



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.1.037>



Литвинчук Д.В.¹, Данилов Д.Е.¹ ✉, Анисько Л.А.², Сильванович Е.А.¹, Карпов И.А.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Городская клиническая инфекционная больница, Минск, Беларусь

Холестерол как предиктор тяжести и исхода COVID-19 у госпитализированных пациентов

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Литвинчук Д.В.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Данилов Д.Е.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Анисько Л.А.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Сильванович Е.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка – Карпов И.А.

Подана: 04.03.2024

Принята: 18.03.2024

Контакты: d.danff@gmail.com

Резюме

Введение. В контексте широкого спектра возможных клинических форм COVID-19 установление факторов, ассоциированных с риском тяжелого течения, является важной задачей. Роль холестерина как прогностического маркера тяжести и исхода COVID-19 в настоящее время недостаточно изучена.

Цель. Изучить взаимосвязь содержания холестерина и исхода COVID-19 у госпитализированных пациентов.

Материалы и методы. Из 11 203 пациентов, впервые госпитализированных с диагнозом COVID-19 в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска в период с 2020 по 2023 г., отобрано 2572 пациента, у которых определялось содержание холестерина и было доступно описание тяжести COVID-19. Выполнена оценка содержания холестерина в зависимости от исходов заболевания и тяжести дыхательной недостаточности.

Результаты. Содержание холестерина у пациентов с летальным исходом COVID-19 составило 3,97 (3,27; 4,70), у выписанных пациентов – 4,45 (3,67; 5,24) ммоль/л ($p < 0,001$). Более низкое содержание общего холестерина было ассоциировано с летальным исходом COVID-19. Статистически значимые различия в содержании холестерина у пациентов с летальным исходом и без летального исхода наблюдались у лиц, госпитализированных в предполагаемые периоды распространения всех основных вариантов SARS-CoV-2, кроме варианта омикрон. У пациентов, госпитализированных вне периода распространения варианта омикрон, более низкое содержание холестерина было ассоциировано с проведением инвазивной искусственной вентиляции легких.

Заключение. Содержание общего холестерина может являться предиктором летального исхода и тяжести COVID-19 у госпитализированных пациентов.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, холестерол, биомаркеры

Dmitry V. Litvinchuk¹, Dzmitry E. Danilau¹ ✉, Luidmila A. Anisko², Katsiaryna A. Silvanovich¹, Igor A. Karpov¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Minsk City Clinical Infectious Hospital, Minsk, Belarus

Cholesterol as a Predictor Severity and Disease Outcome in Hospitalized Patients with COVID-19

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, editing, collection of material, processing, writing the text – Litvinchuk D.; concept and design of the study, editing, processing, writing the text – Danilau D.; concept and design of the study, collection of material, processing, writing the text – Anisko L.; concept and design of the study, collection of material, processing, writing the text – Silvanovich E.; concept and design of the study, editing, processing – Karpov I.

Submitted: 04.03.2024

Accepted: 18.03.2024

Contacts: d.danff@gmail.com

Abstract

Introduction. Considering the wide range of COVID-19 disease spectrum, the search for factors associated with severity and outcome has an important implication on patients' management. The role of cholesterol as a prognostic marker of outcome in patients with COVID-19 is currently not properly studied.

Purpose. To evaluate association between cholesterol and outcome in hospitalized patients with COVID-19.

Materials and methods. Study included 11 203 first-time hospitalized patients with COVID-19 in the Minsk City Clinical Hospital for Infectious Diseases in the period from 2020 to 2023. Among those, cholesterol level and clinical progression were available in 2572 patients. Cholesterol level was assessed in relation to COVID-19 outcomes and the severity of respiratory failure.

