

КАРДИОЛОГИЯ

CARDIOLOGY

УДК 616.12-008

doi:10.21685/2072-3032-2022-3-5

Новые возможности статинов во время пандемии COVID-19

В. Э. Олейников¹, И. В. Авдеева²

^{1,2}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

¹v.oleynikof@gmail.com, ²eliseeva.iv1@gmail.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Врачи всего мира сталкиваются с тем, что на фоне COVID-19 происходит как обострение имеющихся у пациентов хронических заболеваний, так и появление новой патологии, связанной с инфицированием или проводившимся медикаментозным лечением. Одной из наиболее распространенных коморбидных патологий у данной группы пациентов являются сердечно-сосудистые заболевания. В связи с этим обоснован повышенный интерес к статинам, учитывая их гиполипидемические свойства и широкий спектр плеiotропных эффектов. *Материалы и методы.* Подробно изложены биохимические механизмы влияния статинов на воспаление по материалам большого количества международных клинических исследований. *Результаты и выводы.* Указаны положительные эффекты препаратов при инфицировании SARS-CoV-2 (влияние на воспаление, в частности, «цитокиновый шторм», дисфункцию эндотелия, нестабильность атеросклеротической бляшки, гипоксию/ишемию миокарда, оксидативный стресс, тромбообразование).

Ключевые слова: COVID-19, статины, плеiotропность, воспаление, дисфункция эндотелия

Для цитирования: Олейников В. Э., Авдеева И. В. Новые возможности статинов во время пандемии COVID-19 // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2022. № 3. С. 53–63. doi:10.21685/2072-3032-2022-3-5

New opportunities for statins during the COVID-19 pandemic

V.E. Oleynikov¹, I.V. Avdeeva²

^{1,2}Penza State University, Penza, Russia

¹v.oleynikof@gmail.com, ²eliseeva.iv1@gmail.ru

Abstract. *Background.* Physicians around the world are faced with the fact that against the backdrop of COVID-19, there are both an exacerbation of chronic diseases existing in patients, and presentation of a new pathology associated with infection or drug treatment. One of the most common comorbid pathologies in this group of patients is cardiovascular disease. In this regard, an increased interest in statins is justified, given their lipid-lowering properties and a wide range of pleiotropic effects. *Materials and methods.* The article details the biochemical mechanisms of the effect of statins on inflammation based on the materials of a large number of international clinical studies. *Results and conclusions.* The positive effects of drugs in SARS-CoV-2 infection (influence on inflammation, in particular, “cytokine storm”, endothelial dysfunction, atherosclerotic plaque instability, myocardial hypoxia/ischemia, oxidative stress, thrombus formation) are indicated.

© Олейников В. Э., Авдеева И. В., 2022. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Keywords: COVID-19, statins, pleyotropy, inflammation, endothelial dysfunction

For citation: Oleynikov V.E., Avdeeva I.V. New opportunities for statins during the COVID-19 pandemic. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2022;(3):53–63. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2022-3-5

Введение

Несмотря на то, что к середине 2022 г. число выявленных случаев новой коронавирусной инфекции COronaVirus Disease-2019 (COVID-19) неуклонно снижается, статус пандемии для данного заболевания сохраняется. Кроме того, в клинической практике по итогам проведения диспансеризации после перенесенного инфицирования штаммом severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) возникает вопрос о лечении пациентов с постковидным синдромом. Интернисты во всем мире сталкиваются с тем, что на фоне COVID-19 происходит как обострение имеющихся у пациентов хронических заболеваний, так и появление новой патологии, связанной с инфицированием или проводившимся медикаментозным лечением [1]. Несомненно, одной из наиболее распространенных коморбидных патологий у данной группы пациентов являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Кроме того, известно, что дислипидемия и атеросклероз снижают иммунный ответ и способны привести к хроническому воспалению. В свою очередь повышение метаболических потребностей при остром воспалительном процессе приводит к снижению оксигенации миокарда, ишемическому повреждению и сосудистой дисфункции с тромботическими осложнениями [2]. Таким образом, очевидно, что традиционные факторы риска ССЗ могут вносить значительный вклад в заболеваемость и смертность от COVID-19.

