

Статины, печень и гепатотоксичность: доказательства против домыслов

М.Г. Бубнова^{✉1}, Л.Е. Парнес²

¹ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉ mbubnova@gnicpm.ru

Аннотация

Цель. Осветить современные представления о переносимости и безопасности терапии статинами у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Материалы и методы. Рассмотрены данные 66 научных источников, опубликованных в российской и зарубежной печати в 1988–2019 гг.

Результаты. Общепризнанно, что статины – препараты 1-й линии терапии для лечения атерогенной дислипидемии. Одно из наиболее часто обсуждаемых побочных явлений статинов – это гепатотоксический эффект, ограничивающий их применение в клинической практике, особенно при назначении в режиме высоких доз и у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Механизм повышения активности печеночных трансаминаз неясен. Представлены результаты клинических и экспериментальных исследований, метаанализов, в которых обсуждаются возможности назначения статинов при разных хронических заболеваниях печени и эффекты их воздействия на биохимические параметры и гистологию печени. Рассматриваются перспективы применения в комплексе с терапией статинами комбинированного гепатопротектора у пациентов с хроническими заболеваниями печени (в первую очередь с неалкогольной жировой болезнью печени) для коррекции липидных нарушений, нормализации ферментов и функции печени, снижения сердечно-сосудистого риска.

Заключение. В целом статины имеют хороший профиль переносимости и могут рассматриваться к назначению у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Ключевые слова: статины, хронические заболевания печени, печеночная дисфункция, гепатопротекторы.

Для цитирования: Бубнова М.Г., Парнес Л.Е. Статины, печень и гепатотоксичность: доказательства против домыслов. CardioСоматика. 2019; 10 (3): 42–49. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190470

Review

Statins, liver, and hepatotoxicity: evidence against speculation

Marina G. Bubnova^{✉1}, Lev E. Parnes²

¹National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia;

²Zhadkevich City Clinical Hospital, Moscow, Russia

✉ mbubnova@gnicpm.ru

Abstract

Aim. Highlight current understanding of the tolerability and safety of statin therapy in patients with chronic liver disease.

Materials and methods. The data of 66 scientific sources published in the Russian and foreign press in 1988–2019 are considered.

Results. It is generally accepted that statins are the drugs of the 1st line of therapy for the treatment of atherogenic dyslipidemia. One of the most commonly discussed side effects of statins is the hepatotoxic effect, which limits their use in clinical practice, especially when administered in high-dose regimen and in patients with chronic liver diseases. The mechanism of increased liver transaminase activity is unclear. Presents the results of clinical and experimental studies, meta-analyses, which discuss the possibility of prescribing statins in various chronic liver diseases and the effects of their effects on biochemical parameters and histology of the liver. Prospects for use in combination with statin therapy combined hepatoprotector in patients with chronic liver diseases (primarily with nonalcoholic fatty liver disease) for correcting lipid disorders, normalizing enzymes and liver function, reducing cardiovascular risk are considered.

Conclusion. In general, statins have a good tolerability profile and can be considered for administration in patients with chronic liver diseases.

Key words: statins, chronic liver diseases, hepatic dysfunction, hepatoprotectors.

For citation: Bubnova M.G., Parnes L.E. Statins, liver, and hepatotoxicity: evidence against speculation. *Cardiosomatics*. 2019; 10 (3): 42–49. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190470

Статины широко применяются в клинической практике для лечения нарушений в системе транспорта холестерина (ХС) крови. Клиническая эффективность статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложне-

ний (ССО) и преждевременной смерти продемонстрирована в многочисленных крупных проспективных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Данные CTT (Cholesterol Treatment Trialists) метаанализа (n=170 тыс., 26 РКИ) показали: при

каждом снижении уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 1 ммоль/л на терапии статинами относительный риск (ОР) развития всех случаев смерти уменьшается на 10%, основных коронарных событий – на 24%, инсульта – на 16% и смерти от ишемической болезни сердца – на 20% [1].

Существенный вклад в позитивный клинический эффект статинов вносят их многочисленные плеiotропные (дополнительные) свойства, проявляющиеся в виде улучшения функции эндотелия, стабилизации атеромы, противовоспалительного, иммуномодулирующего, антитромботического и антиокислительного действий [2–4]. Такая активность статинов связана с ингибированием синтеза промежуточных продуктов обмена мевалоновой кислоты – изопреновых производных, играющих важную роль в посттрансляционной модификации протеинов, вовлекаемых во внутриклеточные механизмы передачи сигналов и необходимых для роста и дифференциации клеток, экспрессии генов, гликозилирования белков и т.д. [5].

Статины в целом хорошо переносятся большинством пациентов [6, 7]. Среди побочных явлений (ПЯ) обычно выделяют: статинассоциированные мышечные симптомы, новые случаи развития сахарного диабета (СД), нейрокогнитивные нарушения, гепатотоксичность и другие явления (желудочно-кишечные, почечные). Механизмы развития этих ПЯ разные и обусловлены прямыми клеточными и внеклеточными воздействиями статинов, генетическими факторами, метаболическими и иммунными влияниями, взаимодействием лекарств. В целом ПЯ статинов носят класс-эффект, зависят от дозы препарата, возраста пациента, пола, коморбидности и сопутствующей терапии.

