УДК: 616.153.922+616-036.065
DOI: 10.55359/2782-3296.2025.89.48.004

ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Колесников А.Н., Гридасова Е.И., Гридасов В.А.,
Кучеренко Е.А., Скоробогатый Р.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме. Гипохолестеринемия играет важную роль в генезе критических состояний, развитии иммуно-воспалительных нарушений, запуске воспалительных ответов на раздражители, предиктором онкологических заболевания, а также является маркером тяжести состояния пациентов. В статье описаны механизмы развития патологически индуцированной гипохолестеринемии и ее роль в развитии органной недостаточности.

Ключевые слова: *холестерин, дислипидемия, маркер воспаления, критические состояния, гипохолестериемия*

HYPOCHOLESTEROLEMIA IN CRITICAL CONDITIONS

Kolesnikov A.N., Gridasova E.I., Gridasov V.A.,
Kucherenko E.A., Skorobogaty R.V.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Donetsk State Medical University named after M. Gorky" Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract. Hypocholesterolemia plays an important role in the genesis of critical conditions, the development of immune-inflammatory disorders, the initiation of inflammatory responses to stimuli, a predictor of cancer, and is also a marker of the severity of patients' condition. The article describes the mechanisms of development of pathologically induced hypocholesterolemia and its role in the development of organ failure.

Key words: cholesterol, dyslipidemia, inflammatory marker, critical conditions, hypocholesterolemia

Холестерин (холестерол) – это высокомолекулярный полицикли-ческий липофильный спирт, который играет важную роль в жизнедеятельности человека. В организм холестерин поступает с пищей и эндогенно синтезируется из ацетил-СоА. Для обеспечения транспорта в плазме, холестерин должен быть связан с альбумином или липопротеинами, которые включают хиломикроны, ЛПОНП (липопротеины очень низкой плотности), ЛПНП (липопротеины низкой плотности) и ЛПВП (липопротеины высокой плотности) [1-3].

Функции холестерина многочисленны [1-7, 19, 28]:

- холестерин является неотъемлемой частью всех клеточных мембран и играет решающую роль в регуляции их проницаемости, текучести и функциональности. Внутри мембраны обогащенные стеролами и сфинголипидами мембранные

микродомены обеспечивают функцию трансмембранных белков, таких как ионные каналы, транспортеры и рецепторы, включая **рецепторы натрий-калиевой АТФ-азы,** β-адренергические рецепторы и GPCR (рецепторы, сопряженные с G-белком).

- холестерин является единственным стероидным субстратом для синтеза гормонов коры надпочечников - глюкокортикоидов, и, прежде всего, кортизола, альдостерона, половых гормонов - эстрогена, прогестерона, тестостерона и витамина D. При стресс-индуцированных реакциях до 80% кортизола может синтезироваться из холестерина плазмы.
- холестерин и его липопротеиновые носители обладают иммуномодулирующими свойствами, являясь частью липидных рафтов, которые представляют собой динамические сборки белков и липидов, содержащие множество рецепторов и регуляторных молекул и, таким образом, действуют как платформа для передачи сигнала. Различные рецепторы, присутствующие на иммунных клетках, таких как В-клетки, Т-клетки, базофилы и тучные клетки, связываются с липидными доменами при связывании лигандов и инициируют каскады сигнализации, приводящие к воспалению. Кроме того, нарушение целостности липидных рафтов изменяет секрецию цитокинов, вызванную липополисахаридом, сигнализацию IgE и активацию В-клеток и Т-клеток.

Таким образом, поддерживая структурно-функциональную стабильность липидного слоя клеточных мембран и электролитный баланс клеток, осуществляя многочисленные синтетические и иммунные функции, холестерин обеспечивает нормальную работу жизненно важных органов и систем организма человека.

На сегодняшний день, вопрос оптимального уровня общего холестерина в плазме крови является дискутабельным. Большинство авторов используют пороговое значение между 3,6- 5,2 ммоль/л. Касательно целесообразности его коррекции существуют две диаметрально противоположные точки зрения [2, 4, 16].

Традиционный взгляд, которого придерживается большинство кардиологов (но не все!), считает, что концентрация в плазме крови общего холестерина и его фракций коррелирует с заболеваемостью и смертностью от атеросклероза и ишемической болезни сердца. Эпидемиологические и интервенционные исследования взаимосвязи холестерина и атеросклероза показывают, что оптимальный уровень общего холестерина находится в пределах 4,5-5,0 ммоль/л, а уровень холестерина ЛПНП - в пределах 2,5-3,0 ммоль/л. Минимальный уровень смертности от ИБС наблюдается при концентрации общего холестерина ниже 5,2 ммоль/л. Умеренное повышение летальности от ИБС наблюдается при концентрации холестерина 5,3-6,5 ммоль/л, высокая летальность ассоциируется с концентрацией общего холестерина выше 7,8 ммоль/л [3].

Иммунологи, в отличие от кардиологов, считают, что для оптимального функционирования иммунной системы уровень общего холестерина должен быть в пределах 6,0–6,5 ммоль/л. M. F. Muldoon и соавт. показали, что у лиц с низким уровнем холестерина (3,9 ммоль/л), в крови статистически значимо снижено количество лимфоцитов, общих Т-лимфоцитов и СД8+ клеток. P. Penson и соавт., отмечают «хотя лица с уровнем ЛПВП 40 мг/дл считаются имеющими повышенный риск сердечно-сосудистых событий, в настоящее время относительно мало известно о последствиях для здоровья, связанных с очень низким (<30 мг/дл) уровнем ЛПВП». На основании анализа связи метаболизма липидов и иммунного статуса организма ряд авторов сделали

вывод, что гипохолестеринемия у пациентов в критическом состоянии различного генеза, а также при острых и хронических заболеваниях инфекционной и неинфекционной природы может служить маркером тяжести патологического процесса [8, 19, 20, 27].

Связь гипохолестеринемии с различной патологией

Гипохолестеринемия является распространенной дислипидемией и может быть первичной вследствие генетических нарушений, включая абеталипопротеинемию, гипобеталипопротеинемию, болезнь Танжера, болезнь задержки хиломикронов… и вторичной (приобретенной), при анемиях, стрессах, голодании, травмах, ожогах, инфекционных и воспалительных состояниях, гипертиреозе, злокачественных новообразованиях, психических заболеваниях и критических состояниях [14, 16].

Одно из первых сообщений о гипохолестеринемии было зарегистрировано в 1911 году, где Шоффард и соавт. сообщили о снижении уровня холестерина у пациентов, которые находились в «очень плохом общем состоянии» во время лихорадочной фазы туберкулеза. В 1920 году Кипп отметил связь между степенью гипохолестеринемии и тяжестью инфекции. Взаимосвязь между низким уровнем холестерина и тяжестью урогенитального сепсиса описана в 1924 году *Macadam W, Shiskin C.* Авторы указали, что «…из восьмидесяти восьми случаев обструкции мочевыводящих путей из-за увеличения предстательной железы в восемнадцати был выявлен низкий уровень холестерина в крови (менее 0,126%). Из них шестнадцать человек умерли от пиелонефрита, а двое выздоровели. В то время как из остальных одиннадцати случаев смерти в трех группах, у которых уровень холестерина в крови был 0,130 или выше, только один случай смерти был вызван восходящей инфекцией мочевыводящих путей…» [9, 10, 16].

В последствии было показано, что уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и липопротеидов высокой плотности значительно снижается у пациентов с различной патологией. Очень низкие уровни общего холестерина чаще всего встречаются при серьезной политравме, после обширных операций, при серьезных инфекциях, при длительном гиповолемическом шоке [2-4, 13,19, 27].

