



# Информативность проадреномедулина у больных COVID-19 тяжелого течения

Д. А. МАЛИНИНА<sup>1</sup>, И. В. ШЛЫК<sup>1</sup>, Ю. С. ПОЛУШИН<sup>1</sup>, А. А. АФАНАСЬЕВ<sup>1</sup>, О. В. СТАНЕВИЧ<sup>1,2</sup>, Е. А. БАКИН<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт гриппа им. А. А. Смородинцева МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Особенностью течения тяжелых форм COVID-19 является высокий уровень воспаления, требующий применения дополнительных диагностических технологий для уточнения вызывающей его причины.

**Цель:** изучить информационную значимость проадреномедулина (ПАДМ) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включено 37 пациентов ( $n = 37$ ) с подтвержденным диагнозом вирусной пневмонии (SARS-CoV2) тяжелого течения, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Для оценки значимости ПАДМ как биомаркера бактериальной инфекции пациентов разделили на две группы: с вирусной пневмонией без сепсиса ( $n = 24$ ) и с развитием сепсиса и септического шока, осложнивших течение новой коронавирусной инфекции ( $n = 13$ ). Оценка ПАДМ как критерия тяжести течения заболевания проводили в группах умерших ( $n = 19$ ) и выживших ( $n = 18$ ). Статистическую обработку данных выполняли в системе компьютерной математики R версии 3.6.2, оценку прогностической значимости ПАДМ – с помощью линейной регрессии.

**Результаты.** Медиана ПАДМ в группе без сепсиса была выше референсного значения – 1,1 (0,5; 4,3) нмоль/л, у пациентов с сепсисом, осложнившим течение вирусной пневмонии, – 2,8 (1,1; 5,7) нмоль/л ( $p = 0,0019$ ). Выявлены значимые различия между исходными уровнями ПАДМ у больных с разным исходом: в группе выживших медиана составила 0,99 (0,5; 3,14) нмоль/л, а в группе умерших – 2,70 (0,94; 5,86) нмоль/л. У выживших пациентов динамика показателя имела линейное распределение в течение всего периода пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. У умерших пациентов в течение 20 сут до летального исхода наблюдалась тенденция к значимому нарастанию показателя, который достигал максимума к моменту исхода.

**Заключение.** Оценка уровня ПАДМ в крови можно использовать для уточнения факта присоединения бактериальной инфекции у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV2. Исследование его концентрации в динамике позволяет объективизировать представление о направленности течения COVID-19 – благоприятном или неблагоприятном. Для уточнения конкретных значений ПАДМ, позволяющих прогнозировать исход у пациентов с COVID-19, требуется накопление данных.

**Ключевые слова:** проадреномедулин, COVID-19, сепсис, прогнозирование исхода

**Для цитирования:** Малинина Д. А., Шлык И. В., Полушин Ю. С., Афанасьев А. А., Станевич О. В., Бакин Е. А. Информативность проадреномедулина у больных COVID-19 тяжелого течения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 31-38. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-31-38

## The informative value of proadrenomedullin in patients with severe COVID-19

D. A. MALININA<sup>1</sup>, I. V. SHLYK<sup>1</sup>, YU. S. POLUSHIN<sup>1</sup>, A. A. AFANASIEV<sup>1</sup>, O. V. STANEVICH<sup>1,2</sup>, E. A. BAKIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Peterburg, Russia

ABSTRACT

The severe course of COVID-19 is characterized by a high level of inflammation which requires the use of additional diagnostic technologies to clarify the cause of it.

**The objective:** to study the informational value of proadrenomedullin (PADM) in patients with the novel coronavirus infection of COVID-19.

**Subjects and methods.** The retrospective study included 37 patients ( $n = 37$ ) diagnosed with severe viral pneumonia (SARS-CoV2) who were treated in the intensive care unit of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. To assess the significance of PADM as a biomarker of bacterial infection, patients were divided into two groups: the group of patients with viral pneumonia without sepsis ( $n = 24$ ) and the group of those who developed sepsis and septic shock complicating the course of the new coronavirus infection ( $n = 13$ ). PADM was assessed as a criterion for the severity of the disease in the groups of deceased ( $n = 19$ ) and survivors ( $n = 18$ ). Data were statistically processed in the computer mathematics system R, version 3.6.2, the prognostic significance of PADM was assessed using linear regression.

**Results.** The median PADM in the group without sepsis was higher than the reference value – 1.1 (0.5; 4.3) nmol/L, in patients with sepsis that complicated the course of viral pneumonia – 2.8 (1.1; 5.7) nmol/L ( $p = 0.0019$ ). Significant differences were revealed between the baseline levels of PADM in patients with different outcomes: in the surviving group, the median was 0.99 (0.5; 3.14) nmol/L, and in the group of deceased – 2.70 (0.94; 5.86) nmol/L. In surviving patients, the changes in PADM levels had a linear distribution throughout the entire period of stay in the intensive care unit. In deceased patients, within 20 days before death, PADM tended to grow significantly and reached its maximum by the time of the outcome.

