

# Прогностическое значение проадреномедуллина у больных с COVID-19

А.А. Астаповский<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7430-3341>, a.astapovskii@gmail.com

В.Н. Дроздов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>, vndrozdv@yandex.ru

Е.В. Ших<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, chih@mail.ru

Н.Б. Лазарева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, natalia.lazareva@gmail.com

С.Ю. Сереброва<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>, svetasurebrova@mail.ru

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

## Резюме

**Введение.** В условиях пандемии необходимо быстро и точно стратифицировать пациентов на группы, исходя из тяжести их состояния и прогностического риска. Для этих целей можно использовать некоторые доступные биомаркеры, например проадреномедуллин.

**Цель исследования.** Определить предикторную ценность среднерегионарного проадреномедуллина (про-АДМ) в сопоставлении с рутинными клинико-лабораторными показателями у больных новой коронавирусной инфекцией.

**Материалы и методы.** В исследование включено 140 пациентов, которые были госпитализированы с диагнозом «внебольничная пневмония» на фоне COVID-19. Уровень про-АДМ определялся на первые и третьи сутки госпитализации методом ИФА. В соответствии с исходом заболевания пациенты были разделены на две группы: выписанные с выздоровлением или улучшением ( $n = 110$ ; 78; 6%) и умершие во время пребывания в стационаре ( $n = 30$ ; 21; 4%).

**Результаты.** Наибольшей прогностической ценностью как предиктор неблагоприятного исхода обладал про-АДМ на 1-е сут.: AUC ROC 0,72, 95% ДИ (0,57–0,84), чувствительность – 79,2%, специфичность – 62,9% и на 3-и сут.: AUC ROC 0,98, 95% ДИ (0,86–1,0), чувствительность – 100%, специфичность – 95,6%. Результаты ROC-анализа для С-реактивного белка: AUC ROC 0,55, 95% ДИ (0,41–0,77), чувствительность – 73,3%, специфичность – 45,6%; для прокальцитонина: AUC ROC 0,62, 95% ДИ (0,49–0,73), чувствительность – 80%, специфичность – 48,2%. Относительный риск неблагоприятного исхода при уровне про-АДМ > 500 пмоль/л составляет 2,3, 95% ДИ (1,23–4,32), а при уровне про-АДМ > 700 составляет 8,5, 95% ДИ (4,83–14,94),  $p < 0,001$ .

**Выводы.** По сравнению с С-реактивным белком и прокальцитонином среднерегионарный проадреномедуллин обладает наибольшей прогностической ценностью как предиктор летального исхода у пациентов с COVID-19.

**Ключевые слова:** проадреномедуллин, коронавирус, COVID-19, биомаркер, эндотелиальная дисфункция

**Для цитирования:** Астаповский А.А., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Лазарева Н.Б., Сереброва С.Ю. Прогностическое значение проадреномедуллина у больных с COVID-19. *Медицинский совет.* 2022;16(14):200–205. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-200-205>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Prognostic value of proadrenomedullin in patients with COVID-19

Alexandr A. Astapovskii<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7430-3341>, a.astapovskii@gmail.com

Vladimir N. Drozdov<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>, vndrozdv@yandex.ru

Evgenia V. Shikh<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, chih@mail.ru

Natalia B. Lazareva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, natalia.lazareva@gmail.com

Svetlana Yu. Serebrova<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>, svetasurebrova@mail.ru

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Scientific Center for Expertise of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Blvd., Moscow, 127051, Russia

## Abstract

**Introduction.** In the context of a pandemic, it is necessary to quickly and accurately stratify patients into groups based on the severity of their condition and prognostic risk. For these purposes, some available biomarkers, such as proadrenomedullin, can be used.

**Objective.** To determine the prognostic value of regional mean proadrenomedullin (pro-ADM) in comparison with routine clinical and laboratory parameters in patients with a new coronavirus infection COVID-19.

**Materials and methods.** The study included 140 patients who were hospitalized with a diagnosis of community-acquired pneumonia on the background of COVID-19. The level of pro-ADM was determined on the first and third days of hospitalization

by ELISA. In accordance with the outcome of the disease, patients were divided into two groups: those discharged with recovery or improvement ( $n = 110, 78, 6\%$ ) and those who died during their stay in the hospital ( $n = 30, 21, 4\%$ ).