В связи с этим вполне обоснован повышенный интерес к статинам в контексте существующей пандемии. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы широко используются в клинической практике, так как атеросклеротическое поражение артериальной стенки является одним из ведущих звеньев патогенеза кардиоваскулярной патологии. Медикаментозная коррекция дислипидемии относится к важнейшим принципам первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [3]. При этом гиполлипидемические свойства вовсе не являются единственным преимуществом статинов, многочисленны и разнообразны их плеiotропные эффекты, изучающиеся по настоящее время. Ввиду доказанного противовоспалительного действия статинов и широкого использования в популяции они вновь оказались в центре внимания клиницистов.

Целью настоящего обзора является освещение плеiotропных эффектов статинов, способных повлиять на течение заболевания и прогноз при инфицировании SARS-CoV-2.

Статины и воспаление

Роль воспаления в атеросклеротическом процессе описывалась Р. Вирховым еще в XIX в. Давно доказаны наличие в атероме Т-лимфоцитов, макрофагов и выработка воспалительных цитокинов, что приводит к изменению функции эндотелия, пролиферации гладкомышечных сосудистых клеток, а также деградации коллагена и тромбозу [4]. Учитывая подобный асептиче-

ский вариант воспаления, особо важно учитывать влияние статинов, которые снижают высвобождение С-реактивного белка (СРБ), продукцию фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и гамма-интерферона (γ -ИФН) в стимулированных Т-лимфоцитах и подавляют иммунный ответ Т-хелперных клеток (Th-1) [5]. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что данные препараты также ингибируют транскрипционный фактор nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B) и интерлейкин-1b (ИЛ-1b), которые участвуют в воспалительной реакции [6].

Уменьшение уровня СРБ реализуется с помощью ряда механизмов. Первый и самый очевидный путь – стабилизация атеросклеротических бляшек и снижение активности воспаления в них [7]. Прямой гиполипидемический эффект статинов уменьшает количество окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые сами способствуют воспалению через высвобождение медиаторов ИЛ-1 и 6. Кроме того, снижение количества CD3+ и CD68+ вместе с угнетением активности металлопротеиназ также способствует стабилизации бляшек и дальнейшему уменьшению уровня медиаторов в продукции СРБ.

Второй путь реализуется путем угнетения синтеза мевалоната [8]. Эта молекула является предшественником изопrenoидных интермедиатов, которые отвечают за посттрансляционную модификацию белков. Статины подавляют эти процессы, что приводит к вмешательству в группу внутриклеточных сигнальных путей. Активация белка Ras-1 ведет к фосфорилированию сигнального белка и активатора транскрипции signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) по остатку серина, а затем экспрессии гена СРБ. Таким образом, статины снижают экспрессию СРБ, угнетая активность Ras-1 в гепатоцитах.

Еще один медиатор, связанный с противовоспалительным действием статинов, – аполипопротеин А-I (апоА-I). АпоА-I является основным белком в составе липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), он присутствует в большинстве ЛПВП, тогда как другие аполипопротеины, например апоЕ, связаны со специфическими подвидами частиц. Аполипопротеины, ассоциированные с ЛПВП (апоА-I и апоМ), взаимодействуют с липидными рафтами на клеточных мембранах, которые богаты рецепторами иммунных клеток, такими как Toll-подобные рецепторы на макрофагах и Т-клеточные рецепторы, и модулируют иммунный ответ [9, 10]. Влияние на изменение уровня апоА-I в сыворотке и снижении содержания СРБ продемонстрировано на примере питавастина. Доказано как увеличение апоВ, так и соотношения апоВ/апоА-I при возрастании уровня высокочувствительного СРБ (вчСРБ), а также снижение апоА-I и ЛПВП при нарастании вчСРБ [11].

Большое количество международных трайлов, ставших уже хрестоматийными, показали очевидный противовоспалительный эффект статинов, оценивавшийся в первую очередь по динамике СРБ. Еще в исследовании MIRACLE выявлено, что блокада растворимого белка CD40L связана со снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО): использование аторвастатина в дозе 80 мг/сут привело к уменьшению СРБ на 34 % и сывороточного амилоида А на 13 %, что коррелировало с сокращением повторных ишемических событий (в первую очередь рецидивов симптоматической ишемии, требующей новой госпитализации) [12].