**Conclusion.** The assessment of the PADM blood level can be used to clarify the addition of a bacterial infection in patients with pneumonia caused by the SARS-CoV2 virus. The study of changes in its level makes it possible to objectify the prediction of the course of COVID-19 – favorable or unfavorable. Data accumulation is required to clarify specific PADM values that predict the outcome in COVID-19 patients.

**Key words:** proadrenomedullin, COVID-19, sepsis, prediction of outcome

**For citations:** Malinina D.A., Shlyk I.V., Polushin Yu.S., Afanasiev A.A., Stanevich O.V., Bakin E.A. The informative value of proadrenomedullin in patients with severe COVID-19. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 6, P. 31-38. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-31-38

Для корреспонденции:  
Малинина Дарья Анатольевна  
E-mail: Daryamalinina1105@gmail.com

Correspondence:  
Darya A. Malinina  
Email: Daryamalinina1105@gmail.com

В конце 2019 г. появились первые упоминания о новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV2), а в первой половине 2020 г. уже произошло ее распространение по всему миру, причем с большим числом неблагоприятных исходов. Среди причин смерти при COVID-19 не только прогрессия пневмонии вирусной этиологии, но и присоединение бактериальной флоры с развитием сепсиса и, в наиболее тяжелых случаях, септического шока. Одна из особенностей тяжелого течения COVID-19 – развитие выраженной воспалительной реакции с первых дней заболевания. В связи с этим дифференциальная диагностика этиологии пневмонии (вирусная она или вирусно-бактериальная) на основании только клинических данных затруднена.

Диагностическая ценность традиционных биомаркеров – С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ), пресепсина – у пациентов данной категории уже хорошо известна. Значительно меньше информации имеется о проаденомедуллине (MR-proADM/ProADM; ПАДМ), который не так давно стали использовать и в практике российских медицинских организаций.

Полученные ранее данные свидетельствуют о том, что синтез ПАДМ запускается в ответ на инфекцию экспрессией генов семейства кальцитонинов в экстранейроэндокринных структурах (лейкоцитах, эндотелиальных клетках, в паренхиматозных органах, легких, сердце, почках). Установлено раннее повышение концентрации этого биомаркера при развитии бактериальной инфекции [16]. К тому же обращено внимание на значимое повышение его исходного уровня у больных сепсисом, лечение которых закончилось летальным исходом. Это дало основание говорить о возможной прогностической ценности оценки уровня ПАДМ в крови при инфекционном процессе [1–4].

Учитывая роль цитокинового шторма в патогенезе и исходах лечения COVID-19 и то, что ПАДМ является предшественником аденомедулина (АДМ), который считают гормоном с цитокиноподобным действием, изучение его изменений у больных данной категории представляет как научный, так и практический интерес.

Цель: изучить информационную значимость ПАДМ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

## Материалы и методы

Ретроспективное исследование, в которое включено 37 пациентов с подтвержденным диагнозом вирусной пневмонии (SARS-CoV2) тяжелого течения, которым в рамках лечебно-диагностических мероприятий оценивали уровень ПАДМ в крови. Все они лечились в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Центра по лечению новой коронавирусной инфекции ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова с 01.05.2020 г. по 01.08.2020 г.

**Критерии включения:** подтвержденные случаи COVID-19 (положительная реакция ПЦР на антиген SARS-CoV2), тяжелое течение пневмонии COVID-19 (распространенность специфических изменений легочной ткани по данным МСКТ грудной клетки более 50%, оценка по шкале NEWS при поступлении в ОРИТ  $\geq 3$  баллов).

**Регистрируемые параметры:** пол, возраст, тяжесть состояния (шкалы NEWS, SOFA в динамике), исход заболевания. При оценке динамики СРБ, ПКТ, нейтрофильно-лимфоцитарного отношения выделяли показатели, зафиксированные при поступлении пациента в ОРИТ и при возникновении подозрения на присоединение бактериальной инфекции в связи с усугублением тяжести состояния, факт которого находил отражение в истории болезни. В протокол исследования, кроме того, заносили значения этих показателей, полученные в другие временные промежутки, чтобы оценить динамику процесса.

Факт присоединения бактериальной инфекции подтверждали результатами микробиологических исследований крови, мочи, трахеального аспирата или бронхоальвеолярного лаважа. Диагноз сепсиса ставили в соответствии с критериями «Сепсис-3» [19].

Первые заборы крови для исследования уровня сывороточного ПАДМ, который измеряли при помощи автоматизированного иммунохимического анализатора Thermo Scientific™ B·R·A·N·M·S™ MR-proADM KRYPTOR™ на основе технологии TRACE™, осуществляли в момент поступления в ОРИТ. Повторно его исследование проводили в рамках действий, направленных на подтверждение/исключение развития сепсиса при ухудшении состояния пациентов и когда было необходимо осуществить контроль динамики инфекционного процесса или снова исключить его присоединение. Общее количество исследований ПАДМ составило 70 ( $n = 70$ ). Референсные значения, заявляемые производителем,  $< 0,75$  нмоль/л.

На первом этапе проводили оценку значимости ПАДМ как биомаркера бактериальной инфекции. Для этого всех пациентов разделили на две группы: в группу 1 включены больные с вирусной пневмонией без сепсиса ( $n = 24$ ); группу 2 составили пациенты с развитием сепсиса и септического шока, осложнивших течение новой коронавирусной инфекции ( $n = 13$ ).