Results. Low level of total cholesterol was associated with lethal outcome in hospitalized patients with COVID-19: 3.97 (3.27; 4.70) mmol/l in patients with lethal outcome vs. 4.45 (3.67; 5.24) mmol/l in survived patients ($p < 0.001$). Observed differences in cholesterol depending on COVID-19 outcome were present during estimated spread of all major SARS-CoV-2 variants, except for the Omicron variant. Low cholesterol level was also observed in patients with invasive mechanical ventilation, but such differences were absent in the time period of Omicron predominance.

Conclusion. Total cholesterol level in hospitalized patients with COVID-19 may be used as a predictor of disease severity and outcome.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, cholesterol, biomarkers

■ ВВЕДЕНИЕ

Распространение COVID-19 оказало и продолжает оказывать существенную нагрузку на здравоохранение всех стран. На январь 2024 г. суммарное количество случаев COVID-19 превысило 774 миллиона, а количество летальных случаев – более 7 миллионов [1].

COVID-19 характеризуется широким спектром клинических проявлений: от бессимптомного течения до быстрого прогрессирования острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности [2]. Идентификация прогностических факторов, способных указать на пациентов с наибольшим риском неблагоприятного исхода COVID-19, является важной задачей.

Изменения липидного профиля, развивающиеся под действием воспаления, характерны для большинства инфекционных заболеваний. Снижение уровня холестерина различных фракций липопротеинов наблюдается при ВИЧ-инфекции, а также у пациентов с гепатитом В и циррозом печени [3, 4]. Холестерол участвует во многих клеточных процессах, в том числе регулирующих проникновение вируса в клетку хозяина. Пациенты с липид-ассоциированными патологиями могут быть более или менее подверженными риску инфицирования SARS-CoV-2 по сравнению со здоровыми людьми [5], однако механизмы модификации восприимчивости к SARS-CoV-2 и его вирулентности в зависимости от липидного профиля, в частности уровня холестерина, остаются недостаточно изученными. Существует предположение о том, что холестерол и сигнальный липид PIP_2 могут регулировать восприимчивость клеток человека к SARS-CoV-2 путем регулирования содержания рецепторов ACE2 на липидных кластерах, используемых коронавирусом для запуска процессов интернализации. Накопление холестерина клеточными мембранами, которое имеет место при хронических заболеваниях, приводит к перемещению ACE2 с PIP_2 на молекулы, участвующие в липид-ассоциированном эндоцитозе, что может способствовать проникновению вируса в клетку [6].

Большинство опубликованных в настоящее время исследований указывают на наличие связи между уровнем холестерина и тяжестью клинического течения COVID-19. В ряде исследований низкий уровень общего холестерина был ассоциирован с риском летального исхода [7–9], тем не менее, в других исследованиях [10] такие закономерности не наблюдались.

В настоящей публикации приводятся результаты оценки холестерина как прогностического фактора у госпитализированных пациентов с COVID-19.

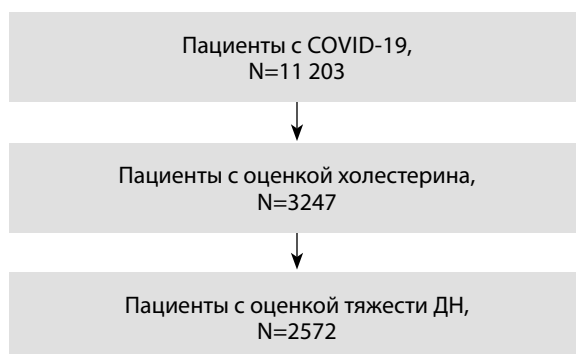
■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние содержания холестерина на тяжесть и исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты и дизайн исследования

В ретроспективное обсервационное исследование включены все пациенты ($N=11\ 203$), впервые госпитализированные с диагнозом COVID-19 в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска в период с февраля 2020 г. по июнь 2023 г. Среди них были отобраны 3247 пациентов, у которых в течение госпитализации минимум однократно определялся уровень холестерина. У 594 пациентов холестерол определялся несколько раз за время госпитализации, в таких случаях для дальнейшего анализа использовался результат только первого исследования. Среди пациентов с выполненным исследованием холестерина оценка степени тяжести COVID-19 на момент подготовки статьи была доступна у 2572 человек. Таким образом, итоговое количество пациентов, включенных в анализ, составило 2572 человека



