

Уровень холестерина как предиктор развития и исхода острого респираторного дистресс-синдрома при внегоспитальных пневмониях

О.И.Светлицкая
Белорусская медицинская академия
последипломного образования, Минск,
Республика Беларусь

Прогнозирование развития и исхода острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у пациентов с внегоспитальными пневмониями с помощью многокомпонентных шкал и алгоритмов оценки риска неблагоприятного прогноза и определения места лечения трудоемко и неспецифично для данного синдрома. Показано, что степень снижения уровня холестерина в сыворотке крови соответствует тяжести повреждения легких. Концентрация холестерина в сыворотке крови $\leq 3,37$ ммоль/л является предиктором развития ОРДС (AUC=0,885 (95% ДИ 0,851–0,913), $p < 0,001$, Se=74,3%, Sp=91%), $\leq 3,11$ ммоль/л – предиктором неблагоприятного исхода (AUC=0,932 (95% ДИ 0,905–0,954), $p < 0,001$, Se=100%, Sp=79,3%) у пациентов с внегоспитальными пневмониями, что требует немедленного перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Ключевые слова: внегоспитальная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, ОРДС, факторы риска, холестерин, прогноз.

Cholesterol Level as a Predictor of the Development and Outcome of Acute Respiratory Distress Syndrome in Community-Acquired Pneumonia

O.I.Svetlitskaya
Belarusian Medical Academy of Postgraduate
Education, Minsk, Republic of Belarus

The prognosis of the development and outcome of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with community-acquired pneumonia (CAP) based on multicomponent scales and risk assessment algorithms for poor prognosis and determining treatment sites is laborious and nonspecific for the syndrome. It is shown that the degree of cholesterol reduction level in blood serum corresponds with the severity of lung damage. Serum cholesterol concentration of ≤ 3.37 mmol/L is a predictor of ARDS (AUC=0.885 (95% CI 0.851–0.913), $p < 0.001$, Se=74.3%, Sp=91%), ≤ 3.11 mmol/L – a predictor of adverse outcome (AUC=0.932 (95% CI 0.905–

0.954), $p < 0.001$, Se=100%, Sp=79.3%) in patients with CAP, requiring immediate transfer to the intensive care unit.

Keywords: community-acquired pneumonia, acute respiratory distress syndrome, ARDS, risk factors, cholesterol, prognosis.

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – тяжелая, угрожающая жизни форма острой дыхательной недостаточности (ОДН), развитие которой осложняет течение и во многом предопределяет исход внегоспитальных пневмоний. Летальность при ОРДС остается высокой, колеблется от 30 до 50% [1–4]. Основной причиной развития ОРДС при внегоспитальных пневмониях является повреждение (некроз, апоптоз) альвеолярного эпителия вследствие репликации респираторных вирусов, что приводит к повреждению альвеолярно-капиллярной мембраны и заполнению просвета альвеол экссудатом, содержащим фибрин, эритроциты и воспалительные клетки, с развитием так называемого некардиогенного отека легких [5–7]. Клинически синдром проявляется устойчивой к кислородотерапии гипоксемией, требующей проведения искусственной вентиляции легких в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Одним из перспективных направлений снижения летальности пациентов с осложненным течением внегоспитальных пневмоний является выявление факторов риска и предикторов развития и исхода ОРДС, что позволит своевременно выделить группу риска по развитию острого повреждения легких и скорректировать проводимое лечение. Для повседневной клинической практики необходимы высокоинформативные широкодоступные лабораторные маркеры, позволяющие строить прогнозы дальнейшей динамики состояния и исхода заболевания [8].

При осложненном течении внегоспитальных пневмоний с развитием ОРДС чаще всего выявляются респираторные РНК-вирусы: вирусы гриппа А, респираторный синцитиальный вирус (РС-вирус), вирусы парагриппа, риновирус и коронавирус [9–13]. Для их репликации необходим холестерин, который является неотъемлемой частью вирусной оболочки, играет главную роль в поддержании правильной структуры вириона и инфекционности вируса [14–16]. Синтезированные в инфицированных клетках респираторного эпителия вирусные компоненты транспортируются на богатые холестерином микродомены в плазматической мембране (липидные рафты), где происходит сборка и выделение вирусных частиц [14, 16]. Кроме того, инфицирование альвеолярных макрофагов респираторными вирусами приводит к резкому подавлению оттока холестерина из этих клеток и формированию нагруженных липидами так называемых пеннистых клеток. Перегрузка макрофагов свободным холестерином ведет к их апоптозу и некрозу, нарушая, с одной стороны, работу системы местного иммунитета дыхательных путей (фагоцитоз патогенов альвеолярными макрофагами), с другой – продукцию сурфактанта, что является критическим для патогенеза ОРДС [15, 17]. С этих позиций интерес вызывает определение концентрации холестерина как возможного предиктора развития и исхода ОРДС.