У пациентов группы 2 инфекционные осложнения представлены внутрибольничной пневмонией ( $n = 7$ ; 53,8%); инфекцией кровотока ( $n = 2$ ; 15,4%) и мочевыводящих путей ( $n = 1$ ; 7,7%). В 23% случаев верифицировано несколько очагов инфекции, взаимно утяжелявших друг друга. Среди возбудителей бактериальной инфекции преобладали полирезистентные штаммы грамотрицательных микроорганизмов (*Kl. pneumoniae* – 28%, *A. baumannii* – 16%, *P. aeruginosa* – 4,5%). Частота выявления среди них штаммов, резистентных к карбапенемам, достигала

85%. Среди грамположительных микроорганизмов наиболее часто выявлялся *E. faecalis* (5%), золотистый и коагулазонегативные стафилококки: в 1,2 и 2,4% случаев соответственно (доля метициллин-резистентных штаммов среди них достигала 75%). Особенностью этой категории пациентов стало частое присоединение микотической флоры. Доля штаммов *Candida* spp. составила 30% среди всех выявленных микроорганизмов. Резистентность к флуконазолу выявлена в 15% случаев, к вариконазолу – в 9%.

Характеристика пациентов 1-й и 2-й групп представлена в табл. 1.

**Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование**

*Table 1. Characteristics of the patients enrolled into the study*

Показатели	Группа 1	Группа 2
Число пациентов, абс. (%)	24 (64,9%)	13 (35,1%)
Возраст пациентов, Me (min; max)	67 (50; 84)	68 (63; 90)
SOFA, балл при поступлении в ОРИТ, Me (min; max)	3 (1;6)	4 (3;10)
NEWS, балл при поступлении в ОРИТ, Me (min; max)	5 (3;8)	6 (4;8)
Число больных, у которых использовали ИВЛ	9	13
Число выживших пациентов	18	0
Число умерших пациентов	6	13

На втором этапе, при изучении возможности использовать ПАДМ для оценки тяжести течения заболевания, группы сформировали с учетом исхода, разделив их на умерших ( $n = 19$ ) и на выживших ( $n = 18$ ) (табл. 2). В группе умерших пациентов 6 (26%) летальных исходов ассоциированы с прогрессией вирусной пневмонии без признаков присоединения бактериальной инфекции.

Статистическую обработку данных проводили в системе компьютерной математики R версии 3.6.2 [22]. Для приведения количественных переменных к единому диапазону значений выполнено ранжирование, основанное на стандартной процедуре вычисления z-статистики (вычитание среднего

**Таблица 2. Характеристики групп пациентов для оценки прогностической значимости проадреномедулина**

*Table 2. Characteristics of patient groups for assessing the prognostic value of proadrenomedullin*

Показатель	Группы с учетом исхода	
	выжили	умерли
Абс. (%)	18 (48,7%)	19 (51,3%)
Возраст, Me (min; max)	67 (50; 83)	71 (55; 90)
SOFA, балл при поступлении в ОРИТ, Me (min; max)	3 (1; 5)	5 (3; 14)
NEWS, балл при поступлении в ОРИТ, Me (min; max)	4 (3; 7)	5 (3; 8)

арифметического и деление на выборочное стандартное отклонение) [15].

Отбор признаков для статистической обработки. Группы пациентов по параметрам: «наличие/отсутствие сепсиса», «выжил/умер» сравнивали между собой по каждому из рассматриваемых признаков при помощи теста Манна – Уитни – Уилкоксона [8]. Статистическую значимость для признаков, имевших различия между группами, определяли по уровню  $p < 0,05$ . Оценку прогностической значимости ПАДМ проводили с помощью линейной регрессии.

Визуализация. Все графики построены с использованием библиотеки *ggplot2* [23]. Распределение каждого показателя в кластерах демонстрировали с помощью диаграммы размаха с указанием медианы и ее 90%-ного доверительного интервала.

## Результаты

Оценка значимости проадреномедулина как биомаркера инфекции. Данные, представленные в табл. 3, продемонстрировали отчетливые различия в выраженности выбранных для исследования показателей системного воспалительного ответа у пациентов с COVID-19 при наличии и отсутствии у них бактериального сепсиса. Прежде всего это нашло отражение в динамике уровня ПКТ, медиана которого в группе 1 не превысила 0,4 мкг/л, в то время как у пациентов с сепсисом ее значе-

**Таблица 3. Динамика выраженности системного воспалительного ответа у пациентов с COVID-19 с и без присоединившегося сепсиса**

*Table 3. Changes of the severity of the systemic inflammatory response in patients with COVID-19 with and without associated sepsis*

