



Ренин – ангиотензин – альдостероновая система у пациентов с септическим шоком (обзор литературы)

Л. Л. ПЛОТКИН*

Челябинская областная клиническая больница, г. Челябинск, Российская Федерация

Поступила в редакцию 11.05.2025 г.; дата рецензирования 24.06.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Цель – обобщить современные данные о роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с септическим шоком (СШ) и выделить показания для применения ангиотензина II в комплексе интенсивной терапии СШ.

Материалы и методы. Поиск литературы проведен в базе данных систем MEDLINE, Embase, Кокрановской библиотеки. Он ограничен опубликованными статьями с 1 января 1991 г. по 1 мая 2025 г. Критериями выбора были исследования, посвященные физиологии и патофизиологии РААС в эксперименте и клинике при СШ. Отбор клинических исследований проводили при соответствии следующим условиям: пациенты старше 18 лет с СШ; представлены данные о дозе всех применяемых вазопрессоров и влиянии ангиотензина II на клиническое течение СШ; указаны осложнения, вызванные его применением.

Результаты. В результате поиска было найдено 58 публикаций, посвященных изучению состояния РААС у пациентов с СШ и применению ангиотензина II. Из них 44 (76%) исследования и метаанализа соответствовали критериям включения. Все публикации продемонстрировали роль РААС в патофизиологии развития СШ. В большей части исследований показана эффективность применения ангиотензина II, заключающаяся в снижении доз вазопрессоров на фоне его применения, что позволило купировать рефрактерный шок, а также сократить время проведения заместительной почечной терапии. Однако применение ангиотензина II может вызвать тромбозомболические осложнения, описанные в некоторых публикациях.

Выводы. Остаются нерешенные вопросы, касающиеся применения ангиотензина II при СШ. Применение ангиотензина II является перспективной вазопрессорной терапией СШ, но эти публикации немногочисленны и с не большой выборкой, что требует дальнейшего исследования.

Ключевые слова: септический шок, ренин – ангиотензин – альдостероновая система, ангиотензин II

Для цитирования: Плоткин Л. Л. Ренин – ангиотензин – альдостероновая система у пациентов с септическим шоком (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 5. – С. 132–141. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-132-141>.

Renin – angiotensin – aldosterone system in patients with septic shock (literature review)

LEONARD L. PLOTKIN*

Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

Received 11.05.2025; review date 24.06.2025

ABSTRACT

The objective was to summarize current data on the role of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in patients with septic shock (SS) and to highlight indications for the use of Angiotensin II in the complex of intensive care of septic shock

Materials and methods. The literature search was conducted in the MEDLINE, Embase, and Cochrane Library databases. It was limited to articles published from January 1, 1991 to May 1, 2025. The selection criteria were studies on the physiology and pathophysiology of the renin-angiotensin-aldosterone system in the experiment and clinic in septic shock. The selection of clinical studies was carried out in patients over 18 years of age with septic shock if they presented data on the dose of all vasopressors used, the effect of Angiotensin II on the clinical course of septic shock and indicated complications caused by its use.

Result. The search yielded 58 publications devoted to the study of the RAAS state in patients with septic shock and the use of Angiotensin II. Of these, 44 (76%) studies and meta-analyses met the inclusion criteria. All publications demonstrated the role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathophysiology of septic shock development and the effectiveness (in most studies) of reducing the doses of vasopressors, which made it possible to overcome refractory shock and reduce the duration of renal replacement therapy. However, thromboembolic disorders described in some publications may complicate the use of Angiotensin II.

Conclusions. Various unresolved issues remain regarding the use of Angiotensin II in septic shock. Although published data suggest that Angiotensin II is a promising vasopressor therapy for septic shock, they are few and small in sample size, requiring further study.

Keywords: septic shock, renin-angiotensin-aldosterone system, Angiotensin II

For citation: Plotkin L. L. Renin – angiotensin – aldosterone system in patients with septic shock (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 5, P. 132–141. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-132-141>.

* Для корреспонденции:
Леонард Львович Плоткин
E-mail: plotcin@yandex.ru

* For correspondence:
Leonard L. Plotkin
E-mail: plotcin@yandex.ru

Введение

Септический шок (СШ) — вариант течения сепсиса с выраженными циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями, сопрово-

ждающийся высоким риском летального исхода. СШ диагностируется при сочетании артериальной гипотензии, не устраняемой инфузионной терапией и требующей применения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления выше

65 мм рт. ст. и повышении концентрации лактата артериальной крови более 2 ммоль/л. [3].

Согласно J.-L. Vincent et al. (2019), среди пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), частота встречаемости СШ в Европе и Северной Америке составляет 10,4% [38]. В ОРИТ России, согласно единственному исследованию РИОРИТА, опубликованному в 2011 г., СШ развивается у 20,2% пациентов с инфекциями [2].

Ключевыми методами интенсивной терапии СШ (Sepsis Campaign Bundle) являются: антибактериальная терапия, контроль источника инфекции, инфузионная терапия и применение норадреналина [25]. Однако применение норадреналина может привести к определенным осложнениям: тахикардии, аритмии, ишемии дистальных отделов конечностей, мезентериальной ишемии. Поэтому последнее десятилетие посвящено изучению некатехоламиновых вазопрессоров (вазопрессину, метиленовому синему, цианокобаламину, ангиотензину II), как альтернативной терапии СШ. Предложение о применении ангиотензина II было следствием изучения состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с сепсисом и СШ.

Цель обзора – обобщить современные данные о роли ренин-ангиотензин-альдостероновой у пациентов с септическим шоком и выделить показания для применения ангиотензина II в комплексе интенсивной терапии септического шока.

Материалы и методы

Поиск литературы проведен в базе данных систем MEDLINE, Embase, Кокрановской библиотеки. Он ограничен опубликованными статьями с 1 января 1991 г. по 1 мая 2025 г. Единственное исследование, которое приводится в обзоре и не вошедшее в этот период, датируется 1980 г. [42]. Включены обзорные исследования у пациентов старше 18 лет с СШ, если в них представлены данные о состоянии РААС и применении ангиотензина II (АТ II), указаны сведения о частоте и смертности от СШ, а также объеме и эффективности интенсивной терапии. Исследования должны быть с количеством пациентов более 40, а для оценки смертности – более 15. Исключены тезисы докладов, обзоры, систематические обзоры и исследования, индексируемые в виде тематических отчетов, редакционных статей и писем. В качестве диагностических критериев септического шока (SEPSIS 3) приняты: артериальная гипотензия, потребность в применении вазопрессоров, увеличение уровня лактата артериальной крови более 2 ммоль/л [3, 17].

Результаты и обсуждение

В результате поиска было найдено 58 публикаций, посвященных изучению состояния РААС у пациентов с сепсисом и СШ, и применению АТ II у группы

пациентов с СШ. Из них 44 (76%) исследований и метаанализа соответствовали критериям включения.

Физиология и патофизиология ренин – ангиотензин – альдостероновой системы у пациентов с септическим шоком. Что такое РААС? Ренин – ангиотензин – альдостероновая система представляет собой каскад биохимических реакций, итогом которых является повышение уровня биологически активного октапептида – ангиотензина II. Ренин – фермент, синтезируемый юктагломерулярными клетками приносящих артериол. Ренин расщепляет циркулирующий в крови ангиотензиноген (полипептид, синтезируемый в печени) на декапептид ангиотензин I. От него, в свою очередь, отщепляются две аминокислоты ангиотензин-превращающего фермента, который синтезируется эндотелиальными клетками легких и почек и, в конечном итоге, образуется АТ II. Сами по себе ренин, АТ I и ангиотензин-превращающий фермент практически не обладают биологической активностью. Активным пептидом является АТ II, мощный вазоконстриктор, стимулирующий выделение альдостерона и канальцевую реабсорбцию натрия. Активация РААС может быть связана со снижением перфузионного давления в почках, уменьшением поступления натрия к плотному пятну, стимуляцией симпатических нервов почки. Первая причина развивается за счет активации барорецепторов, что приводит к секреции ренина. Гипонатриемия также стимулирует синтез ренина, как и активация симпатической системы. Когда организм нуждается в сохранении натрия, РААС уменьшает фильтрацию этого электролита, повышает периферическое сопротивление сосудов [1].

