



Голюченко О.А.¹✉, Иванова Т.А.², Жильцов И.В.¹, Скребло Е.И.¹

¹ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

² Шумилинская центральная районная больница, Шумилино, Беларусь

Показатели липидного спектра сыворотки крови пациентов с COVID-19 как вероятные биомаркеры неблагоприятного исхода развития заболевания

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Голюченко О.А. – концепция и дизайн исследования, анализ результатов, статистическая обработка данных, интерпретация результатов, написание текста; Иванова Т.А. – сбор и обработка данных, анализ результатов; Жильцов И.В. – анализ результатов, написание и редактирование текста; Скребло Е.И. – сбор и обработка данных, редактирование текста.

Подана: 14.12.2023

Принята: 08.04.2024

Контакты: goluchenkoolga@gmail.com

Резюме

Введение. В настоящее время продолжают исследования, направленные на поиск лабораторных биомаркеров, способных помочь в оценке прогрессирования COVID-19 и тяжести состояния пациентов. Имеющаяся взаимосвязь функционирования иммунной, эндокринной и липидтранспортной систем позволяет предположить роль оценки изменения параметров липидного метаболизма в прогнозировании исходов заболевания.

Цель. Анализ показателей липидного обмена во взаимосвязи с тяжестью заболевания и изменением других лабораторных показателей для определения возможных дополнительных факторов прогноза неблагоприятного течения COVID-19.

Материалы и методы. Проводился ретроспективный анализ медицинской документации 100 пациентов с COVID-19, имевших различные исходы заболевания, с изучением биохимических показателей (С-реактивный белок, ферритин, активность лактатдегидрогеназы, липидный профиль), результатов качественной ПЦР для выявления вирусной РНК, иммунохроматографического определения антител классов IgM и IgG к вирусу SARS-CoV-2.

Результаты. В результате анализа полученных данных установлены изменения показателей липидного метаболизма (снижение уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности с тенденцией к повышению уровня холестерина липопротеинов очень низкой плотности и триглицеридов) во взаимосвязи с повышением уровня лактатдегидрогеназы у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания.

Заключение. Снижение уровней общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности в сочетании с повышением уровня лактатдегидрогеназы можно рассматривать как фактор неблагоприятного прогноза у пациентов с COVID-19. С учетом влияния глюкокортикоидных гормонов, применяющихся в лечении пневмонии, ассоциированной с COVID-19, на уровни ряда белков острой фазы



воспаления необходимо изучить возможность использования результатов оценки динамики показателей липидного профиля сыворотки крови у пациентов с пневмониями для прогнозирования ухудшения состояния пациента и исхода заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, показатели липидного обмена, воспаление, исход заболевания, биомаркеры

Volha A. Haliuchenka¹✉, Tatsyana A. Ivanova², Ivan V. Zhyltsou¹, Alena I. Screblo¹

¹ Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

² Shumilino Central District Hospital, Shumilino, Belarus

Blood Serum Lipid Spectrum Parameters in COVID-19 Patients as Probable Biomarkers for Unfavorable Disease Outcome

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Volha A. Haliuchenka – research concept and design, results analyzing, statistical data processing, results interpreting, text writing; Tatsyana A. Ivanova – data collecting and processing, results analyzing; Ivan V. Zhyltsou – results analyzing, text writing and editing; Alena I. Screblo – data collecting and processing, text editing.

Submitted: 14.12.2023

Accepted: 08.04.2024

Contacts: goluchenkoolga@gmail.com

Abstract

Introduction. Currently, studies aimed at searching for laboratory biomarkers to help in assessing COVID-19 progression and the severities of the patients' condition are ongoing. The existing relationship between the immune, endocrine, and lipid transport systems functioning suggests the role of assessing lipid metabolism parameter changes in predicting disease outcomes.

Purpose. To analyze lipid metabolism parameters in correlation with disease severity and changes in other laboratory parameters to determine probable additional prognostic factors for COVID-19 unfavorable course.

