

## МЕСТО СТАТИНОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ SARS-COV-2

Агабабян И.Р.<sup>1</sup>, Солеева С.Ш.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Агабабян Ирина Рубеновна – кандидат медицинских наук, доцент;

<sup>2</sup>Солеева Ситора Шахобовна – ассистент,

кафедра внутренних болезней, факультет последипломного образования,  
Самаркандский государственный медицинский институт,  
г. Самарканд, Республика Узбекистан

**Аннотация:** повреждение тканей, опосредованное воспалением, является основным механизмом, участвующим в патогенезе коронавирусного заболевания 2019 г. (COVID-2019), вызванного тяжелым острым респираторным синдромом - коронавирусом-2 (SARS-CoV-2). Статины обладают хорошо зарекомендовавшими себя противовоспалительными, антитромботическими иммуномодулирующими эффектами. Они могут влиять на проникновение вируса в клетки человека. А также по-разному влияют на содержание холестерина в клеточных мембранах и взаимодействуют с некоторыми ферментами коронавируса, участвующими в связывании рецепторов ACE-2. Оба эти действия могут влиять на проникновение SARSCoV-2 в клетки через этирецепторы на поверхности клеток, которые могут способствовать проникновению вирусов в клетки, но в то же время могут минимизировать повреждение тканей за счет выработки ангиотензина. Практические научные исследования предполагают положительный эффект использования статинов на клинические исходы COVID-19.

**Ключевые слова:** Covid-19, SARS-CoV-2, статины, ангиотензин-превращающий фермент, IL-6.

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-2019) стала величайшей проблемой общественного здравоохранения в нашей жизни, вызывающая гибель беспрецедентных масштабов. По состоянию на 25 апреля в мире число заразившихся составляет 148 млн., а смертность 3.117 млн. В Узбекистане по официальным данным всего заражений 89 027, а смертельных случаев 645 (0,7%) [<https://index.minfin.com.ua>]. Пандемия в настоящее время несколько ослабевает за счет появления вакцин от коронавируса в различных странах, несмотря на 2 и 3 локдауны. Многие жители испытывают вторичное и третичное заболевание. Быстрое распространение COVID-19 в таком массовом масштабе, привело к заболеваемости и смертности, привело к лихорадочным усилиям по поиску эффективных вариантов лечения этого заболевания, а также по разработке эффективной вакцины. Поскольку специального лечения нет для COVID-19 в настоящее время проявляется интерес к перепрофилированию старых

препаратов, таких как гидроксихлорохин и дексаметазон для борьбы с этой страшной болезнью [6,12].

Статины - один из таких классов препаратов, который может иметь потенциальные преимущества у пациентов с COVID -19 [22]. Поскольку статины недороги, легко доступны и уже широко используются для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, первые положительные результаты вызвали значительный интерес к дальнейшему изучению их роли, эффективность и основные механизмы их преимуществ при COVID-19 [14, 24].

**Методы поиска.** Поиск литературы был выполнен с помощью PubMed и поиска Google, оригинальные и обзорные статьи, метаанализа и экспертных комментариев, опубликованные в отношении роли статинов при COVID-19. Поисковые запросы «COVID-19» и «коронавирус» использовались в сочетании со «статинами». Соответствующие перекрестные ссылки из этих публикации также были изучены.

**Результаты.** Обоснование использования статинов при COVID-19. Помимо своего гиполипидемического эффекта, статины, как известно, обладают плеiotропным действием на воспаление и окислительный стресс [22]. Они как известно, снижают количество активных форм кислорода, увеличивают антиоксидантные пути и улучшают биодоступность оксида азота, тем самым восстанавливают окислительно-восстановительный баланс сосудов и улучшают функции эндотелия [27].

Статины также модулируют иммунный ответ, работая на разных уровнях таких как адгезия иммунных клеток, миграция, производство антигенов цитокинов. Эти действия опосредованы статинами [19,27].

