

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-2-117-128

## Сравнительный анализ течения и исходов новой коронавирусной инфекции в зависимости от уровня липопротеинов высокой плотности у госпитализированных пациентов с COVID-19

И.А. Фролова<sup>1</sup>, Е.И. Тарловская<sup>1,2</sup>, С.В. Романов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России  
603001, Россия, г. Н. Новгород, Нижне-Волжская наб., 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Приволжский исследовательский медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
603005, Россия, г. Н. Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

### Аннотация

**Цель исследования** – анализ течения и исходов новой коронавирусной инфекции в зависимости от уровня липопротеинов высокой плотности у госпитализированных пациентов с COVID-19. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни 208 пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19. В зависимости от уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) пациенты были разделены на две группы: лица с «низким» (менее 0,83 ммоль/л) и «высоким» (0,83 ммоль/л и более) уровнями ЛПВП. Оценивалась связь между содержанием ЛПВП, измеренным в начале госпитализации, и тяжестью течения и исходами коронавирусной инфекции. Первичной конечной точкой была внутрибольничная смерть, вторичные точки – развитие осложнений коронавирусной инфекции, длительность госпитализации, длительность лихорадки, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). **Результаты.** «Низкий» уровень ЛПВП (<0,83 ммоль/л) ассоциировался с менее благоприятным, чем «высокий», течением коронавирусной инфекции в стационаре в виде большего объема поражения легких как при поступлении, так и при выписке (40 % [32; 54] и 32 % [24; 40] ( $p < 0,001$ ), 40 % [28; 52] и 32 % [28; 44] ( $p = 0,018$ ) соответственно), развития таких осложнений, как «цитокиновый шторм» (соответственно 17 и 22 %,  $p = 0,03$ ), острое повреждение почек (соответственно 10 и 16 %,  $p = 0,007$ ). При анализе вторичных точек показано, что у пациентов 1-й группы («низкий» уровень ЛПВП) в сравнении с больными 2-й группы («высокий» уровень ЛПВП) был длиннее период лихорадки (соответственно 10 [7; 12] дней и 8,5 [7; 10] дня,  $p = 0,04$ ), период пребывания в ОРИТ (соответственно 0 [0; 1] дней и 0 [0; 0] дней,  $p = 0,03$ ) и больше длительность госпитализации (соответственно 9 [7; 12] дней и 8,6 [7; 12] дня,  $p < 0,001$ ). Первичная конечная точка – внутрибольничная летальность – у больных 2-й группы была статистически значимо выше, чем у лиц 1-й группы (соответственно 13 и 8 %,  $p = 0,013$ ). **Заключение.** У госпитализированных пациентов уровень ЛПВП <0,83 ммоль/л в начале госпитализации ассоциирован с более тяжелым течением коронавирусной инфекции в последующем и увеличением внутригоспитальной летальности.

**Ключевые слова:** COVID-19, липопротеины высокой плотности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Фролова И.А., e-mail: frolova-ir@yandex.ru

**Для цитирования:** Фролова И.А., Тарловская Е.И., Романов С.В. Сравнительный анализ течения и исходов новой коронавирусной инфекции в зависимости от уровня липопротеинов высокой плотности у госпитализированных пациентов с COVID-19. *Атеросклероз*, 2022; 18 (2): 117–128. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-2-117-128

## Comparative analysis of the course and outcomes of a new coronavirus infection depending on the level of high-density lipoproteins in hospitalized patients with COVID-19

I.A. Frolova<sup>1</sup>, E.I. Tarlovskaya<sup>1,2</sup>, S.V. Romanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Privolzhsky District Medical Center FMBA of Russia  
2, Nizhne-Volzhsкая nab., N. Novgorod, 603001, Russia

<sup>2</sup> Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia  
10/1, Minin and Pozharskiy av., N. Novgorod, 603005, Russia

### Abstract

**Aim** of the study was to analyze the course and outcomes of a new coronavirus infection depending on the level of high-density lipoproteins in hospitalized patients with COVID-19. **Material and methods.** A retrospective analysis of the medical histories of 208 patients hospitalized with a diagnosis of COVID-19 was carried out. Depending on the level of high-density lipoproteins (HDL), patients were divided into 2 groups: group 1 – patients with «low» HDL < 0.83 mmol/l, group 2 – patients with «high» HDL  $\geq$  0.83 mmol/l. The relationship between HDL levels measured at the beginning of hospitalization and the severity of the course and outcomes of coronavirus infection was evaluated. The primary endpoint was nosocomial death, secondary points: the development of complications of coronavirus infection, the duration of hospitalization, the duration of fever, the duration of stay in the intensive care unit (ICU). **Results.** In hospitalized patients with COVID-19, lipid profile disorders were observed in the form of a decrease in HDL (<1.0 mmol/l) in 62 % of cases. A «low» HDL level (<0.83 mmol/l) was associated with a more unfavorable course of coronavirus infection in the hospital in the form of a larger volume of lung damage both at admission and at discharge (40 % [32; 54] vs. 32 % [24; 40],  $p < 0.001$  and 40 % [28; 52] vs. 32 % [28; 44]  $p = 0.018$ , respectively), the development of complications such as «cytokine storm» (17 % vs. 22 %,  $p = 0.03$ ), acute kidney injury (10 % vs. 16 %,  $p = 0.007$ ). When analyzing secondary points, it was found that in patients of group 1 («low» HDL level), in comparison with patients of group 2 («high» level) the fever period was longer (10 [7; 12] days vs. 8.5 [7; 10] days,  $p = 0.04$ ), the period of stay in the ICU (0 [0; 1] days vs. 0 [0; 0] days,  $p = 0.03$ ) and the duration of hospitalization was longer (9 [7; 12] days vs. 8.6 [7; 12] days,  $p < 0.001$ ). The primary endpoint – hospital mortality was statistically significantly higher in patients with initially reduced HDL levels (<0.83 mmol/l) (13 % vs. 8 %,  $p = 0.013$ ). **Conclusions.** In hospitalized patients, the level of HDL <0.83 mmol/l at the beginning of hospitalization was associated with a more severe course of coronavirus infection in the subsequent and an increase in hospital mortality.

