



Алиева Р.Б., Фозилов Х.Г., *Шек А.Б., Хошимов Ш.У., Мусабаев М.М.,
Кан Л.Э., Ким А.Р., Ходиметова Ш.А.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АТОРВАСТАТИНА И КУРЦЕТИНА НА БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ ПОСЛЕ COVID-19 («ДОЛГИЙ COVID»)

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ МЗ
РУз, улица Осиё, дом 4, Мирзо-Улугбекский район, г. Ташкент 100052, УЗБЕКИСТАН

***Ответственный автор:** Шек Александр Борисович, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории ИБС и атеросклероза, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии (РСНПМЦК МЗ РУз), улица Осиё, дом 4, Мирзо-Улугбекский район, г. Ташкент 100052, Узбекистан, факс: (99871) 2341667, E-mail: cardiocenter@mail.ru, shek-999@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2354-1785

Алиева Рано Бурхановна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории ИБС, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии (РСНПМЦК МЗ РУз), ORCID: 0000-0003-3936-0815

Фозилов Хуршид Гайратович, к.м.н., директор Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии (РСНПМЦК МЗ РУз), ORCID: 0000-0001-9195-7649

Хошимов Шавкат Уразалиевич, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории ИБС, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, ORCID: 0000-0003-0510-336X

Мусабаев Мурат Мухтарович, заведующий клинико-биохимической лабораторией, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, ORCID: 0000-0002-6989-8950

Кан Лилия Эдуардовна, младший научный сотрудник лаборатории ИБС, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, ORCID: 0000-0002-5606-6645

Ким Андрей Рудольфович, младший научный сотрудник лаборатории ИБС, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, ORCID: 0000-0002-4476-3910

Ходиметова Шоира Ашировна, научный сотрудник лаборатории ИБС, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии

РЕЗЮМЕ

Цель: Сравнить влияние монотерапии аторвастатином и комбинированного применения аторвастатина с курцетином (смесь биофлавоноидов куркумина и кверцетина) на липидный спектр и биомаркеры воспаления у больных нестабильной стенокардией, после COVID-19 («Долгий COVID»).

Материал и методы. Проведено открытое простое сравнительное рандомизированное исследование 186 больных с диагнозом: ИБС. Прогрессирующая стенокардия напряжения, в том числе 77 (I группа) пациентов, у которых дестабилизация стенокардии возникла вследствие перенесенного COVID-19 в течение 4-8 недель до включения в исследование, и 109 пациентов (II группа), у которых дестабилизация не имела связи с перенесенной инфекцией.

Результаты: В I группе уровень вЧС-реактивного белка [5,4 (2,06-7,4)

г/л и IL-6 8,6 (5,4-10,3) пг/мл] был выше ($P < 0,05$), чем во II группе больных [3,8 (1,2-4,0) г/л и 6,9 (2,2-10,2) пг/мл], соответственно. В I подгруппе больных, перенесших COVID-19, монотерапия аторвастатином ($n = 43$) не оказала значительного эффекта при двухмесячном лечении, тогда как во II подгруппе комбинированное применение аторвастатина с курцетином ($n = 34$) в течение 2 месяцев снизило уровень вЧСРБ на 49,0% ($P < 0,05$) и IL-6 на 40,0% ($P < 0,05$).

Заключение. У больных нестабильной стенокардией после COVID-19 комбинированное лечение аторвастатином с курцетином снижало концентрацию биомаркеров воспаления в отличие от монотерапии аторвастатином.

Ключевые слова: долгий COVID, нестабильная стенокардия, куркумин, кверцетин.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Отсутствует.

Источники финансирования. Исследование выполнено по гранту Министерства инновационного развития Республики Узбекистан (№ государственной регистрации PZ-202007041).

✉ CARDIOCENTER@MAIL.RU, SHEK-999@MAIL.RU

Для цитирования: Алиева Р.Б., Фозилов Х.Г., Шек А.Б., Хошимов Ш.У., Мусабаев М.М., Кан Л.Э., Ким А.Р., Ходиметова Ш.А. Влияние комбинированного применения аторвастатина и курцетина на биомаркеры воспаления у больных нестабильной стенокардией, после COVID-19 («Долгий COVID»). Евразийский кардиологический журнал. 2023;(1):86-92, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-86-92>

Рукопись получена: 22.08.2022 | Рецензия получена: 15.10.2022 | Принята к публикации: 22.11.2022

© Алиева Р.Б., Фозилов Х.Г., Шек А.Б., Хошимов Ш.У., Мусабаев М.М., Кан Л.Э., Ким А.Р., Ходиметова Ш.А.

