



Информационная ценность однократно измеренного при поступлении в ОРИТ проадреномедулина в крови у пациентов с септическим шоком

В. А. РУДНОВ^{1,2}, А. В. МОЛДОВАНОВ^{1,2}, М. Н. АСТАФЬЕВА^{1,2}, Е. Ю. ПЕРЕВАЛОВА³, В. А. БАГИН^{1,2}, С. М. РОЗАНОВА³

¹Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, РФ

²Городская клиническая больница № 40, г. Екатеринбург, РФ

³Клинико-диагностический центр, г. Екатеринбург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: оценка информационной ценности однократно измеренного при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) проадреномедулина (ПАМ) в прогнозировании летального исхода и дифференциальной диагностики септического и гиповолемического шока.

Материал и методы. В когортное проспективно-ретроспективное исследование включено 134 пациента в состоянии шока: 125 – септического и 9 – гиповолемического. Гиповолемический и септический шок сравнивали по содержанию в крови ПАМ, прокальцитонина (ПКТ) и лактата. Взятие биоматериала (венозной крови) производили в течение 24 ч от момента начала применения вазопрессоров в ОРИТ или бригадой скорой медицинской помощи.

Результаты. ROC-анализ показал прогностическую ценность ПАМ, сопоставимую со шкалами APACHE-II, SOFA и лактатом у больных с септическим шоком при cut off > 4,23 нмоль/л. Разброс значений ПАМ составил: у больных с септическим шоком – Me 4,56 (2,9–6,7) нмоль/л, у больных с гиповолемическим шоком – Me 0,6 (0,1–1,4) нмоль/л.

Заключение. ПАМ может быть использован для дифференциальной диагностики септического с гиповолемическим шоком. Абсолютное значение в отношении диагностики септического шока имеет уровень в крови, превышающий 2,9 нмоль/л. ПКТ уступает ПАМ в разграничении септического шока с гиповолемическим в диапазоне значений – 1,0–6,45 нг/мл. ПАМ, в отличие от ПКТ, обладает статистически значимой предикацией глобального исхода при септическом шоке наряду с лактатом и шкалами. Но использование таких шкал, как SOFA и APACHE-II, более трудоемко по сравнению с определением ПАМ в крови.

Ключевые слова: проадреномедулин, прокальцитонин, лактат, септический шок, гиповолемический шок

Для цитирования: Руднов В. А., Молдованов А. В., Астафьева М. Н., Перевалова Е. Ю., Багин В. А., Розанова С. М. Информационная ценность однократно измеренного при поступлении в ОРИТ проадреномедулина в крови у пациентов с септическим шоком // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 63-70. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-63-70

Informational Value of Proadrenomedullin Blood Levels in Patients with Septic Shock, Once Measured Upon Admission to ICU

V. A. RUDNOV^{1,2}, A. V. MOLDOVANOV^{1,2}, M. N. ASTAFIEVA^{1,2}, E. YU. PEREVALOVA³, V. A. BAGIN^{1,2}, S. M. ROZANOVA³

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

²City Clinical Hospital no. 40, Yekaterinburg, Russia

³City Center for Laboratory Diagnostics, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

The objective: to assess the information value of proadrenomedullin (PAM), once measured upon admission to ICU in predicting mortality and differential diagnosis of septic and hypovolemic shock.

Subjects and Methods. A prospective cohort retrospective study was carried out. 134 patients in a state of shock were included in the study. Of these, 125 patients had septic shock; 9 – hypovolemic one. The diagnosis of septic shock was established according to the Sepsis-3 criteria. To compare hypovolemic and septic shock, blood levels of proadrenomedullin (PAM), procalcitonin (PCT) and lactate were tested in 9 patients with obvious hypovolemic shock. Samples (venous blood) were collected within 24 hours from the moment the vasopressors began to be used in ICU or by the ambulance team (EMS).

Results. The ROC analysis showed comparable predictive value with APACHE II, SOFA and lactate scales in patients with septic shock with cut-off > 4.23 nmol/L. The range of PAM values in patients with septic shock was Me 4.56 (2.9–6.7) in patients with hypovolemic shock – Me 0.6 (0.1–1.4).

Conclusion. Proadrenomedullin can be used for differential diagnosis of septic shock and hypovolemic shock. Blood levels greater than 2.9 nmol/L are of absolute value for the diagnosis of septic shock. Procalcitonin is inferior to PAM within the range of 1.0–6.45 ng/ml. PAM unlike SCT is a statistically significant predictor of global outcome in septic shock along with lactate and scales. But such scales as SOFA and ARACHE-II are more laborious in comparison with testing proadrenomedullin blood level.