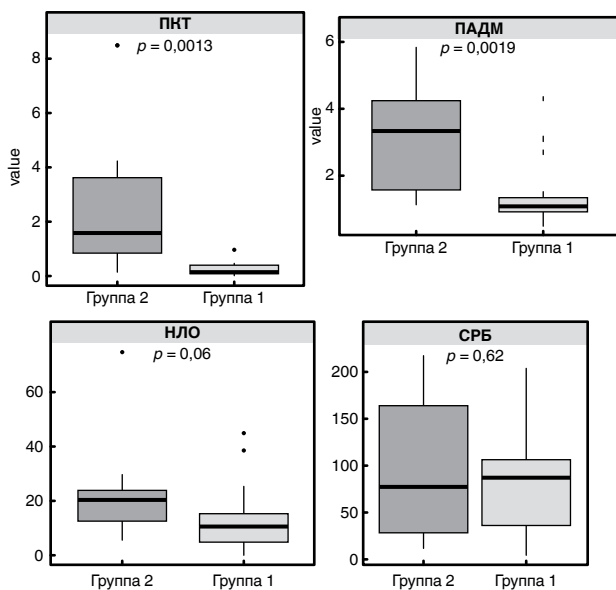
Показатель	Группа 1			Группа 2		
	точка № 1 Me (min; max)	точка № 2 Me (min; max)	$p$	точка № 1 Me (min; max)	точка № 2 Me (min; max)	$p$
Прокальцитонин	0,22 (0,1; 0,45)	0,4 (0,14; 1,6)	0,18	0,24 (0,1; 1,2)	1,5 (0,9; 9)	0,04
СРБ	55 (20; 300)	106 (15; 280)	0,7	88 (34; 188)	200 (110; 291)	0,03
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение	12 (6; 28,6)	10 (4; 23,2)	0,6	11 (4;20)	25 (4,3; 41,8)	0,05
Тяжесть состояния по шкале NEWS, балл	5 (3; 10)	7 (4; 10)	0,87	7 (5; 8)	9 (8; 12)	0,03
Тяжесть состояния по шкале SOFA, балл	3 (2; 6)	4 (3; 9)	0,1	4 (2; 6)	9 (7; 12)	0,03

Примечание: точка № 1 – исходная, при поступлении пациента в ОРИТ; точка № 2 – момент ухудшения состояния, требовавший исключения присоединения бактериальной инфекции

ния на момент ухудшения их состояния достигли 1,5 мкг/л.

При COVID-19 без сепсиса (группа 1) ухудшение состояния (нарастание дыхательной недостаточности) не сопровождалось усилением воспалительной реакции. По крайней мере, достоверные отличия в контрольных точках значений использованных в исследовании показателей отсутствовали. В то же время в группе 2 (пациенты с сепсисом) все изменения оказались значимыми.

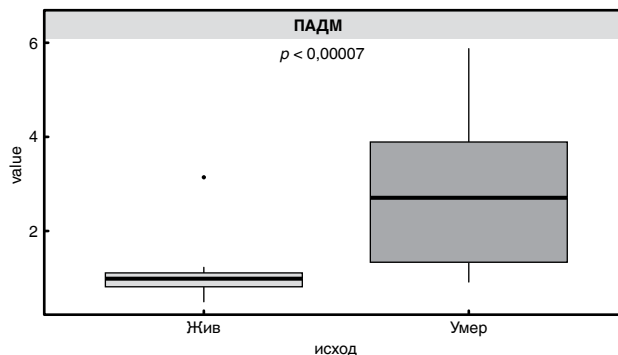
При сопоставлении данных по группам видно (рис. 1), что у пациентов с сепсисом уровень ПАДМ, так же как и уровень ПКТ, значимо выше, чем в группе сравнения. Хотя медиана ПАДМ в группе 1 тоже была выше референсного значения и составляла 1,1 (0,5; 4,3) нмоль/л, однако у пациентов с сепсисом, осложнившимся течением вирусной пневмонии, уровень ПАДМ повышался значительно более существенно – до 2,8 (1,1; 5,7) нмоль/л и значимо ( $p = 0,0019$ ).



**Рис. 1.** Диаграммы размаха (box plots) для проадреномедуллина, прокальцитонина, С-реактивного белка и нейтрофильно-лимфоцитарного отношения у пациентов 1-й и 2-й групп на момент исключения/подтверждения присоединения бактериальной инфекции

**Fig. 1.** Box plots for proadrenomedullin, procalcitonin, C-reactive protein and neutrophil-lymphocyte ratio in the patients of groups 1 and 2 at the time of exclusion/confirmation of the bacterial infection

При сопоставлении данных между группами, сформированными с учетом исхода, выявлена следующая картина (рис. 2). Исходные уровни ПАДМ у выживших и умерших значимо различались: в группе выживших медиана была равна 0,99 (0,5; 3,14) нмоль/л, а в группе умерших – 2,70 (0,94; 5,86) нмоль/л. Проверка практической значимости такого различия и возможности использования показателей ПАДМ в качестве про-