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



Rano B. Alieva, Khurshid G. Fozilov, *Aleksandr B. Shek, Shavkat U. Khoshimov,
Murat M. Musabaev, Liliya E. Kan, Andrey R. Kim, Shoira A. Khodimetova

EFFECTS OF THE COMBINED USE OF ATORVASTATIN AND CURCETIN ON INFLAMMATORY BIOMARKERS IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA AFTER COVID-19 (“LONG COVID”)

REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER FOR CARDIOLOGY, MINISTRY OF HEALTH OF THE
REPUBLIC OF UZBEKISTAN, 4 OSIYO STREET, MIRZO-ULUGBEK DISTRICT, TASHKENT 100052, UZBEKISTAN

*Corresponding author: Aleksandr B. Shek, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of IHD and Atherosclerosis, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology, Osiyo street, house 4, Mirzo-Ulugbek district, Tashkent 100052, Uzbekistan, fax: (99871) 2341667, E-mail: cardiocenter@mail.ru, shek-999@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2354-1785

Rano B. Alieva, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, IHD Laboratory, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology, ORCID: 0000-0003-3936-0815

Khurshid G. Fozilov, Cand. of Sci. (Med.), Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology, ORCID: 0000-0001-9195-7649

Shavkat U. Khoshimov, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, IHD Laboratory, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology, ORCID: 0000-0003-0510-336X

Murat M. Musabaev, Head of Clinical and Biochemical Laboratory, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology, ORCID: 0000-0002-6989-8950

Liliya E. Kan, Junior Researcher, IHD Laboratory, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology, ORCID: 0000-0002-5606-6645

Andrey R. Kim, Junior Researcher, IHD Laboratory, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology, ORCID: 0000-0002-4476-3910

Shoira A. Khodimetova, Researcher, IHD Laboratory, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology

ABSTRACT

Objective: To compare the effects of atorvastatin monotherapy and the combination of atorvastatin with curcetin (a mixture of the bioflavonoids curcumin and quercetin) on lipid profile and inflammatory biomarkers in patients with unstable angina after COVID-19 (“Long COVID”).

Material. An open simple comparative randomized study was conducted in 186 patients with unstable angina, including 77 (Group I) in whom angina destabilization occurred as a result of COVID-19 during 4-8 weeks prior to inclusion in the study, and 109 patients (Group II) in whom destabilization was not associated with infection.

Results: In group I, the level of hsC-reactive protein [5,4 (2,06-7,4) g/l and

IL-6 8,6 (5,4-10,3) pg/ml] was higher ($P < 0,05$) than in group II patients [3,8 (1,2-4,0) g/l and 6,9 (2,2-10,2) pg/ml], respectively. In subgroup I of patients after COVID-19, atorvastatin monotherapy ($n = 43$) did not have a significant effect after two months of treatment, while in subgroup II the combined use of atorvastatin with curcetin ($n = 34$) for 2 months reduced the level of hsCRP by 49,0% ($P < 0,05$) and IL-6 by 40,0% ($P < 0,05$).

Conclusion. In patients with unstable angina after COVID-19, combination treatment with atorvastatin and curcetin reduced concentrations of inflammatory biomarkers compared with atorvastatin monotherapy.

Key words: long COVID, inflammation biomarkers, curcumin, quercetin.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. No.

Source of financing. The study was supported by a research grant from the Ministry of Innovative Development of Uzbekistan (State Registration No. PZ-202007041).

✉ CARDIOCENTER@MAIL.RU, SHEK-999@MAIL.RU

For citation: Rano B. Alieva, Khurshid G. Fozilov, Aleksandr B. Shek, Shavkat U. Khoshimov, Murat M. Musabaev, Liliya E. Kan, Andrey R. Kim, Shoira A. Khodimetova. Effects of the combined use of atorvastatin and curcetin on inflammatory biomarkers in patients with unstable angina after COVID-19 (“Long COVID”). Eurasian heart journal. 2023;(1):86-92 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-86-92>

Received: 22.08.2022 | **Revision Received:** 15.10.2022 | **Accepted:** 22.11.2022