**Keywords:** COVID-19, high-density lipoproteins.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence:** Frolova I.A., e-mail: frolova-ir@yandex.ru

**Citation:** Frolova I.A., Tarlovskaya E.I., Romanov S.V. Comparative analysis of the course and outcomes of a new coronavirus infection depending on the level of high-density lipoproteins in hospitalized patients with COVID-19. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (2): 117–128. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-2-117-128

### Введение

В настоящее время продолжается поиск лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать течение коронавирусной инфекции, для выбора оптимальной тактики лечения и предупреждения основных осложнений COVID-19. Доказана роль таких лабораторных маркеров, как содержание С-реактивного белка (СРБ) [1, 2], лимфоцитов, существенное снижение которых указывает на тяжелое течение COVID-19

[3, 4], а также показателей, характеризующих системное воспаление при коронавирусной инфекции: ферритин [5], лактатдегидрогеназа (ЛДГ) [6], фибриноген, D-димеры [7]. Учитывая особенности механизма проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки хозяина и роль в этом процессе липидов, в частности липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [8, 9], а также участие липидов в механизмах репликации вирусов и активации иммунной системы [10, 11], можно предположить, что уровень ЛПВП у пациента,

заболевшего коронавирусной инфекцией, может быть изменен с момента инфицирования. Это делает актуальными вопрос – можно ли предсказать течение коронавирусной инфекции, оценивая содержание ЛПВП.

Целью настоящего исследования является сравнительный анализ течения и исходов новой коронавирусной инфекции в зависимости от концентрации ЛПВП у госпитализированных пациентов с COVID-19.

### Материал и методы

В исследование включались мужчины и женщины старше 18 лет, госпитализированные с диагнозом COVID-19 (208 человек). У всех пациентов в течение первых суток пребывания в стационаре оценивался липидный профиль (содержание общего холестерина (ОХ), триглицеридов, липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, в сыворотке крови. В зависимости от концентрации ЛПВП пациенты были разделены на две группы: группа 1 – лица с «низким» уровнем ЛПВП ( $<0,83$  ммоль/л,  $n = 73$ ), группа 2 – больные с «высоким» уровнем ЛПВП ( $\geq 0,83$  ммоль/л,  $n = 135$ ). Начало набора пациентов 03.01.2021, завершение – 03.03.2021.

Исследование одобрено Комитетом по этике лечебного учреждения, информированное согласие на включение в него данных медицинских документов дано всеми пациентами.

Процедуры исследования: демографические (возраст, пол), клинические (наличие хронических заболеваний, принимаемые лекарства при поступлении, данные истории болезни), лабораторные (определение липидного профиля при поступлении – после не менее 12 часов ночного голодания, уровень гемоглобина, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, СРБ, D-димеров, ферритина, ЛДГ, креатинина, микроальбуминурии (МАУ)), инструментальные (данные ком-

пьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки).

Первичной конечной точкой была внутрибольничная смерть по любой причине, вторичные точки – длительность госпитализации, длительность лихорадки, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Категориальные переменные представлены как  $n$  (%). Непрерывные переменные описываются медианами (Me) с нижним (Q25) и верхним (Q75) квартилями. Межгрупповые различия проверены с использованием t-критерия Стьюдента для нормально распределенных данных и U-критерия Манна – Уитни в случае несоответствия распределения величины нормальному. Для корреляционного анализа применялся ранговый коэффициент корреляции Спирмана. Кривые Каплана – Майера и ROC-кривая использовались для оценки корреляций и для прогнозирования госпитальной смерти пациентов с COVID-19.

### Результаты

Средний возраст пациентов составил 63 [53; 72] года. Среди исследуемых было 47 % женщин и 53 % мужчин. 76 % пациентов от общего числа госпитализированных имели одно или более хроническое неинфекционное заболевание (ХНИЗ). Уменьшение содержания ЛПВП ниже нормы ( $<1,0$  ммоль/л) выявлено у 62 % больных ( $n = 127$ ). На основании анализа липидного спектра у выживших и умерших установлено, что эти группы пациентов различались по уровню ЛПВП ( $p < 0,001$ ) (табл. 1). Проведен ROC-анализ, на основе которого построена кривая прогнозирования госпитальной смерти пациентов с COVID-19 в зависимости от содержания ЛПВП (рис. 1). Площадь под ROC-кривой (area under the ROC curve, AUC) составила 0,726 (95%-й доверительный интер-

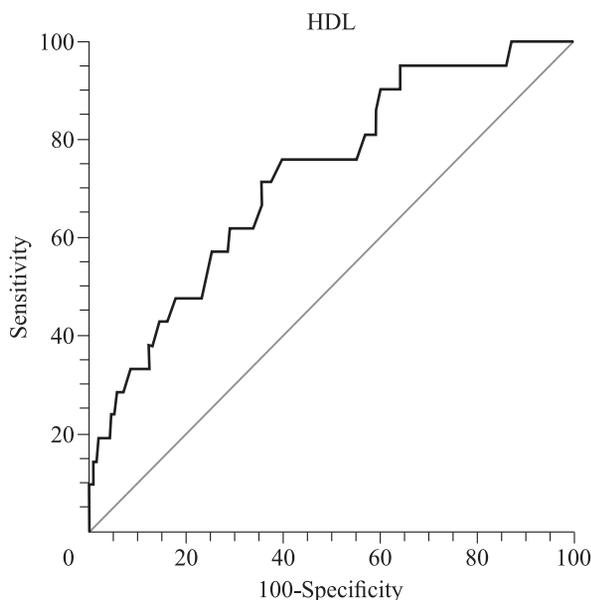
Таблица 1

Сравнение групп выживших и умерших пациентов по показателям липидного профиля при поступлении

Table 1

#### Comparison of groups of surviving and deceased patients by indicators lipid profile at admission

Содержание липида / Lipid content	Выжившие пациенты / Surviving patients ( $n = 187$ )	Умершие пациенты / Deceased patients ( $n = 21$ )	$p$
ОХ, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	4,6 [3,8; 5,2]	4,4 [4,1; 5,2]	0,94
ЛПНП, ммоль/л / LDL, mmol/l	2,7 [2,1; 3,3]	2,4 [1,9; 3,2]	0,29
ЛПВП, ммоль/л / HDL, mmol/l	0,9 [0,8; 1,1]	0,8 [0,6; 0,9]	$<0,001$
ТГ, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	1,6 [1,3; 2,1]	1,9 [1,2; 2,1]	0,34
Не-ЛПВП / Non-HDL	3,57[2,83; 4,18]	3,8[3,08; 4,3]	0,32



**Рис. 1.** ROC-кривая сывороточного холестерина ЛПВП в прогнозировании смерти от COVID-19 в стационаре

**Fig. 1.** ROC curve of HDL serum cholesterol in predicting death from COVID-19 in hospital

вал 0,660–0,785),  $p < 0,0001$ . Точка разделения определена как значение с оптимальной чувствительностью 68 % и специфичностью 65 % и составляла 0,83 ммоль/л.

