УДК 616.98

РОЛЬ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ В ПРОГНОЗЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ SARS-CoV-2.

Юзбекова Аида Артуровна, Кухмазова Алина Теймуровна.
Научный руководитель – Ханмурзаева Н. Б., к.м.н.,

ФГБОУ ВО Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России.

✓ ***Резюме***

Сложнейшим кризисом для мирового сообщества и системы здравоохранения явилась пандемия COVID-19. Растущее число случаев заболевания переполняет больницы и увеличивает число смертей с каждым днем. Многочисленные исследования показывают, что люди с такими сопутствующими заболеваниями, как артериальная гипертензия, диабет, ожирение особенно уязвимы к тяжелому течению COVID-19. К тому же имеющиеся данные свидетельствуют о том, что пациенты с дислипидимией также подвергаются большому риску тяжелого течения коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, статины, нарушение липидного обмена, холестерин.

THE ROLE OF STATIN USE IN PROGNOSIS IN PATIENTS WITH SARS-CoV-2 INFECTION

Yuzbekova Aida Arturovna, Kukhmazova Alina Teymurovna.
Scientific adviser - Khanmurzaeva N. B., Ph.D.,

FSBEI HE Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of Russia.

✓ ***Resume***

The most difficult crisis for the world community and the healthcare system was the COVID-19 pandemic. The growing number of cases of the disease overwhelms hospitals and increases the number of deaths every day. Numerous studies show that people with concomitant diseases such as hypertension, diabetes, and obesity are particularly vulnerable to the severe course of COVID-19. In addition, the available data indicate that patients with dyslipidemia are also at greater risk of severe coronavirus infection.

Keywords: COVID-19, statins, lipid metabolism disorder, cholesterol.

SARS-COV-2 ИНФЕКЦИЯСИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ПРОГНОЗДА СТАТИН ҚЎЛЛАШНИНГ ЎРНИ

Юзбекова Аида Артуровна, Кухмазова Алина Теймуровна.
Илмий раҳбар – Хонмурзаева Н. Б., Т.Ф.Н.

ФГБОУ ВО, Россия Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Дағистон давлат тиббиёт университети.

✓ ***Резюме***

Жаҳон ҳамжамияти ва соғлиқни сақлаш тизими учун энг оғир инқироз COVID-19 пандемияси бўлди. Кўпайиб бораётган ҳолатлар касалхоналарни босиб олади ва ҳар куни ўлим сонини кўпайтиради. Кўплаб тадқиқотлар шуни кўрсатадики, гипертония, диабет ва семизлик каби касалликларга чалинган одамлар оғир COVID-19 га нисбатан заифдир. Бундан ташқари, мавжуд далиллар дислипидемия билан оғриган беморларда ҳам жиддий коронавирус инфекцияси хавфи юқори эканлигини кўрсатади.

Калит сўзлар: COVID-19, статинлар, липидлар алмашинувининг бузилиши, холестерин.

Актуальность

Пандемия коронавирусной инфекции 2019 года оказала мощное влияние на здоровье и средства к сосуществованию миллионов людей во всем мире в беспрецедентных масштабах и с беспрецедентной скоростью.