© Rano B. Alieva, Khurshid G. Fozilov, Aleksandr B. Shek, Shavkat U. Khoshimov, Murat M. Musabaev, Liliya E. Kan, Andrey R. Kim, Shoira A. Khodimetova
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 – пандемия XXI века – является в то же время наиболее частой причиной сердечно-сосудистых осложнений на современном этапе. Появляется всё больше доказательств, что некоторые пациенты испытывают длительные симптомы, часто затрагивающие несколько органов и систем, после начального периода острой инфекции COVID-19. В исследовании Puntmann V. et al. [1] у 100 больных через 2 месяца (в среднем 71 день) после выздоровления от COVID-19 магнитно-резонансная томография (МРТ) выявила поражение сердца у 78 пациентов (78%) и продолжающееся воспаление миокарда у 60 пациентов (60%). В другом исследовании Kotecha T. et al [2] среди 148 тяжёлых больных с повышенным уровнем тропонина и высокочувствительного С-реактивного белка, выписанных после COVID-19, поражение миокарда по данным МРТ было обнаружено у 54% (80/148). Thornton G. et al [3] определили, что среди 90 пациентов после тяжелой, потребовавшей госпитализации инфекции COVID-19, через 2 месяца после выписки 32 (36%) имели индуцированные аденозином регионарные дефекты перфузии, свидетельствующие об ишемии миокарда, 26 из 32 имели хотя бы один сегмент без предшествующего инфаркта. Согласно рекомендациям NICE в Великобритании и в США, это получило название «Долгий COVID» [4]. Вирус COVID-19 может быть выделен у пациентов в течение 3 недель после развития острых симптомов, но в последующем могут сохраняться стойкие симптомы, не связанные с его присутствием [5,6,7].

Целью исследования было сравнить влияние монотерапии аторвастатином и комбинированного применения аторвастатина с курцетином (смесь биофлавоноидов куркумина и кверцетина) на липидный спектр и биомаркеры воспаления у пациентов с нестабильной стенокардией, перенёсших COVID-19 («Долгий COVID»).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 186 больных с диагнозом ИБС. Нестабильная (прогрессирующая) стенокардия (класс IIB по классификации E. Braunwald et al., 1989) в возрасте 35-70 лет, в том числе 77 пациентов, перенёсших COVID-19 в течение 4-8 недель до включения в исследование (1 группа), и 109 пациентов, у которых заболевание не имело связи с перенесённой инфекцией (2 группа).

Диагноз COVID-19 устанавливался в случае одного или нескольких подтверждений: 1) положительный тест ПЦР, 2) МСКТ лёгких, 3) выписка из стационара. Верификация диагноза нестабильной стенокардии проводилась на основании жалоб, анамнеза, динамики на ЭКГ (преходящая ST-депрессия более 1 мм, отсутствие элевации ST), отсутствия повышения АЛТ, АСТ, КФК, в сомнительных случаях – определения тропонина I. Для оценки тяжести течения заболевания также использовались данные суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (ХМЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), тредмил-теста (после стабилизации состояния).

Базисная терапия включала: двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин и клопидогрель), при непереносимости аспирина – только клопидогрель, при непереносимости клопидогреля – только аспирин; бета-блокаторы (бисопролол, 80%) в индивидуально подобранных дозах; ингибиторы АПФ (70%); длительно действующие нитраты (60%).

В группе больных, перенёсших COVID-19 (n = 77), аторвастатин назначали в стартовой дозе 20 мг/сут, так как «Долгий COVID» приводит к ослаблению антиоксидантной функции печени вследствие системного воспаления, гипоксии, коагулопа-

тии и побочных эффектов лекарств [8-11], также нередко наблюдаются ослабление скелетной мускулатуры и саркопения [12-14]. При отсутствии симптомов непереносимости (SAMS, гастроинтестинальные расстройства) дозу аторвастатина увеличивали до 40 мг/сут.

В Узбекистане в 2014 году официально зарегистрирован и рекомендован для лечения дислипидемии комбинированный липидмодифицирующий препарат курцетин [смесь флавоноида кверцетина из софоры японской (0,05 г) и куркуминоидов из корневищ куркумы длиной (0,25 г) производства «Navkar group», Узбекистан].

Терапевтическая доза курцетина на старте составила 300 мг 2 раза в сутки, при отсутствии симптомов непереносимости (гастроинтестинальные расстройства) через 1 месяц дозу увеличивали до 2 капсул 2 раза в день. В 2 случаях (гастроинтестинальные расстройства, возможно связанные с перенесённым Covid-19) стартовую дозу курцетина уменьшили до 300 мг 1 раз в сутки в начале лечения и в 10 случаях с 600 мг 2 раза в сутки до 300 мг 2 раза в сутки после 1 месяца лечения.

Оценка липидного спектра крови. Концентрацию общего холестерина (общий ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли на биохимическом автоматическом анализаторе Cobas с 311 Roche-Hitachi (Германия) с помощью тест-систем Roche-Hitachi энзиматическим колориметрическим методом. Содержание холестерина липопротеидов низкой (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) определяли путем расчета по формуле Фридвальда.

Концентрация высокочувствительного С-реактивного белка (вЧС-РБ) определялась высокочувствительным методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением на биохимическом автоматическом анализаторе Cobas с 311 Roche-Hitachi (Германия).

Содержание аполипопротеинов А-1, В определяли на биохимическом автоанализаторе «Daytona» (RANDOX, Великобритания) с помощью метода иммунотурбидиметрии с использованием моноспецифических антител к человеческому апо-В и апо-А.