Согласно полученным данным, пациенты были разделены на две группы, с «низким» ( $<0,83$  ммоль/л) (группа 1,  $n = 73$ ) и «высоким» ( $\geq 0,83$  ммоль/л) уровнем ЛПВП ( $n = 135$ ). Они различались по гендерным признакам – в группе 1 доля мужчин была статистически значимо больше ( $p = 0,001$ ) (табл. 2). Исследуемые группы пациентов не различались по возрасту, наличию у них сопутствующих ХНИЗ и факторов риска (ожирение, курение, артериальная гипертензия) и частоте приема препаратов базисной терапии (в том числе статинов), получаемой на догоспитальном этапе по поводу ХНИЗ (см. табл. 2, табл. 3).

При анализе лабораторных параметров, которые оценивались при поступлении и по окончании госпитализации (выписка, летальный исход), выявлено, что при поступлении у пациентов группы 1 («низкий» уровень ЛПВП) содержание СРБ было больше, а лимфоцитов – меньше, чем у лиц группы 2 («высокий» уровень ЛПВП) (табл. 4), между концентрацией ЛПВП и СРБ наблюдалась слабо выраженная корреляционная связь ( $R = -0,140$ ,  $p = 0,044$ ) (рис. 2). По окончании госпитализации обнаружен более

высокий уровень D-димеров у пациентов группы 1 по сравнению с группой 2 (см. табл. 4), а также слабо выраженная зависимость между содержанием ЛПВП и D-димеров ( $R = -0,163$ ,  $p = 0,023$ ) (рис. 3).

При сравнительном анализе данных КТ установлено, что у больных группы 1 наблюдалось большее, чем у лиц группы 2, поражение легких как при поступлении, так и при выписке (табл. 5). Также при поступлении доля пациентов с тяжелым поражением легких (КТ-3) в группе 1 («низкий» уровень ЛПВП) была статистически значимо больше, чем в группе 2 («высокий» уровень ЛПВП), а с легким поражением (КТ-1) – меньше (см. табл. 5). При сравнении групп пациентов в зависимости от клинических особенностей течения COVID-19 найдено, что у больных группы 1 чаще встречались такие осложнения, как цитокиновый шторм, острое почечное повреждение, они чаще нуждались в инвазивной ИВЛ (см. табл. 5). Анализ вторичных точек показал, что у пациентов группы 1 были статистически значимо длиннее период лихорадки, период пребывания в ОРИТ и больше длительность госпитализации (см. табл. 5). Госпитальная летальность по любой причине у лиц группы 1 оказалась выше по сравнению с пациентами группы 2 (см. табл. 5), выживаемость среди них была хуже (рис. 4).

## Обсуждение

Дислипидемия характерна для многих вирусных заболеваний, сопровождающихся острым воспалением: у пациентов с ВИЧ-инфекцией изменен липидный профиль в виде снижения уровня ЛПВП и повышения уровня ЛПНП [12, 13], у инфицированных вирусом Денге уменьшается содержание ЛПНП [14], а пациенты с гепатитом В в фазе цирроза имели сниженную концентрацию ЛПВП и ЛПНП [15].

Во многих исследованиях, посвященных коронавирусной инфекции, подтверждено наличие той или иной дислипидемии у пациентов с различной степенью тяжести течения заболевания [8, 9]. Так, например, по данным крупного систематического обзора и метаанализа [16], у больных тяжелой формой COVID-19 меньше, чем у лиц с нетяжелой формой COVID-19, содержание ОХ, ЛПНП и ЛПВП, кроме того, у умерших пациентов по сравнению с выжившими обнаружены более низкие уровни ОХ, ЛПВП и ЛПНП, что, по мнению авторов, указывает на связь липидного профиля как с тяжестью, так и со смертностью у таких больных. Существует несколько возможных объяснений выявленных

Сравнительный анализ групп пациентов с «низким» и «высоким» уровнем ЛПВП по демографическим, анамнестическим и клиническим показателям

Comparative analysis of groups of patients with «low» and «high» HDL levels by demographic, anamnestic and clinical indicators

Показатель / Parameter	Общая когорта / General cohort (n = 208)	Пациенты с «низким» уровнем ЛПВП / Patients with «low» HDL (n = 73)	Пациенты с «высоким» уровнем ЛПВП / Patients with «high» HDL (n = 135)	p
Возраст, лет / Age, years	64 [53; 72]	65 [49; 72]	63 [54; 72]	0,96
Мужчины / Men, n (%)	111 (53)	50 (68)	61 (44)	0,001
АГ / АН, n (%)	139 (67)	47 (64)	92 (68)	0,64
Курение / Smoking, n (%)	15 (7)	7 (10)	8 (6)	0,40
Ожирение (ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> ) / Obesity (BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ), n (%)	83 (40)	36 (49)	47 (35)	0,053
ФП / AF, n (%)	14 (7)	7 (10)	7 (5)	0,25
ИБС (в том числе с ИМ в анамнезе) / CHD, n (%)	22 (11)	6 (9)	16 (12)	0,49
ИМ в анамнезе / A history of MI, n (%)	11 (5)	2 (2)	9 (6)	0,33
ХСН / CHF, n (%)	27 (13)	8 (10)	19 (13)	0,66
ОНМК в анамнезе / A history of ACA, n (%)	13 (6)	2 (2)	11 (11)	0,15
СД 2 типа / DM2, n (%)	41 (20)	17 (23)	24 (18)	0,36
ХБП / CKD, n (%)	8 (4)	4 (3)	4 (3)	0,45
ХОБЛ / COPD, n (%)	7 (3)	3 (3)	4 (3)	0,70
Бронхиальная астма / Asthma, n (%)	8 (4)	3 (3)	5 (4)	1,0
Онкологическое заболевание в анамнезе / A history of cancer, n (%)	19 (9)	6(9)	13 (10)	0,80

*Примечание.* АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

*Note.* АН – arterial hypertension; BMI – body mass index; CHD – coronary heart disease; MI – myocardial infarction; ACA – acute cerebrovascular accident; DM2 – diabetes mellitus type 2; CHF – chronic heart failure; AF – atrial fibrillation; CKD – chronic kidney disease; COPD – chronic obstructive pulmonary disease.