Отбор пациентов для оценки холестерина как предиктора тяжести COVID-19
Patients' selection for evaluation of cholesterol as a prognostic factor of COVID-19

(см. рисунок). Период госпитализации пациентов, включенных в анализ, – с февраля 2020 г. по июль 2022 г. (у пациентов, госпитализированных с августа 2022 г. по июнь 2023 г., на момент подготовки статьи не была доступна оценка клинической тяжести).

Базовые характеристики пациентов

Мужчин в исследовании было 1146/2572 (44,6%), женщин – 1426/2572 (55,4%). Возраст пациентов составил 59 (49; 67) лет, в том числе 57 (45; 66) лет у мужчин и 61 (53; 69) год у женщин ($p < 0,001$). Продолжительность госпитализации составила 10 (7; 14) дней. Исследование уровня холестерина выполнялось на 2-й (2; 5) день госпитализации.

Определение холестерина

Определение холестерина (общего холестерина) в лаборатории УЗ «ГКИБ» проводили с использованием ферментативного метода на анализаторе ARCHITECT plus c8000, Abbott. Принцип метода основан на гидролизе эфирсвязанной фракции холестерина и окислении всего количества содержащегося в исследуемой биологической жидкости свободного холестерина под влиянием холестеролоксидазы. Реакция сопровождается выделением перекиси водорода, которая под действием пероксидазы вызывает превращение аминоантипирина и фенола в окрашенное соединение, которое в дальнейшем измеряется с использованием спектрофотометрии.

Оценка тяжести дыхательной недостаточности

Для оценки тяжести состояния и его динамики в процессе госпитализации использовалась модифицированная шкала клинической прогрессии COVID-19 Всемирной организации здравоохранения [11]. На основании анализа медицинских записей в историях болезни каждому дню госпитализации присваивался порядковый код, отражающий степень тяжести COVID-19: «3» – респираторная поддержка увлажненным O₂ не требуется; «4» – требуется респираторная поддержка увлажненным O₂ через назальные кислородные канюли или кислородную маску для поддержания SpO₂ >94%; «5» – проводится неинвазивная искусственная вентиляция легких (НИВЛ) или респираторная поддержка увлажненным O₂ через лицевую маску с

резервуаром потоком более 30 л/мин; «6» – проводится искусственная вентиляция легких (ИВЛ); «7» – проводится ИВЛ и вазопрессорная поддержка; «8» – летальный исход; «1» – пациент выписан (или переведен) из стационара. Код «2» (амбулаторный пациент с респираторными симптомами без функциональных ограничений) из оригинальной шкалы Всемирной организации здравоохранения в данном исследовании не использовался ввиду включения только госпитализированных пациентов. У большинства пациентов с проведением ИВЛ, включенных в данное исследование, в процессе госпитализации требовалась вазопрессорная поддержка, поэтому коды тяжести «проводится ИВЛ» и «проводится ИВЛ и вазопрессорная поддержка» были объединены.

Респираторная поддержка требовалась у 1104/2572 (42,9%) пациентов, в том числе у 942/2572 (36,6%) максимальным уровнем респираторной поддержки был увлажненный O₂ через лицевую кислородную маску (или назальные канюли), у 60/2572 (2,3%) – НИВЛ, у 102/2572 (4,0%) – ИВЛ.

