популяционное ретроспективное когортное исследование связи применения статинов с развитием и декомпенсацией цирроза печени было проведено у тайваньских пациентов с вирусом гепатита В (ВГВ). У пациентов, принимавших статины, реже развивался цирроз печени (ОР 0,51) и было меньше эпизодов декомпенсации (ОР 0,53) после поправки на множественные смешанные факторы (возраст, пол, индекс сопутствующих заболеваний, гипертензия, диабет, гиперлипидемия, ГЦК, ожирение, НАЖБП, прием аспирина, прием лекарств от диабета, лечение хронического гепатита В и другие препараты, снижающие уровень липидов). В этом отчете также описан дозозависимый положительный эффект статинов при циррозе печени. Описан также положительный эффект применения статинов на общую смертность в этой когорте больных ВГВ. В этом исследовании применение препаратов, снижающих уровень триглицеридов (фибратов), также было связано со снижением риска цирроза (ОР 0,67), но не было связано с декомпенсацией цирроза. Другие гиполипидемические препараты не влияли на цирроз печени [29].

Неалкогольная жировая болезнь печени

В поперечном исследовании 6358 здоровых пациентов использование статинов не было связано с наличием НАЖБП, диагностированной с помощью УЗИ брюшной полости, а также с наличием или степенью фиброза, оцениваемой с помощью неинвазивных маркеров FIB-4 и индекса жировой дистрофии печени [30]. Данные другого поперечного исследования оценивали эффект статинов у 1201 пациента с НАЖБП высокого риска (возраст 50 лет, тяжелое ожирение, индекс массы тела, половина из них с нарушенной гликемией натощак (НГН)/сахарным диабетом 2 типа) без цир-

роза печени, у которых была проведена биопсия печени. По крайней мере, 6 месяцев предыдущего приема статинов ассоциировались с меньшим риском развития стеатоза (ОШ 0,09), меньшим воспалением (ОШ 0,25) и уменьшением наличия стадии фиброза F2-F4 (ОШ 0,42), по сравнению с пациентами, не принимающими статины [31].

Первичный билиарный холангит

Использование статинов при ХЗП приводит к улучшению холестаза при применении симvastатина у пациента с первичным билиарным холангитом (ПБХ) [32]. Кроме того, проспективные исследования статинов и ПБХ были сосредоточены на профиле безопасности этого препарата у этих пациентов, показывая улучшение профиля липидов и сосудистой функции, измеренной с помощью потоко-опосредованной дилатации (FMD) плечевой артерии при использовании аторvastатина, без ухудшения функциональных тестов печени или холестаза [33]. Аналогичные результаты получены в ходе рандомизированного контрольного исследования (РКИ) симvastатина у пациентов с ПБХ, в котором было обнаружено улучшение антиоксидантного статуса по сравнению с плацебо путем оценки содержания гидропероксидов липидов в сыворотке крови [34].

Цирроз печени и портальная гипертензия

Накоплено все больше данных, посвященных использованию статинов у пациентов с циррозом печени независимо от этиологии, в дополнение к некоторым из вышеупомянутых исследований у пациентов с ВГВ и ВГС [28, 29]. Ретроспективное исследование S. Kumar et al. оценило использование статинов у 81 пациента с циррозом печени для выявления повышенной смертности или декомпенсации со средним периодом наблюдения 36 месяцев. Данные показывают, что использование статинов было связано с более низкой смертностью (ОР 0,53) и меньшим количеством эпизодов печеночной декомпенсации (ОР 0,63) в многомерном анализе [35]. Следует отметить, что у группы пациентов, принимающих статины, была значительно более высокая распространенность неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), сахарного диабета и ишемической болезни сердца.

Использование статинов было связано со снижением риска декомпенсации и смертности у пациентов с циррозом, связанным с ВГС. Ретроспективная когорта с использованием реестра клинических случаев описывает эффект статинов у 685 пациентов с циррозом гепатита С. По сравнению

с пациентами, не принимавшими статины, статинотерапия ассоциировалась с меньшим количеством эпизодов декомпенсации цирроза (ОР 0,55) и смерти (ОР 0,56) у лиц, принимающих статины. Не сообщалось о различиях в сопутствующих заболеваниях, метаболических состояниях или функции печени между группами. Положительный эффект статинов в отношении декомпенсации цирроза и смертности сохранялся в течение 10 лет после поправки на возраст, индекс FIB-4, уровень альбумина в сыворотке, баллы по шкале Чайлда-Пью [36].

В недавно опубликованном тайваньском когортном исследовании оценивается эффект применения статинов у 1350 пациентов с циррозом печени, где также было описано дозозависимое снижение риска декомпенсации, смертности и ГЦК от приема статинов. В зависимости от этиологии защитное действие статинов на риск декомпенсации присутствовало при хронической инфекции ВГВ (ОР 0,39) и ВНС (ОР 0,51), но статистическая значимость исчезала при алкогольном циррозе (ОР 0,69, ДИ 0,47–1,07). Влияние статинов на смертность наблюдалось только при циррозе, связанном с ВГВ, но не при циррозе, связанном с ВГС и алкоголем. Более того, риск ГЦК был погранично значимым при циррозе, связанном с ВГС, и незначительным при циррозе, связанном с ВГВ и алкоголем [37].

Благоприятный эффект статинов был также описан в отношении частоты инфекций, требующих госпитализации, у лиц с компенсированным циррозом печени. Ретроспективные данные показали, что у 154 пациентов, принимающих статины, риск развития инфекционных поражений печени значительно ниже по сравнению с лицами, которые не принимали статины или принимали другие гиполипидемические препараты. Кроме того, у пациентов, получавших статины, был более низкий индекс сопутствующих заболеваний, меньший риск развития цирроза печени, связанного с ВГС или алкоголем [38].

В исследовании, включавшем 30 пациентов с компенсированным циррозом, прием 40 мг симvastатина приводил к увеличению печеночного кровотока и снижению печеночного синусоидального сопротивления, не влияя на градиент венозного давления печени (ГВДП). Вероятным механизмом, который отвечал за данный эффект, является увеличение продукции оксида азота в печеночных венах и последующее расширение данных сосудов [39].

Влияние на печеночное портальное давление после одного месяца непрерывного перорального приема возрастающей дозы

симвастатина было продемонстрировано в многоцентровом РКИ у 59 пациентов с циррозом печени, где почти у половины пациентов были асцит и варикозно расширенные вены пищевода как клинические признаки портальной гипертензии. В группе, получавшей симвастатин, наблюдалось снижение ГВПД на 8,3 %, что было значимым как у пациентов, получавших β -адреноблокаторы (11,0%), так и у тех, кто их не получал (5,9%). Почти 30% пациентов в экспериментальной группе достигли цели лечения по снижению на 20 % от исходного уровня или нормализации ГВПД. Благоприятные эффекты также наблюдались у ранее декомпенсированных пациентов. По сравнению с плацебо, введение симвастатина улучшило клиренс индоцианина зеленого, что свидетельствует об улучшении перфузии и функции печени. В экспериментальной группе не наблюдалось влияния на системную гемодинамику или учащения нежелательных явлений [40].

Более длительное лечение симвастатином по сравнению с плацебо при тяжелой портальной гипертензии оценивали в слепом рандомизированном контролируемом исследовании. Три месяца приема симвастатина в дозе 40 мг у 24 пациентов привели к значительному снижению ГВПД. Наибольший эффект отмечен у пациентов с предшествующим варикозным кровотечением и средним/крупным варикозным расширением вен пищевода. Опять же, не было зарегистрировано значительного увеличения побочных эффектов от использования симвастатина [41].

Этот очевидный положительный эффект симвастатина при варикозном расширении вен пищевода и частоте повторных кровотечений не был подтвержден в недавнем многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании. В этом исследовании 158 пациентов с циррозом печени получали симвастатин в дозе 40 мг и наблюдались в течение 24 месяцев. Частота повторных варикозных кровотечений не отличалась между группой, принимающей статины, и контрольной группой (не принимающей статины) ($p = 0,58$), но в группе симвастатина наблюдалось увеличение выживаемости пациентов ($p = 0,03$). В группе пациентов, принимающих симвастатин, по сравнению с плацебо не наблюдалось различий во влиянии на вторичные исходы, связанные с осложнениями цирроза (например, асцит, спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром или тромбоз воротной вены) [42]. Частота связанных с этим нежелательных явлений в группе пациентов, принимающих сим-

вастатин, составила 8 %, но не была выше, чем в группе плацебо. Следует отметить, что у двух пациентов с прогрессирующим циррозом развился рабдомиолиз, что вызвало некоторые опасения по поводу безопасности статинов у пациентов с прогрессирующим хроническим заболеванием печени.

Недавний систематический обзор и метаанализ существующих данных об использовании статинов и риске развития цирроза, а также о возникновении связанных с циррозом осложнений у пациентов с ХЗП показали, что существует вероятная связь между использованием статинов и более низким риском печеночной недостаточности, декомпенсации и смертности и что статины могут уменьшить портальную гипертензию у этих пациентов [43].

Гепатоцеллюлярная карцинома

Также было описано, что использование статинов обратно пропорционально заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Эпидемиологические ретроспективные исследования показали снижение частоты ГЦК (ОШ 0,32) у пациентов, принимающих статины, по сравнению с контрольной группой [44]. В когорте из 27 883 пациентов с ВГС отмечено снижение риска развития ГЦК у лиц, принимающих статины, причем был характерен выраженный дозозависимый эффект. Отношение риска развития ГЦК при суточных дозах 28–89 мг составило 0,66 (95 % ДИ, 0,59–0,74), при суточной дозе 90–180 мг – 0,47 (95 % ДИ, 0,40–0,56), что свидетельствует о том, что более высокая доза статинов имеет лучший эффект в профилактике ГЦК [45].

Доказательства роли статинов в профилактике ГЦК обобщены в систематическом обзоре и метаанализе, включающем 10 исследований с участием более 1,4 млн пациентов с 4298 случаями ГЦК. По данным метаанализа прием статинов значимо снижает риск развития ГЦК ОШ 0,63 (95 % ДИ 0,52–0,76) [46].

Заключение

Таким образом, статинотерапевтические препараты являются весьма безопасными и эффективными препаратами для ведения пациентов, страдающих хроническими заболеваниями печени. Представления об эффектах и безопасности статинов изменились в последнее время. Так, первоначально статины рассматривались как опасные гепатотоксические препараты, однако современные исследования свидетельствуют о том, что эта группа гиполипидемических препаратов может оказывать положительное влияние на патогенез различных хронических заболеваний

печени (вирусных гепатитов В и С, цирроза печени, неалкогольной жировой болезни печени) и их осложнений.

Список литературы

1. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Дупляков Д.В. Способы моделирования атеросклероза у кроликов // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30101> (дата обращения: 29.07.2022).
2. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. О роли pcsk9 в развитии атеросклероза: молекулярные аспекты // Молекулярная медицина. 2021. Т. 19. № 2. С. 8–15.
3. Чаулин А.М. Гиполипидемические препараты, ингибирующие пропротеиновую конвертазу субтилизин-кexсинового типа 9 (pcsk9): моноклональные антитела, антисмысловые олигонуклеотиды, малые интерферирующие рибонуклеиновые кислоты // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19. № 1. С. 37–46.
4. Chou R., Dana T., Blazina I., Daeges M., Jeanne T.L. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2016. Vol. 316. No. 19. P. 2008–2024.
5. Чаулин А.М. Основные побочные эффекты статинов в клинической практике // Клиническая практика. 2022. Т. 13. № 2. С. 98–107.
6. Collins R., Reith C., Emberson J., Armitage J., Baigent C., Blackwell L., Blumenthal R., Danesh J., Smith G.D., DeMets D., Evans S., Law M., MacMahon S., Martin S., Neal B., Poulter N., Preiss D., Ridker P., Roberts I., Rodgers A., Sandercock P., Schulz K., Sever P., Simes J., Smeeth L., Wald N., Yusuf S., Peto R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Lancet. 2016. Vol. 388. No. 10059. P. 2532–2561.
7. Сафина Д.Д., Зиганшина Л.Е. Статины и первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: есть ли смысл? // Казанский медицинский журнал. 2013. Т. 94. № 6. С. 924–932.
8. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Роль биопрепаратов в профилактической кардиологии // Научное обозрение. Биологические науки. 2021. № 2. С. 10–16. URL: <https://science-biology.ru/ru/article/view?id=1224> (дата обращения: 29.07.2022).
9. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016. Vol. 388. No. 10053. P. 1603–1658.
10. Francque S.M., van der Graaff D., Kwanten W.J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. J Hepatol. 2016. Vol. 65. No. 2. P. 425–43.
11. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20. № 3. С. 91–99.
12. Berzigotti A., Erice E., Gilabert R., Reverter E., Abraldes J.G., Garcia-Pagan J.C., Bosch J. Cardiovascular risk factors and systemic endothelial function in patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2013. Vol. 108. No. 1. P. 75–82.
13. Bays H., Cohen D.E., Chalasani N., Harrison S.A. The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. J Clin Lipidol. 2014. Vol. 8 (3 Suppl). P. S47–57.
14. Schierwagen R., Uschner F.E., Magdaleno F., Klein S., Trebicka J. Rationale for the use of statins in liver disease. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2017. Vol. 312. No. 5. P. G407–G412.
15. Sirtori C.R. The pharmacology of statins. Pharmacol Res. 2014. Vol. 88. P. 3–11.
16. Arnaboldi L., Corsini A. Do structural differences in statins correlate with clinical efficacy? Curr Opin Lipidol. 2010. Vol. 21. No. 4. P. 298–304.
17. Desai C.S., Martin S.S., Blumenthal R.S. Non-cardiovascular effects associated with statins. BMJ. 2014. Vol. 349. P. g3743.
18. Чаулин А.М., Ваньков В.А. Статины и окислительный стресс при сердечно-сосудистой патологии // Бюллетень науки и практики. 2022. Т. 8. № 6. С. 398–417.
19. Чаулин А.М. О клиническом значении плейотропных эффектов статинов // Тенденции развития науки и образования. 2022. № 86–3. С. 115–118.
20. Trebicka J., Schierwagen R. Statins, Rho GTPases and KLF2: new mechanistic insight into liver fibrosis and portal hypertension. Gut. 2015. Vol. 64. No. 9. P. 1349–1350.
21. Blaha M.J., Martin S.S. How do statins work?: changing paradigms with implications for statin allocation. J Am Coll Cardiol. 2013. Vol. 62. No. 25. P. 2392–2394.
22. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Часть 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы) // Медицина в Кузбассе. 2020. Т. 19. № 2. С. 34–41.
23. Чаулин А.М., Ваньков В.А. О значении плейотропных эффектов статинов в периперационном периоде при операциях на сердце // Тенденции развития науки и образования. 2022. № 86–3. С. 118–121.
24. Izadpanah R., Schächtele D.J., Pfnür A.B., Lin D., Slakey D.P., Kadowitz P.J., Alt E.U. The impact of statins on biological characteristics of stem cells provides a novel explanation for their pleiotropic beneficial and adverse clinical effects. Am J Physiol Cell Physiol. 2015. Vol. 309. No. 8. P. 522–31.
25. Henderson L.M., Patel S., Giordano T.P., Green L., El-Serag H.B. Statin therapy and serum transaminases among a cohort of HCV-infected veterans. Dig Dis Sci. 2010. Vol. 55. No. 1. P. 190–5.
26. Simon T.G., King L.Y., Zheng H., Chung R.T. Statin use is associated with a reduced risk of fibrosis progression in chronic hepatitis C. J Hepatol. 2015. Vol. 62. No. 1. P. 18–23.
27. Butt A.A., Yan P., Bonilla H., Abou-Samra A.B., Shaikh O.S., Simon T.G., Chung R.T., Rogal SS; ERCHIVES (Electronically Retrieved Cohort of HCV Infected Veterans) Study Team. Effect of addition of statins to antiviral therapy in hepatitis C virus-infected persons: Results from ERCHIVES. Hepatology. 2015. Vol. 62. No. 2. P. 365–74.
28. Yang Y.H., Chen W.C., Tsan Y.T., Chen M.J., Shih W.T., Tsai Y.H., Chen P.C. Statin use and the risk of cirrhosis development in patients with hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2015. Vol. 63. No. 5. P. 1111–7.
29. Huang Y.W., Lee C.L., Yang S.S., Fu S.C., Chen Y.Y., Wang T.C., Hu J.T., Chen D.S. Statins Reduce the Risk of Cirrhosis and Its Decompensation in Chronic Hepatitis B Patients: A Nationwide Cohort Study. Am J Gastroenterol. 2016. Vol. 111. No. 7. P. 976–85.
30. Oni E.T., Sinha P., Karim A., Martin S.S., Blaha M.J., Agatston A.S., Blumenthal R.S., Meneghelo R.S., Conceicao R.D., Santos R.D., Nasir K. Statin use is not associated with presence of and severity of nonalcoholic fatty liver disease. Arch Med Res. 2014. Vol. 45. No. 1. P. 52–57.
31. Dongiovanni P., Petta S., Mannisto V., Mancina R.M., Pipitone R., Karja V., Maggioni M., Kakela P., Wiklund O., Mozzi E., Grimaudo S., Kaminska D., Rametta R., Craxi A., Fargion S., Nobili V., Romeo S., Pihlajamäki J., Valenti L. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. J Hepatol. 2015. Vol. 63. No. 3. P. 705–712.
32. Kamisako T., Adachi Y. Marked improvement in cholestasis and hypercholesterolemia with simvastatin in a patient with primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol. 1995. Vol. 90. No. 7. P. 1187–1188.

33. Stojakovic T., Claudel T., Putz-Bankuti C., Fauler G., Scharnagl H., Wagner M., Sourij H., Stauber R.E., Winkler K., März W., Wascher T.C., Trauner M. Low-dose atorvastatin improves dyslipidemia and vascular function in patients with primary biliary cirrhosis after one year of treatment. *Atherosclerosis*. 2010. Vol. 209. No. 1. P. 178–183.
34. Cash W.J., O'Neill S., O'Donnell M.E., McCance D.R., Young I.S., McEneny J., McDougall N.I., Callender M.E. Randomized controlled trial assessing the effect of simvastatin in primary biliary cirrhosis. *Liver Int.* 2013. Vol. 33. No. 8. P. 1166–1174.
35. Kumar S., Grace N.D., Qamar A.A. Statin use in patients with cirrhosis: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci.* 2014. Vol. 59. No. 8. P. 1958–1965.
36. Mohanty A., Tate J.P., Garcia-Tsao G. Statins Are Associated With a Decreased Risk of Decompensation and Death in Veterans With Hepatitis C-Related Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150. No. 2. P. 430–40.e1.
37. Chang F.M., Wang Y.P., Lang H.C., Tsai C.F., Hou M.C., Lee F.Y., Lu C.L. Statins decrease the risk of decompensation in hepatitis B virus and hepatitis C virus-related cirrhosis: A population-based study. *Hepatology*. 2017. Vol. 66. No. 3. P. 896–907.
38. Motzkus-Feagans C., Pakyz A.L., Ratliff S.M., Bajaj J.S., Lapane K.L. Statin use and infections in Veterans with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013. Vol. 38. No. 6. P. 611–618.
39. Zafra C., Abalde J.G., Turnes J., Berzigotti A., Fernández M., García-Pagán J.C., Rodés J., Bosch J. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2004. Vol. 126. No. 3. P. 749–755.
40. Abalde J.G., Albillos A., Bañares R., Turnes J., González R., García-Pagán J.C., Bosch J. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2009. Vol. 136. No. 5. P. 1651–1658.
41. Pollo-Flores P., Soldan M., Santos U.C., Kunz D.G., Mattos D.E., da Silva A.C., Marchiori R.C., Rezende G.F. Three months of simvastatin therapy vs. placebo for severe portal hypertension in cirrhosis: A randomized controlled trial. *Dig Liver Dis.* 2015. Vol. 47. No. 11. P. 957–963.
42. Abalde J.G., Villanueva C., Aracil C., Turnes J., Hernandez-Guerra M., Genesca J., Rodriguez M., Castellote J., García-Pagán J.C., Torres F., Calleja J.L., Albillos A., Bosch J. BLEPS Study Group. Addition of Simvastatin to Standard Therapy for the Prevention of Variceal Rebleeding Does Not Reduce Rebleeding but Increases Survival in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150. No. 5. P. 1160–1170.e3.
43. Kim R.G., Loomba R., Prokop L.J., Singh S. Statin Use and Risk of Cirrhosis and Related Complications in Patients With Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017. Vol. 15. No. 10. P. 1521–1530.e8.
44. McGlynn K.A., Divine G.W., Sahasrabudhe V.V., Engel L.S., VanSlooten A., Wells K., Yood M.U., Alford S.H. Statin use and risk of hepatocellular carcinoma in a U.S. population. *Cancer Epidemiol.* 2014. Vol. 38. No. 5. P. 523–527.
45. Tsan Y.T., Lee C.H., Ho W.C., Lin M.H., Wang J.D., Chen P.C. Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *J Clin Oncol.* 2013. Vol. 31. No. 12. P. 1514–1521.
46. Singh S., Singh P.P., Singh A.G., Murad M.H., Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013. Vol. 144. No. 2. P. 323–332.