В качестве дополнительной терапии статины показали положительную роль в различных аутоиммунных воспалительных состояниях, такие как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, рассеянный склероз и т.д. [3,11]. Кроме того, статины также были перспективны при некоторых вирусных инфекциях, таких как птичий грипп, H1N1 пандемия, а также, возможно, вспышка лихорадки Эбола в Западной Африке [18].

### **1. Патогенез COVID-19**

SARS-CoV-2 связывается с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2), который присутствует на пневмоцитах II типа в легких и на клеточных поверхностях эндотелия сердца и сосудов. Попаданию вируса способствует взаимодействие рецепторно-связывающего домена в его эктодомене гликопротеина вирусного шипа с рецепторами ACE2 [13,25]. Внутри клеток вирус подвергается репликации с последующим экзоцитозом и высвобождением зрелых вирусов. [15].

Эндоцитарная активность, участвующая в проникновении вируса в клетки активируют активность домена 17 дезинтегрин и металлопротеиназы (ADAM17), который отщепляет ACE2 от клеточной мембраны. ACE2 отвечает за преобразование ангиотензина II в ангиотензин

1-7, который имеет несколько полезных свойств включая сосудорасширяющее, противовоспалительное и антифибротическое действие [9,18]. Следовательно, сниженная доступность ACE2 на поверхности клеток приводит к потере ACE2-опосредованной защиты от вредного воздействия тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

SARS-CoV-2 также может вызывать мультисистемное воспалительное заболевание, каскад из-за цитокинового шторма путем активации IL-6, IL-8, TNF-α. Запускается каскад воспалительного процесса, ведущий к увеличению производства провоспалительных агентов, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, которые вызывают увеличение проницаемости сосудов, альвеолярных повреждений эпителия и др., приводящее к острому респираторному дистресс-синдрому [16,22].

Инфекция COVID-19 также приводит к коагулопатии и тромбоэмболическим осложнениям, таким как системный венозный тромбоз и легочная эмболия.

## **2. Возможные механизмы действия статинов при COVID-19**

Статины обладают несколькими различными эффектами, относящимися к COVID-19.

### **2.1. Противовоспалительное действие**

В качестве противовоспалительных средств статины подавляют синтез изопреноидов, что играет важную роль в возникновении воспаления. Статины ингибируют адгезию лейкоцитов, активацию молекулы T-клеток [17].

Статины снижают экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8 и хемотаксисный белок-1 моноцитов, тем самым изменяя воспалительный путь повреждения клеток-хозяина [11,12,17].

### **2.2. Антитромботические эффекты и эффекты сосудистой стенки**

Статины, как известно, увеличивают выработку оксида азота, улучшают функцию эндотелия сосудов и обладают антитромботическим действием за счет ингибирования агрегации тромбоцитов и минимизации производства медиаторов прокоагулянтов. [21].

### **2.3. Влияние на проникновение вируса в клетки**

Было предложено несколько различных теорий для описания потенциальных эффектов статинов на проникновение SARS-CoV-2 в клетки человека. Были предложены как благоприятные, так и неблагоприятные эффекты.

### **2.4. Роль содержания холестерина в клеточных мембранах.**

Шипы связывания рецептора SARS-CoV-2 с рецепторами ACE2, присутствующими на поверхности клеток способствует наличие липидных рафтов на клеточных мембранах. Было показано, что истощение холестерина содержание клеточных мембран с такими агентами, как циклодекстрин препятствует этому процессу и препятствует

проникновению вируса в клетки. И наоборот, обогащение клеточных мембран холестерином может способствовать проникновению вируса [19,22].