Что такое альдостерон? Альдостерон – это минералкортикоид, синтезируемый клубочковой зоной надпочечников. Синтез и секреция альдостерона происходит при повышении уровня АТ II или внеклеточного калия. Альдостерон повышает секрецию калия и уменьшает секрецию натрия [1].

G. D. Nethathe et al. (2022) описали гиперренинемический гипоальдостеронизм у субпопуляции пациентов в критическом состоянии, с нарушенной реакцией альдостерона на повышенный уровень ренина [28]. В свете недавней демонстрации значительного уменьшения показателей смертности, связанного с дополнительным лечением глюкокортикоидами в сочетании с флудрокортизоном при СШ, и предположения, что ангиотензин II эффективен при лечении вазодилаторного шока, было показано, что уровень альдостерона, как и кортизола, повышается при септическом и геморрагическом шоках. Обнаружение высокого уровня ренина и низкого уровня альдостерона с отношением активности альдостерона к активности ренина плазмы ниже двух, вероятно, означает потерю контроля отрицательной обратной связи системы РААС. В соответствии с этим, авторы предлагают термин «критическая болезнь, связанная с минералокортикоидной недостаточностью», как более подходящее описание

нарушенной реакции альдостерона на повышение уровня ренина, наблюдаемой у этой группы пациентов. Было показано, что фармакологические агенты, такие как гепарин, адреналин и дофамин, а также предсердный натрийуретический пептид, моделируют секрецию альдостерона. В отличие от кортизола, альдостерон не связан с белками плазмы, что делает его менее подверженным изменениям концентрации белков плазмы, которые наблюдаются при критических заболеваниях [43]. Эффекты альдостерона опосредуются через минералокортикоидные и неминералокортикоидные рецепторы и, как считается, регулируются как геномными, так и негеномными механизмами. Напротив, острая активация РААС, а также нейрогормональные механизмы альдостерона, которые наблюдаются в острой фазе септического или геморрагического шока, являются компенсаторными компонентами острой реакции на стресс и связаны с плохими результатами. Действительно, есть данные, позволяющие предположить, что существует популяция пациентов с вазодилаторным шоком, резистентным к катехоламинам, с высоким уровнем ренина, у которых потенциально может быть полезна терапия, модулирующая РААС, а именно ангиотензин II [28].

Согласно публикации E. Antonucci et al. (2017), РААС эволюционно сохранялась на протяжении сотен миллионов лет [4]. Она обладает плеiotропными эффектами и действует на трех различных уровнях организма: тканевом (аутокринном и паракринном), клеточном (интракринном) и системном (эндокринном). На тканевом уровне синтез АТ II происходит в интерстициальном пространстве из компонентов, вырабатываемых в той же ткани. Тканевая РААС может использовать для синтеза АТ II и другие ферменты, помимо ренина, такие как катепсины и химазу, и действует локально аутокринным/паракринным образом. Клеточная РААС определяется синтезом АТ II внутри клетки либо в секреторных пузырьках (секреторная РААС), либо в других клеточных регионах или органеллах. Внутриклеточный АТ II локализуется в цитоплазме, митохондриях и ядрах различных тканей (миоциты, сосудистые гладкомышечные клетки, фибробласты и клетки почек). На системном, эндокринном уровне, гиповолемия и снижение среднего артериального давления (АД_{ср.}) вызывают высвобождение ренина из юкстагломерулярных клеток почечной афферентной артериолы в системный кровоток. При стимуляции ренина, ангиотензиногена, циркулирующего α_2 -глобулина, вырабатываемого в основном печенью, образуется ангиотензин I. Ангиотензин I превращается в ангиотензин II с помощью ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), который преимущественно экспрессируется в легочной микроциркуляции, а также в плазме и эндотелии системного кровообращения. Под действием конвертирующих ферментов АПФ-1 и АПФ-2 синтезируются два основных эффектора – ангиотензин I (АТ I) и ангиотензин II, которые, в свою

очередь, моделируют свою собственную активность. В частности, АТ II расщепляется от АТ I дипептидазой АПФ, а затем катализируется монопептидазой АПФ-2 в АТ 1–7. С одной стороны, АТ 1–7 играет установленную роль на клеточном уровне как антиапоптотический, противовоспалительный, сосудорасширяющий агент посредством его взаимодействия с рецепторами Mas. В экспериментальном исследовании обнаружили, что АТ 1–7 (доза до 100 нмоль/л) может снижать пролиферацию и миграцию в гладкомышечных клетках сосудов, вызванную АТ II [49]. Ангиотензин II выполняет свою физиологическую функцию, связываясь со специфическими рецепторами, сопряженными с G-белком: АТ-R1 и АТ-R2. Эти рецепторы расположены в почках, сердце, мозге, надпочечниках, скелетных мышцах, а также на иммунных клетках, таких как мононуклеарные клетки периферической крови и лимфоциты. Ключевые гемодинамические эффекты, опосредованные активацией рецепторов АТ II, включают вазоконстрикцию, секрецию альдостерона клубочковой зоной надпочечников, высвобождение вазопрессина и ремоделирование функции сердца [49]. Другие эффекты включают увеличение сосудистой проницаемости, опосредованное лейкотриеном C₄, простагландином E₂, простаглицлином и фактором роста эндотелия сосудов, а также стимуляцию миграции воспалительных клеток и выработку других медиаторов воспаления (например, молекул адгезии – межклеточной молекулы адгезии-1 и молекулы адгезии сосудистых клеток-1, а также цитокинов) [34]. Сниженная реакция на эндогенный ангиотензин II при вазоплегии, вызванной сепсисом, может быть связана с aberrантной активацией РААС, которая стимулирует провоспалительный ответ, увеличивая секрецию провоспалительных цитокинов, и которая, в свою очередь, подавляет экспрессию рецепторов АТ I. Более того, чрезмерная системная стимуляция синтетазы оксида азота, синтеза простагландинов и активация АТФ-чувствительных калиевых каналов с последующим снижением поступления ионов кальция в сосуды являются предполагаемыми механизмами снижения чувствительности к вазопрессорам [30].

Существуют публикации о влиянии АТ II не только на системное кровообращение, но и на другие органы. Так, известно, что АПФ в основном (90%) активируется в легочных капиллярах. У пациентов с поврежденным легочным эндотелием, например, при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС), можно ожидать снижение активности АПФ легочных капилляров, что ухудшает выработку АТ II. СШ и ОРДС часто существуют вместе и неспособность легких преобразовывать АТ I в АТ II может способствовать развитию рефрактерного СШ, при котором может быть применен экзогенный АТ II. Однако АТ II может ухудшить функцию легких при ОРДС [6]. Два исследования на животных показали, что внесосудистый АТ II был повышен в бронхоальвеолярной жидкости при ОРДС с дис-

балансом между АТ II (высокие концентрации) и АТ 1–7 (низкие концентрации) [35, 47]. В одном из двух исследований авторы также обнаружили, что высокая доза АТ 1–7 ($60 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$) снижала количество воспалительных клеток в бронхоальвеолярном лаваже [35]. Недавние исследования выявили роль некоторых компонентов контррегуляторной оси классической РААС, называемых альтернативной РААС. К ним относят АПФ-2 и АТ-(1–7), которые могут моделировать РААС во многих критических ситуациях. В случаях шока они участвуют в деградации ангиотензина и опиоидных пептидов. Эта ситуация может быть связана с острым повреждением почек и увеличением смертности. Доклинические исследования проверили возможность их нейтрализации. Было показано, что АТ-(1–7) предотвращает развитие СШ и улучшает результаты в экспериментальных моделях сепсиса. АТ-(1–7) был протестирован в экспериментальных моделях острого повреждения легких и в рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с гипоксемией, связанной с COVID-19. В целом, альтернативная РААС, по-видимому, играет роль в патогенезе заболевания у пациентов в критическом состоянии, и модуляция альтернативной РААС может улучшить результаты лечения [12]. Интересно, что непрерывная инфузия антагониста АТ II, АТ-(1–7) снижала фиброз легких и защищала от экспериментального острого повреждения легких, что предполагает потенциальную пользу от инфузии АТ-(1–7), а не АТ II в этой ситуации [35].