Определение концентрации Лп (а) (мг/дл) в сыворотке крови проводили иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением на биохимическом автоматическом анализаторе «Daytona» (RANDOX, Великобритания) с использованием латексных частиц, покрытых антителами к Лп (а) человека. Агглютинация происходит из-за реакции антиген-антител Лр (а) в образце и анти-Лр (а), абсорбированным частицами латекса. Эта агглютинация определяется как изменение поглощения (или «оптической плотности») при 700 нм, пропорциональное концентрации Лр (а) в образце.

Содержание интерлейкина-6 (IL-6) определяли в сыворотке крови на иммунохимическом электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas с311 (Roche, Германия) закрытого типа с помощью тест-систем фирмы Roche.

Метод основан на принципе «сэндвича». Общая продолжительность анализа 18 минут:

- 1-я инкубация: 30 мкл образца инкубируется с биотинилированными моноклональным IL-6-специфичным антителом.
- 2-я инкубация: после добавления моноклональных IL-6-специфичных антител, меченных рутениевым комплексом, и микрочастиц, покрытых стрептавидином, антитела формируют сэндвич-комплекс с антигеном в образце.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в резуль-

тате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell/ProCell M удаляются не связавшиеся вещества. После этого приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.

▪ Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой сообщены в штрих-коде набора реагентов.

Для контроля качества был использован контроль PreciControl Multimarker.

Анализатор автоматически рассчитывал концентрацию анализируемого маркера в каждой пробе в пг/мл.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием программы Statistica 10.0. Полученные данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($m \pm SD$) при нормальном распределении признаков или медианы с нижним и верхним квартилем ($Me [LQ-UQ]$) при непараметрическом распределении. Анализ вида распределения проводился с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента для межгруппового анализа. Если распределение исследуемых переменных отличалось от нормального, использовались тесты непараметрического

анализа: критерий знаковых рангов Уилкоксона для сравнения двух зависимых выборок, согласованных выборок или повторных измерений; U-критерий Манна-Уитни для двух независимых групп и критерий Краскела-Уоллиса ANOVA для нескольких независимых групп. Чтобы найти различия между качественными статистическими показателями, использовался метод χ^2 вместе с точным критерием Фишера для небольших выборок.

Протокол исследования одобрен комитетом по этике, учёным советом Республиканского специализированного центра кардиологии, Узбекистан.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На 1 этапе лечения 186 больных с диагнозом ИБС, прогрессирующая стенокардия напряжения были рандомизированы в группы с дестабилизацией, вызванной (I группа) и не вызванной Covid-19 (II группа). Изучаемые группы достоверно не отличались по возрасту, полу, индексу массы тела, наличию гипертонической болезни, сахарного диабета, инфаркта миокарда в анамнезе (табл. 1). В I группе пациентов, переболевших Covid-19, 21 (27,3%) пациент в анамнезе перенёс чрескожное коронарное вмешательство и 4 (5,2%) – аортокоронарное шунтирование, а во II группе – 14 (12,8%) и 7 (6,4%), соответственно.

Таблица 1. Исходные клинические, гемодинамические и биохимические показатели больных ИБС в зависимости от Covid-19 в анамнезе ($M \pm SD$), n (%)

Table 1. Initial clinical, hemodynamic and biochemical parameters of patients with coronary artery disease depending on Covid-19 in history ($M \pm SD$), n (%)

Показатели	I группа (n = 77) После Covid-19	II группа (n = 109) Без Covid-19
Возраст, лет	58,2 ± 10,5	58,0 ± 11,1
Пол (муж/жен), n (%)	37/40 (48%/52%)	57/52 (52%/48%)
ИМТ	30,7 ± 5,6	30,8 ± 5,4
Гипертоническая болезнь, n (%)	42 (54,5%)	61 (56%)
Сахарный диабет 2 типа n (%)	14 (18%)	30 (27,5%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	19 (24,7%)	20 (18%)
ЧКВ в анамнезе, n (%)	21 (27,3%)	14 (12,8%)
АКШ в анамнезе, n (%)	4 (5,2%)	7 (6,4%)
Общий ХС, мг/дл	201,3 ± 53,3	204,2 ± 63,6
ТГ, мг/дл ^	167,5 (111-199)	182,7 (107-250)
ХС ЛПНП, мг/дл	117,4 ± 47,5	117,7 ± 60,3
ХС ЛПВП, мг/дл	48,0 ± 12,4	46,9 ± 13,0
ХСЛПОНП, мг/дл^	33,5 (22-40)	36,6 (21-50)
КА, отн.ед.	3,4 ± 1,3	3,6 ± 1,4
Глюкоза, ммоль/л	5,6 ± 1,2	5,8 ± 1,3
Апо А-I, мг/дл	147,7 ± 20,4	146,8 ± 24,9
Апо В, мг/дл	105,5 ± 33,8	102,5 ± 32,2
АпоВ/АпоА-I, ед	0,73 ± 0,2	0,71 ± 0,2
Лп (а), мг/дл ^	35,4 (8,5-57,5)	30,5 (6,0-43,3)
вчСРБ, г/л ^	5,4 (2,06-7,4) *	3,8 (1,2-4,0)
IL-6, пг/мл ^	8,6 (5,4-10,3) *	6,9 (2,2-10,2)