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of medical records of 100 patients with COVID-19 with different disease outcomes, including biochemical findings (C-reactive protein, ferritin, lactate dehydrogenase activity, and lipid profile), qualitative PCR for viral RNA detection results, and immunochromatographic tests for IgM and IgG antibodies against SARS-CoV-2 virus detection results.

Results. As a result of analysis of the data obtained, changes in lipid metabolism parameters (decrease in the level of total cholesterol and low- and high-density lipoprotein cholesterol with a tendency to increase in very low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides) in correlation with increased level of lactate dehydrogenase in patients with unfavorable outcomes of the disease were established.

Conclusion. Decrease in total cholesterol and high- and low-density lipoprotein cholesterol levels in combination with an increase in lactate dehydrogenase levels can be considered as an unfavorable prognostic factor in patients with COVID-19. Taking into account effects of glucocorticoid hormones used in the treatment of COVID-19-

associated pneumonia on the levels of several proteins in acute phase of inflammation, it seems important to study the possibility of using results of serum lipid profile evaluation in patients with pneumonia to predict the deterioration of a patient's condition and the disease outcome.

Keywords: COVID-19, lipid metabolism parameters, inflammation, disease outcome, biomarkers

■ ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с COVID-19 (аббревиатура от англ. COrona Virus Disease 2019) имеют потенциальные риски развития тяжелого течения респираторной инфекции, в том числе пневмонии. Коронавирус SARS-CoV-2 способен вызвать системное поражение организма человека с вовлечением широкого спектра органов и тканей, характеризующееся чрезвычайно вариабельным клиническим течением заболевания. Чаще всего заболевание протекает в форме острой респираторной вирусной инфекции легкого течения, но возможно развитие тяжелой формы, в том числе вирусной пневмонии с острым респираторным дистресс-синдромом или дыхательной недостаточностью с риском фатального исхода, а также тяжелой системной воспалительной реакции и бактериальных осложнений. «Дикий» штамм и вирусы, относящиеся к бета- и дельта-штаммам, вызывали большее количество тяжелых форм по сравнению со штаммами, циркулировавшими позже, например, омикроном. Септический шок и вторичные бактериальные инфекции являются частыми осложнениями у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии [1].

В настоящее время продолжаются исследования, направленные на поиск параметров (в том числе лабораторных), способных помочь не только в диагностике заболевания, но и в оценке его прогрессирования и тяжести состояния пациентов. Важное и активно разрабатываемое направление связано с изучением роли различных биологических маркеров в оценке тяжести и прогнозировании вероятности неблагоприятного течения и исхода заболевания [2]. Данная информация важна не только для определения показаний к госпитализации пациентов или к их переводу в отделения реанимации и интенсивной терапии, но и для выработки лечебной тактики и оценки ее эффективности.

Ранее нами было констатировано, что значимыми факторами риска неблагоприятного исхода COVID-19 являются такие лабораторные признаки, как повышение содержания ферритина, С-реактивного белка (СРБ), нейтрофильных лейкоцитов в крови, а также падение количества лимфоцитов и моноцитов. Неблагоприятный исход COVID-19, вероятно, связан с нарушением регуляции иммунновоспалительного ответа, что подтверждается разнонаправленными сдвигами лабораторных показателей пациентов и особенностями корреляций этих показателей с исходами заболевания [3]. Вызывает интерес также изучение прогностической роли динамики показателей липидограммы во взаимосвязи с результатами других лабораторных тестов с учетом функции липопротеиновых комплексов, а также влияние воспаления на динамику их содержания в крови. Кроме того, лечение пациентов с тяжелыми формами COVID-19 предполагает назначение им интенсивной терапии, в том числе – иммуносупрессивной (глюкокортикоидные гормоны, тоцилизумаб и др.),