Сходные результаты продемонстрировали PRINCE, REVERSAL и PROVE IT-TIMI: уровень СРБ в сыворотке у пациентов с ССЗ и без таковых снижался независимо от изменений уровня ЛПНП [13]; уменьшение СРБ и ЛПНП коррелировало с замедлением прогрессирования коронарного атеросклероза (по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования) [14], а $\text{вЧСРБ} < 1\text{--}2$ мг/л и $\text{ЛПНП} < 1,8$ ммоль/л у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) ассоциировались со снижением риска ССО [15].

Восклицательный знак в исследовании противовоспалительных свойств статинов был поставлен исследованием JUPITER. Его впервые специально разработали для выяснения того, способна ли противовоспалительная активность влиять на клинические исходы у здоровых лиц с нормальным уровнем липидов и увеличенным СРБ [16]: 17 802 практически здоровых мужчин и женщин с низким уровнем ЛПНП и повышенным уровнем СРБ были рандомизированы в группу розувастатина (20 мг/сут) или плацебо. Исследование прекратили досрочно по этическим соображениям после среднего периода наблюдения 1,9 года из-за результатов промежуточного анализа, который продемонстрировал выраженные клинические преимущества в группе розувастатина. Розувастатин снизил уровень ЛПНП на 50 %, а вЧСРБ – на 37 % и обеспечил снижение риска на 0,56 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,46–0,69; $P < 0,00001$) для комбинированной первичной конечной точки. Хотя JUPITER критиковали за отсутствие лиц с низким уровнем СРБ и короткий период наблюдения, полученные результаты чрезвычайно важны, поскольку убедительно доказывают, что подавление воспаления статинами должно считаться дополнительной целью лечения для профилактики ССЗ в сочетании с другими традиционными факторами риска [17].

Статины и COVID-19

Учитывая возможности статинов как контрагентов воспаления, их влияние на прогноз у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, не могло не оказаться в центре внимания.

Воздействие SARS-CoV-2 и запущенный им каскад воспалительных реакций могут вызвать дестабилизацию имеющейся атеросклеротической бляшки с реализацией классического сценария инфаркта миокарда (ИМ) 1-го типа в результате атеротромбоза [18, 19]. Тем не менее большинство случаев ОКС при COVID-19 чаще представлено ИМ 2-го типа. Это обусловлено дисбалансом между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, выраженным нарушением гемодинамики, метаболическим стрессом, которые свойственны любой тяжелой интоксикации. Сопутствующая чрезмерная активация симпатoadреналовой системы ассоциирована со стресс-индуцированным выбросом катехоламинов с последующим вазоспазмом, гипоперфузией или ишемией миокарда, жизнеугрожающими аритмиями [20]. Учитывая гиперкоагуляцию, которая провоцируется SARS-CoV-2, пациенты с анамнезом оперативных вмешательств на коронарных артериях также попадают в группу риска развития ИМ типа 4b или 5 [18, 19]. Назначение статинов при различных вариантах ОКС регулируется действующими клиническими рекомендациями [3].

Ранее подробно описывались противовоспалительные свойства статинов, которые при инфицировании SARS-CoV-2, развивающемся эндотелиите и выраженной воспалительной реакции приобретают важное значение. Мар-

керы системного воспаления, характерные для многих ССЗ (ИЛ и ФНО- α), являются предикторами прогрессирования заболевания и смерти. Кроме того, чрезмерная выработка ФНО- α , ИЛ-6 и 1β является одним из основных звеньев патогенеза тяжелых пневмоний и «цитокинового шторма» при COVID-19, а повышенный уровень ИЛ-6 при госпитализации рассматривается в качестве сильного предиктора внутрибольничной летальности [21]. Модель цитокин-опосредованного взаимодействия гладкомышечных клеток сосудов человека и мононуклеарных клеток продемонстрировала снижение продукции ИЛ-6 на 53, 50, 64 и 60 % при использовании симвастатина, аторвастатина, флувастатина и правастатина соответственно при отсутствии снижения концентрации его циркулирующего пула [22]. Проведенные во время пандемии исследования *in silico* показали, что статины обладают даже большей, чем у ингибиторов протеазы или полимеразы, энергией связывания с основной протеазой SARS-CoV-2 [23].

