

## ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST НА ФОНЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Бочаров А.В.\*<sup>1,2</sup>, Груздева А.А.<sup>2,3</sup>, Попов Л.В.<sup>4</sup>, Хохлов А.Л.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Республиканская клиническая больница», Владикавказ

<sup>2</sup> ГБУЗ «Костромская областная клиническая больница им. Е.И. Королева», Кострома

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль

<sup>4</sup> ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова», Москва

**Резюме.** Цель: сравнить частоты возникновения поражения печени у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с коронавирусной инфекцией (COVID-19) и без нее.

Материалы и методы: в исследовании было включено 150 пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, с успешно выполненной реваскуляризацией миокарда методом стентирования коронарных артерий, которые были разделены на 2 группы. В группу COVID вошли 70 пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и среднетяжелым течением коронавирусной инфекции, выявленной при госпитализации методом ПЦР. Группу COVID free составили 80 пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Диагностика повреждения печени осуществлялась с учетом биохимических маркеров, а именно: уровней трансаминаз, билирубина, альбумина.

Результаты: анализ результатов показал более высокую частоту возникновения повышения активности трансаминаз в группе пациентов с коронавирусной инфекцией:  $\Delta$  АлТ, МЕ 20,7 против 6,0 ( $p = 0,004$ ),  $\Delta$  АсТ, МЕ 24,0 против 13,0 ( $p = 0,04$ ) в сопоставимых клинических группах по гендерным показателям, сопутствующей патологии, сердечно-сосудистой терапии.

Заключение: у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST после чрескожных коронарных вмешательств и коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2, COVID-19) на фоне применения дополнительной терапии, входящей в схему лечения COVID-19 инфекции, по сравнению с пациентами с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST после чрескожных коронарных вмешательств — почти в 3,5 раза сильнее наблюдается рост аланинаминотрансферазы и почти в 2 раза — рост аспартатаминотрансферазы печени,  $p = 0,004$  и  $p = 0,04$ , соответственно.

**Ключевые слова:** COVID-19, острый коронарный синдром, нарушение функции печени, аминотрансферазы, чрескожные коронарные вмешательства.

### Обоснование

В настоящее время происходит ежегодный рост лекарственной гепатотоксичности вследствие экспансии фармацевтического рынка. Свыше 1200 лекарственных препаратов могут вызвать острое поражение печени. По данным исследований наиболее агрессивными для печени являются нестероидные противовоспалительные средства и антимикробные препараты, часто применяемые в

## FREQUENCY OF LIVER FUNCTION DISTURBANCES IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST SEGMENT ELEVATION IN THE BACKGROUND OF NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

Bocharov A.V.\*<sup>1,2</sup>, Gruzdeva A.A.<sup>2,3</sup>, Popov L.V.<sup>4</sup>, Khokhlov A.L.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Republican Clinical Hospital, Vladikavkaz

<sup>2</sup> Kostroma Regional Clinical Hospital named after E.I. Korolev, Kostroma

<sup>3</sup> Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl

<sup>4</sup> Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

**Abstract.** Aims: To compare the incidence of liver damage in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients with and without novel coronavirus infection (COVID-19).

Materials and methods: the study included 150 patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation who underwent successful myocardial revascularization by coronary artery stenting, which were divided into 2 groups. The COVID group included 70 patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation and a moderate course of new coronavirus infection detected during hospitalization by the polymerase chain reaction (nasopharyngeal and oropharyngeal swabs). The COVID-free group consisted of 80 with acute coronary syndrome without ST-segment elevation patients. Diagnosis of liver damage was carried out taking into account biochemical markers, namely: an increase in the level of transaminases, bilirubin, albumin.

Results: analysis of the results showed a higher incidence of increased transaminase activity in the group of patients with new coronavirus infection:  $\Delta$  Alt, ME 20.7 versus 6.0 ( $p = 0.004$ ),  $\Delta$  AST, ME 24.0 versus 13.0 ( $p = 0.04$ ) in similar clinical groups by gender, comorbidity, cardiovascular therapy.