Гипохолестеринемия отмечена при различной онкологической патологии (рак молочной железы, почечноклеточная карцинома, немелкоклеточный рак легкого и плоскоклеточная карцинома пищевода и др). Холестерин, как основной компонент клеточной мембраны, играет важную роль в росте и пролиферации опухолевых клеток. Было показано, что рецептор ЛПНП высоко экспрессируется в глиобластоме и других типах рака, а пролиферация и рост клеток глиобластомы могут приводить к захвату холестерина из крови и вызывать снижение уровня холестерина в сыворотке. В работе Liang R, низкий уровень холестерина ЛПНП в сыворотке оставался независимым прогностическим фактором плохой общей выживаемости у пациентов с глиобластомой. Уровень общего холестерина >3,91 ммоль/л, уровень холестерина ЛПВП >1,32 ммоль/л и уровень холестерина ЛПНП >1,84 ммоль/л были связаны с благоприятным прогнозом. P. Penson была обнаружена сильная корреляция между смертностью от рака (независимо от типа) у женщин и низкими уровнями ЛПВП-Х. S. Kim продемонстрировали U-образную связь между исходными уровнями общего холестерина и риском смертности у впервые диагностированных пациентов с раком. Низкие уровни ЛПНП соответствовали повышенному риску смерти от всех причин. Согласно

многочисленным метаанализам (Ferretti G, P. Penson et al…) более высокие уровни ЛПВП-Х в крови также были связаны с уменьшением риска рецидива опухоли и смерти при большинстве типов опухолей [17, 23, 27, 28].

По мнению психиатров, нарушение функции серотониновых рецепторов и поступления серотонина в клетки в результате гипохолестеринемии (менее 4,28 ммоль/л) может приводить к снижению когнитивных функций, росту агрессивности, импульсивности, развитию психической депрессии (в т.ч. и послеродовой) и возникновению суицидальных идей. По данным M. Zureik и соавторов (1996) [10], относительный риск самоубийств у мужчин в возрасте 43–53 лет со сниженным уровнем холестерина в крови (< 4,78 ммоль/л) составляет 3,16. Собственно биохимическая (метаболическая) связь между обменом холестерина и серотонина имеет пока неясный механизм и требует дальнейшего изучения. Определение уровня холестерина может служить прогностическим признаком для определения риска попыток самоубийства при депрессии [11, 35].

Особое внимание уделяется роли холестерина при развитии критических состояний. Было установлено, что содержание общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП значительно уменьшается на ранних стадиях развития критических состояний. Гипохолестеринемия у пациентов с критической патологией тесно связана с тяжестью заболевания и является частью гиперметаболической адаптивной реакции острого ответа на стресс. Более низкие уровни сывороточного холестерина ассоциируются с высокими баллами по шкале APACHE III и шкале множественной дисфункции органов (MODS), длительным пребыванием в стационаре, повышенной смертностью, а также развитием синдрома мышечной слабости, приобретенной в отделении интенсивной терапии (синдром ICUAW) [13].

Механизмы развития гипо-холестеринемии у пациентов в критическом состоянии до конца не выяснены. С одной стороны, снижается поступление экзогенного холестерина, поскольку энтеральные и парентеральные субстраты часто содержат мало холестерина, так как его источником являются преимущественно рыба, мясо, яйца и мозги. Кроме того, при критических состояниях нарушается всасывание липидов в кишечнике, вследствие нарушения его работы, диареи и холестаза. В тоже время, отмечается снижение синтеза эндогенного холестерина, что подтверждается уменьшением в плазме уровня предшественников холестерина сквалена и ланостерола. Кроме того, вероятно увеличиваются потребности в холестерине для синтеза гормонов (кортизол), новых клеток для иммунного ответа, восстановления тканей и заживления ран. При сепсисе также поражаются АТФ-связывающие кассетные транспортеры, преобразующие бедный липидами аполипопротеин А1 в зрелый ЛПВП, и лецитин-холестерин ацилтрансфераза, преобразующая свободный холестерин в эфиры холестерина. Белок переноса сложных эфиров холестерина (CETP), ответственный за перенос холестерина между ЛПВП и ЛПНП, как было показано на животных моделях, снижается при сепсисе или воспалении [13].

Доказано, что метаболизм холестерина тесно связан с процессами воспаления и может изменяться под воздействием провоспалительных цитокинов. M. F. Muldoon и соавт. показали, что у пациентов с содержанием холестерина 151 мг/дл (3,9 ммоль/л) отмечалось достоверное снижение количества лимфоцитов периферической крови, общих Т-лимфоцитов и CD8+ клеток ($p<0,05$), выраженная тенденция к снижению количества CD4+

лимфоцитов и уменьшению продукции интерлейкина-2 при стимуляции лимфоцитов ФГА [8, 36].

Гипохолестеринемия связана с развитием внутрибольничных инфекций, особенно в послеперационном периоде. Связь между предоперационной гипохолестеринемией и частотой септических осложнений после операции установили S. Leardi. Частота послеоперационного сепсиса составила 35,1%. Самая высокая частота послеоперационных септических осложнений (72,7%) наблюдалась, достоверно (X^2 = 7,6, p <0,001), у пациентов (11 случаев, 5,9%) с уровнем холестерина ниже 105 мг/дл. Dunham CM и его коллеги также отметили связь между величиной холестерина и инфекцией. Уровень холестерина либо оставался низким, либо падал у большинства пациентов с инфекцией. При начале инфекции стандартный маркер - реакция лейкоцитов была положительной у 61%, тогда как реакция холестерина была положительной у 91% (P = 0,001). Уровень холестерина также снижался с началом дисфункции каждой системы органов (соотношение напряжения артериального кислорода к фракции вдыхаемого кислорода < 350, креатинин > 2,0 мг/дл, глюкоза > 120 мг/дл, билирубин > 2,5 мг/дл, артериальный бикарбонат ≥ 28 или ≤ 23 ммоль/л; P < 0,01) Процент ожидаемого уровня холестерина снижался по мере увеличения числа дисфункций (P = 0,0001). [15, 18].

A. Paula Golucci и соавт. представили результаты обзора 29 исследований, в которых обсуждалось снижение ЛПВП, общего холестерина и ЛПНП у пациентов с SIRS и/или сепсисом. Изменение липидного профиля было пропорционально уровню воспаления, оцениваемому по воспалительным маркерам, включая С-реактивный белок, ИЛ-6 и ИЛ-8, липополисахарид-связывающий белок и фактор некроза опухоли В многочисленных работах (A. Lekkou *et al.,2014;* A.F. Delgado *et al.2008;* S. Barlage *et al.,2001;* V.G. Cabana *et al., 1989)* отмечено, что метаболические изменения в липидных профилях у пациентов в критическом состоянии с SIRS и сепсисом встречаются часто и характеризуются гипертриацил-глицеринемией и снижением уровня общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности в сыворотке. Провоспалительные цитокины (ФНО, ИЛ-6, ИЛ-1 изменяют синтез аполипопротеина и реагентов острой фазы в печени, стимулируют липолиз жировой ткани и синтез жирных кислот в печени, что приводит к повышению уровня триглицеролов и выработке липопротеинов очень низкой плотности. Снижение общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП - обратно пропорционально концентрациям прокальцитонина и провоспалительных цитокинов. Таким образом, выраженная гипо-холестеринемия связана с более высокой тяжестью основного заболевания у пациентов в критическом состоянии [19, 20, 39].