Влияние статинов на содержание холестерина в клеточных мембранах уже известны. Некоторые исследователи считают, что статины, уменьшая эндогенный синтез холестерина, приводят к истощению клеточных мембран и содержание в них холестерина уменьшается [20]. Напротив, другие исследователи предположили, что снижение циркулирующего холестерина повышает регуляцию рецепторов липопротеинов низкой плотности на поверхности клеток, тем самым увеличивая поглощение холестерина из крови [14,17]. Статины также ингибируют ацилCoA: холестерин-ацилтрансферазу (ACAT), присутствующую в эндоплазматическом ретикулуме, который также отвечает за удаление холестерина из клеточных мембран. А недавнее исследование показало, что SARS-CoV-2 вызывает один из интерферон-стимулированных генов холестерин-25-гидроксилаза (CH25H) *in vitro* и у пациентов с COVID-19. CH25H превращает холестерин в 25-гидрохолестерол (25HC), который активирует ACAT, тем самым предотвращая слияние SARS-CoV-2 с клеточными мембранами и проникновение вируса в клетки. Влияние 25HC на предотвращение попадания в легкие эпителиальные клетки были специально продемонстрированы для USA [27]. Тем не менее, исследования с использованием клеток респираторного эпителия человека культуры продемонстрировали, что статины, такие как флувастатин, успешно ингибируют проникновение SARS-CoV-2 в клетки [20].

### **2.5. Влияние на экспрессию иАПФ.**

Статины, как и ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина, как известно, повышают регуляцию ACE2 экспрессируя на клетках человека [5,6]. Было высказано предположение, что этот эффект может повысить восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2.

И наоборот, повышенная экспрессия ACE2, как предполагается, может быть полезным эффектом, а не вредным [10,23]. ACE2-опосредованное превращение ангиотензина II в ангиотензин [12,19] имеет место, как было показано, и тем самым минимизирует повреждение легких у пациентов, инфицированных коронавирусом [15].

Другие механизмы. Недавние исследования предположили, что статины ингибируют основную протеазу SARS-CoV-2 (Mpro), т.е. ключевой фермент коронавируса [26]. Нарушение этой протеазной активности может влиять на вирусную инфекцию путем ингибирования вирусного гликопротеина. Однако неясно, наблюдается ли этот эффект также при концентрации статинов, в дозах, используемых в клинических условиях.

### **2.6. Сердечно-сосудистые преимущества**

Эпидемиологические исследования показали, что пациенты с ранее существовавшим сердечно-сосудистым заболеванием подвергаются большему риску заражения, а также развития тяжелого заболевания COVID-19 [27,28]. В то же время заболевание COVID-19 само по себе может привести к ряду сердечно-сосудистых осложнений. Статины обладают хорошо известной эффективностью по снижению риска сердечно-сосудистых событий у самых разных групп пациентов [19,25]. Следовательно, помимо любых потенциальных прямых влияний статинов на COVID-19, статины как таковые помогают уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений у этих пациентов и улучшить клиническое течение болезни и исход.

### **3. Клинические результаты приема статинов при COVID-19**

Несколько обсервационных исследований оценили потенциально положительную роль статинов при COVID-19 [21]. Zhang et al. провели большое ретроспективное когортное исследование 13.981 пациентов с COVID-19 в провинции Хубэй в Китае, из них 1219 получали статины [11]. Они наблюдали значительно более низкую 28-дневную смертность в группе статинов (летальность 5,5%) по сравнению с группой, не принимающей статины (уровень смертности 6,8%,  $P = 0,046$ ). Исследования Кокса после сопоставления показателей обнаружила, что риск 28-дневная смертность от всех причин составила 5,2% в группе статинов и 9,4% в группе, не принимающая статины, с скорректированным отношением рисков 0,58. У пациентов, принимающих статины, также был обнаружен более низкий уровень С-реактивного белка и ИЛ-6 [23,28]. Daniels et al. недавно опубликовал ретроспективное единое центровое исследование, в котором изучались все пациенты, госпитализированные в их центр в период с 10 февраля 2020 г. по 17 июня 2020 г. [30]. Всего у 170 пациентов был обнаружен SARS-CoV-2, из которых 53% развилось тяжелое заболевание. Было отмечено, что использование статинов до госпитализации была связана со значительно более низким риском развития тяжелой болезни COVID (скорректированное отношение шансов 0,29, 95 доверительный интервал от 0,11 до 0,71,  $p < 0,01$ ). Статины также были связаны с более быстрым временем восстановления у тех, у кого нет тяжелого заболевания после контроля коморбидности. Благоприятное влияние использования статинов на снижение риска развития тяжелого заболевания также наблюдалось у пациентов с отрицательным COVID-статусом в стационаре ( $n = 5281$ ), но эта ассоциация была намного слабее, чем у пациентов с коронавирусом [28].