Печень и регуляция баланса холестерина

Печени принадлежит ведущая роль в регуляции синтеза и метаболизма ХС, жирных кислот (ЖК) и глюкозы в организме человека, а значит, этот орган становится мишенью воздействия разных препаратов, включая гиполипидемические средства (статины и др.).

В печени происходят многочисленные процессы, влияющие на функционирование липид-транспортной системы крови: эстерификация и хранение эфиров ХС; образование триглицеридов (ТГ), фосфолипидов, липопротеидов очень низкой плотности, липопротеидов промежуточной плотности и ЛПНП; окисление ТГ и связывание свободных ЖК печеночным белком (hFABP), связывающим свободные ЖК; взаимодействие с липопротеидами локализованным на ее поверхности рецепторам к ЛПНП и ремнантам хиломикрон; синтез ключевых ферментов липидного транспорта – печеночной триглицеридлипазы и лецитин-холестеринацилтрансферазы; синтез предшественника – пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) и его секреция во внеклеточное пространство; участие в обратном транспорте ХС из периферических клеток в печень через SR-B1-рецепторы; выведение окисленного ХС и его производных (желчных кислот) с желчью в кишечник для выведения из организма.

Статины и гепатотоксический эффект

Биомаркером повреждения клеток печени являются повышенные уровни трансаминаз в сыворотке крови – аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), при этом повышение АЛТ рассматривается в качестве более специфического мар-

кера повреждения гепатоцитов, вследствие преимущественной его локализации в паренхиме печени [8]. Известно, что АЛТ – маркер изменения не только проницаемости мембран гепатоцитов, но и разрушения самих органелл печеночных клеток [9]. Если повышение АСТ превалирует над ростом АЛТ на терапии статинами, то, очевидно, имеется другой генез таких изменений трансаминаз [8, 9]. Повышение печеночных трансаминаз (чаще в первые 3–6 мес от начала терапии) – общепризнанное осложнение терапии статинами, рассматриваемое как класс-эффект [10].

Все статины исчезают через печень, но скорость печеночной экскреции статина напрямую зависит от степени его липофильности (более липофильные статины имеют большую скорость печеночной экскреции). Известно, что наиболее липофильные статины обладают хорошей способностью проникновения через клеточные мембраны и пассивно диффундируют как в гепатоциты, так и в клетки других тканей, тогда как гидрофильные статины в основном поступают в гепатоциты путем активного транспорта и поэтому имеют более высокую гепатоселективность. Наибольшая гидрофильность и, следовательно, гепатоселективность характерны для розувастатина и правастатина. Метаанализ K. Dale и соавт. показал, что прием менее липофильных статинов в большей степени сопряжен с ростом трансаминаз крови: ОР повышения АЛТ составлял 3,54 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,83–6,85] у пациентов, получавших высокие дозы гидрофильных статинов, против лечившихся низкими дозами, в противоположность этому не имелось разницы в риске повышения АЛТ между пациентами, принимавшими высокие или низкие дозы липофильных статинов (ОР 1,58; 95% ДИ 0,81–3,08) [11].

Установлен дозозависимый эффект в частоте повышения печеночных трансаминаз: 1% – при низких дозах, 2–3% – при средних и высоких [12]. Умеренное (<3 раз верхней границы нормы – ВГН) повышение печеночных трансаминаз отмечается у 0,5–2,0%, что не отличается от приема плацебо [12]. Такая гиперферментемия не имеет клинического значения при отсутствии повышения уровня билирубина или развития печеночной дисфункции [13]. Важно заметить, что повышение печеночных трансаминаз часто является транзиторным (кратковременным) и на фоне продолжения терапии обычно нормализуется. Не имеется связи между повышением трансаминаз и снижением ХС ЛПНП на терапии статинами [13].

Клиническое значение имеет повышение АЛТ выше 3 раз ВГН, сохраняющееся при двух последовательных измерениях, выполненных в короткий интервал времени (от нескольких дней до нескольких недель). На лекарственное повреждение печени на терапии статинами указывает одновременное повышение уровня трансаминаз в 3 и более раз ВГН и повышение общего билирубина более 2 раз ВГН при отсутствии других причин болезни печени (холестаза, гепатита, желчекаменной болезни) или использования сопутствующих препаратов, вызывающих подобное поражение органа [14]. В такой ситуации статины должны быть отменены, при этом прогноз после отмены статинов благоприятный и нормализация активности печеночных ферментов наблюдается в течение 2–4 нед.

Прогрессирующее повреждение печени с развитием печеночной недостаточности встречается очень редко – 2 случая и менее на 1 млн человеко-лет, а гипербилирубинемия – 1 случай на 100 тыс. человеко-лет. Сообщается о 75 случаях серьезных поврежде-

ний печени, включая трансплантацию печени ($n=11$) или смерть ($n=37$), из которых 30 были с высокой степенью вероятности обусловлены именно терапией статинами [12].

Механизм повышения уровня печеночных трансаминаз неясен. Считается, что это происходит в результате изменения липидных компонентов мембраны гепатоцитов, что увеличивает их проницаемость с последующей «утечкой» печеночных ферментов и проникновением в кровь [15]. Сообщается о возможности статинов снижать продукцию полноценных молекул селенопротеинов и глутатионпероксидазы, что при наличии дополнительного повреждающего фактора увеличивает чувствительность клеток печени к воздействию свободными радикалами и приводит к их повреждению [16]. Имеются данные о способности статинов провоцировать развитие аутоиммунного гепатита и вызывать дисбаланс в окислительно-восстановительных процессах, происходящих в митохондриях, что может способствовать развитию ПЯ со стороны печени [6].