D.Bonville также отмечает, что низкие концентрации холестерина коррелируют с высокими концентрациями цитокинов у пациентов с ССВО при тяжелой хирургической патологии. Смерть была связана в первый день с повышением концентрации sIL-2R, IL-6, IL-10 и sTNF R-p75 (все, p < 0,01), но изначально не было никаких различий в концентрации липидов в сыворотке. Однако ко 2-му дню концентрации IL-6, IL-10 и холестерина значительно снизились (все, p < 0,05) по сравнению с 1-м днем у пациентов, не выживших, в отличие от выживших; разница в концентрации холестерина в сыворотке крови сохранялась до 7-го дня (p < 0,05). У пациентов с тяжелым MODS наблюдались устойчиво повышенные концентрации IL-6 и IL-10. С помощью логистической регрессии повышенный

балл APACHE III, развитие нозокомиальной инфекции и снижение концентрации холестерина были независимо связаны со смертностью [21].

Ряд исследований продемонстрировали клиническое значение гипохолестеринемии у пострадавших с травмой. В исследовании R F Wilson, у пациентов с травмами, находящихся в критическом состоянии, средние уровни холестерина были значительно ниже (119 ± 44 мг / дл), чем ожидаемые значения (201 ± 17 мг /дл). Dunham CM *et al.,* также выявили связь между гипохолестеринемией и исходом у пациентов после тяжелой травмы. В исследовании приняли участие 28 пациентов со степенью тяжести травмы 31±9, и длительностью ИВЛ не менее 7 суток. При поступлении в ОИТ показатели холестерина составляли 119 ± 44 мг/дл (по сравнению с нормальным уровнем холестерина 201 ± 17 мг/дл (*P* <0,001). У умерших пациентов окончательный уровень холестерина снизился на 33% по сравнению с 28%-ным ростом у выживших. Интересно, что начальные уровни после травмы были значительно выше у трех умерших пациентов, чем у тех, кто выжил (175 ± 62 мг/дл против 112 ± 37 мг/дл). Снижение холестерина ассоциировалось с развитием инфекции или дисфункции органов [9, 18].

У пациентов с механической травмой, осложненной синдромом жировой эмболии (СЖЭ) проведенные нами (Е.И.Гридасова, О.Г.Калинкин) исследования уровня холестерина в разгар СЖЭ показали умеренное снижение концентрации холестерина до субнормальных цифр у пострадавших с субклинической формой СЖЭ (М(медиана)-3,0 и М -3,7 в 3-и и 7-е сутки после травмы соответственно) и значительное его снижение у пострадавших с тяжелой подострой формой СЖЭ (М-2,5 и М-2,7, p<0,05) в сравнении с пациентами с неосложненным течением сравнимой по тяжести травмы (М-3,5 и М-4,0). Максимальная гипохолестеринемия наблюдалась у больных с подострой формой СЖЭ у 68,7% пострадавших - ниже 3 ммоль/л, у 31,3% - от 3 до 4 ммоль/л, что объяснялось нами потреблением холестерина в составе хиломикронов на образование жировых эмболов (хотя достоверной связи не обнаружено) и снижением его синтеза в результате дефицита ацетил-коэнзима А, образующегося из белков и жиров. Отмечена отрицательная связь между тяжестью состояния больных в разгар СЖЭ и уровнем холестерина (r= - 0,59, p<0,05 в 3-и сутки и r = - 0,69, p<0,05 в 7-е сутки). В эти же сроки величина интерлейкина 6 (IL-6) у больных с развившейся подострой формой СЖЭ была выше, чем у больных с неосложненным течением травмы (в 3-и сутки (М - 255 пкг/мл, p=0,03 по U), 7-е сутки (М -599 пкг/мл, p=0,03 по U) и 14-е сутки (М - 103 пкг/мл, p=0,05 по U)). У больных с субклинической формой СЖЭ содержание IL-6 оставалось недостоверно более высоким, чем у неосложненных пострадавших (М- 233,0 пкг/мл в 7-е сутки; 88 пкг/мл в 14-е сутки; p>0,05 по U). Следует отметить, что согласно литературным данным, IL-6 отвечает за метаболизм жировой ткани, активность липопротеинлипазы и секрецию триглицеридов в печени, а уровни сывороточного ИЛ-6 положительно коррелируют с уровнем триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности, а также с количеством жира в легких при гистологических исследованиях и отрицательно - с показателями липопротеидов высокой плотности и холестерина Таким образом, нарушение транскрипции ИЛ-6 может приводить к аномальной реакции организма пострадавших с травмой на поступление жировых эмболов в легкие и способствовать развитию клинических форм СЖЭ [31-34].

Прогностическое значение

Многочисленные исследования указывают, что гипохолестеринемия является значимым прогностическим показателем повышенной заболеваемости и смертности, связанной с целым спектром патологических состояний.

Отмечено, что при травме у выздоравливающих пациентов уровень холестерина повышается, тогда как у умирающих пациентов прогрессирует гипохолестеринемия. Снижение или фиксированный уровень холестерина указывает на развитие инфекции или органной / метаболической дисфункции. По мнению Dunham CM, реакции на холестерин более чувствительны к началу инфекции, чем реакции лейкоцитов, а пациентам с тяжелой травмой рекомендуется последовательный мониторинг уровня холестерина [18]. S. Leardi и соавт. установили, что риск развития постоперационной инфекции возрастает до 73% среди пациентов с концентрацией общего холестерина ниже 3,7 ммоль/л. Падение его уровня соответствует началу инфекционного процесса и является более чувствительным маркером инфекции, чем рост лейкоцитов. Доказано, что уровни ЛПВП у пациентов с воспалительными заболеваниями, такими как сепсис, являются прогностическими показателями клинических исходов. K. Biller отмечает, что, у пациентов с инфекцией и полиорганной недостаточностью были проанализированы связи между внутрибольничной смертностью и уровнями прокальцитонина, С-реактивного белка и холестерина. Сочетание уровней прокальцитонина, С-реактивного белка и холестерина в единой системе оценок дало высокую прогностическую ценность в отношении смертности [12, 15, 19, 21, 22].

По мнению Tachyla SA *et al.*, холестерин, прокальцитонин и СРБ могут быть использованы в качестве предикторов смертности у пациентов с инфекцией и полиорганной дисфункцией. Снижение уровня холестерина <100 мг/дл является неблагоприятным признаком с точки зрения прогнозирования исхода заболевания. Определение концентрации холестерина несколько раз в течение курса лечения более информативно, чем однократное определение. Механизмы снижения уровня холестерина у пациентов с сепсисом до сих пор не ясны. Наиболее вероятно, что они являются многофакторными (включая взаимосвязь с цитокинами, глюкокортикоидами и др.) и данный вопрос требует дополнительного изучения. Диагностические значения холестерина, прокальцитонина и С-реактивного белка как предикторов смертности были схожими, со средней прогностической эффективностью. Лечение рекомендуется проводить одновременно с определением этих трех критериев для повышения их диагностической ценности. Была обнаружена слабая отрицательная корреляция между уровнем холестерина и уровнями СРБ и прокальцитонина. Эти маркеры, вероятно, отражают разные процессы. Повышение уровня СРБ и прокальцитонина указывает на развитие системной воспалительной реакции, тогда как снижение уровня холестерина представляет собой метаболическое нарушение, связанное с развитием полиорганной дисфункции [36].