Неоднократно была описана роль эндотелия в патогенезе коронавирусной инфекции: сосудистый эндотелий может повреждаться из-за прямого вирусного воздействия, окислительного стресса, системного гипервоспаления и высвобождения цитокинов (особенно в условиях «цитокинового шторма») с формированием эндотелиальной дисфункции и эндотелиита, развитием гиперкоагуляции, в результате чего нарушается кровоток и образуются микро- и макротромбозы [24, 25].

Эндотелиоциты поддерживают сосудистый тонус, продуцируя различные вазоактивные молекулы, в первую очередь оксид азота (NO). Он является не только мощным сосудорасширяющим агентом, но также снижает агрегацию тромбоцитов, активность молекул адгезии лейкоцитов, окисление тканей, воспаление, активацию тромбогенных факторов и способствует фибринолизу. Сниженная биодоступность NO обращает вспять эти действия и вызывает старение эндотелиальных клеток, апоптоз, нарушение восстановления эндотелия и снижение мобилизации эндотелиальных клеток-предшественников. Окислительный стресс напрямую или опосредованно стимулирует репликацию NF- κ B, что приводит к продукции провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6), которые ингибируют эндотелиальную синтазу NO (eNO). Это закономерно уменьшает продукцию NO, а ФНО- α индуцирует апоптоз эндотелиоцитов [26]. Очевидно, что подобный патогенетический каскад (длительное воспаление вкупе с дисфункцией эндотелия и гиперкоагуляцией) не обрывается после получения отрицательного мазка, а способствует формированию постковидного синдрома [27].

Таким образом, использование статинов обосновано как в остром периоде COVID-19, так и после перенесенного инфицирования. Известно, что итогом ряда взаимосвязанных реакций, преимущественно активации протеинкиназы непосредственно в эндотелиоцитах и фосфорилирования eNO, является возрастание продукции NO на фоне терапии статинами [28]. Как было неоднократно показано, назначение статинов способствует улучшению функции эндотелия как по данным лабораторных методик (достоверное снижение эндотелина-1, E-селектина и растворимых молекул клеточной адгезии, которые являются маркерами эндотелиальной дисфункции), так и по результатам исследования потокозависимой вазодилатации [29, 30].

С начала пандемии появилось большое количество публикаций, свидетельствующих о лучших исходах у пациентов, которые до инфицирования

принимали статины по кардиологическим показаниям. Ретроспективный анализ историй болезни 14 тыс. пациентов, госпитализированных в больницу № 21 провинции Хубэй (Китай), показал, что 1 219 пациентов получали статины (из них аторвастатин – 83,2 %). У лиц, принимавших их ранее, был ниже риск смерти и частота развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) реже требовалась механическая вентиляция легких и перевод в отделения реанимации и интенсивной терапии [31]. Есть данные исследования связи между приемом статинов до госпитализации и неблагоприятными клиническими исходами на примере национальной когорты из Южной Кореи. Были отобраны пациенты, начавшие прием препаратов за 240 дней до госпитализации. При наличии артериальной гипертензии в анамнезе фиксировалась достоверная связь между проводившейся ранее терапией статинами и снижением вероятности первичного исхода (совокупность смертности, госпитализации в отделение интенсивной терапии, использования искусственной вентиляции легких и сердечно-сосудистых исходов) [32]. По данным международного регистра АКТИВ SARS-CoV-2 (территория выполнения регистра – 7 стран), анализ сопутствующей терапии у выживших и умерших пациентов показал, что выжившие пациенты с ишемической болезнью сердца чаще, чем умершие, принимали статины (47,50 % против 28,97 %; $p < 0,001$) [33].