Цель исследования – определить прогностическую значимость уровня общего холестерина в сыворотке крови как предиктора развития и исхода ОРДС у пациентов с внегоспитальными пневмониями.

Оценка тяжести пневмонии и уровень холестерина в сыворотке крови при поступлении пациентов в стационар			Группа 1 (n=140)	Группа 2 (n=300)
Показатель				
Возраст (лет, Ме [LQ; UQ])			51,0 [38,5; 58,5]	49,0 [32,0; 59,0]
Пол (муж/жен, n)			97/43	168/132
PORT с расчетом индекса PSI, абс. (%)	Класс риска	I	25 (17,9%)	165 (55%)
		II	29 (20,7%)	74 (24,7%)
		III	31 (22,1%)	43 (14,3%)
		IV	40 (28,6%)	18 (6%)
		V	15 (10,7%)	–
CURB-65, абс. (%)	Баллы	0	76 (54,3%)	216 (72%)
		1	42 (30%)	41 (13,7%)
		2	19 (13,6%)	43 (14,3%)
		≥3	3 (2,1%)	–
SMART-COP, абс. (%)	Баллы	0	–	230 (76,7%)
		1	7 (5%)	52 (17,3%)
		2	2 (1,4%)	14 (4,7%)
		≥3	131 (93,6%)	4 (1,3%)
Холестерин (ммоль/л, Ме [LQ; UQ])*			2,9 [2,4; 3,4]	4,8 [3,9; 5,7]
Примечание. *p<0,01.				

Материалы и методы

В исследование включены 140 пациентов с ОРДС (группа 1), осложнившим течение внегоспитальной пневмонии, которые находились на лечении в ОРИТ, и 300 пациентов с внегоспитальной пневмонией без ОРДС (группа 2), которые находились на лечении в отделении пульмонологии УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска в 2009–2019 гг.

Критерии включения пациентов с ОРДС в исследование: острое начало заболевания (подъем температуры тела >38°C, появление симптомов острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ)); время от появления симптомов ОРВИ до развития ОДН ≤7 сут; двусторонняя полисегментарная инфильтрация на фронтальной рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК); диагноз «Внегоспитальная пневмония»; респираторный индекс (PaO₂/FiO₂) <300 мм рт. ст.; отсутствие признаков кардиогенного отека легких; необходимость проведения респираторной поддержки [18].

Критерии включения пациентов с внегоспитальными пневмониями (без ОРДС): острое начало заболевания у пациентов (подъем температуры тела >38°C; появление симптомов ОРВИ); время от появления симптомов ОРВИ до госпитализации ≤7 сут; инфильтрация на фронтальной рентгенограмме ОГК, диагноз «Внегоспитальная пневмония».

Критерии исключения пациентов из исследования: возраст менее 18 лет и старше 80 лет, беременность, наличие тяжелого сопутствующего заболевания органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и др.), онкологии.

Всем пациентам с внегоспитальными пневмониями при поступлении в стационар осуществляли определение места дальнейшего лечения (терапевтическое отделение, ОРИТ или можно оставить на амбулаторном режиме), выраженность органной дисфункции и прогнозирование исхода с помощью специализированных эталонных (проверенных на валидность и общепризнанных) шкал: PORT (Pneumonia Outcomes Research Team) с расчетом индекса PSI (Pneumonia Severity Index), каждому значению которого соответствует определенный класс риска и прогнозируемая летальность [19]; CURB-65 (Confusion (нарушение сознания), Urea (уровень азота мочевины), Respiratory rate (частота дыхания), Blood pressure (артериальное давление), возраст ≥65 лет) [20]; SMART-COP (Sys-

toxic blood pressure (систолическое артериальное давление), Multilobar infiltration (мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме органов грудной клетки), Albumin (уровень альбумина), Respiratory rate (частота дыхания), Tachycardia (ЧСС >125/мин), Confusion (нарушение сознания), Oxygenation (насыщение кислородом и рН) [21].