Gordon et al. сообщили о низких концентрациях холестерина и липопротеинов у 111 тяжелобольных хирургических пациентов и отметили, что эти уровни обратно коррелируют с концентрациями ИЛ-6, растворимого рецептора ИЛ-2 и ИЛ-10. Самые низкие уровни холестерина и липопротеинов также предсказывали плохой клинический исход. Было высказано предположение, что гиполипидемия (гипохолестеринемия) является независимым предиктором клинического исхода у тяжелобольных пациентов. Предполагается, что порочный круг начинается у многих тяжелобольных пациентов с острым сепсисом с

повышенной продукции воспалительных цитокинов, что затем снижает концентрации липидов и липопротеинов и увеличивает восприимчивость к ЛПС. Новые методы лечения, направленные на повышение низкого уровня холестерина, по мнению R. F Wilson могут стать важными вариантами лечения сепсиса [9, 22].

Мороз В.В. и соавт., в своих исследованиях показали, что при тяжелой сочетанной травме наблюдается увеличение процессов ДНК-повреждений, ассоциирующееся с усилением клеточной гибели. Динамика изменения общего холестерина, холестерина ЛПНП, общего белка, активности γ-ГГТ и 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина может использоваться в качестве прогностических признаков [29].

Учитывая достоверное снижение холестерина у подавляющего большинства больных с травмой, осложненной синдромом жировой эмболии и то, что по данным литературы, гипохолестеринемии является неспецифическим признаком легочной патологии (А.И. Карпищенко, 2001), по нашему мнению, у больных с травмой ОДС показатель холестерина ниже 3,0 ммоль/л может рассматриваться как один из прогностических признаков СЖЭ в совокупности с другими клинико-лабораторными данными [31].

По мнению О.И. Светлицкой, 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 <3,37 ммоль/л является предиктором развития ОРДС [25].

Уровень липидов общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП обратно пропорционален продолжительности пребывания в больнице у пациентов с NCP (Novel Coronavirus Pneumonia)-19. Мониторинг изменения липидов важен для терапевтической стратегии у пациентов с NCP-19. Уровень холестерина ЛПНП < 3,75 ммоль/л или ХС-ЛПНП < 1,7 ммоль/л при поступлении может выступать в качестве независимого предиктора длительного угнетения сознания при пневмониях COVID-19 [30].

По мнению Liang R, предоперационный уровень холестерина ЛПНП в сыворотке может предоставить ценную прогностическую информацию для пациентов с глиобластомой, которую можно было бы применять в клинической практике. Уровни общего холестерина и холестерина ЛПВП были прогностическими только в однофакторном (но не многофакторном) анализе. Jue Zhang и соавт. доказали, что при синдроме POEMS у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, М-протеин, изменения кожи) низкие уровни общего холестерина были связаны с неблагоприятным выживанием без прогрессирования (p = 0,007) и общей выживаемостью (p = 0,004), и в то же время низкая концентрация циркулирующего общего холестерина была независимым фактором риска для прогрессирования (p = 0,020) и общей выживаемости (p = 0,011). Низкие значения общего холестерина могут улучшить стратификацию риска, особенно у пациентов с высоким риском. Низкие уровни общего холестерина в сыворотке могут предсказывать худший прогноз у пациентов с синдромом POEMS; в будущем клиническом применении низкий общего холестерина может быть надежным индикатором прогноза [23, 24].

Следует отметить, что все авторы отмечают, что вопрос о функциональной роли холестерина в организме очень сложный, до настоящего момента недостаточно изучен и требует дальнейших исследований. До сих пор не ясно, отражает ли гипохолестеринемия только серьезное метаболическое нарушение, которое является результатом опасного для жизни состояния, или же она играет активную роль в развитии и исходе [3]. По мнению А.П. Васильева, холестерин, являясь важнейшим биохимическим соединением, принимающим участие в многочисленных жизненно необходимых процессах в организме, не должен рассматриваться как объект непримиримой борьбы и неустанного поиска средств для его уничтожения. Наряду с традиционной практикой интенсивного лечения липидоснижающими препаратами и тенденцией к увеличению показаний к статинам, врачам давно пора придавать большее значение гипохолестеринемии [2, 4, 14].

Потенциальные возможности и перспективы

На целесообразность изучения роли гипохолестеринемии в развитии тяжелой патологии и необходимость ее коррекции указывает множество исследователей. Однако этому вопросу, на сегодняшний день, посвящено относительно небольшое число работ. Действительно, роль холестерина в организме в подавляющем большинстве рассматривается в аспекте гиперхолестеринемии и «липидной теории» развития атеросклероза. Однако, современные достижения в изучении иммунно-метаболических нарушений при критических состояниях показывают крайне важную роль холестерина и его дефицита в развитии множества заболеваний. Напрашивается вывод – «что хорошо для кардиолога, то плохо для иммунолога». То есть, вопросы изучения причин и патологической роли снижения холестерина в организме, а также путей их коррекции являются весьма актуальным. Jun-xian Song отмечает, что «…в отличие от гиперхолестеринемии, врачи уделяют меньше внимания заболеваемости, причинам и последствиям гипохолестеринемии в клинической практике. На самом деле, гипохолестеринемия является распространенной дислипидемией и учитывая, что она может привести к таким нежелательным явлениям, как внутримозговые кровоизлияния, рак, инфекции, надпочечниковая недостаточность, самоубийства и психические расстройства и росту летальности, с практикой интенсивного гиполипидемического лечения и тенденцией к увеличению показаний к статинам, врачам давно пора придавать большее значение гипохолестеринемии» [14].

В тоже время, Schlienger JL отмечает, «взаимосвязь между уровнем холестерина в плазме и заболеванием более сложна, чем предполагалось. Если патогенная роль гиперхолестеринемии при ишемической болезни миокарда в настоящее время не вызывает сомнений, то вредное влияние гипохолестеринемии, вызванной диетой или лекарствами, главным образом на смертность от рака и насильственную смерть, все еще остается спорным. С прогностической точки зрения представляется, что степень снижения уровня холестерина имеет большее значение, чем сама гипохолестеринемия. Было сформулировано несколько гипотез; однако гипохолестеринемия не является причинным фактором. Разумный подход к гиперхолестеринемии остается желательным, но без особых изменений в недавних рекомендациях по лечению гиперхолестеринемии» [37].

Идея лечения инфекции липидами, включая холестерин, ЛПВП или аналоги, оксистеролы или фосфолипидные эмульсии, не нова. Еще в 1910 году, Bayer получил патент на

холестериновую терапию для лихорадки черной воды (малярии). Вскоре после этого было высказано предположение о возможном влиянии холестериновой терапии на широкий спектр инфекционных заболеваний [19].

«Холестериновая гипотеза суицида», считает Вашадзе Ш.В., заставляет подумать о роли внешних факторов в генезе суицида, а также целесообразности широких мер по ограничению поступления холестерина с пищей и уж тем более — фармакологических мер по целенаправленному снижению его уровня, особенно с помощью препаратов, тормозящих начальные стадии синтеза этого важнейшего метаболита в организме [11].

В работе Д.А. Бонвиль, указано, что снижение концентрации сывороточного холестерина является независимым предиктором смертности у тяжелобольных хирургических пациентов, а восполнение сывороточных липидов является возможным терапевтическим подходом для лечения критических заболеваний [21].