что может сказываться на результатах исследования острофазных белков (СРБ, ферритин) и приводить к недооценке тяжести состояния пациента. Таким образом, при выявлении новых дополнительных маркеров неблагоприятного прогноза течения коронавирусной инфекции возможно более раннее изменение тактики лечения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ показателей липидного спектра сыворотки крови во взаимосвязи с критериями оценки тяжести течения заболевания и изменением других лабораторных показателей для определения возможных дополнительных факторов прогноза неблагоприятного течения COVID-19.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проводился ретроспективный анализ медицинской документации (амбулаторных карт, историй болезни пациентов) за период с апреля по декабрь 2020 года. Исследование проводилось на базе учреждения здравоохранения «Шумилинская центральная районная больница». Оценивались значения следующих показателей биохимического анализа крови: СРБ, ферритин, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), триглицериды (ТГ). Исследование проводилось с использованием автоматического биохимического анализатора BioSystems BA 400, LedTechnology, Испания. Было выполнено выявление РНК вируса методом качественной ПЦР (с использованием ДНК-амплификатора Real-time BIORAD CFX96, Bio-Rad, США), проводилось определение антител классов IgM и IgG к вирусу SARS-CoV-2 в образцах цельной крови пациентов методами иммунохроматографического анализа с использованием тест-системы «SARS-CoV-2 тест на антитела», производитель Beijing Lepu Medical Technology, КНР (показатели аналитической чувствительности и специфичности – 92,43% и 99,15% соответственно).

Всего в исследование было включено 100 пациентов в возрасте от 20 до 90 лет (59 [50; 70]) с COVID-19. Диагноз «COVID-19» подтверждался в соответствии с актуальными нормативными документами МЗ Республики Беларусь.

В выборку вошли 44 мужчины (44%) и 56 женщин (56%). Из них 76 пациентов имели COVID-ассоциированную интерстициальную пневмонию, 14 пациентов умерли, в том числе 9 – с рентгенологически подтвержденной интерстициальной пневмонией.

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 12. Использованы методы непараметрической статистики, описательной статистики. Числовые значения показателей выражены в виде медианы, первого и третьего квартилей.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов, умерших от COVID-19, показатели ОХС и ХС-ЛПВП были статистически значимо ниже по сравнению с таковыми выживших пациентов. Кроме того, отмечаются статистически значимые различия в уровнях ЛДГ. В то же время концентрации ферритина, СРБ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ТГ в обеих группах статистически значимо не различались (табл. 1).

При проведении корреляционного анализа была выявлена статистически значимая обратная корреляция средней силы между уровнями ЛДГ и ХС-ЛПВП (коэффициент корреляции Спирмена $-0,55$, $p<0,05$), кроме того, описаны слабые, но статистически значимые обратные корреляции между смертью пациентов и уровнем ОХС (коэффициент корреляции Спирмена $-0,23$, $p<0,05$), концентрацией ХС-ЛПВП (коэффициент корреляции Спирмена $-0,3$, $p<0,05$), а также прямая корреляция между активностью ЛДГ и концентрацией ферритина сыворотки крови (коэффициент корреляции Спирмена $0,5$, $p<0,05$).

При оценке различных лабораторных показателей у пациентов с интерстициальной пневмонией, ассоциированной с COVID-19, были выявлены статистически значимые различия показателей ЛДГ, ОХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП у выживших и умерших пациентов. Кроме того, имела тенденция к повышению показателей ТГ и ХС-ЛПОНП у умерших пациентов (табл. 2).

В соответствии с литературными данными, уровень ЛДГ (внутриклеточного гликолитического фермента, который находится в клетках всех тканей организма) отражает тяжесть повреждения тканей вследствие воспалительного процесса и гипоксии. Так, показано, что выраженное повышение ЛДГ часто наблюдалось у пациентов с пневмонией при COVID-19 в ассоциации с повышением уровня СРБ и D-димера, а также снижением абсолютного содержания тромбоцитов и лимфоцитов в периферической крови [4]. Кроме того, ЛДГ предлагается использовать в качестве одного из показателей, используемых для мониторинга состояния пациента и эффективности терапии у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом и прогрессирующим синдромом активации макрофагов, а также как один из наиболее значимых прогностических биомаркеров у пациентов с COVID-19 [5].

