

**Прогностическая ценность
альбумина сыворотки крови
и экскреции азота с мочой
у пациентов отделения
реанимации и интенсивной
терапии с новой коронавирусной
инфекцией (COVID-19):
одноцентровое проспективное
когортное исследование**

И.Н. Лейдерман^{ORCID}, Н.А. Лестева^{ORCID},
И.Ю. Кашерининов^{ORCID}, А.С. Кузьмин^{ORCID},
П.С. Ахимов^{ORCID}, С.А. Баринава^{ORCID}, Н.З. Каншаов^{ORCID},
В.А. Мазурок^{ORCID}

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

Реферат

Актуальность. Катаболический синдром характерен для большей части критических состояний. Длительное прогрессирующее течение гиперкатаболизма рассматривается рядом авторов как прогностический критерий неблагоприятного клинического исхода основного заболевания. **Цель исследования.** Оценка прогностической значимости некоторых показателей тяжести катаболического синдрома у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с новой коронавирусной инфекцией (НКИ) COroonaVirus Disease 2019 (COVID-19). **Материалы и методы.** Проспективное одноцентровое когортное исследование было проведено у 55 пациентов ОРИТ в период с мая 2020 г. по март 2021 г. Выраженность течения синдрома гиперкатаболизма оценивали по динамике альбумина сыворотки крови и показателя суточной экскреции азота с мочой в течение 14 суток от момента поступления в ОРИТ. Сравнительный анализ непараметрических количественных признаков проводился с помощью критерия Манна—Уитни. Для определения прогностического значения диагностического теста строились кривые операционных характеристик с последующим определением чувствительности и специфичности в точке разделения. **Результаты.** Receiver Operating Characteristics (ROC) анализ выявил умеренную

**Prognostic value of serum albumin
and urea nitrogen excretion in
COVID-19 ICU patients: a single-
center, prospective, cohort study**

I.N. Leyderman^{ORCID}, N.A. Lesteva^{ORCID}, I.U. Kasherininov^{ORCID},
A.S. Kuzmin^{ORCID}, P.S. Akhimov^{ORCID}, S.A. Barinova^{ORCID},
N.Z. Kanshaov^{ORCID}, V.A. Mazurok^{ORCID}

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. Catabolic syndrome is typical for most critical illness situations. A long progressive course of hypercatabolism is considered by a number of authors as a prognostic criterion for negative clinical outcome of the disease. **Objective.** Evaluation of the prognostic value of some indicators of the severity of catabolic syndrome in ICU patients with COVID-19. **Materials and methods.** A prospective cohort study was conducted in 55 patients of the intensive care unit in the period from May 2020 to March 2021. The severity of hypercatabolism was determined by the dynamics of serum albumin and daily urinary nitrogen excretion within 14 days from admission to the ICU. Comparative analysis of nonparametric quantitative data was carried out using the Mann-Whitney test. To determine the predictive value of the diagnostic test, we plotted using the curves of operating characteristics (ROC, Receiver Operating Characteristics) with the subsequent determination of the sensitivity and specificity at the separation point. **Results.** ROC analysis revealed moderate sensitivity (75.9 %) and low specificity (58.1 %) of the daily urinary nitrogen excretion during the first 14 days of treatment in the ICU in patients with severe SARS-CoV-2. It was also shown that the dynamics of serum albumin has a low predictive value for negative clinical outcome. It should be noted that in the group of survived patients a significant increase in daily urinary nitrogen excretion was observed on days 4–7 ($p = 0.022$) and 8–14 ($p = 0.01$) of intensive therapy. **Conclusions.** Nitrogen urinary excretion is a more accurate prognostic marker of poor clinical outcome than serum albumin in ICU patients with COVID-19. The main feature of the catabolic syndrome in patients with positive clinical outcome is a progressive increase in the rate of urinary nitrogen excretion from 4 to 14 days after admission to ICU.

чувствительность (75,9) и низкую специфичность (58,1) показателя суточной экскреции азота с мочой в качестве предиктора неблагоприятного исхода в течение первых 14 суток лечения в ОРИТ у пациентов с тяжелым течением НКИ. Также было показано, что динамика альбумина сыворотки крови обладает низкой прогностической ценностью по отношению к развитию неблагоприятного клинического исхода. Следует отметить, что у выживших пациентов наблюдали достоверное увеличение суточной экскреции азота мочи на 4–7-е и 8–14-е сутки госпитализации. **Заключение.** Экскреция азота с мочой является более точным прогностическим маркером неблагоприятного исхода, чем альбумин сыворотки крови у пациентов ОРИТ с тяжелым течением НКИ. Основной особенностью течения катаболического синдрома у пациентов с благоприятным исходом заболевания является прогрессирующее увеличение показателя экскреции азота с мочой с 4-х по 14-е сутки.