Key words: proadrenomedullin, procalcitonin, lactate, septic shock, hypovolemic shock

For citations: Rudnov V.A., Moldovanov A.V., Astafieva M.N., Perevalova E.Yu., Bagin V.A., Rozanova S.M. Informational value of proadrenomedullin blood levels in patients with septic shock, once measured upon admission to ICU. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 6, P. 63-70. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-63-70

Для корреспонденции:
Руднов Владимир Александрович
E-mail: vrudnov@mail.ru

Correspondence:
Vladimir A. Rudnov
Email: vrudnov@mail.ru

Сепсис остается одной из основных причин смерти в отделении реанимации и интенсивной

терапии (ОРИТ) [12, 22, 23]. По данным V. Liu, летальность в США составляет 25–30% (согласно

критериям «Сепсис-1») [12]. Среди форм сепсиса наиболее тяжелой является септический шок, при которой летальность колеблется от 30 до 50%. Частота встречаемости септического шока в Европе и Северной Америке (систематический обзор с метаанализом по критериям «Сепсис-1», проведенный J-L. Vincent et al.) составляла 10,4% (95%-ный ДИ 5,9–16,1) [23]. При использовании современных критериев («Сепсис-3») его встречаемость снижается до 6,5% (95%-ный ДИ 5,6–7,5) с увеличением летальности для пациентов, госпитализируемых в ОРИТ, с 37,3% (95%-ный ДИ 31,5–43,5) до 51,9% (95%-ный ДИ 43,9–59,8) [22]. Септический шок в настоящее время значительно преобладает в ОРИТ среди всех видов шока. Согласно современной концепции, он является разновидностью (клинической формой) сепсиса, при которой имеются тяжелые метаболические расстройства, ведущие к увеличению летальности [9, 20, 21]. Как следует из недавнего обзора Л. Л. Плоткина, при развитии клиники рефрактерного септического шока (необходимость в норадреналине выше $0,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$) летальность в ОРИТ возрастает в краткосрочной перспективе минимум до 50% [2]. Известно, что септический шок нередко требует проведения дифференциальной диагностики с другими видами шока. Клиническая ориентация на инфекционный очаг не всегда возможна и требует расширения диагностики. В этом случае биомаркеры, которые хотя и не входят в перечень обязательных критериев диагностики, но являются очень важным подспорьем в ней [17].

Среди маркеров биохимических констант, обладающих диагностической ценностью, относительно надежные доказательства имеются в отношении прокальцитонина (ПКТ), меньшие – С-реактивного протеина и пресепсина [3, 6, 11, 14, 18]. Хорошие отзывы специалистов получили CD64 и IL-6, однако они остаются малодоступными для текущей клинической практики [7, 15, 16, 20]. Проадреномедуллин (ПАМ) является перспективным биомаркером в концепции «Сепсис-3», поскольку обладает прогностической ценностью в неблагоприятном исходе. Подавляющее большинство публикаций, посвященных определению ПАМ в плазме крови как предиктора летального исхода при сепсисе, оценивают его ценность в зависимости от степени органной недостаточности. Оптимальные точки отсечения по ПАМ в когорте септических больных высокогетерогенны и составляют 0,19–5,19 нмоль/л, что обуславливает необходимость его дальнейшего изучения [1, 4, 8, 10, 13, 16, 19]. По нашему мнению, высокая гетерогенность зависит от превалирования вида органной недостаточности, выраженности ответа макроорганизма, времени забора крови, типа микроорганизма и локуса инфекции. В данном исследовании мы решили сфокусировать особое внимание на сепсисе, осложненном развитием сердечно-сосудистой недостаточности (септический шок), поскольку он сопровождается наиболее высокой летальностью.

В отечественной литературе мы нашли только исследования Д. А. Малининой и др., посвященные роли ПАМ в диагностике пневмонии в ОРИТ в эпоху пандемии у пациентов с SARS-CoV-2. Авторы использовали в своем проспективном исследовании критерии «Сепсис-3» [1]. Это, пожалуй, пока единственное на момент подготовки рукописи оригинальное исследование, результаты которого опубликованы в открытой печати.

Цель работы: определение информационной ценности однократного определения ПАМ в процессе дифференциальной диагностики в прогнозировании исхода у пациентов с септическим шоком в момент поступления в ОРИТ.

Материал и методы

Наше исследование построено на отборе при поступлении в ОРИТ однородной популяции больных с септическим шоком, определении уровня ПАМ в крови и сравнении его информационной значимости с содержанием ПКТ, лактата и шкалами APACHE-II и SOFA.

Работа выполнена на клинической базе кафедры анестезиологии и реаниматологии Уральского государственного медицинского университета: в ОРИТ № 1 и в ОРИТ № 5 Городской клинической больницы № 40, а также в Городском центре лабораторной диагностики г. Екатеринбурга. Набор материала проводили в период с 2017 по 2021 г. Всего в исследование включено 134 пациента в состоянии шока, из них 125 пациентов были в состоянии септического шока, а 9 – гиповолемического. Взятие биоматериала (венозной крови) проводили в течение 24 ч от момента начала применения вазопрессоров в ОРИТ или бригадой скорой медицинской помощи.

Определение уровня ПКТ и ПАМ проводили с использованием биохимического анализатора BRAHMS-KRYPTOR compact (Германия). В основе методики лежит иммунофлюоресценция. Принцип измерения основан на технологии TRACE™ (усиленное излучение криптата с временным разрешением), при которой с временной задержкой измеряется сигнал от иммунокомплекса. Количественное измерение уровня концентрации ПАМ проводили в плазме больных, уровня ПКТ – в сыворотке пациентов. Концентрацию лактата определяли аппаратом «EcoTwenty» энзиматическим амперометрическим методом с биосенсорным электродом на керамической основе.