Рутинный мониторинг ферментов печени на терапии статинами не подтвержден имеющимися данными и не рекомендуется асимптомным пациентам [17]. Оценить функцию печени необходимо при появлении симптомов гепатотоксичности – немотивированной утомляемости, слабости, отсутствия аппетита, абдоминальных болей, темной мочи или желтушных кожных покровов или склер.

Статины при заболеваниях печени

У пациентов с хроническими заболеваниями печени назначение статинов в течение длительного времени было ограничено из-за высокого риска повреждения печени. Хотя такие выводы чаще делались на бездоказательной основе. Выполненные к настоящему времени проспективные исследования и мета-анализы демонстрируют возможность более активного назначения статинов пациентам с хроническими заболеваниями печени, особенно при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [18].

НАЖБП представляет патогенетически связанную группу поражений печени, включающую: жировую дистрофию печени (стеатоз); жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ); НАСГ с фиброзом (с возможностью прогрессии и исходом в цирроз печени) и НАСГ – как вторая стадия развития заболевания с переходом в ряде случаев в цирроз печени и рак печени [9]. Распространенность НАЖБП в мире оценивается в пределах от 6,3 до 33%, в среднем 20% среди взрослого населения [19]. Причины роста распространенности НАЖБП на современном этапе связывают с увеличением ожирения (до 75%) и СД (до 50%) [20].

В исследовании Rotterdam ($n=2578$) у лиц с избыточной массой тела прием статинов ассоциировался с низкой встречаемостью стеатоза печени [21]. Dallas Heart Study ($n=2264$) подтвердило эти данные и продемонстрировало, что прием статинов не связан с высоким риском развития стеатоза печени или повышения активности печеночных ферментов, даже у пациентов с диагностированной до включения НАЖБП [22]. Сообщается о том, что у пациентов с умеренным повышением АЛТ вследствие НАЖБП назначение статинов не ухудшает течение болезни [23]. Современные рекомендации в отношении ведения пациентов с НАЖБП/НАСГ высказывают позицию полезности приема статинов для лечения атерогенной дислипидемии (ДЛП) и профилактики ССО [20, 24].

Post-hoc-анализ 3-летнего проспективного РКИ GREACE (The Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation) показал, что только 7 (<1%) пациентов из 880 страдающих НАЖБП на терапии статинами прекратили их прием из-за ПЯ, ассоциированного с поражением печени (ростом активности АЛТ/АСТ ≥ 3 раз ВГН) [25]. В подгруппе больных с исходно повышенными АЛТ, АСТ или γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) на фоне начатой терапии статинами отмечены снижение трансаминаз (они нормализовались у 89% больных) и значимое снижение ОР развития ССО на 68% ($p<0,0001$) против 39% ($p=0,0074$) у пациентов с нормальными значениями трансаминаз.

Другой Post-hoc-анализ недавно завершеного исследования IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) выявил у пациентов с НАЖБП и высоким риском развития фиброза печени (по Шкале оценки стадии фиброза при НАЖБП значение NAFLD fibrosis score $>0,67$) более значимый эффект от большего снижения уровня ХС ЛПНП на комбинированной терапии симвастатина с эзетимибом, чем у таких же пациентов на монотерапии симвастатином: дополнительное снижение ОР первичной конечной точки (смерти от сердечно-сосудистых причин, основных коронарных событий или нефатального инсульта) в пользу комбинации составило 15%, любого инфаркта миокарда – 33%, вторичной конечной точки (смерти от коронарной болезни сердца, нефатального инфаркта миокарда, коронарной реваскуляризации ≥ 30 дней) – 24% [26]. В группе пациентов с низким риском развития фиброза печени (значение NAFLD fibrosis score $<1,455$) достоверной разницы между монотерапией и комбинацией препаратов в снижении исследуемых событий выявлено не было.

Такие позитивные клинические различия на фоне гиполипидемической терапии у пациентов с печеночной дисфункцией можно объяснить усилением плейотропной (противовоспалительной) активности статина при увеличении его дозы (как в исследовании GREACE) или добавлении другого ХС-снижающего препарата (например, эзетимиба в исследовании IMPROVE-IT) на фоне более выраженного снижения уровня ХС ЛПНП, что транслируется в заметное снижение сердечно-сосудистого риска. Доказательства пользы плейотропной активности эзетимиба в снижении количества циркулирующих воспалительных факторов – высокочувствительного С-реактивного белка и цитокинов у пациентов с НАЖБП или НАСГ были получены в нескольких исследованиях [27–29].