Ключевые слова: критические состояния, SARS-CoV-2, катаболизм, азотистый баланс, альбумин сыворотки

✉ Для корреспонденции: Лейдерман Илья Наумович — д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: inl230970@gmail.com

✉ Для цитирования: Лейдерман И.Н., Лестева Н.А., Кашерининов И.Ю., Кузьмин А.С., Ахимов П.С., Барина С.А., Каншаов Н.З., Мазурок В.А. Прогностическая ценность альбумина сыворотки крови и экскреции азота с мочой у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): одноцентровое проспективное когортное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021;3:61–68. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-61-68

✉ Поступила: 12.05.2021

✉ Принята к печати: 04.09.2021

Keywords: critical illness, SARS-CoV-2, catabolism, nitrogen balance, Serum Albumin, Intensive Care Units

✉ For correspondence: Ilya N. Leyderman — MD, PhD, professor of Anaesthesiology and Intensive Care Chair in Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia; e-mail: inl230970@gmail.com

✉ For citation: Leyderman I.N., Lesteva N.A., Kasherininov I.U., Kuzmin A.S., Akhimov P.S., Barinova S.A., Kansaov N.Z., Mazurok V.A. Prognostic value of serum albumin and urea nitrogen excretion in COVID-19 ICU patients: a single-center, prospective, cohort study. Annals of Critical Care. 2021;3:61–68. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-61-68

✉ Received: 12.05.2021

✉ Accepted: 04.09.2021

DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-61-68

Введение

В декабре 2019 г. в г. Ухане, провинция Хубэй (Китай), произошла вспышка пневмонии неизвестной этиологии, которая затронула более 60 человек к 20-му числу того же месяца. 31 декабря Уханьский муниципальный комитет здравоохранения проинформировал Всемирную организацию здравоохранения о том, что у 27 человек была диагностирована пневмония неизвестной причины, причем 7 из них находятся в критическом состоянии. Вирус Severe acute respiratory syndrome-related

coronavirus 2 (SARS-CoV-2) вызывает патологический процесс, который может протекать бессимптомно или представлять собой легкое поражение верхних дыхательных путей, в то время как в наиболее тяжелых случаях развиваются респираторный дистресс-синдром, полиорганная дисфункция и септический шок [1, 2].

Критическое состояние любой этиологии, как правило, ассоциируется с гиперметаболизмом и выраженным катаболизмом. Одним из наиболее распространенных методов оценки выраженности катаболического синдрома является определение азотистого баланса [3].

Концепция т. н. азотистого баланса заключается в том, что разница между потреблением и потерей азота отражает прирост или потерю общего белка в организме человека. Азотистый баланс в пределах от -4 или -5 г/сут до $+4$ или $+5$ г/сут обычно считается «азотным равновесием». С практической точки зрения определение баланса азота имеет свои ограничения. Наиболее популярный метод оценки азотистого баланса, используемый в клинической практике, предполагает, что общая потеря азота равна экскреции азота мочевины с мочой и дополнительной постоянной потере еще 4 г/сут [4, 5]. Постоянный коэффициент 4 г/сут позволяет предположить, что 2 г азота приходятся на немочевинный азот мочи, а оставшиеся 2 г из 4 г — на кожу и желудочно-кишечный тракт. Однако все эти допущения недооценивают немочевинный азот мочи (например, аммиак, креатинин, мочевая кислота, аминокислоты) для катаболических критических больных, а также выделение азота через желудочно-кишечный тракт при диарее [6].

Не так давно были опубликованы данные, показывающие, что при увеличении азотистого баланса на каждый 1 г в сутки возрастает вероятность благоприятного исхода заболевания (отношение шансов 1,21; $p = 0,03$) [7]. Хорошо известно, что особенно пожилые пациенты — преобладающая при новой коронавирусной инфекции (НКИ) категория реанимационных больных — имеют меньшую мышечную и большую жировую массу, чем более молодые пациенты с аналогичной массой тела, и это, безусловно, усугубляет последствия прогрессирования синдрома гиперкатаболизма [8, 9]. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования роли азотистого баланса в отношении клинических исходов у пациентов в критических состояниях.