Большим недостатком имеющейся информации является то, что все данные получены по итогам ретроспективного анализа или наблюдательных исследований. В настоящее время 17 зарегистрированных рандомизированных клинических испытаний (РКИ) оценивают роль статинов при COVID-19 [34]. В большинстве изучается роль высокодозовой терапии. Результаты недавнего исследования INSPIRATION-S не показали статистически значимого снижения неблагоприятных клинических исходов при использовании статинов во время госпитализации среди пациентов отделения интенсивной терапии с COVID-19, хотя в группе лиц, принимавших статины, по сравнению с плацебо произошло меньше событий (95 vs 108) [35]. Однако данный проект был недостаточно мощным, кроме того, из него исключались люди, ранее принимавшие статины, а включенные в исследование пациенты начинали прием препаратов при поступлении в отделение интенсивной терапии, что, вероятно, оказалось слишком поздно, чтобы повлиять на исходы. В другом РКИ, хотя и с небольшим размером выборки, сообщалось, что терапия аторвастатином (40 мг/сут) сокращает продолжительность госпитализации у пациентов с COVID-19 [36]. В том же РКИ сообщалось о значительном снижении уровня СРБ у пациентов, получавших терапию аторвастатином, по сравнению с контрольной группой, с большей величиной эффекта к шестому дню терапии.

В свете современных литературных данных безопасность статинов при COVID-19 кажется очевидной; тем не менее необходимы дополнительные доказательства, подтверждающие их эффективность в снижении тяжести неблагоприятных клинических исходов. Кроме того, закономерен интерес к наличию доказательной базы для использования статинов при постковидном синдроме. Крупномасштабные, хорошо спланированные и достаточно мощные РКИ могут пролить свет на роль статинов в лечении COVID-19 и его последствий.

Список литературы

1. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. [и др.]. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения) // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 10. С. 4708. doi:10.15829/1560-4071-2021-4708
2. Libby P., Loscalzo J., Ridker P.M. [et al.]. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: JACC review topic of the week // J Am Coll Cardiol. 2018. Vol. 72 (17). P. 2071–2081.
3. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 11. С. 4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103
4. Husain K., Hernandez W., Ansari R. A. [et al.]. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis // World J. Biol. Chem. 2015. Vol. 6 (3). P. 209–217.
5. Corsonello A., Garasto S., Abbatecola A. M. [et al.]. Targeting inflammation to slow or delay functional decline: where are we? // Biogerontology. 2010. Vol. 11 (5). P. 603–614.
6. Khurana S., Gupta S., Bhalla H. [et al.]. Comparison of anti-inflammatory effect of atorvastatin with rosuvastatin in patients of acute coronary syndrome // J. Pharmacol. Pharmacother. 2015. Vol. 6 (3). P. 130–135.
7. Arévalo-Lorido J. C. Clinical relevance for lowering C-reactive protein with statins // Annals of Medicine. 2016. Vol. 48 (7). P. 516–524. doi:10.1080/07853890.2016.1197413
8. Schonbeck U., Libby P. Inflammation, immunity and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as anti-inflammatory agents? // Circulation. 2004. Vol. 109. P. 1118–26.
9. Suzuki M., Pritchard D. K., Becker L. [et al.]. High-density lipoprotein suppresses the type I interferon response, a family of potent antiviral immunoregulators, in macrophages challenged with lipopolysaccharide // Circulation. 2010. Vol. 122 (19). P. 1919–1927.
10. Kabouridis P. S., Jury E. C. Lipid rafts and T-lymphocyte function: implications for autoimmunity // FEBS Lett. 2008. Vol. 582 (27). P. 3711–3718.
11. Tani S., Takahashi A., Nagao K. [et al.]. Contribution of apolipoprotein A-I to the reduction in high-sensitivity C-reactive protein levels by different statins: comparative study of pitavastatin and atorvastatin // Heart Vessels. 2015. Vol. 30. P. 762–770.
12. Schwartz G., Olsson A., Ezekowitz M. [et al.]. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: The MIRACL Study: a randomized controlled trial // JAMA. 2001. Vol. 285. P. 1711–1718.
13. Albert M. A., Danielson E., Rifai N. [et al.]. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study // JAMA. 2001. Vol. 286 (1). P. 64–70. doi:10.1001/jama.286.1.64
14. Schoenhagen P., Tuzcu M. E., Apperson-Hansen C. [et al.]. Determinants of Arterial Wall Remodeling During Lipid-Lowering Therapy. Serial Intravascular Ultrasound Observations From the Reversal of Atherosclerosis With Aggressive Lipid Lowering Therapy (REVERSAL) Trial // Circulation. 2006. Vol. 113. P. 2826–2834.
15. Giraldez R. R., Giugliano R. P., Mohanavelu S. [et al.]. Baseline low-density lipoprotein cholesterol is an important predictor of the benefit of intensive lipid-lowering therapy: a PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) analysis // J Am Coll Cardiol. 2008. Vol. 52. P. 914–920.