нарушений липидного профиля, которые могут в том числе сочетаться между собой [17, 18]:

– во-первых, доказанное повреждение гепатоцитов вирусом SARS-CoV-2 (активность трансаминаз и щелочной фосфатазы в сыворотке крови умеренно повышалась примерно у половины всех пациентов с коронавирусной инфекцией) приводит к снижению синтеза ЛПНП;

– во-вторых, острое воспаление, вызванное SARS-CoV-2, влияет на метаболизм липидов: провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-1 $\beta$ ) модулируют его, изменяя функцию печени и уменьшая отток и транспорт холестерина;

– в-третьих, липиды подвержены деградации свободными радикалами, генерация которых обычно повышена в инфицированных клетках-хозяевах;

– в-четвертых, инфекция SARS-CoV-2 может изменить проницаемость сосудов, вызывая утечку молекул холестерина в ткани, такие как межальвеолярные пространства, с образованием экссудата.

Особый интерес вызывает дислипидемия при коронавирусной инфекции, связанная со снижением уровня ЛПВП, найденная в ряде исследований [16, 19]. В большом систематическом обзоре А.Р. Agouridis at al., включающем 33 исследования, у пациентов с COVID-19 отмечен более низкий уровень ЛПВП по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы [19]. В то время как распространенность дислипидемии в виде снижения содержания холестерина ЛПВП в популяции вне пандемии коронавирусной инфекции среди взрослых людей

## Сравнительный анализ групп пациентов с «низким» и «высоким» уровнем ЛПВП в зависимости от терапии ХНИЗ, предшествующей госпитализации

Table 3

## Comparative analysis of groups of patients with “low” and “high” HDL levels depending on the treatment of CD prior to hospitalization

Принимаемый препарат / Drug administered	Общая когорта / General cohort (n = 208)	Пациенты с «низким» уровнем ЛПВП / Patients with “low” HDL (n = 73)	Пациенты с «высоким» уровнем ЛПВП / Patients with “high” HDL (n = 135)	p
иАПФ / iACE, n (%)	34 (16)	12 (16)	22 (16)	1,0
БРА / ARB, n (%)	55 (26)	13 (17)	42 (31)	0,06
Бета-блокаторы / BB, n (%)	54 (26)	18 (9)	36 (27)	0,86
БКК / ВСС, n (%)	46 (22)	11 (25)	35 (27)	0,08
Диуретики / Diuretics, n (%)	37 (18)	11 (25)	26 (18)	0,57
Статины / Statins, n (%)	31 (15)	9 (11)	22 (16)	0,53
ОАК / ОАС, n (%)	36 (17)	15 (18)	21 (15)	0,44
Антиагреганты / Antiplatelet agents, n (%)	28 (13)	8 (10)	20 (15)	0,54
Пероральные сахароснижающие препараты / Oral hypoglycemic drugs, n (%)	33 (16)	9 (11)	24 (17)	1,00
Бронходилататоры / Bronchodilators, n (%)	5 (2)	1 (1)	4 (3)	1,00

*Примечание.* иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; БКК – блокаторы каналов кальция; ОАК – оральные антикоагулянты.

*Note.* iACE – inhibitors of angiotensin converting enzyme; ARB – angiotensin receptor blockers; ВСС – calcium channel blockers; BB-beta blockers ОАС – oral anticoagulants.

составляла от 14,5 до 37,4 % в зависимости от региона [20–23]. По данным нашего исследования, выявлено, что большинство госпитализированных пациентов с COVID-19 (62 %) имеют дислипидемию в виде уменьшения концентрации ЛПВП ниже нормы (<1,0 ммоль/л). Такая доля пациентов со сниженным уровнем ЛПВП при инфицировании коронавирусной инфекцией по сравнению с неинфицированными позволяет предположить связь изменения липидного профиля с коронавирусной инфекцией.

Во время пандемии COVID-19 стало известным участие ЛПВП в патогенезе коронавирусной инфекции: взаимодействие с ЛПВП является одним из условий проникновения SARS-CoV-2 в клетку хозяина: субъединица S1 спайкового белка SARS-CoV-2 взаимодействует с частицами ЛПВП, причем спайк демонстрирует более высокую (в 5 раз) аффинность связывания [8].

Предположительным механизмом, лежащим в основе снижения уровня ЛПВП у пациентов с тяжелым течением инфекции, является иммуноопосредованная воспалительная дислипидемия [24]: повышенный уровень интерлейкина-6 и других цитокинов при инфек-

ции COVID-19, вероятно, ингибирует синтез аполипопротеина А1 (основного белка в составе ЛПВП – каждая частица ЛПВП может нести от 1 до 5 молекул апо А1), что приводит к снижению содержания ЛПВП. В исследовании X. Yu et al. [25] отмечено уменьшение концентрации апо А1 в сыворотке крови у пациентов с COVID-19, причем его выраженность положительно коррелировала с тяжестью COVID-19, а уровень экспрессии *APOA1* отрицательно коррелировал с содержанием СРБ, IL-6, D-димеров. Кроме того, «цитокиновый шторм» может повышать активность секреторной фосфолипазы А2 (sPLA2) и липазы эндотелиальных клеток, ферментов, которые метаболизируют ключевые компоненты ЛПВП [26].