Цель исследования — оценка прогностической значимости некоторых показателей тяжести катаболического синдрома у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с НКИ.

Материалы и методы

Исследование проводилось у пациентов ОРИТ Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. По дизайну исследование было одноцентровым проспективным, открытым, когортным, клиническим. Категория больных — пациенты ОРИТ с тяжелым течением НКИ COVID-19.

Критерии включения в исследование (необходимо наличие всех указанных критериев):

- возраст от 18 до 80 лет;
- пребывание в ОРИТ;
- критерии тяжелого течения НКИ COVID-19 в соответствии с актуальной версией «Времен-

ных методических рекомендаций: диагностика, лечение и профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации:

- ▶ частота дыхания > 30 /мин;
- ▶ сатурация $SpO_2 \leq 93$ %;
- ▶ коэффициент оксигенации $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст.;
- ▶ снижение уровня сознания, агитация;
- ▶ нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление < 60 мм рт. ст., диурез < 20 мл/ч);
- ▶ изменения в легких при компьютерной томографии (рентгенографии), типичные для вирусного поражения (объем поражения значительный или субтотальный);
- ▶ лактат артериальной крови > 2 ммоль/л;
- ▶ шкала qSOFA > 2 баллов.

Критерии исключения (достаточно наличия одного критерия):

- хроническая болезнь почек;
- острое почечное повреждение;
- хроническая печеночная недостаточность;
- проведение методов заместительной почечной терапии;
- назначение петлевых диуретиков;
- проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Продолжительность наблюдения — от момента включения в исследование до перевода из ОРИТ. Кратность исследований: исходно в течение первых 72 ч, на 4–7-е и 8–14-е сутки пребывания в ОРИТ.

Интенсивная терапия пациентов осуществлялась согласно актуальной версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации, версия 8.1 (01.10.2020). Трансфузию растворов человеческого альбумина 20 % проводили только при снижении уровня альбумина сыворотки крови до 25 г/л и менее.

В качестве критериев тяжести течения катаболического синдрома нами были выбраны показатель суточной экскреции азота с мочой и альбумин сыворотки крови. Для определения суточной потери азота производился сбор мочи, определялся уровень мочевины в моче в ммоль/л. Этот показатель умножали на количество мочи в сутки в литрах. Расчет потери азота производился по формуле: экскреция азота (г/сутки) = мочевина мочи (ммоль/сутки) $\times 0,033$ (г), где 0,033 — коэффициент пересчета мочевины в азот.

Нутритивную поддержку проводили в соответствии с клиническими рекомендациями Федерации анестезиологов и реаниматологов РФ «Метаболический контроль и нутритивная поддержка у пациентов на длительной искусственной вентиляции легких» [28]. Пациенты на

неинвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) получали энтеральное питание в режиме сиппинга пероральными энтеральными диетами в сочетании с больничным столом. У пациентов на инвазивной ИВЛ зондовое энтеральное питание через назогастральный доступ проводили диетами типа «Стандарт» и «Диабет».

Полученные данные из стандартизированных форм заносились в электронную таблицу формата Microsoft Excel. Параметрические количественные данные представлены в виде среднего значения (M) и в скобках стандартного отклонения ($\pm \sigma$), непараметрические данные — в виде медианы (Me) и в скобках границ межквартильного интервала (границы межквартильного диапазона — 25-й и 75-й центили). Значение вариации показателя в проведенном исследовании выражено с помощью доверительного интервала (ДИ). Размер анализируемой популяции представлен как n ; достигнутый уровень значимости — p . Сравнительный анализ непараметрических количественных признаков проводился с помощью критерия Манна—Уитни. Для определения прогностического значения диагностического теста строились кривые операционных характеристик (ROC-кривые) с последующим определением чувствительности и специфичности в точке разделения. Для всех статистических критериев ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза (отсутствие различий) отвергалась, если вероятность (p) не превышала ошибку первого рода.

Всего в исследование было включено 55 пациентов с тяжелым течением НКИ COVID-19. Средний возраст составил 64,4 (21–79) года, средняя масса тела — 87,7 (59,7–112,13) кг. Мужчины составили 56,36 % ($n = 31$), женщины — 43,64 % ($n = 24$). Впоследствии были сформированы две подгруппы пациентов — с благоприятным ($n = 29$) и неблагоприятным ($n = 26$) клиническим исходом.