16. Ridker P. M., Danielson E., Fonseca F. A. H. [et al.]. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *N Engl J Med*. 2008. Vol. 359 (21). P. 2195–2207. doi:10.1056/NEJMoa0807646
17. Morrissey R. P., Diamond G. A., Kaul S. The JUPITER trial: myth or reality? // *Curr Atheroscler Rep*. 2011. Vol. 13 (5). P. 413–421. doi:10.1007/s11883-011-0197-9
18. Hendren N. S., Drazner M. H., Bozkurt B. [et al.]. Description and proposed management of the acute COVID19 cardiovascular syndrome // *Circulation*. 2020. Vol. 141 (23). P. 1903–1914.
19. Guo T., Fan Y., Chen M. [et al.]. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol*. 2020. Vol. 5 (7). P. 811–818. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
20. Барбараш О. Л., Каретникова В. Н., Кашталап В. В. [и др.]. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020. Т. 9, № 2. С. 17–28. doi:10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28
21. Grifoni E., Valoriani A., Cei F. [et al.]. Interleukin-6 as prognosticator in patients with COVID-19 // *J Infect*. 2020. Vol. 81 (3). P. 452–482. doi:10.1016/j.jinf.2020.06.008
22. Loppnow H., Zhang L., Buerke M. [et al.]. Statins potentially reduce the cytokine-mediated IL-6 release in SMC/MNC cocultures // *J Cell Mol Med*. 2011. Vol. 15 (4). P. 994–1004. doi:10.1111/j.1582-4934.2010.01036.x
23. Reiner Ž., Hatamipour M., Banach M. [et al.]. Statins and the COVID-19 main protease: *in silico* evidence on direct interaction // *Arch Med Sci*. 2020. Vol. 16 (3). P. 490–496. doi:10.5114/aoms.2020.94655
24. Sardu C., Gambardella J., Morelli M. B. [et al.]. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence // *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9 (5). P. 1417.
25. Tang N., Li D., Wang X. [et al.]. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020. Vol. 18 (4). P. 844–847.
26. Otifi H. M., Adiga B. K. Endothelial Dysfunction in Covid-19 Infection // *Am J Med Sci*. 2022. Vol. 363 (4). P. 281–287. doi:10.1016/j.amjms.2021.12.010
27. Maltezou H. C., Pavli A., Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis // *Vaccines (Basel)*. 2021. Vol. 9 (5). P. 497. doi:10.3390/vaccines9050497
28. Драпкина О. М., Палаткина Л. О., Зятенкова Е. В. Плейотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость сосудов // *Врач*. 2012. Vol. 9. P. 5–9.
29. Sahebkar A., Kotani K., Serban C. [et al.]. Statin therapy reduces plasma endothelin-1 concentrations: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials // *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 241 (2). P. 433–442. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.022>
30. Altun I., Oz F., Can Arkaya S. [et al.]. Effect of Statins on Endothelial Function in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Prospective Study Using Adhesion Molecules and Flow-Mediated Dilatation // *J Clin Med Res*. 2014. Vol. 6 (5). P. 354–361. doi:10.14740/jocmr1863w
31. Chow R., Im J., Chiu N. [et al.]. The protective association between statins use and adverse outcomes among COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal Yele*. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.18.20248317v1.full-text> (дата обращения: 06.07.2022).
32. Chow R., Lee J., Noh H. [et al.]. The association between statin and COVID-19 adverse outcomes: national COVID-19 cohort in South Korea // *Ann Palliat Med*. 2022. Vol. 11 (4). P. 1297–1307. doi:10.21037/apm-21-3464
33. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. [и др.]. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра

- «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2) // Кардиология. 2021. Т. 61, № 9. С. 20–32.
34. Talasaz A. H., Sadeghipour P., Aghakouchakzadeh M. [et al.]. Investigating Lipid-Modulating Agents for Prevention or Treatment of COVID-19: JACC State-of-the-Art Review // *J Am Coll Cardiol*. 2021. Vol. 78. P. 1635-54.
 35. Bikdeli B., Talasaz A. H., Rashidi F. [et al.]. Intermediate versus standard-dose prophylactic anticoagulation and statin therapy versus placebo in critically-ill patients with COVID-19: Rationale and design of the INSPIRATION/INSPIRATION-S studies // *Thromb Res*. 2020. Vol. 196. P. 382–394.
 36. Davoodi L., Jafarpour H., Oladi Z. [et al.]. Atorvastatin therapy in COVID-19 adult in-patients: A double-blind, randomized controlled trial // *Int J Cardiol Heart Vasc* 2021. Vol. 36. P. 100875.

References

1. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. [et al.]. Clinical features of the post-COVID period. Results of the international registry “Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients who have undergone SARS-CoV-2 infection (АКТИВ SARSCoV-2)”. Preliminary data (6 months of follow-up). *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4708. (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2021-4708
2. Libby P., Loscalzo J., Ridker P.M. [et al.]. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2071–2081.
3. Acute myocardial infarction with a sub-segment of the ST electrocardiogram. Clinical recommendations 2020. Russian Society of Cardiology, Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2020-4103
4. Husain K., Hernandez W., Ansari R.A. [et al.]. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis. *World J. Biol. Chem*. 2015;6(3):209–217.
5. Corsonello A., Garasto S., Abbatecola A.M. [et al.]. Targeting inflammation to slow or delay functional decline: where are we? *Biogerontology*. 2010;11(5):603–614.
6. Khurana S., Gupta S., Bhalla H. [et al.]. Comparison of anti-inflammatory effect of atorvastatin with rosuvastatin in patients of acute coronary syndrome. *J. Pharmacol. Pharmacother*. 2015;6(3):130–135.
7. Arévalo-Lorido J.C. Clinical relevance for lowering C-reactive protein with statins. *Annals of Medicine*. 2016;48(7):516–524. doi:10.1080/07853890.2016.1197413
8. Schonbeck U., Libby P. Inflammation, immunity and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as anti-inflammatory agents? *Circulation*. 2004;109:1118-26.
9. Suzuki M., Pritchard D.K., Becker L. [et al.]. High-density lipoprotein suppresses the type I interferon response, a family of potent antiviral immunoregulators, in macrophages challenged with lipopolysaccharide. *Circulation*. 2010;122(19):1919–1927.
10. Kabouridis P.S., Jury E.C. Lipid rafts and T-lymphocyte function: implications for autoimmunity. *FEBS Lett*. 2008;582(27):3711–3718.
11. Tani S., Takahashi A., Nagao K. [et al.]. Contribution of apolipoprotein A-I to the reduction in high-sensitivity C-reactive protein levels by different statins: comparative study of pitavastatin and atorvastatin. *Heart Vessels*. 2015;30:762-70.
12. Schwartz G., Olsson A., Ezekowitz M. [et al.]. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: The MIRACL Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711–1718.
13. Albert M.A., Danielson E., Rifai N. [et al.]. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA*. 2001;286(1):64–70. doi:10.1001/jama.286.1.64