**Results.** Pro-ADM had the highest prognostic value as a predictor of adverse outcome on day 1 AUC ROC 0.72 95% CI (0.57–0.84) sensitivity 79.2%, specificity 62.9% and on day 3 AUC ROC 0.98 95% CI (0.86–1.0) sensitivity 100%, specificity 95.6%. ROC analysis results for C-reactive protein AUC ROC 0.55 95% CI (0.41–0.77), sensitivity 73.3%, specificity 45.6%; procalcitonin AUC ROC 0.62 95% CI (0.49–0.73), sensitivity 80%, specificity 48.2%. The relative risk of a poor outcome for a proADM level  $> 500$  pmol/L is 2.3 95% CI (1.23–4.32), and for a proADM level  $> 700$  it is 8.5 95% CI (4.83–14.94)  $p < 0.001$ .

**Conclusions.** Compared to C-reactive protein and procalcitonin, regional mean proadrenomedullin has the highest predictive value as a predictor of death in patients with COVID-19.

**Keywords:** proadrenomedullin, coronavirus, COVID-19, biomarker, endothelial dysfunction

**For citation:** Astapovskii A.A., Drozdov V.N., Shikh E.V., Lazareva N.B., Serebrova S.Yu. Prognostic value of proadrenomedullin in patients with COVID-19. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(14):200–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-200-205>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция, вызываемая SARS-CoV-2, к марту 2022 г. поразила более 400 млн человек во всем мире, из которых умерло более 6 млн<sup>1</sup>.

Такая высокая летальность при COVID-19 связана с прогрессирующей полиорганной недостаточностью, вызванной прямой токсичностью вируса, повреждением эндотелиальных клеток с последующим развитием эндотелиита и тромбозов, нарушением регуляции иммунного ответа и, возможно, нарушением регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [1, 2].

Помимо защитных и профилактических мер, направленных на сокращение и сдерживание крупномасштабных вспышек заболеваемости, необходимо быстро и точно стратифицировать пациентов на группы, исходя из тяжести их состояния и прогностического риска. Особенно это актуально в условиях быстро нарастающего количества больных, чтобы грамотно распределить все имеющиеся ресурсы здравоохранения и оказать необходимую медицинскую помощь.

С этой целью широко и успешно используются различные прогностические шкалы и биомаркеры. Например, у пациентов с COVID-19 наблюдалась связь между уровнем различных маркеров воспаления, коагуляцией, органной дисфункцией и риском летального исхода [3, 4]. Тем не менее результаты обсервационных исследований и метаанализов противоречивы, а надежные биомаркеры для ранней стратификации пациентов с COVID-19 еще не определены. Стоит отметить, что выявление пациента с высоким риском летального исхода может способствовать более тщательному мониторингу и ранней интенсификации лечения. Кроме того, исследование новых биомаркеров может пролить свет на патофизиологию COVID-19 и его осложнений.

Поскольку вызванная вирусом эндотелиальная дисфункция, возможно, является значимым фактором, способствующим развитию COVID-19 и определяющим тяжесть течения, недавно была подчеркнута необходимость оценки роли адреномедулина (АДМ) [5].

Адреномедулин является многофункциональным пептидом, выделенным японскими учеными в 1993 г. из феохромоцитомы человека [6]. По прошествии времени было обнаружено, что он широко распространен в различных органах и тканях, обладает рядом биологических свойств, играет роль в поддержании целостности эндотелия сосудов, обладает мощным сосудорасширяющим действием, а также участвует в иммуномодуляции и регуляции обмена веществ [7]. Уровень адреномедулина достоверно повышается при различных заболеваниях (кардиологических, инфекционных и т. д.), что дает возможность использовать его в качестве биомаркера, причем раннего, с диагностическими и прогностическими целями [8, 9].

Измерить адреномедулин в плазме крови затруднительно ввиду его короткого периода полувыведения (около 22 мин), а также за счет быстрого разложения протеазами и связывания со специфическим белком в плазме крови. Решить проблему количественной оценки можно путем измерения концентрации среднерегионарного фрагмента молекулы проадреномедулина (про-АДМ). Данная молекула представляет собой более стабильное соединение, чем адреномедулин, имеет более длительный период полувыведения, не подвергается расщеплению протеазами и отщепляется от молекулы предшественника адреномедулина в соотношении 1:1 [10].