Влияние статинов на гистологию печени у пациентов с НАЖБП/НАСГ оценивалось в ограниченном количестве исследований с включением малого числа больных. Так, проспективное неконтролируемое исследование розувастатина в дозе 10 мг в течение 12 мес у 20 пациентов с метаболическим синдромом и НАСГ, подтвержденным биопсией, показало достоверное снижение уровня печеночных трансаминаз и улучшения гистологической картины печени у 19 пациентов [30]. В другом открытом исследовании изучались эффективность и безопасность терапии питавастатином в дозе 2 мг в течение 12 мес для лечения ДЛП у 22 пациентов с НАЖБП [31]. На фоне приема питавастатина произошло снижение уровня АЛТ на 33,2% ($p<0,01$) и ГГТ на 36,9% ($p<0,05$), а также уменьшение степени выраженности стеатоза и активности заболевания по шкале NAS (используется для полуколичественной оценки тяжести течения и стадии НАЖБП) без прогрессирования фиброза,

воспаления и дистрофии (по данным биопсии). В нескольких исследованиях у пациентов с НАЖБП и ДЛП улучшение гистологии печени и нормализация уровня АЛТ были выявлены через 6 или 12 мес приема аторвастатина в разных дозах (10–80 мг) [32, 33].

Статины могут назначаться при умеренном повышении уровня трансаминаз (до 3 раз ВГН), хронических заболеваниях печени (НАЖБП, НАСГ и др.), компенсированном циррозе. Данные метаанализа R. Kim и соавт. у пациентов ($n > 120$ тыс.) с хроническим заболеванием печени свидетельствуют о связи статинотерапии с уменьшением активности печеночных трансаминаз, выраженности стеатоза и степени внутривидового (лобулярного) воспаления, а также о низком риске развития фиброза печени, декомпенсации цирроза и общей смертности [34]. Антифибротический эффект статинов, очевидно, реализуемый через их плейотропную активность, подтверждается данными экспериментальных исследований [35]. Для получения достаточных доказательств эффективности гипополипидемической терапии при хронических заболеваниях печени и ее благоприятного воздействия на гистологическую картину печени необходимо выполнить крупные проспективные РКИ.

Отмечается рост количества научных сообщений о способности статинов уменьшать поргальную гипертензию у пациентов с циррозом печени [36]. Среди обсуждаемых механизмов – воздействие на метаболизм оксида азота и, как следствие, улучшение печеночной перфузии, а также уменьшение градиента давления в печеночной вене.

В целом выполнено очень малое количество РКИ у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Сообщается, что у таких пациентов на терапии статинами частота легких и умеренных изменений печеночных ферментов почти в 2 раза выше, чем у не получавших статины, но частота тяжелых нарушений ниже в 5,5 раза [7]. В то же время имеются другие сообщения, указывающие на одинаковую встречаемость печеночной дисфункции разной степени тяжести на терапии статинами и частоту их отмены из-за гепатотоксичности у больных с выявленными антителами к вирусному гепатиту С и без них, а также на возможность статинов снижать риск прогрессирования фиброза при хроническом гепатите С [37]. Опубликованы научные данные о возможности статинов не только ингибировать репликацию вирусного гепатита С и улучшать ответ на терапию при его лечении, но и снижать риск смерти этих пациентов от ССО с минимальным влиянием на лабораторные тесты [38, 39].

Число исследований, оценивающих пользу от приема статинов у лиц с гепатитом В, лимитировано в еще большей степени. По данным регистра пациентов с хроническим гепатитом В ($n = 6543$) в Тайване, прием статинов приводил к снижению заболеваемости циррозом печени и предупреждению его декомпенсации при сравнении с лицами, не получавшими статины [40]. Есть данные о снижении риска развития гепатоцеллюлярной карциномы и двукратном увеличении выживаемости при ней на терапии статинами [41].

Итак, анализ результатов исследований и баз данных у пациентов с хроническими заболеваниями печени позволяет заключить, что статины переносятся хорошо и не являются причиной прогрессирования болезни печени у пациентов с НАЖБП/НАСГ или хроническим вирусным гепатитом С. В связи с этим у пациентов со стабильной хронической болезнью печени и

нормальными или слегка повышенными уровнями трансаминаз (до 2 раз ВГН) можно рассматривать назначение статинов при атерогенной ДЛП и высоком 10-летнем сердечно-сосудистом риске [23, 42]. Абсолютным противопоказанием к назначению статинов являются активные заболевания (процессы) печени и декомпенсированный цирроз печени.

Перспективы повышения потенциала безопасности статинов

В настоящее время расширяется круг пациентов для назначения статинов в первичной профилактике и завершен переход к высокоинтенсивной гипополипидемической терапии с целью достижения низких целевых уровней ХС ЛПНП во вторичной профилактике у пациентов высокого, очень высокого и экстремального сердечно-сосудистого риска. Однако наличие хронических заболеваний печени может ограничивать проведение адекватной гипополипидемической терапии, что ведет к повышению риска развития ССО у данной категории пациентов.

Например, до 30% пациентов с НАЖБП не получают терапию статинами из-за опасения развития гепатотоксического эффекта даже при наличии у них атерогенной ДЛП и высокого сердечно-сосудистого риска [43–45]. Исследование в реальной клинической практике, проводимое в США, выявило, что из 937 врачей общей практики только около 50% заявили о выписке статинов пациенту с уровнем АЛТ, превышающим ВГН в 1,5 раза, и при наличии заболеваний печени у 40% пациентов статины сразу будут отменены [46]. Результаты двух других ретроспективных исследований применения статинов у больных НАЖБП позволили авторам сделать выводы, что значительная часть пациентов, нуждающихся в приеме статинов, имеют исходно повышенные уровни маркеров цитолиза или холестаза, но, поскольку статины не ухудшают состояния печени, врачи не должны воздерживаться от назначения статинов лишь на основании бессимптомного повышения уровня печеночных ферментов [47, 48].