В нашем исследовании установлено, что доля мужчин среди пациентов с «низким» уровнем ЛПВП достоверно больше, чем среди больных с «высоким» уровнем ЛПВП (68 и 44 % соответственно,  $p = 0,001$ ), аналогичные данные получены в китайском исследовании (69,57 и 45,60 соответственно,  $p = 0,004$ ) [27].

До настоящего времени не оценивалась связь уровня ЛПВП у инфицированного SARS-CoV-2 пациента с наличием сопутствующих заболева-

Сравнительный анализ групп пациентов с «низким» и «высоким» уровнем ЛПВП по лабораторным показателям

Table 4

## Comparative analysis of groups of patients with “low” and “high” HDL levels by laboratory parameters

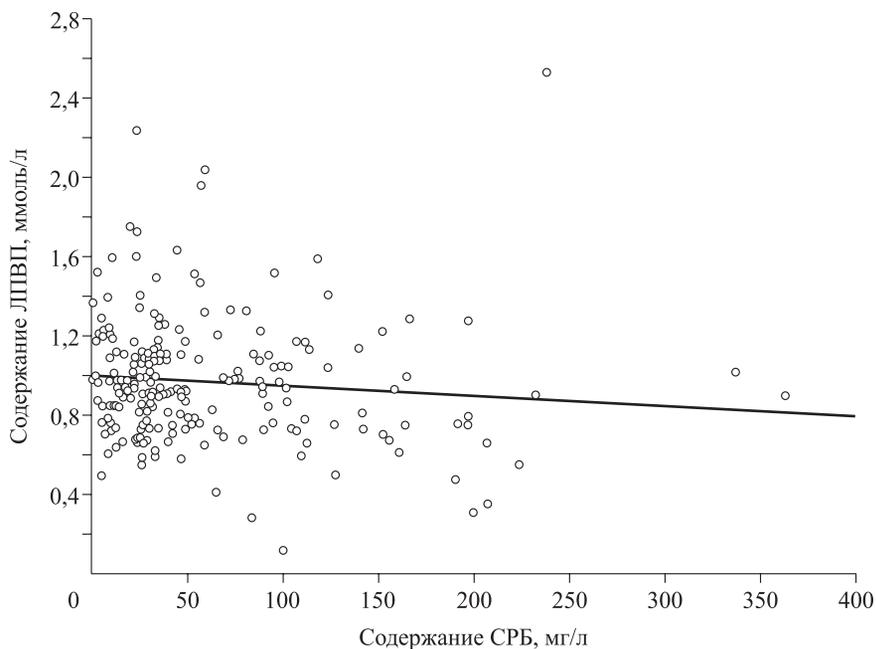
Показатель / Parameter	Общая когорта / General cohort (n = 208)	Пациенты с «низким» уровнем ЛПВП / Patients with «low» HDL (n = 73)	Пациенты с «высоким» уровнем ЛПВП / Patients with «high» HDL (n = 135)	p
Содержание гемоглобина, г/л / Hemoglobin content, g/l:				
при поступлении / at admission	141 [130; 152]	144 [132; 155]	140 [128; 150]	0,09
при выписке / at discharge	139 [126; 149]	141 [127; 152]	137 [126; 148]	0,18
Содержание лейкоцитов, 10 <sup>9</sup> /л / Leukocyte content, 10 <sup>9</sup> /l:				
при поступлении / at admission	6,7 [4,6; 9,5]	6,6 [4,7; 9,7]	6,7 [4,6; 9,3]	0,89
при выписке / at discharge	8,2 [5,9; 10,6]	8,8 [5,9; 11,0]	7,9 [5,8; 11,7]	0,29
Содержание лимфоцитов, 10 <sup>9</sup> /л / Lymphocyte content, 10 <sup>9</sup> /l:				
при поступлении / at admission	0,9 [0,7; 1,4]	0,9 [0,6; 1,2]	1,0 [0,7; 1,4]	0,019
при выписке / at discharge	1,5 [1,1; 2,1]	1,4 [1,0; 2,1]	1,6 [1,1; 2,1]	0,55
Содержание СРБ, мг/л / CRP content, mg/l:				
при поступлении / at admission	39 [24; 90]	49 [27; 112]	34 [21; 77]	0,006
при выписке / at discharge	11 [6,0; 18]	11,0 [7; 19]	10 [6; 16]	0,43
Активность ЛДГ, ЕД/л / LDH activity, units/l:				
при поступлении / at admission	399 [325; 515]	404 [327; 552]	388 [325; 493]	0,42
при выписке / at discharge	360 [293; 513]	379 [296; 596]	360 [290; 500]	0,17
Содержание ферритина, мкг/л / Ferritin content, µg/l:				
при поступлении / at admission	391 [225; 651]	430 [258; 712]	372 [222; 598]	0,34
при выписке / at discharge	512 [290; 789]	556 [312; 789]	502 [265; 785]	0,34
Содержание креатинина, мкмоль/л / Creatinine content, mmol/l:				
при поступлении / at admission	94 [80; 119]	98 [84; 124]	93 [78; 119]	0,28
при выписке / at discharge	93 [82; 109]	95 [84; 124]	92 [82; 105]	0,06
МАУ, мкг/мин / MAU, µg/min:				
при поступлении / at admission	15,5 [8,0; 30,5]	19,0 [9,0; 45,0]	14,0 [7,0; 30,0]	0,11
при выписке / at discharge	13,0 [8,0; 24,5]	16,0 [10,0; 46; 0]	12,0 [8,0; 21,0]	0,055
Содержание D-димеров, мкг/л / D-dimer content, µg/l, mcg/l):				
при поступлении / at admission	555 [287; 1045]	617 [327; 1355]	515 [273; 1000]	0,10
при выписке / at discharge	608 [360; 1002]	787 [381; 1204]	549 [355; 900]	0,04

Примечание. СРБ – С-реактивный белок; МАУ – микроальбуминурия; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Note. CRP – C-reactive protein; MAU – microalbuminuria; LDH – lactate dehydrogenase.