Согласно существующим рекомендациям по выбору места лечения пациентов, экстренной госпитализации в ОРИТ подлежат пациенты, набравшие >130 баллов по шкале PORT (класс риска по индексу PSI – V); ≥3 балла по шкалам CURB-65 или SMART-COP. Госпитализации в терапевтическое отделение стационара подлежат пациенты, набравшие 71–130 баллов по шкале PORT (класс риска по индексу PSI – III–IV); 2 балла по шкале CURB-65 или 1–2 балла по шкале SMART-COP. Находиться на амбулаторном лечении могут пациенты, которые набрали 0–70 баллов по шкале PORT (класс риска по индексу PSI – I–II); 0–1 балл по шкале CURB-65; по шкале SMART-COP данная позиция не оговаривается [19–21].

Определение уровня общего холестерина выполнялось на автоматическом биохимическом анализаторе «AU-680», Beckman Coulter, (США). Анализ газов артериальной крови проводили на модульном анализаторе «ABL800 FLEX», Radiometer (Дания).

Статистическая обработка выполнена с использованием программного пакета STATISTICA 10.0. Проверку нормальности распределения полученных данных проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка (W-теста). В связи с неправильным распределением исследуемых признаков были использованы непараметрические методы статистической обработки данных. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Ме [LQ; UQ]). Для оценки статистической значимости различий между двумя независимыми выборками использовался U-критерий Манна-Уитни. Для определения диагностической эффективности и предсказательной способности тестов был выполнен ROC-анализ с расчетом AUC, точек отсечения с определением чувствительности (sensitivity, Se) и специфичности (specificity, Sp) в программе MedCalc (версия 19.1.5). Сравнение нескольких тестов проводилось с учетом площади под кривыми (AUC). Качество модели оценивалось в соответствии с полученным значением AUC: 0,9–1,0 – отличное, 0,8–0,9 – очень хорошее, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6–0,7 – среднее, 0,5–0,6 – неудов-

летворительное, 0,5 – тест не пригоден. Нулевая гипотеза об отсутствии статистически значимых различий отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализируемые группы были сопоставимы по возрасту и полу. В группу 1 вошли 97 мужчин и 43 женщины в возрасте 51,0 [38,5; 58,5] года, в группу 2 – 168 мужчин и 32 женщины в возрасте 49,0 [32,0; 59,0] лет (см. таблицу).

В группе пациентов с ОРДС V класс риска по шкале PORT (госпитализация в ОРИТ) был установлен только у 15 (10,7%) пациентов, III–IV класс (госпитализация в отделение пульмонологии) – у 71 (50,7%) пациентов, а 54 (38,6%) пациентам с ОРДС был установлен I–II класс риска (лечение амбулаторно). При оценке по шкале CURB-65 ≥ 3 баллов (госпитализация в ОРИТ) получили только 3 (2,1%) пациента, 2 балла (госпитализация в отделение пульмонологии) – 19 (13,6%), 0–1 балл (лечение амбулаторно) – 118 (84,3%) пациентов. Наилучшие результаты продемонстрировала шкала SMART-COP: 93,6% ($n=131$) пациентов с ОРДС получили ≥ 3 балла, что соответствовало среднему (3–4 балла), высокому (5–6 баллов) и очень высокому (≥ 7 баллов) рискам (необходимость респираторной поддержки и назначения вазопрессоров – госпитализация в ОРИТ). При этом шкалы PORT и CURB-65 продемонстрировали низкую эффективность в выявлении среди пациентов с внегоспитальными пневмониями лиц с риском развития ОРДС, которым требуется лечение в условиях ОРИТ.

Вероятно, это связано с тем, что у пациентов с развивающимся ОРДС превалирует картина нарастающей дыхательной недостаточности, а полиорганная дисфункция присоединяется позже. Из критериев, свойственных периоду развития ОДН, шкала PORT включает частоту дыхания (ЧД) и оксигенацию, CURB-65 – только ЧД, SMART-COP учитывает сразу несколько критериев (мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме ОГК, ЧД, оксигенация). Кроме того, одним из базовых критериев шкалы CURB-65 является возраст пациентов ≥ 65 лет, в то время, как средний возраст пациентов с ОРДС был меньше. Полученные результаты согласуются с результатами исследований зарубежных коллег [22–24].

Концентрация холестерина в сыворотке крови пациентов сравниваемых групп статистически значимо различалась и составила 2,9 [2,4; 3,4] ммоль/л у пациентов с ОРДС и 4,8 [3,9; 5,7] ммоль/л у пациентов с внегоспитальной пневмонией без ОРДС ($p=0,00$).