Возможный путь выхода из непростой клинической ситуации при назначении статинов пациентам с «проблемной печенью» – это их применение в комплексе с гепатопротекторной терапией. Среди препаратов этой группы может быть рассмотрен комбинированный гепатопротектор – препарат Эслидин[®], состоящий из эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) в дозе 300 мг и метионина в дозе 100 мг. Данный препарат может быть рекомендован при относительно часто встречающейся в клинической практике патологии – НАЖБП [49].

Известно, что ЭФЛ способны восстанавливать целостность структуры и функцию клеточных мембран гепатоцитов, оказывать антиоксидантное и противовоспалительное действия, улучшать реологические свойства крови и вызывать гипополипидемический эффект умеренной выраженности, но с многосторонними проявлениями в виде снижения концентрации ХС ЛПНП, ТГ и повышения уровня ХС ЛПВП. ЭФЛ могут предупреждать трансформацию звездчатых клеток в коллагенпродуцирующие, повышать активность коллагеназы и разрушение коллагена, что тормозит фиброгенез (развитие и прогрессирование фиброза печени) [50].

У больных НАЖБП прием ЭФЛ ведет к уменьшению выраженности стеатоза печени (по данным ультразвукового исследования) и снижению уровня активности сывороточных трансаминаз. Подтверждение

благоприятного эффекта пероральной лекарственной формы ЭФЛ (в дозе 1800 мг/сут, по 2 капсулы 3 раза в день) в виде улучшения гистологической картины печени и ее экоструктуры, снижения активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТ) при 6-месячном лечении НАЖБП у пациентов с СД было получено в ряде РКИ [51–54].

Исследование, выполненное В.Т. Ивашкиным и соавт., показало, что 3-месячный курс лечения комбинированным препаратом Эслидин® улучшает самочувствие пациентов с установленным диагнозом НАЖБП: уменьшает выраженность болей и тяжести в правом подреберье, активность сывороточных трансаминаз и маркеров холестаза (АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочной фосфатазы, общего и прямого билирубина), снижает уровни липидов крови (общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП) [55].

Действие ЭФЛ в улучшении функционального состояния клеток печени может усиливаться при их комбинации с метионином. Метионин – незаменимая аминокислота, вовлекаемая в реакцию метилирования и необходимая как для синтеза липотропного вещества – холина, так и синтеза глутатиона – природного антиоксиданта, повышающего устойчивость гепатоцитов к повреждающему воздействию свободных радикалов [56]. Недостаток метионина и холина ведет к жировой дистрофии печени вследствие накопления в ней липидов через механизм блокирования секреции печеночных липопротеидов очень низкой плотности и ингибирования β -окисления ЖК в митохондриях [57]. Дефицит метионина повышает способность ЛПНП к окислению, в результате чего формируются окисленные формы ЛПНП, участвующие в образовании пенистых клеток и атерогенезе [58]. Недавно установлено, что недостаток метионина может быть связан с увеличением экспрессии PCSK9, вовлекаемой в деградацию печеночных и внепеченочных рецепторов к ЛПНП, что повышает концентрацию ХС ЛПНП в крови [59].

Предпринимаются попытки оценки связи концентрации метионина с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). С одной стороны, есть исследования, подтверждающие связь дефицита метионина с ССЗ и венозным тромбозом, а, с другой стороны, таковая ассоциация считается сомнительной. В исследовании I. Dhar и соавт. (2018 г.) у 4156 пациентов со стабильной стенокардией, получавших гиполипидемическую терапию, была обнаружена отрицательная корреляция содержания метионина в крови с возрастом, уровнями общего ХС, ХС ЛПНП и аполипопротеина В [59]. Наблюдение в течение 7,5 года за этими пациентами выявило повышение риска развития инфаркта миокарда при дефиците метионина в плазме крови у пациентов с высокими уровнями атерогенных липидов и у лиц с низким сердечно-сосудистым риском.

В нашем открытом сравнительном РКИ изучались разные (гиполипидемические, антиатерогенные, метаболические, гепатопротективные) эффекты 12-недельной терапии комбинированным препаратом Эслидин® (по 2 капсулы 3 раза в день, суточная доза 1800 мг) в комплексе с терапией аторвастатином (в суточной дозе 20 мг) у больных (n=60) СД 2-го типа (СД 2) и ССЗ, имеющих ДЛП, абдоминальное ожирение и НАЖБП, с целью оптимизации их лечения в ежедневной клинической практике [60, 61]. Известно, что НАЖБП наблюдается примерно у 50–75% пациентов с СД 2, а при сочетании СД 2 с ожирением – у 100% [62]. При циррозе печени (конечной стадии НАЖБП) преобладание СД 2 составляло до 57% [63].