SARS-CoV-2 (*Коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома)* относится к семейству зоонозных вирусов. Это одноцепочечный РНК-бетакоронавирус, имеющий генетическое сходство с SARS-CoV-1 (*Коронавирус 1 тяжелого острого респираторного синдрома*) и БВРС-КоВ (*Коронавирус, связанный с ближневосточным респираторным синдромом*) [1]. На сегодняшний день не существует окончательных методов лечения, специально направленных на инфекцию SARS-CoV-2. Кроме того, разработка эффективных вакцин или новых методов терапии требует много времени и, вероятно, будет успешной в будущем. Таким образом, в данный момент более экономичной и чувствительной ко времени стратегией является модернизация существующих одобренных лекарственных средств. С момента начала пандемии было много дискуссий, касаемых преимуществ и недостатков хронической лекарственной терапии пациентов, инфицируемых SARS-CoV-2. Эти обсуждения включают и лечение статинами. Статины - наиболее широко используемые препараты среди населения земного шара. Они представляют собой фармакологический класс, который в течение многих лет используется с несомненной терапевтической эффективностью и профилем безопасности при лечении гиперлипидемии и профилактике атеросклеротических заболеваний сосудов. Они направлены на снижение уровня холестерина, который необходим для многих биологических процессов, но может привести к серьезным проблемам, если его уровень слишком высок. Статины действуют путем ингибирования гидроксиметилглутарил-кофермента А (HMGCoA) редуктазы, которая блокирует выработку мевалоната, ограничивающего скорость синтеза холестерина. Это приводит к снижению уровня холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [2].

Холестерин играет важную роль при попадании SARS-CoV-2 в клетки хозяина. Совместно с гликосфинголипидами он формирует рафты - особые участки клеточных мембран. Эти мембранные микродомены именуют липидными плотами. Концентрация рецепторов и сорецепторов в богатых холестерином липидных плотах облегчает слияние вируса с мембранами клеток-хозяев, способствуя его эффективному проникновению. SARS-CoV-2 прикрепляется к поверхности клетки путем связывания с рецептором-ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2), в результате чего запускается поглощение вируса - эндоцитоз (других подтвержденных для SARS-CoV-2 способов проникнуть в клетку нет) [3,4]**.** В процессе эндоцитоза вокруг коронавируса формируется мембранный пузырек, который в последующем отпочковывается внутрь клетки трудами белков кавеолинов, работающих с внутренней стороны мембраны. Чтобы сформировать впячивания мембраны в начале эндоцитоза, кавеолины должны взаимодействовать с холестерином [5]. Таким образом, рафты организуют эндоцитоз. Поэтому без достаточного количества холестерина в мембране функционирование липидных плотов невозможно, а без них вирус останется «за бортом» клетки.

В исследовании in vitro истощение мембраносвязанного холестерина в клетках, экспрессирующих ACE2 (ангиотензинпревращающий фермент-2), привело к снижению инфекционности SARS-CoV, поскольку связывание белка spike было снижено на 50% [6,7].

У пациентов с нарушением липидного обмена повышается системное содержание холестерина, что может привести к увеличению количества рецепторов ACE2 в рафтах и способствовать проникновению в них SARS-CoV-2.

Взаимосвязь между нарушениями липидного обмена, их лечением и тяжестью COVID-19 была предметом интереса в некоторых недавно опубликованных наблюдательных исследованиях, которые указывают на то, что дислипидемия связана с более плохим прогнозом у пациентов с COVID-19. В метаанализе 9 наблюдательных работ, проведенных исследователем Идриванто Атмосфигдо и другими, вошли 3663 пациента с COVID-19, среди которых дислипидемия наблюдалась у 18% пациентов. Было показано, что она была связана с увеличением риска смертности на 39% у пациентов с COVID-19 (RR = 1,39; 95% ДИ: 1,02–1,88; p = 0.010). Более того, дислипидемия также увеличивала риск тяжелого течения COVID-19 на 39% (RR = 1,39; 95% ДИ: 1,03–1,87; p = 0,008) [8]. В ходе метарегрессионного анализа было установлено, что такое неблагоприятное влияние дислипидемии на течение и прогноз COVID-19 было более выраженным у пожилых мужчин с сопутствующей артериальной

гипертензией. Авторы этого метаанализа указывают, что дислипидемия потенциально может быть фактором, ухудшающим течение и прогноз COVID-19 [9]. Другой метаанализ 7 исследований Хариянто и Курниавана, в которых приняло участие 6922 пациента с COVID-19, показал аналогичную связь между дислипидемией и течением COVID-19. Авторы доказали, что дислипидемия, возможно, может увеличить риск тяжелого COVID-19 на 39% (RR = 1,39; 95% ДИ: 1,03–1,87; p = 0,03) [10].