Результаты исследования

С целью оценки возможности прогнозировать развитие неблагоприятного исхода заболевания у пациентов с тяжелым течением НКИ COVID-19 нами был проведен ROC-анализ двух наиболее важных показателей, характеризующих выраженность синдрома гиперкатаболизма, — альбумина сыворотки крови и суточной экскреции азота с мочой в течение первых 14 суток лечения в ОРИТ.

Площадь под ROC-кривой (рис. 1) для альбумина сыворотки крови составила 0,516 (0,397–0,634) (ДИ 0,397–0,634; $p = 0,81$) с чувствительностью 75 % и специфичностью 39,47 % (табл. 1), что указывает на низкую способность теста прогнозировать развитие неблагоприятного клинического исхода. Точка разделения была определена как 29,7 г/л.

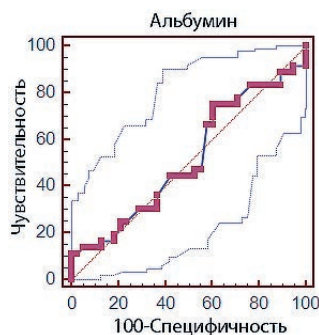


Рис. 1. ROC-кривая влияния уровня альбумина сыворотки крови на клинический исход заболевания у пациентов ОРИТ с НКИ COVID-19

Fig. 1. ROC curve of serum albumin level effect on the clinical outcome in ICU patients with COVID-19

Анализ динамики альбумина сыворотки крови у выживших и умерших пациентов не выявил каких-либо достоверных различий на всех этапах исследования. Также обращает на себя внимание, что в обеих сравниваемых подгруппах альбумин сыворотки крови снижался умеренно и колебался в диапазоне 29–32 г/л.

Как видно на рис. 2, площадь под ROC-кривой для показателя суточной экскреции азота составила 0,624 (ДИ 0,49–0,76; $p = 0,09$) с чувствительностью 75,9 % и специфичностью 58,1 % (табл. 1), что указывает на умеренную способность теста прогнозировать развитие неблагоприятного исхода. Точка разделения была определена как 20 г азота в сутки, что говорит в повышении риска развития неблагоприятного исхода при суммарной суточной потере белка более 130–135 г с учетом внепочечных потерь азота.

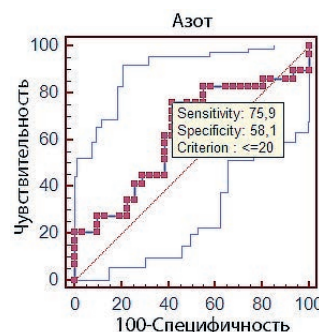


Рис. 2. ROC-кривая влияния уровня экскреции азота с мочой на клинический исход заболевания у пациентов ОРИТ с НКИ

Fig. 2. ROC curve of daily urea nitrogen excretion effect on the clinical outcome in ICU patients with COVID-19

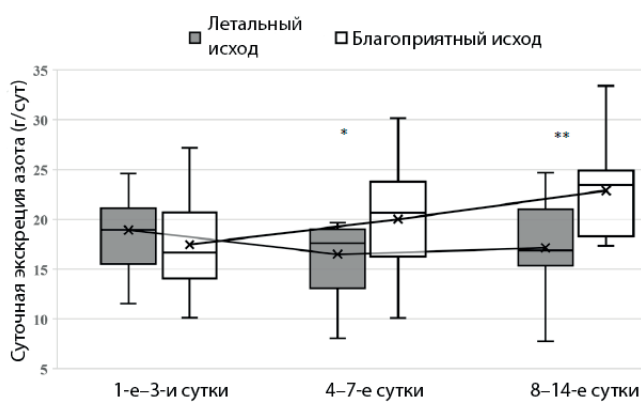
Следует отметить, что при сравнении динамики суточной экскреции азота с мочой было выявлено, что у выживших пациентов наблюдалось достоверное увеличение суточной экскреции азота мочи на 4–7-е ($p = 0,022$) и 8–14-е сутки ($p = 0,011$) интенсивной терапии по сравнению с группой пациентов с неблагоприятным исходом заболевания (рис. 3).

