

*Д. С. Алексейчик*

## **ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ УРОВНЯ ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

---

*У пациентов с тяжёлым течением внебольничной пневмонии (ВБП) отмечался более низкий уровень общего холестерина, более высокий процент гипохолестеринемии. Была выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем общего холестерина при госпитализации и тяжестью ВБП, CURB-65, ЦРБ, СОЭ, количеством койко-дней. При проведении логистического регрессионного анализа было выявлено, что низкий уровень общего холестерина является независимым фактором развития тяжёлой ВБП. Для определения чувствительности и специфичности метода использования уровня общего холестерина для оценки тяжести ВБП*

## □ Оригинальные научные публикации

был проведён ROC-анализ. Чувствительность и специфичность метода использования уровня общего холестерина ( $< 3,9$  ммоль/л) была сопоставима со шкалой CURB-65 ( $\geq 3$ ).

**Ключевые слова:** общий холестерин, гипохолестеринемия, тяжёлая внебольничная пневмония, CURB-65 шкала.

**D. S. Aliakseichyk**

### **TOTAL CHOLESTEROL LEVEL AS A PREDICTOR OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA SEVERITY**

*In patients with severe community-acquired pneumonia the total cholesterol level appeared to be lower than those in patients with non severe community-acquired pneumonia, the percent of hypocholesterolemia was higher in patients with severe community-acquired pneumonia. The total cholesterol level on admission showed significant negative correlations among the independent variables, including severity of community-acquired pneumonia, CURB-65 score, CRP, ESR and length of stay. Multivariate logistic regression analysis revealed that the total cholesterol level is the independent factor associated with the severe community-acquired pneumonia. ROC-analysis (receiver operating characteristic) was carried out to determine the sensitivity and specificity of the total cholesterol level in predicting severe community-acquired pneumonia. It was not revealed significant difference in the sensitivity and specificity between total cholesterol level (cut-off  $< 3,9$  mmol/L) and CURB-65 score ( $\geq 3$  points) in predicting severe community-acquired pneumonia. The total cholesterol level appeared to be a reliable predictor of community-acquired pneumonia severity with a cut-off point of 3.9 mmol/L.*

**Key words:** total cholesterol level, hypocholesterolemia, severe community-acquired pneumonia, CURB-65.

В современном научном мире сложились диаметрально противоположные точки зрения на безопасный уровень концентрации общего холестерина (ОХ) в кровотоке. Согласно классическим представлениям, повышенное содержание в крови ОХ являются важнейшим фактором риска атеросклероза и патогенетически связанных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы. Самый низкий уровень смертности от ИБС наблюдается при концентрации ОХ ниже 5,2 ммоль/л [1]. Однако, существует тесная связь между липидтранспортной и иммунной системой организма. А для оптимального функционирования иммунной системы уровень ОХ должен быть в пределах 6,0–6,5 ммоль/л [2]. Так, было установлено, что снижение концентрации ОХ ниже 3,9 ммоль/л ведёт к уменьшению уровня субпопуляции Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+) у здоровых мужчин [5]. Сходные результаты были получены при обследовании 42 детей, получавших гипохолестериновую диету в течение 6 месяцев [5].

Гипохолестеринемия также встречается при тяжёлых травмах. Dunham С. М. [3] исследовали состояние липидтранспортной системы при различных травматических состояниях. Чаще всего гипохолестеринемия встречается при травмах грудной клетки, реже – при травмах головы. Также было установлено, что низкий уровень ОХ связан с развитием вентилятор-ассоциированной пневмонии. М. J. Mnguez et al. [4] приходят к заключению, что гипохолестеринемия, наряду с курением и употреблением алкоголя, должна являться фактором риска развития заболеваний респираторного тракта.

**Цель:** определить состояние липидтранспортной системы у пациентов с внебольничной пневмонией в зависимости от степени тяжести заболевания и установить возможность использования уровня ОХ, как прогностического фактора тяжести течения заболевания.