14. Schoenhagen P., Tuzcu M.E., Apperson-Hansen C. [et al.]. Determinants of Arterial Wall Remodeling During Lipid-Lowering Therapy. Serial Intravascular Ultrasound Observations From the Reversal of Atherosclerosis With Aggressive Lipid Lowering Therapy (REVERSAL) Trial. *Circulation*. 2006;113:2826–2834.
15. Giraldez R.R., Giugliano R.P., Mohanavelu S. [et al.]. Baseline low-density lipoprotein cholesterol is an important predictor of the benefit of intensive lipid-lowering therapy: a PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:914–920.
16. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H. [et al.]. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195–2207. doi:10.1056/NEJMoa0807646
17. Morrissey R.P., Diamond G.A., Kaul S. The JUPITER trial: myth or reality? *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13(5):413–421. doi:10.1007/s11883-011-0197-9
18. Hendren N.S., Drazner M.H., Bozkurt B. [et al.]. Description and proposed management of the acute COVID19 cardiovascular syndrome. *Circulation*. 2020;141(23):1903–1914.
19. Guo T., Fan Y., Chen M. [et al.]. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811–818. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
20. Barbarash O.L., Karetnikova V.N., Kashtalap V.V. [et al.]. Novel coronavirus disease (COVID-19) and cardiovascular diseases. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex problems of cardiovascular diseases*. 2020;9(2):17–28. (In Russ.). doi:10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28
21. Grifoni E., Valoriani A., Cei F. [et al.]. Interleukin-6 as prognosticator in patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(3):452–482. doi:10.1016/j.jinf.2020.06.008
22. Loppnow H., Zhang L., Buerke M. [et al.]. Statins potentially reduce the cytokine-mediated IL-6 release in SMC/MNC cocultures. *J Cell Mol Med*. 2011;15(4):994–1004. doi:10.1111/j.1582-4934.2010.01036.x
23. Reiner Ž., Hatamipour M., Banach M. [et al.]. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci*. 2020;16(3):490–496. doi:10.5114/aoms.2020.94655
24. Sardu C., Gambardella J., Morelli M.B. [et al.]. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(5):1417.
25. Tang N., Li D., Wang X. [et al.]. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(4):844–847.
26. Otfi H.M., Adiga B.K. Endothelial Dysfunction in Covid-19 Infection. *Am J Med Sci*. 2022;363(4):281–287. doi:10.1016/j.amjms.2021.12.010
27. Maltezou H.C., Pavli A., Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(5):497. doi:10.3390/vaccines9050497
28. Drapkina O.M., Palatkina L.O., Zyatenkova E.V. Pleiotropic effects of statins. Effect on vascular stiffness. *Vrach = Doctor*. 2012;9:5–9. (In Russ.)
29. Sahebkar A., Kotani K., Serban C. [et al.]. Statin therapy reduces plasma endothelin-1 concentrations: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):433–442. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.022>
30. Altun I., Oz F., Can Arkaya S. [et al.]. Effect of Statins on Endothelial Function in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Prospective Study Using Adhesion Molecules and Flow-Mediated Dilatation. *J Clin Med Res*. 2014;6(5):354–361. doi:10.14740/jocmr1863w
31. Chow R., Im J., Chiu N. [et al.]. The protective association between statins use and adverse outcomes among COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis //

- British Medical Journal Yele*. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.18.20248317v1.full-text> (accessed 06.07.2022).
32. Chow R., Lee J., Noh H. [et al.]. The association between statin and COVID-19 adverse outcomes: national COVID-19 cohort in South Korea. *Ann Palliat Med*. 2022;11(4):1297–1307. doi:10.21037/apm-21-3464
 33. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. [et al.]. Analysis of the effect of basic therapy drugs used to treat concomitant diseases in the period preceding infection on the risk of death in a new coronavirus infection. Data from the international registry “Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients who have undergone SARS-Cov-2 infection” (ACTIV SARS-Cov-2). *Kardiologiya = Cardiology*. 2021;61(9):20–32. (In Russ.)
 34. Talasaz A.H., Sadeghipour P., Aghakouchakzadeh M. [et al.]. Investigating Lipid-Modulating Agents for Prevention or Treatment of COVID-19: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:1635-54.
 35. Bikdeli B., Talasaz A.H., Rashidi F. [et al.]. Intermediate versus standard-dose prophylactic anticoagulation and statin therapy versus placebo in critically-ill patients with COVID-19: Rationale and design of the INSPIRATION/INSPIRATION-S studies. *Thromb Res*. 2020;196:382–394.
 36. Davoodi L., Jafarpour H., Oladi Z. [et al.]. Atorvastatin therapy in COVID-19 adult inpatients: A double-blind, randomized controlled trial. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;36:100875.

Информация об авторах / Information about the authors

Валентин Элиевич Олейников

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой терапии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: v.oleynikov@gmail.com

Valentin E. Oleynikov

Doctor of medical sciences, professor,
head of the sub-department of therapy,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Ирина Владимировна Авдеева

кандидат медицинских наук, доцент
кафедры терапии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: eliseeva.iv1@gmail.ru

Irina V. Avdeeva

Candidate of medical sciences, associate
professor of the sub-department of therapy,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 11.07.2022

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 19.08.2022

Принята к публикации / Accepted 05.09.2022