Таблица 1. Результаты ROC-анализа показателей суточной экскреции азота с мочой и альбумина сыворотки крови у пациентов с тяжелым течением НКИ COVID-19 в течение 14 суток пребывания в ОРИТ

Table 1. Results of ROC analysis of daily urinary nitrogen excretion and serum albumin in patients with severe COVID-19 during 14 days of ICU stay

Фактор	Площадь под ROC-кривой	Точка разделения	Чувствительность (ДИ), %	Специфичность (ДИ), %	Уровень p
Суточная экскреция азота с мочой	0,624 (0,49–0,76)	≤ 20	75,9 (56,5–89,7)	58,1 (39,1–75,5)	0,09
Альбумин сыворотки крови	0,516 (0,397–0,634)	$\geq 29,7$	75 (57,8–87,9)	39,47 (24–56,6)	0,81

ДИ — доверительный интервал.


Рис. 3. Динамика показателя суточной экскреции азота в группах с благоприятным и неблагоприятным клиническим исходом в течение 14 суток пребывания в ОРИТ

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Fig. 3. Dynamics of daily nitrogen excretion in groups with positive and negative clinical outcome during 14 days of stay in ICU

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Обсуждение

Генерализованная инфекция, политравма, обширное хирургическое вмешательство сопровождаются той или иной степенью гиперкатаболизма. Тяжелое течение НКИ COVID-19, безусловно, представляет собой специфический вариант системной воспалительной реакции, при которой манифестация органной дисфункции, как правило, начинается с повреждения легких. Острое повреждение легких — самое раннее и наиболее частое осложнение со стороны органов и систем при длительных катаболических состояниях [10]. Повреждение тканей, вызванное вирусом SARS-CoV-2 и запущенной аутоиммунной реакцией на альвеолярном уровне, характеризуется патологическими изменениями виде инфильтрации, гиперплазии и раннего фиброза. Данные об особенностях катаболического синдрома при НКИ

COVID-19 пока достаточно скудны, противоречивы и не систематизированы [11].

В условиях интенсивной терапии сывороточный альбумин долгое время считался предиктором неблагоприятного клинического исхода, что было подтверждено рядом публикаций. У 83 пациентов в критическом состоянии снижение концентрации альбумина в плазме сопровождалось увеличением проницаемости легочных сосудов независимо от основного заболевания и жидкостного статуса. Уровни альбумина крови продемонстрировали высокую чувствительность и отрицательную прогностическую ценность для прогнозирования повышенной проницаемости легочных сосудов и риска развития респираторного дистресс-синдрома [12].

В метаанализе 90 когортных исследований с участием более 290 тыс. пациентов, оценивающих гипоальбуминемию в качестве предиктора негативного клинического исхода с помощью многофакторного анализа, и в 9 проспективных контролируемых исследованиях по коррекции гипоальбуминемии, в которых участвовали 535 пациентов, связь между гипоальбуминемией и неблагоприятным исходом оказалась очевидной, независимо от статуса питания и выраженности воспалительного процесса [13]. Более поздние исследования с участием почти 6000 взрослых пациентов также показали, что гипоальбуминемия при поступлении является независимым маркером 30-суточной летальности от всех причин [14]. По результатам проведенного нами исследования мы делаем вывод о низкой прогностической ценности альбумина сыворотки крови при тяжелом течении НКИ COVID-19. Однако еще в марте 2020 г. китайскими исследователями были опубликованы данные, демонстрирующие достоверно более низкие уровни альбумина крови у умерших пациентов с НКИ COVID-19. Следует отметить, что средние уровни альбумина крови в нашем исследовании и в работе китайских коллег были очень схожи (29,1–35,8 г/л) [15]. Также немаловажно, что опубликованные в 2019 г. результаты клинического исследования, оценивающего прогностические уровни гипоальбуминемии, продемонстрировали, что сывороточный альбумин 24,5 г/л был определен как пороговое

значение, оптимальное для прогнозирования краткосрочной и долгосрочной смертности у пациентов ОРИТ с септическим шоком [29].