Статины являются препаратами первой линии для снижения уровня липидов с хорошо переносимыми побочными эффектами, являются недорогими и широко доступны во всем мире, в том числе в развивающихся странах.

Помимо снижения уровня циркулирующего холестерина, они также проявляют различные биологические эффекты [11]. Эти широко известные “плейотропные эффекты” в основном включают иммуномодуляционные, противовоспалительные, антитромботические, антиоксидантные свойства и рассматриваются за их полезные побочные эффекты в различных терапевтических приложениях при сердечно-сосудистых заболеваниях. Мощные противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты статинов предполагают, что они могут быть полезны для борьбы с короновирусными инфекциями, в том числе при SARS-CoV-2 [12].

Действительно, наблюдательные исследования и рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) продемонстрировали значительный защитный эффект статинов на улучшение высвобождения провоспалительных цитокинов и функций иммунных клеток у лиц с вирусной и бактериальной пневмонией [13,14,15]. Доказательства дополнительно подтверждаются наблюдениями о том, что лечение статинами снижает уровень С-реактивного белка (СРБ), маркера воспаления, независимо от гиполипидемического эффекта [16]. Более недавний отчет, основанный на анализе молекулярного докинга, показал, что статины могут ингибировать проникновение SARS-CoV-2 в клетки хозяина путем прямого связывания основной протеазы коронавируса, Mpro, которая играет важную роль в протеолитическом созревании. Ингибирование экспрессии Mpro может ограничить репликацию вируса в клетках. Эти данные привели к предположениям о потенциальных терапевтических преимуществах статинов для лечения COVID-19 [17].

Большинство пациентов, страдающих COVID-19, имеют повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений и тромбоэмболии, включая тромбоз глубоких вен, тромбоэмболию легочной артерии или цереброваскулярные события, которые ухудшают прогноз, что подтверждается высокими уровнями фактора VIII, фибриногена и d-димера [18].

Ретроспективный анализ 72 314 случаев COVID-19 из Китая показал, что пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) имели значительно более высокую смертность по сравнению с пациентами без ССЗ (10,5% против 2,3%) [19]. Было высказано предположение, что статины могут оказывать терапевтическое воздействие на пациентов с COVID-19 благодаря их плейотропному воздействию на функцию эндотелия, противовоспалительному и антитромботическому эффектам [20,21]. Статины действуют следующими способами на COVID-19: защита эндотелия от повреждения, так как повышают экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота и подавляют прооксидантные ферменты, такие как НАДФН-оксидаза, что приводит к снижению активных форм кислорода [22]. Восстанавливая окислительно-восстановительный баланс в эндотелии сосудов, статины уменьшают воспаление сосудов, вызванное «окислительным» стрессом.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что статины могут защищать от аритмий и сердечной недостаточности [23]. Таким образом, они могут улучшить дисфункцию эндотелия, нестабильность атеросклеротической бляшки и воспаление или фиброз миокарда, вызванные COVID-19, и защитить от сердечно-сосудистых осложнений.

Миалгии, миозит, токсичность и дисфункция печени, а также повышение уровня аминотрансферазы в сыворотке крови являются нежелательными явлениями, принимаемыми во внимание у пациентов, получающих статины [24], и врачи должны проявлять осторожность у пациентов с COVID-19 с соответствующими симптомами и лабораторными отклонениями.

Статины являются препаратами несомненной терапевтической эффективности и с хорошим профилем переносимости. Плейотропные эффекты статинов, включая их иммуномодулирующее, противовоспалительное, антитромботическое и антиоксидантное действие, могут представлять дополнительную ценность для пациентов, получающих лечение статинами гиперхолестеринемии и COVID-19. Более того, ингибируя основную протеазу

SARS-CoV2, статины могут оказывать прямое воздействие на вирусную частицу. Статины также могут играть потенциальную роль в уменьшении проникновения вирусов в клетки, воздействуя на холестериновые мостики на клеточной стенке. Применение всего плейотропного спектра активности статинов у пациентов с COVID-19 может привести к уменьшению сердечно-сосудистых осложнений. Благодаря их благотворному влиянию на стабилизацию клеточных мембран и ионных каналов в кардиомиоцитах, участвующих в генерации потенциала действия, статины могут снижать проаритмический эффект и повышать безопасность противовирусной терапии.