Еще одно ретроспективное мультицентрическое когортное исследование 154 уязвимых пожилых людей, инфицированных COVID-19, живущих в бельгийских медицинских домах престарелых показали статистически значимую связь между статинами и тяжелым течением COVID-19 [10].

Также было показано, что использование статинов связано с более низким риском тромбоемболических осложнений, включая тромбоемболию легочной артерии, у пациентов с COVID-19 [24].

Kow CS et al. опубликовали метаанализ соответствующих исследований оценка влияния статинов на клинические исходы при COVID-19 [8,11]. Четыре исследования, в которые были включены 8990 пациентов с COVID-19. Два из этих исследований неадекватно описали взаимосвязь между использованием статинов и клиническими результатами. Тем не менее, этот объединенный анализ выявил на 30% меньшую опасность (объединенная опасность соотношение 0,7 95% доверительный интервал 0,53-0,94) для смертельного или тяжелого заболевания при применении статинов по сравнению с отказом от статинов [27].

**Выводы.** COVID-19 - самая крупная пандемия в нашей жизни. В отсутствие точного лечения этого заболевания в настоящее время, дает возможность многим странам через различные рекомендации искать множество инновационных подходов и оценивать их. Статины обладают хорошо изученным противовоспалительным, антитромботическим и иммуномодулирующим действием. Первоначальные ретроспективные клинические исследования показали, что статины могут потенциально улучшить клинические исходы у пациентов с COVID-19. Если эти преимущества будут доказаны в рандомизированных исследованиях, статины могут стать и как полезный терапевтический препарат при COVID-19, благодаря невысокой стоимости, простоте и доступности, с подтвержденной безопасностью, хорошей переносимостью, обладая огромным клиническим опытом их использования по другим показаниям.

### *Список литературы*

1. Агабабян И.Р., Солеева С.Ш. Артериальная гипертензия и связанная с ней коморбидность // Журнал проблемы биологии и медицины, 2020. № 6 (124). С. 211-215. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://doi.org/10.38096/2181-5674.2020.6/> (дата обращения: 04.05.2021).
2. Агабабян И.Р. Влияние каптоприла на течение хронической сердечной недостаточности // World science: problems and innovations, 2017. С. 180-182.
3. Агабабян И.Р., Садыкова Ш.Ш., Рузиева А.А. Оценка состояния больных, перенесших инфаркт миокарда, осложненный хронической сердечной недостаточностью на фоне приема кардиопротекторов // Достижения науки и образования, 2020. № 2 (56). С. 75-77.
4. Карпов Ю.А. Эффективность и безопасность терапии статинами // Атмосфера. Новости кардиологии, 2019. № 1. С. 3-12.