Показатель суточной экскреции азота с мочой, напротив, имел умеренную прогностическую ценность, что было продемонстрировано в ходе ROC-анализа. Может быть, более важной находкой следует считать выявленный тренд достоверного роста, а не снижения, как следовало бы предполагать, потерь азота с мочой в группе выживших пациентов. Такого рода результат может быть обоснован исследованиями, подробно объясняющими целесообразность развития процессов мышечного катаболизма для восстановления тканей после перенесенной политравмы [16, 17]. Также в недавно опубликованном российском исследовании, посвященном анализу расстройств белкового обмена при торакоабдоминальной травме, авторами был описан восходящий тренд суточных потерь азота с максимальными значениями экскреции азота с мочой на 7–10-е сутки интенсивной терапии [18]. Объяснение подобного феномена может быть построено на нескольких гипотезах. Во-первых, высокие темпы катаболизма характерны для прогрессирования воспалительной реакции и могут быть вызваны активацией пролиферативных (аутоиммунных) процессов, развивающихся при закономерном тяжелом течении НКИ COVID-19 [19]. Во-вторых, рост катаболизма в группе выживших может быть объяснен известной концепцией активации «аутофагии» как классического механизма саногенеза при критических состояниях. Активация аутофагии при критических состояниях ранее интерпретировалась как негативная реакция, которая способствует гиперкатаболизму и истощению. Однако гипотеза о том, что аутофагия может быть защитной для скелетных мышц и других органов во время критического состояния изначально была озвучена и заслуживает рассмотрения в свете данных, полученных в работах, выполненных на экспериментальных животных (мышцы с аутофагией, селективной к различным тканям) [20, 21]. Фактически ранее не изучалось, достаточно ли активирована аутофагия, чтобы справиться с серьезным клеточным повреждением, вызванным критическим состоянием. Тем не менее клиническое исследование, в котором учитывались последствия недостаточной аутофагии, подтвердило подобные неблагоприятные изменения в скелетных мышцах и печени у пациентов в критическом состоянии. Они заключались в накоплении агрегатов убиквитина и других субстратов аутофагии, таких как деформированные митохондрии и aberrантные концентрические мембранные структуры [22, 23]. Голодание является самым сильным физиологическим активатором аутофагии, тогда как питание и инсулин тормозят этот механизм [24]. Мышечная биопсия, выполненная у пациентов ОРИТ, показала подавление активации аутофагии с ранним, по сравнению с поздним, началом парентерального питания, но в отсутствие какого-либо влияния

на маркеры развития атрофии мышц [25]. Адекватная активация аутофагии, по-видимому, имела решающее значение для обеспечения защиты от митохондриальной дисфункции, повреждения печени и почечной недостаточности в моделях критических состояний у экспериментальных животных [26, 27].

Необходимо отметить и важные ограничения нашего исследования. Безусловно, на реанимационного пациента оказывает влияние целый ряд факторов, которые могут снижать или повышать скорость метаболизма, а именно: седация и анальгезия, миоплегия, применение глюкокортикоидов, режим ИВЛ, инфекционные осложнения, объем и качество нутритивной поддержки. Поскольку зачастую выделить влияние какого-либо фактора в практических условиях бывает крайне сложно, мы исходили из посыла о равносильном воздействии этих факторов на пациентов в группе выживших и умерших. Мы, действительно, выявили феномен роста потерь азота с мочой в группе выживших пациентов с 4-х по 14-е сутки. Однако в группе умерших не было выявлено снижение потерь азота; потери азота исходно были умеренно повышены по сравнению с нормальными показателями и не менялись в течение всего периода наблюдения. Длительность наблюдения всего 14 суток от момента поступления в ОРИТ не позволяет нам сделать вывод, о том, что чем ниже потери азота у пациентов с НКИ COVID-19, тем выше летальность. Возможно, если бы исследование было продлено до выписки пациентов из стационара, данная формулировка была бы более корректной.

Заключение

Альбумин сыворотки крови в условиях системной воспалительной реакции не может рассматриваться в качестве предиктора клинического исхода при тяжелом течении НКИ COVID-19. Напротив, показатель суточной экскреции азота с мочой является более точным прогностическим маркером неблагоприятного клинического исхода заболевания. Основной особенностью течения катаболического синдрома у пациентов с благоприятным исходом НКИ COVID-19 является прогрессирующее увеличение показателя экскреции азота с мочой с 4-х по 14-е сутки интенсивной терапии. Тем не менее полученные результаты не должны быть восприняты прямолинейно непосредственно для определения стратегии и тактики нутритивной поддержки, в частности, агрессивной энтеральной или парентеральной нагрузки источниками азота. Выявленные закономерности позволяют предположить, что динамический метаболический мониторинг, основанный на таких методах, как непрямая калориметрия, оценка азотистого баланса, ключевых маркеров соматического и висцерального пула белка, является важным подходом при практиче-