Примечание: результаты представлены в виде $M \pm SD$, ^ – медиана (межквартильный интервал) и категориальных переменных в виде абсолютных значений и процента, * $P < 0,05$

Note: results are presented as $M \pm SD$, ^ – median (interquartile interval) and categorical variables as absolute values and percentages, * $P < 0,05$

Больные в изучаемых группах достоверно не различались при сравнении исходных показателей уровня липидов крови: общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП и коэффициента атерогенности (КА), аполипопротеина AI, аполипопротеина B, соотношению АпоВ/АпоА-I и липопротеина (а). Однако в I группе больных ИБС, переболевших Covid-19, уровень биомаркёров воспаления – высокочувствительного С-реактивного белка 5,4 (2,06-7,4) г/л и IL-6 8,6 (5,4-10,3) пг/мл – был достоверно выше ($P < 0,05$), чем во II группе – 3,8 (1,2-4,0) г/л и 6,9 (2,2-10,2) пг/мл, соответственно, что подтверждает вклад остаточного постковидного воспаления в течение заболевания у перенесших Covid-19 больных (табл. 1).

Сравнение гиполипидемического и противовоспалительного эффекта аторвастатина ($n = 43$) и комбинированного применения аторвастатина с курцетином ($n = 34$) было выполнено у 77 больных нестабильной стенокардией, перенесших Covid-19. Больные, рандомизированные в подгруппы, не отличались по возрасту, полу, наличию гипертонической болезни, сахарного диабета, инфаркта миокарда в анамнезе (табл. 2). В подгруппе монотерапии аторвастатином 14 (32,5%) больных в анамнезе перенесли чрескожное коронарное вмешательство и 1 (2,3%) – аортокоронарное шунтирование, а в подгруппе комбинированной терапии – 7 (20,6%) и 3 (8,8%), соответственно (табл. 3).

Таблица 2. Общая клинико-гемодинамическая характеристика обследованных ($M \pm SD$), n (%)

Table 2. General clinical and hemodynamic characteristics of the examined ($M \pm SD$), n (%)

Показатели	I подгруппа ($n = 43$) После Covid-19 (аторвастатин)	II подгруппа ($n = 34$) После Covid-19 (аторвастатин и курцетин)
Возраст, лет	58,6 \pm 9,9	57,7 \pm 12,1
Пол (муж/жен), n (%)	21/22 (49%/51%)	16/18 (47%/53%)
Гипертоническая болезнь, n (%)	25 (58%)	17 (50%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	11 (25,6%)	8 (23,5%)
Сахарный диабет 2 типа n (%)	11 (25,6%)	3 (8,8%)
ЧКВ в анамнезе, n (%)	14 (32,5%)	7 (20,6%)
АКШ в анамнезе, n (%)	1 (2,3%)	3 (8,8%)

У больных ИБС, перенёсших Covid-19, аторвастатин в виде монотерапии ($n = 43$) и комбинированного лечения с курцетином ($n = 34$) одинаково снижал уровень общего ХС, ХС ЛПНП и КА, однако комбинированное лечение обладало более выраженным гиполипидемическим эффектом в отношении снижения АпоВ и соотношения АпоВ/АпоА-I (табл. 3). Исходный уровень высокочувствительного С-реактивного белка и IL-6 у 77 больных ИБС, перенёсших Covid-19, как ранее отмечалось, был выше, чем у пациентов без COVID-19. Исходный уровень вЧСРБ и IL-6 не отличался в I и II подгруппе больных, перенёсших Covid-19. При этом монотерапия аторвастатином не оказала достоверного эффекта на биомаркеры остаточного воспаления при двухмесячном лечении, тогда как в подгруппе комбинированного лечения аторвастатином и курцетином достигнутый уровень вЧСРБ и IL-6 через 2 месяца оказался на

49,0% ($P < 0,05$) и на 40,0% ($P < 0,05$), соответственно, ниже, чем в I подгруппе.

