



Захарова А.Г. , Доценко Э.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Холестерин как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелым течением бактериальной инфекции

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Э.А. Доценко; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – А.Г. Захарова.

Подана: 30.11.2022

Принята: 12.12.2022

Контакты: anzayan@mail.ru

Резюме

Тяжелые бактериальные инфекции (пневмонии тяжелого течения, инфекционный эндокардит, сепсис) являются одними из наиболее распространенных причин госпитализации пациентов. Оценка прогноза течения и исходов тяжелых бактериальных инфекций является ключом к повышению выживаемости пациентов. Цель данного исследования – изучить липидный профиль и выявить предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелым течением бактериальной инфекции. В исследование включено 45 пациентов с тяжелым течением бактериальной инфекции (внегоспитальная пневмония тяжелого течения, сепсис с различной локализацией первичного очага, гнойно-септические осложнения сахарного диабета). В группу сравнения включены пациенты ($n=21$) без признаков гнойно-воспалительного процесса. У пациентов исследован липидный профиль, общелабораторные данные. Полученные данные статистически обработаны. В результате исследования выявлено, что у пациентов с тяжелыми бактериальными инфекциями развиваются метаболические нарушения, проявляющиеся гипохолестеринемией и гиполипопротеинемией. Высокую диагностическую ценность имеют показатели общего холестерина (ОХ) и липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Выделены возможные метаболические предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелым течением бактериальной инфекции: снижение уровня ОХ менее 2,0 ммоль/л в сочетании со снижением уровня ХС-ЛПВП менее 0,5 ммоль/л. Полученные результаты могут быть использованы в практике для ранней диагностики неблагоприятного исхода и, соответственно, назначения своевременной и адекватной интенсивной терапии.

Ключевые слова: бактериальная инфекция, холестерин, липопротеины, исход

Zakharova A.✉, Dotsenko E.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Cholesterol as a Predictor of Adverse Outcome in Patients with Severe Bacterial Infection

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research conception and design, editing – Dotsenko E.; research conception and design, material collection, processing, text writing – Zakharova A.

Submitted: 30.11.2022

Accepted: 12.12.2022

Contacts: anzayan@mail.ru

Abstract

Severe bacterial infections: severe pneumonia, infective endocarditis, sepsis are among the most common reasons for hospitalization of patients. Evaluation of the prognosis and outcomes of severe bacterial infections is the key to improving patient survival. The purpose of this study was to study the lipid profile and identify predictors of adverse outcome in patients with severe bacterial infection. The study included 45 patients with a severe bacterial infections (community-acquired pneumonia, sepsis with different localization of the primary focus, septic complications of diabetes mellitus etc). The control group included patients (n=21) without signs of a bacterial inflammatory process. The lipid profile and general laboratory data were studied in patients. The obtained data were statistically processed. It was revealed that patients with severe bacterial infections develop metabolic disorders manifested by hypocholesterolemia and hypolipoproteinemia. Total cholesterol (TC) level and high-density lipoproteins (HDL-C) level have high diagnostic value. Possible metabolic predictors of an adverse outcome in patients with a severe bacterial infection were identified: a decrease in the TC level of less than 2.0 mmol/l, combined with a decrease in the level of HDL-C less than 0.5 mmol/l. The results can be used in practice for early diagnosis of adverse outcome and, accordingly, the appointment of timely and adequate intensive care.

Keywords: bacterial infection, cholesterol, lipoproteins, outcome

■ ВВЕДЕНИЕ

Тяжелые бактериальные инфекции (пневмонии тяжелого течения, инфекционный эндокардит, сепсис) являются одними из наиболее распространенных причин госпитализации пациентов. Данные заболевания проявляются тяжелым интоксикационным синдромом, гемодинамическими нарушениями, выраженной дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, характеризуются неблагоприятным прогнозом и требуют проведения интенсивной терапии [1]. Несмотря на достигнутые успехи в части их ранней диагностики и лечения, остается достаточно высокий уровень неблагоприятных исходов. Именно поэтому оценка прогноза течения и исходов тяжелых бактериальных инфекций является ключом к повышению выживаемости пациентов данной группы, т. к. может быть использована для назначения своевременной и адекватной интенсивной терапии. В данной статье рассматривается

возможность использования показателей липидограммы (уровня общего холестерина и липопротеинов сыворотки крови) как дополнительных альтернативных предикторов тяжелого течения и неблагоприятного исхода при бактериальных инфекциях. Почему показатели метаболического обмена представляют интерес при данной патологии?