При проведении ROC-анализа установлено, что уровень холестерина в сыворотке крови $\leq 3,37$ ммоль/л у пациентов с внегоспитальными пневмониями является предиктором развития ОРДС. AUC составил 0,885 (95%ДИ 0,851–0,913), стандартная ошибка 0,0176, Se=74,3%, Sp=91% ($p < 0,001$).

Качество предлагаемой модели определения уровня холестерина в сыворотке крови в качестве предиктора развития ОРДС при внегоспитальных пневмониях оценивается как «очень хорошее» (AUC укладывается в диапазон 0,8–0,9) и уступает по диагностической значимости только шкале SMART-COP (AUC=0,986 (95%ДИ 0,970–0,995)), превалируя над PORT – (AUC=0,765 (95%ДИ 0,723–0,804)). Шкала CURB-65 (AUC=0,576 (95%ДИ 0,532–0,626)) не пригодна для прогноза вероятности развития ОРДС (AUC находится в диапазоне 0,5–0,6).

Уровень холестерина в сыворотке крови $\leq 3,11$ ммоль/л является предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с внегоспитальными пневмониями. AUC составил 0,932 (95%ДИ 0,905–0,954,

стандартная ошибка 0,0175, $p < 0,001$), Se=100%, Sp=79,3%. При этом площади под ROC-кривыми составили для шкалы SMART-COP – 0,861 (95%ДИ 0,825–0,892), PORT – 0,821 (95%ДИ 0,782–0,856) и CURB-65 – 0,644 (95%ДИ 0,597–0,689).

Выводы

Уровень холестерина в сыворотке крови $\leq 3,37$ ммоль/л является предиктором развития ОРДС у пациентов с внегоспитальными пневмониями (AUC=0,885 (95%ДИ 0,851–0,913), $d=0,0176$, $p < 0,001$, Se=74,3%, Sp=91%). Уровень холестерина в сыворотке крови $\leq 3,11$ ммоль/л является предиктором возможного неблагоприятного исхода у пациентов с внегоспитальными пневмониями (AUC=0,932 (95%ДИ 0,905–0,954), стандартная ошибка 0,0175, $p < 0,001$, Se=100%, Sp=79,3%), что требует немедленного перевода в ОРИТ.

Литература / References

- Bellani G., Laffey J.G., Pham T., Fan E., Brochard L., Esteban A., Gattinoni L., van Haren F., Larsson A., McAuley D.F., Ranieri M., Rubenfeld G., Thompson B.T., Wrigge H., Slutsky A.S., Pesenti A. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016; 315 (8): 788–800.
- Máca J., Jor O., Holub M., Sklienka P., Burša F., Burda M., Janout V., Ševčík P. Past and Present ARDS Mortality Rates: A Systematic Review. *Respir. Care*. 2017; 62 (1): 113–122.
- Riviello E.D., Kiviri W., Twagirumugabe T., Mueller A., Banner-Goodspeed V.M., Officer L., Novack V., Mutumwinka M., Talmor D.S., Fowler R.A. Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2016; 193 (1): 52–9.
- Villar J., Blanco J., Kacmarek R.M. Current incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome. *Curr. Opin. Crit Care*. 2016; 22 (1): 1–6.
- Herold S., Becker C., Ridge K.M., Budinger G.R. Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment. *Eur. Respir. J*. 2015; 45 (5): 1463–78.
- Short K.R., Kroeze E.J.B.V., Fouchier R.A.M., Kuiken T. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *Lancet Infect. Dis*. 2014; 14 (1): 57–69.
- Светлицкая О.И., Юдина О.А., Кашанский Р.В., Канус И.И. Морфологическая характеристика поражения внутренних органов при остром респираторном дистресс-синдроме вирусно-бактериальной этиологии. *Вестник ВГМУ*. – 2018. – № 17 (2). – С. 55–62. / Svetlickaja O.I., Judina O.A., Kashanskij R.V., Kanus I.I. Morfologicheskaja harakteristika porazhenija vnutrennih organov pri ostrom respiratornom distress-sindrome virusno-bakterial'noj jetiologii. *Vestnik VGMU*. 2018; 17 (2): 55–62. [in Russian]
- Savateeva E.N., Rubina A.Y., Gryadunov D.A. Biomarkers of Community-Acquired Pneumonia: A Key to Disease Diagnosis and Management. *Biomed. Res. Int*. 2019; 2019: 1701276.
- Alimi Y., Lim W.S., Lansbury L., Leonardi-Bee J., Nguyen-Van-Tam J.S. Systematic review of respiratory viral pathogens identified in adults with community-acquired pneumonia in Europe. *J. Clin. Virol*. 2017; 95: 26–35.
- Piralla A., Mariani B., Rovida F., Baldanti F. Frequency of respiratory viruses among patients admitted to 26 Intensive Care Units in seven consecutive winter-spring seasons (2009–2016) in Northern Italy. *J Clin Virol*. 2017; 92: 48–51.
- Светлицкая О.И., Канус И.И. Современные подходы к интенсивной терапии пациентов с тяжелым течением внегоспитальной вирусно-бактериальной пневмонии. *Здравоохранение*. – 2017. – № 4. С. 5–14. [Svialitskaya V.I., Kanus I.I. Intensive care of patients with severe community-acquired viral and bacterial pneumonia. *Healthcare*. 2017; 4: 5–14.] [in Russian]
- Walter J.M., Wunderink R.G. Severe Respiratory Viral Infections: New Evidence and Changing Paradigms. *Infect. Dis. Clin. North. Am*. 2017; 31(3): 455–474.