Таблица 1
Показатели исследованных лабораторных тестов у умерших и выживших пациентов с COVID-19
Table 1
Laboratory testing findings in deceased and survived COVID-19 patients

Показатель	Умершие	Выжившие	p (M-W U test)
ЛДГ, ед/л	956 [669; 1177]	580 [431; 678]	0,004
ОХС, ммоль/л	3,58 [3,09; 4,41]	4,28 [3,64; 5,27]	0,005
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,62 [0,35; 1,15]	1,15 [0,88; 1,48]	0,006

Таблица 2
Некоторые лабораторные показатели умерших и выживших пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19
Table 2
Laboratory testing findings in deceased and survived patients with COVID-19-associated pneumonia

Показатель	Умершие	Выжившие	p (M-W U test)
ЛДГ, ед/л	1103 [728; 1758]	614 [414; 733]	0,005
ОХС, ммоль/л	3,63 [3,10; 4,18]	4,59 [3,73; 5,4]	0,009
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,35 [0,3; 0,37]	1,29 [0,89; 1,48]	0,006
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,51 [1,5; 1,85]	2,43 [1,78; 3,34]	0,045
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,68 [0,65; 1,0]	0,5 [0,41; 0,66]	$>0,05$
ТГ, ммоль/л	1,5 [1,42; 2,37]	0,99 [0,83; 1,2]	$>0,05$



Корреляционный анализ выявил у пациентов с пневмонией прямую корреляцию средней силы между уровнями ЛДГ и ТГ (коэффициент корреляции Спирмена 0,5, $p < 0,05$), ЛДГ и ферритина (коэффициент корреляции Спирмена 0,5, $p < 0,05$), а также обратную корреляцию между активностью ЛДГ и концентрацией ХС-ЛПВП (коэффициент корреляции Спирмена $-0,51$, $p < 0,05$).

У умерших пациентов с пневмониями присутствует сильная обратная корреляция между активностью ЛДГ и концентрацией ХС-ЛПВП (коэффициент корреляции Спирмена $-0,79$, $p < 0,05$), что может указывать на возможную взаимосвязь уровня ХС-ЛПВП и выраженности повреждения тканей.

Полученные нами данные согласуются с рекомендациями Доценко Э.А. и соавт., в которых определены лабораторные показатели, влияющие на неблагоприятный исход тяжелых форм бактериальных инфекций. К ним отнесены: снижение уровня общего холестерина < 2 ммоль/л в сочетании с уровнем ХС-ЛПВП $< 0,5$ ммоль/л и/или уровнем ХС ЛПНП < 1 ммоль/л, а также снижение содержания Т-лимфоцитов CD3+ $\leq 56\%$, значительное снижение содержания Т-регуляторных клеток (CD4+ CD25hi CD127-) $\leq 0,6\%$, повышение процентного содержания субпопуляций В-лимфоцитов (CD19+) более чем в 1,5 раза от верхней границы нормы при снижении В1-клеток (CD19+ CD5+) $\leq 0,57\%$, увеличение доли истощенных Т-лимфоцитов более 8%. Наличие одного метаболического и одного иммунологического критериев позволяет сделать вывод о неблагоприятном прогнозе тяжелой формы бактериальной инфекции [6].

До сих пор взаимосвязь изменений показателей липидного метаболизма и течения COVID-19 остается неопределенной, несмотря на ряд исследований, посвященных этой проблеме.