Кроме того, описано влияние АТ II на функцию почек. Он увеличивает эфферентное почечное сосудистое сопротивление, что способствует повышению внутриклубочкового давления, снижению общего почечного кровотока и увеличению фракции фильтрации [16]. Можно ожидать, что почечные эффекты АТ II заключаются в увеличении доставки фильтрата и растворенных веществ в канальцы с одновременным снижением доставки кислорода в мозговое вещество, что может ухудшить соотношение VO_2/DO_2 на уровне канальцев в мозговом веществе почки, способствуя ишемии и острому канальцевому некрозу. Однако юкстамедуллярные клубочки (основной порт входа крови, поступающей в мозговое вещество почек) имеют специально адаптированные артериолы с ослабленной реакцией на АТ II по сравнению с другими гломерулярными артериолами. Этот механизм может, в конечном итоге, предотвратить нежелательную почечную ишемию и скорее способствовать улучшению функции почек в ответ на экзогенный АТ II при СШ [16].

Ангиотензин II и печень. Ангиотензиноген в основном вырабатывается печенью и его системный уровень снижен у пациентов с циррозом. Хотя была выдвинута гипотеза, что снижение эффективного циркулирующего объема у пациентов с циррозом приводит к активации РААС, но это не было подтверждено клиническими исследованиями [42]. Неспособность цирротической печени вырабатывать

ангиотензиноген во время рефрактерного шока может привести к потенциальной пользе введения экзогенного АТ II в этой подгруппе пациентов.

По данным W. Miesbach (2020), АТ II увеличивает образование тромбина и ухудшает фибринолиз [26]. Повышенные уровни этих веществ были тесно связаны с вирусной нагрузкой и повреждением легких у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Одной из причин развития нарушений свертывания крови у пациентов с COVID-19 является активация АТ II. Кроме того, были изучены эффекты активации ангиотензин I рецепторов (АТ1R) на развитие воспаления и иммунную функцию. Авторы показали, что активация АТ1R модулирует воспаление и врожденную иммунную функцию при сепсисе и СШ. Активация миелоидных клеток через АТ1R приводит к продукции активных форм кислорода, активации NF-κB, продукции провоспалительных цитокинов и интерферона. После стимуляции липополисахаридом продукция фактора некроза опухоли и белка-ингибитора макрофагов увеличивается через 24 часа, тогда как через 48 часов продукция фактора некроза опухоли, интерлейкинов – 6, 1, 10 и белка ингибитора макрофагов снижается, что предполагает динамическую роль АТ1R в модуляции иммунного ответа во время сепсиса [20]. Следует отметить, что некоторые модели СШ на животных предполагали, что блокирование АТ1R с использованием блокаторов рецепторов ангиотензина может уменьшить воспаление и улучшить выживаемость [13, 23]. Однако одно из рандомизированных исследований показало больший вред, связанный с применением блокаторов рецепторов ангиотензина у пациентов с COVID, по сравнению с плацебо [44].

Применение ангиотензина II у пациентов с септическим шоком. Первые публикации о применении АТ II были посвящены оценке его клинической эффективности [36, 45]. Первый клинический отчет о применении АТ II был опубликован в 1991 г. [36], авторы протестировали использование АТ II у женщины с пневмококковой септициемией и последующим рефрактерным шоком с дисфункцией миокарда. Несмотря на лечение высокими дозами норадреналина и инотропной поддержкой добутамином, у нее сохранялась рефрактерная гипотензия. Инфузия АТ II была начата со скоростью 5 мкг/мин, а затем увеличена до 20 мкг/мин с быстрым увеличением АДср. и снижением доз норадреналина. В последующей публикации был представлен отчет о случае эффективного использования АТ II у беременной с рефрактерным СШ на фоне пневмонии, вызванной *Enterobacter cloacae*, что привело к ОРДС и бактериемии [45]. Авторы начали вводить АТ II с дозы 8 мкг/мин и увеличили дозу до максимальной 22,5 мкг/мин. Интересно, что эта пациентка страдала волчаночным нефритом и изначально лечилась лабеталолом от тяжелой гипертензии вплоть до того времени, когда у нее развился СШ. Вполне вероятно, что терапия β-блокаторами снижала системный ответ на норадреналин.

В 2009 г. экспериментальная работа на овцах с грамотрицательным сепсисом позволила обосновать концепцию, согласно которой развитие СШ может быть частично обусловлено поражением выносящих артериол и вазодилатацией. Авторы сообщили о заметном положительном эффекте инфузии АТ II на функцию почек [39]. Эти описанные механизмы АТ II привели к пилотным исследованиям на людях [15], а затем к коммерческому синтезу препарата АТ II [5]. Препарат сейчас одобрен комитетом по контролю над лекарственными препаратами США и Европейским агентством лекарственных средств в качестве вазопрессора второй линии для лечения рефрактерного к катехоламинам вазодилаторного шока. В конце 2020 г. его использовали для поддержки артериального давления среди пациентов с гипотонией при COVID-19 [9] и теперь также используют у кардиохирургических пациентов [20, 27].

Одна из часто цитируемых клинических публикаций, посвященных применению АТ II, названа ATHOS. Это рандомизированное контролируемое клиническое исследование II фазы, в котором анализировали роль АТ II в лечении распределительного шока и искали оптимальные дозы этого препарата [15]. 20 пациентов с СШ были рандомизированы для получения либо АТ II ($n = 10$), либо плацебо ($n = 10$). Ангиотензин II вводили в начальной дозе $20 \text{ нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ в дополнение к стандартной терапии СШ (норадреналин в сочетании с вазопрессином или адреналином). Ангиотензин II вводили в течение 6 часов с почасовой корректировкой доз (минимум $5 \text{ нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$, максимум $40 \text{ нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$) для достижения АДср. 65 мм рт. ст. Все, кроме одного пациента, получали вазопрессин в фиксированных дозах ($0,02\text{--}0,08 \text{ ед./мин}$) во время исследования. По сравнению с группой плацебо, применение АТ II привело к значительному снижению потребности в норадреналине (средняя часовая доза для плацебо – $27,6 \pm 29,3 \text{ мкг/мин}$ против $7,4 \pm 12,4 \text{ мкг/мин}$ в основной группе, $p = 0,06$). После прекращения введения АТ II потребность в норадреналине вернулась к уровню до его введения. Показатель 30-дневной смертности в двух группах был одинаковым для когорты АТ II и когорты плацебо (50% против 60%, $p = 1,00$). Интересно, что два пациента были исключительно чувствительны к АТ II, у них отмечено повышение артериального давления при минимальной дозе АТ II, несмотря на отмену норадреналина. Это пилотное исследование показало безопасность АТ II при шоке в дополнение к норадреналину и вазопрессину. В любом случае, одноцентровой характер исследования и небольшое количество пациентов исключили какие-либо окончательные выводы [15].

Систематический обзор и метаанализ, проведенный E. Hourgia et al. (2024), был направлен на анализ существующей литературы об эффективности применения АТ II при распределительном шоке [46]. Первичным результатом метаанализа была смертность от всех причин. Авторы использовали модель случайных эффектов для расчета

объединенного отношения рисков (RR) и 95% доверительных интервалов (CI). Объединив данные 1555 пациентов, включенных в 10 исследований, авторы обнаружили, что смертность от всех причин была схожей среди пациентов, получавших АТ II, и контрольной группы (RR = 1,02; 95% ДИ: $0,89\text{--}1,16$, $p = 0,81$). Снижение дозы норадреналина через 3 часа после начала лечения было больше среди пациентов, получавших АТ II (MD = $-0,06$; 95% ДИ: $-0,11\text{--}0,02$, $p = 0,008$), побочных эффектов среди пациентов, получавших АТ II, не регистрировали. Авторы сделали выводы о том, что хотя АТ II не снизил смертность среди пациентов с распределительным шоком, он позволил значительно снизить дополнительную дозу вазопрессоров через 3 часа, без увеличения числа зарегистрированных нежелательных явлений, что делает его альтернативой для минимизации воздействия катехоламинов и их нежелательных эффектов [46].