В обеих сравниваемых подгруппах 2-месячное лечение было безопасным в отношении уровня АЛТ, АСТ, уровня общего билирубина, общей креатинфосфокиназы (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Вирусная инфекция COVID-19 напрямую может привести к нестабильности бляшки и инфаркту миокарда I типа вследствие повреждения эндотелия и обструкции коронарной артерии, но может спровоцировать и инфаркт миокарда II типа за счет ишемии вследствие увеличения потребности миокарда в кислороде по мере ухудшения состояния пациентов. Ухудшение коронарного кровотока может быть вызвано также нарушением микроциркуляторного кровообращения вследствие системного васкулита, микроэмболизации при ОКС или по причине диссеминированного нарушения кровотока вследствие гиперкоагуляции [15].

«Долгий» COVID включает в себя продолжающиеся признаки и симптомы COVID-19 в течение 4–12 недель после острой инфекции и/или персистенции или развития признаков и симптомов в течение 12 недель после начала инфекции COVID-19 [16]. У пациентов с наибольшей вирусной нагрузкой (>1000 копий) также была повышена экспрессия цитокинов [17]. Это повышение экспрессии коррелировало с тяжестью сердечно-сосудистых осложнений, в связи с чем цитокины также были предложены в качестве маркера механизма повреждения сердца и сосудов, приводящего вследствие эндотелиальной дисфункции к нестабильности бляшки, инфаркту и повреждению миокарда [18].

У пациентов с COVID-19 среднесрочные и долгосрочные сердечно-сосудистые последствия могут быть вызваны усилением передачи сигналов IL-6. Экспериментальные данные подтверждают атерогенную роль IL-6, а также его влияние на сердечный фиброз и недостаточность [19]. Цитокин IL-6 увеличивает экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках человека *in vitro* [20], в то же время стимуляция макрофагов человека окисленными ЛПН приводит к повышенному высвобождению IL-6 [21].

Проводятся исследования эффекта и безопасности использования при COVID-19 препарата колхицина на основе алкалоида безвременника осеннего, широко используемого в лечении подагры [22,23], однако есть сообщения о побочных эффектах, в основном связанных с желудочно-кишечными нарушениями у 25% больных [24].

Альтернативой является исследование эффективности природных противовоспалительных и противовирусных препаратов: берберин [25,26], кверцетин [27,28], куркумин [29,30] и другие [31], которые в большинстве случаев изучаются и используются для лечения острой вирусной инфекции. В экспериментальных исследованиях *in vitro* показано увеличение противовоспалительного эффекта комбинации куркумина и кверцетина у крыс [32], а также их синергизм в усилении не только противовоспалительной, но и антимикробной активности [33].

Результаты проведенного исследования подтвердили синергизм действия куркумина и кверцетина в отношении избыточного резидуального воспаления, вызванного инфекцией COVID-19 у больных ИБС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с нестабильной стенокардией после COVID-19 комбинированное лечение аторвастатином и курцетином достоверно снижало концентрацию биомаркеров воспаления в отличие от монотерапии аторвастатином.

Таблица 3. Динамика уровня липидов крови, глюкозы, биомаркеров липидного обмена и воспаления в исследуемых группах (M ± SD)
Table 3. Dynamics of blood lipids, glucose, biomarkers of lipid metabolism and inflammation in the study groups (M ± SD)

Показатели	I подгруппа (n = 43) После Covid-19 (аторвастатин)		II подгруппа (n = 34) После Covid-19 (аторвастатин и курцетин)	
	исход	2 месяца после лечения	Исход	2 месяца после лечения
Общий ХС, мг/дл	202,2 ± 59,5	161,5 ± 33,6***	200,2 ± 45,0	165,6 ± 26,4**
ТГ, мг/дл [^]	171,6 (122-222)	174,2 (108-236)	162,4 (102-184)	135,8 (92-147)
ХС ЛПНП, мг/дл	116,7 ± 48,2	78,8 ± 28,5***	118,3 ± 47,3	85,8 ± 33,2**
ХС ЛПВП, мг/дл	46,6 ± 12,3	47,0 ± 12,6	49,7 ± 12,4	51,2 ± 11,8
ХСЛПОНП, мг/дл [^]	34,3 (24-44)	34,7 (22-47)	32,5 (20-37)	27,2 (18-29)
КА, отн.ед.	3,5 ± 1,3	2,8 ± 1,0**	3,3 ± 1,4	2,5 ± 0,9**
Глюкоза, ммоль/л	5,8 ± 1,3	5,7 ± 1,5	5,3 ± 1,0	5,1 ± 0,5 [^]
Апо А-I, мг/дл	147,4 ± 27,3	147,7 ± 20,1	147,8 ± 16,6	155,3 ± 28,1
Апо В, мг/дл	85,1 ± 12,4	79,7 ± 20,6	117,4 ± 36,9	95,2 ± 24,1*
АпоВ/АпоА-I, ед	0,60 ± 0,2	0,54 ± 0,1	0,80 ± 0,3 ^{^^}	0,63 ± 0,2*
ЛП (а), мг/дл [^]	30,8 (7-44)	34,2 (6-48)	41,7 ± 33,9 (12-81)	41,6 (15-66)
вчСРБ, г/л [^]	6,2 (2,82-8,9)	4,7 (1,47-5,07)	4,5 (1,76-6,745)	2,3*** [^] (1,09-2,7)
IL-6, пг/мл [^]	8,7 (5,13-10,87)	9,6 (7,27-11,31)	8,5 (5,39-9,97)	5,1*** [^] (1,5-6,355)