Холестерин является не только основным компонентом клеточных мембран, но и определяет их функции [2]. Он входит в состав специальных участков клеточной мембраны – липидных рафтов – это сложноорганизованная и плотноупакованная структура, обогащенная липидами, с включением функциональных белков и олигосахаридов, это функционально очень активные участки мембраны, которые играют важную роль в рецепторной передаче, межклеточных взаимодействиях, проникновении чужеродных агентов внутрь клетки [2]. При нехватке холестерина происходит дезинтеграция липидного рафта и тем самым нарушаются межклеточные взаимодействия, в том числе иммунологические синоптические связи между Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками [3]. Это внутриклеточный холестерин, который может быть синтезирован *de novo* из ацетил-СоА, однако многие ткани предпочитают использовать холестерин плазменных липопротеинов, т. к. процесс синтеза *de novo* является достаточно сложным и энергоемким процессом [4]. В плазме крови треть холестерина находится в свободном состоянии, а две трети – в форме эфиров высших жирных кислот (в составе хиломикронов, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПП). Внутрисосудистые липопротеины являются не только транспортными белками, но и источником холестерина для клеток [4]. Процесс синтеза и метаболизм холестерина в организме – многокомпонентный ферментативный процесс, стабильность которого зависит от состояния макроорганизма. Также холестерин является субстратом для синтеза активных метаболитов – оксистерола, стероидных гормонов, желчных кислот, обладающих метаболическими и иммуномодулирующими свойствами [4].

Нарушения липидного обмена, в частности гипохолестеринемия, встречаются достаточно часто при различных иммунодефицитных состояниях, инфекционных заболеваниях [5]. Дислипидемия и ее взаимосвязь с различными патологическими состояниями широко обсуждается в научной литературе. При тяжелой внебольничной пневмонии изменение уровня общего холестерина, и особенно снижение ХС-ЛПВП, может свидетельствовать о неблагоприятном исходе заболевания, тем самым являясь критерием оценки тяжести состояния критических пациентов [6, 7]. При сепсисе также наблюдается снижение уровня холестерина и липопротеинов в плазме, а их уровень в группе с летальным исходом был значительно ниже, чем в группе выживших [8].

Патогенез таких метаболических изменений достаточно сложный и многофакторный. При бактериальных инфекциях липопротеины способны связывать и нейтрализовать грамположительные и грамотрицательные компоненты бактериальной мембраны, такие как липополисахариды и липотеichoевая кислота (эндотоксины бактерий), и ослаблять липополисахарид-индуцированную воспалительную реакцию [9, 10]. Кроме того, они участвуют в иммунном ответе организма за счет наличия аполипопротеинов (ароМ) и способности к индукции синтеза пентраксина 3, которые являются важными медиаторами воспалительных реакций [11]. Одним из механизмов нарушения метаболического обмена при инфекциях рассматривается также активация под действием провоспалительных цитокинов SREBP-2 (sterol regulatory

element binding protein-2) – белок, обеспечивающий синтез ферментов, участвующих в метаболизме холестерина (его биосинтезе, внутриклеточном перемещении, импорте в липопротеины) [12].