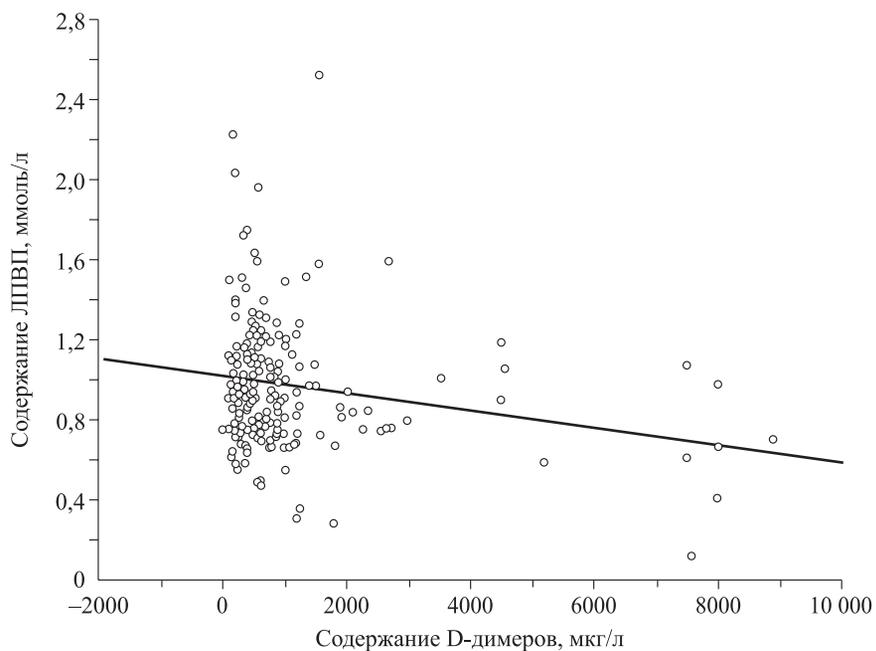
ний и терапией, предшествующей заражению. В то же время известно, что на содержание ЛПВП может влиять наличие сопутствующих заболеваний, в частности сердечно-сосудистой системы [28], а также прием лекарственных препаратов, в том числе статинов [29]. В нашем исследовании показано, что уровень ЛПВП у

пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, не зависел от наличия у них сопутствующих ХНИЗ и факторов риска (ожирение, курение, артериальная гипертензия) и частоты приема препаратов базисной терапии (в том числе статинов), получаемой на догоспитальном этапе по поводу ХНИЗ.



**Рис. 2.** Корреляционная связь между уровнем ЛПВП и СРБ при поступлении

**Fig. 2.** Correlation between HDL and CRP level at admission ( $R = -0.140$ ,  $p = 0.044$ )



**Рис. 3.** Корреляционная связь между уровнем ЛПВП и D-димеров при выписке

**Fig. 3.** Correlation between HDL and CRP D-dimer level at discharge ( $R = -0,163$ ,  $p = 0.023$ )

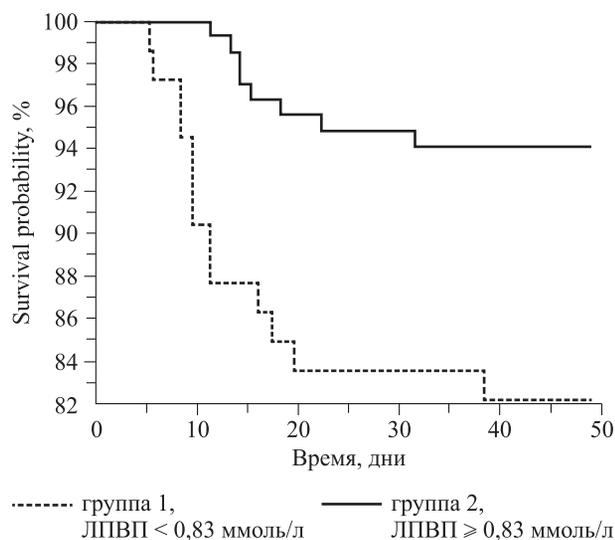
## Сравнительный анализ групп пациентов с «низким» и «высоким» уровнем ЛПВП по клинико-инструментальным параметрам, характеризующим течение COVID-19

## Comparative analysis of groups of patients with “low” and “high” HDL levels by clinical and instrumental parameters characterizing the course of COVID-19

Показатель / Parameter	Общая когорта / General cohort (n = 208)	Пациенты с «низким» уровнем ЛПВП / Patients with “low” HDL (n = 73)	Пациенты с «высоким» уровнем ЛПВП / Patients with “high” HDL (n = 135)	p
КТ при поступлении / CT on admission, % (Me [Q25; Q75])	36 [28; 48]	40 [32; 54]	32 [24; 40]	<0,001
КТ 1-й степени при поступлении / CT of the 1st degree upon admission, n (%)	43 (21)	8 (23)	35 (27)	0,011
КТ 2-й степени при поступлении / CT of the 2nd degree upon admission, n (%)	121 (58)	41 (56)	80 (59)	0,76
КТ 3-й степени при поступлении / CT of the 3rd degree upon admission, n (%)	38 (18)	21 (29)	17 (13)	0,005
КТ 4-й степени при поступлении / CT of the 4th degree upon admission, n (%)	6 (3)	3 (4)	3 (2)	0,42
КТ при выписке / CT upon discharge, % (Me [Q25; Q75])	36 [28; 52]	40 [28; 52]	32 [28; 44]	0,018
КТ 1-й степени при выписке / CT of the 1st degree at discharge, n (%)	40 (19)	10 (14)	30 (25)	0,14
КТ 2-й степени при выписке / CT of the 1st degree at discharge, n (%)	120 (58)	42 (57)	78 (58)	1,0
КТ 3-й степени при выписке / CT of the 3rd degree at discharge, n (%)	41 (20)	18 (26)	23 (17)	0,20
КТ 4-й степени при выписке / CT of the 4th degree at discharge, n (%)	7 (3)	3 (4)	4 (3)	0,69
ОКС / ACS, n (%)	3 (2)	2 (3)	1 (1)	0,03
ОНМК / ACA, n (%)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1,00
Цитокиновый шторм / Cytokine storm, n (%)	80 (38)	35 (48)	45 (33)	0,03
ОПП (по критериям KDIGO) / ARI (according to KDIGO criteria), n (%)	36 (17)	20 (29)	16 (12)	0,007
Миокардит / Myocarditis, %	2 (1)	1 (1)	1 (1)	1,00
Сепсис, инфекционно-токсический шок / Sepsis, infectious-toxic shock, n (%)	17 (8)	9 (4)	8 (6)	0,12
Увлажненный кислород / Moistened oxygen, n (%)	123 (59)	44 (21)	79 (59)	0,88
Высокопоточная оксигенация / High-flow oxygenation, n (%)	17 (8)	6 (3)	11 (8)	1,0
Неинвазивная ИВЛ / Noninvasive ventilator, n (%)	3 (2)	1 (0)	2 (1)	1,0
ИВЛ / Artificial lung ventilation, n (%)	10 (5)	8 (23)	2 (1)	0,004
Длительность лихорадки, дни / Duration of fever, days	9 [7; 11]	10 [7; 12]	8,5 [7; 10]	0,04
Лечение в реанимации, дни / Intensive care treatment, days	0 [0; 0]	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,03
Длительность госпитализации, дни / Duration of hospitalization, days	9 [7; 12]	9 [7; 12]	8,6 [7; 12]	<0,001
Смерть / Death, n (%)	21 (10,1)	13 (18)	8 (6)	0,013

Примечание. КТ – компьютерная томография; ОКС – острый коронарный синдром; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОПП – острое почечное повреждение; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Note. CT – computed tomography; ACS – acute coronary syndrome; ACA – acute cerebrovascular accident; ARI – acute renal injury.



**Рис. 4.** Выживаемость госпитализированных пациентов в зависимости от уровня ЛПВП

**Fig. 4.** Survival rate of hospitalized patients depending on the level of HDL

Установленные в нашем исследовании изменения лабораторных показателей, являющихся маркерами тяжести течения коронавирусной инфекции (содержание СРБ, лимфоцитов, D-димеров), у пациентов с «низким» уровнем ЛПВП совпадают с данными крупных европейских и китайских исследований, в которых показаны отрицательные корреляционные связи между концентрацией СРБ и холестерина ЛПВП [30, 31]. Кроме того, нами обнаружено, что у госпитализированных пациентов «низкий» уровень ЛПВП (<0,83 ммоль/л) в начале госпитализации ассоциировался с более тяжелым течением коронавирусной инфекции в последующем и с увеличением внутригоспитальной летальности. Аналогичные результаты получены в ряде китайских исследований [31–33].

Таким образом, снижение уровня ЛПВП (<0,83 ммоль/л) у пациентов с COVID-19 может быть оценено как предиктор более тяжелого течения инфекции и неблагоприятного прогноза для госпитализированных пациентов.

### Заключение

У госпитализированных пациентов с COVID-19 наблюдаются нарушения липидного профиля в виде снижения содержания ЛПВП чаще, чем в среднем в популяции. Уровень ЛПВП в начале госпитализации не зависел от сопутствующих хронических заболеваний и принимаемых на догоспитальном этапе препаратов. У госпитализированных пациентов концентра-

ция ЛПВП <0,83 ммоль/л в начале госпитализации ассоциируется с более тяжелым течением коронавирусной инфекции в последующем и с увеличением внутригоспитальной летальности.

### Список литературы / References

- Li X., Wang L., Yan S. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *J. Infect Dis.*, 2020; 4: 137–171. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.053
- Mardani R., Ahmadi A., Vasmehjani B., Zali F. Laboratory parameters in detection of COVID-19 patients with positive RT-PCR; a diagnostic accuracy study. *Arch. Acad. Emerg. Med.*, 2020; 8.
- Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020; 7: 345–400. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Tan Li., Wang Qi., Zhang D. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Hongming Miao Signal Transduct Target Ther.*, 2020; 3: 33–58. doi: 10.1038/s41392-020-0148-4
- Tjendra Y., Abdulaziz F., Mana A., Andrea P. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2020; 12: 1465–1474. doi: 10.5858/arpa.2020-0471-SA
- Fan B., Chong V., Chan S., Lim G. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am. J. Hematol.*, 2020; 6: 131–134. doi: 10.1002/ajh.25774
- Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.*, 2020; 4: 844–847. doi: 10.1111/jth.14768
- Wei C., Wan L., Zhang Y., Fan C., Yan Q., Yang X., Gong J., Yang H., Li H., Zhang J., Zhang Z., Wang R., Wang X., Sun J., Zong Y., Yin F., Gao Q., Cao Y., Zhong H. Cholesterol Metabolism—Impact for SARS-CoV-2 Infection Prognosis. *Entry, and Antiviral Therapies, MedRxiv*, 2020; 4: 157–176. doi: 10.1101/2020.04.16.20068528
- Abu-Farha M., Thanaraj T.A., Qaddoumi M.G., Hashem A., Abubaker J., Al-Mulla F. The Role of Lipid Metabolism in COVID-19 Virus Infection and as a Drug Target. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020; 7: 21–37. doi: 10.3390/ijms21103544
- Adal M., Howe R., Kassa D., Aseffa A., Petros B. Associations of gender and serum total cholesterol with CD4+ T cell count and HIV RNA load in antiretroviral-naïve individuals in Addis Ababa. *BMC Public Health.*, 2018; 8: 1–10. doi: 10.1186/s12889-018-5852-4
- Hu X., Chen D., Wu L., He G., Ye W. Low Serum Cholesterol Level Among Patients with COVID-19 Infection in Wenzhou, China. *Lancet*, 2020; 5. doi: 10.2139/ssrn.3544826
- Baker J., Ayenew W., Quick H. High-density lipoprotein particles and markers of inflammation and thrombotic activity in patients with untreated HIV infection. *J. Infect. Dis.*, 2010; 1: 285–292. doi: 10.1086/649560