Примечание: результаты представлены в виде M ± SD, [^] – медиана (межквартильный интервал) и категориальных переменных в виде абсолютных значений и процента.

[^] P < 0,05, ^{^^} P < 0,01 – достоверность различия между группами после лечения;

* P < 0,05, ** P < 0,01, ***P < 0,001 – достоверность различия относительно исходного значения.

Note: results are presented as M ± SD, [^] is the median (interquartile interval) and categorical variables as absolute values and percentages.

[^] P < 0,05, ^{^^} P < 0,01 – significance of differences between groups after treatment;

* P < 0,05, ** P < 0,01, ***P < 0,001 – the significance of the difference relative to the original value.

Таблица 4. Динамика уровня АЛТ, АСТ, общего билирубина, общего КФК, в исследуемых группах (M ± SD)
Table 4. Dynamics of the level of ALT, AST, total bilirubin, total CPK in the studied groups (M ± SD)

Показатели	I подгруппа (n = 43) После Covid-19 (аторвастатин)		II подгруппа (n = 34) После Covid-19 (аторвастатин и курцетин)	
	исход	2 месяца после лечения	Исход	2 месяца после лечения
АЛТ, У/л	30,4 ± 16,9	31,1 ± 21,3	32,6 ± 23,1	28,9 ± 14,7
АСТ, У/л	24,1 ± 9,3	23,6 ± 9,9	26,3 ± 17,4	24,2 ± 7,4
Общий билирубин, мкмоль/л	11,1 ± 4,6	10,4 ± 4,8	10,7 ± 4,9	11,3 ± 5,3
Общий КФК, Ед/л	102,9 ± 59,6	108,9 ± 79,0	106,6 ± 67,8	100,8 ± 56,6

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1265–1273.
- Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, Vimalesvaran K, Thornton G, et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *European Heart Journal*. (2021) 1866–1878. doi: 10.3410/f.739571449.793583038
- Thornton GD, Shetye A, Knight DS, Knott K., et al. Myocardial Perfusion Imaging After Severe COVID-19 Infection Demonstrates Regional Ischemia Rather Than Global Blood Flow Reduction. *Front Cardiovasc Med* 2021 Dec 7;8:764599. doi: 10.3389/fcvm.2021.764599. eCollection 2021.
- Venkatesan, P. NICE guideline on long COVID – The Lancet Respiratory Medicine. *Lancet Respir. Med.* 2021;9(2):129. doi: 10.1016/s2213-2600(21)00031-x
- Nalbandian, A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021 Apr;27(4):601–615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
- Datta, S. D., Talwar, A. & Lee, J. T. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: Illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA* 2020 Dec 8;324(22):2251–2252. doi: 10.1001/jama.2020.22717
- Greenhalgh, T., Knight, M., Buxton, M. & Husain, L. Management of post-acute Covid-19 in primary care. *BMJ* 2020 Aug 11;370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026
- An Y-W, Song S, Li W-X, Chen Y-X et al. Liver function recovery of COVID-19 patients after discharge, a follow-up study. *Int J Med Sci* 18: 176–186, 2021. doi:10.7150/ijms.50691
- Wang Y, Liu S, Liu H, Li W et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol* 73: 807–816, 2020. doi:10.1016/j.jhep.2020.05.002
- Spearman CW, Aghemo A, Valenti L, Sonderup MW. COVID-19 and the liver: a 2021 update. *Liver Int* 41: 1988–1998, 2021. doi:10.1111/liv.14984

11. Amar D, Desai,* Michael Lavelle,* Brian C. Boursiquot, and Elaine Y. Wan. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol* 2022 Jan 1;322(1):C1-C11. doi: 10.1152/ajpcell.00375.2021
12. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, and Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus *European Heart Journal*. 2022 Mar 14;43(11):1157-1172. doi: 10.1093/eurheartj/ehac031
13. Di Filippo L, De Lorenzo R, D'Amico M, Sofia V et al. COVID-19 is associated with clinically significant weight loss and risk of malnutrition, independent of hospitalisation: a post-hoc analysis of a prospective cohort study. *Clin Nutr* 2021 Apr;40(4):2420-2426. doi: 10.1016/j.clnu.2020.10.043
14. Morley JE, Kalantar-Zadeh K, Anker SD. COVID-19: a major cause of cachexia and sarcopenia? *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020 Aug;11(4):863-865. doi: 10.1002/jcsm.12589
15. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated troponin in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): possible mechanisms. *J Card Fail*. 2020. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.04.009
16. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19. 2020. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/context#post-covid-19-syndrome> (accessed on 28 January 2021).
17. Toraih, EA, Elshazli, RM, Hussein, MH, Elgaml, A, Amin, M, El-Mowafy, M, et al. Association of cardiac biomarkers and comorbidities with increased mortality, severity, and cardiac injury in COVID-19 patients: a meta-regression and decision tree analysis. *J Med Virol* 2020 Nov;92(11):2473-2488. doi: 10.1002/jmv.26166
18. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* 116: 1666-1687, 2020. doi:10.1093/cvr/cvaa106
19. Chou CH, Hung CS, Liao CW, Wei LH, Chen CW, Shun CT, Wen WF, Wan CH, Wu XM, Chang YY, Wu VC, Wu KD, Lin YH, TAIPEI Study Group. IL-6 transsignalling contributes to aldosterone-induced cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res* 2018; 114:690-702.
20. Watson C, Whittaker S, Smith N, Vora AJ, Dumonde DC, Brown KA. IL-6 acts on endothelial cells to preferentially increase their adherence for lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1996;105:112-119.
21. van Tits LJ, Stienstra R, van Lent PL, Netea MG, Joosten LA, Stalenhoef AF. Oxidized LDL enhances pro-inflammatory responses of alternatively activated M2 macrophages: a crucial role for Kruppel-like factor 2. *Atherosclerosis* 2011;214:345-349.
22. Deffereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2013136. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13136
23. Pourdowlat G, Saghafi F, Mozafari A, Sahebnaasagh A et al Efficacy and safety of colchicine treatment in patients with COVID-19: A prospective, multicenter, randomized clinical trial. *Phytotherapy Research*. 2022 Feb;36(2):891-898. doi: 10.1002/ptr.7319
24. COVID-19 Scientific Advisory Group Rapid Evidence Report Colchicine for the treatment of COVID-19, February 23, 2021
25. Zhen-Zhen Wang ZZ, Li K, Maskey AR, Huang W, Toutov AA. A small molecule compound berberine as an orally active therapeutic candidate against COVID-19 and SARS: A computational and mechanistic study. *The FASEB Journal*. 2021;35:e21360.
26. Zhang BY, Chen M, Chen XC, Cao K, You Y et al. Berberine reduces circulating inflammatory mediators in patients with severe COVID-19 *BJS*, 2021, 108, e9-e11
27. Bernini R and Velotti F. Natural Polyphenols as Immunomodulators to Rescue Immune Response Homeostasis: Quercetin as a Research Model against Severe COVID-19. *Molecules* 2021 Sep 25;26(19):5803. doi: 10.3390/molecules26195803
28. Saeedi-Boroujeni A and Mahmoudian-Sani MR. Anti-inflammatory potential of Quercetin in COVID-19 treatment. *Journal of Inflammation*. 2021 Jan 28;18(1):3. doi: 10.1186/s12950-021-00268-6
29. Rattis BA, Ramos SG and Celes MR. Curcumin as a potential treatment for COVID-19. *Frontiers in pharmacology*, 2021 May, v. 12, article 675287
30. Vahedian-Azimi A, Abbasifard M, Rahimi-Bashar F, Guest PC et al. Effectiveness of Curcumin on Outcomes of Hospitalized COVID-19 Patients: A Systematic Review of Clinical Trials. *Nutrients*. 2022 Jan 7;14(2):256. doi: 10.3390/nu14020256
31. Ruscica M., Penson P.E., Ferri N., Zhisheng J., Zirlık A. Impact of nutraceuticals on markers of systemic inflammation: Potential relevance to cardiovascular diseases – A position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Progress in Cardiovascular diseases*. 2021 Jul-Aug;67:40-52. doi: 10.1016/j.pcad.2021.06.010
32. Heeba GH, Mahmoud ME, El Hanafy AA. Anti-inflammatory potential of curcumin and quercetin in rats: role of oxidative stress, heme oxygenase-1 and TNF- α . *Toxicol Ind Health*. 2014 Jul;30(6):551-60. doi: 10.1177/0748233712462444. Epub 2012 Sep 28.
33. Güran M, Şanlıtürk G, Kerküklü NR, Altundağ EM, Süha Yalçın A. Combined effects of quercetin and curcumin on anti-inflammatory and antimicrobial parameters in vitro. *Eur J Pharmacol*. 2019 Sep 15;859:172486. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172486. Epub 2019 Jun 25.