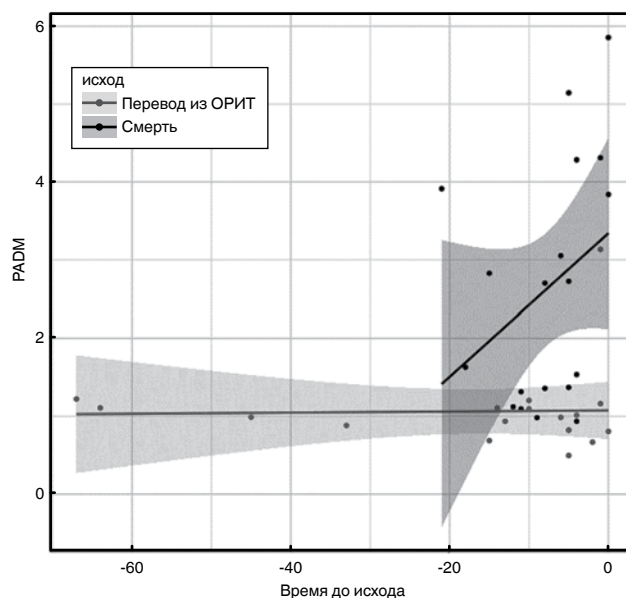


**Рис. 2.** Диаграмма размаха значений проадреномедуллина у выживших и умерших пациентов

**Fig. 2.** Box plot of the range of proadrenomedullin values in surviving and deceased patients

гностического критерия тяжести течения и исхода заболевания проведена с помощью линейной регрессии. В силу того, что забор крови на исследование (как первичное, так и повторное) совершали по мере необходимости, а не в заранее определенные временные интервалы пребывания пациента в ОРИТ, за точку отсчета выбрали дату исхода (перевод из ОРИТ/смерть) с последующей нумерацией дней, в которые оценивался уровень ПАДМ, ретроградно (с отсчетом от даты исхода назад).

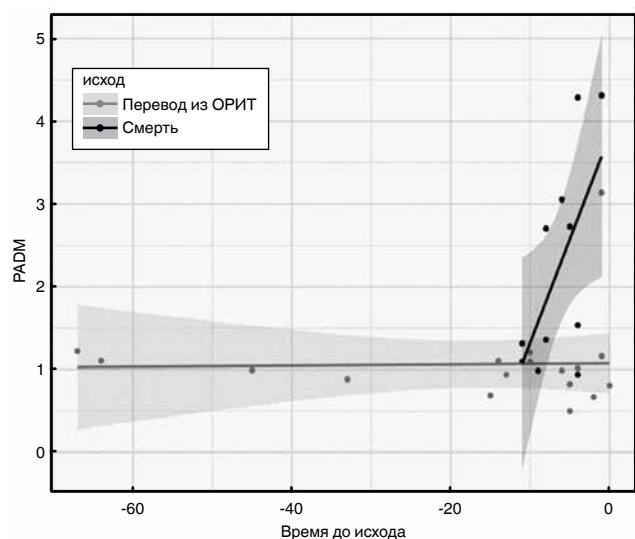
На рис. 3 отображена динамика показателя в группах выживших и умерших пациентов. У выживших пациентов динамика показателя имела линейное распределение в течение всего периода пребывания в ОРИТ. У умерших пациентов в течение 20 сут до летального исхода наблюдалась тенденция к значимому нарастанию показателя, который достигал максимума к конечной (нулевой) точке.



**Рис. 3.** Кривые регрессии для ПАДМ у выживших и умерших пациентов

**Fig. 3.** Regression curves for PADM in surviving and deceased patients

Отчетливое нарастание уровня ПАДМ демонстрировало связь с исходом, поскольку межгрупповая разница его средних значений была очень близка к значимой ( $p = 0,0674$ ). При исключении из выборки умерших «септических» больных средний уровень ПАДМ среди оставшихся пациентов, причиной смерти которых явилась исключительно вирусная пневмония, оказался значимо выше на 2,75 единицы, чем у выживших ( $p = 0,0001$ ), а динамика его нарастания приобрела статистическую значимость ( $p = 0,00338$ ) (рис. 4). Полагаем, что расширение исследуемой выборки может повысить точность полученной модели и для лиц с неблагоприятным исходом вследствие присоединившегося сепсиса.



**Рис. 4.** Кривые регрессии для ПАДМ у выживших и умерших без учета пациентов с сепсисом

**Fig. 4.** Regression curves for PADM in surviving and deceased patients excluding patients with sepsis

### Обсуждение

Измерение сывороточной концентрации АДМ технически выполнить сложно, так как он обладает коротким периодом полураспада (22 мин) [5, 7, 10, 11], быстро разрушается протеазами и формирует комплексы с циркулирующим фактором комплемента Н [12, 14, 18]. Для практики выход найден в определении его фрагмента – ПАДМ (MR-ргоADM или PгоADM), который отщепляется от молекулы-предшественника в соотношении 1 : 1. ПАДМ позиционируется в качестве нефункционального побочного продукта АДМ, не подвергающегося протеолизу и связыванию в тканях, но отражающего концентрацию АДМ [20].

Ген самого АДМ экспрессируется в широком диапазоне тканей, но основным местом его экспрессии является эндотелий сосудов, а также кардиомиоциты, эндокринные клетки, макрофаги, некоторые опухолевые клетки [9]. По своей структуре молекула АДМ сходна с пептидом, связанным с геном каль-

цитонина – calcitonin gene-related peptide (CGRP), а его синтез, как и синтез ПКТ, может происходить под действием провоспалительных цитокинов и липополисахаридов [7].