Ранее опубликованные исследования продемонстрировали, что про-АДМ достаточно точно прогнозирует неблагоприятные исходы у пациентов с сепсисом, инфекциями, поражающими дыхательную и мочевыводящую системы [11, 12].

**Цель исследования** – определить предикторную ценность про-АДМ и сравнить ее с другими клинико-лабораторными показателями у пациентов с COVID-19.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное одноцентровое исследование было последовательно включено 140 пациентов старше 18 лет, госпитализированных с диагнозом «новая коронавирусная инфекция» в ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №4 Департамента здравоохранения города Москвы»

<sup>1</sup> <https://covid19.who.int/>.

в период с июня по сентябрь 2021 г. Работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и одобрена локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (протокол №01-21 от 22.01.2021 г.).

У всех пациентов новая коронавирусная инфекция была подтверждена положительным результатом исследования мазков на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР. Лечение проводилось согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021)»<sup>2</sup>. При госпитализации для первичной оценки тяжести состояния пациентов использовалась шкала NEWS (National Early Warning Score). Взятие крови для определения концентрации про-ADM производилось на 1-е и 3-и сутки госпитализации. Критериями включения в исследование являлись: подписанное информированное согласие, возраст от 18 лет и старше, подтвержденная методом ПЦР коронавирусная инфекция, наличие очаговых изменений в легких по данным компьютерной томографии. Критерии невключения: возраст младше 18 лет, отсутствие подписанного информированного согласия, отрицательный результат ПЦР, наличие бактериальной инфекции, тяжелое состояние пациента на момент поступления. В зависимости от исхода заболевания все больные, включенные в исследование, были разделены на две группы: выписанные с выздоровлением или улучшением ( $n = 110$ ) и умершие во время пребывания в стационаре ( $n = 30$ ). Сбор данных для статистической обработки проводился из электронных медицинских карт и лабораторных информационных систем. Образцы венозной крови для измерения про-ADM были собраны в пробирки с ЭДТА в первые сутки госпитализации. Полученные образцы центрифугировали в течение 10 мин, а затем полученную плазму замораживали и хранили при  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  до тестирования. Концентрацию про-ADM в предварительно размороженных образцах плазмы измеряли методом ИФА, используя коммерческий набор Human MR pro-ADM (Mid-regional proadrenomedullin) ELISA Kit, производитель FineTest<sup>®</sup>, чувствительностью  $0,469\text{ пмоль/мл}$ .

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Medcalc<sup>®</sup>, версия 19.8. Для проверки гипотезы о нормальности распределения использовался критерий Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении результаты представлялись в виде среднего значения ( $M$ ) и среднего квадратичного отклонения ( $s$ ). При отсутствии нормального распределения данные представлены в виде медианы ( $Mo$ ), минимального ( $min$ ) и максимального ( $max$ ) значений. При сравнении данных использован U-тест Манна – Уитни, Пирсона. Для парных выборок – тест Уилкоксона. Для выявления прогностической ценности исследован-

ных предикторов использовался ROC-анализ. Определяли следующие параметры: AUC ROC (area under ROC) – площадь под характеристической кривой (характеризует диагностическую и прогностическую ценность показателя:  $0,9-1$  – отличная;  $0,8-0,9$  – очень хорошая;  $0,7-0,8$  – хорошая;  $0,6-0,7$  – средняя;  $0,6$  и менее – неудовлетворительная), доверительный интервал (ДИ), чувствительность и специфичность предиктора при соответствующих точках отсечения (cut-off). Значения  $p < 0,05$  приняты статистически значимыми.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-демографические данные и маркеры воспалительного ответа исследованных пациентов представлены в *табл. 1* и *2* соответственно. Группы статистически значимо не различались по полу, коморбидности, температуре тела, уровню сатурации, уровню С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонину (ПКТ). Умершие пациенты на момент включения в исследование имели статистически значимо больший возраст, более продолжительное время госпитализации, большее количество баллов по шкале NEWS, более тяжелую степень поражения легких по данным компьютерной томографии, более высокие уровни лейкоцитов  $5,3 (4,7-6,4) \times 10^9/\text{л}$  в группе

● **Таблица 1.** Клинико-демографические данные пациентов с COVID-19

● **Table 1.** Medical and demographic characteristics of patients with COVID-19

Показатель	Выжившие	Умерли	p
Количество больных, n (%)	110 (78,6)	30 (21,4)	
Возраст, годы Mo (min; max)	66 (35–91)	76 (63–93)	<0,0001
Пол			
Мужчины	38	10	0,9017
Женщины	72	20	
Койко-день Mo (min; max)	6 (3–14)	17 (7–35)	<0,05
Степень поражения легких по данным КТ ОГК			
От 0 до 25% (КТ-1)	56 (50,9%)	0 (0%)	<0,0001
От 25 до 50% (КТ-2)	45 (40,9%)	4 (13,3%)	<0,005
От 50 до 75% (КТ-3)	9 (8,2%)	19 (63,3%)	<0,0001
От 75% и выше (КТ-4)	0 (0%)	7 (23,4%)	<0,0001
Температура тела, 1-е сут., C Mo (min; max)	38,1 (37,8–38,4)	38,0 (37,8–38,2)	>0,05
SpO <sub>2</sub> , 1-е сут., % Mo (min; max)	93 (82–97)	89 (78–93)	>0,05
NEWS Mo (min; max)	2 (0–6)	5 (3–8)	<0,0001

КТ – компьютерная томография органов грудной клетки; SpO<sub>2</sub> – насыщение гемоглобина кислородом.

<sup>2</sup> [https://xn--80aesfpebagmflbc0a.xn--p1ai/ai/doc/872/attach/Bmr\\_COVID-19\\_compressed.pdf](https://xn--80aesfpebagmflbc0a.xn--p1ai/ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf).

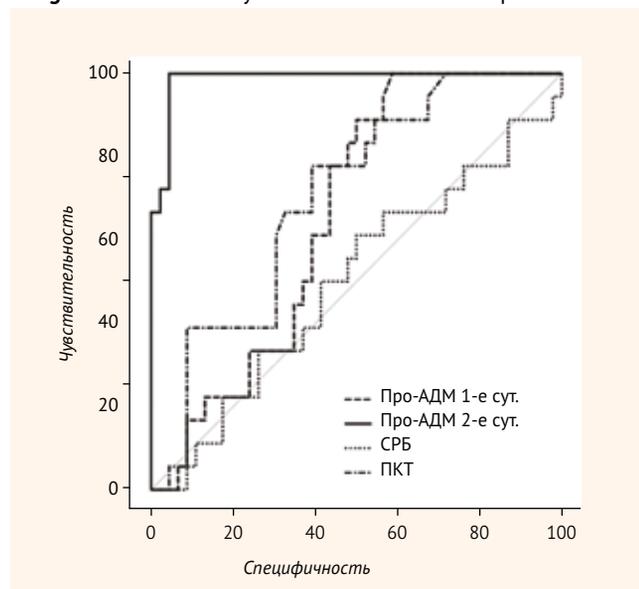
● **Таблица 2.** Маркеры воспалительного ответа у пациентов с COVID-19

● **Table 2.** Inflammatory response markers in patients with COVID-19

Показатель	Выжившие	Умершие	p
СРБ, 1-е сут., мг/л Мо (min; max)	37,5 (20,2–57,8)	25,6 (14,3–59,1)	0,505
ПКТ, 1-е сут., нг/мл, Мо (min; max)	0,079 (0,054–0,0104)	0,092 (0,077–0,22)	0,156
Про-АДМ, 1-е сут., пмоль/л Мо (min; max)	492,6 (352,9–712,2)	828,6 (586,4–1184,6)	0,02
Про-АДМ, 3-и сут., пмоль/л Мо (min; max)	270,7 (155,06–427,1)	1855,2 (1078,4–2596,5)	<0,0001

СРБ – С-реактивный белок, ПКТ – прокальцитонин, про-АДМ – среднерегионарный проадреномедуллин.

● **Рисунок.** ROC-анализ предикторов неблагоприятного исхода  
● **Figure.** The ROC analysis for adverse outcome prediction



Про-АДМ – среднерегионарный проадреномедуллин, СРБ – С-реактивный белок, ПКТ – прокальцитонин.

● **Таблица 3.** Результаты ROC-анализа предикторов неблагоприятного исхода

● **Table 3.** Results of the ROC curve analysis for adverse outcome prediction

Показатель	Cut-off	AUC ROC (95% ДИ)	Чувствительность, %	Специфичность, %	p
про-АДМ, 1-е сут., пмоль/л	>500	0,72 (0,57–0,84)	79,2%	62,9%	0,004
про-АДМ, 3-и сут., пмоль/л	>700	0,98 (0,92–1,00)	100	95,65	<0,0001
СРБ, 1-е сут., мг/л	>45	0,55 (0,41–0,77)	73,3	45,6	0,48
ПКТ, 1-е сут., нг/мл	>0,07	0,62 (0,49–0,73)	80%	48,2%	0,14

про-АДМ – среднерегионарный проадреномедуллин, СРБ – С-реактивный белок, ПКТ – прокальцитонин.

выписанных и 11,4 (6,2–15,5) × 10<sup>9</sup>/л в группе умерших, высокие уровни нейтрофилов – 72,6 (68–76,9)% в группе выписанных и 80,9 (73,6–88,6)% в группе умерших, а также более высокий уровень про-АДМ.

На рисунке и в табл. 3 представлены результаты ROC-анализа предикторов госпитальной летальности.

Из представленных данных следует, что про-АДМ, по сравнению с другими маркерами воспалительного ответа, обладает наибольшей площадью под характеристической кривой для данного биомаркера на 1-е сут. госпитализации: AUC ROC 0,72, 95% ДИ (0,57–0,84), чувствительность – 79,2%, специфичность – 62,9% при cut-off > 500 пмоль/л и на 3-и сут. госпитализации: AUC ROC 0,98, 95% ДИ (0,86–1,0), чувствительность – 100%, специфичность – 95,6% при cut-off > 700 пмоль/л. Относительный риск неблагоприятного исхода при уровне про-АДМ > 500 пмоль/л составляет 2,3, 95% ДИ (1,23–4,32), а при уровне про-АДМ > 700 составляет 8,5, 95% ДИ (4,83–14,94) p < 0,001.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наше проспективное исследование с участием пациентов с подтвержденным COVID-19 было направлено на установление прогностической способности про-АДМ прогнозировать внутрибольничную летальность.

Было обнаружено, что уровень про-АДМ у умерших пациентов был достоверно выше в 6,8 раза в сравнении с выжившими (p < 0,005), а полученные данные демонстрируют высокую прогностическую ценность про-АДМ, позволяющую исключить внутрибольничную летальность при уровне про-АДМ < 700 пмоль/л.

Поиск оптимального биомаркера, способного рано и точно идентифицировать пациентов с высоким риском развития неблагоприятного исхода, будь то ухудшение состояния или смерть, всегда был проблемой. В эпоху пандемии этот поиск стал особенно актуальным ввиду того, что системы здравоохранения многих стран столкнулись с быстрым ростом количества пациентов, подлежащих госпитализации, и появилась необходимость их ранней и точной стратификации. В условиях пандемии ограниченность ресурсов стационара особенно выражена, поэтому необходимо еще на этапе госпитализации точно стратифицировать пациентов по группам риска, чтобы была возможность сохранить свободные места для оказания помощи наиболее тяжелым группам пациентов. Такая сортировка позволит выбрать наиболее оптимальный и безопасный уровень оказания медицинской помощи от амбулаторного лечения до госпитализации, в т. ч. в отделении интенсивной терапии. Именно поэтому на поиск наиболее надежных прогностических инструментов направлены ряд современных исследований. Раннее определение группы риска у пациентов с COVID-19 и вместе с этим уровень оказания медицинской помощи имеют решающее значение для снижения летальности таких больных.

На сегодняшний день оценивается роль различных биомаркеров при COVID-19, в т. ч. и про-АДМ [13]. При COVID-19 было обнаружено, что экспрессия РНК адрено-

медуллина в цельной крови выше, чем при других вирусных респираторных инфекциях, и, кроме того, она значительно увеличивается при тяжелом течении заболевания [14]. Вероятно, это связано с тем, что у пациентов с COVID-19 наблюдается эндотелиальная дисфункция, которая приводит к развитию коагулопатии, эндотелиопатии с последующим развитием тромбозов и органной недостаточности [15]. Именно по этой причине про-ADM имеет большие перспективы стать прогностическим биомаркером при COVID-19, поскольку он играет ключевую роль в снижении сосудистой проницаемости, способствует сохранению целостности эндотелия [16].

про-ADM давно исследуется в качестве прогностического маркера, особенно при бактериальных инфекциях. Например, в 2006 г. было продемонстрировано, что его уровень достоверно выше у пациентов с неблагоприятным исходом при внебольничной пневмонии, чего не было отмечено для С-реактивного белка [17]. В другом исследовании про-ADM также продемонстрировал лучшую прогностическую способность по сравнению с СРБ и ПКТ у пациентов с сепсисом. Дополнительно в том же исследовании было показано, что про-ADM был единственным из всех биомаркеров, который прогнозирует риск летального исхода, даже несмотря на низкие баллы по шкале SOFA, что может говорить о том, что даже прогностические шкалы, которые оценивают несколько параметров, не идеальны [18].

Еще в одном исследовании сравнивали прогностическую ценность различных биомаркеров, в т. ч. проадреномедуллина, СРБ и ПКТ у пациентов с COVID-19, находящихся в условиях реанимации. Было отмечено, что проадреномедуллин, по сравнению с СРБ и ПКТ, обладал

большой прогностической ценностью [19]. В своем исследовании мы отметили схожую закономерность. По-видимому, это связано с тем, что проадреномедуллин, в отличие от СРБ и ПКТ, лучше отражает степень развития эндотелиальной дисфункции, которая напрямую связана с тяжестью течения инфекции и летальностью.

Кроме того, про-ADM можно использовать не только как прогностический маркер. Измеряя его в динамике, можно судить об эффективности проводимой антибиотикотерапии, что позволяет раньше отменять антибактериальные препараты, тем самым проводя профилактику развития антибиотикорезистентности [20].

## ВЫВОДЫ

Измерение биомаркеров, в частности про-ADM, у пациентов с COVID-19 в первые сутки после госпитализации позволяет на ранних этапах выявлять лиц с повышенным риском развития неблагоприятных исходов, что дает возможность правильно выбрать уровень и объем оказания медицинской помощи, а также сбалансировать нагрузку на стационарное звено. Кроме того, измерение биомаркеров в динамике может помочь врачу принимать решение о ранней выписке пациента или об отмене антибактериальной терапии.

По сравнению с С-реактивным белком и прокальцитонином, среднерегионарный проадреномедуллин обладает наибольшей прогностической ценностью как предиктор летального исхода у пациентов с COVID-19. 

Поступила / Received 16.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2022

Принята в печать / Accepted 17.06.2022

## Список литературы / References

- Li R., Pei S., Chen B., Song Y., Zhang T., Yang W., Shaman J. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*. 2020;368(6490):489–493. <https://doi.org/10.1126/science.abb3221>.
- Gupta A., Madhavan M., Sehgal K., Nair N., Mahajan S., Sehrawat T. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>.
- Qiu P., Zhou Y., Wang F., Wang H., Zhang M., Pan X. et al. Clinical characteristics, laboratory outcome characteristics, comorbidities, and complications of related COVID-19 deceased: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(9):1869–1878. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01664-3>.
- Shi C., Wang L., Ye J., Gu Z., Wang S., Xia J. et al. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):663. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06369-0>.
- Wilson D., Schefold J., Baldirà J., Spinetti T., Saeed K., Elke G. Adrenomedullin in COVID-19 induced endotheliitis. *Crit Care*. 2020;24(1):411. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03151-7>.
- Schönauer R., Els-Heindl S., Beck-Sickingher A. Adrenomedullin – new perspectives of a potent peptide hormone. *J Pept Sci*. 2017;23(7–8):472–485. <https://doi.org/10.1002/psc.2953>.
- Cheung B.M., Tang F. Adrenomedullin: Exciting New Horizons. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2012;6(1):4–17. <https://doi.org/10.2174/187221412799015263>.
- Kato J., Kobayashi K., Etoh T., Tanaka M., Kitamura K., Imamura T. et al. Plasma adrenomedullin concentration in patients with heart failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(1):180–183. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.1.8550749>.
- Spoto S., Fogolari M., De Florio L., Minieri M., Vicino G., Legramante J. et al. Procalcitonin and MR-proAdrenomedullin combination in the etiological diagnosis and prognosis of sepsis and septic shock. *Microb Pathog*. 2019;137:103763. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103763>.
- Morgenthaler N., Struck J., Alonso C., Bergmann A. Measurement of Midregional Proadrenomedullin in Plasma with an Immunoluminometric Assay. *Clin Chem*. 2005;51(10):1823–1829. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.051110>.
- Legramante J., Mastropasqua M., Susi B., Porzio O., Mazza M., Miranda Agrippino G. et al. Prognostic performance of MR-pro-adrenomedullin in patients with community acquired pneumonia in the Emergency Department compared to clinical severity scores PSI and CURB. *PLoS ONE*. 2017;12(11):e0187702. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187702>.
- Stalenhoef J., van Nieuwkoop C., Wilson D., van der Starre W., Delfos N., Leyten E. et al. Biomarker guided triage can reduce hospitalization rate in community acquired febrile urinary tract infection. *J Infect*. 2018;77(1):18–24. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.05.007>.
- Bivona G., Agnello L., Ciaccio M. Biomarkers for Prognosis and Treatment Response in COVID-19 Patients. *Ann Lab Med*. 2021;41(6):540–548. <https://doi.org/10.3343/alm.2021.41.6.540>.
- Hupf J., Mustruph J., Hanses F., Evert K., Maier L., Jungbauer C. RNA-expression of adrenomedullin is increased in patients with severe COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):527. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03246-1>.
- Gu S., Tyagi T., Jain K., Gu V., Lee S., Hwa J. et al. Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol*. 2020;18(3):194–209. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00469-1>.
- Spoto S., Agrò F., Sambuco F., Travaglio F., Valeriani E., Fogolari M. et al. High value of mid-regional proadrenomedullin in COVID-19: A marker of widespread endothelial damage, disease severity, and mortality. *J Med Virol*. 2021;93(5):2820–2827. <https://doi.org/10.1002/jmv.26676>.
- Christ-Crain M., Morgenthaler N., Stolz D., Müller C., Bingisser R., Harbarth S. et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. *Crit Care*. 2006;10(3):R96. <https://doi.org/10.1186/cc4955>.

18. Mebazaa A., Geven C., Hollinger A., Wittebole X., Chousterman B., Blet A. et al. Circulating adrenomedullin estimates survival and reversibility of organ failure in sepsis: the prospective observational multinational Adrenomedullin and Outcome in Sepsis and Septic Shock-1 (AdrenOSS-1) study. *Crit Care*. 2018;22(1):354. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2243-2>.
19. Montrucchio G., Sales G., Rumbolo F., Palmesino F., Fanelli V., Urbino R. et al. Effectiveness of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) as prognostic marker in COVID-19 critically ill patients: An observational prospective study. *PLoS ONE*. 2021;16(2):e0246771. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246771>.
20. Angeletti S., Spoto S., Fogolari M., Cortigiani M., Fioravanti M., De Florio L. et al. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin (PCT) and MR-pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in bacterial infections. *APMIS*. 2015;123(9):740–748. <https://doi.org/10.1111/apm.12406>.

#### **Информация об авторах:**

**Астаповский Александр Алексеевич**, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [al.astapovskii@gmail.com](mailto:al.astapovskii@gmail.com)

**Дроздов Владимир Николаевич**, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [vndrozdov@yandex.ru](mailto:vndrozdov@yandex.ru)

**Ших Евгения Валерьевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [chih@mail.ru](mailto:chih@mail.ru)

**Лазарева Наталья Борисовна**, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [natalia.lazareva@gmail.com](mailto:natalia.lazareva@gmail.com)

**Сереброва Светлана Юрьевна**, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; главный научный сотрудник, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; [svetaserebrova@mail.ru](mailto:svetaserebrova@mail.ru)

#### **Information about the authors:**

**Alexandr A. Astapovskii**, Postgraduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [al.astapovskii@gmail.com](mailto:al.astapovskii@gmail.com)

**Vladimir N. Drozdov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [vndrozdov@yandex.ru](mailto:vndrozdov@yandex.ru)

**Evgenia V. Shikh**, Dr. Sci. (Med.), Chair of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Director of the Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [chih@mail.ru](mailto:chih@mail.ru)

**Natalia B. Lazareva**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [natalia.lazareva@gmail.com](mailto:natalia.lazareva@gmail.com)

**Svetlana Yu. Serebrova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Scientific Center of Expertise of Medical Devices, 8, Bldg. 2, Petrovsky Blvd., Moscow, 127051, Russia; [svetaserebrova@mail.ru](mailto:svetaserebrova@mail.ru)