#### **Задачи:**

- 1) определить уровень ОХ, процент гипохолестеринемии у пациентов с тяжёлым и нетяжёлым течением ВБП;
- 2) провести корреляционный анализ между уровнем ОХ и тяжестью заболевания, основными клинико-лабораторными показателями у пациентов с ВБП;
- 3) выявить наиболее значимые предикторы тяжёлого течения ВБП;
- 4) определить прогностическую значимость уровня ОХ у пациентов с ВБП.

#### **Материал и методы**

В исследование было включено 123 эпизода госпитализации пациентов с внебольничной пневмонией (ВБП). Пациенты проходили лечение в отделениях пульмонологии № 1, № 2 и отделении интенсивной терапии и реанимации УЗ «10-я городская клиническая больница» г. Минска с января 2014 по декабрь 2014 года. В работе проспективно и на основании доступной медицинской документации регистрировались следующие данные: диагноз заболевания по МКБ-10 с указанием степени тяжести ВБП, возраст пациента на момент госпитализации (лет), пол пациента, количество лейкоцитов периферической крови ( $\cdot 10^9$ /л), скорость оседания эритроцитов (СОЭ мм/ч), уровень мочевины (ммоль/л), ц-реактивного белка (ЦРБ ммоль/л), уровень ОХ (ммоль/л), степень нарушения сознания пациента, частота дыхания (ЧД), периферическое артериальное давление (АД), продолжительность нахождения в стационаре (дни), сопутствующая патология (ИБС, АГ).

В зависимости от степени тяжести ВБП все пациенты были разделены на две группы: тяжёлая ВБП и нетяжёлой ВБП.

Критерии тяжёлой ВБП: 1) ЧД 30 за 1 мин и более; 2) нарушение сознания; 3) SaO<sub>2</sub> менее 90%, PaO<sub>2</sub> ниже

60 мм рт ст; 4) систолическое АД ниже 90 мм рт. ст; 5) двустороннее или многоочаговое поражение лёгких; 6) необходимость ИВЛ; 7) септический шок; 8) острая почечная недостаточность.

Для оценки степени тяжести ВБП также использовалась шкала CURB-65: С – нарушение сознания; U – азот мочевины крови более 8 ммоль/л; R – ЧД  $\geq 30$  в мин; B – диастолическое (ДАД) < 60 мм рт.ст. или систолическое (САД) АД < 90 мм рт. ст; 65 – возраст 65 лет и старше. Наличие признака – 1 балл, отсутствие – 0 баллов. Нетяжёлая ВБП – 0–2 балла, тяжёлая – 3–5 баллов.

У всех пациентов в первые 24 часа от момента поступления определялся уровень общего холестерина периферической крови.

В статистическом анализе применялись методы непараметрической статистики для категориальных переменных (критерий хи-квадрат), а также методы непараметрической статистики для количественных переменных (критерий Манна-Уитни, отношение шансов, логистический регрессионный анализ, построение ROC-кривых). Нормальность распределения признака в выборке определялась с помощью теста Колмогорова-Смирнова.

Обработка и статистический анализ результатов исследования осуществлялись с помощью программ MedCalc Statistical Software version 13.1.2, IBM SPSS Statistics 20.

### Результаты и обсуждение

I. Основные клинико-лабораторные показатели выделенных групп представлены в таблице 1.

Обе группы являлись репрезентативными, сопоставимыми по возрасту, полу и наличию сопутствующей патологии (ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии). У пациентов с тяжёлым течением ВБП отмечался статистически значимо более низкий уровень ОХ (3,37 [2,53–3,84] против 4,87 [4,14–5,9],  $p = 0,0001$ ), более высокий процент гипохолестеринемии (46 [79,31%] против 8 [12,31%],  $p = 0,0001$ ), более высокий уровень мочевины (6,4 [4,66–13,4] против 4,8 [4,2–6,45],  $p = 0,003$ ), СОЭ (43,0 [32,0–55,25] против 19,0 [10,0–31,0],  $p = 0,0001$ ), ЦРБ (85,5 [11,4–123,7] против 8,47 [2,85–48,95],  $p = 0,0001$ ), более длительный показатель койко-дня (25,0 [20,75–32,5] против 11,0 [9,0–12,5],  $p = 0,0001$ ).