ской реализации персонализированного подхода к выбору стратегии и тактики нутритивно-метаболической терапии. Особенности катаболического синдрома при НКИ COVID-19, безусловно, требуют дальнейшего всестороннего описания и анализа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Лейдерман И.Н. — разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи, обоснование научной значимости; Лестева Н.А. — получение и анализ фактических данных, проверка и утверждение текста статьи; Кашерининов И.Ю. — получение и анализ фактических данных, проверка и утверждение текста статьи; Кузьмин А.С. —

получение и анализ фактических данных, проверка и утверждение текста статьи; Ахимов П.С. — получение и анализ фактических данных; Каншаов Н.З. — получение и анализ фактических данных; Баринаова С.А. — получение и анализ фактических данных; Мазурок В.А. — редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи, обоснование научной значимости.

ORCID авторов

Лейдерман И.Н. — 0000-0001-8519-7145
Лестева Н.А. — 0000-0002-9341-7440
Кашерининов И.Ю. — 0000-0002-8029-3215
Кузьмин А.С. — 0000-0003-4951-3301
Ахимов П.С. — 0000-0002-8636-8791
Каншаов Н.З. — 0000-0002-1995-6171
Баринаова С.А. — 0000-0002-5393-673X
Мазурок В.А. — 0000-0003-3917-0771

Литература/References

- [1] International Society for Infectious Diseases. ProMed SARS-CoV2 COVID-19 update: Global, cruise ship, more countries, WHO. Int. Soc. Infect. Dis. 2020. Available online: <https://promedmail.org> (accessed on 9 August 2020).
- [2] Li L., Gong S., Yan J. Covid-19 in China: ten critical issues for intensive care medicine. *Critical Care*. 2020; 24: 124. DOI: 10.1186/s13054-020-02848-z
- [3] Лейдерман И.Н., Ярошецкий А.И. К вопросу о потребности в белке пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018; 3: 59–66. DOI: 10.21320/1818-474X-2018-3-59-66 [Leyderman I.N., Yaroshetskiy A.I. Discussing protein requirements of intensive care unit (ICU) patients. *Alexander Saltanov Intensive Care Herald*. 2018; 3: 59–66. (In Russ)] DOI: 10.21320/1818-474X-2018-3-59-66
- [4] Dickerson R.N. Nitrogen Balance and Protein Requirements for Critically Ill Older Patients. *Nutrients*. 2016; 8(4): 226. DOI: 10.3390/nu8040226
- [5] Mackenzie T.A., Clark N.G., Bistrain B.R., et al. A simple method for estimating nitrogen balance in hospitalized patients: a review and supporting data for a previously proposed technique. *J Am Coll Nutr*. 1985; 4(5): 575–81. DOI: 10.1080/07315724.1985.10720100
- [6] Dickerson R.N., Tidwell A.C., Minard G., et al. Predicting total urinary nitrogen excretion from urinary urea nitrogen excretion in multiple-trauma patients receiving specialized nutritional support. *Nutrition*. 2005; 21(3): 332–8. DOI: 10.1016/j.nut.2004.07.005
- [7] Scheinkestel C.D., Kar L., Marshall K., et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition*. 2003; 19: 909–16. DOI: 10.1016/s0899-9007(03)00175-8
- [8] Lordan R., Tsoupras A., Zabetakis I. Platelet activation and prothrombotic mediators at the nexus of inflammation and atherosclerosis: Potential role of antiplatelet agents. *Blood Rev*. 2021; 45: 100694. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100694
- [9] Thibault et al. Nutrition Management of COVID-19 Patients in the ICU and Post-ICU/ Critical Care. 2020; 24: 447. DOI: 10.1186/s13054-020-03159-z
- [10] Kjøæve J. The Lungs and the Catabolic State. In: Revhaug A. (ed.) *Acute Catabolic State. Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. 1996. Vol 21. Springer, Berlin, Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-642-48801-6_13
- [11] Fernández-Quintela A., Milton-Laskibar I., Trepiana J., et al. Key Aspects in Nutritional Management of COVID-19 Patients. *J. Clin. Med*. 2020; 9: 2589. DOI: 10.3390/jcm9082589
- [12] Aman J., van der Heijden M., van Lingen A., et al. Plasma protein levels are markers of pulmonary vascular permeability and degree of lung injury in critically ill patients with or at risk for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2011; 39(1): 89–97. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181feb46a
- [13] Vincent J.L., Dubois M.J., Navickis R.J., Wilkes M.M. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg*. 2003; 237(3): 319–34. DOI: 10.1097/01.SLA.0000055547.93484.87
- [14] Jellings M.E., Henriksen D.P., Hallas P., Brabrand M. Hypoalbuminemia is a strong predictor of 30-day all-cause mortality in acutely admitted medical patients: a prospective, observational, cohort study. *PLoS One*. 2014; 9(8): 105983. DOI: 10.1371/journal.pone.0105983
- [15] Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- [16] Sobotka L., Soeters P.B. Metabolic response to injury and sepsis. In: Sobotka L., Allison S.P., Fürst P., Meier R., Pertkiewicz M., Soeters P., eds. *Basics in clinical nutrition*. 3th ed. Czech Republic: Galen, 2004: 57–134.