ЛПВП можно применять в качестве противовоспалительной молекулы при ряде заболеваний. Эффект основан на способности липидов и липопротеинов связываться с бактериальным эндотоксином - липополисахаридом (ЛПС) и нейтрализовать его. Рядом авторов (H W Harris; P S Tobias; Schumann RR; Baumberger C.) было отмечено, что ЛПС в крови комплексируется с белком, связывающим ЛПС, активируя рецептор CD14 на поверхности клеток. Это стимулирует высвобождение каскада провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли-α, ИЛ-1 и ИЛ-6. Если ЛПС связывается с липопротеинами, например, холестерином, то высвобождение цитокинов уменьшается. Это подтверждают эксперименты на животных (Levine DM, Netea MG, Hubsch AP). Например, трансгенные мыши с повышенными концентрациями ЛПВП или ЛПНП защищены от летальной эндотоксемии и тяжелых грамотрицательных инфекций. В доклинических исследованиях инфузия восстановленного ЛПВП или аполипопротеина А1 улучшила функцию органов и выживаемость в моделях сепсиса и эндотоксемии на грызунах. Инфузия ЛПВП блокировала продукцию цитокинов, вызванную ЛПС, у кроликов и защищала от летальных доз эндотоксина у мышей. Введение ЛПВП добровольцам также блокирует многие эффекты, наблюдаемые при инфузии ЛПС. Исследования инфузии липопротеинов высокой плотности, проведенные у пациентов с воспалительными заболеваниями, показали, что острое лечение ЛПВП может эффективно ингибировать воспаление in vivo [9, 22, 26].

Противовоспалительный эффект ЛПВП сложный и, как представляется, обусловлен их способностью:

- угнетать экспрессию молекул адгезии лейкоцитов (V-CAM-1, ICAM-1, E-селектин, P-селектин, ICAM-1), индуцируемую провоспалительными цитокинами, на эндотелиальных клетках;
- регулировать воспалительную реакцию макрофагов, в т.ч. - стимулировать транскрипционный регулятор ATF3, который подавляет воспалительные пути и может уменьшить воспалительную реак-цию; ослаблять индуцированную сывороточным амилоидом А секрецию фосфолипаз, таких как sPLA2-IIE, так и sPLA2-V, ингибировать подмножество стимулируемых ЛПС генов макрофагов, которые регулируют реакцию на интерферон I;
- вызывать вазодилятацию и восстановление эндотелия путем связывания с рецепторами SR-B1 и стимулируя эндотелиальную NO-синтазу (eNOS), которая участвует в ингибировании адгезии моноцитов к эндотелию и способствует расширению

микрососудов, а также стимулируя выработку простациклина, который также является мощным сосудорасширяющим средством;

- оказывать антитромботические эффекты вследствие стимуляции выработки эндотелием NO и простациклина, ингибирующих активацию тромбоцитов; предотвращая гиперреактивность тромбоцитов, ограничивая внутригрупповую перегрузку холестерином и взаимодействие ApoA-I с рецепторами ABCA1 и SRB1 тромбоцитов; повышая антикоагулянтную активность (инактивацию активного фактора V), проявляемую активированными белками C и S; снижая агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном, АДФ или тромбином;
- обладать антиоксидантным эффектом – в результате способности параоксоназы (PON1 - ЛПВП-ассоциированная эстераза) гидролизовать перекиси липидов и окисленные эфиры холестерина и фосфолипиды; ингибируя окисление ЛПНП вследствие переноса окисленных липидов из окисленных ЛПНП в ЛПВП; ограничивая окисление, снижая выработку АФК посредством инактивации NADPH-оксидазы нейтрофилов;
- оказывая защитное действие на апоптоз эндотелиальных клеток повышают устойчивость эндотелиальных клеток к окисленным ЛПНП и предотвращают их токсический (апоптотический) эффект путем блокирования патогенной внутриклеточной сигнализации и устойчивый рост Ca_2+), участвующий в гибели клеток; ингибируя активацию каспазы-3 и каспазы-9 [40].

Новые методы лечения, направленные на повышение низкого уровня холестерина, могут стать важными вариантами лечения сепсиса. Laterre PF. сообщает, что «новый антитоксиновый липосомальный агент CAL02, представляющий собой липосомальный препарат, содержащий холестерин, был испытан при тяжелой пневмококковой пневмонии на безопасность, но пока не на эффективность». *Guirgis FW. указывает, что п*родолжается исследование осуществимости фазы I/II для проверки того, может ли липидная эмульсия стабилизировать уровень холестерина у пациентов с сепсисом, но клинические конечные точки не будут исследованы. Trinder M. отмечает, что фармакологическое ингибирование CETP анацетрапибом сохранило уровни ЛПВП-холестерина и аполипопротеина A1 и увеличило выживаемость у мышей с сепсисом [9, 13, 38].

Таким образом, по мнению большинства исследователей, гипохолестеринемия играет важную роль в генезе критических состояний и развитии иммуно-воспалительных нарушений.

Продолжаются исследования по использованию холестерина как маркера тяжести состояния – например, в совокупности с исследованием прокальцитонина и С-реактивного белка при сепсисе. В ряде исследований выявлена более значимая диагностическая ценность гипохолестеринемии, чем лейкоцитоза. Однако, механизмы развития патологически индуцированной гипохолестеринемии, ее роль в развитии органной недостаточности и прогностическое значение остаются недостаточно изученными. Выявлены множественные противовоспалительные эффекты холестерина ЛПВП, в связи с чем изучаются различные варианты использования холестерина и липопротеидов в качестве терапевтического средства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Под редакцией проф. М.А. Базарновой, проф. В.Т. Морозовой. Киев-1990-217с.

2. А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова. Холестерин, его

биологическое значение. Атеросклероз. Статинотерапия (Часть 1). Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины №2 том 37,стр. 27-36 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-27-35

3. P. Vyroubal, C. Chiarla, I. Giovannini, R. Hyspler, A. Ticha, D. Hrnciarikova, Z. Zadak Hypocholesterolemia in clinically serious conditions – review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2008, 152(2):181–189

4. Доценко М.Л., Алексейчик Д.С., Панкратова Ю. Ю., Алексейчик С.Г., Доценко К.Э., Санкович Е.Л. Холестерин и иммунитет: клинико-иммунологические параллели. Наука и инновации. 2015;146(4):58–64 https://cyberleninka.ru/article/n/holesterin-i-immunitet-kliniko-immunologicheskie-paralleli

5. Md Jafurulla, A Chattopadhyay. Membrane lipids in the function of serotonin and adrenergic receptors. Curr Med Chem. 2013;20(1):47-55. PMID: 23151002

6. Pallavi Varshney, Vikas Yadav, Neeru Saini. Lipid rafts in immune signalling: current progress and future perspective Immunology. 2016 Jul 11;149(1):13–24. doi: 10.1111/imm.12617

7. Emily E Morin, Ling Guo, Anna Schwendeman, Xiang-An Li. HDL in sepsis – risk factor and therapeutic approach Front Pharmacol. 2015 Oct 23;6:244. doi: 10.3389/fphar.2015.00244. PMCID: PMC4616240 PMID: 26557091

8. Muldoon M.F., Marsland A., Flory J.D., Rabin B.S., Whiteside T.L., Manuck S.B. Immune system differences in men with hypo- or hypercholesterolemia. Clin. Immunol. Immunopathol. 1997;84(2):145-149.
DOI: 10.1006/clin.1997.4382.

9. Robert F Wilson, Jeffrey F Barletta & James G Tyburski . Hypocholesterolemia in sepsis and critically ill or injured patients. Critical Care volume 7,Article number: 413 (200) Cite this article https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc2390#citeas

10. Macadam W, Shiskin C. The cholesterol content of the blood in relation to genito-urinary sepsis. Proc R Soc Med . 1924;17:53–55.

11. Вашадзе Ш.В. О возможной связи изменения уровня холестерина и серотонина у больных с цереброваскулярной патологией и суицидальными наклонностями Міжнародний неврологічний журнал 2 (32) 2010 http://www.mif-ua.com/archive/article/11977.