Критерии включения в группу с септическим шоком: наличие инфекционного очага, острое развитие органно-системной дисфункции на фоне очага инфекта (гипотония, устойчивая к инфузионной терапии, потребность во введении вазопрессоров для поддержания АД_{ср} > 65 мм рт. ст). Критерием включения в группу с гиповолемическим шоком являлось наличие прямой взаимосвязи с очевидными патологическими потерями и последующей

необходимостью введения катехоламинов для поддержания АД_{ср} > 65 мм рт. ст.

Критерии исключения: возраст менее 18 лет; длительность пребывания в ОРИТ более 24 ч; наличие сопутствующих заболеваний с аллергическим компонентом; прием глюкокортикостероидов. Для реализации декларируемой цели и задач исследования осуществляли оценку по шкалам, ставшим классическими для ОРИТ: APACHE-II – общей тяжести состояния и SOFA – тяжести органной дисфункции. Из 125 больных с септическим шоком у 49 проведено определение в крови ПАМ, а у 76 – ПКТ.

Интенсивную терапию септического шока проводили с учетом рекомендаций Surviving Sepsis Campaign 2016 [15].

У 9 пациентов с очевидным гиповолемическим шоком также определяли содержание в крови ПАМ, ПКТ. Среди этих пациентов острая толстокишечная непроходимость была у 2 пациентов, кровопотеря (острые язвы желудка) – у 4 пациентов, ожоговая болезнь в остром периоде – у 3 пациентов.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью лицензионного пакета прикладных программ MedCalc. Результаты приведены в виде медианы (Me) с указанием нижнего (Q₂₅) и верхнего (Q₇₅) квартилей. Для анализа использовали следующие тесты: Стьюдента (t-тест), Манна – Уитни (U-тест), χ^2 – Крускала – Уолиса,

парный критерий Стьюдента (paired-test), Уилкоксона. Для оценки прогностической значимости исследуемых показателей применяли ROC-анализ. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов с септическим шоком. Локализация первичного инфекционного очага у пациентов с септическим шоком, у которых выполнено взятие венозной крови на ПКТ и ПАМ, представлена в табл. 1. Мы выбрали ПКТ в качестве некоего стандарта сравнения, поскольку именно этот биомаркер наиболее хорошо исследован.

Для понимания информативной ценности ПАМ, наряду с локализацией первичного очага, имели значение и другие параметры, характеризующие ответ макроорганизма на инфекцию, которые приведены в табл. 2 (также в сопоставлении с ПКТ).

Между группами пациентов с септическим шоком, у которых исследовали ПАМ и ПКТ, не наблюдали статистически значимых различий между определяемыми параметрами: возрастом, индексом коморбидности (Charlson), общей тяжестью состояния, выраженностью органной дисфункции, продолжительностью терапии вазопрессорами, длительностью ИВЛ, длительностью нахождения в ОРИТ и в стационаре.

Таблица 1. Локализация первичного очага у пациентов с септическим шоком

Table 1. Localization of the primary lesion in patients with septic shock

Локализация/биомаркер	ПКТ (n = 76)	ПАМ (n = 49)	p
Интраабдоминальная инфекция, n (%)	43 (56,6%)	27 (55,1%)	> 0,05
Инфекция мочевыводящих путей, n (%)	8 (10,5%)	5 (10,2%)	> 0,05
Инфекция нижних дыхательных путей, n (%)	10 (13,2%)	7 (14,3%)	> 0,05
Ангиогенный сепсис, n (%)	2 (2,6%)	0	> 0,05
Инфекция кожи и мягких тканей, n (%)	9 (11,8%)	7 (14,3%)	> 0,05
Другие, n (%)	4 (5,3%)	3 (6,1%)	> 0,05

Таблица 2. Базовые характеристики пациентов с септическим шоком: сравнение между ключевыми параметрами разных биомаркеров

Table 2. Baseline characteristics of patients with septic shock: comparison between key parameters of different biomarkers

Параметр/биомаркер	ПАМ (n = 49)	ПКТ (n = 76)	p
Возраст лет, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	71 (58,5; 79,25)	67 (52,5; 89,0)	$p_{1-2} = 0,24$
Charlson, балл Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	8 (6; 9)	7 (5; 9)	$p_{1-2} = 0,12$
APACHE-II, балл Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	18 (14; 12)	16 (14; 19)	$p_{1-2} = 0,08$
SOFA, балл Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	8 (6; 9)	7 (6; 9)	$p_{1-2} = 0,19$
Продолжительность ИВЛ, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅), сут	1 (0,4; 2)	0 (0; 3)	$p_{1-2} = 0,35$
Необходимость в ИВЛ, n (%)	29 (59)	37 (48)	$p_{1-2} = 0,19$
Продолжительность госпитализации в стационаре, сут Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	9 (1; 20,5)	10 (3; 20)	$p_{1-2} = 0,43$
Продолжительность ОРИТ, сут Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	4 (2; 9)	5 (2; 8)	$p_{1-2} = 0,72$
Летальность, n (%)	37 (67)	49 (76)	$p_{1-2} = 0,44$
Длительность адренемиметической поддержки Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	24 (8; 48)	31 (20; 57,5)	$p_{1-2} = 0,11$