Показано, что у пациентов с сепсисом повышается концентрация ПАДМ (соответственно, и АДМ) и что это повышение коррелирует с выраженностью воспалительной реакции, а следовательно, с тяжестью течения заболевания [5, 13, 17, 21]. Повышенный уровень ПАДМ зафиксирован также у пациентов с бактериальными инфекциями нижних дыхательных путей [6]. Однако насколько этот показатель информативен у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и можно ли его использовать для оценки вероятности неблагоприятного исхода заболевания, неясно. Работ на эту тему в литературе мы не обнаружили.

Сопоставление изменений концентрации ПАДМ, СРБ и ПКТ в крови пациентов, заболевших COVID-19, продемонстрировало диагностическую значимость ПАДМ как биомаркера воспаления, имеющего бактериальную природу. Повышение его уровня выше референсного значения в крови пациентов, у которых сепсис осложнял течение вирусной пневмонии, было существенным и значимым. При отсутствии сепсиса уровень ПАДМ на момент первичного исследования тоже повышался (примерно на 30% от нормы), но это повышение было менее отчетливым, чем у «септических» больных, у которых данный показатель превышал норму более чем в 2,5 раза. Фактически изменения ПАДМ были аналогичны сдвигам ПКТ, который тоже резко повышался при присоединении бактериальной инфекции. Одновременная оценка двух показателей с большей уверенностью позволяла считать причиной усугубления дыхательной недостаточности именно бактериальный компонент, что было особенно важно на начальном этапе работы Центра, когда опыт лечения таких пациентов был еще недостаточным. Информативность динамики СРБ, несмотря на зафиксированный значимый и более отчетливый подъем его средних значений у пациентов с присоединившимся сепсисом, представлялась спорной, поскольку на фоне применения специфической антицитокиновой терапии препаратами моноклональных антител к ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  реакция со стороны этого показателя часто отсутствовала или, по крайней мере, не всегда воспринималась как адекватная. Расчет нейтрофильно-лимфоцитарного отношения мы также не отнесли к весомым диагностическим тестам, учитывая угнетение лимфоцитарного ростка кроветворения на фоне тяжелой вирусной инфекции и развитие практически у всех включенных в исследование пациентов абсолютной лимфопении. Результаты данной работы показали лишь пограничную значимость ( $p = 0,06$ ) прироста значений этого показателя, которая была выше установленного нами критерия достоверности изменений ( $p < 0,05$ ).

Приступая к работе, мы надеялись определить в процессе исследования те значения ПАДМ, превышение которых однозначно свидетельствовало бы об осложнении течения вирусной пневмонии бактериальной инфекцией. Однако в связи с тем, что забор крови для первичного обследования проводился у пациентов на разных сроках заболевания и госпитализации, нам не удалось обеспечить число наблюдений, попадающих в определенный временной промежуток, которое было бы достаточным для проведения ROC-анализа. Поэтому не смогли определить точку cut-off, а также чувствительность и специфичность данного биомаркера как критерия, отражающего присоединение бактериального компонента к вирусной пневмонии и, тем более, позволяющего судить о вероятности исхода заболевания. Тем не менее использование линейной регрессии с компоновкой данных в обратном порядке (от исхода к первым дням наблюдения) позволило проанализировать изменение данного показателя в динамике как у выживших пациентов, так и у больных с неблагоприятным течением заболевания. Полученные результаты наглядно показали, что отсутствие повышения концентрации ПАМД в течение госпитализации может свидетельствовать не только о стабильном течении и правильно выбранной тактике

лечения, но и о высоких шансах на выздоровление. Напротив, нарастание концентрации ПАМД может свидетельствовать о высокой вероятности неблагоприятного исхода, ассоциированного при COVID-19 с прогрессией вирусной и/или бактериальной инфекции. На данном этапе, характеризующемся поисковым характером лечебной тактики при тяжелых формах заболевания новой коронавирусной инфекцией, это крайне важно для уточнения подходов к лечению с использованием различных целевых препаратов, сорбционных технологий, abortирующих развитие цитокинового шторма. Накопление опыта и данных по использованию ПАДМ позволит конкретизировать его значения, позволяющие четко прогнозировать варианты течения заболевания.

### Выводы

1. Оценку уровня ПАДМ в крови можно использовать для уточнения факта присоединения бактериальной инфекции у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV2.
2. Исследование концентрации ПАДМ в динамике позволяет объективизировать представление о направленности течения COVID-19 – благоприятном или неблагоприятном.