12. Katharina Biller, Peter Fae, Reinhard Germann, Heinz Drexel, Autar K Walli, Peter Fraunberger Cholesterol rather than procalcitonin or C-reactive protein predicts mortality in patients with infection Shock. 2014 Aug;42(2):129-32.
doi: 10.1097/SHK.0000000000000187.
PMID: 24727873.

13. Caroline Lauwers, Lauren De Bruyn, Lies Langouche. Impact of critical illness on cholesterol and fatty acids: insights into pathophysiology and therapeutic targets. Intensive Care Med Exp. 2023 Nov 28;11:84. doi: 10.1186/s40635-023-00570-y
PMCID: PMC10684846 PMID: 38015312

14. Jun-xian Song, Jing-yi Ren, Hong Chen . Primary and secondary hypocholesterolemia. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2010 Oct 18;42(5):612-5.

15. S Leardi , F Altilia, S Delmonaco, G Cianca, R Pietroletti, M Simi. Blood levels of cholesterol and postoperative septic complications. Ann Ital Chir 2000 Mar-Apr;71(2):233-7. PMID: 10920496

16. RRElmehdawi. Hypolipide mia: A Word of Caution. Libyan J Med. 2008 Jun 1;3(2):84–90. doi: 10.4176/071221 PMCID: PMC3074286 PMID: 21499464

17. Seohyun Kim, Gyuri Kim, So Hyun Cho, Rosa Oh, Ji Yoon

Kim, You-Bin Lee, Sang-Man Jin, Kyu Yeon Hur, Jae Hyeon Kim. Association between total cholesterol levels and all-cause mortality among newly diagnosed patients with cancer. Sci Rep. 2024 Jan 2;14(1):58.PMID: 38168969
PMCID: PMC10761709.
DOI: 10.1038/s41598-023-50931-6

18. Dunham CM, Fealk MH, Sever WE: После тяжелой травмы гипохолестеринемия улучшается с выздоровлением, но сохраняется при отказе органов или начале инфекции. Crit Care 2003, 7: R145-R153. 10.1186/cc2034

19. Daniel A Hofmaenner, Anna Kleyman, Adrian Press, Michael Bauer, Mervyn Singer The Many Roles of Cholesterol in Sepsis: A Review Am J Respir Crit Care Med. 2021 Oct 29;205(4):388–396.
doi: 10.1164/rccm.202105-1197TR.
PMCID: PMC8886946 PMID: 34715007

20. Ana Paula Brigatto Simões Golucci [1], Fernando Augusto Lima Marson [2], Antônio Fernando Ribeiro [1], Roberto José Negrão Nogueira [3] Lipid profile associated with the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in critically ill patients Nutrition. 2018 Nov:55-56:7-14. doi:
10.1016/j.nut.2018.04.007. Epub 2018 May 9.PMID: 29960160
DOI: 10.1016/j.nut.2018.04.007

21. Daniel A Bonville , Thomas S Parker, Daniel M Levine, Bruce R Gordon, Lynn J Hydo, Soumitra R Eachempati, Philip S Barie The relationships of hypocholesterolemia to cytokine concentrations and mortality in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. Surg Infect (Larchmt) . 2004 Spring;5(1):39-49.
doi: 10.1089/109629604773860291.
PMID: 15142422.

22. Gordon BR, Parker TS, Levine DM, Saal SD, Wang JC, et al. Relationship of hypolipidemia to cytokine concentrations and outcomes in critically ill surgical patients. Crit Care Med. 2001;29:1563–1568. doi: 10.1097/00003246-200108000-00011.

23. Liang R, Li J, Li M, Yang Y, Wang X, Mao Q, Liu Y.Clinical significance of pre-surgical serum lipid levels in patients with glioblastoma. Oncotarget. 2017 Sep 8;8(49):85940-85948. doi: 10.18632/oncotarget.20730. eCollection 2017 Oct 17.PMID: 29156768

24. Jue Zhang, Ting Zhang, Ye Yao, Xuxing Shen, Yuanyuan Jin, Run Zhang, Lijuan Chen Low serum total cholesterol levels predict inferior prognosis of patients with POEMS syndrome. Discov Oncol. 2024 Mar 4;15(1):60. doi: 10.1007/s12672-024-00912-6.
PMID: 38436809 PMCID: PMC10912402
DOI: 10.1007/s12672-024-00912-6

25. Светлицкая О.И. Уровень холестерина как предиктор развития и исхода острого респираторного дистресс-синдрома при внегоспитальных пневмониях. Трудный пациент. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10013. №3, Том 18, 2020, стр 17-21.

26. Andrew J Murphy [1], Kevin J Woollard. High-density lipoprotein: a potent inhibitor of inflammation.Clin Exp Pharmacol Physiol. 2010 Jul;37(7):710-8.
doi: 10.1111/j.1440-1681.2009.05338
PMID: 19930423

27. Peter Penson, D Leann Long , George Howard, Virginia J Howard, Steven R Jones, Seth S Martin, Dimitri P Mikhailidis, Paul Muntner, Manfredi Rizzo, Daniel J Rader, Monika M Safford, Amirhossein Sahebkar, Peter P Toth, Maciej Banach. Associations between cardiovascular disease, cancer, and very low high-density lipoprotein cholesterol in the REasons for Geographical and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. Cardiovasc Res 2018 Aug 3;115(1):204–212. PMCID: PMC6302258 PMID: 30576432
doi: 10.1093/cvr/cvy198

28. Zijun Ma, Jixin Zhong, Wei Tu, Shiliang Li, Jun Chen. ·The functions of apolipoproteins and lipoproteins in health and disease. Mol Biomed . 2024 Oct

28;5:53. doi: 10.1186/s43556-024-00218-7. PMCID: PMC11513782 PMID: 39465476

29. Мороз В.В., Решетняк В.И., Муравьева М.Ю., Жанатаев А.К.,Марченков Ю.В. Обмен холестерина, ДНК-повреждения, апоптоз и некроз клеток в крови при тяжелой сочетанной травме. Общая реаниматология, 2008, IV; 1. С 5-13.

30. Chen Qin, Huang Minghan, Zhao Ziwen, Luo Yukun. Alteration of lipid profile and value of lipids in the prediction of the length of hospital stay in COVID-19 pneumonia patients. Food Sci Nutr. 2020 Oct 27; 8(11):6144–6152. doi: 10.1002/fsn3.1907. PMCID: PMC7684619 PMID: 33282265

31. Гридасова Е.И. Медицинская технология профилактики и лечения жировой эмболии у больных с механической травмой опорно-двигательной системы.- Автореф. дис. канд. мед. наук, Донецк, 2006.

32. Гридасова Е.И. О.Г. Калинкин, Е.П. Курапов, В.И. Василенко, В.А. Гридасов Неспецифическая терапия синдрома посттравматической жировой эмболии /Травматология, ортопедия и военная медицина -2016-№1.-С.7-11

33. Fernandez-Real JM, Broch M, Vendrell J, Richart C, Ricart W. Полиморфизм гена интерлейкина-6 и нарушения липидов у здоровых субъектов. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:1334–9. doi: 10.1210/jc.85.3.1334.

34. R Yoga [1], Jc Theis, M Walton, W Sutherland Interleukin-6 as an early marker for fat embolism J Orthop Surg Res. 2009 Jun 13:4:18. PMID: 19523233. PMCID: PMC2702344
DOI: 10.1186/1749-799X-4-18

35. Zureik M., Courbon D., Ducimetiere P. Serum cholesterol concentration and death from suicide in men: Paris prospective study // BMJ. — 1996. — 313(7058). — 649-651.