В текущих рекомендациях предлагается не прекращать лечение в случаях положительного результата COVID-19.

Заключение

В каждом случае потенциальные преимущества и безопасность терапии следует рассматривать индивидуально. Стоит отметить, что многие исследования показали повышенный сердечно-сосудистый риск у пациентов, отказывающихся от терапии статинами. В соответствии с руководящими принципами Европейского и Американского кардиологического общества, пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями или с высоким сердечно-сосудистым риском и сопутствующим заболеванием COVID-19 рекомендуется продолжать лечение статинами. Однако начало терапии статинами de novo при лечении COVID-19 должно проводиться только в рамках клинического испытания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ву Ф., Чжао С., Ю Б., Чэнь И.М., Ван Ш., Сун З.Г., Ху У., Тао ЦЗУ, Тянь Ч., Пей У. и др. Новый коронавирус, связанный с респираторными заболеваниями человека в Китае. Природа. 2020;579(7798):265–9.
2. Сюй Дж. Ф., Вашко Г.Р., Накахира К., Хатабу Х., Патель А.С., Фернандес И.Е., Нишино М., Окадзима Ю., Ямасиро Т., Росс Дж. С., Исследователи ХОБЛ Статины и фиброз легких: потенциальная роль активации воспаления NLRP3. *Ам. Дж.Респир. Крит. Care Med.* 2012; 185:547-556.
3. Ли У. и др. Ангиотензинпревращающий фермент 2 является функциональным рецептором коронавируса SARS.
4. Хоффман М. и др. Вход в клетки SARS-CoV-2 Зависит от ACE2 и TMPRSS2 и Блокируется Клинически доказанным ингибитором протеазы. *Ячейка* 181, 271-280.e8 (2020).
5. Wang H., Yuan Z., Pavel M.A., Hansen S.B. (2020). The role of high cholesterol in age-related COVID19 lethality.
6. Кочар Е., Режен Т., Розман Д. Холестерин, липопротеины и COVID-19: основные концепции и клиническое применение. *Биохим Биофизика Акта Моль Клеточных Биол Липидов.* 1866;**2021**(2):158849. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158849.
7. Гленде Дж., Швегман-Вессельс С, Аль-Фалах М и др. Значение богатых холестерином мембранных микродоменов во взаимодействии белка S коронавируса SARS с клеточным рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2. *Вирусология.* 2008; 381(2):215-221. doi: 10.1016/j.virol.2008.08.026.
8. Атмосфигдо, Праната Р., Лим М.А., Хенрина Дж., Йонас Э., Ваня Р. и др. Дислипидемия увеличивает риск тяжелого COVID-19: систематический обзор, мета-анализ и мета-регрессия. J Clin Exp Гепатол. 2021. 10.1016/j.jceh.2021.01.007.
9. Хариянто Т.И., Курняван А. Дислипидемия связана с тяжелой инфекцией коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). *Метаболический синдром диабета.* 2020;14(5):1463-1465. doi: 10.1016/j.dsx.2020.07.054.
10. Сурма С., Банах М., Левек Дж.COVID-19 и липиды. Роль нарушений липидного обмена и применения статинов в прогнозе у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. *Здоровье Липидов Дис.* 2021;20:141. doi:10.1186/s12944-021-01563-0.
11. Сориче М., Мисаси Р., Риитано Г., Манганелли В., Мартеллуччи С., Лонго А., Гарофало Т., Маттеи В. Нацеливание на липидные рафты как стратегия борьбы с коронавирусом. *Перед. Клеточная разработка.Биол.* 2020.
12. Кастильоне и др., 2020; Дашти-Хавидаки и Халили, 2020; Федсон и др., 2020 Castiglione V., Chiriacò M., Emdin M., Taddei S., Vergaro G. Терапия статинами при инфекции COVID-19. *Евро. Сердце J. Кардиоваскулярная. Фармакотерапевт.* 2020.