В связи с вышеизложенным представляет интерес исследование изменений липидного обмена при различной патологии, инфекционных заболеваниях и возможность использования показателей метаболического обмена как прогностических маркеров течения заболевания.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить липидный профиль и выявить предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелым течением бактериальной инфекции (пневмония тяжелого течения, инфекционный эндокардит, сепсис и др.).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 45 пациентов в возрасте 18–70 лет (медиана возраста – 49 лет) с тяжелым течением бактериальной инфекции (внегоспитальная пневмония тяжелого течения, сепсис с различной локализацией первичного очага, гнойно-септические осложнения сахарного диабета). В группу сравнения включены пациенты (n=21) без признаков гнойно-воспалительного процесса, сопоставимые по полу и возрасту, индексу массы тела (ИМТ). В основной группе преобладали мужчины (соотношение мужчин/женщин – 75,6% (34) / 24,4% (11) соответственно). Средний ИМТ составил 27,0 (25,0; 29,0) кг/м², что соответствует избыточной массе тела. Средний возраст в группе сравнения составил 53,2 (24,1; 62,4) года, соотношение мужчин/женщин – 52,4% (11) / 47,6% (10) соответственно, со средним ИМТ 29,2 (25,1; 31,0) кг/м². Пациенты отобраны согласно критериям включения/исключения. Исключены пациенты с декомпенсированной сопутствующей патологией (сердечно-сосудистой, почечной, печеночной, эндокринной), злокачественными новообразованиями и заболеваниями крови, пациенты, принимающие статины, иммуносупрессивную терапию, ВИЧ-инфицированные, беременные и кормящие женщины – состояния, которые могут вторично влиять на состояние иммунной системы и метаболический обмен. Липидный профиль включал определение уровня общего холестерина (ОХ), липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), триглицеридов (ТГ), коэффициента атерогенности (КА). Всем пациентам выполнены также общеклинические исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, гемостазиограмма), определен уровень прокальцитонина. Забор крови для исследований – не позднее 3 суток от момента поступления на стационарное лечение. Дополнительные обследования и лечение пациенты получали в соответствии с клиническими протоколами. Для оценки степени тяжести пневмонии использовалась шкала CURB-65, шкалы обследования при органной недостаточности, связанный с сепсисом, SOFA.

Статистическая обработка проводилась при помощи пакетов прикладных программ Statistica 10, SPSS 20.0. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовался тест Колмогорова – Смирнова. Для сравнения двух групп из совокупностей с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента. При анализе данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовались непараметрические статистические методы. Средние

значения количественных признаков при нормальном распределении представлялись в виде $M \pm m$ (M – среднее выборочное, m – стандартное отклонение). Для величин с отличным от нормального распределением указывались медиана (Me) и межквартильный диапазон. Для сравнения двух независимых выборок применяли U-критерий Манна – Уитни. Критическое значение уровня значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 5% ($p < 0,05$). Для выявления возможных прогностических показателей развития патологического процесса использовали ROC-анализ. Диагностическую значимость показателей оценивали с использованием параметра AUC (area under curve) – площадь под кривой (0,9–1,0 – отличная; 0,8–0,9 – очень хорошая; 0,7–0,8 – хорошая, 0,6–0,7 – средняя, 0,6 и меньше – неудовлетворительная). Для определения предикторов неблагоприятного исхода при тяжелой бактериальной инфекции пациенты основной группы разделены на 2 группы согласно исходу заболевания (выздоровление / летальный исход). С использованием четырехпольных таблиц определены диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) и прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦО) в отношении развития летального исхода при определенном пороговом уровне показателей липидограммы.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании липидограммы у пациентов с тяжелыми бактериальными инфекциями выявлена тенденция к гипохолестеринемии (уровень ОХ составил 2,83 (2,3–3,3) ммоль/л) со снижением основных фракций липопротеинов – ХС-ЛПНП до 1,53 (0,97–2,04) ммоль/л, ХС-ЛПВП до 0,54 (0,37–0,8) ммоль/л, по сравнению с группой контроля, где данные показатели составили 4,04 (3,15–4,66) ммоль/л, 2,47 (1,89–2,75) ммоль/л, 0,7 (0,6–0,875) ммоль/л соответственно ($p < 0,05$) (табл. 1). Выявленные тенденции подтверждают результаты имеющихся исследований и указывают на развитие дислипидемии при инфекционных заболеваниях.