Таблица 1. Основные клинико-лабораторные показатели

	Тяжёлая пневмония (n = 58)	Нетяжёлая пневмония (n = 65)	p
Койко-день: Ме [25%–75%]	25,0 [20,75–32,5]	11,0 [9,0–12,5]	$p = 0,0001$
Возраст: Ме [25%–75%]	50,0 [34,75–61,75]	56,0 [33,0–64,5]	$p = 0,861$
Пол (муж/жен) (% [n])	52,0% [30]	51,0% [32]	$p = 0,965$
CURB-65 $\geq 3$ (% [n])	83,0% [48]	7,0% [5]	$p = 0,001$
Холестерин: Ме [25%–75%]	3,37 [2,53–3,84]	4,87 [4,14–5,9]	$p = 0,0001$
Гипохолестеролемиа (< 3,9 ммоль/л): n [%]	46 [79,31%]	8 [12,31%]	$p = 0,0001$
Мочевина: Ме [25%–75%]	6,4 [4,66–13,4]	4,8 [4,2–6,45]	$p = 0,003$
СОЭ: Ме [25%–75%]	43,0 [32,0–55,25]	19,0 [10,0–31,0]	$p = 0,0001$
Лейкоциты: Ме [25%–75%]	9,3 [6,15–12,33]	7,0 [6,02–8,42]	$p = 0,002$
ЦРБ: Ме [25%–75%]	85,5 [11,4–123,7]	8,47 [2,85–48,95]	$p = 0,0001$
ИБС % [n]	43,0% [25]	60,0% [39]	$p = 0,061$
АГ % [n]	45,0% [26]	60,0% [39]	$p = 0,092$

Количественные переменные сравнивались с помощью теста Манна-Уитни. Качественные переменные сравнивались с помощью теста Хи<sup>2</sup>.

II. При проведении корреляционного анализа между уровнем ОХ и основными клинико-лабораторными показателями были получены следующие результаты (табл. 2).

Была выявлена отрицательная корреляционная связь высокой степени между уровнем ОХ и тяжестью

Таблица 2. Данные корреляционного анализа между ОХ и следующими переменными: тяжесть ВБП, CURB-65, ЦРБ, койко-день, мочевина, СОЭ, лейкоциты

Независимые переменные	Тяжёлая и нетяжёлая ВБП (n = 123)
Тяжесть ВБП	-0,695 ( $p < 0,01$ )
CURB-65	-0,636 ( $p < 0,01$ )
Ц-реактивный белок	-0,452 ( $p < 0,01$ )
Койко-день	-0,546 ( $p < 0,01$ )
Мочевина	-0,195 ( $p = 0,03$ )
СОЭ	-0,262 ( $p < 0,01$ )
Количество лейкоцитов	-0,147 ( $p = 0,105$ )

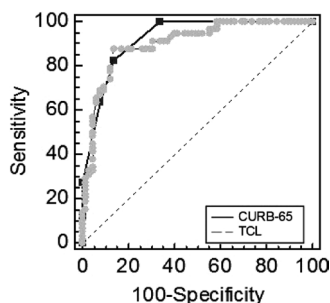
ВБП ( $p < 0,01$ ; -0,695), отрицательная корреляционная связь средней степени между уровнем ОХ и ЦРБ, количеством койко-дней ( $p < 0,01$ ; -0,452,  $p < 0,01$ ; -0,546, соответственно).

III. При проведении логистического регрессионного анализа были выявлены две переменные, оказывающие наибольшее влияние на развитие тяжёлого течения ВБП: низкий уровень общего холестерина и высокий уровень СОЭ.

Таблица 3. Данные логистического регрессионного анализа (независимые переменные включали возраст, пол, коморбидные состояния, ЦРБ, мочевина, СОЭ, лейкоциты)

Факторы ассоциированные с тяжёлой ВБП					
Переменные	B	Std error	Wald	Exp (B)	P
Общий холестерин	-2,260	0,475	22,659	0,104	0,000
СОЭ	0,076	0,019	16,466	1,078	0,000

## Оригинальные научные публикации



По данным анализа было построено регрессионное уравнение, отражающее вероятность развития тяжёлой пневмонии:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}};$$

где  $z = 6,855 + (-2,26) * (\text{общий холестерин}) + 0,076 * (\text{СОЭ})$ .