Варианты SARS-CoV-2

С учетом протяженности исследования во времени, в качестве отдельного признака учитывался преобладающий в Республике Беларусь на момент госпитализации пациента вариант SARS-CoV-2: 486/2572 (18,9%) – «дикий» штамм SARS-CoV-2 (февраль 2020 г. – август 2020 г.), 603/2572 (23,4%) – вариант альфа или бета (сентябрь 2020 г. – февраль 2021 г.), 524/2572 (20,4%) – вариант дельта (март 2021 г. – август 2021 г.), 959/2572 (37,3%) пациентов – вариант омикрон (сентябрь 2021 г. и далее). Следует учитывать, что ввиду невозможности установить происхождение вариантов SARS-CoV-2 генетическими методами у пациентов, включенных в данное исследование, принадлежность к определенному варианту в пограничные месяцы между различными волнами подъема заболеваемости может быть субъективна (в особенности между вариантами дельта и омикрон).

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен в R 4.2.1 с пакетами dplyr, tidyr, gtsummary, ggflowchart. Количественные признаки представлены в виде медиан и межквартильного диапазона, категориальные – в виде частот и процентов в группах. Сравнение количественных признаков выполнялось с использованием критерия Уилкоксона, категориальных – критерия хи-квадрат. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана содержания холестерина у пациентов, включенных в исследование, составила 4,43 (3,65; 5,22) ммоль/л, в том числе 4,20 (3,47; 4,95) ммоль/л у мужчин и 4,63 (3,79; 5,43) ммоль/л у женщин ($p < 0,001$). С учетом статистических различий в содержании холестерина и описанных ранее различий в частоте летального исхода в зависимости от пола в дальнейший анализ связи холестерина с исходом госпитализации следует включать подгруппы по возрасту.

Содержание холестерина у пациентов с летальным исходом COVID-19 составило 3,97 (3,27; 4,70), у выписанных пациентов – 4,45 (3,67; 5,24) ммоль/л ($p < 0,001$). Выявлены статистически значимые различия в содержании холестерина у

госпитализированных пациентов с COVID-19: более низкое содержание холестерина было ассоциировано с летальным исходом. Результаты анализа содержания холестерина в зависимости от исхода в подгруппах по полу представлены в табл. 1.

Как следует из данных, представленных в табл. 1, статистически значимые различия в исходах госпитализации в зависимости от содержания холестерина наблюдались только в подгруппе пациентов мужского пола.

В табл. 2 представлены результаты анализа содержания холестерина в зависимости от исхода в подгруппах по преобладающему варианту SARS-CoV-2 на момент госпитализации пациентов.

Как следует из данных, представленных в табл. 2, статистически значимые различия в содержании холестерина в зависимости от исхода госпитализации наблюдались при всех вариантах SARS-CoV-2, кроме варианта омикрон. С учетом выявленных различий, из дальнейшего анализа исключены пациенты, госпитализированные в период вероятного преобладания варианта омикрон.

При анализе содержания холестерина в зависимости от исхода госпитализации в подгруппах по полу без учета госпитализаций в период вероятного преобладания варианта омикрон были выявлены статистически значимые различия как в подгруппе пациентов женского, так и в подгруппе мужского пола (табл. 3).

Таким образом, при исключении из анализа случаев госпитализации пациентов в период преобладания варианта омикрон в подгруппе пациентов женского пола возникает ранее не наблюдавшаяся ассоциация содержания холестерина и исхода COVID-19.

В выборке пациентов, госпитализированных вне периода предполагаемого преобладания варианта омикрон, выявлены статистически значимые различия в содержании холестерина в зависимости от необходимости проведения любой

Таблица 1
Содержание холестерина в зависимости от исхода в подгруппах по полу
Table 1
Differences in cholesterol in patients with different hospitalization outcomes stratified by sex

Показатель	Женщины			Мужчины		
	Выписан	Умер	p	Выписан	Умер	p
Холестерол, ммоль/л	4,64 (3,80; 5,44)	4,39 (3,69; 4,82)	0,094	4,24 (3,51; 4,99)	3,64 (3,11; 4,46)	<0,001