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Руднов В. А., Молдованов А. В., Астафьева М. Н. и др. Клиническое значение содержания проадреномедулина в крови у пациентов с сепсисом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 5. – С. 36-42. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-5-36-42.
2. Andaluz-Ojeda D., Cicuéndez R., Calvo D. et al. Sustained value of proadrenomedullin as mortality predictor in severe sepsis // J. Infect. – 2015. – Vol. 71, № 1. – P. 136-139. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.02.002>.
3. Bunton D.C., Petrie M.C., Hillier C. et al. The clinical relevance of adrenomedullin: a promising profile? // Pharmacology & Therapeutics. – 2004. – Vol. 103, № 3. – P. 179-201. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.07.002>.
4. Chen Y.X., Li C.S. Prognostic value of adrenomedullin in septic patients in the ED // Amer. J. Emerg. med. – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 1017-1021. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.03.017>.
5. Christ-Crain M., Morgenthaler N. G., Struck J. et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study // Crit. Care. – 2005. – Vol. 9, № 6. – P. R816. <https://doi.org/10.1186/cc3885>.
6. Christ-Crain M., Morgenthaler N. G., Stolz D. et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397] // Crit. Care. – 2006. – Vol. 10, № 3. – P. R96. <https://doi.org/10.1186/cc4955>.
7. Eto T. A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP), hypotensive and vasodilating peptides // Peptides. – 2001. – Vol. 22, № 11. – P. 1693-1711. [https://doi.org/10.1016/s0196-9781\(01\)00513-7](https://doi.org/10.1016/s0196-9781(01)00513-7).
8. Fay M.P., Proschan M. Wilcoxon - Mann - Whitney or t-test? On assumptions for hypothesis tests and multiple interpretations of decision rules // Stat. Surv. – 2010. – № 4. – P. 1-39.
9. Hinson J. P., Kapas S., Smith D. M. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide // Endocrine Rev. – 2000. – Vol. 21, № 2. – P. 138-167. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.2.0396>.

### REFERENCES

1. Rudnov V.A., Moldovanov A.V., Astafieva M.N. et al. The clinical significance of proadrenomedullin level in blood in sepsis patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 5, pp. 36-42. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-5-36-42.
2. Andaluz-Ojeda D., Cicuéndez R., Calvo D. et al. Sustained value of proadrenomedullin as mortality predictor in severe sepsis. *J. Infect.*, 2015, vol. 71, no. 1, pp. 136-139. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.02.002>.
3. Bunton D.C., Petrie M.C., Hillier C. et al. The clinical relevance of adrenomedullin: a promising profile? *Pharmacology & Therapeutics*, 2004, vol. 103, no. 3, pp. 179-201. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.07.002>.
4. Chen Y.X., Li C.S. Prognostic value of adrenomedullin in septic patients in the ED. *Amer. J. Emerg. Med.*, 2013, vol. 31, no. 7, pp. 1017-1021. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.03.017>.
5. Christ-Crain M., Morgenthaler N.G., Struck J. et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit. Care*, 2005, vol. 9, no. 6, pp. R816. <https://doi.org/10.1186/cc3885>.
6. Christ-Crain M., Morgenthaler N.G., Stolz D. et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. *Crit. Care*, 2006, vol. 10, no. 3, pp. R96. <https://doi.org/10.1186/cc4955>.
7. Eto T. A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP), hypotensive and vasodilating peptides. *Peptides*, 2001, vol. 22, no. 11, pp. 1693-1711. [https://doi.org/10.1016/s0196-9781\(01\)00513-7](https://doi.org/10.1016/s0196-9781(01)00513-7).
8. Fay M.P., Proschan M. Wilcoxon - Mann - Whitney or t-test? On assumptions for hypothesis tests and multiple interpretations of decision rules. *Stat. Surv.*, 2010, no. 4, pp. 1-39.
9. Hinson J.P., Kapas S., Smith D.M. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocrine Rev.*, 2000, vol. 21, no. 2, pp. 138-167. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.2.0396>.