Примечание: (значения p) $p_{1-2} = \text{ПАМ} / \text{ПКТ}$

Дифференциальная диагностика гиповолемического и септического шока, роль проадреномедуллина. Оказалось, что ПАМ как биомаркер является не только важным, но и очень солидным подспорьем в дифференциальной диагностике природы шока уже в момент поступления в ОРИТ. Так, повышение уровня ПАМ в крови имело место в случае септического шока – Ме 4,56 (2,9–6,7) нмоль/л, а при гиповолемическом шоке его значения в среднем составляли Ме 0,6 (0,1–1,4) нмоль/л, различие статистически было значимым ($p = 0,01$) (рис. 1). Это указывало на то, что ПАМ при необходимости можно использовать для дифференциальной диагностики септического и гиповолемического шока.

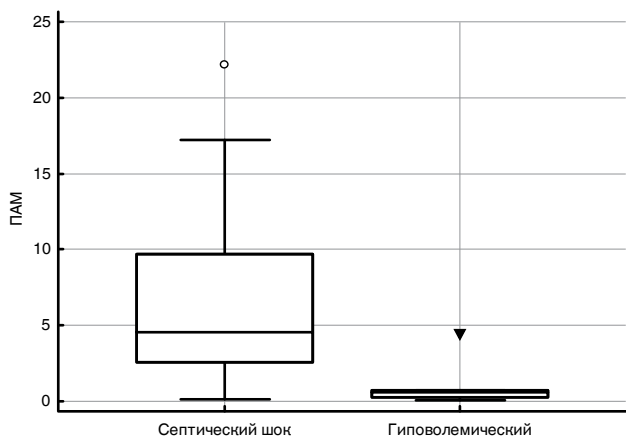


Рис. 1. Сравнение концентрации проадреномедуллина в группах пациентов с септическим и гиповолемическим шоком
Fig. 1. Comparison of proadrenomedullin concentrations in groups of patients with septic and hypovolemic shock

Впрочем, аналогичное различие было присуще и ПКТ – Ме 0,9 (0,43–6,45) нг/мл при гиповолемическом и Ме 33,0 (7,9 –58,0) нг/мл при септическом шоке (рис. 2). Уровень ПКТ выше 1 нг/мл всегда наводит на мысль о наличии инфекционного очага,

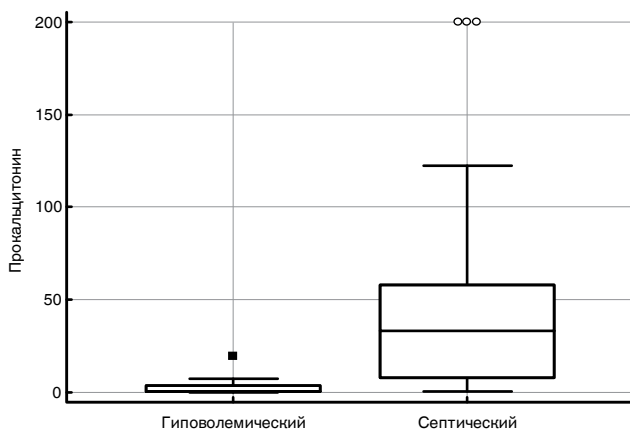


Рис. 2. Сравнение концентрации прокальцитонина в группах пациентов с септическим и гиповолемическим шоком
Fig. 2. Comparison of procalcitonin concentrations in groups of patients with septic and hypovolemic shock

в особенности при панкреатите. Но в нашем исследовании у больных контрольной группы, в том числе с панкреатитом, несмотря на такие значения, а также состояние шока, других признаков инфекции не было. Поэтому мы считаем, что нужно с осторожностью относиться к повышению содержания в крови ПКТ в пределах от 1,0 до 6,45 нг/мл, в особенности при однократном измерении, тем более что в ряде исследований показано повышение уровня ПКТ не только при присоединении инфекции, но и вследствие неспецифической стресс-реакции. В таких случаях для уточнения этиологии шока целесообразно использовать ПАМ, пределы значений которого при септическом и гиповолемическом шоках не пересекаются [5, 16].

Уровень лактата, в противовес ПАМ и ПКТ, не может быть маркером для дифференциальной диагностики септической и несептической причины шока, поскольку значение p при сопоставлении этих двух групп было равным 0,45. Графические данные отражены на рис. 3. То, что содержание лактата отражает динамику любого шока, показано в других многочисленных исследованиях.