Таблица 2
Содержание холестерина в зависимости от исхода в подгруппах по преобладающему варианту SARS-CoV-2 на момент госпитализации пациентов
Table 2
Differences in cholesterol in patients with different hospitalization outcomes stratified by predominant SARS-CoV-2 variant

Показатель	Вариант SARS-CoV-2	Исход госпитализации		p
		Выписан	Умер	
Холестерол, ммоль/л	Дикий	4,51 (3,87; 5,35)	3,62 (2,86; 4,00)	0,003
	Альфа/бета	4,57 (3,78; 5,39)	3,95 (3,46; 4,61)	0,004
	Дельта	4,49 (3,64; 5,22)	4,12 (3,17; 4,76)	0,021
	Омикрон	4,33 (3,51; 5,10)	4,28 (3,52; 4,88)	0,5



Таблица 3
Содержание холестерина в зависимости от исхода в подгруппах по полу (без включения варианта омикрон)
Table 3
Differences in cholesterol in patients with different hospitalization outcomes stratified by sex (Omicron variant is excluded)

Показатель	Женщины			Мужчины		
	Выписан	Умер	р	Выписан	Умер	р
Холестерол, ммоль/л	4,75 (3,95; 5,54)	4,36 (3,71; 4,75)	0,014	4,28 (3,61; 5,05)	3,58 (3,09; 4,40)	<0,001

Таблица 4
Содержание холестерина в зависимости от максимальной достигнутой респираторной поддержки у пациентов, госпитализированных вне периода преобладания варианта омикрон
Table 4
Cholesterol in patients with different level of respiratory support (Omicron variant excluded)

Максимальная достигнутая респираторная поддержка в течение госпитализации	Содержание холестерина		р
O ₂ через лицевую кислородную маску или назальные канюли	Да	4,50 (3,62; 5,26)	0,062
	Нет	4,56 (3,86; 5,34)	
НИВЛ	Да	4,35 (3,87; 5,00)	0,3
	Нет	4,56 (3,86; 5,34)	
ИВЛ	Да	3,83 (3,26; 4,46)	<0,001
	Нет	4,56 (3,86; 5,34)	

респираторной поддержки во время госпитализации: 4,39 (3,58; 5,23) ммоль/л у пациентов с респираторной поддержкой и 4,56 (3,86; 5,34) ммоль/л у пациентов без респираторной поддержки, $p=0,002$.

В табл. 4 представлены результаты анализа содержания холестерина в зависимости от максимальной достигнутой респираторной поддержки (как индикатора тяжести дыхательной недостаточности) у пациентов, госпитализированных вне периода преобладания варианта омикрон.

Как следует из табл. 4, в выборке пациентов, госпитализированных вне периода предполагаемого преобладания варианта омикрон, статистически значимые различия в содержании холестерина наблюдались только в зависимости от того, проводилась ли инвазивная ИВЛ. Причем статистически значимые различия наблюдались вне зависимости от пола: у пациентов женского пола – 4,26 (3,64; 4,61) ммоль/л против 4,79 (4,08; 5,48) ммоль/л на ИВЛ и без ИВЛ соответственно ($p=0,002$), у мужчин – 3,62 (3,18; 4,42) ммоль/л против 4,26 (3,65; 5,06) ммоль/л ($p=0,001$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на неоднозначность имеющихся сведений в публикациях в отношении прогностической роли холестерина у пациентов с COVID-19, по результатам данного исследования было показано, что более низкое содержание холестерина может быть ассоциировано с летальным исходом у госпитализированных пациентов. Вероятно, различные сведения о прогностической ценности холестерина в литературе могут быть связаны с различным временем проведения исследований. Так, в настоящее исследование включены все временные периоды распространения основных

вариантов SARS-CoV-2. В исследовании показано, что содержание холестерина было ассоциировано с исходом госпитализации в периоды распространения «дикого» штамма, вариантов альфа/бета, дельта, но не омикрон. Ассоциация низкого уровня холестерина и необходимости проведения инвазивной искусственной вентиляции легких (вне зависимости от пола) наблюдалась в субпопуляции пациентов, госпитализированных в периоды предполагаемого преобладания всех основных вариантов SARS-CoV-2, кроме варианта омикрон.