13. Wu X., Wang Q., Wang M., Su X., Xing Z., Zhang W., Shi Y. Incidence of respiratory viral infections detected by PCR and real-time PCR in adult patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Respiration*. 2015; 89(4): 343–52.
14. Bajimaya S., Frankl T., Hayashi T., Takimoto T. Cholesterol is required for stability and infectivity of influenza A and respiratory syncytial viruses. *Virology*. 2017; 510: 234–241.
15. Букринский М.И., Карагодин В.П., Свиридов Д.Д., Орехов А.Н. Вирусная инфекция и метаболизм холестерина в макрофагах. *Сибирский медицинский журнал*. – 2011. – Т. 26. – С. 9–11. / Bukrinskij M.I., Karagodin V.P., Sviridov D.D., Orekhov A.N. Virusnaya infektsiya i metabolizm kholesterina v makrofagakh. *Sibirskij meditsinskij zhurnal*. 2011; 26: 9–11. [in Russian]
16. Bajimaya S., Hayashi T., Frankl T., Bryk P., Ward B., Takimoto T. Cholesterol reducing agents inhibit assembly of type I parainfluenza viruses. *Virology*. 2017; 501: 127–135.
17. Chang T.H., Segovia J., Sabbah A., Mgbemena V., Bose S. Cholesterol-rich lipid rafts are required for release of infectious human respiratory syncytial virus particles. *Virology*. 2012; 422 (2): 205–13.
18. Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., Ferguson N.D., Caldwell E., Fan E., Camporota L., Slutsky A.S. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307 (23): 2526–33.
19. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M., Hanusa B.H., Weissfeld L.A., Singer D.E., Coley C.M., Marrie T.J., Kapoor W.N. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336 (4): 243–50.
20. Lim W.S., van der Eerden M.M., Laing R., Boersma W.G., Karalus N., Town G.I., Lewis S.A., Macfarlane J.T. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003; 58 (5): 377–82.
21. Charles P.G., Wolfe R., Whitby M., Fine M.J., Fuller A.J., Stirling R., Wright A.A., Ramirez J.A., Christiansen K.J., Waterer G.W., Pierce R.J., Armstrong J.G., Korman T.M., Holmes P., Obrosky D.S., Peyrani P., Johnson B., Hooy M. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47 (3): 375–84.
22. Marti C., Garin N., Groscurin O., Poncet A., Combescore C., Carballo S., Perrier A. Prediction of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012; 16 (4): R141.
23. Restrepo M.I., Mortensen E.M., Velez J.A., Frei C., Anzueto A. A comparative study of community-acquired pneumonia patients admitted to the ward and the ICU. *Chest*. 2008; 133 (3): 610–617.
24. Valencia M., Badia J.R., Cavalcanti M., Ferrer M., Agustí C., Angrill J., García E., Mensa J., Niederman M.S., Torres A. Pneumonia severity index class V patients with community-acquired pneumonia: characteristics, outcomes, and value of severity scores. *Chest*. 2007; 132 (2): 515–522.

Сведения об авторе:

Светлицкая Ольга Ивановна – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (БелМАПО), Минск, Республика Беларусь