Conclusions: the use of additional therapy included in the treatment regimen for COVID-19 infection against the background of standard ACS therapy in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation after percutaneous coronary interventions and new coronavirus infection (SARS-CoV-2, COVID-19) compared with patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation after percutaneous coronary interventions, it causes an increase in alanine aminotransferase almost 3.5 times and an increase in liver aspartate aminotransferase almost 2 times,  $p = 0.004$  and  $p = 0.04$ , respectively.

**Keywords:** COVID-19, acute coronary syndrome, liver dysfunction, aminotransferases, percutaneous coronary interventions.

лечении вирусных и бактериальных инфекций [1]. Одновременно с ними все пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) получают статины в лечебной дозе, которые так же напрямую влияют на печень, являясь обратимыми ингибиторами микросомального фермента редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А (HMG-CoA редуктазы), основного фермента в синтезе холестерина (ХС), конвертирующего HMG-CoA до ме-

\* e-mail: bocharovav@mail.ru

валоната. Применение любого статина может вызвать нарушение функции печени в виде бессимптомного повышения печеночных ферментов: аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтрансферазы, билирубина [2].

Основными патогенетическими механизмами развития лекарственных гепатопатий являются:

- 1) поражение митохондрий гепатоцитов вследствие блокады ферментных систем цикла Кребса и разобщения окислительного фосфорилирования, что приводит к энергетическому голоду клеток и накоплению недоокисленных продуктов метаболизма, запуская тем самым оксидативный стресс;
- 2) блокада фосфодиэстеразы IV приводит к повышению внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и способствует изменению активности ферментов гепатоцитов, ответственных за биотрансформацию молекул лекарственного препарата, приводя к накоплению токсичных метаболитов;
- 3) снижение экскреции желчи в результате образования комплексов с желчными кислотами и развитием холестаза;
- 4) гипоальбуминемия, поскольку ряд препаратов связываются с белками крови, а при повышении их свободной фракции может увеличиться токсичность препарата.

Вирус SARS-CoV-2 может непосредственно поражать клетки печени, что доказывается повышенной экспрессией рецепторов АПФ-2 в холангиоцитах [3; 4]. Любая тяжелая вирусная инфекция может нередко сопровождаться преходящим подъемом уровня АЛТ, АСТ, что связано с циркулирующими цитокинами без нарушения функции печени. Тяжелое течение коронавирусной инфекции так же не является исключением. [5]. Двукратное повышение уровня трансаминаз отмечалось у 43–57% больных с COVID-19 [6; 7]. Также, уровень трансаминаз может повышаться на фоне противовирусных средств (лопинавир, ритонавира) и возвращаться к норме после прекращения лечения [8].

Было показано, что повышение уровня АЛТ, снижение содержания тромбоцитов, а также низкий уровень альбумина в крови в момент поступления ассоциируются с более высокими показателями летальности больных [9].

Данные о связи имеющихся заболеваний печени с течением SARS-CoV-2 инфекции в настоящее время очень ограничены, и многие вопросы остаются открытыми, но появляется все больше данных, что коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2, COVID-19) поражает все системы и органы, включая печень, и является самостоятельным фактором риска возникновения острой поврежденности печени, поэтому представляет интерес изучение частоты возникновения у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) ее поражения.

## Цель

Сравнить частоту поражения печени после стентирования коронарных артерий у больных с COVID-19 и без нее.

## Материалы и методы

Проведено нерандомизированное исследование в период с января 2020 по июль 2021 года включительно. В исследование было включено 150 пациентов с ОКСбпST и успешно выполненной реваскуляризацией миокарда методом стентирования коронарных артерий, которые были разделены на 2 группы. В группу COVID вошли 70 пациентов с ОКСбпST и среднетяжелым течением коронавирусной инфекции, выявленной при госпитализации методом ПЦР. Группу COVID free составили 80 пациентов с ОКСбпST.