Проанализированы также основные общелабораторные данные и маркеры воспалительного процесса в группе с тяжелыми бактериальными инфекциями (уровень эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, СОЭ, СРБ, фибриногена, прокальцитонина) (табл. 2).

Как видно из табл. 2, у пациентов с тяжелыми бактериальными инфекциями имеет место тенденция к развитию анемии, лейкоцитоза, повышению уровня СРБ, СОЭ.

Таблица 1
Показатели липидного профиля у пациентов с бактериальными инфекциями тяжелого течения
Table 1
Lipid profile in patients with severe bacterial infections

Показатель, Me 25–75%	Основная группа	Группа сравнения	P
Общий холестерин, ммоль/л	2,83 (2,3–3,3)	4,04 (3,15–4,66)	<0,05
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,53 (0,97–2,04)	2,47 (1,89–2,75)	<0,05
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,54 (0,37–0,8)	0,7 (0,6–0,875)	<0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,47 (1,2–1,90)	1,69 (1,5–2,6)	<0,05

Таблица 2

Общелабораторные данные и маркеры воспалительного процесса в группе пациентов с тяжелыми бактериальными инфекциями

Table 2

Laboratory data and markers of the inflammatory process in the group with severe bacterial infections

Показатель, Me 25–75%	Основная группа	Группа сравнения
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,65 (3,2–4,1)	4,94 (4,55–5,21)
Гемоглобин, г/л	106 (93–130)	146 (139–155)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	203,9 (159–359)	241 (210–283)
СОЭ, мм/час	52,9 (43,5–60)	15 (10–19)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	11,4 (8,55–16,55)	6,74 (5,96–8,3)
СРБ, мг/л	104 (55,4–217)	1,7 (0,9–3,2)

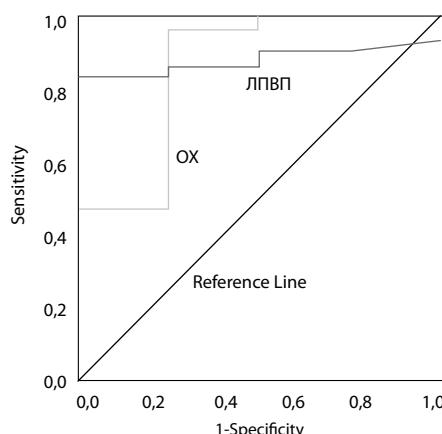
Примечание: * $P < 0,05$.

Медиана уровня фибриногена и показателя бактериальной этиологии воспаления – прокальцитонина в основной группе составила 6,2 (5,5–7,2) г/л и 4,23 (0,94–14,96) мг/мл соответственно. Выявленные изменения закономерны, характеризуют наличие, активность, предположительно этиологию инфекционного процесса.

При проведении ROC-анализа AUC уровня ОХ и ХС-ЛПВП у пациентов с тяжелыми бактериальными инфекциями составила 0,858 (95% ДИ 0,63–1,0) и 0,879 (95% ДИ 0,77–0,99) соответственно, что указывает на высокое диагностическое значение данных показателей при тяжелых бактериальных инфекциях и возможность их использования как предикторов неблагоприятного исхода заболевания (см. рисунок).

При проведении ROC-анализа возраст пациента, уровень лейкоцитов, нейтрофилов, СРБ, СОЭ, прокальцитонина, фибриногена не позволили с доказанной точностью предсказать риск неблагоприятного исхода: AUC менее 0,6.