M. C. Chappell et al. (2024) показали, что активация РААС является ранним событием у пациентов с сепсисом, а повышенный уровень циркулирующего ренина лучше, чем лактат, предсказывает летальный исход [14]. Они постулировали, что более низкие концентрации ангиотензиногена могут отражать дисфункцию РААС, характеризующуюся высокими концентрациями ренина, но ослабленной генерацией АТ II, которая непропорциональна высокому ответу ренина и может поставить под угрозу адекватную поддержку артериального давления и перфузию тканей у пациентов с СШ. Исследование VICTAS сравнило влияние уровня сывороточного ангиотензиногена, лактата и ренина на смертность в когорте пациентов с СШ с помощью соотношения чувствительности и специфичности (ROC-анализ) и построения кривой Каплана – Майера [14]. Концентрация сывороточного ангиотензиногена была сильнее связана с 30-дневной смертностью, чем концентрации сывороточного ренина или лактата у пациентов с СШ. Более того, клиническая оценка ангиотензиногена может иметь явные преимущества по сравнению с типичными измерениями ренина. Она может потенциально способствовать более точным терапевтическим подходам (включая экзогенный ангиотензин II) для восстановления функции РААС и улучшения результатов лечения пациентов.

В исследовании ATHOS 3 344 пациента с вазодилаторным шоком (подавляющее большинство из которых были с сепсисом) рандомизированы в группы АТ II или плацебо с продолжением применения вазопрессоров [18]. Было отмечено значительное повышение артериального давления примерно у 70% пациентов, рандомизированных для получения АТ II, при этом АДср. выросло до 75 мм рт. ст. или на 10 мм рт. ст. выше исходного уровня по сравнению с 23% в группе плацебо. Кроме того, дозы фонового использования катехоламинов были значительно снижены у пациентов, получавших АТ II [18]. Анализ постфактум данных исследования ATHOS 3 показал, что у пациентов с вазодилаторным шоком, получавших

заместительную почечную терапию (ЗПТ) во время рандомизации, наблюдалась лучшая выживаемость и более короткая продолжительность ЗПТ при лечении АТ II по сравнению с группой, где применяли только норадреналин [33, 37].

A. Chaba et al. (2025) провели постфактум-анализ исследования ATHOS-3, в котором оценивали АТ II или плацебо у пациентов с рефрактерным вазодилаторным шоком в сочетании с острым почечным повреждением различной степени тяжести [13]. Авторы оценили 28-дневную смертность в качестве первичного результата. Кроме того, они изучили реакцию АДср. и дни жизни без ЗПТ до 7-го дня в качестве вторичного результата. В результате из 321 пациентов у 203 (63%) было диагностировано острое почечное повреждение, причем чаще всего (67%) на 3 стадии. Медианный возраст составил 63 года; 58% пациентов умерли (53% с АТ II против 63% с плацебо, RR = 0,75, 95% ДИ [0,52–1,08], $p = 0,121$). Однако среди пациентов с острым почечным повреждением 3 стадии применение АТ II было связано со значительно более низкой смертностью (48% против 67%, OR = 0,57, 95% ДИ [0,36–0,91], $p = 0,024$). Кроме того, в этой подгруппе, по сравнению с плацебо, пациенты, получавшие АТ II, с большей вероятностью достигали ответа АДср. ($p < 0,001$) и меньшее время нуждались в ЗПТ ($p < 0,001$). Авторы пришли к выводу, что по сравнению с плацебо, у пациентов с катехоламин-резистентным вазодилаторным шоком и острым почечным повреждением 3 стадии применение АТ II связано с более низким показателем 28-дневной смертности, большей вероятностью ответа АДср. и меньшей длительностью ЗПТ.

Пациенты с терминальной печеночной недостаточностью (MELD ≥ 30 баллов) были исключены из исследования ATHOS-3. Тем не менее, не было никакой разницы в нежелательных явлениях, связанных с печенью, между группами АТ II и плацебо [18]. Учитывая фармакокинетические и фармакодинамические характеристики АТ II, дисфункция печени вряд ли имеет отношение к его безопасности и эффективности. Безопасность и эффективность лечения АТ II у пациентов с трансплантацией печени изучается [7].

По данным D. E. Leisman et al. (2023), введение ангиотензина II было связано с улучшенной оксигенацией по сравнению с плацебо среди пациентов с ОРДС и вазодилаторным шоком [21]. Потенциальные основные механизмы АТ II включают эффекты сбережения катехоламинов и улучшение соответствия V/Q. Эти результаты подтверждают предыдущие наблюдения положительного влияния АТ II на артериальное давление и газообмен у пациентов в критическом состоянии с COVID-19 [31]. Ретроспективное многоцентровое исследование пациентов, которым требуется механическая поддержка кровообращения при сердечной недостаточности, также показало, что АТ II повышает АДср. и снижает потребность в вазопрессорах без отрицательного влияния на сердечную функцию или легочное давление [39]. Следует отметить,

что авторы рекомендуют врачам сохранять осторожность при использовании АТ II у пациентов с низким сердечным выбросом или признаками неадекватной доставки кислорода (т. е. низкой центральной венозной сатурации).

D. E. Leisman et al. (2024) провели на основании имеющихся данных анализ подгрупп исследования ATHOS-3 и показали, что прием ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина до развития СШ по-разному изменяет ответ на лечение АТ II при вазодилаторном шоке [22]. Предшествующее воздействие ингибиторов АПФ, приводящее к дисфункции АПФ и меньшей продукции АТ II, было связано с повышенной реактивностью АТ II. Напротив, воздействие блокаторов рецепторов ангиотензина, приводящее к блокаде рецепторов АТ II, было связано со сниженной реактивностью. Среди пациентов, получавших АТ II в исследовании ARAMIS-1, было показано, что воздействие ингибиторов РААС связано с более высокими исходными уровнями ренина [29]. Такой высокий уровень ренина был, в свою очередь, связан со сниженной реактивностью АТ II при приеме блокаторов рецепторов ангиотензина. Повышенный уровень ренина через 24 часа, несмотря на инфузию АТ II, у данной группы пациентов был связан с увеличением длительности применения ЗПТ и сокращением продолжительности жизни.

Исследование ATHOS-3 [18] было оценено M. Legrand et al. (2024) [24], которые утверждают, что после этого исследования наблюдалось заметное улучшение понимания патофизиологии и тонкостей РААС при септическом вазодилаторном шоке и его реакции на терапию, роли ренина, выбора целевых групп и раннего выявления вероятных ответчиков. Авторы представляют резюме отчета многопрофильной экспертной группы с современными рекомендациями для врачей относительно РААС при СШ. Они обсуждают потенциальное использование экзогенного АТ II в качестве вазопрессора и дают рекомендации относительно отбора пациентов и методов лечения.

Экспертная группа согласна с тем, что раннее начало применения вторичных и третичных вазопрессоров полезно. Основываясь на исследовании ATHOS-3, они предлагают рассмотреть возможность начала применения АТ II у пациентов, получающих вазопрессоры в эквивалентной дозе норадреналина более $0,2 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ в течение как минимум 6 часов [41]. Начало применения АТ II в более низкой дозе на фоне введения норадреналина в течение более короткого периода времени может быть рассмотрено при шоке с быстро увеличивающимися дозами норадреналина, вазопрессина и других вазоактивных агентов. Эксперты предлагают следовать протоколу титрования ATHOS 3. Обычная начальная доза АТ II составляет $20 \text{ нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ с небольшими титрованиями по $5 \text{ нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ каждые 5 мин для поддержания АДср. на уровне 65 мм рт. ст. или выше. В целом, они предлагают использовать фоновый ответ на введение норадреналина. Если скорость норадреналина можно значительно снизить,

то предлагается оставить дозу АТ II на уровне $20 \text{ нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$. Если потребность в норадреналине увеличивается, то необходимо увеличивать дозу АТ II на $10 \text{ нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ (текущая инструкция по применению предполагает максимум $80 \text{ нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ в течение максимум 3 часов). Важно отметить, что в исследовании ATHOS-3 максимальная скорость введения была эквивалентна дозе $200 \text{ нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ в течение первых 3 часов и $40 \text{ нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ в течение последующих часов. Однако рекомендации экспертов по дозировке основаны на аннотации в упаковке препарата, утвержденные FDA. Если АДср. остается низким, несмотря на максимальную дозу АТ II, эксперты рекомендуют исключить и скорректировать недавно развившуюся сердечную дисфункцию или гиповолемию, и увеличить другие фоновые вазопрессоры в случае сохраняющейся гипотонии из-за вазоплегии. Тест на «ангиотензин II» быстро дифференцирует на группы отвечающих и не отвечающих пациентов. Авторы указали на то, что нежелательные явления были численно меньше в группе АТ II по сравнению с группой плацебо ($87,1\%$ против $91,5\%$). Более того, нежелательные явления также возникали реже в группе АТ II ($14,1\%$ против $21,5\%$). Одним из нежелательных осложнений применения АТ II является тромбоэмболия. Недавний систематический обзор не смог связать или опровергнуть риск тромбозов в случае применения АТ II [10]. Согласно мнению экспертов, продолжительность инфузии АТ II не должна превышать 7 дней и, как ожидается, составит около 48 часов для большинства пациентов. В настоящее время клинические данные не содержат конкретной схемы снижения дозы, а также информации относительно того, какой вазопрессор следует уменьшить в первую очередь. Тем не менее, необходимы клинические рекомендации, поскольку это актуально для каждого пациента, получающего лечение АТ II. Например, экспертная группа предлагает, чтобы у пациентов, получающих норадреналин и АТ II, при улучшении гемодинамики вначале следует снизить скорость инфузии норадреналина до уровня, который считают безопасным или приемлемым (например, $0,1 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$). Затем скорость инфузии АТ II следует уменьшать с шагом $5 \text{ нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ до тех пор, пока скорость инфузии норадреналина остается такой же безопасной или приемлемой. Если на каком-либо этапе скорость инфузии норадреналина необходимо снова увеличить (например, более $0,1 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$), дозу АТ II не следует снижать дальше или следует возобновить предыдущую (более высокую) скорость инфузии [24].

D. E. Leisman et al. (2025) показали, что определение уровня ренина в плазме пациента позволяет идентифицировать подгруппы вазодилаторного шока, которые имеют как более высокий риск смерти, так и большую вероятность получения пользы от лечения АТ II [23]. Однако лабораторное определение ренина часто недоступно. Поэтому немедленный вазопрессорный ответ на применение АТ II будет логически связан с последующим терапевтическим

эффектом. Авторы провели вторичный анализ исследования ATHOS-3, чтобы установить стандартизированный индекс для оценки чувствительности к АТ II. Основной переменной, представляющей интерес, была начальная чувствительность к терапии АТ II, которую они стремились количественно оценить как изменения АДср. относительно дозы АТ II, необходимой для получения этого изменения. Для практической реализации этой концепции авторы рассчитали начальный индекс ответа на терапию АТ II (AIMRITE), который определили как:

$$\text{AIMRITE} = \text{ср.АД}_{1 \text{ час}} - \text{ср.АД}_0 / \text{доза АТ II}_{1 \text{ час}}$$

В частности, в исследовании ATHOS-3, инфузию исследуемого препарата начинали с $20 \text{ нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ и титровали в течение первых 3 часов для достижения АДср. равного или выше 75 мм рт. ст. , или увеличения этого показателя на 10 мм рт. ст. от исходного уровня, при сохранении постоянных доз других вазопрессоров. После этого исследуемый препарат и другие вазопрессоры титровали по усмотрению лечащих врачей для поддержания АДср. в диапазоне от 65 до 75 мм рт. ст. В течение 48 часов инфузию АТ II прекращали в соответствии с указанным в протоколе процессом постепенного снижения, однако могли и продолжать до 7 дней по усмотрению врача. Для расчета индекса AIMRITE был выбран 1 час, поскольку эта временная точка уравнивала чрезвычайно короткий интервал после начала терапии в пределах окна, где фоновые вазопрессоры поддерживались в постоянной дозе, при этом оставалось время для титрования до минимальной дозы АТ II, необходимой для достижения целевого АДср. Определение AIMRITE показало, что больные, у которых АДср. не увеличивается, не могут быть классифицированы как пациенты, реагирующие на АТ II. Более высокие значения индекса AIMRITE указывает на большую восприимчивость к АТ II.

В результате этого исследования из 158 пациентов, получивших плацебо, как и ожидалось, у 157 (99%) был AIMRITE менее $0,90 \text{ мм рт. ст.} / \text{нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ (медиана AIMRITE $0,02$; IQR – $0,03$ – $0,10$). Напротив, у 163 пациентов, получивших АТ II, медианой AIMRITE был $1,43 \text{ мм рт. ст.} / \text{нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ (IQR $0,35$ – $2,83$). Из них 97 (60%) были восприимчивы (медиана AIMRITE $2,55$; IQR $1,66$ – $4,12$) и 66 (40%) были резистентными к введению АТ II (медиана AIMRITE $0,24$; IQR $0,10$ – $0,52$). Каждое увеличение AIMRITE на 1,0 единицы было связано с 16% снижением риска смерти (HR: $0,84$ [95% ДИ $0,74$ – $0,95$], $p = 0,0062$). У восприимчивых пациентов риск летального исхода был вдвое ниже, чем у резистентных пациентов (HR: $0,5$ [95% ДИ $0,32$ – $0,78$], $p = 0,0026$) и пациентов, получивших плацебо (HR $0,58$ [95% ДИ $0,40$ – $0,86$], $p = 0,0064$). У резистентных пациентов риск летального исхода был аналогичен плацебо (HR $1,17$ [95% ДИ $0,80$ – $1,72$], $p = 0,41$). По сравнению с больными, у которых была резистентность к АТ II, у пациентов без резистентности к АТ II отмечены более низкие исходные показатели ренина. При стратификации

по исходному уровню ренина смертность была самой высокой у пациентов с резистентностью к плацебо и с высоким уровнем ренина (69%) и у пациентов, у которых была резистентность к АТ II, с низким уровнем ренина (61%) [11, 23].

Отсутствие побочных эффектов (тромбозов, персистенции инфекционного процесса) после применения АТ II у 16 пациентов с рефрактерным шоком и с оценкой по шкале SOFA 16,5 (15,8–20,0) баллов было показано в публикации A. Wong et al. (2019) [44].

Однако исследователи из Италии D. Kasugai et al. (2019) [19] показали, что применение АТ II у пациентов с вазоплегическим шоком, осложнившим течение инфекции COVID-19, привело к серьезным нежелательным эффектам. Они имели место у 60,7% ($n = 99$) и 67,1% ($n = 106$) пациентов, получавших, соответственно, АТ II и плацебо, включая венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения (12,9% [$n = 21$] и 5,1% [$n = 8$] соответственно).

Заключение

Остаются различные нерешенные вопросы, касающиеся применения АТ II при рефрактерном СШ. Результаты доступных публикаций вносят определенный оптимизм в возможность применения АТ II у пациентов с СШ. Однако они не многочисленны и с малой выборкой пациентов. Существует большой разброс в сообщаемых вводимых дозах АТ II. Не определены четкие оптимальные сроки начала применения АТ II. Микроциркуляторная дисфункция,

вызванная инфузией АТ II во время рефрактерного СШ, никогда не изучалась у людей. Ингибиторы АПФ и блокаторы ренин-ангиотензина были протестированы только на экспериментальных моделях сепсиса. В этих исследованиях, хотя эналаприл и/или лозартан улучшили микроциркуляцию, они не показали положительного влияния на выживаемость, но ухудшили как функцию почек, так и газообмен в легких [23]. В настоящее время чувствительность к АТ II можно лучше всего оценить клинически по повышению АДср. Однако будущие рекомендации по терапии АТ II у отдельных пациентов могут потребовать точных и точечных анализов биомаркеров (активный ренин, АПФ, концентрацию ангиотензина (1–7), АТ II и соотношение АТ (1–7)/АТ II) для выделения субпопуляции больных с СШ, у которых целесообразно применение АТ II. Анализ исследования VICTAS показал, что пациенты с высоким исходным уровнем ренина (по сравнению со средним значением в популяции) имели худшую общую вероятность выживания по сравнению с пациентами с низким исходным уровнем ренина или его снижением [8]. Изменения в компонентах РААС после начала лечения АТ II также могут предсказывать терапевтическую эффективность по клиническим конечным точкам [5]. Концентрация ренина в сыворотке заметно повышается при СШ, резистентном к катехоламинам. Таким образом, определение исходного уровня ренина в плазме может выявить пациентов, для которых лечение АТ II будет целесообразным [48].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author declares that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рафф Г. Секреты физиологии. М. – СПб: «Издательство БИНОМ» – 2001. – 448 с.
2. Руднов А. В., Бельский Д. В., Дехнич А. В. и др. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 294–303.
3. Сепсис (у взрослых). Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2024. – 158 с.
4. Antonucci E., Gleeson P. J., Annoni F. et al. Angiotensin II in refractory septic shock // *SHOCK*. – 2017. – Vol. 47, № 5. – P. 560–566. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000807>.
5. Bellomo R., Zarbock A., Landoni G. Angiotensin II // *Intensive Care Med.* – 2024. – Vol. 50. – P. 279–282. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07290-7>.
6. Bernstein K. E., Ong F. S., Blackwell W. L. et al. A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of angiotensin-converting enzyme // *Pharmacol Rev.* – 2012. – Vol. 65, № 1. – P. 1–46. <https://doi.org/10.1124/pr.112.006809>.
7. Bokoch M. P., Tran A. T., Brinson E. L. et al. Angiotensin II in liver transplantation (AngLT-1): protocol of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *BMJ Open.* – 2023. – Vol. 13, № 11. – e078713. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-078713>.
8. Busse L. W., Schaich C. L., Chappell M. C. et al. Association of active renin content with mortality in critically ill patients: a post hoc analysis of the vitamin C, thiamine, and steroids in sepsis (VICTAS) trial // *Crit Care Med.* – 2024. – Vol. 52. – P. 441–451. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006095>.
9. Carà G. A., Pasin L., Alborino E. et al. Angiotensin II—a brief review and role in severe SARS-COV-2 Sepsis // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2022. – Vol. 36. – P. 4496–4500. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0802-3>.

REFERENCES

1. Raff G. *Secrets of Physiology*. Translated from English. Moscow – St. Petersburg, “BINOM Publishing House”, 2001, 448 p. (In Russ.).
2. Rudnov A. V., Belsky D. V., Dekhnic A. V. et al. Infections in the intensive care units of Russia: results of a national multicenter study. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*, 2011, vol. 13, no. 4, pp. 294–303. (In Russ.).
3. Sepsis (in adults). Clinical guidelines / Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2024, 158 p. (In Russ.).
4. Antonucci E., Gleeson P. J., Annoni F. et al. Angiotensin II in refractory septic shock. *SHOCK*, 2017, vol. 47, no. 5, pp. 560–566. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000807>.
5. Bellomo R., Zarbock A., Landoni G. Angiotensin II. *Intensive Care Med*, 2024, vol. 50, pp. 279–282. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07290-7>.
6. Bernstein K. E., Ong F. S., Blackwell W. L. et al. A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of angiotensin-converting enzyme. *Pharmacol Rev*, 2012, vol. 65, no. 1, pp. 1–46. <https://doi.org/10.1124/pr.112.006809>.
7. Bokoch M. P., Tran A. T., Brinson E. L. et al. Angiotensin II in liver transplantation (AngLT-1): protocol of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ Open*, 2023, vol. 13, no. 11, e078713. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-078713>.
8. Busse L. W., Schaich C. L., Chappell M. C. et al. Association of active renin content with mortality in critically ill patients: a post hoc analysis of the vitamin C, thiamine, and steroids in sepsis (VICTAS) trial. *Crit Care Med*, 2024, vol. 52, pp. 441–451. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006095>.
9. Carà G. A., Pasin L., Alborino E. et al. Angiotensin II—a brief review and role in severe SARS-COV-2 Sepsis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2022, vol. 36, pp. 4496–4500. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0802-3>.

10. Caragata R., Johnston S. A., Chan J. W. et al. Angiotensin-II and thrombo-embolic events: a systematic review // *Crit Care Med.* – 2024. – Vol. 23. – P. 143–156. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006433>.
11. Garcia B., Zarbock A., Bellomo R. et al. The alternative renin-angiotensin system in critically ill patients: pathophysiology and therapeutic implications // *Critical Care.* – 2023. – Vol. 27. – P. 453–461. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04739-5>.
12. Garcia B., Zarbock A., Bellomo R. et al. The role of renin-angiotensin system in sepsis-associated acute kidney injury: mechanisms and therapeutic implications // *Curr Opin Crit Care.* – 2023. – Vol. 29, № 6. – P. 607–613. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000001092>.
13. Chaba A., Zarbock A., Forni L. et al. Angiotensin II for catecholamine-resistant vasodilatory shock in patients with acute kidney injury: A post hoc analysis of the ATHOS-3 trial // *Shock.* – 2025. – Vol. 63, № 1. – P. 88–93. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000002481>.
14. Chappell M. C., Schaic C. L., Busse L. W. et al. Stronger association of intact angiotensinogen with mortality than lactate or renin in critical illness: post-hoc analysis from the VICTAS trial // *Critical Care.* – 2024. – Vol. 28. – P. 333–339. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05120-w>.
15. Chawla L. S., Busse L., Brasha-Mitchell E. et al. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study // *Crit Care.* – 2014. – Vol. 18, № 5. – P. 534–540. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0534-9>.
16. Denton K. M., Anderson W. P., Sinniah R. Effects of angiotensin II on regional afferent and efferent arteriole dimensions and the glomerular pole // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2000. – Vol. 279, № 2. – P. 629–638. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.279.2.R629>.
17. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 // *Intensive Care Med.* – 2021. – Vol. 47. – P. 1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.
18. Khanna A., English S. W., Wang X. S. et al. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377. – P. 419–430. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.279.2>.
19. Kasugai D., Hirakawa A., Ozaki M. et al. Maximum norepinephrine dosage within 24 hours as an indicator of refractory septic shock: a retrospective study // *J Intensive Care Med.* – 2019. – Vol. 27. – P. 325–337. <https://doi.org/885066619860736>.
20. Kotani Y., Belletti A., Filippo D'Amico F. et al. Non-adrenergic vasopressors for vasodilatory shock or perioperative vasoplegia: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Critical Care.* – 2024. – Vol. 28. – P. 439–445. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05212-7>.
21. Leisman D. E., Handisides D. R., Chawla L. S. et al. Angiotensin II treatment is associated with improved oxygenation in ARDS patients with refractory vasodilatory shock // *Ann Intensive Care.* – 2023. – Vol. 13. – P. 128. <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01227-5>.
22. Leisman D. E., Handisides D. R., Busse L. W. et al. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers differentially alter the response to angiotensin II treatment in vasodilatory shock // *Crit Care.* – 2024. – Vol. 28. – P. 130–138. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-04910-6>.
23. Leisman D. E., Wieruszewski P. M., Busse L. W. et al. An index of the initial blood pressure response to angiotensin II treatment and its association with clinical outcomes in vasodilatory shock // *Critical Care.* – 2025. – Vol. 29. – P. 81. <https://doi.org/10.1186/s13054-025-05311-z>.
24. Legrand M., Khann A. K., Ostermann M. et al. The renin-angiotensin-aldosterone-system in sepsis and its clinical modulation with exogenous angiotensin II // *Critical Care.* – 2024. – Vol. 28. – P. 389–396. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05123-7>.
25. Levy M. M., Evans L. E., Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update // *Intensive Care Med.* – 2018. – Vol. 44. – P. 925–928. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5085-0>.
26. Miesbach W. Pathological role of angiotensin ii in severe COVID-19 // *Open.* – 2020. – Vol. 4. – P. 2-8.e138-e144. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713678>.
27. Meersch M., Weiss R., Massoth C. et al. The association between angiotensin II and renin kinetics in patients after cardiac surgery // *Anesth Analg.* – 2020. – Vol. 134. – P. 1002–1009. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005953>.
28. Nethathe G. D., Lipman J., Anderson R. et al. CIRM1-a new term for a concept worthy of further exploration: a narrative review // *Ann Transl Med.* – 2022. – Vol. 10, № 11. – P. 646. <https://dx.doi.org/10.21037/atm-21-5572>.
29. See E. J., Chaba A., Spano S. et al. Renin levels and angiotensin II responsiveness in vasopressor-dependent hypotension // *Crit Care Med.* – 2024. – Vol. 52. – P. 1218–1227. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006273>.
30. Senatore F., Balakumar P. Dysregulation of the renin-angiotensin system in septic shock: Mechanistic insights and application of angiotensin II in clinical management // *Pharmacol Res.* – 2021. – Vol. 174. – P. 105916. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105916>.
10. Caragata R., Johnston S. A., Chan J. W. et al. Angiotensin-II and thrombo-embolic events: a systematic review. *Crit Care Med*, 2024, vol. 23, pp. 143–156. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006433>.
11. Garcia B., Zarbock A., Bellomo R. et al. The alternative renin-angiotensin system in critically ill patients: pathophysiology and therapeutic implications. *Critical Care*, 2023, vol. 27, pp. 453–461. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04739-5>.
12. Garcia B., Zarbock A., Bellomo R. et al. The role of renin-angiotensin system in sepsis-associated acute kidney injury: mechanisms and therapeutic implications. *Curr Opin Crit Care*, 2023, vol. 29, no. 6, pp. 607–613. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000001092>.
13. Chaba A., Zarbock A., Forni L. et al. Angiotensin II for catecholamine-resistant vasodilatory shock in patients with acute kidney injury: A post hoc analysis of the ATHOS-3 trial. *Shock*, 2025, vol. 63, no. 1, pp. 88–93. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000002481>.
14. Chappell M. C., Schaic C. L., Busse L. W. et al. Stronger association of intact angiotensinogen with mortality than lactate or renin in critical illness: post-hoc analysis from the VICTAS trial. *Critical Care*, 2024, vol. 28, pp. 333–339. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05120-w>.
15. Chawla L. S., Busse L., Brasha-Mitchell E. et al. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. *Crit Care*, 2014, vol. 18, no. 5, pp. 534–540. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0534-9>.
16. Denton K. M., Anderson W. P., Sinniah R. Effects of angiotensin II on regional afferent and efferent arteriole dimensions and the glomerular pole. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2000, vol. 279, no. 2, pp. 629–638. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.279.2.R629>.
17. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*, 2021, vol. 47, pp. 1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.
18. Khanna A., English S. W., Wang X. S. et al. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med*, 2017, vol. 377, pp. 419–430. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.279.2>.
19. Kasugai D., Hirakawa A., Ozaki M. et al. Maximum norepinephrine dosage within 24 hours as an indicator of refractory septic shock: a retrospective study. *J Intensive Care Med*, 2019, vol. 27, pp. 325–337. <https://doi.org/885066619860736>.
20. Kotani Y., Belletti A., Filippo D'Amico F. et al. Non-adrenergic vasopressors for vasodilatory shock or perioperative vasoplegia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care*, 2024, vol. 28, pp. 439–445. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05212-7>.
21. Leisman D. E., Handisides D. R., Chawla L. S. et al. Angiotensin II treatment is associated with improved oxygenation in ARDS patients with refractory vasodilatory shock. *Ann Intensive Care*, 2023, vol. 13, P.128. <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01227-5>.
22. Leisman D. E., Handisides D. R., Busse L. W. et al. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers differentially alter the response to angiotensin II treatment in vasodilatory shock. *Crit Care*, 2024, vol. 28, pp. 130–138. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-04910-6>.
23. Leisman D. E., Wieruszewski P. M., Busse L. W. et al. An index of the initial blood pressure response to angiotensin II treatment and its association with clinical outcomes in vasodilatory shock. *Critical Care*, 2025, vol. 29, pp. 81. <https://doi.org/10.1186/s13054-025-05311-z>.
24. Legrand M., Khann A. K., Ostermann M. et al. The renin-angiotensin-aldosterone-system in sepsis and its clinical modulation with exogenous angiotensin II. *Critical Care*, 2024, vol. 28, pp. 389–396. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05123-7>.
25. Levy M. M., Evans L. E., Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*, 2018, vol. 44, pp. 925–928. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5085-0>.
26. Miesbach W. Pathological role of angiotensin ii in severe COVID-19. *Open*, 2020, vol. 4, pp. 2-8.e138-e144. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713678>.
27. Meersch M., Weiss R., Massoth C. et al. The association between angiotensin II and renin kinetics in patients after cardiac surgery. *Anesth Analg*, 2020, vol. 134, pp. 1002–1009. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005953>.
28. Nethathe G. D., Lipman J., Anderson R. et al. CIRM1-a new term for a concept worthy of further exploration: a narrative review. *Ann Transl Med*, 2022, vol. 10, no. 11, pp. 646. <https://dx.doi.org/10.21037/atm-21-5572>.
29. See E. J., Chaba A., Spano S. et al. Renin levels and angiotensin II responsiveness in vasopressor-dependent hypotension. *Crit Care Med*, 2024, vol. 52, pp. 1218–1227. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006273>.
30. Senatore F., Balakumar P. Dysregulation of the renin-angiotensin system in septic shock: Mechanistic insights and application of angiotensin II in clinical management. *Pharmacol Res*, 2021, vol. 174, P.105916. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105916>.