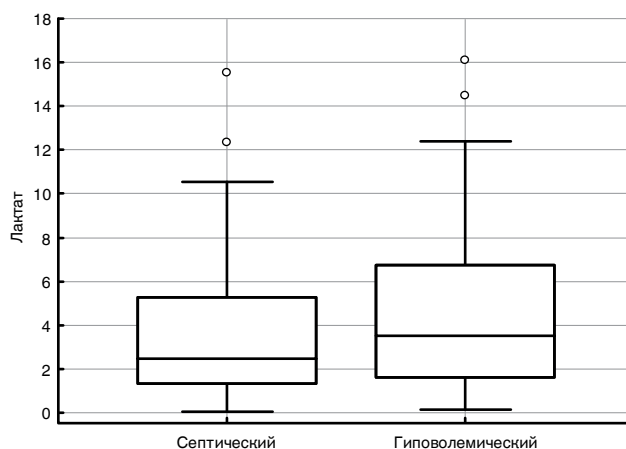


Рис. 3. Сравнение концентрации лактата в группах с септическим и гиповолемическим шоком
Fig. 3. Comparison of lactate concentrations in groups of with septic and hypovolemic shock

Поскольку ПАМ находит широкую сферу применения как маркер неблагоприятного исхода с различными точками отсечения в зависимости от нозологии и разновидности патологических процессов, имеет смысл учесть экономическую целесообразность его применения в клинической практике. Денежные затраты на определение ПАМ (в том числе затраты времени) превышают таковые при исследовании ПКТ примерно в 2 раза. В этой связи определять ПАМ у всех пациентов с очевидной инфекцией и шоком нерационально даже при наличии такой возможности. Мы полагаем, что определение ПАМ полезно в спорных случаях, без явного очага инфекта (например, если в качестве источника инфекции подозревается эндокардит, сосудистый катетер, бактериемия, связанная со слабовирулентным микроорганизмом, и др.). В особенности это

целесообразно при получении анализа на ПКТ с промежуточным значением от 1,0 до 6,4 нг/мл и отсутствии возможности быстрого микробиологического исследования.

Шкалы APACHE-II, SOFA и содержание в крови проадреномедулина. Согласно проведенному ROC-анализу, информационная ценность содержания ПАМ в крови у пациентов с септическим шоком оказалась сравнима со шкалами тяжести органной дисфункции SOFA и общей тяжести состояния APACHE-II. Оптимальными «точками разделения» выживших от умерших оказались значения в 7 баллов и более по SOFA и 17 баллов по APACHE-II при чувствительности от 63% (APACHE-II) до 69% (SOFA). При этом различия по отношению к ПАМ оказались недостоверными. Обе шкалы имели статистическую разницу в сравнении с медианой графика: $p = 0,015$ (SOFA) и $p = 0,013$ (APACHE-II), но не между собой ($p = 0,92$). Содержание в крови ПАМ 4,23 нмоль/л было наилучшим при проведении ROC-исследования (норма 0,4–0,9 нмоль/л) с площадью под кривой 0,71, чувствительностью 67,7% и специфичностью 73,3%, что сопоставимо с прогностической ценностью шкал (рис. 4, табл. 3).

Классические шкалы – APACHE-II и SOFA – уступают ПАМ по ряду позиций. Прежде всего

по трудоемкости и скорости. Так, для вычисления балла APACHE-II требуется определение 12 физиологических параметров, знание сопутствующей патологии и возраста. Помимо трудоемкости выполнения, на это затрачивается немало времени. При калькуляции по шкале SOFA необходимо измерение 6 параметров, что тоже требует затрат времени, хотя и меньших.

Очевидно, что площадь под ROC-кривой в нашем исследовании при ПАМ и ПКТ была близка к указанной в работе G. Elke et al., которые отметили, что она прогрессивно снижалась у ПКТ в ответ на нарастающую тяжесть органной дисфункции [17]. Это значит, по нашему мнению, что увеличение тяжести синдрома полиорганной недостаточности может быть связано с иммуносупрессией и сниженной реактивностью. Однако данное предположение требует проведения специальных исследований.

В нашем исследовании первая смерть при оценке предиктивной способности лактата зарегистрирована при его содержании в крови выше 1,62 ммоль/л. Наличие точки отсечения в пределах референтных значений лактата (до 2 ммоль/л) может свидетельствовать о том, что а) причина смерти наступает от «неинфекционных» причин (тромбоэмболии легочной артерии, инфаркта, инсульта) и б) определение лактата произведено в период развития шока, сопровождающегося этапом накопления лактата и не отражающего его истинной концентрации на микроциркуляторном уровне. Увеличение концентрации лактата в крови более 2 ммоль/л требует времени, и такие его значения являются, с нашей точки зрения, лишь одним из лабораторных признаков тяжести расстройств гемодинамики, отражая наличие гипоперфузии тканей. Ведущими же проявлениями септического шока остаются клинические: гемодинамическая нестабильность и необходимость в вазопрессорах при устраненной гиповолемии при наличии инфекционного очага и отсутствии других причин гипотензии (в том числе медикаментозных). Исследование ПАМ как раз и может быть полезным в ситуациях, когда с клинических позиций оценка причины гипоперфузии и артериальной гипотензии вызывает затруднения.

Ограничения исследования. В нашем исследовании мы оценивали концентрацию биомаркеров в течение 1-х сут пребывания в ОРИТ от клиники развития шока, что не может быть экстраполировано на последующие дни течения сепсиса и требует дальнейшего изучения динамики биомаркеров.