По данным выполненного исследования, через 12 нед приема аторвастатина с Эслидином имелось достоверно более выраженное снижение атерогенных липидов крови, чем на монотерапии аторвастатином: ХС ЛПНП у пациентов с гиперхолестеринемией на 54,6% против 46,9% соответственно ($p<0,05$) и ТГ у пациентов с гипертриглицеридемией на 47,2% против 36,2% соответственно ($p<0,05$). Если на монотерапии аторвастатином активность АЛТ повышалась (на 47%, $p<0,05$), то на комбинации аторвастатина с Эслидином она не изменялась, также происходило снижение активности ГГТ (на 25,8%, $p<0,05$), концентрации общего билирубина (на 29,3%, $p<0,01$) и желчных кислот (на 22,4%, $p<0,05$); на монотерапии аторвастатином перечисленные показатели не изменялись. Среди других благоприятных сдвигов на комбинации аторвастатина с Эслидином против монотерапии аторвастатином отмечались достоверное снижение окислительной активности крови (на 30,1%, $p<0,05$) и уровня глюкозы крови (на 15,7%, $p<0,001$), более выраженное снижение концентрации маркера воспаления высокочувствительного С-реактивного белка (на 72,7% против 42,5% соответственно, $p<0,05$) и повышение концентрации конечных метаболитов оксида азота, особенно у пациентов с исходной гипертриглицеридемией (на 49,2% против 32,7%, $p<0,05$) и гипоальфахолестеринемией (на 59,6% против 30,1%, $p<0,01$). Следует отметить, что снижение гликемии, произошедшее при добавлении препарата Эслидин® к аторвастатину, напрямую было связано с уменьшением активности печеночных ферментов (ГГТ, АЛТ и АСТ).

Итак, присоединение к терапии статином комбинированного гепатопротектора – препарата Эслидин® у больных СД 2 с ССЗ, ДЛП и НАЖБП обеспечило благоприятные антиатерогенные (гиполипидемическое, противовоспалительное, вазопротективное и антиоксидативное) и метаболические (гипогликемическое) действия на фоне улучшения показателей функциональной активности печени (через подавление активности синдрома цитолиза – активности АЛТ и синдрома холестаза – активности ГГТ).

Заключение

Научные исследования последних лет демонстрируют строгую связь ССЗ и атерогенеза со степенью поражения печени и повышением печеночных ферментов, являющихся суррогатными маркерами воспаления печени [64–66]. Результаты метаанализов и исследований, накопленных к настоящему времени, свидетельствуют о хорошей переносимости статинов, в том числе у отдельных групп пациентов с хроническими заболеваниями печени. Сообщается о благоприятном эффекте в отношении коррекции атерогенной ДЛП, нормализации печеночной функции и снижении сердечно-сосудистого риска у пациентов с хроническими заболеваниями печени (НАЖБП, НАСГ и др.). В качестве одного из путей расширения возможностей применения адекватной гиполипидемической терапии (статинов) у пациентов с хроническими заболеваниями печени для достижения ее клинического успеха может быть назначение статинов (и других препаратов) в комплексе с комбинированным гепатопротектором.

Конфликт интересов: при поддержке компании ООО «ШТАДА Маркетинг».

Conflict of interests: supported by «STADA» LLC.