Имеются исследования (проспективные наблюдательные, описания серии случаев), указывающие на снижение уровня ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ при вирусных инфекциях, в том числе COVID-19. При этом снижение ОХС и ХС-ЛПНП наблюдалось практически у всех пациентов, в то время как снижение уровня ХС-ЛПВП наблюдалось у тяжелых пациентов и коррелировало с неблагоприятным исходом [7]. Выявленные изменения могут быть связаны как с вовлечением печени в патологический процесс, так и с модификацией структуры и функции липопротеиновых комплексов в присутствии провоспалительных цитокинов. Другие авторы указывают на повышение уровня ХС-ЛПНП, в то время как содержание ХС-ЛПВП и ОХС обратно коррелировало со степенью тяжести COVID-19 [8].

Известно, что инфекционные процессы различной этиологии вызывают изменения липидного метаболизма, модифицирующие энергетические процессы, иммунный сигналинг и репарацию тканей [9]. Ряд авторов указывает на тесную взаимосвязь функционирования иммунной и липид-транспортной систем, причем имеется как влияние воспаления на структуру и функцию компонентов липид-транспортной системы, так и противоположное влияние липидного метаболизма на функционирование системы иммунитета [10–12].

Тенденция к повышению уровня триглицеридов и ХС-ЛПОНП у пациентов с неблагоприятным исходом пневмоний может быть обусловлена большей активностью у них воспалительного процесса. Известно, что при воспалении активируется продукция ЛПОНП и снижается активность их липолитической трансформации в ЛПНП [13].

Нами выявлены статистически значимо более низкие показатели ХС-ЛПВП у умерших пациентов с пневмониями (табл. 2). Известно, что ЛПВП способны связывать вирусы, бактериальные токсины, стабилизировать эндотелий. Системное воспаление вызывает снижение ЛПВП на 40–70%, у пациентов с сепсисом такие изменения ассоциированы с ухудшением прогноза и увеличением риска острого повреждения почек. Течение COVID-19 может быть ассоциировано с клиническими проявлениями системного воспалительного ответа, а также с клинико-лабораторными проявлениями сепсиса (дисрегуляция иммунного ответа, изменение спектра липидов сыворотки, эндотелиальная дисфункция, коагулопатия). ЛПВП способны модифицировать характер воспалительного ответа и повреждение тканей (в частности легочное и почечное повреждение) благодаря апопротеинам (М, АII и др.), ферментам (альфа-1-антитрипсин) и фосфолипидам (сфингозин-1-фосфат и др.), входящим в их состав. Кроме того, ЛПВП обладают рядом полезных свойств (антитромботическая активность, иммуномодулирующие, антиоксидантные свойства). Воспалительный процесс может изменять структуру, а следовательно, и функцию ЛПВП. Так, в условиях воспаления в ЛПВП накапливаются острофазные белки, такие как сывороточный амилоид А, составляя до 80% их протеинового состава, что модифицирует их противовоспалительные свойства [7].

Ряд исследований демонстрирует снижение уровня ЛПВП и АпоА1 на фоне тяжелых инфекций, в частности сепсиса. Это снижение коррелирует с тяжестью воспалительного ответа и прогнозом заболевания.

Механизм этого явления связан с увеличением потребления ЛПВП, снижением их синтеза в печени вследствие ее повреждения, а также с повышенным захватом посредством сквенджер-рецепторов SR-BI. Более того, эндотелиальная дисфункция может усиливать потерю ЛПВП из крови. Другие механизмы ассоциированы с ремоделированием протеома и липидома ЛПВП. При сепсисе состав ЛПВП меняется: увеличивается содержание триглицеридов и снижается – фосфолипидов вследствие активации секреторной фосфолипазы А2 и повышения уровня лизофосфатидилхолина [7].