5. *Облокулов А.Р., Мусаева Д.М., Элмурадова А.А.* Клинико-эпидемиологическая характеристика новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Новый день в медицине*, 2020. № 2 (30/2). С. 110-114.
6. *Akhmedov M.A., Shamsiev A.M.* Acute dilation of the stomach in a 13-year-old child // *Vestnik khirurgii imeni II Grekova*, 1970. Т. 105. № 12. С. 82-83.
7. *Darmon P., Dadoun F., Boullu-Ciocca S., Grino M., Alessi M-C., Dutour A.* Insulin resistance induced by hydrocortisone is increased in patients with abdominal obesity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2006; 291(5):E995–1002. DOI: 10.1152/ajpendo.00654.2005.
8. European Society of Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Last updated on April 2020. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance/> (дата обращения: 04.05.2021).
9. *Gorabi A.M., Kiaie N., Hajighasemi S., Banach M., Penson P.E., Jamialahmadi T. et al.* Statin-Induced Nitric Oxide Signaling: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Journal of Clinical Medicine*, 2019; 8(12):2051. DOI: 10.3390 / jcm 8122051.
10. *Hamdamov B.Z.* Optimization of methods of local treatment of purulent-necrotic lesions of the foot in diabetes mellitus // *A new day in medicine*, 2018. № 4. С. 24.
11. *Herttua K., Martikainen P., Batty G.D., Kivimaki M.* Poor adherence to statin and antihypertensive therapies as risk factors for fatal stroke. *Journal of the American College of cardiology*, 2016/ Apr; 76 (13): 1507-15.
12. *Ikhtiyarova, G.A., Dustova, N.K., Khasanova M.A., Suleymanova G.S., & Davlatov S.S.* (2021). Pathomorphological changes of the placenta in pregnant women infected with coronavirus COVID-19. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 13(1), 1935-1942. doi: 10.31838/ijpr/2021.13.01.283.
13. *Agababyan I.R., Soleeva S.Sh., Mukhamedova M.G. Uzokov J.* Condition of coronary arteries and change of lipid profile in coronary heart disease. *Journal of critical reviews*, 2020. August. P. 4719-4723.
14. *Kamalova M.K., Fomenko I.V., Dmitrienko D.S., Matvienko N.V., Arjenovskaya E.N., Gevorkyan A.G., Maslak E.E.* (2020). Reasons for 1-17-year-old children to visit A dentist during the Covid-19 pandemic. *European Journal of Molecular and Clinical Medicine*. 7(7). 546-558. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [www.scopus.com/](http://www.scopus.com/) (дата обращения: 04.05.2021).
15. *Khamdamov B.Z., Nuraliyev N.A.* Pathogenetic approach in complex treatment of diabetic foot syndrome with critical lower limb ischemia // *Infection*, 2020. Т. 16. С. 18.
16. *Khasanova D.A., Tashaev S.J.* Effects of genetically modified products on the human body (literature //review), 2020. Т. 5. № 45. С. 5.

17. *Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O.* Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiology*, 2020; DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
18. *Makhmudova Sevara, Agababyan Larisa.* Contraceptive efficiency and not ontraceptive advantages of a continuous regimen of reception of the combined oral contraceptives at women with iron deficiency anemia //European research, 2016. № 11 (22).
19. *Oblokulov A.R. & Niyozov G.E.* (2020). Clinical and epidemiological characteristics of patients with COVID-19. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 12(4). 3749-3752. doi:10.31838/ijpr/2020.12.04.514.
20. *Shlyakho E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P., Arutyunov A.G., Bautin A.E., Boytsov S.A. et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID -19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(3):129–48. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
21. *Soleeva S.Sh., Djabbarova N.M. Yarasheva Z.X.* «Clinical and functional condition of patients with stable angina pectoris on the background of long-term use of Atorvastatin» *International scientific review of the problems and prospects of modern science and education*, Boston. USA. December 25-26, 2019. P. 113-115.
22. *Soleeva S.Sh., Djabbarova N.M., Muradov Sh.B.* The state of diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with myocardial infarction. *Journal of cardiorespiratory research*. 2020. Vol. 3. Issue 1. Pp.78-81. DOI <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974-2020-3-16>.
23. *Shamsiyev A., Davlatov S.* A differentiated approach to the treatment of patients with acute cholangitis //International Journal of Medical and Health Research, 2017. C. 80-83.
24. *Taylor F., Huffman M.D. Macedo A.F., Moore T.H., Burke M., Davey Smith G., Ward K., Ebrahim S.* Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013 Jan; (1): CD 004816.
25. *Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al.* Endothelial cellinfection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020; 395(10234):1417–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
26. *Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020; 323(11):1061 –9. DOI:10.1001/jama.2020.1585.
27. *Xiong T.-Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M.* Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *European Heart Journal*. 2020; 41(19):1798–800. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa231.

28. Zarković M., Beleslin B., Ćirić J., Penezić Z., Stojković M., Trbojević B. *et al.* Glucocorticoid effect on insulin sensitivity: A time frame. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2008; 31(3):238–42. DOI: 10.1007/BF03345596.