13. Федсон, 2013 Федсон Д.С., Опал С.М., Рордам О.М. Скрытие на виду: подход к лечению пациентов с тяжелой инфекцией COVID19. *МБио.* 2020.
14. Папазян и др., 2013 Папазян Л., Роч А., Чарльз П. Э., Пено-Рагон С., Перрин Г., Рулье П., Гуторбе П., Лефрант Дж. Я., Вирамус С., Юнг Б., Влияние терапии статинами на смертность у пациентов с пневмонией, ассоциированной с ИВЛ: рандомизированное клиническое исследование. *JAMA.* 2013;310:1692-1700.
15. Сапей и др., 2017 апей Э., Патель Дж. М., Гринвуд Х. Л., Уолтон Г. М., Хейзелдайн Дж., Садра С., Парек Д., Дансер Р. С. А., Найтингейл П., Лорд Дж.М., Тикет Д. Р. Легочные инфекции у пожилых людей приводят к нарушению нацеливания нейтрофилов, которое улучшается симвастатином. *Ам. Дж.Респир. Крит. Care Med.* 2017; 196:1325-1336).
16. Ридкер П.М. и др. Измерение С-реактивного белка для таргетной терапии статинами в рамках первичной профилактики острых коронарных событий. *N Английский J Мед.* 2001; 344:1959-1965. doi: 10.1056/NEJM200106283442601.
17. Перцов и др., 2019; Перцов Б., Элиаким-Раз Н., Атамна Х., Трестиорану А.З., Яхав Д., Лейбович Л. Ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА редуктазы (статины) для лечения сепсиса у взрослых - систематический обзор и мета-анализ. *Клин. Микробиол..* 2019;25:280-289.
18. Групповая профилактика сердечно-сосудистых событий и смерти TL-TIwPi с помощью правастатина у пациентов с ишемической болезнью сердца и широким диапазоном начальных уровней холестерина. //*N Английский J Мед.* 1998; 339:1349-1357. doi: 10.1056/NEJM199811053391902.
19. Ву З., Макгуган Дж.М. Характеристики и важные уроки вспышки коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) в Китае: Краткое изложение отчета о 72 314 случаях из Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний. *JAMA.* 2020;323:1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
20. Ли К. К. Х., Сева Д. В., Пхуа Г. С. Потенциальная роль статинов в COVID-19. *Int. J. Заражение. Дис.* 2020;96:615-617. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.115.
21. Ризк Дж. Г., Калантар-Заде К., Мехра М. Р., Лави К. Дж., Ризк Ю., Фортал Д. Н. Фармакоиммуномодулирующая терапия при COVID-19.*Лекарственные средства.* 2020;80:1267-1292. doi: 10.1007/s40265-020-01367-z.
22. Маргаритис М., Чаннон К. М., Антониадес С. Статины как регуляторы окислительно-восстановительного состояния эндотелия сосудов: помимо снижения уровня липидов. //*Антиоксиданты Сигнализируют о Окислительно-Восстановительных Процессах.*
23. Костапанос М. С., Либеропулос Е. Н., Гудевенос Дж. А., Михайлидис Д. П., Элисаф М. С. Обладают ли статины антиаритмической активностью? *Cardiovasc,* 2007; 75:10-20.
24. Голомб Б. А., Эванс М. А. Побочные эффекты статинов: обзор литературы и доказательств митохондриального механизма. 2008; 8:373-418. *ессах.* 2014;20:1198-1215.

Поступила 09.02.2022