■ ВЫВОДЫ

1. У пациентов, умерших от COVID-19, отмечены статистически значимо более низкие значения ОХС и ХС-ЛПВП на фоне более высоких значений ЛДГ.
2. У пациентов, умерших от пневмонии, ассоциированной с COVID-19, отмечены статистически значимо более низкие значения ОХС, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП на фоне более высоких значений ЛДГ, а также тенденция к повышению уровней ХС-ЛПОНП и ТГ.
3. Выявлены статистически значимые корреляции концентрации ХС-ЛПВП и активности ЛДГ, в том числе у пациентов, умерших от пневмонии, связанной с COVID-19.
4. Снижение показателей содержания ОХС, ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП можно рассматривать как фактор неблагоприятного прогноза у пациентов с COVID-19.
5. С учетом влияния глюкокортикоидных гормонов, применяющихся в лечении пневмонии, ассоциированной с COVID-19, на уровни ряда белков острой фазы воспаления представляется целесообразным изучить возможность использования оценки динамики концентрации ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП у пациентов с пневмониями для прогнозирования ухудшения состояния пациента



и неблагоприятного исхода заболевания. Это позволит заранее выделять пациентов группы риска и превентивно интенсифицировать оказание им медицинской помощи.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Marini J.J., Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*. 2020;323(22):2329–2330. doi: 10.1001/jama.2020.6825.
2. Malkova A., Kudlay D., Kudryavtsev I. et al. Immunogenetic Predictors of Severe COVID-19. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(3):211. Published 2021 Mar 3. doi: 10.3390/vaccines9030211.
3. Haliuchenka V., Screblo Ye., Zhyltsou I. et al. Analysis of laboratory factors of adverse outcomes in patients with COVID-19. *Advances in medicine and medical sciences: collection of Belarusian state medical university Peer-reviewed annual collection of scientific papers*. 2022;12(1):277–281. (in Russian)
4. Yan L., Zhang H.-T., Xiao Y. et al. Prediction of criticality in patients with severe COVID-19 infection using three clinical features: a machine learning-based prognostic model with clinical data in Wuhan (Electronic resource). Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.27.20028027v2>. (accessed 04.06.2021).
5. Wynants L., Van Calster B., Collins G.S. et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of COVID-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2020;369:m1328. doi: 10.1136/bmj.m1328.
6. Docenko E., Zaharova A., Fomina E. et al. *Method for predicting the unfavorable outcome of bacterial infections in patients with severe disease. Instructions for use*. Minsk. 2021. Reg. № 073-0621. (in Russian)
7. Stasi A., Franzin R., Fiorentino M. et al. Multifaced Roles of HDL in Sepsis and SARS-CoV-2 Infection: Renal Implications. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5980. doi: 10.3390/ijms22115980.
8. Tang Y., Hu L., Liu Y. et al. Possible mechanisms of cholesterol elevation aggravating COVID-19. *Int J Med Sci*. 2021;18(15):3533–3543. doi: 10.7150/ijms.62021.
9. Khovidhunkit W., Kim M.S., Memon R.A. et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: Mechanisms and consequences to the host. *J. Lipid Res*. 2004;45:1169–1196. doi: 10.1194/jlr.R300019-JLR200.
10. Lee W., Ahn J.H., Park H.H. et al. COVID-19-activated SREBP2 disturbs cholesterol biosynthesis and leads to cytokine storm. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):186. doi: 10.1038/s41392-020-00292-7.
11. Sohrabi Y., Reinecke H., Godfrey R. Altered Cholesterol and Lipid Synthesis Mediates Hyperinflammation in COVID-19. *Trends Endocrinol Metab*. 2021;32(3):132–134. doi: 10.1016/j.tem.2021.01.001. Epub 2021 Jan 8.
12. Golyuchenko O., Osochuk S. Some features of the endocrine, immune, and lipid transport systems of frequently ill children with acute respiratory infections. *Journal of Grodno State Medical University*. 2015;4(52):54–57. (in Russian)
13. Khovidhunkit W., Memon R.A., Feingold K.R. et al. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis*. 2000;181 Suppl 3:462–72. doi: 10.1086/315611.