13. Rose H., Hoi J., Woolley I. HIV infection and high-density lipoprotein metabolism. *Atherosclerosis*, 2008; 9: 79–86. doi: 10.1016/j
14. Lima W.G., Souza N.A., Fernandes S.A., Cardoso V.N., Godoi I.P. Serum lipid profile as a predictor of dengue severity: a systematic review and meta-analysis. *Venerable Med. Virol.*, 2019; 29: 2056. doi: 10.1002/rmv.2056
15. Cao W.J., Wang T.T., Gao Y.F. Serum Lipid Metabolic Derangement is Associated with Disease Progression During Chronic HBV Infection. *Wedge Laboratory*, 2019; 12: 65. doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190525
16. Mahat R.K., Rathore V., Singh N., Singh N., Singh S.K., Shah R.K., Garg C. Lipid profile as an indicator of COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr. ESPEN*, 2021; 10: 91–101. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.07.023. Epub 2021 Jul 31 PMID: 34620375; PMCID: PMC8325550.
17. Mao R., Qiu Y., He J., Tan J., Li X., Chen Y., Iacucci M., Chen M. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, 2020; 5: 667–678. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6
18. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, 2020; 5: 428–430. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1
19. Agouridis A.P., Pagkali A., Zintzaras E., Rizos E.C., Ntzani E.E. High-density lipoprotein cholesterol: A marker of COVID-19 infection severity? *Atheroscler Plus.*, 2021; 10: 1–9. doi: 10.1016/j.athplu.2021.08.007. Epub 2021 Aug 24 PMID: 34622242; PMCID: PMC8383482.
20. Noubiap J., Bigna J., Richie J. Nansseu R., Nyaga U., Balti E. Prevalence of dyslipidaemia among adults in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Meta-Analysis Lancet Glob Health.*, 2018; 9: 998–1007. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30275-4
21. Gao H., Wang H., Shan G., Liu R. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among adult residents of Shenmu City, China. *PLoS One*, 2021; 5: 345–356. doi: 10.1371/journal.pone.0250573
22. Syarif M., Yassin M., Baharudin N., Daher A., Bakar N. High prevalence of dyslipidaemia subtypes and their associated personal and clinical attributes in Malaysian adults: the REDISCOVER study. *Multicenter Study BMC Cardiovasc Disord.*, 2021; 3: 149. doi: 10.1186/s12872-021-01956-0
23. Scheidt-Nave C., Du Y., Knopf H., Schienkiewitz A., Ziese T., Nowossadeck E. Prevalence of dyslipidemia among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS 1). *Göβwald, Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013; 5: 5–6. doi: 10.1007/s00103-013-1670-0
24. Sorokin A.V., Karatanasis S.K., Yan Z.H., Freeman L., Kotani K. Dyslipidemia associated with COVID-19: consequences for the mechanism of resolution violation and new therapeutic approaches. *Faseb J.*, 2020; 4: 9843–9853. doi: 10.1096/fj.202001451
25. Yu X., Wu T., Huang W., Xu C., Xie W., Long X. APOA1 Level is Negatively Correlated with the Severity of COVID-19. *Int. J. Gen. Med.*, 2022; 1: 689–698. doi: 10.2147/IJGM.S332956. PMID: 35082518; PMCID: PMC8785137.
26. Filippas-Ntekouan S., Liberopoulos E., Elisaf M. Lipid analysis in infectious diseases: a possible role in diagnosis and prognosis. *Infectious Disease*, 2017; 5: 575–588. doi: 10.1007/s15010-017-1022-3
27. Wang G., Zhang Q., Zhao X., Dong H., Wu C., Wu F., Yu B., Lv J., Zhang S., Wu G., Wu S., Wang X., Wu Y., Zhong Y. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study. *Lipids Health Dis.*, 2020; 9: 19 (1): 204. doi: 10.1186/s12944-020-01382-9. PMID: 32892746; PMCID:PMC7475024.
28. Gordon D.J., Probstfield J.L., Garrison R.J., Ninton J.D., Castelli V.P., Noke J.D., Jacobs Jr., Bangdiwala S., Tiroler H.A. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular diseases. Four prospective American studies. *Circulation*, 1989; 1: 8–15. PMID: 2642759 doi: 10.1161/01.cir.79.1.8
29. Kakafka A., Atheros G.V., Tsiomalos K., Karagiannis A., Mikhailidis P. High-density lipoproteins, cholesterol and statin trials. *Cur. Med. Chem.*, 2008; 15 (22) doi: 10.2174/092986708785747481
30. Madsen C.M., Varbo A., Tybjaerg-Hansen A. U-shaped relationship of HDL and risk of infectious disease: two prospective population-based cohort studies. *Eur. Heart J.*, 2018; 4: 1181–1190. doi: 10.1093/eurheartj/ehx665
31. Hu X., Chen D., Wu L., He G., Ye W. Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection. *Clin. Chim. Acta*, 2020; 5: 105–109. doi: 10.1016/j.cca.2020.07.015
32. Fan J., Wang H., Ye G. Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism*, 2020; 10: 154–243. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154243
33. Wei X., Zeng W., Su J., Wan H., Yu X., Cao X., Tan W., Wang H. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J. Clin. Lipidol*, 2020; 14: 297–304. doi: 10.1016/j.jacl.2020.04.008

**Сведения об авторах:**

**Ирина Анатольевна Фролова**, врач-терапевт, Н. Новгород, Россия, ORCID: 0000-0003-2274-6543, e-mail: frolova-ir@yandex.ru

**Екатерина Иосифовна Тарловская**, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой терапии и кардиологии, Н. Новгород, Россия, ORCID: 0000-0002-9659-7010, e-mail: etarlovskaya@mail.ru

**Сергей Владимирович Романов**, д-р мед. наук, доцент, директор, Н. Новгород, Россия

Все члены группы авторов отвечают критериям авторства, сформулированным в рекомендациях ICMJE.

**Information about the authors:**

**Irina A. Frolova**, internist of the Federal Medical Center of the FMBA of Russia, N. Novgorod, Russia, ORCID: 0000-0003-2274-6543, e-mail: frolova-ir@yandex.ru

**Ekaterina I. Tarlovskaya**, MD, professor, head of the department of therapy and cardiology, N. Novgorod, Russia, ORCID: 0000-0002-9659-7010, e-mail: etarlovskaya@mail.ru

**Sergey V. Romanov**, MD, associate professor, director, N. Novgorod, Russia

All members of the group of authors meet the criteria of authorship formulated in the ICMJE recommendations.

*Статья поступила* 16.04.2022

*После доработки* 04.05.2022

*Принята к печати* 11.05.2022

*Received* 16.04.2022

*Revision received* 04.05.2022

*Accepted* 11.05.2022