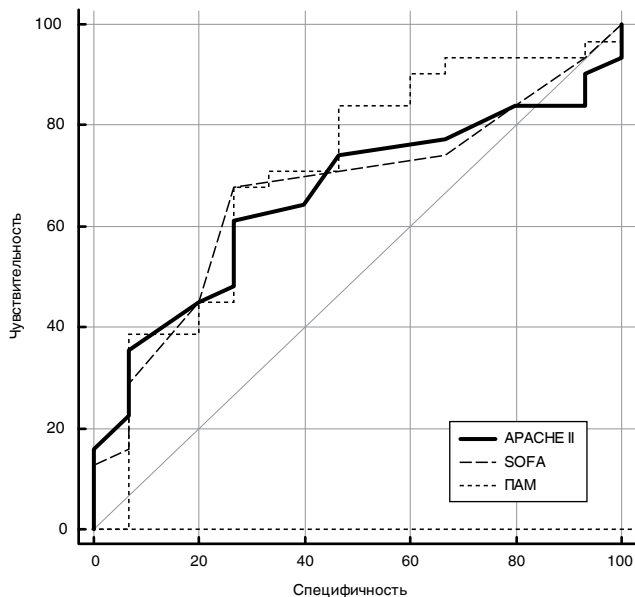


Рис. 4. Кривые ROC-анализа проадреномедулина, шкал APACHE-II и SOFA

Fig. 4. ROC curves of proadrenomedullin, APACHE-II and SOFA scales

Таблица 3. Чувствительность и специфичность в крови проадреномедулина, шкал APACHE-II и SOFA при оптимальной точке разделения и площади под ROC-кривой

Table 3. Sensitivity and specificity of proadrenomedullin blood levels, APACHE-II and SOFA scores at optimal separation point and area under ROC curve

Показатель	Площадь под ROC-кривой	Точка разделения	Чувствительность	Специфичность	p
SOFA, балл	0,69	> 7	69,7	75	0,015
ПАМ, нмоль/л	0,71	> 4,23	67,7	73,3	0,016
APACHE-II, балл	0,69	> 17	63	75	0,013

Заключение

ПАМ может быть использован для дифференциальной диагностики септического с гиповолемическим шоком. Абсолютное значение в отношении диагностики септического шока имеет уровень ПАМ в крови, превышающий 2,9 нмоль/л. ПКТ в диапазоне

значений 1,0–6,45 нг/мл уступает ПАМ по диагностической ценности. В отличие от ПКТ, ПАМ обладает статистически значимой предикацией глобального исхода при септическом шоке наряду с лактатом и шкалами SOFA и APACHE-II, использование которых в практической работе весьма широко, однако более трудоемко, чем определение ПАМ в крови.