10. Jougasaki M., Burnett J. C. Jr. Adrenomedullin: potential in physiology and pathophysiology // *Life Sci.* – 2000. – Vol. 66, № 10. – P. 855-872. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(99\)00358-6](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(99)00358-6).
11. Kato J., Tsuruda T., Kitamura K. et al. Adrenomedullin: a possible autocrine or paracrine hormone in the cardiac ventricles // *Hypertens. Res.* – 2003. – Vol. 26. – P. S113-S119. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.31.1.505>.
12. Kitamura K., Kangawa K., Kawamoto M. et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma // *Biochem. Biophys. Res. Communicat.* – 1993. – Vol. 192, № 2. – P. 553-560. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1993.1451>.
13. Marino R., Struck J., Maisel A. S. et al. Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with sepsis // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. R34. 14 <https://doi.org/10.1186/cc13731>.
14. Martinez A., Pio R., Zipfel P. F. et al. Mapping of the adrenomedullin-binding domains in human complement factor H // *Hypertens. Res.* – 2003. – Vol. 26. – P. S55-S59. <https://doi.org/10.1291/hypres.26.s55>.
15. Mendenhall W. M., Sincich T. L. *Statistics for Engineering and the Sciences.* – CRC Press, 2016. ISBN 9781498731850.
16. Montrucchio G., Sales G., Rumbolo F. et al. Effectiveness of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) as prognostic marker in COVID-19 critically ill patients: an observational prospective study. – 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-56715/v1>.
17. Nishio K., Akai Y., Murao Y. et al. Increased plasma concentrations of adrenomedullin correlate with relaxation of vascular tone in patients with septic shock // *Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 25, № 6. – P. 953-957. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.160.1.9810006>.
18. Pio R., Martinez A., Unsworth E. J. et al. Complement factor H is a serum-binding protein for adrenomedullin, and the resulting complex modulates the bioactivities of both partners // *J. Biol. Chemistry.* – 2001. – Vol. 276, № 15. – P. 12292-12300. <https://doi.org/10.1074/jbc.M007822200>.
19. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *Jama.* – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
20. Stolz D., Christ-Crain M., Morgenthaler N. G. et al. Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD // *Chest.* – 2008. – Vol. 134, № 2. – P. 263-272. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0047>.
21. Struck J., Morgenthaler N. G., Bergmann A. et al. Identification of an adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients // *Peptides.* – 2004. – Vol. 25, № 8. – P. 1369-1372. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2004.06.019>.
22. Team R. C., DC R. A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2012 // URL <https://www.R-project.org>. – 2019.
23. Wickham H. *ggplot2: elegant graphics for data analysis.* – Springer, 2016. – 213 p. doi 10.1007/978-0-387-98141-3.
10. Jougasaki M., Burnett J.C.Jr. Adrenomedullin: potential in physiology and pathophysiology. *Life Sci.*, 2000, vol. 66, no. 10, pp. 855-872. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(99\)00358-6](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(99)00358-6).
11. Kato J., Tsuruda T., Kitamura K. et al. Adrenomedullin: a possible autocrine or paracrine hormone in the cardiac ventricles. *Hypertens. Res.*, 2003, vol. 26, pp. S113-S119. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.31.1.505>.
12. Kitamura K., Kangawa K., Kawamoto M. et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem. Biophys. Res. Communicat.*, 1993, vol. 192, no. 2, pp. 553-560. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1993.1451>.
13. Marino R., Struck J., Maisel A.S. et al. Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with sepsis. *Crit. Care*, 2014, vol. 18, no. 1, pp. R34. 14 <https://doi.org/10.1186/cc13731>.
14. Martinez A., Pio R., Zipfel P.F. et al. Mapping of the adrenomedullin-binding domains in human complement factor H. *Hypertens. Res.*, 2003, vol. 26, pp. S55-S59. <https://doi.org/10.1291/hypres.26.s55>.
15. Mendenhall W.M., Sincich T.L. *Statistics for Engineering and the Sciences.* CRC Press, 2016, ISBN 9781498731850.
16. Montrucchio G., Sales G., Rumbolo F. et al. Effectiveness of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) as prognostic marker in COVID-19 critically ill patients: an observational prospective study. 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-56715/v1>.
17. Nishio K., Akai Y., Murao Y. et al. Increased plasma concentrations of adrenomedullin correlate with relaxation of vascular tone in patients with septic shock. *Crit. Care Med.*, 1997, vol. 25, no. 6, pp. 953-957. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.160.1.9810006>.
18. Pio R., Martinez A., Unsworth E.J. et al. Complement factor H is a serum-binding protein for adrenomedullin, and the resulting complex modulates the bioactivities of both partners. *J. Biol. Chemistry*, 2001, vol. 276, no. 15, pp. 12292-12300. <https://doi.org/10.1074/jbc.M007822200>.
19. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
20. Stolz D., Christ-Crain M., Morgenthaler N.G. et al. Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD. *Chest*, 2008, vol. 134, no. 2, pp. 263-272. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0047>.
21. Struck J., Morgenthaler N.G., Bergmann A. et al. Identification of an adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides*, 2004, vol. 25, no. 8, pp. 1369-1372. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2004.06.019>.
22. Team R.C., DC.R. A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria. R Foundation for Statistical Computing, 2012. Available: <https://www.R-project.org>. 2019.
23. Wickham H. *ggplot2: elegant graphics for data analysis.* Springer, 2016, 213 p. doi 10.1007/978-0-387-98141-3.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

**Малинина Дарья Анатольевна**  
аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 1 Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.  
E-mail: [Daryamaliniina1105@gmail.com](mailto:Daryamaliniina1105@gmail.com)

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022.*

**Darya A. Malinina**  
Post Graduate Student of Anesthesiology and Intensive Care Department, Emergency Physician of Anesthesiology and Intensive Care Unit no. 1 of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.  
Email: [Daryamaliniina1105@gmail.com](mailto:Daryamaliniina1105@gmail.com)

**Шлык Ирина Владимировна**

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, заместитель руководителя Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заместитель главного врача университетской клиники по анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: irina\_shlyk@mail.ru

**Полушин Юрий Сергеевич**

академик РАН, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, руководитель Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: polushin1@gmail.com

**Афанасьев Алексей Андреевич**

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 1 Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: alex-txf@mail.ru

**Станевич Оксана Владимировна**

врач-инфекционист.

**Бакин Евгений Александрович**

кандидат технических наук, старший научный сотрудник НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой.

**Irina V. Shlyk**

Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Deputy Head of Anesthesiology and Intensive Care Research Clinical Center,

Deputy Chief Doctor of University Clinic in Anesthesiology and Intensive Care.

Email: irina\_shlyk@mail.ru

**Yury S. Polushin**

Academician of RAS, Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head of Anesthesiology

and Intensive Care Research Clinical Center.

Email: polushin1@gmail.com

**Aleksey A. Afanasiev**

Candidate of Medical Sciences, Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 1 of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.

Email: alex-txf@mail.ru

**Oksana V. Stanevich**

Infectious Diseases Specialist.

**Evgeniy A. Bakin**

Candidate of Technical Sciences, Senior Researcher of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation.