



# КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ПРОАДРЕНОМЕДУЛЛИНА В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ

В. А. РУДНОВ<sup>1,2</sup>, А. В. МОЛДОВАНОВ<sup>1,2</sup>, М. Н. АСТАФЬЕВА<sup>1,2</sup>, Е. Ю. ПЕРЕВАЛОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, РФ

<sup>2</sup>Муниципальное автономное учреждение «ГНБ № 40», г. Екатеринбург, РФ

<sup>3</sup>Городской центр лабораторной диагностики, г. Екатеринбург, РФ

**Цель:** оценка современной диагностической и прогностической значимости проадреномедулина (ПАМ), а также определение целесообразности расширения его использования в повседневной клинической практике.

**Материал и методы.** Проведен анализ основных источников литературы, посвященных ПАМ, опубликованных в период с 1993 по 2019 г.

**Результаты исследования.** Определение тяжести развития системных расстройств, возможности обратного развития патологического процесса и глобального прогноза в целом является неотъемлемым атрибутом при ведении пациентов, в особенности находящихся в критическом состоянии. Весомым подспорьем при сепсисе служит ПАМ. Осторожность в интерпретации следует проявлять при наличии у пациентов с сепсисом сопутствующей острой или хронической сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета. Существует основание полагать, что на этом возможности ПАМ не исчерпываются. Необходимо продолжение исследований его информационной ценности в комбинации с другими биомаркерами и шкалами, а также критическими состояниями неинфекционной природы, сопровождающимися развитием шока.

**Ключевые слова:** проадреномедулин, сепсис, биомаркеры

**Для цитирования:** Руднов В. А., Молдованов А. В., Астафьева М. Н., Перевалова Е. Ю. 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

## THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF PROADRENOMEDULIN LEVEL IN BLOOD IN SEPSIS PATIENTS

V. A. RUDNOV<sup>1,2</sup>, A. V. MOLDOVANOV<sup>1,2</sup>, M. N. ASTAFIEVA<sup>1,2</sup>, E. YU. PEREVALOVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup>City Clinical Hospital no. 40, Yekaterinburg, Russia

<sup>3</sup>City Center for Laboratory Diagnostics, Yekaterinburg, Russia

**The objective:** to evaluate the current diagnostic and prognostic significance of proadrenomedullin, as well as determine feasibility to expand its use in routine clinical practice.

**Subjects and methods.** The main publications on proadrenomedullin published in the period from 1993 to 2019 were analyzed.

**Results.** Determining the severity of systemic disorders, the possibility of reversing the pathologies and global prognosis are essential aspects in the management of patients, especially those critically ill. Proadrenomedullin stands in good stead in sepsis. Caution in the interpretation should be exercised when patients with sepsis have concomitant acute or chronic cardiovascular diseases and diabetes mellitus. There are certain grounds to suppose that proadrenomedullin possesses some other capabilities. It is necessary to investigate further its prognostic value in combination with other biomarkers, scales and critical non-infectious conditions accompanied by shock.

**Key words:** proadrenomedullin, sepsis, biomarkers

**For citations:** Rudnov V.A., Moldovanov A.V., Astafieva M.N., Peravalova E.Yu. The clinical significance of proadrenomedulin level in blood in sepsis patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 5, P. 36-42. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-5-36-42

Для констатации развития сепсиса как сложного патологического процесса инфекционного генеза предложено использовать огромный пул различных биологических субстанций, число которых приближается к двумстам [6, 10, 17, 23, 28, 36, 44]. Общим недостатком биомаркеров, применяемых в качестве подспорья в диагностике сепсиса, являются невысокие чувствительность и специфичность, относительно пролонгированная кинетика, как правило, высокая стоимость и отчужденность от повседневной клинической практики. Пресепсин, внедренный в практику японскими исследователями одним из последних, имеет неприемлемо широкую «серую зону», что, безусловно, затрудняет обоснование оптимальной универсальной для различных клинических ситуаций диагностической точки, величина которой может колебаться от 362 до 2 866 пг/мл [45, 48]. В этой связи, учитывая нарастающую распространенность сепсиса, аналитический обзор

посвящен оценке современной диагностической и прогностической значимости практически не используемого в рутинной практике, но зарегистрированного в России такого биомаркера, как проадреномедулин (ПАМ).

**Патофизиология адреномедулина.** Адреномедулин (АДМ) – гормокин (гормон, обладающий цитокиноподобным эффектом), представляет собой полипептид, включающий 52 аминокислоты, синтез которого также опосредован через экспрессию семейства генов кальцитонина. Термин «гормокин» означает способность некоторых гормонов и их предшественников оказывать действие, подобное цитокинам, в реализации процесса воспаления бактериальной природы. Доказано, что развитие инфекционного процесса сопровождается экспрессией генов семейства кальцитонинов, в результате чего наблюдается существенное увеличение экстранейроэндокринного синтеза (в лейкоцитах, клетках

паренхиматозных органов, адипоцитах и др.) прокальцитонина, АДМ, пептидов CGRP-I, CGRP-II с последующим их появлением в высоких концентрациях в системном кровотоке [24, 25]. Исследователи, первично выделив АДМ у пациентки с феохромоцитомой, образующийся в мозговом слое надпочечников, в последующем установили возможность его синтеза в сердце, легких, аорте и почках [21, 24, 25]. Подобно прокальцитонину (ПКТ), экспрессия генов, контролирующих его синтез в различных органах и тканях, происходит под действием провоспалительных цитокинов и липополисахарида. При сепсисе в условиях снижения периферического кровотока вследствие вазоконстрикторных эффектов катехоламинов АДМ обеспечивает компенсаторное восстановление тканевой перфузии и снижение процесса капиллярной проницаемости прежде всего в местах его повышенной секреции [4, 5, 7, 20, 31, 41, 43, 46]. Наряду с вазодилатирующим действием, АДМ оказывает некоторые метаболические эффекты, обладает иммуномодулирующим и прямым бактерицидным влиянием на инфект. Полагают, что увеличение концентрации АДМ в крови связано также со снижением его экскреции почками.

*Технология определения содержания проадренмедуллина в плазме крови.* Несмотря на высокую клиническую целесообразность контроля АДМ в плазме крови, имевшая место проблема заключалась в достоверном определении его уровня в силу короткого периода полураспада (22 мин) из-за разрушения протеазами и формирования комплексов с комплементом [27]. Предшественник АДМ – ПАМ – является более стабильной субстанцией, при этом напрямую отражая содержание АДМ в крови. Поэтому более надежным методом оценки содержания АДМ является измерение стабильного суррогатного маркера, его среднепечочного фрагмента – ПАМ, который отщепляется от молекулы предшественника в соотношении 1:1 и не подвергается разрушению протеазами, так как предположительно является нефункциональным побочным продуктом [40]. У здоровых лиц концентрация ПАМ составляет 0,4 нмоль/л (0,20–0,97). Его измерение в плазме крови проводится с помощью автоматизированного иммунохимического анализатора Thermo Scientific™ B·R·A·N·M·S™ MR-proADM KRYPTOR™. Подкупает несколько моментов: определенная доказанность клинического использования, возможность быстрого получения информации для принятия тактического решения, небольшой объем плазмы крови, измерение с помощью широко распространенного реагента ЭДТА. Сам принцип измерения ПАМ основан на технологии TRACE™ (усиленное излучение криптоата с временным разрешением), при которой измеряется сигнал от иммунокомплекса. Основой технологии TRACE™ является безызлучательная передача энергии от донора – клеткообразная структура с ионом европия в центре (криптата) к акцептору, который является частью химически модифицированного, светособирающего

водородослевого протеина (XL 665). Близость донора и акцептора (XL 665), когда они являются частью иммунокомплекса, и перекрывание спектра излучения донора и спектра абсорбции акцептора, с одной стороны, усиливают флюоресцентный сигнал криптоата, а с другой – увеличивают время жизни сигнала акцептора, позволяя измерить флюоресценцию с временной задержкой. При возбуждении образца азотным лазером с частотой 337 нм донор (криптата) излучает сигнал большой длительности в миллисекундном диапазоне с частотой 620 нм, тогда как акцептор (XL 665) формирует сигнал малой длительности в наносекундном диапазоне с частотой 665 нм. При соединении двух компонентов в один иммунный комплекс усиление сигнала и увеличение долговечности сигнала акцептора происходят на частоте 665 нм и поэтому возможно измерение в микросекундах [1]. Исследованию подлежит плазма крови, отобранная в пробирки с ЭДТА. Если процесс исследования будет проводиться в течение 24 ч после забора крови, то образцы следует хранить при комнатной температуре или при температуре 2–8°C. В ином случае их требуется разделить и хранить в замороженном состоянии (-20°C). Образцы можно замораживать и размораживать 3 раза. Образцы плазмы крови с концентрациями, превышающими диапазон прямого измерения, обнаруживаются в течение первых минут инкубации, затем автоматически разводятся и повторно анализируются. После измерения флюоресцентного сигнала данные, полученные от программы, сравниваются с хранимой в памяти калибровочной кривой. Требуемая информация записывается в память устройства после считывания штрих-кода с карты реактива. Устойчивая работа анализатора обеспечивается проведением калибровки прибора для каждой новой партии и в дальнейшем каждые 14 дней. Процедура контроля осуществляется каждый день. Более чем за четверть века представления результатов исследований в различных изданиях международной клинической медицины можно выделить следующие полезные для практического рассмотрения к применению направления.

*Общая тяжесть состояния, выраженность органной дисфункции и содержание проадренмедуллина.* В клинических исследованиях показано нарастание содержания ПАМ параллельно тяжести инфекционного процесса: при сепсисе – 1,8 (0,4–5,8) нмоль/л; тяжелом сепсисе – 2,3 (1,0–17,6) нмоль/л; септическом шоке – 4,5 (0,9–21,0) нмоль/л. Определена также тесная корреляция с индексами тяжести широко распространенных шкал тяжести общего состояния APACHE II и SAPS II и содержанием в крови ПКТ и ИЛ-6. Сравнение прогностической ценности ПАМ со шкалами оценки тяжести у пациентов с сепсисом продемонстрировало его неоспоримое преимущество (табл.) [8].

В какой-то степени очевидно, что содержание ПАМ в крови (точка разделения 3,9 нмоль/л) обладает лучшим балансом чувствительности и специ-

**Таблица. Сравнение прогностической ценности шкал оценки общей тяжести состояния и проадреномедулина у пациентов с сепсисом**

*Table. Comparison of the prognostic value of assessment scales for the general severity and proadrenomedullin in sepsis patients*

Параметр	Точка разделения	Чувствительность	Специфичность
Проадреномедулин	3,9 нмоль/л	83,3%	87,8%
APACHE II	25 баллов	75,0%	70,7%
SAPS II	70 баллов	58,3%	92,7%

фичности, чем итоговые значения калькуляции по шкалам APACHE или SAPS. Более того, с практических позиций важно, что при расчете индекса тяжести состояния по шкалам требуется измерять значительное число лабораторных параметров. Продолжение исследований с учетом современных подходов к статистическому анализу (одно-, многофакторный анализ, построение характеристических кривых и др.), использование для анализа обязательной сегодня шкалы SOFA подтвердило правильность выводов, сделанных M. Crist-Crain et al. [8, 9].

Установлено, что раннее повышение уровня ПАМ наблюдается при кандидемии, легочных и нейрохирургических инфекциях, а также в результате термической травмы [13, 18]. Между тем наибольшее количество клинических исследований выполнено у лиц с тяжелой патологией легких, развившейся на фоне инфекций нижних дыхательных путей: внебольничная пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких с острой дыхательной недостаточностью, острый респираторный дистресс-синдром [2, 8, 9, 37]. В отличие от ПКТ, зарегистрирована достоверная разница исходного уровня ПАМ у умерших и выживших пациентов этого профиля – 1,7 (0,4–17,6) против 8,5 (0,8–21,0) нмоль/л.

Появились исследования, которые показывают, что уровень ПАМ обеспечивает более точную стратификацию пациентов с сепсисом в общей популяции септических больных в сравнении с распространенными шкалами и другими биомаркерами [15]. Авторами было предложено делить всех больных на 3 группы согласно шкале SOFA и тяжести полиорганной недостаточности (ПОН):  $\leq 7$  баллов; 8–13 баллов;  $\geq 14$  баллов, где летальность составляла 14,6; 27,7; 41,8% соответственно. С позиции результатов данных исследований находит подтверждение концепция о существовании различных фенотипов сепсиса, что надо учитывать при проведении диагностики, терапии и прогноза.

*Информационная ценность комбинации проадреномедулина, прокальцитонина и шкал оценки тяжести состояния или выраженности органной дисфункции.* Высокая информационная значимость содержания в плазме крови ПАМ показана при его комбинированном использовании с популярной в пульмонологии шкалой CURB-65, значения которой коррелируют с тяжестью как общего состояния,

так и органной дисфункции. Авторами исследования на основании конкретных значений ПАМ и CURB-65 разработан тактический алгоритм относительно места оказания помощи. Когда содержание ПАМ колеблется в пределах 0,75–1,5 нмоль/л и CURB-65 – 2 балла (средний риск), больной госпитализируется в профильное отделение. Ранней госпитализации в ОРИТ подлежат лица с ПАМ более 1,5 нмоль/л и индексом тяжести по CURB-65 3–5 балла (рис.) (адаптировано из Albrich et al.) [2].

Практически аналогичные данные получены при



*Рис. Определение группы риска и выбор места проведения терапии*

*Fig. Determination of risk groups and choice of place of therapy*

сочетанном применении шкалы NEWS и уровня ПАМ по выписке из стационара (отделение неотложной помощи) в течение 24 ч. В расчет принимали индекс NEWS от 2 до 5 баллов и содержание ПАМ в крови менее 0,87 нмоль/л [11]. Вероятно, самым значимым в публикациях последнего времени явилось обоснование оценки ответа на проводимое лечение по уровню ПАМ. В этой связи стала рассматриваться возможность проведения эскалации и деэскалации терапии [15]. Полагают, что в данном отношении два биомаркера (ПКТ и ПАМ) дополняют друг друга, в особенности при разнонаправленном изменении их содержания. В частности, имеются наблюдения снижения ПКТ при стабильном уровне или повышении содержания в крови ПАМ [12, 13, 19]. Принимая во внимание, что ПАМ лучше, чем ПКТ, с позиций выживаемости отражает ответ на системную антибиотикотерапию, считается целесообразным проведение ее эскалации при росте уровня ПАМ. И, наоборот, низкий индекс тяжести ПОН (SOFA менее 7) при уменьшении содержания ПАМ в крови указывает на возможность проведения деэскалации и трансфера из отделения реанимации в промежуточный блок, где больше ухода, чем интенсивной терапии [16, 22, 30, 34, 35, 47]. Аналогичные данные совсем недавно получены D. Andaluz-Ojeda et al., показав-

шими целесообразность измерения ПАМ у больных с нетяжелой ПОН с целью предсказания исхода [3]. В самое последнее время внимание клиницистов было обращено на комбинацию уровня ПАМ и значение шкал ранней тревоги.

Экономический эффект от такого действия очевиден – оптимизация работы койки в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Между тем в России промежуточные отделения с самостоятельным статусом пока отсутствуют, поэтому и эффект от такого действия в отечественной системе оказания медицинской помощи представляется значительно меньшим в силу объективной возможности задержки пребывания пациента в ОРИТ. Этому способствует и отсутствие фиксированной стоимости койко-дня в реанимационном отделении. Тем не менее в связи с нарастающей антибиотикорезистентностью, в особенности в данных подразделениях лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ), ростом затрат и фатальной летальности проблема только актуализируется [42]. Безусловно, данный алгоритм является мощным подспорьем в выборе места оказания лечебной тактики. Однако мы полагаем, что и локальные особенности оказания медицинской помощи в конкретном ЛПУ будут также влиять на показания для госпитализации в ОРИТ.

*Прогноз качества жизни и оценка ответа на проводимую терапию.* Вероятно, самым значимым в публикациях последнего времени явилось обоснование оценки ответа на проводимое лечение по уровню ПАМ. Между тем заметим, что ранняя идентификация прогрессирования системного воспаления оставляет резерв времени для понимания причины отсутствия ответа на терапию: наличие несанированного инфекционного очага, неадекватная схема терапии, декомпенсация сопутствующей патологии, прогрессирование органной или системной дисфункции и ПОН при правильном лечении. В этой связи стала рассматриваться возможность проведения эскалации и деэскалации терапии [15]. Абсолютное значение ПАМ при поступлении в ОРИТ значимо отличалось у умерших и выживших в течение 28 дней пациентов: 4,0 (2,3–7,2) нмоль/л и 8,2 (5,2–12,6) нмоль/л. В то время как величина дельты уровня ПАМ на 1–4-е сут как в сторону повышения, так и понижения значения не оказывала влияния на исход болезни. Обращает на себя внимание, что при снижении содержания ПКТ в плазме крови на 50% и более на 4-й день от поступления летальность в группах не отличалась. Кроме того, у лиц со снижением ПКТ значимо увеличивался риск развития нозокомиальных инфекций различной локализации. Отметим также, что при снижении уровня ПКТ на 50% и повышении ПАМ более часто возникала необходимость контроля полноценности санации локуса инфекции. У пациентов ОРИТ с умеренно выраженным персистирующим синдромом ПОН по шкале SOFA 28-дневная летальность зависела от содержания в плазме крови ПАМ. Ле-

тальность была 13,8% при низкой или снизившейся в динамике концентрации ПАМ и составляла 47,5% при сохранении высоких значений этого биомаркера [15]. Эти факты дают основание утверждать, что ПАМ более надежно отражает ответ на терапию, чем ПКТ. По площади под ROC-кривой он превосходит такие биомаркеры инфекции, как С-реактивный белок (СРБ), ПКТ и лактат при расчете 7-дневной летальности, неблагоприятного исхода в ОРИТ и в стационаре, 90-дневной выживаемости. Практическая ценность ПАМ существенно возрастет, если принять во внимание громоздкость шкал SOFA, APACHE II, SAPS II, требующих выполнения не менее 5–12 лабораторных анализов, а в некоторых случаях учета возраста и сопутствующей патологии. В то же время появились исследования, не сумевшие обнаружить по динамике ПАМ, ПКТ и СРБ возможность предсказания ответа на антибактериальную терапию при возникновении во внебольничных условиях инфекции мочевыводящих путей [39].

*Прогноз качества жизни и отдаленной выживаемости.* М. Nickler et al. обследовали пациентов с внебольничной пневмонией различной степени тяжести ( $n = 753$ ) с помощью специализированной шкалы (EQ-50), оценили качество жизни через 30 дней от начала заболевания и через 6 лет ( $n = 349$ ) установили, что только 2 биомаркера из 5 исследованных имели корреляцию с ней. В это число вошли ПАМ и предсердный натрийуретический пептид. Ни в коей степени не влияли на качество жизни значения ПКТ, СРБ и лейкоцитов крови. В структуре EQ-50 обнаруженная взаимосвязь касалась прежде всего обычной активности и способности к самообслуживанию [32]. В 10-летнем наблюдении J. Odermatt et al., посвященном 134 пациентам с инфекцией нижних дыхательных путей, отмечено, что умерло от всех причин всего лишь 6%. При этом содержание в плазме крови ПАМ в период болезни было статистически значимо выше у впоследствии (на протяжении 10 лет) умерших пациентов: 0,5 нмоль/л (0,4–1,3) против 0,2 нмоль/л (0,1–0,5);  $p = 0,02$  [33].

*Ложноположительные результаты. У кого их вероятность возрастает?* Изменения в демографии населения отражаются и на пациентах с сепсисом. Медиаторный хаос, присущий сепсису, может отразиться на течении сердечно-сосудистой и эндокринной патологии, способствуя в том числе ее обострению. С другой стороны, сложно представить себе процесс декомпенсации со стороны данных систем в остром или хроническом варианте без участия АДМ. В этой связи неудивительно, что появились результаты исследований, демонстрирующих увеличение содержания в крови ПАМ без сепсиса при острой сердечно-сосудистой патологии. Так, увеличение содержания ПАМ свидетельствовало о повышении риска развития острой сердечной недостаточности и смерти [14, 29, 38]. Вместе с тем показано, что риск неблагоприятного исхода на протяжении 28 дней практически исключается, если при поступлении

в ОРИТ содержание ПАМ в плазме крови не превышало 0,83 нмоль/л [26].

### Заключение

В настоящее время в клинической медицине определение тяжести развития системных расстройств, возможности обратного развития патологического процесса и глобального прогноза в целом является неотъемлемым атрибутом при ведении пациентов, в особенности находящихся в критиче-

ском состоянии. Весомым подспорьем при сепсисе служит ПАМ. Осторожность в интерпретации следует проявлять при наличии сопутствующей острой или хронической сердечно-сосудистой патологии, сахарном диабете. Существуют основания полагать, что на этом возможности ПАМ не исчерпываются. Необходимо продолжение исследований его информативной ценности в комбинации с другими биомаркерами и шкалами, а также критическими состояниями неинфекционной природы, сопровождающимися развитием шока.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА

### REFERENCES

- Инструкция по применению BRAMS MR-proADM [Электронный ресурс] // URL: [http://thermoscientific-lab.ru/d/912417/d/ifu\\_829050\\_ru\\_brahms-kryptor-mr-proadm.pdf](http://thermoscientific-lab.ru/d/912417/d/ifu_829050_ru_brahms-kryptor-mr-proadm.pdf) (дата обращения 20.06.2019 г.).
- Albrich W. C., Dusemund F., Ruegger K. et al. Enhancement of CURB65 score with proadrenomedullin (CURB65-A) for outcome prediction in lower respiratory tract infections: derivation of a clinical algorithm // *BMC Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 11, № 1. – P. 112.
- Andaluz-Ojeda D., Nguyen H. B., Meunier-Beillard N. et al. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity // *Ann. Intens. Care.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 15.
- Brell B., Temmesfeld-Wollbrück B., Altschneider I. et al. Adrenomedullin reduces *Staphylococcus aureus*  $\alpha$ -toxin-induced rat ileum microcirculatory damage // *Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 33, № 4. – P. 819-826.
- Brell B., Hippenstiel S., Dávid I. et al. Adrenomedullin treatment abolishes ileal mucosal hypoperfusion induced by *Staphylococcus aureus*  $\alpha$ -toxin – An intravital microscopic study on an isolated rat ileum // *Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 33, № 12. – P. 2810-2816.
- Bustamante A., García-Berrococo T., Penalba A. et al. Sepsis biomarkers reprofiling to predict stroke-associated infections // *J. Neuroimmunol.* – 2017. – Vol. 312. – P. 19-23.
- Carrizo G. J., Wu R., Cui X. et al. Adrenomedullin and adrenomedullin-binding protein-1 downregulate inflammatory cytokines and attenuate tissue injury after gut ischemia-reperfusion // *Surgery.* – 2007. – Vol. 141, № 2. – P. 245-253.
- Christ-Crain M., Morgenthaler N. G., Stolz D. et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia // *Crit. Care.* – 2006. – Vol. 10, № 3. – P. R96.
- Christ-Crain M., Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 30, № 3. – P. 556-573.
- Cohen J., Vincent J. L., Adhikari N. K. et al. Sepsis: a roadmap for future research // *Lancet Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 15, № 5. – P. 581-614.
- Cullinan M., Graziadio S., Price D. A. Application of MR-ProADM to predict prevention of hospitalisation, derived from a multi-centre study // *Crit. Care.* – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 129.
- Debiane L., Hachem R. Y., Al Wohouh I. et al. The utility of proadrenomedullin and procalcitonin in comparison to C-reactive protein as predictors of sepsis and bloodstream infections in critically ill patients with cancer // *Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 42, № 12. – P. 2500-2507.
- Decker S., Sigl A., Grumaz C. et al. Immune-response patterns and next generation sequencing diagnostics for the detection of mycoses in patients with septic shock – results of a combined clinical and experimental investigation // *Intern. J. Molec. Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 8. – P. 1796.
- Dhillon O. S., Khan S. Q., Narayan H. K. et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin levels taken on admission and discharge in non-ST-elevation myocardial infarction: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) II study // *J. Am. College of Cardiology.* – 2010. – Vol. 56, № 2. – P. 125-133.
- Use guidelines for BRAMS MR-proADM (Epub.) Available: [http://thermoscientific-lab.ru/d/912417/d/ifu\\_829050\\_ru\\_brahms-kryptor-mr-proadm.pdf](http://thermoscientific-lab.ru/d/912417/d/ifu_829050_ru_brahms-kryptor-mr-proadm.pdf) (Accessed as of 20.06.2019). (In Russ.)
- Albrich W.C., Dusemund F., Ruegger K. et al. Enhancement of CURB65 score with proadrenomedullin (CURB65-A) for outcome prediction in lower respiratory tract infections: derivation of a clinical algorithm. *BMC Infect. Dis.*, 2011, vol. 11, no. 1, pp. 112.
- Andaluz-Ojeda D., Nguyen H.B., Meunier-Beillard N. et al. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. *Ann. Intens. Care*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 15.
- Brell B., Temmesfeld-Wollbrück B., Altschneider I. et al. Adrenomedullin reduces *Staphylococcus aureus*  $\alpha$ -toxin-induced rat ileum microcirculatory damage. *Crit. Care Med.*, 2005, vol. 33, no. 4, pp. 819-826.
- Brell B., Hippenstiel S., Dávid I. et al. Adrenomedullin treatment abolishes ileal mucosal hypoperfusion induced by *Staphylococcus aureus*  $\alpha$ -toxin – An intravital microscopic study on an isolated rat ileum. *Crit. Care Med.*, 2005, vol. 33, no. 12, pp. 2810-2816.
- Bustamante A., García-Berrococo T., Penalba A. et al. Sepsis biomarkers reprofiling to predict stroke-associated infections. *J. Neuroimmunol.*, 2017, vol. 312, pp. 19-23.
- Carrizo G.J., Wu R., Cui X. et al. Adrenomedullin and adrenomedullin-binding protein-1 downregulate inflammatory cytokines and attenuate tissue injury after gut ischemia-reperfusion. *Surgery*, 2007, vol. 141, no. 2, pp. 245-253.
- Christ-Crain M., Morgenthaler N.G., Stolz D. et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Crit. Care*, 2006, vol. 10, no. 3, pp. R96.
- Christ-Crain M., Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur. Respir. J.*, 2007, vol. 30, no. 3, pp. 556-573.
- Cohen J., Vincent J.L., Adhikari N.K. et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect. Dis.*, 2015, vol. 15, no. 5, pp. 581-614.
- Cullinan M., Graziadio S., Price D.A. Application of MR-ProADM to predict prevention of hospitalisation, derived from a multi-centre study. *Crit. Care*, 2019, vol. 23, no. 1, pp. 129.
- Debiane L., Hachem R. Y., Al Wohouh I. et al. The utility of proadrenomedullin and procalcitonin in comparison to C-reactive protein as predictors of sepsis and bloodstream infections in critically ill patients with cancer. *Crit. Care Med.*, 2014, vol. 42, no. 12, pp. 2500-2507.
- Decker S., Sigl A., Grumaz C. et al. Immune-response patterns and next generation sequencing diagnostics for the detection of mycoses in patients with septic shock – results of a combined clinical and experimental investigation. *Intern. J. Molec. Sci.*, 2017, vol. 18, no. 8, pp. 1796.
- Dhillon O.S., Khan S.Q., Narayan H.K. et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin levels taken on admission and discharge in non-ST-elevation myocardial infarction: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) II study. *J. Am. College of Cardiology*, 2010, vol. 56, no. 2, pp. 125-133.

15. Elke G., Bloos F., Wilson D. C. et al. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis-a secondary analysis of a large randomised controlled trial // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 79.
16. Garrouste-Orgeas M., Montuclard L., Timsit J. F. et al. Triaging patients to the ICU: a pilot study of factors influencing admission decisions and patient outcomes // *Intens. Care Med.* – 2003. – Vol. 29, № 5. – P. 774-781.
17. Gerlach A. T. Sepsis Biomarkers... The Long and Winding Road // *Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 46, № 7. – P. 1194-1195.
18. Gille J., Ostermann H., Dragu A. et al. MR-proADM: a new biomarker for early diagnosis of sepsis in burned patients // *J. Burn Care & Research.* – 2017. – Vol. 38, № 5. – P. 290-298.
19. Haubitz S., Mueller B., Schuetz P. Streamlining antibiotic therapy with procalcitonin protocols: consensus and controversies // *Expert Rev. Respirat. Med.* – 2013. – Vol. 7, № 2. – P. 145-157.
20. Hernandez G., Bruhn A., Ince C. Microcirculation in sepsis: new perspectives // *Current Vasc. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 11, № 2. – P. 161-169.
21. Hirata Y., Mitaka C., Sato K. et al. Increased circulating adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in sepsis // *J. Clin. Endocrinology & Metabolism.* – 1996. – Vol. 81, № 4. – P. 1449-1453.
22. Johnson D. W., Schmidt U. H., Bittner E. A. et al. Delay of transfer from the intensive care unit: a prospective observational study of incidence, causes, and financial impact // *Crit. Care.* – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. R128.
23. Kelly B. J., Lautenbach E., Nachamkin I. et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Prevention Epicenters Program: Combined Biomarkers Predict Acute Mortality Among Critically Ill Patients with Suspected Sepsis // *Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 46. – P. 1106-1113.
24. Kitamura K., Kangawa K., Kawamoto M. et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma // *Biochem. Biophys. Research Communicat.* – 1993. – Vol. 192, № 2. – P. 553-560.
25. Kitamura K., Sakata J., Kangawa K. et al. Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin // *Biochem. Biophys. Research Communicat.* – 1993. – Vol. 194, № 2. – P. 720-725.
26. Klip I. T., Voors A. A., Anker S. D. et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in patients with heart failure after an acute myocardial infarction // *Heart.* – 2011. – Vol. 97, № 11. – P. 892-898.
27. Lewis L. K., Smith M. W., Yandle T. G. et al. Adrenomedullin (1-52) measured in human plasma by radioimmunoassay: plasma concentration, adsorption, and storage // *Clin. Chemistry.* – 1998. – Vol. 44, № 3. – P. 571-577.
28. Machado F. R., Angus D. C. Trying to improve sepsis care in low-resource settings // *Jama.* – 2017. – Vol. 318, № 13. – P. 1225-1227.
29. Maisel A., Mueller C., Nowak R. et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial // *J. Am. College of Cardiology.* – 2010. – Vol. 55, № 19. – P. 2062-2076.
30. Melis R. J., Rikkers M. G. O., Parker S. G. et al. What is intermediate care? // *BMJ.* – 2004. – Vol. 329. – P. 360-361.
31. Müller-Redetzky H. C., Will D., Hellwig K. et al. Mechanical ventilation drives pneumococcal pneumonia into lung injury and sepsis in mice: protection by adrenomedullin // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18, № 2. – P. R73.
32. Nickler M., Schaffner D., Christ-Crain M. et al. Prospective evaluation of biomarkers for prediction of quality of life in community-acquired pneumonia // *Clin. Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* – 2016. – Vol. 54, № 11. – P. 1831-1846.
33. Odermatt J., Meili M., Hersberger L. et al. Pro-Adrenomedullin predicts 10-year all-cause mortality in community-dwelling patients: a prospective cohort study // *BMC cardiovascular disorders.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 178.
34. Pereira J. M., Azevedo A., Basilio C. et al. Mid-regional proadrenomedullin: An early marker of response in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia? // *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition).* – 2016. – Vol. 22, № 6. – P. 308-314.
35. Plate J. D., Leenen L. P., Houwert M. et al. Utilisation of intermediate care units: a systematic review // *Crit. Care Res. Practice.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 8038460.
36. Reinhart K., Daniels R., Kisson N. et al. Recognizing sepsis as a global health priority – a WHO resolution // *New Eng. J. Med.* – 2017. – Vol. 377, № 5. – P. 414-417.
37. Rügger K., Dusemund F., Bossart R. et al. Optimised patient transfer using an innovative multidisciplinary assessment in Kanton Aargau (OPTIMA I)-an observational survey in lower respiratory tract infections // *Swiss Med. Weekly.* – 2011. – Vol. 141, № 2930.
38. Seissler J., Feghlem N., Then C. et al. Vasoregulatory peptides pro-endothelin-1 and pro-adrenomedullin are associated with metabolic syndrome in the
15. Elke G., Bloos F., Wilson D.C. et al. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis-a secondary analysis of a large randomised controlled trial. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 79.
16. Garrouste-Orgeas M., Montuclard L., Timsit J.F. et al. Triaging patients to the ICU: a pilot study of factors influencing admission decisions and patient outcomes. *Intens. Care Med.*, 2003, vol. 29, no. 5, pp. 774-781.
17. Gerlach A.T. Sepsis Biomarkers... The Long and Winding Road. *Crit. Care Med.*, 2018, vol. 46, no. 7, pp. 1194-1195.
18. Gille J., Ostermann H., Dragu A. et al. MR-proADM: a new biomarker for early diagnosis of sepsis in burned patients. *J. Burn Care & Research*, 2017, vol. 38, no. 5, pp. 290-298.
19. Haubitz S., Mueller B., Schuetz P. Streamlining antibiotic therapy with procalcitonin protocols: consensus and controversies. *Expert Rev. Respirat. Med.*, 2013, vol. 7, no. 2, pp. 145-157.
20. Hernandez G., Bruhn A., Ince C. Microcirculation in sepsis: new perspectives. *Current Vasc. Pharmacol.*, 2013, vol. 11, no. 2, pp. 161-169.
21. Hirata Y., Mitaka C., Sato K. et al. Increased circulating adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in sepsis. *J. Clin. Endocrinology & Metabolism*, 1996, vol. 81, no. 4, pp. 1449-1453.
22. Johnson D.W., Schmidt U.H., Bittner E.A. et al. Delay of transfer from the intensive care unit: a prospective observational study of incidence, causes, and financial impact. *Crit. Care*, 2013, vol. 17, no. 4, pp. R128.
23. Kelly B.J., Lautenbach E., Nachamkin I. et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Prevention Epicenters Program: Combined Biomarkers Predict Acute Mortality Among Critically Ill Patients with Suspected Sepsis. *Crit. Care Med.*, 2018, vol. 46, pp. 1106-1113.
24. Kitamura K., Kangawa K., Kawamoto M. et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem. Biophys. Research Communicat.*, 1993, vol. 192, no. 2, pp. 553-560.
25. Kitamura K., Sakata J., Kangawa K. et al. Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin. *Biochem. Biophys. Research Communicat.*, 1993, vol. 194, no. 2, pp. 720-725.
26. Klip I.T., Voors A.A., Anker S.D. et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in patients with heart failure after an acute myocardial infarction. *Heart*, 2011, vol. 97, no. 11, pp. 892-898.
27. Lewis L.K., Smith M.W., Yandle T.G. et al. Adrenomedullin (1-52) measured in human plasma by radioimmunoassay: plasma concentration, adsorption, and storage. *Clin. Chemistry*, 1998, vol. 44, no. 3, pp. 571-577.
28. Machado F.R., Angus D.C. Trying to improve sepsis care in low-resource settings. *Jama*, 2017, vol. 318, no. 13, pp. 1225-1227.
29. Maisel A., Mueller C., Nowak R. et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J. Am. College of Cardiology*, 2010, vol. 55, no. 19, pp. 2062-2076.
30. Melis R.J., Rikkers M.G.O., Parker S.G. et al. What is intermediate care? *BMJ*, 2004, vol. 329, pp. 360-361.
31. Müller-Redetzky H.C., Will D., Hellwig K. et al. Mechanical ventilation drives pneumococcal pneumonia into lung injury and sepsis in mice: protection by adrenomedullin. *Crit. Care*, 2014, vol. 18, no. 2, pp. R73.
32. Nickler M., Schaffner D., Christ-Crain M. et al. Prospective evaluation of biomarkers for prediction of quality of life in community-acquired pneumonia. *Clin. Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2016, vol. 54, no. 11, pp. 1831-1846.
33. Odermatt J., Meili M., Hersberger L. et al. Pro-Adrenomedullin predicts 10-year all-cause mortality in community-dwelling patients: a prospective cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 178.
34. Pereira J.M., Azevedo A., Basilio C. et al. Mid-regional proadrenomedullin: An early marker of response in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia? *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*, 2016, vol. 22, no. 6, pp. 308-314.
35. Plate J.D., Leenen L.P., Houwert M. et al. Utilisation of intermediate care units: a systematic review. *Crit. Care Res. Practice*, 2017, vol. 2017, pp. 8038460.
36. Reinhart K., Daniels R., Kisson N. et al. Recognizing sepsis as a global health priority – a WHO resolution. *New Eng. J. Med.*, 2017, vol. 377, no. 5, pp. 414-417.
37. Rügger K., Dusemund F., Bossart R. et al. Optimised patient transfer using an innovative multidisciplinary assessment in Kanton Aargau (OPTIMA I)-an observational survey in lower respiratory tract infections. *Swiss Med. Weekly*, 2011, vol. 141, no. 2930.
38. Seissler J., Feghlem N., Then C. et al. Vasoregulatory peptides pro-endothelin-1 and pro-adrenomedullin are associated with metabolic syndrome in the

- population-based KORA F4 study // *Eur. J. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 167, № 6. – P. 847–853.
39. Stalenhoeft J. E., van Nieuwkoop C., Wilson D. C. et al. Procalcitonin, mid-regional proadrenomedullin and C-reactive protein in predicting treatment outcome in community-acquired febrile urinary tract infection // *BMC Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 161.
40. 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.
41. Temmesfeld-Wollbrück B., Brell B., Dávid I. et al. Adrenomedullin reduces vascular hyperpermeability and improves survival in rat septic shock // *Intens. Care Med.* – 2007. – Vol. 33, № 4. – P. 703–710.
42. Timsit J.F., Bassetti M., Cremer O. et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review // *Intens. Care Med.* – 2019. – Vol. 45, № 2. – P. 172–189.
43. Tyagi A., Sethi A.K., Girotra G. et al. The microcirculation in sepsis // *Indian J. Anaesth.* – 2009. – Vol. 53, № 3. – P. 281–293.
44. Tziolos N., Kotanidou A., Orfanos S. E. Biomarkers in infection and sepsis: Can they really indicate final outcome? // *Intern. J. Antimicrob. Agents.* – 2015. – Vol. 46. – P. S29–S32.
45. Ulla M., Pizzolato E., Lucchiarri M. et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study // *Crit. Care.* – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. R168.
46. Vigué B., Leblanc P. E., Moati F. et al. Mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), a marker of positive fluid balance in critically ill patients: results of the ENVOL study // *Crit. Care.* – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 363.
47. Vincent J.L., Rubenfeld G. D. Does intermediate care improve patient outcomes or reduce costs? // *Crit. Care.* – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 89.
48. Zhang X., Liu D., Liu Y. N. et al. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis // *Crit. Care.* – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 323.
- population-based KORA F4 study. *Eur. J. Endocrinol.*, 2012, vol. 167, no. 6, pp. 847–853.
39. Stalenhoeft J.E., van Nieuwkoop C., Wilson D.C. et al. Procalcitonin, mid-regional proadrenomedullin and C-reactive protein in predicting treatment outcome in community-acquired febrile urinary tract infection. *BMC Infect. Dis.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 161.
40. 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.
41. Temmesfeld-Wollbrück B., Brell B., Dávid I. et al. Adrenomedullin reduces vascular hyperpermeability and improves survival in rat septic shock. *Intens. Care Med.*, 2007, vol. 33, no. 4, pp. 703–710.
42. Timsit J.F., Bassetti M., Cremer O. et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intens. Care Med.*, 2019, vol. 45, no. 2, pp. 172–189.
43. Tyagi A., Sethi A.K., Girotra G. et al. The microcirculation in sepsis. *Indian J. Anaesth.*, 2009, vol. 53, no. 3, pp. 281–293.
44. Tziolos N., Kotanidou A., Orfanos S.E. Biomarkers in infection and sepsis: Can they really indicate final outcome? *Intern. J. Antimicrob. Agents*, 2015, vol. 46, pp. S29–S32.
45. Ulla M., Pizzolato E., Lucchiarri M. et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. *Crit. Care*, 2013, vol. 17, no. 4, pp. R168.
46. Vigué B., Leblanc P.E., Moati F. et al. Mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), a marker of positive fluid balance in critically ill patients: results of the ENVOL study. *Crit. Care*, 2016, vol. 20, no. 1, pp. 363.
47. Vincent J.L., Rubenfeld G.D. Does intermediate care improve patient outcomes or reduce costs? *Crit. Care*, 2015, vol. 19, no. 1, pp. 89.
48. Zhang X., Liu D., Liu Y. N. et al. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis. *Crit. Care*, 2015, vol. 19, no. 1, pp. 323.

**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»,  
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

**Руднов Владимир Александрович**

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии и трансфузиологии.  
Тел.: 8 (343) 266–95–06.  
E-mail: [vrudnov@mail.ru](mailto:vrudnov@mail.ru)

**Молдованов Андрей Владимирович**

ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии и трансфузиологии.  
Тел.: 8 (343) 240–86–07.  
E-mail: [moldovanovandrey@mail.ru](mailto:moldovanovandrey@mail.ru)

**Астафьева Мария Николаевна**

МАУЗ «Городская клиническая больница № 40»,  
врач анестезиолог-реаниматолог РАО № 5.  
620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189.  
E-mail: [mariaastafyeva@gmail.com](mailto:mariaastafyeva@gmail.com)

**Перевалова Елена Юрьевна**

МАУ «Клинико-диагностический центр»,  
врач-бактериолог.  
620144, г. Екатеринбург, ул. 8 Марта, д. 78-В.  
Тел.: 8 (343) 205–82–57.  
E-mail: [dcl.d.mic@mail.ru](mailto:dcl.d.mic@mail.ru)

**FOR CORRESPONDENCE:**

Ural State Medical University,  
3, Repina St.,  
Yekaterinburg, 620028.

**Vladimir A. Rudnov**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of Anesthesiology, Intensive Care, Toxicology and Transfusiology Department.  
Phone: +7 (343) 266–95–06.  
Email: [vrudnov@mail.ru](mailto:vrudnov@mail.ru)

**Andrey V. Moldovanov**

Assistant of Anesthesiology, Intensive Care, Toxicology and Transfusiology Department.  
Phone: +7 (343) 240–86–07.  
Email: [moldovanovandrey@mail.ru](mailto:moldovanovandrey@mail.ru)

**Maria N. Astafieva**

City Clinical Hospital no. 40,  
Anesthesiologist and Emergency Physician of Intensive Care and Anesthesiology Department no. 5.  
189, Volgogradskaya St., Yekaterinburg, 620102.  
Email: [mariaastafyeva@gmail.com](mailto:mariaastafyeva@gmail.com)

**Elena Yu. Perevalova**

City Center for Laboratory Diagnostics,  
Bacteriologist.  
78-V, the 8th of March St., Yekaterinburg, 620144.  
Phone: +7 (343) 205–82–57.  
Email: [dcl.d.mic@mail.ru](mailto:dcl.d.mic@mail.ru)