**IV.** Было проведено сравнение чувствительности и специфичности уровня ОХ в развитии тяжёлой ВБП с общепринятой шкалой тяжести пневмонии CURB-65. При проведении ROC анализа были получены следующие данные:

Чувствительность шкалы CURB-65 при количестве баллов  $> 2$  составила 82,76 (95% ДИ 70,6–91,4), специфичность – 86,15 (95% ДИ 75,3–93,5), площадь под кривой составила 0,925 (95% ДИ 0,863–0,964) (рисунок).

Чувствительность уровня общего холестерина при значении  $< 3,9$  ммоль/л составила 87,93 (95% ДИ 76,7–95,0), специфичность – 86,15 (95% ДИ 75,3–93,5), площадь под кривой составила 0,902 (95% ДИ 0,835–0,948) (рисунок).

При проведении сравнительного ROC-анализа CURB-65 и ОХ, достоверных статистических различий не выявлено (0,925 против 0,902,  $p = 0,4835$ ). Обе шкалы являются сопоставимыми по чувствительности и специфичности.

### Выводы

1. У пациентов с тяжёлым течением ВБП отмечался статистически значимо более низкий уровень общего холестерина (3,37 [2,53–3,84] против 4,87 [4,14–5,9],  $p = 0,0001$ ), более высокий процент гипохолестеринемии (46 [79,31%] против 8 [12,31%],  $p = 0,0001$ ).

2. У пациентов с ВБП была выявлена отрицательная корреляционная связь высокой степени между уровнем общего холестерина и тяжёлой ВБП ( $p < 0,01$ ;  $-0,695$ ), отрицательная корреляционная связь средней степени между уровнем общего холестерина и ЦРБ, количеством койко-дней ( $p < 0,01$ ;  $-0,452$ ,  $p < 0,01$ ;  $-0,546$ , соответственно).

3. При проведении логистического регрессионного анализа было установлено, что уровень общего холестерина и уровень СОЭ наиболее точно прогнозируют развитие тяжёлого течения ВБП.

4. Вероятность развития тяжёлой ВБП может быть рассчитана по логистическому уравнению:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}};$$

где  $z = 8,878 + (-3,05) * (\text{общий холестерин ммоль/л}) + 0,072 * (\text{СОЭ мм/ч})$ .

5. Чувствительность и специфичность метода использования уровня общего холестерина для оценки тяжести ВБП сопоставима со шкалой CURB-65 (0,925 против 0,902,  $p = 0,4835$ ).

6. Уровень общего холестерина может быть использован для оценки степени тяжести ВБП.

### Литература

1. Сусеков, А. В. [и др.] Лескол и коронарный атеросклероз: по результатам трёх контролируемых исследований (LCAS, FLARE, LIPS) / Международный медицинский журнал. – 2002. – № 3. – С. 225–232.

2. Чиркин, А. А., Шварёнок В. В., Доценко Э. А. Диагностика, лечение и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. – Минск: ОДО «Триолета», 2003. – 400 с.

3. Dunham, C. M. [et al.]: Attenuated hypocholesterolemia following severe trauma signals risk for late ventilator-associated pneumonia, ventilator dependency, and death: a retrospective study of consecutive patients / Lipids Health Dis. – 2011. – Vol. 3. – P. 42.

4. Míguez, M. [et al.] Cholesterol as a Mediator of Alcohol-Induced Risks for Respiratory Disease Hospitalizations among People Living With HIV / J. AIDS Clin Res. – 2011. – Vol. 21.

5. Muldoon, M. F. [et al.]: Immune system differences in men with hypo- or hypercholesterolemia / Clin. Immunol. Immunopathol. – 1997. – P. 145–149.

Поступила 16.05.2016 г.