36. Tachyla SA, Marochkov AV, Lipnitski AL, Nikiforova YG. The prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and cholesterol in patients with an infection and multiple organ dysfunction. Korean J Anesthesiol. 2017 Jun;70(3):305-310. doi: 10.4097/kjae.2017.70.3.305. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28580081

37. Schlienger JL, Goichot B, Pradignac A. Cholesterolemia and pathology: update.Rev Med Interne. 1998 Mar;19(3):180-4. doi: 10.1016/s0248-8663(97)80717-5. PMID: 9775138

38. Qi Guo [1], Guoying Zou. Progress of anti-infection of high density lipoprotein. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2013 Sep;38(9):954-8.
PMID: 24071695
DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2013.09.015

39. Henk J van Leeuwen, Eric C J M Heezius, Geesje M Dallinga, Jos A G van Strijp, Jan Verhoef, Kok P M van Kessel Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis rit Care Med. 2003 May;31(5):1359-66. doi: 10.1097/01.CCM.0000059724.08290.51. PMID: 12771603 DOI: 10.1097/01.CCM.0000059724.08290.51м

40. Sébastien Tanaka, David Couret, Alexy Tran-Dinh, Jacques Duranteau, Philippe Montravers, Anna Schwendeman, Olivier Meilhac. High-density lipoproteins during sepsis: from bench to bedside/ Critical Care volume 24, Article number: 134 (2020) Cite this article DOI https://doi.org/10.1186/s13054-020-02860-3

REFERENCES

1. Rukovodstvo po klinicheskoj laboratornoj diagnostike [Guidelines for clinical laboratory diagnostics]. Pod redakciej prof. M.A. Bazarnovoj, prof. V.T. Morozovoj. Kiev-1990-217 s. (in Russian)

2. A.P. Vasil'ev, N.N. Strel'cova. Holesterin, ego biologicheskoe znachenie. Ateroskleroz. Statinoterapiya (Chast' 1) [Cholesterol, its biological significance. Atherosclerosis. Statin Therapy (Part 1)]. Sibirskij zhurnal klinicheskoj i

eksperimental'noj mediciny №2 tom 37, str 27-36 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-27-35 (in Russian)

3. P. Vyroubal, C. Chiarla, I. Giovannini, R. Hyspler, A. Ticha, D. Hrnciarikova, Z. Zadak HYPOCHOLESTEROLEMIA IN CLINICALLY SERIOUS CONDITIONS – REVIEW. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2008, 152(2):181–189

4. Docenko M.L., Aleksejchik D.S., Pankratova Yu. Yu., Aleksejchik S.G., Docenko K.E., Sankovich E.L. Holesterin i immunitet: kliniko-immunologicheskie paralleli [Cholesterol and immunity: clinical and immunological parallels]. Nauka i innovacii. 2015;146(4):58–64 https://cyberleninka.ru/article/n/holesterin-i-immunitet-kliniko-immunologicheskie-paralleli

5. Md Jafurulla, A Chattopadhyay. Membrane lipids in the function of serotonin and adrenergic receptors. Curr Med Chem. 2013;20(1):47-55. PMID: 23151002

6. Pallavi Varshney, Vikas Yadav, Neeru Saini. Lipid rafts in immune signalling: current progress and future perspective Immunology. 2016 Jul 11;149(1):13–24. doi: 10.1111/imm.12617

7. Emily E Morin, Ling Guo, Anna Schwendeman, Xiang-An Li. HDL in sepsis – risk factor and therapeutic approach Front Pharmacol. 2015 Oct 23;6:244. doi: 10.3389/fphar.2015.00244. PMCID: PMC4616240 PMID: 26557091

8. Muldoon M.F., Marsland A., Flory J.D., Rabin B.S., Whiteside T.L., Ma-nuck S.B. Immune system differences in men with hypo- or hypercholesterolemia. Clin. Immunol. Immunopathol. 1997;84(2):145-149. DOI: 10.1006/clin.1997.4382.

9. Robert F Wilson, Jeffrey F Barletta & James G Tyburski . Hypocholesterolemia in sepsis and critically ill or injured patients. Critical Care volume 7,Article number: 413 (2003) Cite this article https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc2390#citeas

10. Macadam W, Shiskin C. The cholesterol content of the blood in relation to genito-urinary sepsis. Proc R Soc Med . 1924;17:53–55.

11. Vashadze Sh.V. O vozmozhnoj svyazi izmeneniya urovnya holesterina i serotonina u bol'nyh s cerebrovaskulyarnoj patologiej i suicidal'nymi naklonnostyami [Possible association of changes in cholesterol and serotonin levels in patients with cerebrovascular pathology and suicidal tendencies] Mizhnarodnij nevrologichnij zhurnal 2 (32) 2010 http://www.mif-ua.com/archive/article/11977. (in Russian)

12. Katharina Biller, Peter Fae, Reinhard Germann, Heinz Drexel, Autar K Walli, Peter Fraunberger Cholesterol rather than procalcitonin or C-reactive protein predicts mortality in patients with infection Shock . 2014 Aug;42(2):129-32. doi: 10.1097/SHK.0000000000000187. PMID: 24727873.

13. Caroline Lauwers, Lauren De Bruyn, Lies Langouche. Impact of critical illness on cholesterol and fatty acids: insights into pathophysiology and therapeutic targets. Intensive Care Med Exp. 2023 Nov 28;11:84. doi: 10.1186/s40635-023-00570-y PMCID: PMC10684846 PMID: 38015312

14. Jun-xian Song, Jing-yi Ren, Hong Chen . Primary and secondary hypocholesterolemia. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2010 Oct 18;42(5):612-5. (in Russian)

15. S Leardi , F Altilia, S Delmonaco, G Cianca, R Pietroletti, M Simi. Blood levels of cholesterol and postoperative septic complications. Ann Ital Chir 2000 Mar-Apr;71(2):233-7. PMID: 10920496

16. RRElmehdawi. Hypolipide mia: A Word of Caution. Libyan J Med. 2008 Jun 1;3(2):84–90. doi: 10.4176/071221 PMCID: PMC3074286 PMID: 21499464

17. Seohyun Kim, Gyuri Kim, So Hyun Cho, Rosa Oh, Ji Yoon Kim, You-Bin Lee, Sang-Man Jin, Kyu Yeon Hur, Jae Hyeon Kim. Association between total cholesterol levels and all-cause mortality among newly diagnosed patients with cancer. Sci Rep. 2024 Jan 2;14(1):58.PMID: 38168969
PMCID: PMC10761709.
DOI: 10.1038/s41598-023-50931-6

18. Dunham CM, Fealk MH, Sever WE: После тяжелой травмы гипохолестеринемия улучшается с выздоровлением, но сохраняется при отказе органов или начале инфекции. Crit Care 2003, 7: R145-R153. 10.1186/cc2034

19. Daniel A Hofmaenner, Anna Kleyman, Adrian Press, Michael Bauer, Mervyn Singer The Many Roles of Cholesterol in Sepsis: A Review Am J Respir Crit Care Med. 2021 Oct 29;205(4):388–396.
doi: 10.1164/rccm.202105-1197TR.
PMCID: PMC8886946 PMID: 34715007

20. Ana Paula Brigatto Simões Golucci [1], Fernando Augusto Lima Marson [2], Antônio Fernando Ribeiro [1], Roberto José Negrão Nogueira [3] Lipid profile associated with the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in critically ill patients Nutrition. 2018 Nov:55-56:7-14.
doi: 10.1016/j.nut.2018.04.007.
Epub 2018 May 9.PMID: 29960160

21. Daniel A Bonville , Thomas S Parker, Daniel M Levine, Bruce R Gordon, Lynn J Hydo, Soumitra R Eachempati, Philip S Barie The relationships of hypocholesterolemia to cytokine concentrations and mortality in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. Surg Infect (Larchmt). 2004 Spring;5(1):39-49.
doi: 10.1089/109629604773860291.
PMID: 15142422.