- [17] Jan B.V., Lowry S.T. Systemic response to injury and metabolic support. In: Brunicaudi F.C., Andersen D.K., Billiar T.R., Dunn D.L., Hunter J.G., Matthews J.B., Pollock R.E., eds. *Schwartz's Principles of Surgery*. 9th ed. New York: Mc Graw-Hill, 2010: 15–49.
- [18] Пономарев С.В. Клиническая эффективность фармаконутривной поддержки в интенсивной терапии больных с травмой груди и живота: автореферат ... канд. мед. наук: 14.01.20 / Пономарев Сергей Вячеславович. — Ижевск, 2017. — 26 с. [Ponomarev S.V. Klinicheskaya effektivnost' farmakonutritivnoj podderzhki v intensivnoj terapii bol'nyh s travmoy grudi i zhivota: avtoreferat ... kandidata medicinskih nauk: 14.01.20 / Ponomarev Sergej Vyacheslavovich. — Izhevsk, 2017. — 26 s. (In Russ)]
- [19] Siddiqi H.K., Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39(5): 405–7. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012
- [20] Komatsu M., Waguri S., Ueno T., et al. Impairment of starvation induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice. *J Cell Biol*. 2005; 169: 425–34. DOI: 10.1083/jcb.200412022
- [21] Masiero E., Agatea L., Mammucari C., et al. Autophagy is required to maintain muscle mass. *Cell Metab*. 2009; 10: 507–15. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.10.008
- [22] Derde S., Hermans G., Derese I., et al. Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill patients. *Crit Care Med*. 2012; 40: 79–89. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31822d7c18
- [23] Vanhorebeek I., Gunst J., Derde S., et al. Insufficient activation of autophagy allows cellular damage to accumulate in critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 633–45. DOI: 10.1186/cc9806
- [24] Glick D., Barth S., Macleod K.F. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J Pathol*. 2010; 221: 3–12. DOI: 10.1002/path.2697
- [25] Hermans G., Casaer M.P., Clerckx B., et al. Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: a subanalysis of the EPaNIC trial. *Lancet Resp Med*. 2013; 1: 621–29. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70183-8
- [26] Carchman E.H., Rao J., Loughran P.A., et al. Heme oxygenase-1-mediated autophagy protects against hepatocyte cell death and hepatic injury from infection/sepsis in mice. *Hepatology*. 2011; 53: 2053–62. DOI: 10.1002/hep.24324
- [27] Hsieh C.H., Pai P.Y., Hsueh H.W., et al. Complete induction of autophagy is essential for cardioprotection in sepsis. *Ann. Surg*. 2011; 253: 1190–200. DOI: 10.1097/sla.0b013e318214b67e
- [28] Метаболический мониторинг и нутритивная поддержка при проведении длительной искусственной вентиляции легких. Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов» Клинические рекомендации. Утверждены Президиумом ФАР 8 сентября 2018 г. Доступно по: <http://far.org.ru/recomendation?download=81%3Anutritionventilation,02.06.2021>. [Metabolicheskij monitoring i nutritivnaya podderzhka pri provedenii dlitel'noj iskusstvennoj ventiljacii legkih. Obshcherossijskaya obshchestvennaya organizacija "Federaciya anesteziologov i reanimatologov" Klinicheskie rekomendacii. Utverzhdeny Prezidiumom FAR September 8 2018. Available at <http://far.org.ru/recomendation?download=81%3Anutritionventilation>, Accessed 02.06.2021. (In Russ)]
- [29] Wiedermann C.J. Hypoalbuminemia as Surrogate and Culprit of Infections. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22: 4496. DOI: 10.3390/ijms22094496