Пациенты основной группы ($n=45$) разделены на 2 группы согласно исходу заболевания (выздоровление / летальный исход). В табл. 3 представлены диагностически значимые показатели (ОХ и ХС-ЛПВП) липидограммы у выживших и умерших



Результаты ROC-анализа показателей липидограммы у пациентов с тяжелым течением бактериальных инфекций

Results of ROC-analysis of lipidogram parameters in patients with severe bacterial infections

Таблица 3**Показатели ОХ и ХС-ЛПВП у выживших и умерших пациентов с бактериальными инфекциями тяжелого течения****Table 3****TC and HDL-C levels in surviving and died patients with severe bacterial infections**

Показатель, Me 25–75%	Выжившие, n=35	Умершие, n=10	P
Общий холестерин, ммоль/л	2,96 (2,54–3,54)	2,05 (1,29–2,83)	<0,05
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,58 (0,41–0,81)	0,52 (0,21–0,74)	<0,05

пациентов основной группы. Как видно, в критическом состоянии гипохолестеринемия нарастает, что связано с прогрессированием дисметаболических процессов в организме, приводящих как к нарушению синтеза, так и повышению распада холестерина и липопротеинов.

Медианы показателей ОХ и ХС-ЛПВП у пациентов с неблагоприятным исходом (2 и 0,5 ммоль/л соответственно) взяты в качестве пороговых значений и определены ДЧ, ДС, ППР, ПОР. Для общего холестерина ДЧ теста составила 0,94; ДС – 0,6; ПР – 0,89; ПОР – 0,15. Для ХС-ЛПВП ДЧ – 0,71; ДС – 0,9; ППР – 0,96; ПОР – 0,26. Учитывая достаточно высокую диагностическую чувствительность и специфичность теста, пороговые значения ОХ менее 2 ммоль/л и ХС-ЛПВП менее 0,5 ммоль/л могут быть использованы в качестве предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелым течением бактериальной инфекции.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с тяжелыми бактериальными инфекциями (пневмонии тяжелого течения, инфекционный эндокардит, сепсис и др.) развиваются метаболические нарушения, проявляющиеся гипохолестеринемией и гиполипопротеинемией. Представляет интерес возможность использования показателей липидного профиля (уровня ОХ, ХС-ЛПВП) в качестве предикторов неблагоприятного исхода в данной группе заболеваний. Выявленные тенденции могут стать ключом к ранней диагностике неблагоприятного исхода и, соответственно, своевременному началу интенсивной терапии с целью увеличения выживаемости при бактериальных инфекциях.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fleischmann-Struzek C. et al. Challenges in assessing the burden of sepsis and understanding the inequalities of sepsis outcomes between National Health Systems: secular trends in sepsis and infection incidence and mortality in Germany. *Intensive Care Med.*, 2018;44(11):1826–1835.
2. Gennis R. *Biomembranes: molecular structure and functions*. M.: Mir, 1997, 624 p. (in Russian)
3. Weiss G., Schaike U.E. Macrophage defence mechanisms against intracellular bacteria. *Immunol. Rev.*, 2015;264(1):182–203.
4. Murray R. et al. *Human Biochemistry*. M.: Mir, 1993, 2 v. (in Russian)
5. Alvarez C., Ramos A. Lipids, lipoproteins and apoproteins in serum during infection. *Clin. Chem.*, 1986;32(1):142–145.
6. Fessler M.B. The Intracellular Cholesterol Landscape: Dynamic Integrator of the Immune Response. *Trends Immunol.*, 2016;37(12):819–830.
7. Seok Hoon Ko et al. Serum cholesterol as a predictor of mortality among the elderly patients with pneumonia in the emergency department. *American Journal of Emergency Medicine*, 2021;45:404–409.
8. Bai J. et al. Changes in plasma cholesterol level and risk factors of death in patients with sepsis. *Chinese critical care medicine*, 2016;28(2):164–8.
9. Parker T.S. et al. Reconstituted HDL neutralizes gram-negative bacterial lipopolysaccharides in human whole blood. *Infect. and Immun.*, 1995;63(1):253–258.
10. Colangioli A. Serum lipid profile and survival in patients with sepsis. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2017;27(1).
11. Norata G.D. et al. Long pentraxin 3, a key component of innate immunity, is modulated by HDL in endothelial cells. *Arterioscler.thromb. and vasc. Biol.*, 2008;28(5):925–931.
12. Blair B. Madison SrebP2: A master regulator of sterol and fatty acid synthesis. *J Lipid Res.*, 2016;57(3):333–335.