22. Gordon BR, Parker TS, Levine DM, Saal SD, Wang JC, et al. Relationship of hypolipidemia to cytokine concentrations and outcomes in critically ill surgical patients. Crit Care Med. 2001;29:1563–1568. doi: 10.1097/00003246-200108000-00011.

23. Liang R, Li J, Li M, Yang Y, Wang X, Mao Q, Liu Y.Clinical significance of pre-surgical serum lipid levels in patients with glioblastoma. Oncotarget. 2017 Sep 8;8(49):85940-85948. doi: 10.18632/oncotarget.20730. eCollection 2017 Oct 17.PMID: 29156768

24. Jue Zhang, Ting Zhang , Ye Yao, Xuxing Shen, Yuanyuan Jin, Run Zhang, Lijuan Chen Low serum total cholesterol levels predict inferior prognosis of patients with POEMS syndrome. Discov Oncol. 2024 Mar 4;15(1):60. doi: 10.1007/s12672-024-00912-6. PMID: 38436809
PMCID: PMC10912402

25. Svetlickaya O.I. Uroven' holesterina kak prediktor razvitiya i iskhoda ostrogo respiratornogo distress-sindroma pri vnegospital'nyh pnevmoniyah [Cholesterol level as a predictor of the development and outcome of acute respiratory distress syndrome in out-of-hospital pneumonia]. Trudnyj pacient. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10013. №3, Tom 18, 2020, str 17-21. (in Russian)

26. Andrew J Murphy [1], Kevin J Woollard. High-density lipoprotein: a potent inhibitor of inflammation.Clin Exp Pharmacol Physiol. 2010 Jul;37(7):710-8.
doi:10.1111/j.1440-1681.2009.05338
PMID: 19930423

27. Peter Penson, D Leann Long , George Howard, Virginia J Howard, Steven R Jones, Seth S Martin, Dimitri P Mikhailidis, Paul Muntner, Manfredi Rizzo, Daniel J Rader, Monika M Safford, Amirhossein Sahebkar, Peter P Toth, Maciej Banach. Associations between cardiovascular disease, cancer, and very low high-density lipoprotein cholesterol in the REasons for Geographical and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. Cardiovasc Res 2018 Aug 3;115(1):204–212.

PMCID: PMC6302258 PMID: 30576432 doi: 10.1093/cvr/cvy198

28. Zijun Ma, Jixin Zhong, Wei Tu, Shiliang Li, Jun Chen. ·The functions of apolipoproteins and lipoproteins in health and disease. Mol Biomed . 2024 Oct 28;5:53. doi: 10.1186/s43556-024-00218-7.PMCID:
PMC11513782 PMID: 39465476

29. Moroz V.V., Reshetnyak V.I.,Murav'eva M.Yu.,Zhanataev A.K.,Marchenkov Yu.V. Obmen holesterina, DNK-povrezhdeniya, apoptoz i nekroz kletok v krovi pri tyazheloj sochetannoj travme [Cholesterol metabolism, DNA damage, apoptosis and necrosis of cells in the blood in severe combined trauma]. Obshchaya reanimatologiya, 2008, IV; 1. S 5-13. (in Russian)

30. Chen Qin, Huang Minghan, Zhao Ziwen, Luo Yukun. Alteration of lipid profile and value of lipids in the prediction of the length of hospital stay in COVID-19 pneumonia patients. Food Sci Nutr. 2020 Oct 27; 8(11):6144–6152.
doi: 10.1002/fsn3.1907. PMCID: PMC7684619 PMID: 33282265

31. Gridasova E.I. Medicinskaya tekhnologiya profilaktiki i lecheniya zhirovoj embolii u bol'nyh s mekhanicheskoj travmoj oporno-dvigatel'noj sistemy [Medical technology of prevention and treatment of fat embolism in patients with mechanical injury of the musculoskeletal system].- Avtoref. dis. kand. med. nauk, Doneck, 2006. (in Russian)

32. Gridasova E.I. O.G.Kalinkin, E.P.Kurapov, V.I.Vasilenko, V.A.Gridasov Nespecificheskaya terapiya sindroma posttravmaticheskoj zhirovoj embolii [Non-specific therapy of posttraumatic fat embolism syndrome] /Travmatologiya, ortopediya i voennaya medicina -2016-№1.- S. 7-11. (in Russian)

33. Fernandez-Real JM, Broch M, Vendrell J, Richart C, Ricart W. Полиморфизм гена интерлейкина-6 и нарушения липидов у здоровых субъектов. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:1334–9. doi: 10.1210/jc.85.3.1334.

34. R Yoga [1], Jc Theis, M Walton, W Sutherland Interleukin-6 as an early marker for fat embolism J Orthop Surg Res. 2009 Jun 13:4:18. PMID: 19523233.
PMCID: PMC2702344
DOI: 10.1186/1749-799X-4-18

35. Zureik M., Courbon D., Ducimetiere P. Serum cholesterol concentration and death from suicide in men: Paris prospective study // BMJ. — 1996. — 313(7058). — 649-651.

36. Tachyla SA, Marochkov AV, Lipnitski AL, Nikiforova YG. The prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and cholesterol in patients with an infection and multiple organ dysfunction. Korean J Anesthesiol. 2017 Jun;70(3):305-310.
doi: 10.4097/kjae.2017.70.3.305. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28580081

37. Schlienger JL, Goichot B, Pradignac A. Cholesterolemia and pathology: update.Rev Med Interne. 1998 Mar;19(3):180-4. doi: 10.1016/s0248-8663(97)80717-5. PMID: 9775138

38. Qi Guo [1], Guoying Zou. Progress of anti-infection of high density lipoprotein. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2013 Sep;38(9):954-8.
PMID: 24071695
DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2013.09.015

39. Henk J van Leeuwen, Eric C J M Heezius, Geesje M Dallinga, Jos A G van Strijp, Jan Verhoef, Kok P M van Kessel Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis rit Care Med. 2003 May;31(5):1359-66. doi: 10.1097/01.CCM.0000059724.08290.51.
PMID: 12771603 DOI: 10.1097/01.CCM.0000059724.08290.51м

40. Sébastien Tanaka, David Couret, Alexy Tran-Dinh, Jacques Duranteau, Philippe Montravers, Anna

Schwendeman, Olivier Meilhac. High-density lipoproteins during sepsis: from bench to bedside/ Critical Care volume 24, Article number: 134 (2020) Cite this article DOI https://doi.org/10.1186/s13054-020-02860-3

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Колесников Андрей Николаевич
-заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неонатологии, доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького», Минздрава России, Донецк
-E-mail: dr.andre01@yandex.ru

Гридасова Елена Ивановна
- доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького», Минздрава России, Донецк
- E-mail: gridasowa@rambler.ru

Гридасов Виталий Андреевич
- ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького», Минздрава России, Донецк
- Почтовый адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003

Кучеренко Елена Александровна
- доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького», Минздрава России, Донецк
- E-mail: elena.alex.1987@mail.ru

Скоробогатый Руслан Владиславович
- ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького», Минздрава России, Донецк
- E-mail: skorobogatyy2022@bk.ru