Литература/References

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
2. Аронов ДМ, Бубнова МГ. Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин). Часть 1. *КардиоСоматика*. 2012; 3 (3): 55–64. [Aronov D.M., Bubnova M.G. Pleiotropic effects of statins on a modern stage of their study (focus on atorvastatin). Part 1. *Cardiosomatics*. 2012; 3 (3): 55–64 (in Russian)]
3. Аронов ДМ. Каскад терапевтических эффектов статинов. *Кардиология*. 2004; 10: 85–94. [Aronov D.M. Kaskad terapeuticheskikh effektivov statinov. *Kardiologiya*. 2004; 10: 85–94 (in Russian)]
4. Tandon V, Bano G, Khaburia V et al. Pleiotropic effects of statins. *Indian J Pharmacol* 2005; 37: 77–85.
5. Bubaescu I, Izzedine H. Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications. *Clin Biochem* 2007; 40: 575–84. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.
6. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity Mechanistic Insights and Clinical Implications. *Circ Res* 2019; 124: 328–50. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118312782
7. Newman CB, Preiss D, Tobert JA et al. Statin Safety and Associated Adverse Events A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018; 38: e00–e00. DOI: 10.1161/ATV.0000000000000073
8. Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, Schiff ER. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (4): 349–56.
9. Лазебник ЛБ, Звенигородская ЛА, Самсонова НГ. и др. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. *КардиоСоматика*. 2010; 1: 38–45. [Lazebnik LB, Zvenigorodskaya LA, Samsonova NG. et al. Gipolipidemicheskaya terapiya u bol'nykh s nealkogol'noi zhirovoy bolezn'yu pečeni. *Cardiosomatics*. 2010; 1: 38–45 (in Russian)]
10. Thapar M, Russo M, Bonkovsky HL. Statins and liver injury. *J Gastroenterology and Hepatology* 2013; 9 (9): 605–6.
11. Dale KM, White CM, Hemyan NN et al. Impact of statin dosing intensity on transaminase and creatine kinase. *Am J Med* 2007; 120: 706–12.
12. Mach F, Ray KK, Wiklund O et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J* 2018; 39: 2526–39. DOI:10.1093/eurheartj/ehy182
13. Jose J. Statins and its hepatic effects: Newer data, implications, and changing recommendations. *J Pharmacy Bioallied Sci* 2016; 8 (1): 23–8.
14. Björnsson ES. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. *Liver Int* 2017; 37: 173–8. DOI: 10.1111/liv.13308
15. Gluba-Brzozka A, Franczyk B, Totb PP et al. Molecular mechanisms of statin intolerance. *Arch Med Sci* 2016; 12: 645–58. DOI: 10.5114/aoms.2016.59938
16. 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.
17. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
18. Magan-Fernandez A, Rizzo M, Montalto G, Marchesini G. Statins in liver disease: not only prevention of cardiovascular events. *Expt Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; DOI: 10.1080/17474124.2018.1477588
19. Youmossi Z, Anstee QM, Marietti M et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15 (1): 11–20.
20. Chalasani N, Youmossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 811–26. DOI: 10.1038/ajg.2012.128
21. De Keyser CE, Koehler EM, Schouten JN et al. Statin therapy is associated with a reduced risk of non-alcoholic fatty liver in overweight individuals. *Digestive and liver disease*. *Liver* 2014; 46: 720–25.
22. Brouning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas heart study. *Hepatology* 2006; 44: 466–71.
23. Pastori D, Polimeni L, Baratta F et al. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 4–11.
24. European association for the study of the L., European association for the study of D., European association for the study of O. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388–1402.
25. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD et al. for the GREACE Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376: 1916–22.
26. Simon TG, Corey KE, Cannon CP et al. The nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score, cardiovascular risk stratification and a strategy for secondary prevention with ezetimibe. *Int J Cardiol* 2018; 270: 245–52.
27. Takeshita Y, Takamura T, Honda M et al. The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2014; 57: 878–90.
28. Loomba R, Sirlin CB, Ang B et al. Ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial). *Hepatology* 2015; 61: 1239–50.
29. Chan DC, Watts GF, Gan SK et al. Effect of ezetimibe on hepatic fat, inflammatory markers, and apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese subjects on a weight loss diet. *Diabetes Care* 2010; 33: 1134–9.
30. Kargiotis K, Athyros VG, Giouleme O et al. Resolution of non-alcoholic steatohepatitis by rosuvastatin monotherapy in patients with metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7860–8. DOI: 10.3748/wjgv21.i25.7860
31. Hyogo H, Ikegami T, Tokusbigi K et al. Efficacy of pitavastatin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: an open-label, pilot study. *Hepatol Res* 2011; 41: 1057–65.
32. Kimura Y, Hyogo H, Yamagishi S et al. Atorvastatin decreases serum levels of advanced glycation endproducts (AGEs) in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with dyslipidemia: clinical usefulness of AGEs as a biomarker for the attenuation of NASH. *J Gastroenterol* 2010; 45: 750–7. DOI: 10.1007/s00535-010-0203-y
33. Gómez-Domínguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteagudo JA et al. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipidemic, non alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1643–7.
34. Kim RG, Loomba R, Prokop IJ, 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; 15: 1521–30.
35. Nascimbeni F, Pellegrini E, Lugari S et al. Statins and nonalcoholic fatty liver disease in the era of precision medicine: More friends than foes. *Atherosclerosis* 2019; 284: 66–74. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.028>
36. Bisbnu S, Abammed SM, Sarkar A et al. Effects of atorvastatin on portal hemodynamics and clinical outcomes in patients with cirrhosis with portal hypertension: a proof of concept study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 54–9.
37. Simon TG, King LY, Zheng H, Chung RT. Statin use is associated with a reduced risk of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2015; 62: 18–23. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.013
38. Mohanty A, Tate JP, Garcia-Tsao G. Statins are associated with a decreased risk of decompensation and death in veterans with hepatitis C-related compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2016; 150: 430–40. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.10.007
39. Ambrosino P, Lupoli R, Di Mirno A et al. The risk of coronary artery disease and cerebrovascular disease in patients with hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016; 221: 746–54. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.337

40. Huang YW, Lee CL, Yang SS et al. Statins reduce the risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis B patients: a nationwide cohort study [published correction appears in *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 447]. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 976–85. DOI: 10.1038/ajg.2016.179
41. Tsan Y-T, Lee Ch-Hg, Wang J-D et al. Statins and the Risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. *J Clin Oncol* 2012; 30: 623–30.
42. Motamed N et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 10-year risk of cardiovascular diseases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017; 41: 31–8.
43. Del Ben M, Baratta F, Polimeni L et al. Under-prescription of statins in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis* 2017; 27: 161–7.
44. Blais P, Lin M, Kramer JR et al. Statins are underutilized in patients with nonalcoholic fatty liver disease and dyslipidemia. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1714–20.
45. Labenz C, Huber Y, Kalliga E et al. Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 1109–16.
46. Rzouq FS, Volk ML, Hatoum HH et al. Hepatotoxicity fears contribute to under-utilization of statin medications by primary care physicians. *Am J Med Sci* 2010; 340: 89–93.
47. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *J Hepatol* 2007; 47 (1): 135–41.
48. Kiderman A, Ben-Dov IZ, Glikberg F, Ackerman Z. Declining frequency of liver enzyme abnormalities with statins: experience from general practice in Jerusalem. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20 (10): 1002–5.
49. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2016; 2: 24–42. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S. et al. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu nealkogolnoi zhirovoi bolezni pecheni Rossiiskogo obshchestva po izucheniiu pecheni i Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*. 2016; 2: 24–42 (in Russian)]
50. Журавлева М.В. Применение Эслюдина у больных сахарным диабетом типа 2. *Cardiosomatics*. 2011; 2 (2): 75–81. [Zhuravleva M.V. *Primenenie Eslidina u bol'nykh sakharным diabetom tipa 2. Cardiosomatics*. 2011; 2 (2): 75–81. (in Russian)]
51. Gonciarz Z, Besser P, Lelek E et al. Randomised placebo-controlled double-blind trial on essential phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. *Med Clin Dig* 1988; 17 (1): 61–5.
52. Sas E, Grinevich V, Efimov O et al. Beneficial influence of polyunsaturated Phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with Nonalcoholic steatohepatitis. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study. *J Hepatol* 2013; 58: S549.
53. Un C, Zheng X, Tan Z et al. Clinical Observation on Polyene Phosphatidyl Choline and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Focus* 2008; 23 (17): 1272–3.
54. Yin Kong. Observation for curative effect of Essentiale in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. *Med J Qilu* 2000; 15: 277–8.
55. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Широкова Е.Н., Морозова М.А. Опыт применения препарата Эслюдина у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в практике врача амбулаторного звена (Global Observation of Liver Disease treatment with Eslidin®, «GOLD»). *PMJ*. 2015; 21: 1272–7.
- [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Shirokova E.N., Morozova M.A. *Opyt primeneniya preparata Eslidin u patsientov s nealkogolnoi zhirovoi bolezniu pecheni v praktike vracha ambulatornogo zvena (Global Observation of Liver Disease treatment with Eslidin®, «GOLD»)*. *PMJ*. 2015; 21: 1272–7 (in Russian)]
56. Finkelstein JD, Martin JJ. Methionine metabolism in mammals. Distribution of homocysteine between competing pathways. *J Biol Chem* 1984; 259: 9508–13.
57. Fernandez A, Matias N, Martinez L et al. Specific contribution of methionine and choline in nutritional nonalcoholic steatohepatitis: impact on mitochondrial S-adenosyl-L-methionine and glutathione. *J Biol Chem* 2010; 285: 18528–36.
58. Moundras C, Rémésy C, Levrat MA, Demigné C. Methionine deficiency in rats fed soy protein induces hypercholesterolemia and potentiates lipoprotein susceptibility to peroxidation. *Metabolism* 1995; 44: 1146–52.
59. Dbar I, Lysne V, Seifert R et al. Plasma methionine and risk of acute myocardial infarction: Effect modification by established risk factors. *Atherosclerosis* 2018; 272: 175–81. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.038>
60. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Евдаков В.А. Гиполипидемическая и гепатопротекторная эффективность фиксированной комбинации эссенциальных фосфолипидов с метионином на фоне терапии atorvastatinom у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа, страдающих гиперлипидемией (исследование ОЛИМП, часть I). *Cardiosomatics*. 2012; 3 (3): 82–93. [Bubnova M.G., Aronov D.M., Evdakov V.A. *Gipolipidemicheskaya i gepatoprotektoornaya effektivnost' fiksirovannoi kombinatsii essentsial'nykh fosfolipidov s metioninom na fone terapii atorvastatinom u bol'nykh s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami i sakharным diabetom 2 tipa, stradaiyuschikh giperlipidemiey (issledovanie OLIMP, chast' I)*. *Cardiosomatics*. 2012; 3 (3): 82–93 (in Russian)]
61. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Евдаков В.А., Выгодина В.А. Влияние atorvastatina при монотерапии и в комбинации с эссенциальными фосфолипидами на показатели углеводного обмена, функцию эндотелия и маркеры воспаления у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом типа 2 в сочетании с гиперлипидемией (исследование ОЛИМП, часть II). *Cardiosomatics*. 2012; 3 (4): 28–37. [Bubnova M.G., Aronov D.M., Evdakov V.A., Vygodina V.A. *Vliyanie atorvastatina pri monoterapii i v kombinatsii s essentsial'nyimi fosfolipidami na pokazateli uglevodnogo obmena, funktsiiu endotelii i markery vospaleniya u bol'nykh s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami i sakharным diabetom tipa 2 v sobetanii s giperlipidemiey (issledovanie OLIMP, chast' II)*. *Cardiosomatics*. 2012; 3 (4): 28–37 (in Russian)]
62. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15 (1): 11–20.
63. Trombetta M, Spiazzi G, Zoppini G, Muggeo M. Review article: type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Suppl. 2): 24–7.
64. Biddinger SB, Hernandez-Onj A, Rask-Madsen C et al. Hepatic insulin resistance to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis. *Cell Metab* 2008; 7: 125–34.
65. Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ et al. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology* 2006; 43: 1145–51.
66. Lee D-H, Silventoinen K, Hu G et al. Serum gamma-glutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28 838 middle-aged men and women. *Eur Heart J* 2006; 27: 2170–6.

Информация об авторах / Information about the authors

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лаб. профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБОУ НМИЦ ПМ. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2250-5942>

Парнес Лев Евгеньевич – врач отделения сердечно-сосудистой патологии ГБУЗ «ГКБ им. М.Е. Жадкевича»

Marina G. Bubnova – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Preventive Medicine. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2250-5942>

Lev E. Parnes – Endovascular Surgeon, Zhadkevich City Clinical Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 17.09.2019