31. Serpa N. A., Landoni G., Ostermann M. et al. Angiotensin II infusion in COVID-19: an international, multicenter, registry-based study // *J Med Virol.* – 2022. – Vol. 94. – P. 2079–2088. <https://doi.org/10.1002/jmv.27592>.
32. 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. – P. 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>.
33. Smith S. E., Newsome A. S., Guo Y. et al. A multicenter observational cohort study of angiotensin II in shock // *J Intensive Care Med.* – 2022. – Vol. 37, № 1. – P. 75–82. <https://doi.org/10.1177/0885066620972943>.
34. Suzuki Y., Ruiz-Ortega M., Lorenzo O. et al. Inflammation and angiotensin II // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2023. – Vol. 35, № 6. – P. 881–900. [https://doi.org/10.1016/s1357-2725\(02\)00271-6](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(02)00271-6).
35. Supe S., Kohse F., Gembardt F. et al. Therapeutic timewindow for angiotensin-(1-7) in acute lung injury // *Br J Pharmacol.* – 2016. – Vol. 173, № 10. – P. 1618–1628. <https://doi.org/10.1111/bph.13462>.
36. Thomas V. L., Nielsen M. S. Administration of angiotensin II in refractory septic shock // *Crit Care Med.* – 1991. – Vol. 19, № 8. – P. 1084–1086. <https://doi.org/10.1097/00003246-199108000-00020>.
37. Tumlin J. A., Murugan R., Deane A. M. et al. Outcomes in patients with vasodilatory shock and renal replacement therapy treated with intravenous angiotensin II // *Crit Care Med.* – 2020. – Vol. 46. – P. 949–957. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003092>.
38. Vincent J.-L., Jones G., David S. et al. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis // *Critical Care.* – 2019. – Vol. 23. – P. 196–208. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2478-6>.
39. Wan L., Langenberg C., Bellomo R. et al. Angiotensin II in experimental hyperdynamic sepsis // *Crit Care.* – 2009. – Vol. 13. – P. R190. <https://doi.org/10.1186/cc8185>.
40. Wieruszewski P. M., Seelhammer T. G., Barreto E. F. et al. Angiotensin II for vasodilatory hypotension in patients requiring mechanical circulatory support // *J Intensive Care Med.* – 2023. – Vol. 38. – P. 464–471. <https://doi.org/10.1177/08850666221145864>.
41. Wieruszewski P. M., Leone M., Kaas-Hansen B. S. et al. Position paper on the reporting of norepinephrine formulations in critical care from the Society of Critical Care Medicine and European Society of Intensive Care Medicine Joint Task Force // *Crit Care Med.* – 2024. – Vol. 52. – P. 521–530. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006176>.
42. Wilkinson S. P., Williams R. Renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis // *Gut.* – 1980. – Vol. 21, № 6. – P. 545–554. <https://doi.org/10.1136/gut.21.6.545>.
43. Williams G. H. Aldosterone biosynthesis, regulation, and classical mechanism of action // *Heart Fail Rev.* – 2005. – Vol. 10. – P. 7–13. <https://doi.org/10.1007/s10741-005-2343-3>.
44. Wong A., Alkazemi A., Eche I. M. et al. A Retro-spective review of angiotensin II use in adult patients with refractory distributive shock // *J Intensive Care Med.* – 2019. – Vol. 3. <https://doi.org/885066619872720>.
45. Wray G. M., Coakley J. H. Severe septic shock unresponsive to noradrenaline // *Lancet.* – 1995. – Vol. 46. – P. 1604. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)91933-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91933-3).
46. Xourgia E., Aristomenis E., Athanasios K. C. et al. Angiotensin II in the treatment of distributive shock: asystematic – revive and meta-analysis // *Shock.* – 2024. – Vol. 62, № 2. – P. 155–164. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000002384>.
47. Zambelli V., Bellani G., Borsa R. et al. Angiotensin-(1-7) improves oxygenation, while reducing cellular infiltrate and fibrosis in experimental Acute Respiratory Distress Syndrome // *Intensive Care Med Exp.* – 2015. – Vol. 3, № 1. – P. 44–50. <https://doi.org/10.1186/s40635-015-0044-3>.
48. Zangrillo A., Landoni G., Beretta L. et al. Angiotensin II infusion in COVID-19- associated vasodilatory shock: a case series // *Critical Care.* – 2020. – Vol. 24. – P. 227–240. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02928-0>.
49. Zhang F., Ren X., Zhao M. et al. Angiotensin-(1-7) abrogates angiotensin II-induced proliferation, migration and inflammation in VSMCs through inactivation of ROS-mediated PI3K/Akt and MAPK/ERK signaling pathways // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 6. – P. 34621. <https://doi.org/10.1038/srep34621>.
31. Serpa N. A., Landoni G., Ostermann M. et al. Angiotensin II infusion in COVID-19: an international, multicenter, registry-based study. *J Med Virol*, 2022, vol. 94, pp. 2079–2088. <https://doi.org/10.1002/jmv.27592>.
32. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. The third international-alconsensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, pp. 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>.
33. Smith S. E., Newsome A. S., Guo Y. et al. A multicenter observational cohort study of angiotensin II in shock. *J Intensive Care Med*, 2022, vol. 37, no. 1, pp. 75–82. <https://doi.org/10.1177/0885066620972943>.
34. Suzuki Y., Ruiz-Ortega M., Lorenzo O. et al. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol*, 2023, vol. 35, no. 6, pp. 881–900. [https://doi.org/10.1016/s1357-2725\(02\)00271-6](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(02)00271-6).
35. Supe S., Kohse F., Gembardt F. et al. Therapeutic timewindow for angiotensin-(1-7) in acute lung injury. *Br J Pharmacol*, 2016, vol. 173, no. 10, pp. 1618–1628. <https://doi.org/10.1111/bph.13462>.
36. Thomas V. L., Nielsen M. S. Administration of angiotensin II in refractory septic shock. *Crit Care Med*, 1991, vol. 19, no. 8, pp. 1084–1086. <https://doi.org/10.1097/00003246-199108000-00020>.
37. Tumlin J. A., Murugan R., Deane A. M. et al. Outcomes in patients with vasodilatory shock and renal replacement therapy treated with intravenous angiotensin II. *Crit Care Med*, 2020, vol. 46, pp. 949–957. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003092>.
38. Vincent J.-L., Jones G., David S. et al. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 2019, vol. 23, pp. 196–208. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2478-6>.
39. Wan L., Langenberg C., Bellomo R. et al. Angiotensin II in experimental hyperdynamic sepsis. *Crit Care*, 2009, vol. 13, R190. <https://doi.org/10.1186/cc8185>.
40. Wieruszewski P. M., Seelhammer T. G., Barreto E. F. et al. Angiotensin II for vasodilatory hypotension in patients requiring mechanical circulatory support. *J Intensive Care Med*, 2023, vol. 38, pp. 464–471. <https://doi.org/10.1177/08850666221145864>.
41. Wieruszewski P. M., Leone M., Kaas-Hansen B. S. et al. Position paper on the reporting of norepinephrine formulations in critical care from the Society of Critical Care Medicine and European Society of Intensive Care Medicine Joint Task Force. *Crit Care Med*, 2024, vol. 52, pp. 521–530. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006176>.
42. Wilkinson S. P., Williams R. Renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gut*, 1980, vol. 21, no. 6, pp. 545–554. <https://doi.org/10.1136/gut.21.6.545>.
43. Williams G. H. Aldosterone biosynthesis, regulation, and classical mechanism of action. *Heart Fail Rev*, 2005, vol. 10, pp. 7–13. <https://doi.org/10.1007/s10741-005-2343-3>.
44. Wong A., Alkazemi A., Eche I. M. et al. A Retro-spective review of angiotensin II use in adult patients with refractory distributive shock. *J Intensive Care Med*, 2019, vol. 3. <https://doi.org/885066619872720>.
45. Wray G. M., Coakley J. H. Severe septic shock unresponsive to noradrenaline. *Lancet*, 1995, vol. 46, pp. 1604. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)91933-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91933-3).
46. Xourgia E., Aristomenis E., Athanasios K. C. et al. Angiotensin II in the treatment of distributive shock: asystematic – revive and meta-analysis. *Shock*, 2024, vol. 62, no. 2, pp. 155–164. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000002384>.
47. Zambelli V., Bellani G., Borsa R. et al. Angiotensin-(1-7) improves oxygenation, while reducing cellular infiltrate and fibrosis in experimental Acute Respiratory Distress Syndrome. *Intensive Care Med Exp*, 2015, vol. 3, no. 1, pp. 44–50. <https://doi.org/10.1186/s40635-015-0044-3>.
48. Zangrillo A., Landoni G., Beretta L. et al. Angiotensin II infusion in COVID-19- associated vasodilatory shock: a case series. *Critical Care*, 2020, vol. 24, pp. 227–240. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02928-0>.
49. Zhang F., Ren X., Zhao M. et al. Angiotensin-(1-7) abrogates angiotensin II-induced proliferation, migration and inflammation in VSMCs through inactivation of ROS-mediated PI3K/Akt and MAPK/ERK signaling pathways. *Sci Rep*, 2018, vol. 6, pp. 34621. <https://doi.org/10.1038/srep34621>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Плоткин Леонард Львович

д-р мед. наук, ведущий реаниматолог, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», 454048, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70.

E-mail: plotcin@yandex.ru, ORCID: 0009-0000-0047-7560,

SPIN-код: 2459-7172

INFORMATION ABOUT AUTHOR:

Plotkin Leonard L.

Dr. of Sci. (Med.), Leading Intensivist, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, 70, Vorovskogo str., Chelyabinsk, Russia, 454048.

E-mail: plotcin@yandex.ru, ORCID: 0009-0000-0047-7560,

SPIN-код: 2459-7172