Критерии исключения: возраст менее 18 и более 65 лет, заболевания печени, онкологические заболевания, нарушения ритма сердца, анемия (гематокрит менее 39%), хроническая сердечная недостаточность III-IV класса по NYHA, терминальные стадии хронических заболеваний, невозможность выполнения реваскуляризации миокарда, противопоказания к приему двойной антиагрегантной терапии.

Пациенты обеих групп были доставлены с диагнозом ОКСбпST бригадами скорой медицинской помощи. На догоспитальном этапе проводилась следующая терапия: ацетилсалициловая кислота 500 мг перорально, клопидогрел 300 мг перорально, гепарин 4000 Ед внутривенно, нитроглицерин аэрозоль, морфин 1% 1 мл в/в. В связи с плечом доставки до ЧКВ-стационара менее 60 мин. тромболитическая терапия не проводилась. В дальнейшем, на стационарном этапе пациенты получали: тикагрелор 180 мг, аспирин 100 мг, аторвастатин 80 мг, метопролол в средней дозе 38,3 мг, рамиприл 7 мг, диуретики 44 чел. (29,3%), амлодипин 42 чел. (28,0%), моксонидин 7 чел. (4,7%). Все пациенты с COVID-19 получали стандартную противовирусную терапию: фавипиравир 65 чел. (92,8%), ремдесевир 2 чел. (2,8%), барицитиниб 49 чел. (70,0%), дексаметазон 54 чел. (77,1%), антикоагулянты 70 чел. (100,0%), ИФН-α 55 чел. (78,5%), антибактериальную терапию 15 чел. (21,4%), НПВП 68 чел. (97,1%).

Биохимические анализы крови, для определения показателей, характеризующих работу печени, брались при поступлении (билирубин1, АлТ1, АсТ1, альбумин1) и затем на 7 сутки госпитализации (билирубин2, АлТ2, АсТ2, альбумин2).

Все пациенты дали согласие на обработку персональных данных и медицинские вмешательства. Исследование соответствовало стандартам Хельсинкской декларации. С учетом типа исследования и его дизайна получено заключение локального этического комитета об отсутствии необходимости проведения этической экспертизы.

## Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы Statistica версии 13.3 (TIBCO Software Inc., 2017). Результаты представлены медианой с интерквартильным размахом в виде 25-го и

75-го перцентилей при ассиметричном распределении или средним значением со стандартным отклонением. Тип распределения количественных переменных оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При сравнении количественных данных применяли критерий U манны-Уитни. Для сопоставления качественных переменных использовали критерий хи-квадрат с поправкой Йетса. Различия между группами считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

Достоверных различий между группами по клинико-демографическим показателям получено не было (табл. 1).

Группы были сходны по сопутствующей патологии, исходных биохимических показателях. Разница в среднем койко-дне закономерна и обусловлена переводом из кардиологического стационара в инфекционное отделение:  $17,36 \pm 5,61$  в 1 группе и  $8,54 \pm 2,16$  во 2 группе, соответственно,  $p = 0,008$  (табл. 2).

Анализ результатов показал более высокую частоту роста трансаминаз на фоне лечения COVID-19 инфекции. АЛТ повысилась в два раза: на 20,7 МЕ, а в группе сравнения лишь на 6,0 МЕ,  $p = 0,0004$ : 41,6 [30,3; 52] МЕ в первой и 29,5 [24; 41,7] МЕ во второй группе, соответственно,  $p = 0,03$ . Схожее повышение на 24,0 МЕ в группе пациентов с коронавирусной инфекцией и на 13,1 МЕ в группе COVID-19 free,  $p = 0,04$  отмечалось и по аспарагину: 51 [37,3; 69,5] МЕ против 39,6 [28,8; 51],  $p = 0,006$ . Уровень билирубина: 0,8 и 0,2,  $p = 0,054$  и альбумина 1,0 и 0,0,  $p = 0,786$  изменился без достоверной разницы.

Таким образом, сердечно-сосудистая терапия в обеих группах значимых различий не имела.

Табл. 1. Клинико-демографическая характеристика групп

Показатель	Группа COVID n = 70	Группа COVID free n = 80	p
Возраст, лет	64 [58;70]	66 [57;71]	0,35
Мужчины, n	41 (58,6%)	46 (57,5%)	0,97
Женщины, n	29 (41,4%)	34 (42,5%)	0,95
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28 [25,3;31]	27 [24,7;32]	0,73
Ожирение (ИМТ >30), n (%)	22 (31,4%)	31 (38,8%)	0,11
Гипертоническая болезнь, n (%)	68 (97,1%)	73 (91,3%)	0,24
Стенокардия в анамнезе, n (%)	55 (76,8%)	62 (77,5%)	0,97
Острый инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	17 (23,3%)	24 (30,0%)	0,55
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	4 (5,7%)	5 (6,3%)	0,84
Сахарный диабет, n (%)	22 (34,4%)	20 (25,0%)	0,49
Фракция выброса левого желудочка по Simpson, %	54 [50; 58]	60 [56,3; 60]	0,09
Средний койко-день, сутки	17 [14; 21]	8 [7; 10]	<b>0,008</b>
Количество имплантированных стентов, штук	2 [1; 2]	1 [1; 2]	0,09

Следует отметить, что выявленное повышение активности ферментов печени не привело к необходимости коррекции проводимой терапии.

## Обсуждение

Препараты группы статинов являются жизненно важными в лечении больных, перенесших ОКС, однако, оказывают влияние на печень, поскольку процесс их метаболизма происходит в гепатоцитах. Статины трансформируются в печени микросомальными цитохромами CYP P450. При приеме других препаратов параллельно со статином возможны перегрузка системы цитохрома CYP P450, нарушение метаболизма лекарственных средств и развитие токсического (лекарственного) гепатита [10–15].

Так, по результатам данных метаанализа 135 исследований, включивших 246 955 пациентов, выявил достоверное увеличение риска повышения уровня трансаминаз при использовании любого препараты группы статинов (относительный риск — ОР 1,51; 95% ДИ 1,24–1,84) [16].

Табл. 2. Биохимические показатели в группах сравнения

Показатель	Группа COVID n = 70	Группа COVID free n = 80	p
Билирубин общий 1, мМоль/л	12 [9,3;14]	12 [10; 17,8]	0,372
Билирубин общий 2, мМоль/л	12,6 [11,9]	12,4 [12,3; 13,8]	0,293
Δ Билирубин общий, мМоль/л	0,8	0,2	0,054
АлТ 1, МЕ	20,9 [14; 27]	23,5 [18 ;31]	0,17
АлТ 2, МЕ	41,6 [30,3; 52]	29,5 [24; 41,7]	<b>0,03</b>
Δ АлТ, МЕ	20,7	6,0	<b>0,004</b>
АсТ 1, МЕ	27 [20; 32,8]	26,5 [22; 36]	0,35
АсТ 1, МЕ	51 [37,3; 69,5]	39,6 [28,8; 51]	0,006
Δ АсТ, МЕ	24	13,1	<b>0,04</b>
Альбумин 1, г/л	41 [38; 42]	44 [39; 48]	0,578
Альбумин 2, г/л	40 [38; 41]	44 [39; 47]	0,431
Δ Альбумин, г/л	1,0	0,0	0,786
Холестерин общий, мМоль/л	5,6 [4,5; 7,1]	5 [4; 5,7]	0,62
ЛПВП, мМоль/л	1,2 [1; 1,5]	1,1 [1; 1,4]	0,08
ЛПНП, мМоль/л	3,9 [2,9; 4,7]	2,9 [2; 3,8]	0,12
Триглицериды, мМоль/л	1,3 [0,8; 1,8]	1,2 [0,9; 1,7]	<b>0,03</b>

Табл. 3. Постоянно принимаемая терапия

Показатель	Группа COVID n = 70	Группа COVID free n = 80	p
Постоянно принимаемая терапия до госпитализации:			
Аспирин, n (%)	35 (50,0%)	46 (57,5%)	0,57
Статины, n (%)	35 (50,0%)	43 (53,8%)	0,77
Ингибиторы АПФ, n (%)	47 (67,1%)	60 (75,0%)	0,88
В-блокаторы, n (%)	29 (41,4%)	46 (57,5%)	0,07
Диуретики, n (%)	35 (50,0%)	35 (43,8%)	0,55
Сердечно-сосудистая терапия в период стационарного лечения:			
Аторвастатин 80 мг, n (%)	70 (100,0%)	80 (100,0%)	1,0
Тикагрелор 180 мг, n (%)	70 (100,0%)	80 (100,0%)	1,0
Ингибиторы АПФ, n (%)	69 (98,6%)	77 (93,8%)	0,71
В-блокаторы, n (%)	70 (100,0%)	75 (93,8%)	0,1
Диуретики, n (%)	70 (100,0%)	76 (95,0%)	0,17

Эти препараты не сами по себе вызывают развитие поражения печени, а провоцируют проявление скрытой, не диагностированной ранее патологии печени или синергируют действие одновременно назначенного потенциально гепатотоксического препарата. Они подавляют созревание транспортной РНК, необходимой для включения в состав полипептидной цепочки экзотической аминокислоты селеноцистеина [2; 17], нарушение обмена которой стимулирует окисление свободными радикалами [18]. Помимо этого, статины повышают липогенез в печени, что приводит к жировой инфильтрации печени [19].

Вероятность возникновения нарушения функции печени на фоне приема статинов резко увеличивается при наличии следующих факторов: хронические заболевания печени, применение гепатотоксических препаратов, имеющих конкурентный метаболизм в печени. НПВП, антибактериальные и противовирусные препараты, применяемые в лечении коронавирусной инфекции согласно временным клиническим рекомендациям от 07.05.2021 г. №11, являются в большинстве своем одними из самых гепатотоксических дозозависимых средств. Согласно литературным данным, происходит рост трансаминаз, щелочной фосфатазы, ГГТ, билирубина, снижение альбумина [20–22].

В нашем исследовании все пациенты получали максимальные дозы аторвастатина. Группа с COVID-19 100% получали противовирусный препарат (фавипиравир, ремдесевир), 21,4% антибактериальную терапию, 97,1% НПВП. Данный факт подтверждает реакцию со стороны печени в виде двукратного повышения уровня трансаминаз в период лечения: АлТ1 20,9 [14; 27] и АлТ2 41,6 [30,3; 52] МЕ, АсТ1 27 [20; 32,8] и АсТ2 51 [37,3; 69,5]. Отсутствие достоверного изменения по уровню билирубина, альбумина не получено, вероятно, в связи с нетяжелым течением коронавирусной инфекции.

## Заключение

У пациентов с ОКСбпСТ после чрескожных коронарных вмешательств и новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2, COVID-19) на фоне применения дополнительной терапии, входящей в схему лечения COVID-19 инфекции, по сравнению с пациентами с ОКСбпСТ после чрескожных коронарных вмешательств — почти в 3,5 раза сильнее наблюдается рост АЛТ и почти в 2 раза — рост АСТ печени,  $p = 0,004$  и  $p = 0,04$ , соответственно.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Лекарственные поражения печени. НПВП-ассоциированные гепатопатии: актуальность проблемы и современные терапевтические подходы // Укр. Мед. Часопис. — 2014. — Т.99. — №1. — С.80-85. [Zvyaginetsva TD, Chernobay AI. Medicinal liver damage. NSAID-associated hepatopathies: the relevance of the problem and modern therapeutic approaches. Ukr. Med. J. 2014; 99(1): 80-85 (In Russ).]
- Драпкина О.М., Фадеева М.В. Статины и печень. Коротко о главном // Русский медицинский журнал. — 2014. — Т.22. — №6. — С.428-432. [Drapkina OM, Fadeeva MV. Statins and the liver. Briefly about the main thing. Russian Med. J. 2014; 22(6): 428-432 (In Russ).]
- Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 Expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. bioRxiv. 2020. doi:10.1101/2020.02.03.931766.
- Xu J, Helfand B. Genetic risk score linked with younger age diagnosis of prostate cancer. *Oncology Times*. 2020; 42(6): 8, 36. doi:10.1097/01.COT.0000658832.18056.12.
- Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Matitic M, Cordeo E, Cornberg M, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep*. 2020; 2(3): 100113. doi:10.1016/j.jhepr.2020.100113.
- Fan Z, Chen L, Li J, Tian C, Zhang Y, Huang S, Liu Z, Cheng J. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Damage. 2020. doi:10.2139/ssrn.3546077.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong X, Qu J, Gong Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223): 507-13. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Ong J, Young BE, Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. *Gut*. 2020; 69(6): 1144-45. doi:10.1136/gutjnl-2020-321051.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Губергриц Н.Б., Ларева Н.В., Клочков А.Е. Статины в гепатологии: добро или зло? М.: Форте принт, 2014. [Gubergripts NB, Lareva NV, Klochkov AE. Statiny v gepatologii. Dobro ili zlo? M.: Forte print. 2014. (In Russ).]
- Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В. Статины и печень: тупик или новые горизонты? // Русский медицинский журнал. — 2009. — Т.17. — №4. — С.210-215. [Drapkina OM, Dubolazova YuV. Statiny i pechen': tupik ili novye gorizonty? Russian Med. J. 2009; 17(4): 210-215. (In Russ).]
- Маев И.В., Полунина Т.Е. Лекарства и печень // Фарматека. — 2013. — №2. — С.80-88. [Maev IV, Polunina TE. Lekarstva i pechen'. Farmateka. 2013; 2: 80-88. (In Russ).]
- Казюлин А.Н., Переяслова Е.В. Лекарственная гепатотоксичность в клинической практике // Мед. совет. — 2012. — №9. — С.37-45 [Kaziulin AN, Pereiaslova EV. Lekarstvennaia gepatotoksichnost' v klinicheskoi praktike. Med. sovet. 2012; 9: 37-45. (In Russ).]
- Alegret M, Silvestre JS. Pleotropic effects of statins and related pharmacological experimental approaches. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2006; 28(9): 627-56. doi:10.1358/mf.2006.28.9.1003573.
- Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2006; 80: 565-581. doi:10.1016/j.cpt.2006.09.003.
- Naci H, Bruggs J, Ades T. Comparative Tolerability and Harms of Individual Statins. A Study-Level Network Meta-Analysis of 246 955 Participants From 135 Randomized, Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013; 6(4): 390-399. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000071.
- Kromer A, Moosmann B. Statin-induced liver injury involves cross-talk between cholesterol and selenoprotein biosynthetic pathways. *Mol Pharmacol*. 2009; 75(6): 1421-1429. doi:10.1124/mol.108.053678.
- Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010; 10(1): 11-28. doi:10.2165/13168600-000000000-00000.
- Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology*. 2006; 44(2): 466-471. doi:10.1002/hep.21428.
- Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection — a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg. Microbes Infect*. 2020; 9(1): 727-732. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., Охлобыстин Е.А., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2020. — Т.30. — №3. — С.7-13. [Ivashkin VT, Sheptulin AA, Zolnikova OYu, Okhlobystin AV, Poluektova EA, Trukhmanov AS, et al. New coronavirus infection (COVID-19) and digestive system. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020; 30(3): 7-13. doi:10.22416/1382-4376-2020-30-3-7. (In Russ).]
- Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени // Архив внутренней медицины. — 2020. — Т.10. — №3. — С.188-197. [Ilchenko LYu, Nikitin IG, Fedorov IG. COVID-19 and liver damage. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(3): 188-197. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-188-197. (In Russ).]