Вместе с тем данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, анализ проводился только с учетом содержания общего холестерина, а не его фракций. Во-вторых, разделение на периоды преобладания различных вариантов SARS-CoV-2 основывалось на динамике госпитализации и имеющихся косвенных эпидемиологических данных для региона в целом, которые могут быть экстраполированы на Республику Беларусь только условно. Более того, динамика госпитализации может отражать не только динамику заболеваемости в популяции при появлении нового более контагиозного варианта, но и изменение вирулентности новых вариантов либо сочетание двух данных свойств (как это наблюдалось для варианта дельта). В-третьих, данное исследование не учитывало возможное влияние сопутствующих заболеваний, которые могут влиять как на уровень холестерина, так и на исход госпитализации. И наконец, в исследовании не изучалось взаимовлияние используемых методов лечения, направленных как на вирусную репликацию и патогенетические звенья COVID-19, так и на обмен холестерина (в частности, статинов, которые обладают дополнительным противовоспалительным действием [12]).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль вышеприведенных факторов в оценке прогностической значимости холестерина у госпитализированных пациентов с COVID-19 будет являться направлением будущих исследований.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. COVID-19 epidemiological update – 19 January 2024. WHO. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update—19-january-2024>. (accessed 01.03.2024).
2. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov> (accessed 01.03.2024).
3. Baker J., Ayenew W., Quick H. High-Density Lipoprotein Particles and Markers of Inflammation and Thrombotic Activity in Patients with Untreated HIV Infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 2010;201(Issue 2):285–292. Available at: <https://doi.org/10.1086/649560>
4. Cao W.J., Wang T.T., Gao Y.F. Serum Lipid Metabolic Derangement is Associated with Disease Progression During Chronic HBV Infection. *Clin Lab*. 2019;65(12):10.7754/Clin.Lab.2019.190525. doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190525
5. Kočar E., Režen T., Rozman D. Cholesterol, lipoproteins, and COVID-19: Basic concepts and clinical applications. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2021;1866(2):158849. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158849
6. Wang H., Yuan Z., Pavel M.A. The role of high cholesterol in SARS-CoV-2 infectivity. *J Biol Chem*. 2023;299(6):104763. doi: 10.1016/j.jbc.2023.104763
7. Barman H.A., Pala A.S., Dogan O. Prognostic significance of temporal changes of lipid profile in COVID-19 patients. *Obes Med*. 2021;28:100373. doi: 10.1016/j.obmed.2021.100373
8. Choi G.J., Kim H.M., Kang H. The Potential Role of Dyslipidemia in COVID-19 Severity: an Umbrella Review of Systematic Reviews. *J Lipid Atheroscler*. 2020;9(3):435–448. Available at: <https://doi.org/10.12997/jla.2020.9.3.435>
9. Ouyang S.M., Zhu H.Q., Xie Y.N. Temporal changes in laboratory markers of survivors and non-survivors of adult inpatients with COVID-19. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):952. doi: 10.1186/s12879-020-05678-0
10. Makhoul E., Aklinski J.L., Miller J. A Review of COVID-19 in Relation to Metabolic Syndrome: Obesity, Hypertension, Diabetes, and Dyslipidemia. *Cureus*. 2022;14(7):e27438. doi: 10.7759/cureus.27438
11. Marshall J.C., Srinivas M., Diaz J. A Minimal Common Outcome Measure Set for COVID-19 Clinical Research. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(8):e192–97. Available at: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30483-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30483-7)
12. Jain M., Ridker P. Anti-Inflammatory Effects of Statins: Clinical Evidence and Basic Mechanisms. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4:977–987. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrd1901>