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**

1. Малинина Д. А., Шлык И.В., Полушин Ю. С. и др. Особенностью течения тяжелых форм COVID-19 является высокий уровень воспаления, требующий применения дополнительных диагностических технологий для уточнения вызывающей его причины // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 31-38. doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-31-38.
2. Плоткин Л. Л. Рефрактерный септический шок (часть 1) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 77-83. Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-77-83.
3. Ajman S., Singh H., Mishra R. et al. Utility of neutrophil CD 64 and serum TREM in -1 in distinguishing bacterial infection from disease flare in SLE and ANCA associated vasculitis // *Clin. Rheumatol.* – 2019. – Vol. 38. – P. 997–1005. doi: 10.1007/s10067-018-4334-5.
4. Baldira J., Ruiz-Rodriguez J., Wilson D. et al. Biomarkers and clinical scores to aid the identification of disease severity and intensive care requirement following activation of an in-hospital sepsis code // *Ann. Intens. Care.* – 2020. – Vol. 10, № 7. – doi: 10.1186/s13613-020-0625-5.
5. Carrizo G. J., Wu R., Cui X. et al. Adrenomedullin and adreno medullin-binding protein-1 downregulate inflammatory cytokines and attenuate tissue injury after gut ischemia-reperfusion // *Surgery.* – 2007. – Vol. 141. – P. 245–253. doi: 10.1016/j.surg.2006.05.017.
6. Chen Y., Li S. Prognostic value of adrenomedullin in septic patients in the ED // *Am. J. Emerg. Med.* – 2013. – Vol. 31. – P. 1017–1020. doi: 10.1016/j.ajem.2013.03.017.
7. Cicuendez R., Nogales I., Bueno A. et al. Prognostic value of proadrenomedullin in severe sepsis and septic shock is independent of etiology and focus of infection // *Intens. Care Med. Experim.* – 2015. – Vol. 3 (Suppl. 1). – A518. doi: 10.1186/2197-425X-3-S1-A518.
8. Debiante L., Hachem R., Al Wohoush 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. doi: 10.1097/CCM.0000000000000526.
9. Elke G., Bloos F., Wilson D. et al. Identification of developing multiple organ failure in sepsis patients with low or moderate SOFA scores // *Critical Care.* – 2018. – Vol. 22. – P. 147. doi: 10.1186/s13054-018-2084-z.
10. Elke G., Bloos F., Wilson D. et al. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis - a secondary analysis of a large randomized controlled trial // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22. – P. 79. doi: 10.1186/s13054-018-2001-5.
11. Kim S., Hwang S., Kim Y. et al. Procalcitonin as diagnostic marker for sepsis/septic shock in the emergency department; a study based on sepsis-3 definition // *Am. J. Emerg. Med.* – 2019. – Vol. 37, № 2. – P. 272–276. doi: 10.1016/j.ajem.2018.05.047.
12. Labib D., Ray H., Iba W. 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.* – 2014. – Vol. 12. – P. 42 doi: 10.1097/CCM.0000000000000526.
13. Liu V., Escobar G. J., Greene J. D. et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts // *JAMA.* – 2014. – Vol. 312. – P. 90–92. doi: 10.1001/jama.2014.5804.
14. Machado F., Cavalcanti A., Bozza A. et al. The epidemiology in Brazilian ICU SEPSIS Prevalance Assessment Database: an observational study // *Lancet. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17. – P. 1180–1189. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30322-5.
1. Malinina D.A., Shlyk I.V., Polushin Yu.S. et al. The severe course of COVID-19 is characterized by a high level of inflammation which requires the use of additional diagnostic technologies to clarify the cause of it. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 6, pp. 31–38. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-31-38.
2. Plotkin L.L. Refractory septic shock (part 1). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 77–83. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-77-83.
3. Ajman S., Singh H., Mishra R. et al. Utility of neutrophil CD 64 and serum TREM in -1 in distinguishing bacterial infection from disease flare in SLE and ANCA associated vasculitis. *Clin. Rheumatol.*, 2019, vol. 38, pp. 997–1005. doi: 10.1007/s10067-018-4334-5.
4. Baldira J., Ruiz-Rodriguez J., Wilson D. et al. Biomarkers and clinical scores to aid the identification of disease severity and intensive care requirement following activation of an in hospital sepsis code. *Ann. Intens. Care*, 2020, vol. 10, no. 7. doi: 10.1186/s13613-020-0625-5.
5. Carrizo G.J., Wu R., Cui X. et al. Adrenomedullin and adreno medullin-binding protein-1 downregulate inflammatory cytokines and attenuate tissue injury after gut ischemia-reperfusion. *Surgery*, 2007, vol. 141, pp. 245–253. doi: 10.1016/j.surg.2006.05.017.
6. Chen Y., Li S. Prognostic value of adrenomedullin in septic patients in the ED. *Am. J. Emerg. Med.*, 2013, vol. 31, pp. 1017–1020. doi: 10.1016/j.ajem.2013.03.017.
7. Cicuendez R., Nogales I., Bueno A. et al. Prognostic value of proadrenomedullin in severe sepsis and septic shock is independent of etiology and focus of infection. *Intens. Care Med. Experim.*, 2015, vol. 3, suppl. 1, A518. doi: 10.1186/2197-425X-3-S1-A518.
8. Debiante L., Hachem R., Al Wohoush 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. doi: 10.1097/CCM.0000000000000526.
9. Elke G., Bloos F., Wilson D. et al. Identification of developing multiple organ failure in sepsis patients with low or moderate SOFA scores. *Critical Care*, 2018, vol. 22, pp. 147. doi: 10.1186/s13054-018-2084-z.
10. Elke G., Bloos F., Wilson D. et al. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis - a secondary analysis of a large randomized controlled trial. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, pp. 79. doi: 10.1186/s13054-018-2001-5.
11. Kim S., Hwang S., Kim Y. et al. Procalcitonin as diagnostic marker for sepsis/septic shock in the emergency department; a study based on sepsis-3 definition. *Am. J. Emerg. Med.*, 2019, vol. 37, no. 2, pp. 272–276. doi: 10.1016/j.ajem.2018.05.047.
12. Labib D., Ray H., Iba W. 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*, 2014, vol. 12, pp. 42. doi: 10.1097/CCM.0000000000000526.
13. Liu V., Escobar G.J., Greene J.D. et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA*, 2014, vol. 312, pp. 90–92. doi: 10.1001/jama.2014.5804.
14. Machado F., Cavalcanti A., Bozza A. et al. The epidemiology in Brazilian ICU SEPSIS Prevalance Assessment Database: an observational study. *Lancet Infect. Dis.*, 2017, vol. 17, pp. 1180–1189. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30322-5.

15. Muller-Radetzky H. C., Will D., Hellwig K. et al. Mechanical ventilation drives pneumococcal pneumonia into lung injury and sepsis in mice: protection adrenomedullin // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18. – R73. doi: 10.1186/cc13830.
16. Nikamura Y., Hoshino K., Kiyomi F. et al. Comparison of accuracy of presepsin and procalcitonin in diagnosing sepsis in patients with acute kidney injury // *Clin. Chine Acta.* – 2019. – Vol. 490. – P. 200–206. doi: 10.1016/j.cca.2018.09.013.
17. Pierracos Ch., Belisarius D., Bisdorff M. et al. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24. – P. 287. doi: 10.1186/s13054-020-02993-5.
18. Rhodes A., Evans I., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2016 // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 3. – P. 486–452. doi: 10.1097/CCM.0000000000002255.
19. Saeed K., Wilson D. C., Bloos F. et al. The early identification of disease progression in patients with suspected infection presenting to the emergency department: a multicenter derivation and validation study // *Crit. Care.* – 2019. – Vol. 23. – P. 40. doi: 10.1186/s13054-019-2329-5.
20. Seymour Ch., Liu V., Ivashyna T. et al. Assessment clinical criteria for sepsis for the Third International Consensus Definition for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 762–764. doi: 10.1001/jama.2016.0288.
21. Shankar-Hari M., Phillips G. S., Levy M. L. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 775–787. doi: 10.1001/jama.2016.0289.
22. Sheutz P., Wurz Y., Sager R. et al. Effect of Procalcitonin – guid therapy antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infection: a patient level meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 18. – P. 95–107. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30592-3.
23. Singer M., Deutschland C. S., Seymour C. W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
15. Muller-Radetzky H.C., Will D., Hellwig K. et al. Mechanical ventilation drives pneumococcal pneumonia into lung injury and sepsis in mice: protection adrenomedullin. *Crit. Care*, 2014, vol. 18, R73. doi: 10.1186/cc13830.
16. Nikamura Y., Hoshino K., Kiyomi F. et al. Comparison of accuracy of presepsin and procalcitonin in diagnosing sepsis in patients with acute kidney injury. *Clin. Chine Acta*, 2019, vol. 490, pp. 200–206. doi: 10.1016/j.cca.2018.09.013.
17. Pierracos Ch., Belisarius D., Bisdorff M. et al. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, pp. 287. doi: 10.1186/s13054-020-02993-5.
18. Rhodes A., Evans I., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2016. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, no. 3, pp. 486–452. doi: 10.1097/CCM.0000000000002255.
19. Saeed K., Wilson D.C., Bloos F. et al. The early identification of disease progression in patients with suspected infection presenting to the emergency department: a multicenter derivation and validation study. *Crit. Care*, 2019, vol. 23, pp. 40. doi: 10.1186/s13054-019-2329-5.
20. Seymour Ch., Liu V., Ivashyna T. et al. Assessment clinical criteria for sepsis for the Third International Consensus Definition for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 762–764. doi: 10.1001/jama.2016.0288.
21. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 775–787. doi: 10.1001/jama.2016.0289.
22. Sheutz P., Wurz Y., Sager R. et al. Effect of Procalcitonin – guid therapy antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infection: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2018, vol. 18, pp. 95–107. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30592-3.
23. Singer M., Deutschland C.S., Seymour C.W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»,
620028, Свердловская область, г. Екатеринбург,
ул. Репина, д. 3.
Тел.: +7 (343) 214–86–71.

Руднов Владимир Александрович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой анестезиологии, реаниматологии и токсикологии.
E-mail vrudnov@mail.ru

Молдованов Андрей Владимирович
ассистент кафедры анестезиологии,
реаниматологии и токсикологии.
E-mail: moldovanovandrey@mail.ru

ГАУЗ «Городская клиническая больница города
Екатеринбурга № 40»,
620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189.
Тел.: +7 (343) 240-09-91.

Астафьева Мария Николаевна
врач отделения анестезиологии и реанимации № 5.
E-mail: mariaastafyeva@gmail.com

Багин Владимир Анатольевич
кандидат медицинских наук, доцент, заведующий
отделением анестезиологии и реанимации № 5.
E-mail: mariaastafyeva@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ural State Medical University,
3, Repina St.,
Yekaterinburg,
Svedlovsk Region, 620028
Phone: +7 (343) 214–86–71.

Vladimir A. Rudnov
Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology,
Intensive Care and Toxicology Department.
Email vrudnov@mail.ru

Andrey V. Moldovanov
Assistant of Anesthesiology,
Intensive Care and Toxicology Department.
Email: moldovanovandrey@mail.ru

City Clinical Hospital No. 40,
189, Volgogradskaya St.,
Yekaterinburg, 620102.
Phone: +7 (343) 240-09-91.

Maria N. Astafieva
Physician in Anesthesiology and Intensive Care Department no. 5.
Email: mariaastafyeva@gmail.com

Vladimir A. Bagin
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 5.
Email: mariaastafyeva@gmail.com

ГАОУЗ СО «Клинико-диагностический центр»,
620144, г. Екатеринбург, ул. 8 Марта, д. 78В.
Тел.: +7 (343) 205-82-57.

Перевалова Елена Юрьевна

врач.

E-mail: dcd.mic@mail.ru

Розанова Софья Марковна

кандидат биологических наук,
заведующая лабораторией микробиологии.

E-mail dcd.mic@mail.ru

City Center for Laboratory Diagnostics,
78V, the 8th of March St., Yekaterinburg, 620144.
Phone: +7 (343) 205-82-57.

Elena Yu. Perevalova

Physician.

Email: dcd.mic@mail.ru

Sofya M. Rozanova

Candidate of Biological Sciences,
Head of Microbiology Laboratory.

Email dcd.mic@mail.ru